

---

## Intérêt thérapeutique du miel dans le traitement des plaies de la partie distale du membre chez le cheval

**Auteur :** Malandain, Arold

**Promoteur(s) :** Serteyn, Didier

**Faculté :** Faculté de Médecine Vétérinaire

**Diplôme :** Master en médecine vétérinaire

**Année académique :** 2020-2021

**URI/URL :** <http://hdl.handle.net/2268.2/12322>

---

### *Avertissement à l'attention des usagers :*

*Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.*

*Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.*

---

# **Intérêt thérapeutique du miel dans le traitement des plaies de la partie distale du membre chez le cheval**

## ***Therapeutic value of honey in the treatment of wounds of the distal aspect of the limb in horses***

**Arold MALANDAIN**

Tuteur : Professeur Serteyn Didier

Travail de fin d'études

présenté en vue de l'obtention du grade  
de Médecin Vétérinaire

**ANNÉE ACADÉMIQUE 2020/2021**

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

# **Intérêt thérapeutique du miel dans le traitement des plaies de la partie distale du membre chez le cheval**

## **OBJECTIF DU TRAVAIL**

Établir une revue de la littérature scientifique dressant un constat des connaissances actuelles sur le rôle que peut jouer l'application topique de miel dans le traitement des plaies de la partie distale du membre du cheval, ainsi que dans la prévention des complications fréquentes dans cette zone.

## **RESUME**

La partie distale du membre du cheval est un endroit de prédilection pour les plaies traumatiques, auxquelles le vétérinaire équin est fréquemment confronté. Ces plaies sont soumises à des facteurs de prédisposition aux complications, pouvant entraîner une invalidité locomotrice du cheval, et pouvant être de mauvais pronostics économique, médical et/ou vital. C'est pour cette raison que l'étude des traitements favorisant la résolution de ces situations est pertinente. Et parmi eux, le miel semble être un bon outil dans l'aide à la cicatrisation. À la vue des nombreuses publications sur ses effets thérapeutiques, et notamment dans le traitement des lésions cutanées en général, il constitue un bon candidat qu'il reste à évaluer pour son utilisation dans la gestion des plaies des membres chez le cheval.

Les questions auxquelles nous essaierons de répondre dans ce travail sont les suivantes : le miel en tant que médicament peut-il avoir un rôle à jouer dans la résolution de ces situations ? Et si oui, dans quels cas et dans quelles mesures ?

Pour ce faire, nous établirons une revue de la littérature scientifique afin de dresser un constat des connaissances actuelles sur le sujet.

Nous verrons que le miel a effectivement sa place dans l'arsenal thérapeutique du vétérinaire confronté à la gestion des plaies des membres, mais qu'un manque d'études cliniques limite notre compréhension de l'efficacité et de la portée de ce traitement.

Nous arriverons donc à identifier des bénéfices associés à son utilisation, et réussirons à dégager des conseils sur l'application topique du miel sur les plaies du membre distal du cheval, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires à établir des protocoles de soin plus précis et des formules pharmaceutiques plus efficaces.

# **Therapeutic value of honey in the treatment of wounds of the distal aspect of the limb in horses**

## **AIM**

To establish a review of the scientific literature about the role that the topical application of honey can play in the treatment of wounds of the distal aspect of the horse's limb, as well as in the prevention of frequent complications in this area.

## **SUMMARY**

The distal part of the horse's limb is a predilection site for traumatic wounds, which the equine veterinarian is frequently confronted with. These wounds are subject to predisposing factors to complications, which can lead to locomotor disability of the horse, and can have a poor economic, medical and/or vital prognosis. Hence the evaluation of treatments supporting the resolution of these situations is relevant. Among them, honey seems to be useful in promoting the healing process. Given the numerous publications on its therapeutic effects, and especially in the treatment of wounds in general, it's a good candidate that remains to be evaluated for its use in the management of horse limb wounds.

The questions we will try to answer in this study are the following: can honey as a medicine play a role in the resolution of these situations? And if so, in which cases and to what extent? To do this, we will establish a review of the scientific literature in order to draw up a report of the current knowledge on the subject.

We will see that honey has indeed its place in the therapeutic arsenal of the veterinarian confronted with the management of the limb's wounds, but a lack of clinical studies limits our understanding of the effectiveness and the range of this treatment.

Therefore, we will identify benefits associated with its use, and will be able to elaborate a guidance on the topical application of honey to wounds in the distal limb of the horse, although further research is needed in order to establish more precise care protocols and more effective pharmaceutical specialities.

# Remerciements

Merci au Professeur Serteyn Didier, tuteur de ce mémoire, pour m'avoir accordé ce sujet passionnant, et pour avoir répondu à mes questions lors de la rédaction.

Merci au Docteur Storms Nazaré pour ses conseils, et pour m'avoir aiguillé sur des études de référence sur le sujet.

Merci également au Professeur Salciccia Alexandra, au Professeur Sandersen Charlotte et au Professeur Fraipont Audrey, membres du jury, pour leur lecture et leur évaluation. Merci à eux et à toute l'équipe pédagogique de la Faculté de Médecine Vétérinaire de Liège dans son ensemble pour le précieux savoir qu'ils m'ont apporté durant ces années, et qui me servira jusqu'à la fin de ma vie.

Merci également à l'équipe administrative de l'Université de Liège qui m'a souvent impressionné par sa compréhension et sa gentillesse, qui sont des qualités particulièrement développées dans ma deuxième terre de cœur qu'est la Belgique.

Merci à ma famille et à mes amis pour leur amour et leur soutien à toute épreuve.

Merci à ma Romano au lait de coco, la plus gentille et la plus rigolo des petits renardeaux.

## Table des matières

Introduction .....	7
1 – Physiologie de la cicatrisation des plaies cutanées.....	8
1.1 Anatomie de la peau .....	8
1.2 Phases de la cicatrisation .....	9
1.2.1 Hémostase.....	10
1.2.2 Inflammation .....	11
1.2.3 Prolifération.....	13
1.2.4 Remodelage tissulaire (ou phase de maturation).....	14
1.3 Caractéristiques propres à la plaie influençant la cicatrisation.....	15
1.3.1 Caractérisation des plaies .....	15
1.3.2 Âge de la plaie .....	15
1.3.3 Taille et conformation de la plaie .....	16
1.3.4 Degré de contamination.....	18
2 - Caractéristiques des plaies du membre distal du cheval .....	19
2.1 Facteurs de risque systémiques .....	20
2.1.1 Différences de cicatrisation entre cheval et poney .....	20
2.1.2 Nutrition .....	21
2.1.3 Âge du patient .....	22
2.1.4 Comorbidités .....	22
2.1.5 Traitements.....	22
2.2 Facteurs de risques liés à la localisation.....	23
2.2.1 Proximité du sol.....	23
2.2.2 Mouvements .....	23
2.2.3 Faible contraction et épithélialisation plus lente .....	24
2.2.4 Faible vascularisation .....	24
2.2.5 Faible réponse inflammatoire .....	24
2.2.6 Forces de tension de la peau .....	24
2.2.7 Manque de tissus sous-jacents.....	25
2.3 Complications des plaies du membre distal du cheval .....	25
2.3.1 Retard de cicatrisation .....	25
2.3.2 Tissu de granulation exubérant.....	26
2.3.3 Déhiscence de plaie .....	27
2.3.4 Séquestre .....	27
3 – Le miel, ses propriétés médicinales.....	28
3.1 Composition .....	28
3.1.1 Les sucres .....	28
3.1.2 L'eau.....	28

3.1.3 Acides organiques .....	28
3.1.4 Micro-organismes.....	28
3.1.5 Autres composants.....	29
3.2 Propriétés physico-chimiques.....	29
3.2.1 pH.....	29
3.2.2 Teneur en eau .....	29
3.2.3 Osmolarité .....	29
3.2.4 Viscosité .....	30
3.2.5 Conservation et dénaturation.....	30
3.3 Activité antimicrobienne .....	30
3.3.1 Barrière physico-chimique .....	30
3.3.2 Composants antimicrobiens.....	30
3.4 Action désodorisante .....	32
3.5 Débridement .....	32
3.6 Modulation de l'inflammation.....	33
3.7 Activité antioxydante .....	34
3.8 Stimulation de la vitesse de cicatrisation.....	34
4 - Conseils d'application pratique.....	36
4.1 Indications de l'usage du miel dans le traitement des plaies .....	36
4.1.1 Plaies aiguës .....	36
4.1.2 Plaies chroniques .....	36
4.1.3 Prévention des complications .....	37
4.2 Choix du miel thérapeutique .....	37
4.3 Mode d'application.....	39
4.4 Posologie, fréquence et timing d'administration.....	40
Conclusion.....	41

## Introduction

Les plaies cutanées sont les blessures les plus fréquemment rapportées par les propriétaires de chevaux sur une année. Dans 46 à 60% des cas, la partie distale du membre est concernée (Owen et al., 2012; Wilmink et al., 2002).

Parmi l'arsenal thérapeutique à disposition du vétérinaire confronté à ces situations, le miel en tant que traitement topique est une option. La littérature scientifique lui octroie diverses vertus médicinales qui semblent présenter des avantages dans le traitement des plaies du membre du cheval. Néanmoins, son évaluation pour cette utilisation reste inachevée. C'est pourquoi une revue de la littérature scientifique afin d'étudier le domaine d'application précis et l'efficacité du miel est pertinente.

Apiculteur amateur et cavalier à la fois, j'ai parfois été amené à utiliser le miel dans un but thérapeutique sur mes chevaux. Face aux résultats positifs que j'ai pu constater, il m'a paru grandement intéressant de déterminer la valeur scientifique réelle de ce mode de traitement, alliant ce faisant mes deux passions.

Les plaies cutanées se définissent comme des lésions survenant par rupture de la continuité de la peau et par effraction de la barrière cutanée. Les plaies de la partie distale du membre, c'est-à-dire la portion en dessous du carpe à l'antérieur ou en dessous du tarse au postérieur, sont particulièrement prédisposées aux complications. Évoluant fréquemment vers la chronicité et pouvant entraîner une invalidité locomotrice du cheval, elles peuvent être de mauvais pronostics économique, médical et/ou vital. C'est pour cette raison que l'étude des traitements susceptibles de résoudre ces situations et de diminuer l'incidence des complications est pertinente.

L'utilisation du miel en tant que pansement de plaie est l'objet de nombreuses publications scientifiques, tant il présente des propriétés avantageuses pour cet usage. Ses activités antimicrobienne, anti-inflammatoire, antioxydante, désodorisante et de débridement sont reconnues par la communauté scientifique et en font un outil déjà fort utilisé dans le soin des plaies du cheval. Certains auteurs lui confèrent d'autres qualités qui sont encore à démontrer à ce jour, telles que la stimulation de l'immunité et l'augmentation de la vitesse de cicatrisation ou encore l'amélioration esthétique de l'aspect de la cicatrice finale.

Mais si le miel présente des qualités indéniables, ce remède naturel présente des caractéristiques variables, et le choix du miel utilisé doit entrer en compte dans la prise en charge thérapeutique.

Dans ce mémoire, nous nous interrogerons sur le rôle que peut jouer l'application topique de miel dans la guérison des plaies de la partie distale du membre du cheval, ainsi que sur la survenue des complications fréquentes dans ce cas.

Pour ce faire, nous établirons une revue de la littérature scientifique afin de dresser un constat des connaissances actuelles sur le sujet.

L'objectif final de cette étude est de renseigner les niveaux de preuves disponibles sur les effets du traitement des plaies des membres par le miel, et de dégager des conseils d'application basés sur les preuves scientifiques disponibles à ce jour pour le vétérinaire traitant.

Pour ce faire, nous étudierons dans un premier temps la physiologie de la cicatrisation des plaies dans un sens général (chapitre 1). Puis, nous nous pencherons sur les caractéristiques propres aux plaies de la partie distale des membres du cheval (chapitre 2). Nous aborderons ensuite les propriétés physico-chimiques et médicinales du miel (chapitre 3) et pour finir, la quatrième partie sera consacrée à des conseils pratiques d'application du miel sur les plaies des membres des chevaux.

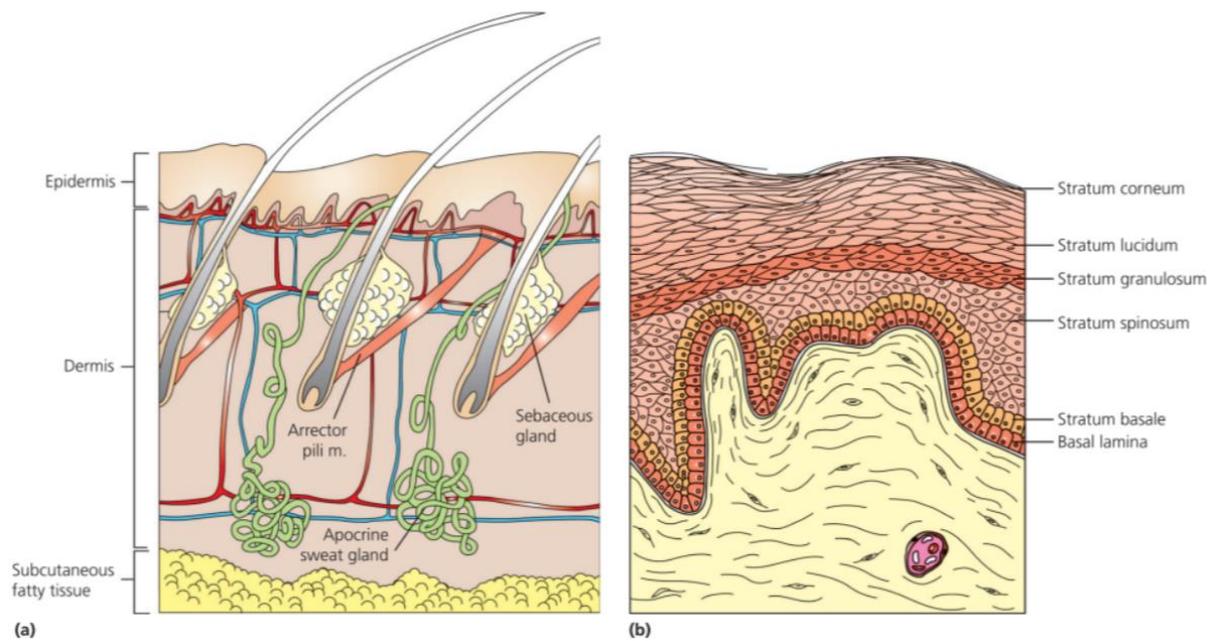
## 1 – Physiologie de la cicatrisation des plaies cutanées

La plaie cutanée peut se définir comme une rupture de la barrière cutanée (Theoret and Schumacher, 2017). La prise en charge des plaies cutanées nécessite une connaissance de l'anatomie de la peau, ainsi qu'une compréhension des mécanismes sous-tendant la physiologie de la cicatrisation, ce que nous étudierons dans le développement de ce chapitre.

### 1.1– Anatomie de la peau

La peau est le plus grand organe du corps. Elle confère à l'organisme une protection physique, une sensation de toucher, une capacité de thermorégulation ainsi qu'une isolation (Theoret and Schumacher, 2017).

La peau est composée d'un derme et d'un épiderme. Chez le cheval, l'épiderme présente cinq couches que sont le *stratum germinativum*, le *stratum spinosum*, le *stratum granulosum*, le *stratum lucidum* et le *stratum corneum* (Fig.1b) (Theoret and Schumacher, 2017)



**Figure 1** : Schéma de l'organisation du derme (a) et de l'épiderme (b) d'un cheval. (Theoret and Schumacher, 2017)

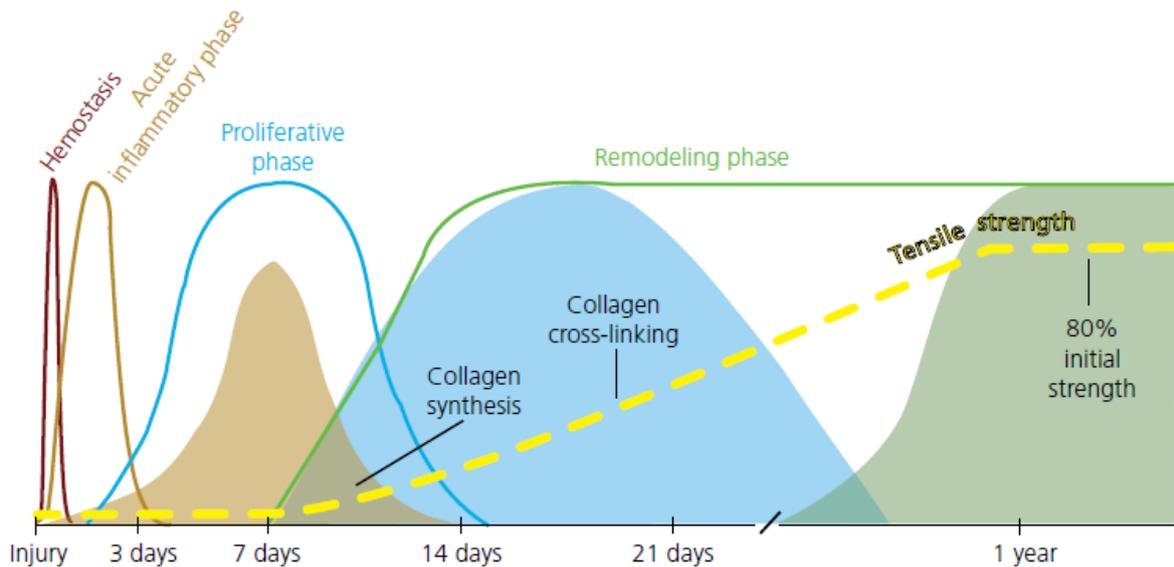
Les kératinocytes de l'épiderme, reliés entre eux par des desmosomes, migrent en se différenciant depuis le stratum germinativum vers le stratum corneum (Prost-Squarcioni, 2006). L'épiderme du cheval est composé à 90-95% de kératinocytes (Theoret and Schumacher, 2017), et comprend aussi des mélanocytes qui synthétisent la mélanine, des cellules de Langerhans présentatrices d'antigènes, et des cellules de Merkel (Prost-Squarcioni, 2006).

Le derme (Fig.1a) est un tissu conjonctif contenant des vaisseaux sanguins, des terminaisons nerveuses, les appareils pilo-sébacés et les glandes sudoripares (Prost-Squarcioni, 2006).

## 1.2 – Phases de la cicatrisation

La plupart des publications dans la littérature récente s'accordent sur la succession de quatre étapes dans la cicatrisation : d'abord une phase d'hémostase, suivie d'une phase d'inflammation, puis une prolifération cellulaire, et enfin un remodelage tissulaire (Gantwerker and Hom, 2011; Reinke and Sorg, 2012; Singh et al., 2017a; Theoret and Schumacher, 2017).

Ces phases se chevauchent partiellement, si bien que la phase inflammatoire commence pendant l'hémostase, la prolifération pendant l'inflammation, et le remodelage, pendant la prolifération (Fig. 2).



**Figure 2** : Succession temporelle des différentes phases de la cicatrisation des plaies cutanées. Les lignes pleines montrent le profil de cicatrisation d'animaux de laboratoire et les aires colorées décrivent l'évolution d'une plaie de pleine épaisseur sur un membre de cheval. L'échelle de temps est donnée ici à titre indicatif, et dépend notamment de la taille et de l'étendue de la blessure. (Theoret and Schumacher, 2017)

### 1.2.1 Hémostase

La section des vaisseaux entraîne une hémorragie. Presque immédiatement après la survenue de la lésion, l'endothélium lésé relargue de l'acide arachidonique, et ses métabolites vont entraîner un vasospasme des vaisseaux endommagés en 5 à 10 minutes (Theoret and Schumacher, 2017). Ce processus va permettre de réduire le flux sanguin afin de limiter l'hémorragie et amène à une hypoxie et une acidose des tissus alentours (Singh et al., 2017). Ceci entraîne la production d'oxyde nitrique, d'adénosine et d'autres facteurs qui vont opérer une vasodilatation artérielle et une augmentation de la perméabilité vasculaire, toutes deux accentuées par le relargage simultané d'histamine par les mastocytes (Singh et al., 2017). Ces mécanismes vont permettre l'extravasation des cellules inflammatoires dans l'espace intercellulaire au niveau de la blessure (Singh et al., 2017).

La vasodilatation secondaire au vasospasme engendrerait des saignements supplémentaires sans l'action des plaquettes qui, pendant la phase de vasoconstriction initiale, vont s'agglutiner et adhérer au collagène exposé (Ackermann, 2017). Elles vont produire des substances vasoconstrictives afin de maintenir la vasoconstriction sur les vaisseaux lésés, initier la formation du caillot hémostatique et stimuler l'angiogenèse par le relargage, entre autres, de Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) et de Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (Ackermann, 2017).

S'active alors la cascade de la coagulation : l'exposition du sang au facteur tissulaire libéré par les cellules endothéliales endommagées (voie extrinsèque) et au collagène sous-endothélial (voie intrinsèque) active les facteurs de coagulation aboutissant à l'activation du fibrinogène en fibrine (Kumar et al., 2014). Celle-ci forme une trame autour des cellules sanguines qui va consolider le caillot et servir de matrice de migration aux cellules (Theoret and Schumacher, 2017).

### 1.2.2 Inflammation

C'est cette étape qui permet de prévenir l'infection (Singh et al., 2017). Les neutrophiles, de très grande motilité, sont les premières cellules à infiltrer les tissus de la plaie dans un délai de l'ordre de l'heure, et vont continuer d'affluer pendant les 48 premières heures (Singh et al., 2017). Les mécanismes impliqués dans cette migration comprennent la cascade du complément, l'activation d'interleukines et du TGF- $\beta$  qui attirent les neutrophiles vers la plaie par chimiotactisme (Singh et al., 2017b).

Les neutrophiles vont alors phagocyter les débris étrangers, dégranuler des substances toxiques (protéases, lactoferrines, cathepsines, élastases) pour détruire les bactéries et les tissus morts, et produire de la chromatine et des protéases qui vont piéger les bactéries dans l'espace extracellulaire. Ils vont également produire des formes libres de l'oxygène, qui ont une activité bactéricide (Singh et al., 2017b).

Les macrophages sont fortement présents au niveau des tissus de la plaie dans les 48-72h après la blessure, attirés par chimiotactisme par des facteurs plaquettaires et des tissus endommagés (Singh et al., 2017b). Ce sont des phagocytes efficaces. Ils vont également produire de nombreux facteurs comme le TGF- $\beta$  et le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) qui vont réguler l'inflammation et stimuler l'angiogenèse et le tissu de granulation (Singh et al., 2017b). Les interactions cellulaires sont schématisées sur la figure 3.

Les lymphocytes arrivent après 72h. Ils vont produire une matrice extracellulaire (ECM) et opérer un remodelage du collagène nécessaire à la résistance de la plaie (Singh et al., 2017b). Une étude a en effet montré que l'inhibition des lymphocytes T chez la souris diminuait la résistance de la plaie et le dépôt du collagène (Peterson et al., 1987).

La phase inflammatoire doit durer autant de temps qu'il y a présence de bactéries et de débris dans la plaie. Cependant, une inflammation prolongée peut provoquer la dégradation de tissu sain et une prolifération retardée, voir au développement de tissu de granulation exubérant (EGT), amenant à la chronicité de la plaie (Singh et al., 2017).

De multiples facteurs agissent sur l'inflammation, tels que les lipoxines (inhibition) et les produits du métabolisme de l'acide arachidonique que sont les prostaglandines et les leucotriènes (stimulation) (Levy et al., 2001). Ces facteurs vont balancer l'équilibre inflammatoire et déterminer la transition vers la phase de prolifération qui ne saurait évoluer correctement sans que la phase d'inflammation soit résolue (Levy et al., 2001).

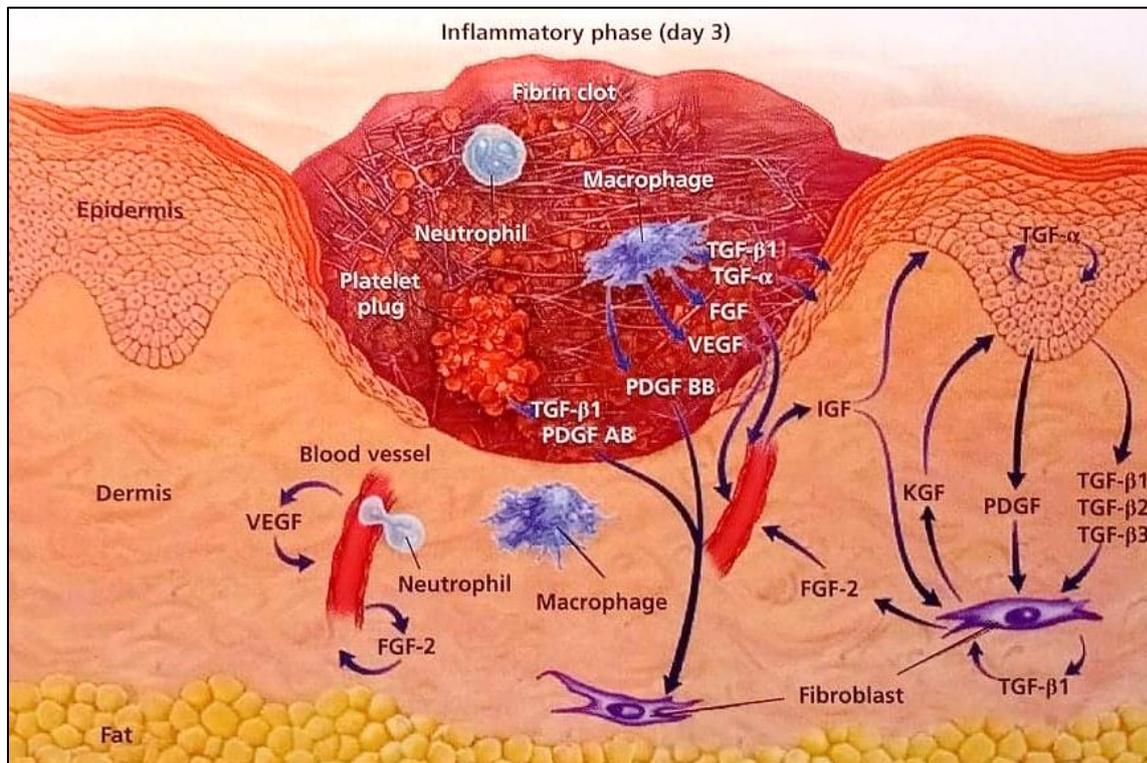


Figure 3 : Schéma des interactions cellulaires au sein d'une plaie en phase inflammatoire.

### 1.2.3 Prolifération

C'est pendant la phase de prolifération que les dommages aux tissus vont être réparés (Singh et al., 2017b). Cette phase intègre les processus d'angiogenèse, de formation du stroma conjonctif et d'épithélialisation qui vont s'opérer simultanément (Fig. 4) (Ackermann, 2017).

L'angiogenèse est déclenchée lors du relargage plaquettaire de TGF- $\beta$ , PDGF et Fibroblast Growth Factor (FGF) par le caillot hémostatique. L'hypoxie tissulaire induit le largage de VEGF et d'autres cytokines qui vont induire la néovascularisation ainsi que la réparation des vaisseaux sanguins par stimulation des cellules endothéliales. (Singh et al., 2017)

Une migration de fibroblastes va également survenir. Elle est stimulée par les facteurs de croissance du caillot hémostatique, notamment par le TGF- $\beta$  et le PDGF. Ce tissu, constitué des fibroblastes et de l'ECM qu'ils produisent (acide hyaluronique, fibronectine, protéoglycane, et collagène), est appelé tissu de granulation. Les fibroblastes sont capitaux dans la résistance et dans la santé de ce tissu. La surproduction de collagène par ces cellules peut amener à l'hypertrophie du tissu de granulation. (Singh et al., 2017)

L'épithélialisation correspond à la migration des cellules épithéliales basales depuis les bords de plaie (Singh et al., 2017). Ces cellules prolifèrent, puis se différencient et arrêtent alors leur migration (Ackermann, 2017).

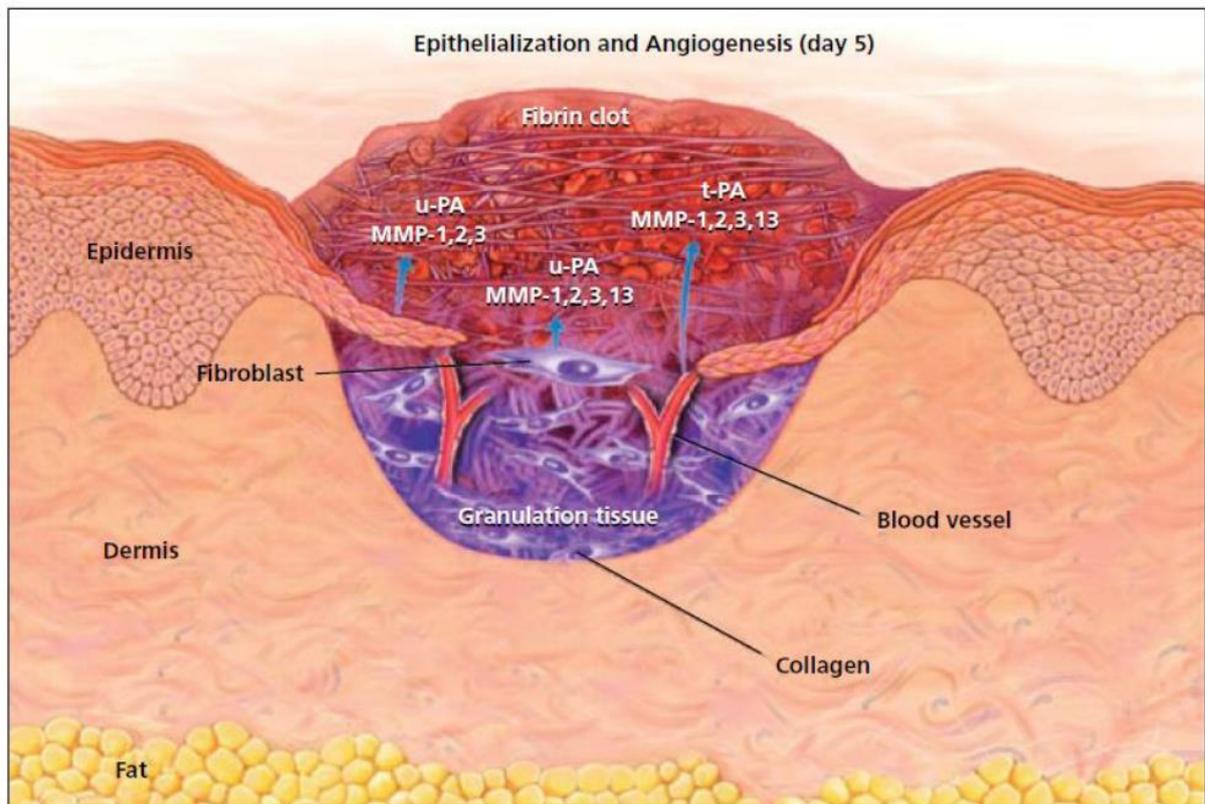


Figure 4 : Schéma d'une plaie en phase de prolifération, illustrant les mécanismes d'angiogenèse, de fibroplasie et d'épithélialisation.

La contraction de la plaie débute quelques jours après le début de la phase de prolifération. Elle est principalement assurée par les myofibroblastes, produits de la transformation ultime des fibroblastes du tissu de granulation (Singh et al., 2017b). Cette phase est de grande importance dans la réduction de la taille de la plaie (Theoret and Schumacher, 2017).

#### 1.2.4 Remodelage tissulaire (ou phase de maturation)

Cette dernière phase peut commencer vers trois semaines après la lésion et perdurer jusqu'à un an après (Theoret and Schumacher, 2017). Elle a pour but de conférer au tissu cicatriciel résistance, intégrité et fonctionnalité (Theoret and Schumacher, 2016).

## 1.3 Caractéristiques propres à la plaie influençant la cicatrisation

### 1.3.1 Caractérisation des plaies

La classification des plaies est utile car elle permet d'établir des guidelines pour leur prise en charge en fonction de leur type. Les plaies ouvertes peuvent être classifiées par le type de traumatisme les ayant engendré (Tableau I), par leur profondeur (de pleine ou de partielle épaisseur si elles n'entreprennent pas toute l'épaisseur du derme), ou en fonction de leur degré de contamination comme nous le verrons plus tard. (Auer et al., 2019)

Tableau I: Classification des plaies (Auer et al., 2019)

Classification		Description
<b>Fermée</b>	Écrasement	Blessure survenant quand la partie du corps est soumise à une force exercée entre deux objets lourds.
	Contusion	Coups à la peau provoquant des lésions vasculaires.
<b>Ouverte</b>	Abrasion	Domage à l'épiderme et à une partie du derme par égratignure ou force de cisaillement.
	Avulsion	Perte de peau ou de tissu caractérisé par un décollement du tissu à ses attaches.
	Incision	Blessure créée par un objet coupant, avec des dommages aux tissus adjacents minimes.
	Lacération	Blessure irrégulière causée par déchirement du tissu. Les dommages à la peau et aux tissus sous-jacents peuvent être variables.
	Ponction	Blessure pénétrante dans la peau, résultant en des dommages minimaux à la peau et des dommages aux tissus sous-jacents variables. Contamination par la poussière, les bactéries ou les poils fréquente.

### 1.3.2 Âge de la plaie

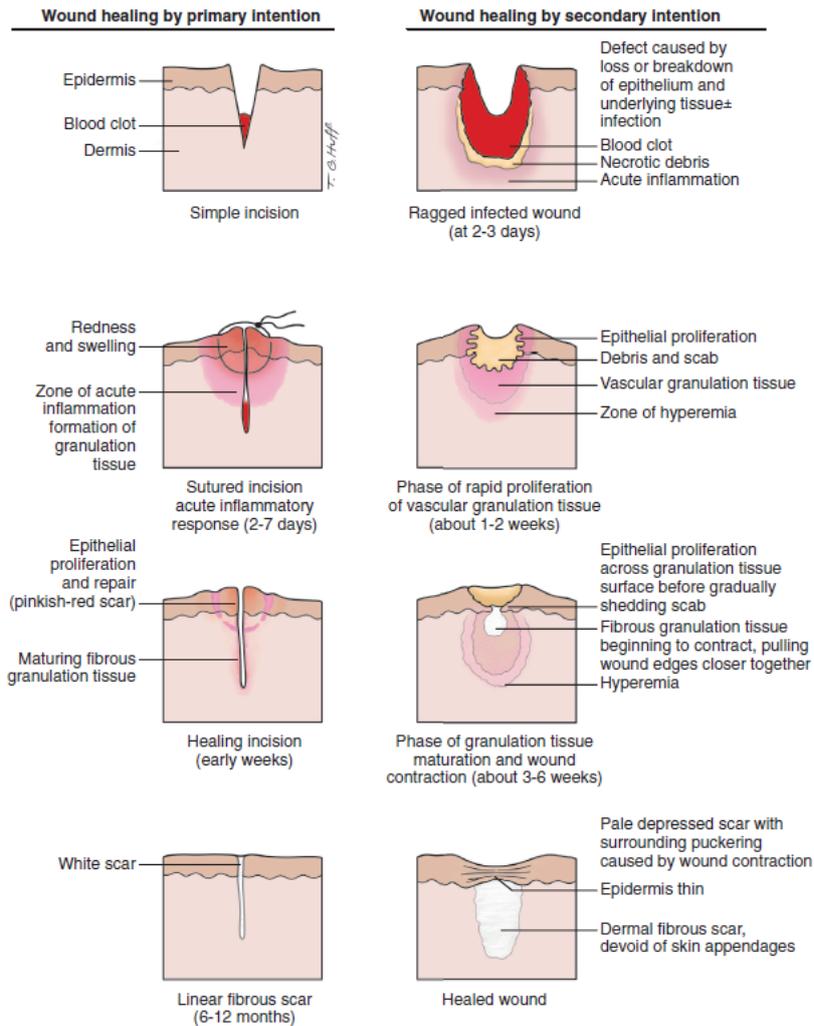
Plus la période entre le traumatisme et la prise en charge est longue, plus la pression de contamination est grande. (Theoret and Schumacher, 2016; Zehtabchi et al., 2012).

On considère traditionnellement qu'une plaie contaminée vieille de plus de 6 à 8h est considérée « infectée » et doit être traitée en tant que telle, c'est-à-dire notamment qu'on évitera la fermeture par première intention. Cependant, des études plus récentes montrent que ce principe ne doit plus faire état de dogme dans la prise en charge d'une plaie (Zehtabchi et al., 2012). D'autres facteurs tels que le type et la localisation de la blessure, la perfusion de la zone et l'atteinte traumatique des vaisseaux sanguins, le degré de contamination, les structures sous-jacentes à la plaie, le statut immunitaire du patient et son état général, doivent avant tout motiver la décision thérapeutique (Theoret and Schumacher, 2016).

### 1.3.3 Taille et conformation de la plaie

La forme et la taille de la plaie sont déterminantes dans sa résolution. L'amplitude et la vitesse de la contraction dépendent beaucoup de sa forme, une plaie linéaire se contractant plus vite qu'une circulaire (Singh et al., 2017b).

De même, l'épithélialisation est d'autant plus rapide que sont proches les bords de plaie : elle peut durer quelques semaines sur une plaie dont les bords sont proches, et bien plus sur une lésion de taille importante (Ackermann, 2017). Il est possible d'agir sur ces paramètres en utilisant la cicatrisation par première intention, c'est-à-dire par rapprochement des bords de plaie à l'aide de sutures ou de colle afin de réduire la taille de la plaie pour rendre la cicatrisation plus rapide, plus esthétique et aboutissant à un résultat plus fonctionnel (Theoret and Schumacher, 2016).



**Figure 5** : Comparaison de la cicatrisation par première et par seconde intention. (Ackermann, 2017)

Comme illustré dans la figure 5, la cicatrisation par première intention montrera une évolution temporelle plus favorable, un tissu de granulation moins important et une cicatrice finale plus discrète (Ackermann, 2017). Les différentes intentions de fermeture de plaie sont reprises dans le Tableau II.

Tableau II : Fermetures de plaies (Auer et al., 2019)

Classification	Type de plaie	Recommandations
<b>Première intention</b>	Propre ou propre-contaminée nettoyée	Suture immédiate sans tension
<b>Première intention retardée</b>	Propre-contaminée ou contaminée avec prise en compte de la viabilité des tissus, de l'œdème et de la tension de la peau	Réalisée 2-5 jours après la blessure, après un débridement et un lavage de la plaie
<b>Première intention retardée après débridement</b>	Contaminée ou infectée	Réalisée au moins 5 jours après la blessure, le tissu de granulation et les bords de plaies épithélialisés étant réséqués
<b>Fermeture par seconde intention</b>	Plaie ne pouvant être fermée, ayant un large déficit de peau et/ou des tissus dévitalisés	Cicatrisation par tissu de granulation, contraction et épithélialisation de la plaie

#### 1.3.4 Degré de contamination

Les plaies peuvent être de type chirurgical ou traumatique. Le Centers for Disease Control and Prevention a décrit les différents degrés de contamination des plaies chirurgicales (Mangram et al., 1999). Cette description permet également de classer les plaies traumatiques en plaies « contaminées » ou « sales-infectées » (Adam and Southwood, 2006). Ces données sont reprises dans le Tableau III.

Tableau III : Classification du degré d'infection selon le National Research Council Operative Wound Classifications (Adam and Southwood, 2006)

Catégorie de la plaie	Caractéristiques de la plaie
<b>Propre</b>	Non traumatique, fermeture par première intention, élective et sans drain, pas de faute d'asepsie dans la technique, pas infectée ni enflammée.
<b>Propre-contaminée</b>	Tractus respiratoire, gastro-intestinale ou uro-génitale ouvert dans des conditions d'asepsie contrôlées, avec un taux de contamination attendue ou une faute d'asepsie mineure.
<b>Contaminée</b>	Plaie traumatique ouverte fraîche, nette contamination par le tractus gastro-intestinal, déversement du contenu biliaire ou urinaire, incision dans un site enflammé, faute d'asepsie majeure.
<b>Infectée ou sale</b>	Plaie traumatique avec débris organique, corps étranger, ou avec tissu dévitalisé, perforation de viscères, inflammation aiguë suite à une infection bactérienne avec exsudat purulent.

Cette classification permet de prédire en partie le risque d'infection consécutif à la plaie. Une plaie nette, propre et faiblement contaminée a une probabilité plus grande de résolution rapide et sans complication, à l'image des plaies chirurgicales (Theoret and Schumacher, 2016). Ce principe doit cependant être pris avec du recul et l'évaluation du risque infectieux doit prendre en compte les autres facteurs de risque qui seront détaillés par la suite (Adam and Southwood, 2006).

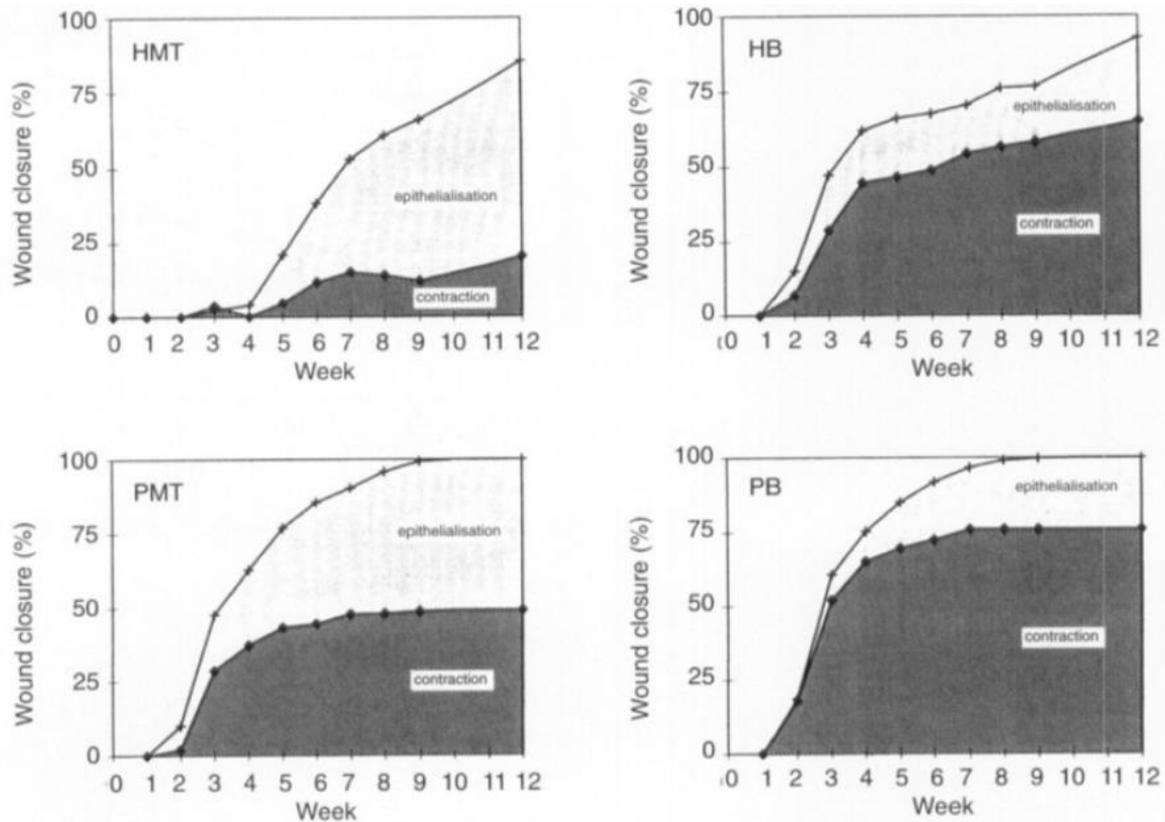
## 2 - Caractéristiques des plaies du membre distal du cheval

Les plaies du membre distal, c'est-à-dire en dessous du carpe aux antérieurs ou du jarret aux postérieurs, montrent certaines particularités et sont plus sujettes aux complications que les autres (Wilmink et al., 2010a). On se propose d'étudier ici les facteurs expliquant ces données.

## 2.1 Facteurs de risque systémiques

### 2.1.1 Différences de cicatrisation entre cheval et poney

Deux études ont été réalisées en 1999 par Wilmlink et al. afin d'étudier les différences macroscopiques et histologiques de cicatrisation qui existent entre cheval et poney et entre plaie au métatarsien et à la fesse. L'objet de ces études furent 5 chevaux et 5 poneys sur lesquels on a réalisé deux plaies expérimentales : l'une au métatarse, l'autre à la fesse.



**Figure 6:** Comparaison de la contribution des phénomènes d'épithélialisation et de contraction à la cicatrisation des plaies cutanées, entre plaie au métatarse et plaie à la fesse, et entre cheval et poney (HMT : plaie métatarse sur cheval ; PMT : plaie métatarse sur poney ; HB : plaie fesse sur cheval ; PB : plaie fesse sur poney) (Wilmlink et al., 1999b).

Comme le montre la figure 6, la progression de l'épithélialisation et de la contraction de ces plaies est plus lente qu'une plaie survenant autre part. Elle s'arrête également plus tôt (Wilmlink et al., 1999a). La contraction de la plaie et l'intensité de l'inflammation initiale étant toutes deux sous l'influence du TGF- $\beta$ , Van den Boom, Robin et Wilmlink ont fait des mesures de concentrations au niveau d'échantillons de tissus de plaies expérimentales. Ils ont

découvert des taux supérieurs chez les chevaux par rapport aux poneys, pouvant expliquer les meilleures inflammation et contraction chez ces derniers. De plus, la comparaison des concentrations entre plaie sur le membre distal et plaie sur le tronc a montré que le TGF- $\beta$  chutait en fin d'expérimentation dans la plaie sur le tronc et se maintenait au niveau du membre (Van den Boom, Robin and Wilmink, J M, 2002). Selon les auteurs, cette persistance pourrait expliquer la production d'EGT (Van den Boom, Robin and Wilmink, J M, 2002).

Selon une autre de leurs études, les leucocytes des poneys produiraient significativement plus de médiateurs inflammatoires que les chevaux (Wilmink et al., 2010b). Cette plus forte stimulation résulterait en une réponse inflammatoire initiale plus forte chez les poneys. Cela stimulerait le chimiotactisme des leucocytes et la production d'autres cytokines (Wilmink et al., 2010b). En outre, les leucocytes des chevaux produiraient moins de formes actives de l'oxygène pour la destruction des bactéries et des tissus nécrosés (Wilmink et al., 2010b). Cette plus grande intensité de la phase inflammatoire aiguë chez le poney permettrait une meilleure élimination des contaminants et un passage plus rapide à la phase de prolifération (Wilmink et al., 2010b).

Wilmink et al. ont également montré que les poneys cicatrisaient plus vite et avec moins de complications telles que déhiscence et séquestre que les chevaux (Wilmink et al., 2010a). On peut donc dire que la race de l'équidé est un facteur de risque de complication des plaies cutanées.

### 2.1.2 Nutrition

Les nutriments sont nécessaires au bon fonctionnement des processus métaboliques, tout comme ceux intervenant au niveau de la peau (Theoret and Schumacher, 2017). Diverses études ont montré qu'une carence nutritionnelle pouvait impacter négativement la cicatrisation chez l'humain (Brown and Phillips, 2010). De même, les macronutriments et les micronutriments semblent jouer un rôle important dans la cicatrisation et dans la prédisposition aux infections (Brown and Phillips, 2010). Néanmoins, des études sont nécessaires pour valider l'impact de leur teneur dans l'alimentation sur la cicatrisation chez le cheval.

### 2.1.3 Âge du patient

L'impact de l'âge du cheval sur la cicatrisation n'a apparemment pas été étudié à ce jour. Bien qu'il existe des études sur l'impact de l'âge sur la cicatrisation chez les petits animaux, ces études montrent une grande diversité des résultats entre les différentes espèces, ce qui rend la transposition inter-espèces infaisable (Kim et al., 2015).

Cependant, des maladies liées à l'âge du cheval peuvent avoir un impact sur la cicatrisation.

### 2.1.4 Comorbidités

Certaines maladies systémiques pourraient interférer dans la cicatrisation. Par exemple la maladie de Cushing, qui est un hyperadrénocorticisme par dysfonction de la pars intermedia pituitaire, est une affection touchant principalement les individus âgés (Reed et al., 2018). Elle se caractérise par une cortisolémie chroniquement élevée pouvant, entre autres symptômes, diminuer la réponse immunitaire et l'inflammation et provoquer des infections récurrentes (Reed et al., 2018). L'impact négatif de ce syndrome sur la cicatrisation est bien connu chez l'humain (Caffarini et al., 2019). Cela suggère qu'un cheval atteint de ce syndrome pourrait présenter plus de risque d'infection ou de cicatrisation retardée, mais des études sont là aussi nécessaires pour trancher sur ce sujet.

D'autres études sont également requises dans l'évaluation de l'impact d'autres maladies métaboliques sur la cicatrisation telles que le syndrome métabolique équin, comparable chez l'humain au diabète de type 2 que l'on sait retarder la cicatrisation (Baltzis et al., 2014).

### 2.1.5 Traitements

Les AINS sont cytotoxiques et les corticoïdes inhibent l'épithélialisation (Molan, 2011).

L'usage d'AINS dans le traitement des plaies cutanées est controversé car il pourrait, d'après certains auteurs, retarder la cicatrisation et augmenter le risque d'infection et de déhiscence de plaie (Wilmink et al., 2002).

L'usage des corticoïdes inhibe l'inflammation et l'épithélialisation des plaies. Il est généralement contre-indiqué dans le traitement des plaies (Molan, 2011), bien qu'il puisse jouer un rôle dans la prise en charge de l'EGT (Auer et al., 2019; Theoret and Schumacher, 2017)

## 2.2 Facteurs de risques liés à la localisation

Des études ont permis de déterminer certaines caractéristiques propres aux plaies survenant distalement au carpe ou au tarse :

- 1- Une plaie non suturée à cet endroit a plus tendance à s'étendre après la blessure (rétraction de la plaie) (Bischofberger et al., 2013; Jacobs et al., 1984).
- 2- La progression de l'épithélialisation et de la contraction de ces plaies est plus lente qu'une plaie survenant autre part et s'arrête plus tôt (Jacobs et al., 1984; Wilmink et al., 1999a)
- 3- La formation du tissu de granulation est plus rapide et la prolifération est persistante, probablement du fait de la faiblesse de la réaction immunitaire (Wilmink et al., 1999a)
- 4- Une plaie suturée de la partie distale du membre est plus sujette à la déhiscence (Wilmink et al., 2010a)

Divers paramètres peuvent expliquer ces caractéristiques que l'on s'attèlera à développer ici.

### 2.2.1 Proximité du sol

Plus la plaie est basse, plus sa probabilité d'être contaminée par des particules étrangères venues du sol est grande. La proximité du sol entraîne logiquement une pression d'infection supérieure. (Theoret and Schumacher, 2017)

### 2.2.2 Mouvements

La grande mobilité des articulations de cette zone soumet la peau à des tensions. Cela est d'autant plus vrai lorsque la plaie survient en regard d'une articulation ou proche de celle-ci. La perturbation répétée sur le nouvel épithélium fragile, les capillaires néoformés et les dépôts de collagène peuvent créer une inflammation chronique du fait de la souffrance de ces tissus. (Hendrickson and Virgin, 2005)

### 2.2.3 Faible contraction et épithélialisation plus lente

Une ouverture prolongée de la plaie prédispose à l'exposition aux contaminants et donc à l'infection (Theoret and Schumacher, 2017). Or, il a été démontré que les myofibroblastes des plaies des membres se contractaient moins bien que ceux d'une plaie située sur le tronc, et que l'épithélialisation progressait moins rapidement (Wilmink et al., 1999a).

Ces caractères sont également des facteurs de risque aux complications.

### 2.2.4 Faible vascularisation

La cicatrisation nécessite un bon apport en sang et en oxygène pour être effective (Hopf and Rollins, 2007). L'état d'hydratation, la perfusion de la zone lésée et une bonne oxygénation sont nécessaires au contrôle des bactéries (notamment anaérobies), à la synthèse de collagène et à l'épithélialisation (Hopf and Rollins, 2007). C'est pour cette raison que lors du débridement d'une plaie relativement ancienne, le tissu de granulation doit être débridé jusqu'à un tissu hémorragique (Franz et al., 2008) afin de s'assurer qu'il soit bien perfusé et sain (Theoret and Schumacher, 2017)

Or, la peau de la partie distale du membre est moins vascularisée que nulle part ailleurs sur le corps du cheval (Theoret and Schumacher, 2017). Une étude montre que l'oxygénation du sang irriguant une plaie du membre est moindre (Celeste et al., 2011), ce qui constitue très probablement un facteur de risque aux complications.

### 2.2.5 Faible réponse inflammatoire

La phase inflammatoire est plus longue, moins efficace, plus persistante et possède une cinétique moins aigüe (Jacobs et al., 1984; Wilmink et al., 1999b) ce qui favorise l'instauration d'une inflammation chronique (Wilmink et al., 1999b).

### 2.2.6 Forces de tension de la peau

La conformation de la zone, et notamment le manque de tissus mous sous-jacent, implique une moindre souplesse et une tension appliquée sur la peau supérieure à ce niveau (Auer et al., 2019). Les forces de tension ainsi exercées sur les bords de plaie favorisent la déhiscence

(Theoret and Schumacher, 2017) et le retard de cicatrisation car elles inhibent la différenciation des fibroblastes (Grinnell et al., 1999).

Ces forces de tension sont en partie responsables d'une phase de rétraction de la plaie cicatrisant par seconde intention, qui voit sa surface augmenter les premiers jours suivant la blessure (Bischofberger et al., 2013).

### 2.2.7 Manque de tissus sous-jacents

L'absence d'une masse de tissu mou entre la peau et les structures telles que les tendons, les ligaments et les cavités synoviales entraîne une implication de ces structures plus fréquente, ce qui représente un facteur de risque de complications (Auer et al., 2019; Theoret and Schumacher, 2017)

## 2.3 Complications des plaies du membre distal du cheval

### 2.3.1 Retard de cicatrisation

À l'inverse d'une plaie aiguë évoluant de manière prédictible au travers des différentes phases de la cicatrisation, une plaie est qualifiée de chronique lorsqu'elle présente un retard de cicatrisation, qui se trouve être plus fréquent au niveau des membres (Wilmink et al., 1999a). La résolution de ces plaies nécessite l'appréhension de la cause sous-jacente, pouvant être la présence de corps étrangers ou de tissus nécrotiques (d'où l'importance d'un bon débridement), des traumatismes répétés, l'application d'agents cytotoxiques (Hendrickson and Virgin, 2005) ou une inflammation prolongée idiopathique, fréquente au niveau des plaies du cheval (Theoret and Schumacher, 2017).

Mais la raison qui est peut-être la plus courante est le développement d'une infection de la plaie. Elle peut se manifester par des signes cliniques (chaleur, gonflement, douleur à la palpation) mais peut aussi développer une infection topique sous forme d'un biofilm, invisible pour les yeux, empêchant la cicatrisation. La plaie aura tendance à devenir chronique, irrégulière, suppurative et/ou exubérante (Theoret and Schumacher, 2017). En outre, le biofilm, forme d'organisation bactérienne multicellulaire sessile au sein de laquelle les bactéries s'entourent d'une matrice protectrice, confère aux germes une meilleure résilience face à l'inflammation et une antibiorésistance accrue (Marcinkiewicz et al., 2013). Leur

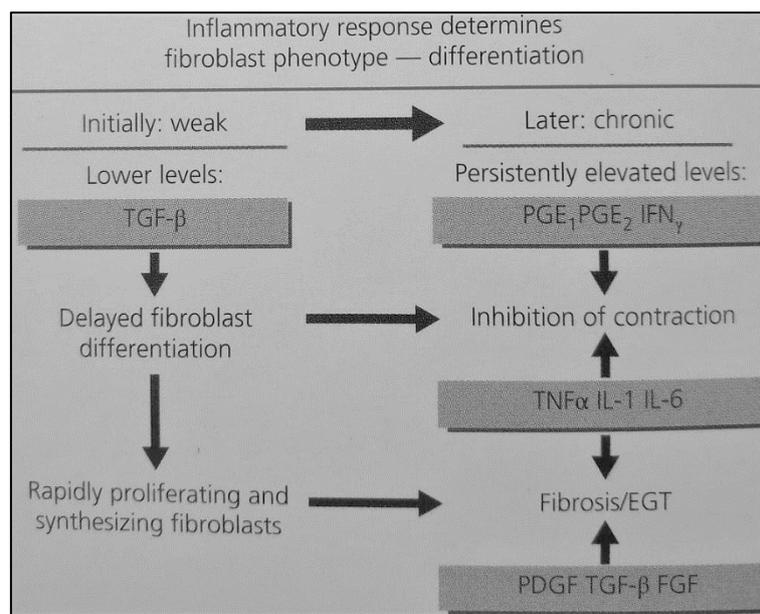
gestion demande un traitement multiforme comprenant un débridement efficace (Theoret and Schumacher, 2017).

Le retard de cicatrisation d'une plaie peut en fait favoriser la survenue de toutes les autres complications décrites à la suite de ce chapitre.

### 2.3.2 Tissu de granulation exubérant

Le développement d'EGT, qui survient très majoritairement sur les membres, se caractérise par un tissu de granulation d'aspect irrégulier qui fait protrusion au-delà de la surface de la plaie et présente souvent un exsudat purulent (Theoret and Schumacher, 2017).

Divers facteurs rentrent en jeu dans sa survenue. La faible réponse inflammatoire aiguë inhérente au cheval a tendance à être poursuivie par une inflammation chronique caractérisée par une concentration en TGF- $\beta$  persistante (Wilmink et al., 1999b). Celle-ci retarde l'indifférenciation des fibroblastes qui entraîne une contraction retardée, ce qui induit une ouverture de plaie persistante et donc une exposition aux contaminants. Aussi, la non-épithélialisation entraîne la persistance des leucocytes. Ces deux facteurs entretiennent une inflammation à bas bruit au sein de la plaie. (Theoret and Schumacher, 2017). Ces relations physiopathologiques sont résumées dans la Figure 7.



**Figure 7** : Schéma des facteurs inflammatoires engendrant l'EGT. Notons l'entretien du phénomène par cercle vicieux (Theoret and Schumacher, 2017).

Le TGF- $\beta$ 1 produit entretient l'indifférenciation des fibroblastes, leur multiplication et leur production de fibronectine et de collagène, ce qui entraîne une augmentation du volume tissulaire.

La tension persistante associée aux plaies des membres pourrait également avoir un rôle dans la survenue de la pathologie car le relâchement mécanique des fibroblastes est nécessaire à leur désensibilisation aux cytokines (Grinnell et al., 1999).

De plus, la sécrétion de TGF- $\beta$ 1 est stimulée par l'hypoxie engendrée par la faible oxygénation qui caractérise les plaies des membres (Deschene et al., 2012).

### 2.3.3 Déhiscence de plaie

Une étude s'intéressant à une fermeture de plaie par première intention sur 204 chevaux et 39 poneys a montré une fréquence de déhiscence de 74% et 59% respectivement, principalement au niveau des membres (Wilmink et al., 2002). La première cause de déhiscence de plaie est l'infection (Wilmink et al., 2002). Mais d'autres facteurs entrent en compte, tels que les mouvements de la région, les tensions sur les marges de la plaie et l'implication de structures telles que tendon, ligament, synoviales et surface osseuse (Theoret and Schumacher, 2017).

### 2.3.4 Séquestre

Le séquestre se définit comme un morceau d'os nécrotique séparé de l'os vivant. Il ne survient qu'après un traumatisme engendrant dommage du périoste, exposition et infection de l'os cortical (Moens et al., 1980).

Dans l'étude de Wilmink et al. de 2002 (b), sa fréquence est nettement plus élevée chez le cheval que chez le poney, et notamment sur la partie distale du membre. La gravité, la profondeur et la taille des plaies sont équivalentes chez les chevaux et les poneys. La différence d'occurrence s'explique selon les auteurs par l'incidence plus élevée de l'infection chez les chevaux.

La présence d'un séquestre est un facteur majeur de retard de cicatrisation. Il est en fait équivalent à un corps étranger qui doit être nécessairement évacué avant que la cicatrisation puisse s'opérer correctement.

## 3 – Le miel, ses propriétés médicinales

Le miel que nous utilisons est un produit de l'abeille domestique *Apis mellifera*. Cette dernière butine principalement le nectar des fleurs mellifères, une substance sucrée produite via des processus biochimiques complexes par les glandes nectarifères de la plante. Ces transformations successives, associées aux comportements alimentaire et de collecte variables des abeilles, entraînent une grande diversité des compositions et des propriétés des différents miels. (Clément et al., 2015)

### 3.1 Composition

#### 3.1.1 Les sucres

Les sucres représentent autour de 80-85% du volume total du miel. Il s'agit majoritairement de monosaccharides (glucose et fructose) mais on trouve aussi des disaccharides (maltose et saccharose) et des traces de sucres supérieurs. (Clément et al., 2015)

#### 3.1.2 L'eau

Elle représente généralement entre 14 et 21% du produit total, la teneur optimale étant de 18 à 20% (Clément et al., 2015).

#### 3.1.3 Acides organiques

Divers acides organiques sont présents dans le miel, majoritairement l'acide gluconique, produit de la transformation du glucose par la glucose oxydase, cette même réaction produisant le peroxyde d'hydrogène. De nombreux autres acides sont également présents (acides acétique, citrique, lactique, succinique...). (da Silva et al., 2016)

#### 3.1.4 Micro-organismes

Le miel peut contenir divers contaminants et notamment des micro-organismes. Une étude ayant pour objectif de mesurer l'activité antibiotique de différents miels a montré que sur les 26 miels non médicaux utilisés, 18 étaient contaminés par des champignons ou des bactéries aérobies (Carnwath et al., 2014). D'autres études ont démontré la présence de spores de

*Clostridium botulinum* dans certains miels commerciaux (Manyi-Loh et al., 2011). Ceci suggère que le choix d'un miel non stérilisé pourrait être un facteur de risque d'infection de la plaie.

### 3.1.5 Autres composants

On retrouvera également des composés phytochimiques comme le peroxyde d'hydrogène, la défensine-1, ou le méthylglyoxal ; des enzymes thermolabiles dont la glucose oxydase et des catalases (Kwakman and Zaat, 2012) ; et aussi des lipides et des protides en très petite quantité ainsi que des sels minéraux. (da Silva et al., 2016)

## 3.2 Propriétés physico-chimiques

### 3.2.1 pH

Les acides organiques présents dans le miel lui confèrent un pH acide variant généralement de 3,2 à 4,5. (da Silva et al., 2016)

### 3.2.2 Teneur en eau

La teneur en eau est un paramètre capital puisqu'elle détermine les qualités de conservation d'un miel. Si celle-ci est supérieure à 20%, alors il risque de fermenter ; mais si elle se trouve en deçà de 14%, il sera trop visqueux et donc difficile à extraire des alvéoles de la ruche et à conditionner. Selon l'espèce florale et la saison, la proportion d'eau varie généralement de 14 à 18%. (Clément et al., 2015)

### 3.2.3 Osmolarité

La forte concentration en sucres combinée à la faible teneur en eau confère au miel une haute osmolarité. L'activité hydrique de l'eau ( $a_w$ ) est comprise entre 0,56 et 0,62. Or, la plupart des bactéries voient leur développement empêché par une  $a_w$  inférieure à 0,94 – 0,99. La pression osmotique du miel étant très forte, l'eau des bactéries va sortir dans le milieu extérieur, provoquant leur déshydratation et la lyse de leur membrane, ce qui aboutit à l'inhibition de leur croissance, voir à leur mort (Molan, 1992).

### 3.2.4 Viscosité

Il existe une grande variabilité de la viscosité selon la teneur en eau, la composition chimique, la vitesse de cristallisation et la température extérieure (cette dernière étant inversement proportionnelle à la viscosité). (da Silva et al., 2016)

Une bonne consistance est essentielle à une application correcte sur les plaies, la viscosité adéquate étant celle proche d'une pommade (Theoret and Schumacher, 2017).

### 3.2.5 Conservation et dénaturation

Le miel étant hygroscopique (il absorbe l'humidité de l'air) et dépendant physico-chimiquement de la température extérieure, il doit être conservé à une température ambiante stable dans un récipient hermétique et inerte à l'abri de la lumière afin de conserver toutes ses propriétés thérapeutiques (da Silva et al., 2016).

Certains de ses constituants étant thermolabiles (notamment les enzymes comme la glucose oxydase produisant le peroxyde d'hydrogène) et ses propriétés étant modifiées par la température (da Silva et al., 2016), on évitera dès lors les traitements de stérilisation à chaud et de pasteurisation afin de ne pas altérer ses propriétés. Pour stériliser les miels médicaux, il est donc préférable d'utiliser l'irradiation par rayons gamma. (Manyi-Loh et al., 2011)

## 3.3 Activité antimicrobienne

### 3.3.1 Barrière physico-chimique

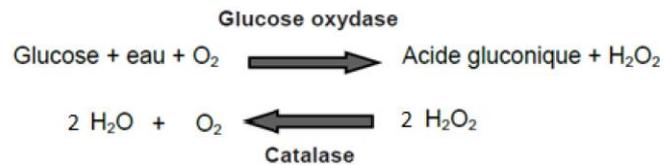
La plupart des bactéries voient leur développement inhibé en milieu acide. Le pH acide du miel constitue donc un premier obstacle aux bactéries (Carter et al., 2016).

En plus de conférer au miel une grande pression osmotique néfaste aux bactéries comme décrit précédemment, la forte concentration en sucre du miel crée au niveau de la plaie un environnement riche en nutriments tout en conservant l'humidité. Ces éléments sont favorables aux tissus sains et à l'inflammation cellulaire, et permettent un meilleur débridement (Molan, 2011).

### 3.3.2 Composants antimicrobiens

Divers composants du miel ont un effet antimicrobien.

Le peroxyde d'hydrogène est produit par la glucose oxydase selon la réaction (Koechler, 2015) :



L'activité antibiotique de la plupart des miels est corrélée à la production de peroxyde d'hydrogène, ce qui montre l'importance de ce composé dans l'activité antimicrobienne de ces miels (Brudzynski, 2006). Selon l'équation, sa n'est possible qu'en présence d'eau, ce qui explique que sa production est supérieure lorsque le miel est dilué, par exemple dans les plaies exsudatives (Bang et al., 2003).

Les catalases produites par certaines bactéries et les cellules endommagées peuvent détruire le peroxyde d'hydrogène, pouvant ainsi faire varier l'activité antimicrobienne liée au peroxyde du miel selon le type de plaie (Brudzynski, 2006).

D'autres facteurs antibiotiques sont également actifs dans le miel. Appelés inhibines « non peroxydes », ils peuvent être issus des sécrétions de l'abeille, comme la défensine-1, petite protéine essentiellement active contre les Gram+ (notamment sur *S. aureus*) ; ou des composés phytochimiques comme des dérivés phénoliques, flavonoïdes, lysozymes, ou encore le méthylglyoxal, fortement présent dans les miels issus des plantes du genre *Leptospermum* comme le manuka (*L. scoparium*). (Kwakman and Zaat, 2012)

Aucune résistance bactérienne au miel n'a encore été décrite cliniquement. Cela étant probablement dû à la synergie de ses diverses activités antibactériennes. (Carnwath et al., 2014). Cependant, une exposition de bactéries in vitro à des concentrations suboptimales de miel de manuka permet l'émergence de résistances (Cooper, 2015). Cela suggère l'importance de maintenir une certaine concentration en miel et d'utiliser des miels réellement efficaces.

Une équipe suédoise a mis en évidence dans du miel 13 souches de bactéries lactiques du genre *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* symbiotiques des abeilles dont la présence in vitro inhibe de nombreux germes résistants aux antibiotiques en produisant diverses substances bioactives. Cependant, ces bactéries ne sont présentes que quelques semaines dans le miel

frais. Elles ne sont bien sûr plus actives dans les miels stérilisés, ce qui limite leur implication dans un traitement au miel classique. (Olofsson et al., 2016)

Brudzynski et al. ont mis en évidence dans le miel une glycoprotéine appelée Major Royal Jelly Protein 1 (MRJP1). Fortement bactéricides et bactériostatiques, les peptides qu'elle contient sont capables d'augmenter la perméabilité de la membrane externe et de perturber la paroi cellulaire. Son activité est directement corrélée à l'activité antibiotique globale du miel, ce qui suggère un rôle important de cette substance. (Brudzynski et al., 2015)

Enfin, le miel opèrerait au niveau des plaies chroniques la destruction des biofilms bactériens qui sont fréquemment impliqués dans la non-guérison de ces plaies (Lu et al., 2019; Merckoll et al., 2009)

Si le miel présente effectivement divers composés antimicrobiens, leurs effets peuvent être potentialisés par l'adjonction d'autres antibiotiques afin de profiter d'un effet synergique. (Cooper, 2015; Saikaly and Khachemoune, 2017). Ceci permet d'imaginer l'émergence de nouvelles spécialités pharmaceutiques avec une activité antibiotique accrue, ayant une application dans les plaies très contaminées ou infectées par des bactéries multirésistantes.

### 3.4 Action désodorisante

Le miel a également la caractéristique de neutraliser les odeurs des plaies infectées dans lesquelles des bactéries anaérobies se développent (Manyi-Loh et al., 2011). Outre le confort du propriétaire, cela va surtout permettre de diminuer l'attraction des mouches et autres insectes parasites qui sont source de contaminations.

### 3.5 Débridement

Le miel possède une action de débridement pouvant combattre les biofilms bactériens généralement présents dans les plaies chroniques (Molan, 2011).

De nombreux cas cliniques et essais randomisés de débridement de plaies par le miel ont rapporté une efficacité notable de l'effet de débridement de ce traitement (Molan, 2009 ; NB : l'essai de Gethin G & Cowman listé dans cet article a été rétracté).

Quelques hypothèses ont été avancées sur les mécanismes relatifs à ces propriétés. Des travaux sur des cultures *in vitro* de macrophages en présence de miel ont montré que ce dernier inhibait la production d'inhibiteur de l'activation du plasminogène par les macrophages. La production accrue de plasmine engendrerait la lyse de la fibrine retenant les tissus nécrosés sans lyser celle constituant la trame matricielle des tissus en réparation (Molan, 2011).

### 3.6 Modulation de l'inflammation

On a pu démontrer pour certaines variétés de miel une activité de stimulation *in vitro* de la production de cytokines inflammatoires sur une lignée de monocytes humains. Les cytokines étudiées étaient le Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), et les interleukines 1 $\beta$  et 6 (IL-1 $\beta$  et IL-6) qui ont une action stimulante sur les fibroblastes et les cellules endothéliales, favorisant la fibroplasie et l'angiogenèse. Un composant du miel de manuka a notamment montré une activité stimulant le relargage de TNF- $\alpha$  après liaison au TLR-4 des monocytes. (Tonks et al., 2007)

Une étude visant à comparer les taux de TGF- $\beta$  1 et 3 produits dans des plaies traitées au miel et non traitées au miel n'a cependant montré aucune différence significative (Bischofberger et al., 2016).

D'un autre côté, on possède un niveau de preuve élevée quant à l'action anti-inflammatoire du miel (Molan, 2011). Une étude portée sur 10 chevaux a par exemple comparé l'effet d'un traitement à base de miel de manuka avec un groupe contrôle sur des plaies contaminées et non contaminées. Elle a montré une activité anti-inflammatoire (selon le Theoret scoring system, barème de cotation semi-quantitatif de plusieurs paramètres de l'inflammation (Theoret et al., 2001)) ainsi que l'augmentation de l'angiogenèse, de l'organisation du collagène et de l'épithélialisation au sein des plaies contaminées et non contaminées traitées par le miel. Les plaies du membre distal ainsi traitées ont montré un tissu de granulation plus organisé et plus précoce que les plaies non traitées. (Bischofberger et al., 2016)

Le miel montre donc des aspects tantôt anti-inflammatoires, tantôt pro-inflammatoires. Non contradictoires, ces effets combinés pourraient avoir une action à la fois sur la faible réponse inflammatoire aiguë inhérente aux plaies du membre distal du cheval et aussi sur l'inflammation persistante des plaies chroniques (Wilmink et al., 2010b).

Cependant, la modulation de l'inflammation par le miel s'avère complexe et nécessiterait d'autres études, notamment *in vivo*, afin d'utiliser cette propriété de manière stratégique dans la gestion des plaies.

### 3.7 Activité antioxydante

Les phénols sont des composés phytochimiques contenus dans le nectar des plantes et fortement présents dans le miel (da Silva et al., 2016). Certains d'entre eux, comme le syringate de methyl, sont des chélateurs des superoxydes, formes actives de l'oxygène qui présentent une toxicité tissulaire aspécifique pouvant altérer les tissus sains. Ils vont également diminuer l'activation oxydative des protéases qui détruisent l'ECM et les facteurs de croissance (Molan, 2011).

Les propriétés antioxydantes du miel ont probablement un rôle à jouer dans ses propriétés anti-inflammatoires du fait du rétrocontrôle positif sur l'inflammation opéré par les formes actives de l'oxygène produites par les phagocytes (Molan, 2011).

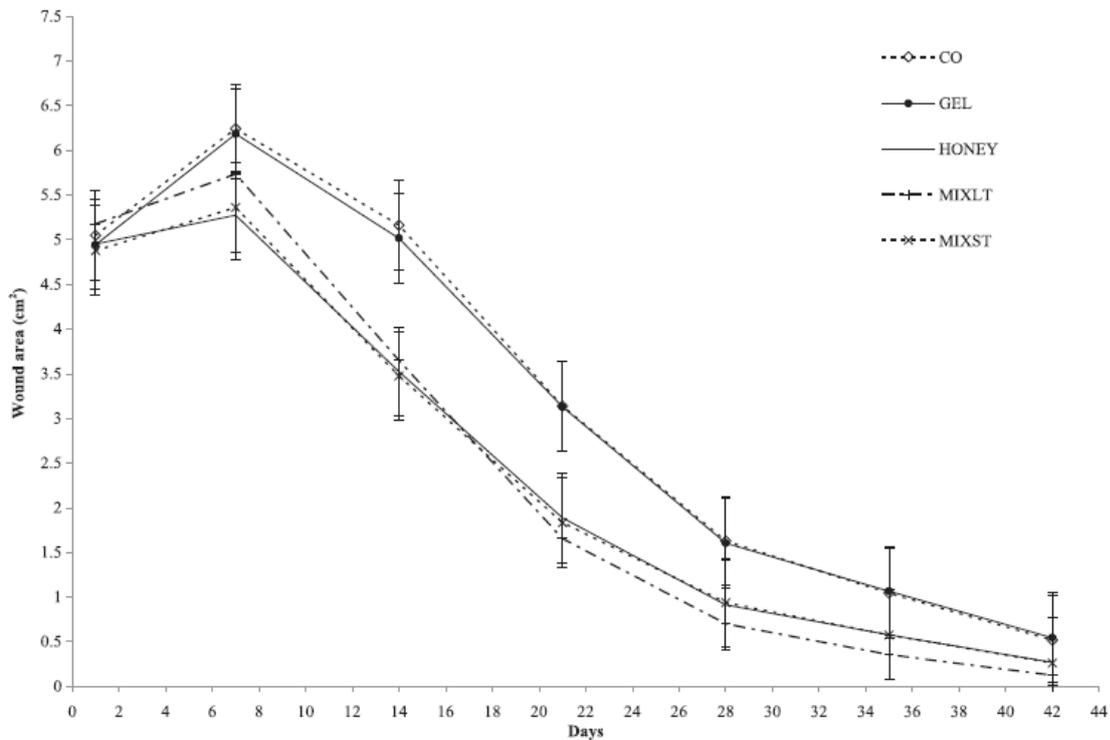
### 3.8 Stimulation de la vitesse de cicatrisation

Selon une méta-analyse récente basée sur 26 essais cliniques chez l'humain considérés éligibles, le miel guérit plus vite les plaies postopératoires infectées que les lavages antiseptiques et diminue le risque de complications (Jull et al., 2015).

En revanche, les preuves de sa supériorité dans la cicatrisation des plaies aiguës et chroniques par rapport à un pansement concentré en sucre sont faibles (Jull et al., 2015). Cette dernière affirmation est basée sur deux études. L'une dans laquelle le miel s'est montré plus efficace dans le contrôle des bactéries et dans la stimulation de la cicatrisation (Mphande et al., 2007), et une autre publiée par M Subrahmanyam en 1993 dans l'Indian Journal of Surgery. On dispose cependant de preuves de bonne qualité plaidant son efficacité sur les brûlures superficielles, et de moyenne qualité sur les plaies post-opératives (Jull et al., 2015).

Chez le cheval, les deux études de Bischofberger et al. de 2011 (étude sur 8 chevaux et 16 plaies contaminées par des fèces, face dorsale de l'os métacarpien III) et 2013 (étude sur 10 chevaux et 100 plaies dont 50 contaminées par des fèces, face dorsale de l'os métacarpien III) ont montré une plus grande vitesse de cicatrisation des traitements topiques à base de miel que

les groupes contrôles, dans le cas de plaies contaminées et non contaminées, se refermant par seconde intention (voir Fig. 8). (Bischofberger et al., 2013, 2011)



**Figure 8 :** Évolution temporelle de la taille des plaies, données combinées entre plaies contaminées et non contaminées. CO : pas de traitement, GEL : 3ml de gel à base d'eau, HONEY : 3ml de miel de manuka UMF 20, MIXLT : 3ml manuka gel UMF 20 jusqu'à guérison complète, MIXST : 3 ml manuka gel UMF 20 pendant 12 jours. Le « manuka gel » est constitué de 66% de miel de manuka UMF 20 et à 34% de gel à base d'eau. (Bischofberger et al., 2013)

Cependant, une étude avec un design similaire à celles de Bischofberger et al., mais sur des plaies uniquement non contaminées, a donné des résultats beaucoup moins significatifs par rapport à un groupe contrôle (Tsang et al., 2017). L'intérêt du miel dans la résolution des plaies serait moindre en cas de plaie non contaminée.

D'autres études semblent donc nécessaires pour trancher sur ce sujet. Cependant, écarter le miel en tant qu'agent cicatrisant pour les plaies des membres des chevaux semble prématuré,

car de nouveaux composés bioactifs du miel ne cessent d'être découverts (Cooper, 2015; Theoret and Schumacher, 2017).

## 4 - Conseils d'application pratique

### 4.1 Indications de l'usage du miel dans le traitement des plaies

#### 4.1.1 Plaies aiguës

D'après les guidelines de la British Equine Veterinary Association (BEVA) de 2021 pour la prise en charge des plaies se refermant par seconde intention chez le cheval, « les preuves que le miel de manuka améliore la vitesse de guérison [sont] de moyenne qualité et pendant la phase précoce [de la cicatrisation] seulement (jusqu'à 21 jours). Il y [a] un manque de preuves de bonne qualité que le miel améliore la durée totale de la cicatrisation ou l'aspect esthétique final » (Freeman et al., 2021).

De plus, aucune différence dans le temps de cicatrisation n'a été démontrée entre miel et sulfadiazine d'argent, bien qu'il y ait quelques preuves que le miel présente moins d'effets secondaires que le sulfadiazine d'argent (Freeman et al., 2021). D'autres études comparatives sont nécessaires pour évaluer l'efficacité du miel sur la cicatrisation des chevaux par rapport à d'autres médicaments.

⇒ L'usage du miel semble présenter des avantages dans la phase précoce de la cicatrisation des plaies aiguës. Des études supplémentaires sont nécessaires pour l'affirmer avec plus de certitude. Les études vues précédemment suggèrent un bénéfice du miel dans le traitement des plaies contaminées ou infectées, les brûlures superficielles et les plaies post-opératives.

#### 4.1.2 Plaies chroniques

Il y a peu de preuves de bonne qualité quant au bénéfice de l'utilisation chez l'humain de pansements antimicrobiens (par exemple au miel, à l'iode ou à l'argent) dans le traitement des plaies chroniques (Jull et al., 2015).

Bien que le miel ait des effets positifs avérés sur l'infection des plaies ainsi que sur la destruction des biofilms qui sont souvent des facteurs de chronicité, aucune étude chez le cheval ne permet de déterminer l'impact du miel sur les plaies chroniques.

⇒ Rien ne permet à l'heure actuelle de valider un quelconque effet bénéfique du miel sur les plaies chroniques chez le cheval.

#### 4.1.3 Prévention des complications

Les données présentées dans les précédents chapitres suggèrent des effets bénéfiques possibles sur la prévention des complications des plaies du membre distal du cheval en termes de prévention d'infection, d'action sur les biofilms et sur les bactéries impliquées dans les plaies chroniques, de modulation de l'inflammation et de promotion d'un tissu de granulation sain. Aucune étude prospective de grande échelle ne permet de l'affirmer cependant.

Le miel a montré dans une récente étude un intérêt d'utilisation dans des plaies refermées par première intention, dans la prévention des infections de plaies au niveau abdominal chez le cheval (Gustafsson et al., 2020).

⇒ On peut supposer un effet positif dans la prévention des complications des plaies des membres chez le cheval, mais le manque d'étude à ce sujet ne permet pas de confirmer cette hypothèse. Aucune donnée ne suggère un effet positif quant à la résolution curative des complications par le miel à part pour l'infection.

#### 4.2 Choix du miel thérapeutique

Issu de la transformation du nectar des fleurs par *Apis mellifera*, le miel est le fruit de comportements alimentaire et de collecte variables par l'insecte. Il en résulte des valeurs médicinales variables entre les miels (Carnwath et al., 2014; Cooper, 2015; Molan, 2011).

Le miel de manuka aurait une activité antibiotique supérieure aux autres miels (Johnston et al., 2018), notamment en présence de catalases, car ses inhibines « non peroxydes » ne sont pas affectées par ces enzymes (Molan and Rhodes, 2015).

Il contient un antibiotique naturel, le methylglyoxal, qui lui confère une activité antibactérienne « non peroxyde » particulièrement élevée. Dans la littérature et sur les pots de miels de manuka, l'Unique Manuka Factor (UMF) est un indice servant de référence vis-à-vis de l'activité antibiotique des préparations thérapeutiques commerciales à base de miel. Il permet d'évaluer l'activité antibiotique de la préparation par rapport à une solution de concentration standard en phénols. Plus l'indice UMF est élevé, plus l'efficacité et le spectre sont grands et généralement, plus le prix est élevé. (Theoret and Schumacher, 2017)

Alors que diverses études montrent une supériorité du miel de manuka pour le contrôle de l'infection, d'autres études ont montré que d'autres miels peuvent être équivalents, voir plus efficaces. Une étude a mesuré l'activité antibiotique *in vitro* de différents types de miel sur 10 isolats bactériens provenant de plaies d'équidés. Sur les 29 miels utilisés, 18 étaient contaminés par des champignons ou des bactéries aérobies. Ceci suggère que le choix d'un miel non médical ou non stérilisé par rayonnement gamma pourrait être inapproprié. (Carnwath et al., 2014)

On a ensuite mesuré l'activité antibiotique des 10 miels non contaminés. Sur les 10, 8 ont montré une efficacité sur les 10 isolats à une concentration inférieure à 16% (voir tableau IV), dont 3 n'étaient pas des miels de manuka. Le miel de bruyère écossais (heather) s'est même montré être un meilleur antibactérien que le miel de manuka UMF 20. Ceci ouvre des perspectives thérapeutiques concernant des miels plus locaux (les monocultures de manuka nécessaires à la production du miel n'étant présentes qu'en Nouvelle-Zélande) et moins chers. (Carnwath et al., 2014)

**Tableau IV** : MIC moyenne et déviation standard de chaque produit testé contre 10 isolats bactériens issus de plaies de chevaux, exprimées en pourcentages (Carnwath et al., 2014)

Isolate	Brand 1		Brand 2	Manuka 20+	Manuka 10+	Blossom	Vipers Bugloss	Floral-Glasgow	Heather	Floral-Inverness	Sugar solution
	Sterile	Non-sterile									
MRSA	4 ± 1.2	4 ± 1.2	10 ± 0	3 ± 1	10 ± 0	4 ± 1.4	>16 ± 0	14 ± 1.9	<2 ± 0	4 ± 0	>45 ± 0
<i>S. aureus</i>	6 ± 0	4 ± 1	10 ± 0	2 ± 0	10 ± 0	4 ± 0	16 ± 0.7	14 ± 3.5	<2 ± 0	4 ± 0	>45 ± 0
<i>E. coli</i>	6 ± 1.2	6 ± 0	10 ± 0	4 ± 1.2	12 ± 0	8 ± 0	16 ± 0	>16 ± 0	6 ± 1.4	8 ± 1.4	45 ± 1
<i>S. equi</i> subsp. <i>equi</i>	6 ± 0	4 ± 1	10 ± 0	4 ± 1	8 ± 0	4 ± 0	4 ± 0	10 ± 6.4	4 ± 0	6 ± 0	25 ± 0
<i>S. equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i>	6 ± 3.5	4 ± 1.2	10 ± 0	4 ± 0	10 ± 0	4 ± 0	6 ± 0	12 ± 6.9	<2 ± 0	6 ± 1.4	30 ± 0
<i>E. faecalis</i>	8 ± 0	8 ± 0	12 ± 0	6 ± 1.2	10 ± 0	16 ± 0	>16 ± 0	>16 ± 0	6 ± 0	8 ± 0	>45 ± 0
<i>A. baumannii</i>	6 ± 1.2	6 ± 1.2	10 ± 0	4 ± 1	12 ± 0	6 ± 0	14 ± 1.4	14 ± 3.5	6 ± 0	10 ± 0	40 ± 1.2
MRSE	4 ± 1.2	6 ± 0	10 ± 0	4 ± 1.2	6 ± 0	4 ± 0	4 ± 0	8 ± 0	4 ± 1.4	8 ± 0	>45 ± 0
<i>S. sciuri</i>	4 ± 1.2	4 ± 0	10 ± 0	4 ± 0	6 ± 0	4 ± 0	8 ± 0	8 ± 4.1	<2 ± 0	6 ± 0	>45 ± 0
<i>P. aeruginosa</i>	8 ± 0	10 ± 0	10 ± 0	8 ± 0	10 ± 0	4 ± 0	12 ± 0	12 ± 5.8	4 ± 0	10 ± 0	30 ± 0

MRSA : *Staphylococcus aureus* métricilline-résistant, MRSE : *Staphylococcus epidermidis* métricilline-résistant, Brand : miel médical de manuka.

De plus, des études suggèrent une efficacité des autres miels que le manuka contre les biofilms (Lu et al., 2019; Merckoll et al., 2009).

Theoret et al. dans *Equine Wound Management*, éd. 2017, conseillent p.515: « quand une contamination est substantielle ou qu'il y a infection, utiliser du miel de Manuka avec un UMF  $\geq 15$ . Un miel avec un UMF plus faible peut être utilisé dans des plaies peu contaminées afin de réduire les coûts », tout en précisant que selon l'étude de Carnwath et al. de 2014, d'autres miels peuvent être efficaces pour le traitement des plaies infectées.

En effet, le miel de manuka UMF 20 étant assez onéreux, l'étude de la réduction des coûts est tout à fait pertinente. Bischofberger et al. en 2013 ont notamment montré qu'aucune différence significative entre un traitement au miel de manuka 100%, et au miel de manuka 66% + gel 33% n'était notable dans la vitesse de résolution d'une plaie contaminée ou non.

⇒ On veillera donc pour le traitement des plaies à n'utiliser que des miels stérilisés par rayon gamma, ou présentant une culture bactérienne négative. L'utilisation de miel de manuka avec un UMF  $\geq 15$  est conseillée au moins pour les plaies très contaminées ou infectées. D'autres miels ou préparations peuvent être utilisés après s'être assuré de leur innocuité et de leur efficacité antibactérienne dans la littérature, ou par le fabricant.

#### 4.3 Mode d'application

« Avant d'appliquer le miel, nettoyer et débrider la plaie pour enlever un maximum de débris nécrotiques et de contaminants que possible », afin d'accélérer le processus et de réserver l'action de débridement du miel sur les résidus restants (Theoret and Schumacher, 2017 p.515).

Diverses spécialités sont disponibles sur le marché pour faciliter l'application du miel sur les plaies. On trouve des pansements en fibres d'alginate imprégnées de miel de manuka (Honeypatch®), des compresses non adhérentes imprégnées (Medihoney®), des gels à base de miel, du miel de manuka pur stérilisé en tube, en pot... (Farmaline, 2021)

Pour l'utilisation d'un miel commercial, on s'arrêtera sur sa viscosité qui devra être proche de celle d'une pommade. Un miel trop liquide peut être réfrigéré avant d'être appliqué afin de le solidifier légèrement. On pourra envisager « l'utilisation de bandages lors de l'utilisation de miel de manuka dans les premières phases de la cicatrisation afin d'améliorer le contact avec la plaie ». Cependant, il faudra « minimiser la période totale de bandage (de préférence  $\leq 10$  jours) afin de réduire le risque de formation d'EGT [et] exciser chirurgicalement l'EGT si cela survient et continuer l'application du miel de manuka ». (Theoret and Schumacher, 2017 p.515)

⇒ Après un éventuel débridement chirurgical, appliquer le miel de bonne viscosité (préalablement réfrigéré si nécessaire) ou la spécialité, puis bander afin d'améliorer le contact et de protéger la plaie.

#### 4.4 Posologie, fréquence et timing d'administration

Il est nécessaire de « commencer le traitement au miel thérapeutique de manuka pur aussi vite que possible après la blessure, idéalement pendant la phase inflammatoire, surtout si la plaie est contaminée » (Theoret and Schumacher, 2017 p.515). Les auteurs précisent que des effets bénéfiques peuvent être obtenus en continuant l'application jusqu'à la fin de la cicatrisation, en se référant aux travaux de Bischofberger et al. de 2013.

En effet, dans cette étude, l'application d'un gel au miel de manuka jusqu'à la guérison complète a montré une vitesse de cicatrisation supérieure à l'application de miel pendant seulement 12 jours. De plus, la rétraction des plaies dans cette étude était inférieure sur celles traitées par le miel de manuka. Ces plaies restaient ensuite significativement plus petites au cours du traitement (voir Fig. 8).

Il est en outre conseillé « si l'on n'utilise pas de bandage, d'appliquer un fin film de miel régulièrement (deux à trois fois par jour) afin d'augmenter le temps de contact et d'optimiser l'efficacité » et « si l'on utilise un bandage, appliquer 30ml de miel de manuka pour faire 100cm<sup>2</sup> de pansement. Changer le bandage tous les jours ou tous les deux jours. La fréquence des changements peut être réduite à mesure que la quantité d'exsudat diminue » (Theoret and Schumacher, 2017 p.515).

⇒ Commencer le traitement au miel le plus tôt possible, afin de limiter la rétraction de la plaie consécutive à la blessure. Appliquer deux à trois fois par jour 30ml de miel pour 100cm<sup>2</sup> pendant 21 jours (Freeman et al., 2021) ou, si l'on utilise un bandage, changer ce dernier tous les deux ou trois jours, à moduler en fonction du caractère exsudatif de la plaie.

## Conclusion

Ce mémoire avait pour ambition d'évaluer le rôle que peut jouer l'application topique de miel dans la résolution des plaies de la partie distale du membre du cheval, ainsi que dans la survenue des complications fréquentes dans cette zone.

Nous avons vu que le miel possédait bien un effet antibactérien et pouvait lutter contre les biofilms qui sont des facteurs de risque de complication. Il présente un avantage dans le traitement des plaies infectées par rapport aux lavages antiseptiques chez l'humain. Le miel possède des vertus désodorisantes, anti-inflammatoires et de débridement. Un effet stimulant du relargage de cytokines inflammatoires *in vitro* a été observé, mais aucune mise en évidence directe d'une stimulation immunitaire n'a été réalisée *in vivo*. Les données préliminaires suggèrent un effet positif dans la vitesse de cicatrisation des plaies des membres du cheval, mais le manque de données nous empêche de trancher à ce sujet. Les effets bénéfiques du miel sur la contamination, l'infection, l'inflammation et la qualité du tissu de granulation sous-entendent un effet de prévention des complications du membre distal, mais aucune étude ne permet de l'affirmer.

Globalement, le niveau de preuve scientifique est assez faible quant à l'évaluation de ses bénéfices dans la prise en charge des plaies du membre distal du cheval. Cependant, il présente indéniablement certaines caractéristiques profitables dans le traitement des plaies, à condition d'utiliser un miel de bonne qualité et à bon escient.

D'autres publications sont donc nécessaires pour valider avec plus d'aplomb le rôle bénéfique du miel dans la résolution de ces lésions. Des études *in vivo* avec groupe contrôle d'un design similaire à celles de Bischofberger et al. permettraient notamment d'améliorer les niveaux de preuves quant à l'efficacité du traitement des plaies par le miel. Ces études sont peu

nombreuses, car difficiles à réaliser. Des études prospectives à grande échelle seraient également nécessaires pour mesurer l'impact du miel sur les complications associées aux plaies.

## Bibliographie

### Articles scientifiques

Adam, E.N., Southwood, L.L., 2006. Surgical and Traumatic Wound Infections, Cellulitis, and Myositis in Horses. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 22, 335–361.

<https://doi.org/10.1016/j.cveq.2006.04.003>

Baltzis, D., Eleftheriadou, I., Veves, A., 2014. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights. *Adv. Ther.* 31, 817–836.

<https://doi.org/10.1007/s12325-014-0140-x>

Bang, L.M., Bunting, C., Molan, P., 2003. The effect of dilution on the rate of hydrogen peroxide production in honey and its implications for wound healing. *J. Altern. Complement. Med. N. Y. N* 9, 267–273. <https://doi.org/10.1089/10755530360623383>

Bischofberger, A., Dart, C., Horadagoda, N., Perkins, N., Jeffcott, L., Little, C., Dart, A., 2016. Effect of Manuka honey gel on the transforming growth factor  $\beta$ 1 and  $\beta$ 3 concentrations, bacterial counts and histomorphology of contaminated full-thickness skin wounds in equine distal limbs. *Aust. Vet. J.* 94, 27–34. <https://doi.org/10.1111/avj.12405>

Bischofberger, A.S., Dart, C.M., Perkins, N.R., Dart, A.J., 2011. A Preliminary Study on the Effect of Manuka Honey on Second-Intention Healing of Contaminated Wounds on the Distal Aspect of the Forelimbs of Horses: Effect of Manuka Honey on Second-Intention Healing. *Vet. Surg.* n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2011.00886.x>

Bischofberger, A.S., Dart, C.M., Perkins, N.R., Kelly, A., Jeffcott, L., Dart, A.J., 2013. The Effect of Short- and Long-Term Treatment with Manuka Honey on Second Intention Healing of Contaminated and Noncontaminated Wounds on the Distal Aspect of the Forelimbs in

Horses: Effect of Manuka Honey Gel on Healing of Wounds in Horses. *Vet. Surg.* 42, 154–160. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2012.01083.x>

Brown, K.L., Phillips, T.J., 2010. Nutrition and wound healing. *Clin. Dermatol.* 28, 432–439. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2010.03.028>

Brudzynski, K., 2006. Effect of hydrogen peroxide on antibacterial activities of Canadian honeys. *Can. J. Microbiol.* 52, 1228–1237. <https://doi.org/10.1139/w06-086>

Brudzynski, K., Sjaarda, C., Lannigan, R., 2015. MRJP1-containing glycoproteins isolated from honey, a novel antibacterial drug candidate with broad spectrum activity against multi-drug resistant clinical isolates. *Front. Microbiol.* 6, 711. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00711>

Caffarini, M., Armeni, T., Pellegrino, P., Cianfruglia, L., Martino, M., Offidani, A., Di Benedetto, G., Arnaldi, G., Campanati, A., Orciani, M., 2019. Cushing Syndrome: The Role of MSCs in Wound Healing, Immunosuppression, Comorbidities, and Antioxidant Imbalance. *Front. Cell Dev. Biol.* 7, 227. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00227>

Carnwath, R., Graham, E.M., Reynolds, K., Pollock, P.J., 2014. The antimicrobial activity of honey against common equine wound bacterial isolates. *Vet. J.* 199, 110–114. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.07.003>

Carter, D.A., Blair, S.E., Cokcetin, N.N., Bouzo, D., Brooks, P., Schothauer, R., Harry, E.J., 2016. Therapeutic Manuka Honey: No Longer So Alternative. *Front. Microbiol.* 7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00569>

Celeste, C.J., Deschene, K., Riley, C.B., Theoret, C.L., 2011. Regional differences in wound oxygenation during normal healing in an equine model of cutaneous fibroproliferative disorder: Regional differences in oxygenation in equine wounds. *Wound Repair Regen.* 19, 89–97. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2010.00639.x>

Cooper, R.A., 2015. A Comparison Between Medical Grade Honey and Table Honeys in Relation to Antimicrobial Efficacy [WWW Document]. URL /paper/A-Comparison-Between-

Medical-Grade-Honey-and-Table/55cad193ce754025b4a70466740105eee3b0443a (accessed 5.29.21).

da Silva, P.M., Gauche, C., Gonzaga, L.V., Costa, A.C.O., Fett, R., 2016. Honey: Chemical composition, stability and authenticity. *Food Chem.* 196, 309–323. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.09.051>

Deschene, K., Céleste, C., Boerboom, D., Theoret, C.L., 2012. Hypoxia regulates the expression of extracellular matrix associated proteins in equine dermal fibroblasts via HIF1. *J. Dermatol. Sci.* 65, 12–18. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2011.09.006>

Franz, M.G., Robson, M.C., Steed, D.L., Barbul, A., Brem, H., Cooper, D.M., Leaper, D., Milner, S.M., Payne, W.G., Wachtel, T.L., Wiersema-Bryant, L., 2008. Guidelines to aid healing of acute wounds by decreasing impediments of healing: Acute wound care guidelines. *Wound Repair Regen.* 16, 723–748. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00427.x>

Freeman, S.L., Ashton, N.M., Elce, Y.A., Hammond, A., Hollis, A.R., Quinn, G., 2021. BEVA primary care clinical guidelines: Wound management in the horse. *Equine Vet. J.* 53, 18–29. <https://doi.org/10.1111/evj.13289>

Gantwerker, E.A., Hom, D.B., 2011. Skin: Histology and Physiology of Wound Healing. *Facial Plast. Surg. Clin. N. Am.* 19, 441–453. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2011.06.009>

Grinnell, F., Zhu, M., Carlson, M.A., Abrams, J.M., 1999. Release of Mechanical Tension Triggers Apoptosis of Human Fibroblasts in a Model of Regressing Granulation Tissue. *Exp. Cell Res.* 248, 608–619. <https://doi.org/10.1006/excr.1999.4440>

Gustafsson, K., Tatz, A.J., Slavin, R.A., Sutton, G.A., Dahan, R., Ahmad, W.A., Kelmer, G., 2020. Intra-incisional medical grade honey decreases the prevalence of incisional infection in horses undergoing colic surgery: A prospective randomised controlled study. *Equine Vet. J.* <https://doi.org/10.1111/evj.13407>

Hendrickson, D., Virgin, J., 2005. Factors that affect equine wound repair. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 21, 33–44. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2004.11.002>

Hopf, H.W., Rollins, M.D., 2007. Wounds: An Overview of the Role of Oxygen. *Antioxid. Redox Signal.* 9, 1183–1192. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1641>

Jacobs, K., Leach, D., Fretz, P., 1984. Comparative Aspects of the Healing of Excisional Wounds on the Leg and Body of Horses - ULi&#232;ge Library [WWW Document]. URL <https://explore.lib.uliege.be> (accessed 5.27.21).

Johnston, M., McBride, M., Dahiya, D., Owusu-Apenten, R., Nigam, P.S., 2018. Antibacterial activity of Manuka honey and its components: An overview. *AIMS Microbiol.* 4, 655–664. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.4.655>

Jull, A.B., Cullum, N., Dumville, J.C., Westby, M.J., Deshpande, S., Walker, N., 2015. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005083.pub4>

Kim, D.J., Mustoe, T., Clark, R.A., 2015. Cutaneous wound healing in aging small mammals: a systematic review: Wound healing in aging small mammals. *Wound Repair Regen.* 23, 318–339. <https://doi.org/10.1111/wrr.12290>

Kwakman, P.H.S., Zaat, S.A.J., 2012. Antibacterial components of honey. *IUBMB Life* 64, 48–55. <https://doi.org/10.1002/iub.578>

Levy, B.D., Clish, C.B., Schmidt, B., Gronert, K., Serhan, C.N., 2001. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat. Immunol.* 2, 612–619. <https://doi.org/10.1038/89759>

Lu, J., Cokcetin, N.N., Burke, C.M., Turnbull, L., Liu, M., Carter, D.A., Whitchurch, C.B., Harry, E.J., 2019. Honey can inhibit and eliminate biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *Sci. Rep.* 9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54576-2>

Mangram, A.J., Horan, T.C., Pearson, M.L., Silver, L.C., Jarvis, W.R., n.d. GUIDELINE FOR PREVENTION OF SURGICAL SITE INFECTION, 1999 20, 32.

Manyi-Loh, C., Clarke, A., Ndip, R., 2011. An overview of honey: Therapeutic properties and contribution in nutrition and human health. *Afr. J. Microbiol. Res.* 5.

Marcinkiewicz, J., Strus, M., Pasich, E., 2013. Antibiotic resistance: a “dark side” of biofilm-associated chronic infections. *Pol. Arch. Intern. Med.* 123, 309–313.  
<https://doi.org/10.20452/pamw.1780>

Merckoll, P., Jonassen, T.Ø., Vad, M.E., Jeansson, S.L., Melby, K.K., 2009. Bacteria, biofilm and honey: A study of the effects of honey on ‘planktonic’ and biofilm-embedded chronic wound bacteria. *Scand. J. Infect. Dis.* 41, 341–347.  
<https://doi.org/10.1080/00365540902849383>

Moens, Y., Verschooten, F., De Moor, A., Wouters, L., 1980. BONE SEQUESTRATION AS A CONSEQUENCE OF LIMB WOUNDS IN THE HORSE - ULi&#232;ge Library [WWW Document]. URL <https://explore.lib.uliege.be> (accessed 6.1.21).

Molan 2009 Debriding JWT.pdf, n.d.

Molan, P., 2011. The evidence and the rationale for the use of honey as a wound dressing 19, 15.

Molan, P., Rhodes, T., 2015. Honey: A Biologic Wound Dressing. *Wounds Compend. Clin. Res. Pract.* 27, 141–151.

Molan, P.C., 1992. The Antibacterial Activity of Honey. *Bee World* 73, 5–28.  
<https://doi.org/10.1080/0005772X.1992.11099109>

Mphande, A.N.G., Killowe, C., Phalira, S., Jones, H.W., Harrison, W.J., 2007. Effects of honey and sugar dressings on wound healing. *J. Wound Care* 16, 317–319.  
<https://doi.org/10.12968/jowc.2007.16.7.27053>

Olofsson, T.C., Butler, È., Markowicz, P., Lindholm, C., Larsson, L., Vásquez, A., 2016. Lactic acid bacterial symbionts in honeybees - an unknown key to honey’s antimicrobial and therapeutic activities. *Int. Wound J.* 13, 668–679. <https://doi.org/10.1111/iwj.12345>

Owen, K.R., Singer, E.R., Clegg, P.D., Ireland, J.L., Pinchbeck, G.L., 2012. Identification of risk factors for traumatic injury in the general horse population of north-west England, Midlands and north Wales. *Equine Vet. J.* 44, 143–148. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2011.00387.x>

Peterson, J.M., Barbul, A., Breslin, R.J., Wasserkrug, H.L., Efron, G., 1987. Significance of T-lymphocytes in wound healing. *Surgery* 102, 300–305.

Prost-Squarcioni, C., 2006. Histologie de la peau et des follicules pileux. *médecine/sciences* 22, 131–137. <https://doi.org/10.1051/medsci/2006222131>

Reinke, J.M., Sorg, H., 2012. Wound Repair and Regeneration. *Eur. Surg. Res.* 49, 35–43. <https://doi.org/10.1159/000339613>

Saikaly, S.K., Khachemoune, A., 2017. Honey and Wound Healing: An Update. *Am. J. Clin. Dermatol.* 18, 237–251. <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0247-8>

Singh, S., Young, A., McNaught, C.-E., 2017a. The physiology of wound healing. *Surg. Oxf.* 35, 473–477. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.06.004>

Singh, S., Young, A., McNaught, C.-E., 2017b. The physiology of wound healing. *Surg. Oxf.* 35, 473–477. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.06.004>

Theoret, C.L., Barber, S.M., Moyana, T.N., Gordon, J.R., 2001. Expression of transforming growth factor beta(1), beta(3), and basic fibroblast growth factor in full-thickness skin wounds of equine limbs and thorax. *Vet. Surg.* VS 30, 269–277. <https://doi.org/10.1053/jvet.2001.23341>

Tonks, A.J., Dudley, E., Porter, N.G., Parton, J., Brazier, J., Smith, E.L., Tonks, A., 2007. A 5.8-kDa component of manuka honey stimulates immune cells via TLR4. *J. Leukoc. Biol.* 82, 1147–1155. <https://doi.org/10.1189/jlb.1106683>

Tsang, A., Dart, A., Sole-Guitart, A., Dart, C., Perkins, N., Jeffcott, L., 2017. Comparison of the effects of topical application of UMF20 and UMF5 manuka honey with a generic

multifloral honey on wound healing variables in an uncontaminated surgical equine distal limb wound model. *Aust. Vet. J.* 95, 333–337. <https://doi.org/10.1111/avj.12616>

Van den Boom, Robin, J., Wilmink, J M, J.M., 2002. Transforming growth factor- $\beta$  levels during second- intention healing are related to the different course of wound contraction in horses and ponies. *WOUND REPAIR Regen.* 10, 7.

Wilmink, J.M., Herten, J. van, Weeren, P.R. van, Barneveld, A., 2010a. Retrospective study of primary intention healing and sequestrum formation in horses compared to ponies under clinical circumstances. *Equine Vet. J.* 34, 270–273.  
<https://doi.org/10.2746/042516402776186047>

Wilmink, J.M., Herten, J. van, Weeren, P.R. van, Barneveld, A., 2002. Retrospective study of primary intention healing and sequestrum formation in horses compared to ponies under clinical circumstances. *Equine Vet. J.* 34, 270–273.  
<https://doi.org/10.2746/042516402776186047>

Wilmink, J.M., Stolk, P.W.Th., Weeren, P.R., Barneveld, A., 1999a. Differences in second-intention wound healing between horses and ponies: macroscopic aspects. *Equine Vet. J.* 31, 53–60. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1999.tb03791.x>

Wilmink, J.M., Veenman, J.N., Boom, R., Rutten, V.P.M.G., Niewold, T.A., Broekhuisen-Davies, J.M., Lees, P., Armstrong, S., Weeren, P.R., Barneveld, A., 2010b. Differences in polymorphonucleocyte function and local inflammatory response between horses and ponies. *Equine Vet. J.* 35, 561–569. <https://doi.org/10.2746/042516403775467234>

Wilmink, J.M., Weeren, P.R., Stolk, P.W.Th., Mil, F.N., Barneveld, A., 1999b. Differences in second-intention wound healing between horses and ponies: histological aspects. *Equine Vet. J.* 31, 61–67. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1999.tb03792.x>

Zehtabchi, S., Tan, A., Yadav, K., Badawy, A., Lucchesi, M., 2012. The impact of wound age on the infection rate of simple lacerations repaired in the emergency department. *Injury* 43, 1793–1798. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2012.02.018>

## Livres

Clément, H., Bruneau, E., Barbançon, J.-M., Bonnaffé, P., Domerego, R., Fert, G., Le Conte, Y., Ratia, G., Reeb, C., Vaissière, B.E., 2015. Le traité rustica de l'apiculture, Nouvelle édition enrichie. ed. Editions Rustica, Paris.

## Chapitres de livres

Ackermann, M.R., 2017. Inflammation and Healing, in: Pathologic Basis of Veterinary Disease. Elsevier, pp. 73-131.e2. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35775-3.00003-5>

Reed, S.M., Bayly, W.M., Sellon, D.C., 2018. Disorders of the Endocrine System, in: Equine Internal Medicine. Elsevier, pp. 1029–1138. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44329-6.00016-4>

Theoret, C., Schumacher, J., 2017. Physiology of Wound Healing, in: Equine wound management, 3rd edition. ed. Wiley-Blackwell, Ames. pp 1-13

Theoret, C., Schumacher, J., 2017. Differences in Wound Healing between Horses and Ponies, in: Equine wound management, 3rd edition. ed. Wiley-Blackwell, Ames. pp 14-29

Theoret, C., Schumacher, J., 2017. Selected factors that Negatively Impact Healing, in: Equine wound management, 3rd edition. ed. Wiley-Blackwell, Ames. pp 30-46

Theoret, C., Schumacher, J., 2017. Management of Wounds of the Distal Extremities, in: Equine wound management, 3rd edition. ed. Wiley-Blackwell, Ames. pp 312-351

Theoret, C., Schumacher, J., 2017. Innovative Adjunctive approaches to Wound Management, in: Equine wound management, 3rd edition. ed. Wiley-Blackwell, Ames. pp 508-529

Auer, J.A., Stick, J.A., Kümmerle, J.M., Prange, T., 2019. Wound Healing, in: Equine Surgery. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2015-0-05672-6> pp 52-59

Auer, J.A., Stick, J.A., Kümmerle, J.M., Prange, T., 2019. Superficial Wounds, Deep and Chronic Wounds, Sinus Tracts, And Fistulas, in: Equine Surgery. Elsevier.

<https://doi.org/10.1016/C2015-0-05672-6> pp 403-425

Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N., Aster, J.C., 2014. Inflammation and Repair, in: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition E-Book. Elsevier Health Sciences. pp 69 - 112

### Mémoires et thèses de doctorat

Koehler S., 2015. Le miel dans la cicatrisation des plaies : un nouveau médicament ? (Thèse, diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Faculté de pharmacie) Université de Lorraine. 36pp

### Pages Web

Farmaline, 2021. Résultat de recherche pour : miel

<https://www.farmaline.be/pharmacie/chercher/miel/> Consulté le 03/06/2021