



**HAL**  
open science

## Développement d'un modèle murin de plaies pseudo-chroniques et soins péri-opératoires associés à la gestion de la douleur

Christelle Rossignol, Nathalie Kasal-Hoc, Faruk Akay, Axel Cauty, Laetitia Mérat, Emilie Lortscher, Corinne Beauge, Eric Robert, Mickaël Riou

### ► To cite this version:

Christelle Rossignol, Nathalie Kasal-Hoc, Faruk Akay, Axel Cauty, Laetitia Mérat, et al.. Développement d'un modèle murin de plaies pseudo-chroniques et soins péri-opératoires associés à la gestion de la douleur. 47. Colloque de l'Association Française des Sciences et Techniques de l'Animal de Laboratoire (AFSTAL 2023): La chirurgie de A à Z, Jun 2023, Bordeaux, France. , 2023, 47e Colloque AFSTAL: La chirurgie de A à Z. hal-04171718

**HAL Id: hal-04171718**

**<https://hal.inrae.fr/hal-04171718v1>**

Submitted on 26 Jul 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## Equipes de recherche

1,2 INRAE-Université de Tours, UMR-1282 Infectiologie et Santé publique (ISP), équipe IMI, Centre Val de Loire, 37380 Nouzilly, France.

3 INRAE, UE-1277 Plate-Forme d'Infectiologie Expérimentale (PFIE), Centre Val de Loire, 37380 Nouzilly, France.

4 GREMI, Université d'Orléans Polytech'Orléans, 14 rue d'Issoudun, B.P. 6744, 45067 Orléans, Cedex 2

\*Corresponding author : [mickael.riou@inrae.fr](mailto:mickael.riou@inrae.fr)

## Développement d'un modèle murin de plaies pseudo-chroniques et soins péri-opératoires associés à la gestion de la douleur

Christelle Rossignol<sup>1,2</sup>, Nathalie Kasal-Hoc<sup>3</sup>, Faruk Akay<sup>3</sup>, Axel Cauty<sup>3</sup>, Laetitia Mérat<sup>3</sup>, Emilie Lortscher<sup>3</sup>, Corinne Beaugé<sup>3</sup>, Eric Robert<sup>4</sup>, **Mickaël Riou<sup>1\*</sup>**.

Les plaies chroniques constituent un problème de santé publique grave, impactant à la fois les systèmes de soins et les patients victimes d'infections nosocomiales. Ces dernières années, l'apparition de résistances aux antibiotiques empêche une lutte efficace contre ces bactéries qui infectent ces plaies, empêchant par la même occasion une cicatrisation déjà altérée par certaines maladies (diabète, immunodépression). L'intérêt premier d'un modèle de plaie pseudo-chronique est de pouvoir tester d'éventuels traitements alternatifs comme les plasmas froids pour lutter contre les bactéries résistantes aux antibiotiques et améliorer la cicatrisation. La mise au point de ce modèle a impliqué également le raffinement de cette technique chirurgicale et des soins péri-opératoires.

## Design expérimental

Le renouvellement de l'épiderme chez la souris suite à une plaie est estimée entre 8 à 10 jours. Nous avons développé un modèle de plaies doubles induites mécaniquement. Un suivi de la douleur per et post-opératoire a été mis en place. Pour maintenir ces plaies ouvertes, des poses d'attelles a été réalisées. Un pansement a été mis afin de protéger les plaies et limiter la souillure de celles-ci. L'expérimentation murine pour créer des plaies pseudo-chroniques a été mise en place selon le schéma suivant :

J-7 : Sélection de souris C57Bl/6 de réforme. Pose de capteur téléométrique et pesée

J0 : Tonte et dépilation des souris, pesée et prise de température

J1 : Chirurgie sous anesthésie gazeuse (isoflurane) : création des plaies, fixation des attelles, pose d'un pansement

J1/J2/J3 : Pesée et prise de température corporelle

J0-J7 : Suivi biquotidien durant 72h post-opératoire, puis journalier de l'évolution des plaies et soins post-opératoires

J7 : Autopsie des souris et prélèvement de la peau des plaies droite et gauche

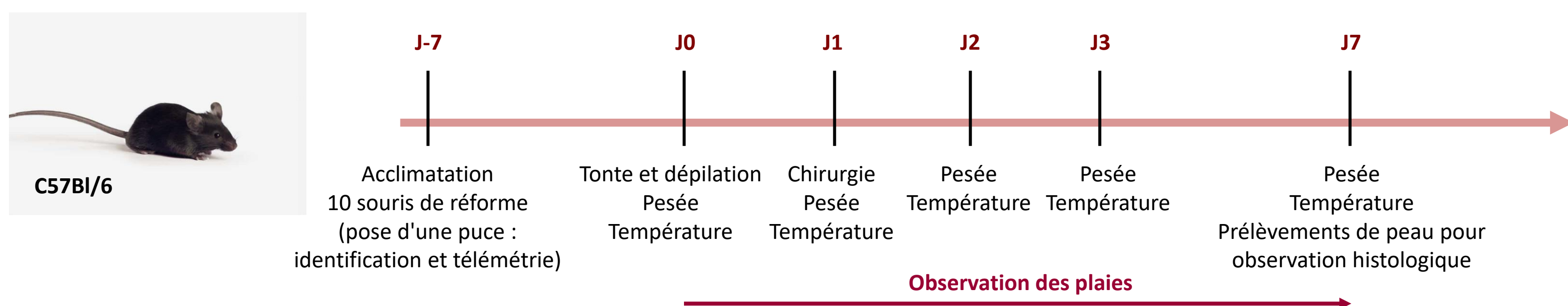


Figure 1 : Schéma expérimental : Création et observation des plaies.

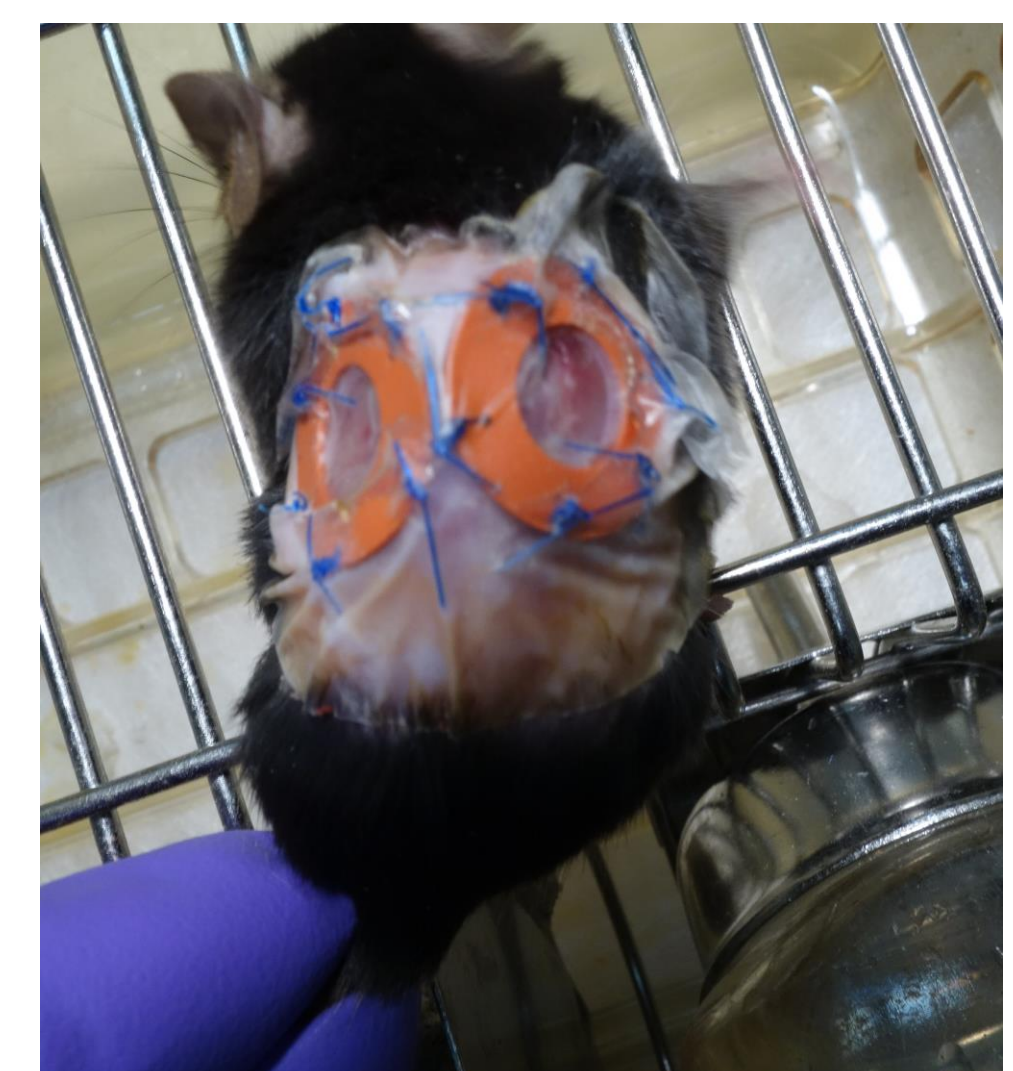
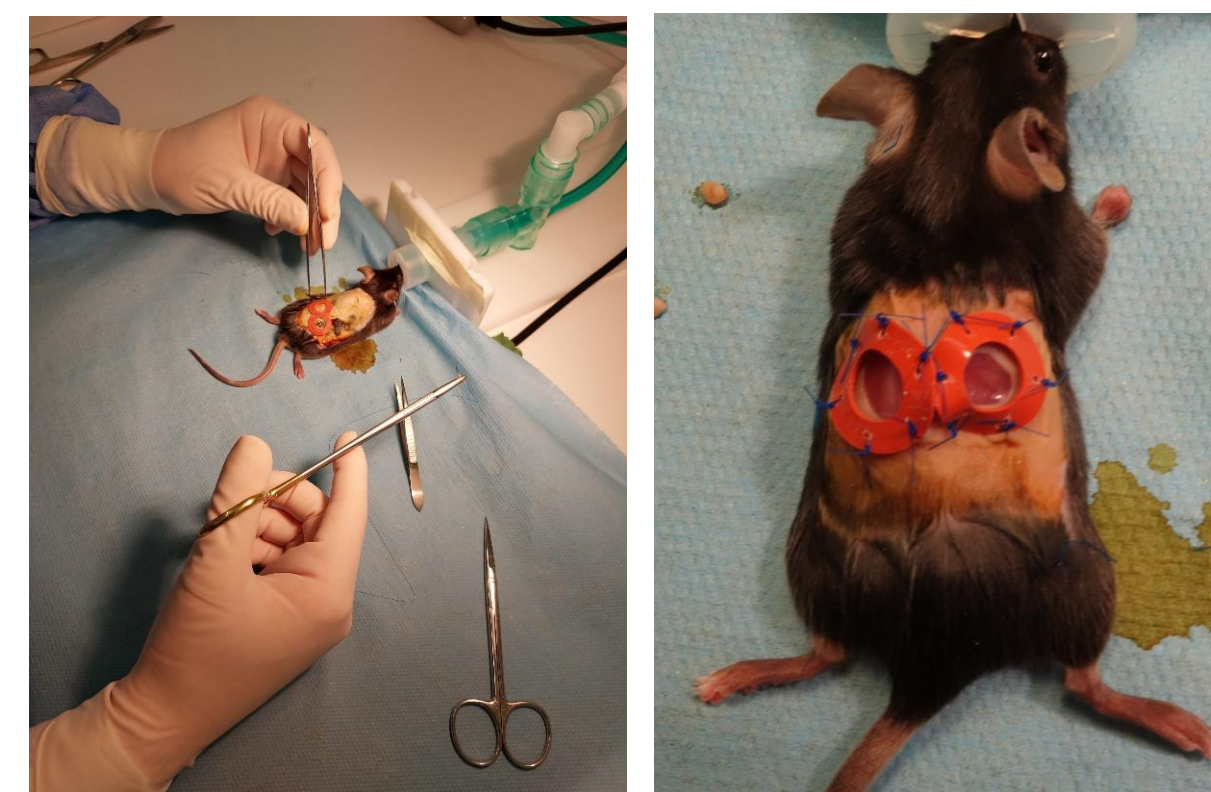


Figure 2 :

Tonte, dépilation, création de deux plaies cutanées circulaires de même taille, suture de deux attelles stériles en silicone pour limiter la contraction du muscle peaucier Panniculus carnosus.

## Résultats

### Evolution des plaies de J0 à J7

Chaque jour, un examen clinique des animaux a été réalisé. Une évaluation qualitative des plaies droite et gauche (taille, couleur, aspect...), une surveillance des attelles et du pansement ont été effectuées. A J7, les attelles sont globalement en place. Le pansement est conservé et préserve les plaies. Les attelles suturées autour de chaque lésion ont permis de limiter la rétraction immédiate des tissus liée au muscle *Panniculus carnosus*. A J7, le pansement et les attelles ont été retirés. Les plaies présentent alors une diminution de 0,3 mm de diamètre par rapport à la plaie initiale.

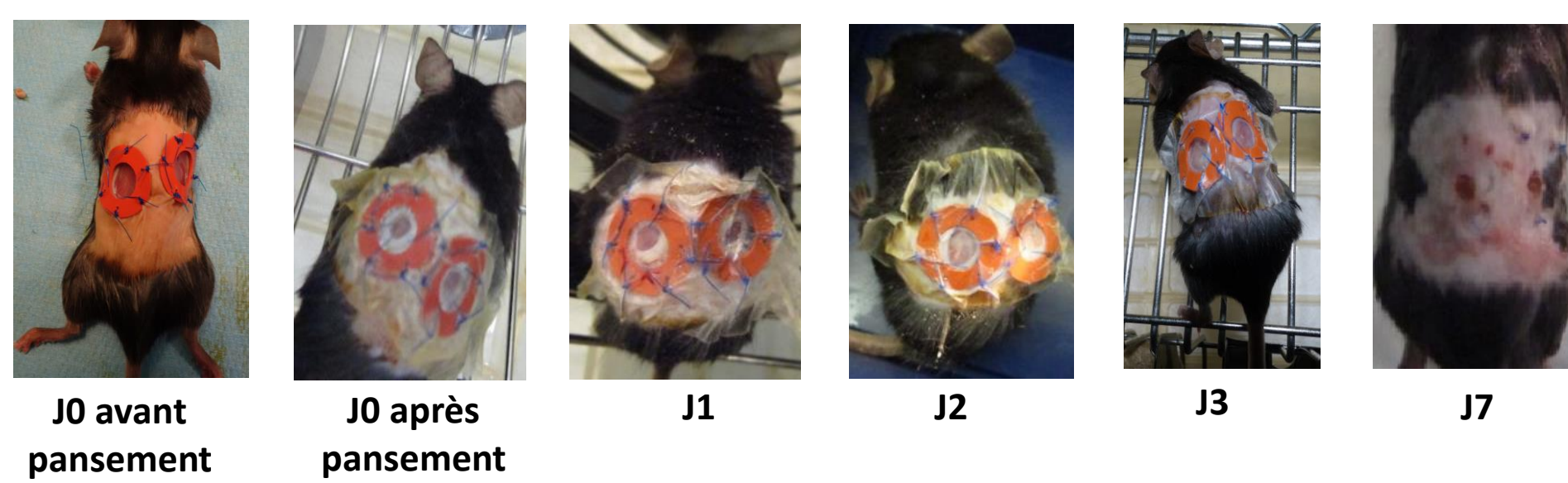


Figure 3 : Evolution des plaies sur 7 jours d'observation.

### Suivi zooteknique et Traitement

Le poids (Fig. 4A) et la température (Fig. 4B) ont été relevés selon le schéma expérimental (Fig. 1). Une perte de poids significative est observée jusqu'à J3, suivi d'un retour à la normale, associée à une baisse significative et ponctuelle de la température corporelle ( $P < 0,05$ ). Avant le début de la chirurgie, les souris ont reçu une injection de buprénorphine (0,1 mg/kg, SC) et en fin de chirurgie, une injection de méloxicam (20 mg/kg/jour, SC). La buprénorphine a ensuite été administrée à J1 et J2 (2 fois par jour) et le méloxicam à J1, J2 et J3 (une fois par jour).

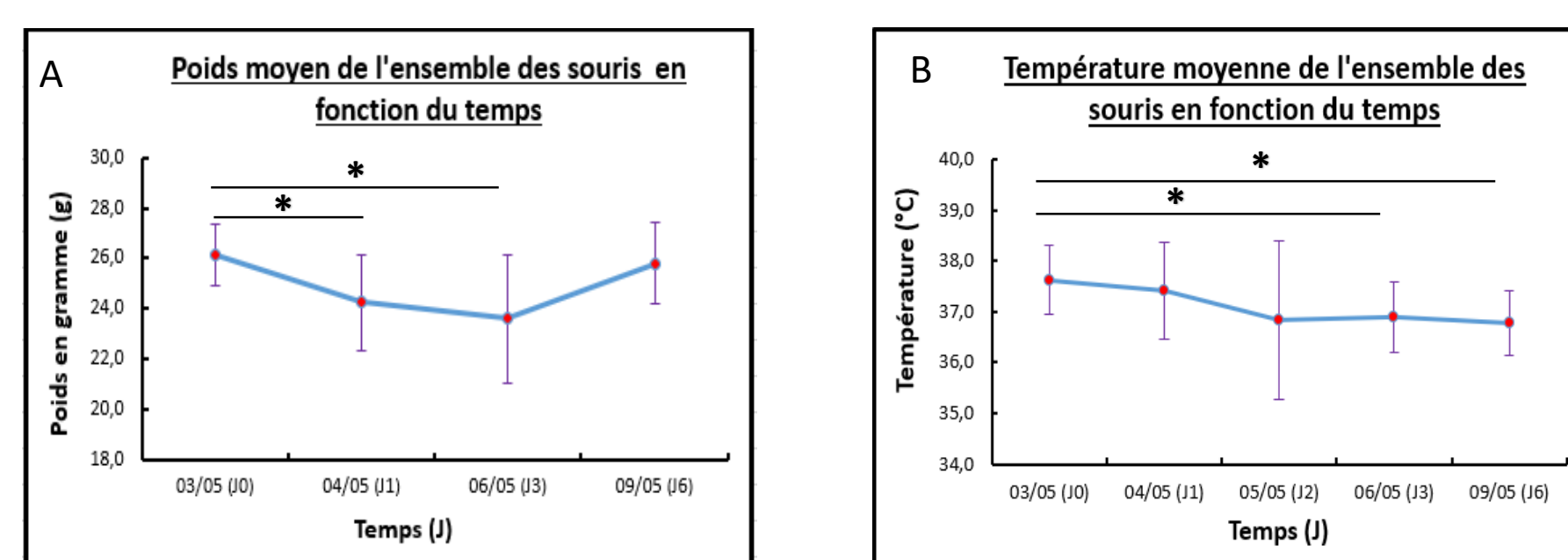


Figure 4 : (A) poids moyen en fonction du temps et (B) température corporelle moyenne en fonction du temps.

### Histologie

La peau de souris est composée de différentes couches : épiderme, derme, hypoderme et couches musculaires (Fig. 5A). Lorsqu'une plaie interrompt la continuité de la barrière cutanée, de nombreux types cellulaires interviennent de manière organisée pour permettre la cicatrisation. Ce phénomène naturel est organisé en plusieurs phases : l'hémostase, l'inflammation, la prolifération et le remodelage. À J7, au point d'excision, la plaie n'est pas cicatrisée et présente une zone nécrotique (flèche) (Fig. 5B).

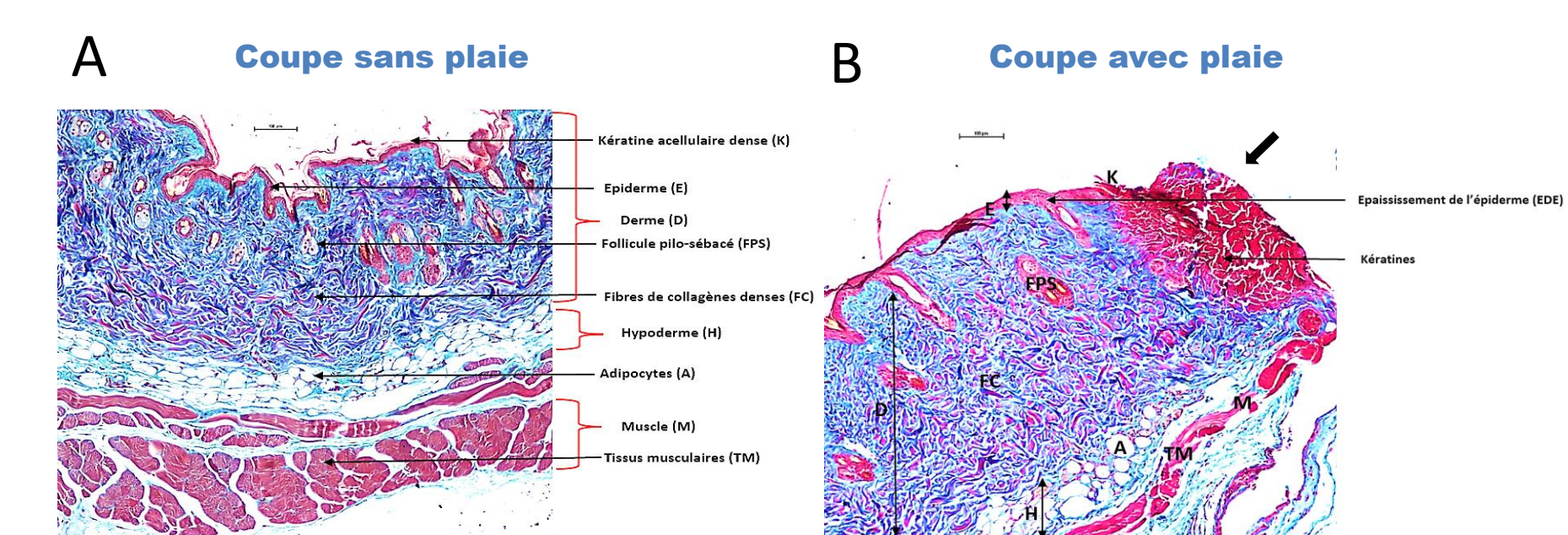


Figure 5 : Analyse histologique du tissu cutané murin. (A) témoin avec les différentes couches – (B) plaie non fermée, la flèche montre la nécrose de l'épiderme.

## Conclusions

Le renouvellement de l'épiderme chez la souris nécessite entre 8 à 10 jours. La désinfection pré et post-opératoire, l'asepsie per-opératoire, le pansement et le statut sanitaire SOPF des animaux ont contribué à garder les plaies propres et saines pendant 7 jours, sans aucune antibiothérapie. La cicatrisation a visiblement été ralentie par les attelles, ce qui est confirmé par l'analyse histologique (présence de zones nécrotiques et néo-épiderme). Cependant, une perte de poids a été constatée à J3 post-opératoire, avant un retour à la normale, similaire à ce que l'on observe chez un patient humain. Cette chute était parfois accompagnée d'une hypothermie. En conclusion, la chirurgie et les soins associés ont été optimisés et validés suite aux pré-expérimentations. Cela va permettre de développer un modèle murin de plaie pseudo-chronique infectée par *Staphylococcus aureus*, mimant une plaie chronique de patient humain hospitalisé, en vue de tester de nouvelles solutions thérapeutiques alternatives aux antibiotiques.

## Remerciements

Nous remercions l'ANR pour le financement de ce projet franco-allemand (2<sup>nd</sup> French-German call for projects on antimicrobial resistance 2020, One Health: AMR in environmental reservoirs and Colonizing antibiotic resistant bacteria). Nous tenons à remercier également les partenaires de ce projet : le GREMI à Orléans, Dr Sanders Becheshus de l'INP à Greifswald et Dr Stefan Emmert du RUMC à Rostock. Nous remercions également l'ensemble des membres de l'équipe Rongeurs de la PFIE et Faruk Akay pour leur participation aux protocoles expérimentaux.