Reconstruction

Dernières avancées sur la prise en charge des grands brûlés

RÉSUMÉ : Les brûlures massives restent encore aujourd'hui une pathologie complexe, potentiellement mortelle et nécessitant une prise en charge multidisciplinaire. Les centres de traitement des brûlés (CTB) sont des structures indispensables permettant une véritable synchronisation médico-chirurgicale qui a, depuis de nombreuses années, prouvé son efficacité en termes de morbi-mortalité. En revanche et contrairement à de nombreuses spécialités, la "brûlologie", sur son versant chirurgical tout du moins, s'est considérablement amoindrie avec la disparition d'une technique issue de l'ingénierie tissulaire : les cultures d'épidermes autologues (CEA).

Depuis 2014, les CTB ont donc dû adapter leurs stratégies de recouvrement cutané en remettant au goût du jour d'"anciennes" techniques comme celle des micro-greffes en pastilles. La recherche dans le domaine de la thérapie cellulaire et notamment sur les cellules stromales mésenchymateuses sont une formidable source d'espoir, sans pour autant permettre d'applications cliniques immédiates.

A. BAUS[1, 2], M. CHATARD[1], E. BEY[1, 2], P. DUHAMEL[1, 2]
[1] Service de Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, Département de chirurgie reconstructrice, HIA Percy, CLAMART,
[2] Service de Santé des Armées, École du Val-de-Grâce, PARIS.

En préambule

Les brûlures se caractérisent par une agression tissulaire responsable d'une destruction plus ou moins profonde et étendue du revêtement cutané. La peau – et ses différentes structures histologiques – est un organe vital à part entière dont le rôle principal reste une fonction de barrière protectrice vis-à-vis des agressions extérieures (microbienne, mécanique, rayonnement UV, etc.). À ce titre, les brûlures massives et étendues restent encore aujourd'hui un traumatisme mettant en jeu le pronostic vital et un véritable défi thérapeutique pour des équipes spécialisées.

Concernant la prise en charge chirurgicale des brûlures, les deux principaux facteurs pronostiques sont la surface cutanée brûlée et l'âge du patient, puisque cela a un impact direct sur le potentiel de cicatrisation (des brûlures intermédiaires et des sites donneurs de peau saine) ainsi que sur la stratégie de recouvrement [1]. La précocité de prise en charge et la qualité des soins sont également des facteurs essentiels.

D'un point de vue statistique, environ 500 000 patients se brûlent chaque année en France. Une très grande majorité (94 %) de ces brûlures est d'origine accidentelle et donc évitable [2]. Bien que la mortalité associée aux brûlures soit faible (190 décès en 2014) [2], les grands brûlés "survivants" présentent inévitablement de lourdes séquelles fonctionnelles, esthétiques et psychologiques.

En 2020, force est de constater qu'à l'inverse de nombreuses spécialités médicales et chirurgicales, l'arsenal thérapeutique dans le domaine de la brûlure s'est considérablement amoindri. Cette perte des capacités thérapeutiques provient essentiellement de la fin de la commercialisation des épidermes de culture autologues par la société Genzyme Tissue Repair depuis 2014. Les équipes chirurgicales françaises n'ont désormais

Reconstruction

plus la possibilité d'utiliser des cultures d'épidermes autologues (CEA) dans le recouvrement cutané des très grands brûlés, ce qui occasionne une perte de chance majeure pour ces patients. Cette situation a nécessité de remettre au goût du jour des techniques datant des années 1950 (technique de Meek) [3] qui assurent la survie de patients brûlés jusqu'à 55-60 % de surface corporelle totale (SCT), mais qui restent très insuffisantes lorsque les brûlures sont plus étendues.

En parallèle, trois centres français travaillent sur des projets de cultures d'épidermes autologues : le laboratoire des substituts cutanés, Hôpital Édouard Herriot, Lyon ; le centre de transfusion sanguine des armées, HIA Percy, Clamart ; l'unité de thérapie cellulaire du centre de traitement des brûlés interrégional Méditerranée, Marseille. Hormis le laboratoire lyonnais (dont les feuillets épidermiques sont désormais autorisés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [ANSM] comme "médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement" et soumis à la réglementation nationale en vigueur), ces recherches n'en sont malheureusement qu'au stade de perspectives thérapeutiques et ne sont pas encore applicables en clinique.

Rappels

1. Épidémiologie

Selon l'Institut de veille sanitaire (INVS), parmi les 500 000 cas de brûlures en 2014 en France, environ 8 000 patients nécessiteraient une hospitalisation, 3 500 d'entre eux relèveraient d'un centre de traitements des brûlés et la mortalité annuelle serait estimée à 400 décès (dont 190 en intra-hospitalier) [4]. Cette faible mortalité s'explique par des stratégies de santé publique efficaces associées à une constante amélioration et synchronisation des thérapeutiques réanimatoires et chirurgicales dans des services spécialisés. L'obligation légale d'installer des détecteurs d'incendies dans les habitats privés, l'amélioration des campagnes de sensibilisation et la limitation des températures d'eau courante sont des exemples tangibles et pragmatiques ayant eu un impact positif sur l'incidence des brûlures en France. En parallèle, les stratégies thérapeutiques basées sur une réanimation agressive dans les premiers jours du traumatisme, associée à une prise en charge chirurgicale précoce, ont démontré leur efficacité [5]. La relative stabilité des chiffres de mortalité hospitalière depuis 2009 est ainsi associée à un recul de l'âge moyen des patients décédés et à une augmentation de leurs scores de gravité clinique. Les accidents domestiques sont en cause dans plus de 70 % des cas de brûlures graves, suivis par les accidents du travail, de la voie publique et des loisirs, les tentatives d'autolyse et les agressions.

Il existe 4 principaux mécanismes lésionnels : thermique, électrique, chimique et radiologique. De par leur fréquence anecdotique dans le cadre des brûlures radiologiques et leurs mécanismes physiopathologiques spécifiques dans celui des brûlures électriques et chimiques, celles-ci ne seront pas abordées. De plus, l'origine thermique (flamme, ébouillantement) reste de très loin la première cause de brûlures en France (***tableau I***).

2. Physiopathologie de la brûlure

La peau est un organe vital à part entière. Elle remplit de nombreuses fonctions physiologiques telles que la protection contre les agressions extérieures, la limitation des pertes hydro-électrolytiques et calorico-azotées, et s'avère être un organe sensoriel essentiel (mécanorécepteurs, thermorécepteurs, barorécepteurs et récepteurs nociceptifs). À ce titre, les brûlés doivent être considérés comme des "invalides et aveugles cutanés" et sont reconnus comme de "véritables handicapés sensoriels" [6]. D'autres fonctions (notamment mécanique et endocrinienne) sont assurées par le derme [7-9], l'hypoderme ayant essentiellement une fonction de thermorégulation et de stockage (réserve énergétique) [10].

Au-delà de 20 % de SCT, la destruction cutanée occasionne une réponse inflammatoire systémique (SRIS) généralisée, entraînant des phénomènes d'extravasations hydrosodées et de pertes calorico-azotées pouvant conduire à un choc hypovolémique [11]. Les désordres métaboliques induits par la brûlure et pouvant conduire au décès sont désormais bien connus. Une lésion thermique sévère déclenche ainsi une libération massive de cytokines et autres facteurs pro-inflammatoires dans la circulation sanguine. Cette "cascade cytokinique"

Adulte
• Brûlure > 20 % de la surface corporelle ou > 10 % avec brûlures profondes (2e profond et 3e degré)
• Atteinte zone à risque fonctionnel : mains, pieds, face, périnée, plis de flexion
• Signes de gravité : inhalation de fumées, lésions circulaires
• Pathologie associée : polytraumatisme, IRC, cardiopathie, diabète…
• Difficultés de traitement ambulatoire : hyperalgésie (palier 3), conditions de vie défavorables…
• Mécanismes lésionnels : électrique, chimique par acide fluorhydrique ou phosphorique
• Âge > 70 ans
Enfant
• Moins de 5 ans et brûlure > 5 % et/ou brûlures profondes
• Plus de 5 ans si brûlure > 10 %
• Plus de 5 ans si < 10 % + critères de gravité (idem adulte)

Tableau I : Critères de gravité d'un brûlé nécessitant une hospitalisation en centre de traitement des brûlés selon la SFB 2017.

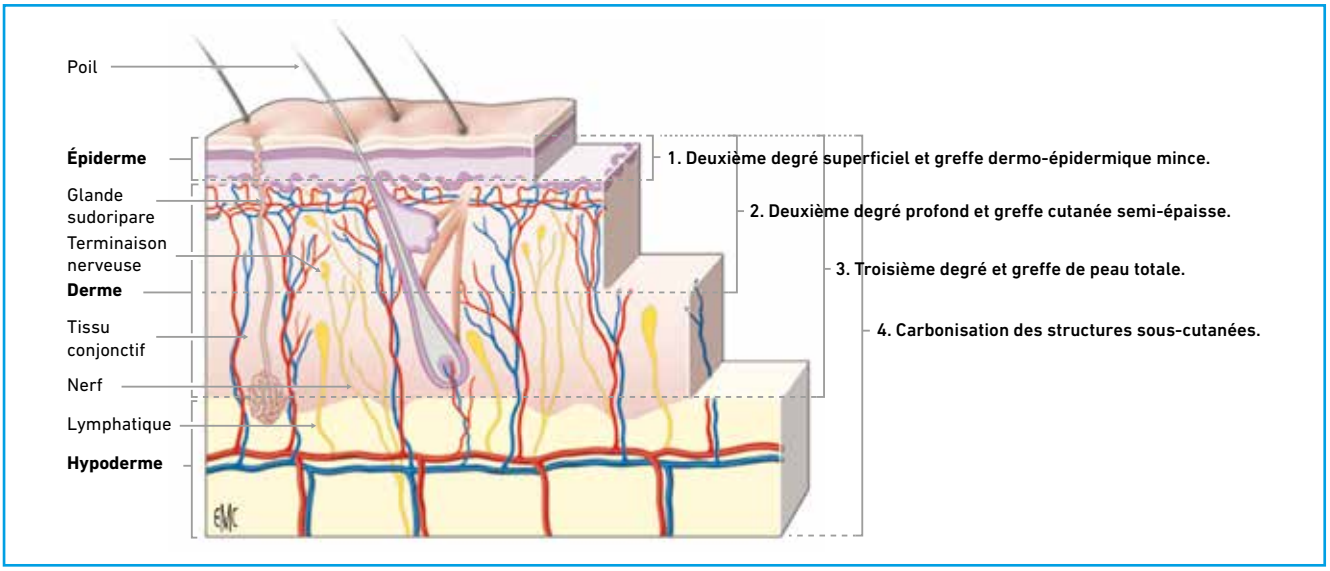

Fig. 1 : Coupe histologique du derme et de l'épiderme, degré de profondeur des brûlures et corrélation avec les épaisseurs variables des greffes cutanées, d'après l'EMC [17].

est responsable de chocs hypovolémiques, de dysfonctionnements immunitaires et de défaillances multiviscérales [12]. Au cours de la première semaine faisant suite au traumatisme, il a été constaté une augmentation des taux sériques d'interleukine (IL) 8, d'IL6 et de TNFα.

Ces taux étant proportionnels à la surface cutanée brûlée, les niveaux sériques les plus élevés ont été observés pour des patients brûlés sur plus de 80 % de la SCT [13-15]. En parallèle du choc initial, cette poussée cytokinique déclenche un état hypercatabolique, responsable d'une immunodépression et d'une atrophie musculaire massive exposant aux risques de dysfonctions d'organes, de septicémie et de décès [16]. Cette spirale peut être brisée par l'excision voire l'avulsion précoce de la peau brûlée, qui aura pour principale conséquence de limiter le passage plasmatique de métabolites toxiques et autres radicaux libres responsables du SRIS. La synchronisation entre chirurgie et réanimation est donc impérative : la réanimation initiale a pour but de maintenir le patient en vie le temps de réaliser un traitement chirurgical qui, par la suite, facilitera la réanimation (***fig. 1***).

Techniques chirurgicales en pratique courante

Le diagnostic clinique est relativement simple pour des brûlures du 1er et du 3e degré. *A contrario*, le diagnostic et l'évolution de brûlures intermédiaires (2e degré superficiel et profond) et de lésions en mosaïques (de profondeurs différentes) sont nettement plus délicats à estimer, même pour des équipes médico-chirurgicales expérimentées. Dans cette situation, il est tout à fait licite de temporiser pendant 10 à 15 jours une prise en charge chirurgicale en réalisant des pansements à l'aide de topiques antiseptiques puis cicatrisants, afin de laisser les brûlures superficielles cicatriser et les brûlures profondes se délimiter.

Le *gold standard* actuel dans le traitement des brûlures profondes (2e degré profond et 3e degré) reste l'excision/greffe précoce (EGP). Selon la profondeur des lésions, l'excision peut être "tangentielle" (***fig. 2***), visant à respecter au mieux les tissus sains sous-jacents (notamment le derme profond) dans un but essentiellement fonctionnel (***fig. 3***). En cas de destruction totale du derme, voire de l'hypoderme, le traitement est l'avulsion de pleine épaisseur jusqu'à

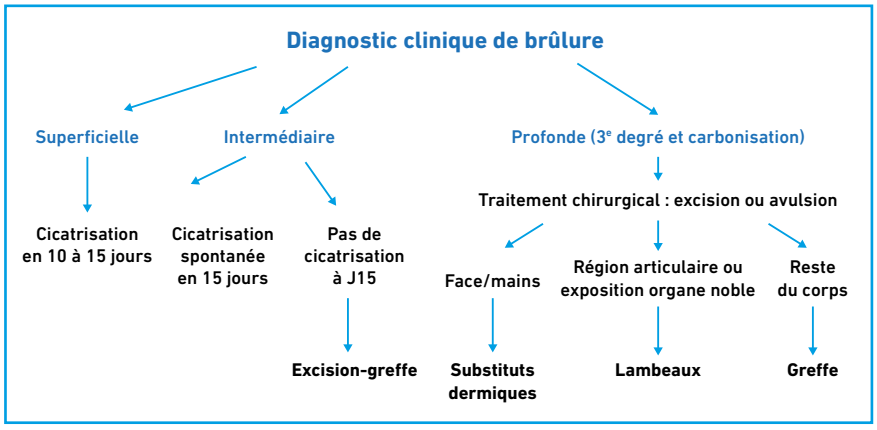

Fig. 2 : Algorithme thérapeutique au stade aigu.

Reconstruction

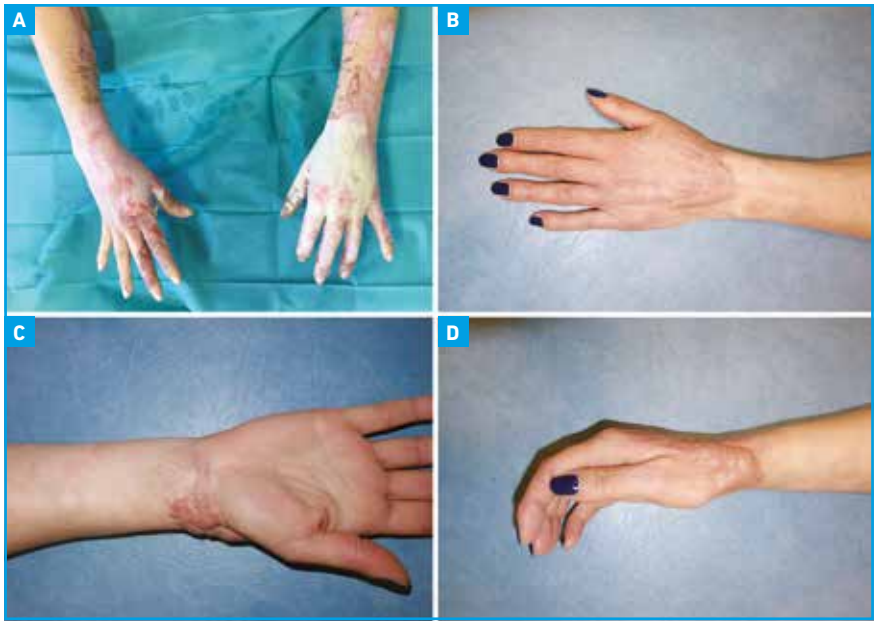

Fig. 3 : Comparaison des résultats postopératoires après excision tangentielle *versus* cicatrisation dirigée. **A :** brûlures thermiques du 2e degré intermédiaire à profond de la main gauche et de la colonne du pouce droit s'étendant à la 1re commissure. **B :** résultat postopératoire d'une excision tangentielle/greffe de peau mince multi-perforée de la main gauche à 1 an postopératoire. **C et D :** résultats après cicatrisation dirigée de la main droite : noter le placard hypertrophique de la base de la colonne du pouce droit. Resurfaçage par greffe de peau totale.

l'aponévrose musculaire sous-jacente. Cette technique a l'avantage de permettre l'exérèse de larges surfaces cutanées brûlées en un seul temps opératoire avec une déperdition sanguine nettement moins importante que l'excision tangentielle. Elle présente cependant des inconvénients notables : délabrement tissulaire important, prise de greffe plus aléatoire, et séquelles esthétiques et fonctionnelles majeures.

Dans le cas de brûlures étendues posant des problèmes de recouvrement cutané, les stratégies de couverture ont évolué compte tenu notamment de la disparition des CEA de l'arsenal thérapeutique depuis 2014. Par la force des choses, une technique de micro-greffes en pastilles, décrite en 1953 par Cicero Parker Meek, a été remise au goût du jour. Cette technique permet une expansion cutanée plus importante (× 6, × 9, × 12) ainsi qu'une manipulation facilitée des greffons en comparaison à des "expandeurs classiques". Entre les mains d'une équipe expérimentée, habituée à l'ancillaire et au matériel particulier nécessaire à sa mise en œuvre, elle autorise le recouvrement cutané de patients brûlés jusqu'à 55 à 60 % de surface corporelle dès lors que le visage et/ou les mains ne sont pas atteints (***fig. 4 et 5***). En effet, ces zones sont grandes consommatrices de peau saine, étant donné qu'il est vivement

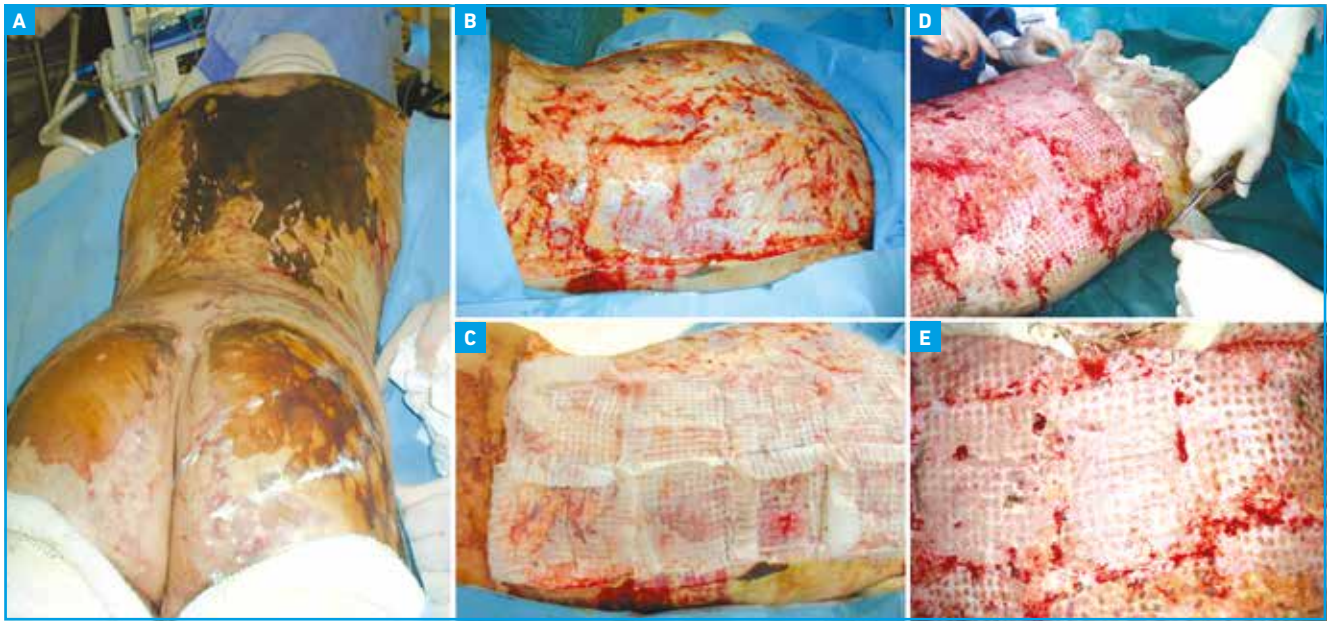

Fig. 4 : Avulsion des escarres de brûlures et couverture par la technique de micro-greffes en pastilles. **A :** brûlures thermiques du 3e degré du dos et des fesses. **B :** avulsion de pleine épaisseur jusqu'au au fascia musculaire. **C :** micro-greffes en pastilles selon la technique de Meek. **D :** *take down* des supports textiles et couverture temporaire par allogreffes de donneurs cadavériques (protection mécanique). **E :** aspect périopératoire lors du *take down*, noter l'épithélialisation centripète entre les greffons.

déconseillé de les couvrir par des greffes expansées pour des raisons esthétiques et fonctionnelles évidentes.

Ainsi, en cas de brûlures profondes de la face et des mains, des substituts dermiques définitifs peuvent être greffés afin de "recréer" un derme permettant un meilleur résultat esthétique et fonctionnel (***fig. 6***). Le délai d'intégration de ces substituts étant d'environ 3 semaines, mais pouvant être réduit à une douzaine de jours avec l'utilisation conjointe d'une thérapie à pression négative, il permet de poursuivre en parallèle la couverture cutanée du patient.

Dans le cas de brûlures profondes faisant craindre une exposition ostéo-articulaire, les techniques de couverture s'apparentent alors à celles de la chirurgie plastique "classique" avec l'utilisation de lambeaux libres ou pédiculés (qui ne seront pas développés outre mesure).

Perspectives d'avenir

Les récents progrès de la médecine régénérative concernent le développement et l'utilisation de cellules souches adultes et/ou embryonnaires, associées ou non aux produits issus de l'ingénierie tissulaire. Ces progrès ont ouvert de nouveaux horizons thérapeutiques. Les études sur les cellules souches s'appliquent désormais à un large panel de la médecine moderne, et notamment à la brûlure et ses problématiques de recouvrement cutané [18].

Dans ce domaine, la médecine régénérative vise non seulement à accélérer la réépithélialisation mais aussi à reconstruire les diverses fonctions cutanées avec l'adjonction de glandes sudoripares, de follicules pileux, etc. Ces objectifs pourraient à terme être atteints par la thérapie cellulaire. Les approches de cette thérapie des cellules souches (CS) comprennent le recrutement local de CS endogènes et/ou la transplantation de CS cultivées voire modifiées *in vitro* [19, 20].

Fig. 5 : Aspect postopératoire des micro-greffes en pastilles. **A et B :** aspect précoce. **C :** résultats à 2 ans postopératoires.

Fig. 6 : Substitut dermique en couverture de brûlures profondes de la main. **A :** brûlures thermiques du 2e degré profond et du 3e degré du *dorsum* de la main gauche et de la face dorsale des doigts longs. **B et C :** avulsion du derme respectant le tissu cellulo-graisseux sous-jacent (réseau veineux superficiel). **D :** couverture par substitut dermique "meshé" puis pansement TPN. **E :** greffe de peau mince multi-perforée. **F :** résultats à 3 mois postopératoires (noter le "pinch" cutané).

De par leur rôle dans la régénération tissulaire, une catégorie particulière semble retenir toutes les attentions : les cellules souches mésenchymateuses (CSM). Représentant une très rare population cellulaire de la moelle osseuse (0,001

Reconstruction

à 0,01 % des cellules nucléées), elles se singularisent par leurs capacités de renouvellement et par leur possibilité de différenciations cellulaires et tissulaires. Le "pouvoir thérapeutique" des CSM réside dans leur clonogénicité (capacité des cellules souches à s'auto-renouveler de façon illimitée) et leur multipotence (capacité à se différencier en tissus spécifiques) [21]. Ce ne sont pas leurs seules qualités : facilité d'isolement, haut pouvoir de multiplication en culture, propriétés immuno-modulatrices [22] et production d'une grande variété de facteurs de croissance [23] en font des outils fiables et utiles dans le traitement des brûlures [24, 25].

Les CSM ont donc potentiellement des impacts thérapeutiques réels sur deux grandes problématiques auxquelles doivent faire face les praticiens dans la prise en charge des brûlés : l'accélération de la cicatrisation (et de la couverture cutanée), ainsi que l'atténuation de la réponse inflammatoire et des effets immunosuppresseurs induits par la brûlure. Leur application clinique dans le cadre de la brûlure s'inscrit dans deux domaines distincts : l'amélioration voire l'optimisation du milieu environnemental et son rôle direct dans le recouvrement cutané. Dans ce contexte, elles seraient assimilées à un traitement adjuvant à la chirurgie.

1. Thérapie cellulaire et milieu environnemental

>>> Atténuation de la réponse inflammatoire systémique

D'un point de vue métabolique, les brûlures massives se caractérisent par une libération importante de cytokines et d'autres facteurs pro-inflammatoires dans la circulation sanguine. Cette cascade métabolique engendre des complications à la phase initiale (chocs hypovolémiques, dysfonctionnements immunitaires, défaillances multiviscérales) [26] mais est également responsable d'un état hypercatabolique (immunodépression, dénutrition, atrophie musculaire massive) pouvant conduire au décès [27].

Actuellement, les traitements à la phase aiguë sont basés sur une réanimation agressive (visant à maintenir une perfusion d'organe optimale) et une chirurgie d'escarrectomie précoce (visant à briser le cercle vicieux inflammatoire). Bien qu'indispensable, ce remplissage vasculaire à grand renfort de cristalloïdes prolonge la dépendance à la ventilation artificielle, accroît le risque septique et conduit à des syndromes compartimentaux [28].

La thérapie cellulaire pourrait ainsi offrir une alternative à cette réanimation à grand volume tout en réduisant le syndrome de réponse inflammatoire systémique initial [21]. Des études animales ont en effet prouvé le rôle des CSM dans l'atténuation du choc cytokinique pro-inflammatoire, dans la diminution de la production de radicaux libres et dans la libération de facteurs de croissance et de cytokines anti-inflammatoires (IL10 et IL12) [29, 30].

L'utilité de la thérapie par cellules souches pourrait également s'étendre à la prise en charge des patients atteints de lésions pulmonaires aiguës. Ces mêmes CSM sembleraient avoir un effet protecteur sur des poumons présentant des lésions d'inhalation et favoriseraient la survie des animaux ayant bénéficié de ces traitements [31, 32]. Ces données préliminaires suggèrent un rôle potentiel des perfusions ou des nébulisations de CSM comme adjuvant aux stratégies de ventilation protectrices des poumons après une brûlure grave.

D'autres auteurs, enfin, ont étudié le phénomène d'atrophie musculaire induit par la brûlure [33]. Ils ont ainsi décrit une réponse musculaire "biphasique" avec atrophie réactionnelle et inflammatoire à J + 2 de la brûlure suivie d'un mécanisme compensatoire survenant entre J + 7 et J + 14. Yousuf *et al.* soulignent également le rôle joué par les progéniteurs musculaires dans la compensation musculaire post-brûlure. Ils émettent ainsi l'hypothèse que des injections intramusculaires de cellules souches pourraient limiter cette atrophie musculaire réactionnelle à la brûlure et participer à atténuer le processus inflammatoire potentiellement mortel.

L'emploi de cellules souches en perfusions intraveineuses, en injections intramusculaires ou en nébulisations pourrait, à terme, atténuer la morbi-mortalité du choc inflammatoire initial et ainsi réduire l'agressivité nécessaire de la réanimation et ses effets secondaires. Bien que ces études n'en soient qu'au stade animal, la thérapie cellulaire semble être une perspective intéressante dans l'optimisation des fonctions physiopathologiques du grand brûlé.

>>> Accélération du processus de cicatrisation

Dès 2001, certaines équipes avaient pu observer le rôle des CSM dans les processus de cicatrisation [34]. Depuis, de nombreux auteurs ont étudié et analysé les phénomènes résultant d'une brûlure ou d'une plaie quelconque : multiplication de cellules souches dans la moelle osseuse, migration vers les sites lésionnels, intégration dans les tissus pathologiques et différenciation en cellules adaptées à la régénération tissulaire [29, 35-40]. Les cellules progénitrices peuvent également se mobiliser à partir de la moelle osseuse vers des sites de lésions vasculaires ou d'ischémie, contribuant à une néo-angiogenèse avec la formation de nouveaux vaisseaux sanguins [41].

En 2006, Mansilla *et al.* [35] découvraient dans la circulation veineuse périphérique de grandes quantités de cellules sanguines phénotypiquement identiques à des cellules souches mésenchymateuses humaines. En comparant le pourcentage de ces "CSM circulantes" au sein de deux groupes distincts (patients

sains *versus* patients brûlés), ils ont pu observer que ces CSM étaient présentes chez les sujets sains (0,0078 ± 0,0044), mais en quantité significativement plus élevée chez les patients brûlés (0,1643 ± 0,115 ; $p < 0,001$). Le pourcentage de CSM était ainsi corrélé à la taille du patient et à la gravité de ses brûlures.

Parmi les hypothèses évoquées, les auteurs avaient proposé que ce "relargage" périphérique de CSM par la moelle puisse en réalité s'apparenter à une composante circulatoire non reconnue auparavant dans le processus de régénération cutanée. L'augmentation des ces CSM circulantes pourrait donc être un mécanisme adaptatif de réponse à des signaux d'alarme biochimiques produits par des tissus endommagés, dans le but d'accélérer la régénération tissulaire. Pour Mansilla et son équipe, il s'agirait là d'une preuve confortant le rôle central et la place future des CSM dans les procédures de médecine régénérative.

2. Thérapie cellulaire et recouvrement cutané

Avant l'utilisation des CSM chez l'homme, de nombreuses études précliniques animales ont prouvé leur efficacité dans le processus de réépithélialisation après brûlures thermiques et radiques.

Les premiers à avoir mis en application clinique humaine les caractéristiques des CSM chez le brûlé ont été Rasulov et son équipe [42]. Ils ont ainsi combiné des autogreffes de peau à des injections locales de CSM médullaires d'origine allogénique chez une patiente présentant des brûlures de stade IIIB sur 40 % de la SCT. Cela leur a permis d'observer une amélioration de la prise de greffe avec une action significative sur la néovascularisation locale, une cicatrisation accélérée des sites donneurs, ainsi qu'un délai d'hospitalisation raccourci.

D'autres équipes ont utilisé les CSM en recouvrement cutané chez le brûlé avec des résultats similaires à ceux obtenus par Rasulov. En 2015, Mansilla *et al.* ont ainsi traité un patient de 26 ans, brûlé sur 60 % de la SCT (30 % de 3e degré) en combinant CSM allogéniques et autogreffes. En plus d'une cicatrisation accélérée, les auteurs avaient constaté une diminution significative de l'intensité douloureuse après injection des CSM.

La place des cellules souches et notamment des CSM dans le traitement des brûlures thermiques graves et étendues doit encore être définie. En l'état actuel, aucun protocole thérapeutique fiable et reproductible incluant des CSM dans le traitement des grands brûlés n'a été publié. Cependant, les résultats observés dans la littérature laissent présager la place à venir de ces cellules souches dans la couverture cutanée ou dans l'accélération de la cicatrisation des sites donneurs de greffe.

3. Complexification des substituts

Le niveau supérieur d'amélioration réside dans le perfectionnement et la complexification des substituts cutanés permettant à terme de se rapprocher de la peau totale native et de ses diverses fonctions. Les CEA, en apportant le compartiment épidermique, ont garanti la survie du patient, mais sans permettre la régénération des autres fonctions cutanées (jonction dermo-épidermique [JDE], derme, annexes cutanées). L'apport en un seul temps de l'épiderme, de la JDE et du derme permettrait non seulement l'amélioration des résultats fonctionnels mais également esthétiques.

>>> Cultures bicouches : fibroblastes/kératinocytes

Les cultures de kératinocytes seules ont démontré leurs insuffisances, tant du point de vue fonctionnel qu'esthétique. Compte tenu des mécanismes d'action étroitement liés des fibroblastes et kératinocytes dans les processus de cicatrisation [43], certains auteurs ont développé des cultures bicouches les associant [44]. En raison de leur cinétique de culture différente, l'association de ces deux types cellulaires est particulièrement complexe. Les fibroblastes se multipliant plus rapidement que les kératinocytes, ils empêchent la croissance linéaire de ces derniers. Le procédé vise donc à les cultiver séparément *in vitro*, puis à les superposer avant la transplantation. Ce procédé de culture majore les délais de 2 semaines par rapport aux CEA "classiques" (passant de 3 à 5 semaines), mais semble avoir un avantage non négligeable en termes de robustesse, de trophicité et d'aspect cosmétique [44].

>>> Jonction dermo-épidermique

La JDE a une importance fonctionnelle capitale puisqu'elle joue le rôle d'ancrage de l'épiderme dans le compartiment dermique, assurant ainsi la solidité de l'ensemble. On peut également la considérer comme une zone d'échange entre ces deux strates de la peau. L'immaturité de cette JDE chez les patients greffés par CEA est la principale explication des ulcérations mécaniques survenant parfois par simples frottements [45-47] et responsables de plaies chroniques ayant un rôle probable dans les transformations néoplasiques secondaires observées.

Dans cette optique, Takeda *et al.* [48] ont démontré qu'un prétraitement de CEA par un composant de la JDE permet d'améliorer la régénération *in vivo* de cette JDE. Ainsi, l'utilisation de matrices temporaires constituerait un moyen d'apporter de l'épiderme et des protéines de la JDE.

>>> Annexes cutanées

Dans une logique globale d'amélioration et de complexification des substituts dermo-épidermiques (SDE), d'autres axes de recherche se font sur les annexes cutanées ainsi que sur certains types cellulaires naturellement présents dans la peau. En 2009, Sheng *et al.* [49] rapportaient les premiers succès de

Reconstruction

POINTS **FORTS**

- L'excision/greffe précoce reste encore aujourd'hui le *gold standard* dans la chirurgie du brûlé.
- La relative stabilité des chiffres de mortalité hospitalière depuis 2009 est associée à un recul de l'âge moyen des patients décédés et à une augmentation de leurs scores de gravité clinique.
- La fin de la commercialisation de CEA par Genzyme Tissue Repair sur le sol européen en 2014 est responsable d'un appauvrissement de l'arsenal thérapeutique dans le domaine de la chirurgie du grand brûlé.
- Depuis 2014, des techniques "anciennes" de micro-greffes en pastilles ont été remises au goût du jour et permettent la couverture cutanée de patients brûlés jusqu'à 55-60 % de SCT. Au-delà de cette surface brûlée, les situations d'impasse thérapeutique sont malheureusement fréquentes.
- La thérapie cellulaire, bien qu'encore éloignée de toute application clinique immédiate, pourrait trouver une place intéressante dans l'optimisation du milieu environnemental lié aux brûlures ainsi que dans le recouvrement cutané.

transplantation de glandes sudoripares fonctionnelles en contexte de brûlure. Plus récemment, Ma *et al.* [50] ont reproduit l'exploit de régénérer des glandes sudoripares fonctionnelles, obtenues grâce à l'injection de cellules stromales mésenchymateuses.

En l'état actuel, la réparation et/ou la régénération des glandes sudoripares peuvent être effectuées par deux méthodes : la prolifération et la différenciation des cellules souches des glandes sudoripares *in vitro* [51] ou la régénération de glandes sudoripares par transplantation de cellules souches SGL (*sweat gland-like*) [49]. Pour des raisons évidentes, la régénération *in vitro* est difficile à réaliser et la transplantation de cellules souches semble être devenue la meilleure alternative. Cependant, la régénération des glandes sudoripares par cellules souches est encore à un stade de recherche et de nombreux problèmes restent à résoudre. Le mécanisme de régénération de ces glandes sudoripares, notamment, n'est pas encore parfaitement expliqué par ces auteurs. La plasticité des CSM offre ainsi un nouvel axe de recherche pour la régénération des glandes sudoripares après brûlures, avec l'espoir d'améliorer la perspiration cutanée des patients brûlés, diminuant ainsi leur sensibilité à la chaleur et au soleil.

Bien qu'à des stades encore éloignés de toute application clinique, ces axes de recherche laissent entrevoir le graal de tout chirurgien plasticien, à savoir la création *in vitro* d'une peau totale avec toutes ses qualités et fonctions physiologiques.

Conclusion

Les avancées et améliorations constantes de la réanimation moderne permettent aujourd'hui de maintenir en vie des patients de plus en plus gravement brûlés et autrefois condamnés. La prise en charge de la brûlure dans des centres spécialisés ayant pour but une véritable synchronisation et des stratégies médico-chirurgicales communes a démontré leur efficacité. Il est cependant regrettable de constater que l'arsenal thérapeutique chirurgical de ce début de XXI[e] siècle est moins fourni qu'il n'a pu l'être dans les années 1990 et 2000 avec notamment l'impossibilité d'utiliser des CEA.

Les perspectives d'avenir associant CEA "made in France", thérapie cellulaire et complexification des substituts issus de l'ingénierie tissulaire restent malgré tout une source formidable d'espoir dans le traitement des brûlures massives et étendues.

BIBLIOGRAPHIE

1. Carsin H, Carjuzaa A. [Physiopathologic elements of burns]. *Soins Chir*, 1984:11-4.
2. Paget LM, Thélot B. *Les victimes de brûlures hospitalisées en France métropolitaine en 2014 et évolution depuis 2009. Synthèse.* Saint-Maurice : Santé publique France ; 2018. 12 p.
3. Meek CP. Microdermagrafting: The Meek Technic. *Hosp Top*, 1965;43:114-116.
4. Accessible sur invs.santepublique france.fr
5. Wassermann D. [Evaluation and first aid of burned patients]. *Rev Prat*, 2002;52:2228-2233.
6. Lakhel A. *L'expertise des séquelles des brûlures graves.* Mémoire pour le diplôme de réparation du préjudice corporel. Faculté de Médecine de Paris V-Necker, Paris, 2005 : 94p.
7. Prost-Squarcioni C, Fraitag S, Heller M *et al.* [Functional histology of dermis]. *Ann Dermatol Venereol*, 2008;135: 1S5-20.
8. Bikle DD. Vitamin D and the skin: Physiology and pathophysiology. *Rev Endocr Metab Disord*, 2012;13:3-19.
9. Slominski A, Zbytek B, Nikolakis G *et al.* Steroidogenesis in the skin: implications for local immune functions. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013;137:107-123.
10. Romanovsky AA. Skin temperature: its role in thermoregulation. *Acta Physiol*, 2014;210:498-507.
11. Leclerc T, Baus A, Duhamel P. Prise en charge hospitalière des brûlures graves. *Rev Prat*, 2018;68:1087-1091.

12. Barret JP, Herndon DN. Modulation of inflammatory and catabolic responses in severely burned children by early burn wound excision in the first 24 hours. *Arch Surg*, 2003;138:127-132.
13. Finnerty CC, Herndon DN, Przkora R *et al.* Cytokine expression profile over time in severely burned pediatric patients. *Shock*, 2006;26:13-19.
14. Finnerty CC, Jeschke MG, Herndon DN *et al.* Temporal cytokine profiles in severely burned patients: a comparison of adults and children. *Mol Med*, 2008;14:553-560.
15. Jeschke MG, Mlcak RP, Finnerty CC *et al.* Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response. *Crit Care*, 2007;11:R90.
16. Pereira C, Murphy K, Jeschke M *et al.* Post burn muscle wasting and the effects of treatments. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005;37:1948-1961.
17. Baus A, Combes F, Lakhel A *et al.* Chirurgie des brûlures graves au stade aigu. *Chir Plast Reconstr Esthet*, 2017;12:1-24.
18. Arno A, Smith AH, Blit PH *et al.* Stem cell therapy: a new treatment for burns? *Pharmaceuticals*, 2011;4:1355-1380.
19. Vats A, Tolley NS, Polak JM *et al.* Stem cells: sources and applications. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 2002;27: 227-232.
20. Bishop AE, Buttery LDK, Polak JM. Embryonic stem cells. *J Pathol*, 2002; 197:424-429.
21. Butler KL, Goverman J, Ma H *et al.* Stem cells and burns: review and therapeutic implications. *J Burn Care Res*, 2010;31:874-881.
22. Liu H, Kemeny DM, Heng BC *et al.* The immunogenicity and immunomodulatory function of osteogenic cells differentiated from mesenchymal stem cells. *J Immunol*, 2006;176:2864-2871.
23. Ortiz LA, Gambelli F, McBride C *et al.* Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003;100:8407-8411.
24. Lataillade JJ, Doucet C, Bey E *et al.* New approach to radiation burn treatment by dosimetry-guided surgery combined with autologous mesenchymal stem cell therapy. *Regen Med*, 2007;2:785-794.
25. Doucet C, Ernou I, Zhang Y *et al.* Platelet lysates promote mesenchymal stem cell expansion: a safety substitute for animal serum in cell-based therapy applications. *J Cell Physiol*, 2005; 205:228-236.
26. Barret JP, Herndon DN. Modulation of inflammatory and catabolic responses in severely burned children by early burn wound excision in the first 24 hours. *Arch Surg*, 2003;138:127-132.
27. Pereira C, Murphy K, Jeschke M *et al.* Post burn muscle wasting and the effects of treatments. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005;37:1948-1961.
28. Saffle JIL. The phenomenon of "fluid creep" in acute burn resuscitation. *J Burn Care Res*, 2007;28:382-395.
29. Weil BR, Markel TA, Herrmann JL *et al.* Stem cells in sepsis. *Ann Surg*, 2009;250:19-27.
30. Xu J, Woods CR, Mora AL *et al.* Prevention of endotoxin-induced systemic response by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007;293:L131-L141.
31. Gupta N, Su X, Popov B *et al.* Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *J Immunol*, 2007;179:1855-1863.
32. Martens A, Ordies S, Vanaudenaerde BM *et al.* Immunoregulatory effects of multipotent adult progenitor cells in a porcine ex vivo lung perfusion model. *Stem Cell Res Ther*, 2017;8:159.
33. Yousuf Y, Jeschke MG, Shah A *et al.* The response of muscle progenitor cells to cutaneous thermal injury. *Stem Cell Res Ther*, 2017;8:234.
34. Abe R, Donnelly SC, Peng T *et al.* Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites. *J Immunol*, 2001;166:7556-7562.
35. Mansilla E, Marín GH, Drago H *et al.* Bloodstream cells phenotypically identical to human mesenchymal bone marrow stem cells circulate in large amounts under the influence of acute large skin damage: new evidence for their use in regenerative medicine. *Transplant Proc*, 2006;38:967-969.
36. Körbling M, Estrov Z, Champlin R. Adult stem cells and tissue repair. *Bone Marrow Transplant*, 2003;32:S23-S24.
37. Burd A, Ahmed K, Lam S *et al.* Stem cell strategies in burns care. *Burns*, 2007; 33:282-291.
38. Noel JG, Valente JF, Ogle JD *et al.* Changes in bone marrow-derived myeloid cells from thermally injured rats reflect changes in the progenitor cell population. *J Burn Care Rehabil*, 2002;23:75-86.
39. Noel JG, Guo X, Wells-Byrum D *et al.* Effect of thermal injury on splenic myelopoiesis. *Shock*, 2005;23:115-122.
40. Aicher A, Brenner W, Zuhayra M *et al.* Assessment of the tissue distribution of transplanted human endothelial progenitor cells by radioactive labeling. *Circulation*, 2003;107:2134-2139.
41. Aicher A, Zeiher AM, Dimmeler S. Mobilizing endothelial progenitor cells. *Hypertension*, 2005;45:321-325.
42. Rasulov MF, Vasilchenkov AV, Onishchenko NA *et al.* First experience of the use bone marrow mesenchymal stem cells for the treatment of a patient with deep skin burns. *Bull Exp Biol Med*, 2005;139:141-144.
43. Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. *J Invest Dermatol*, 2007;127:998-1008.
44. Koch N, Erba P, Benathan M *et al.* [New developments in skin reconstruction - cell cultures and skin substitutes plus review of the literature]. *Ann Burns Fire Disasters*, 2010;23:131-136.
45. Gobet R, Raghunath M, Altermatt S *et al.* Efficacy of cultured epithelial autografts in pediatric burns and reconstructive surgery. *Surgery*, 1997;121:654-661.
46. Desai MH, Mlakar JM, McCauley RL *et al.* Lack of long-term durability of cultured keratinocyte burn-wound coverage: a case report. *J Burn Care Rehabil*, 1991;12:540-545.
47. Putland M, Snelling CF, Macdonald I *et al.* Histologic comparison of cultured epithelial autograft and meshed expanded split-thickness skin graft. *J Burn Care Rehabil*, 1995;16:627-640.
48. Takeda A, Kadoya K, Shioya N *et al.* Pretreatment of human keratinocyte sheets with laminin 5 improves their grafting efficiency. *J Invest Dermatol*, 1999;113:38-42.
49. Sheng Z, Fu X, Cai S *et al.* Regeneration of functional sweat gland-like structures by transplanted differentiated bone marrow mesenchymal stem cells. *Wound Repair Regen*, 2009;17:427-435.
50. Ma K, Tan Z, Zhang C *et al.* Mesenchymal stem cells for sweat gland regeneration after burns: From possibility to reality. *Burns*, 2016;42:492-499.
51. Lu CP, Polak L, Rocha AS *et al.* Identification of stem cell populations in sweat glands and ducts reveals roles in homeostasis and wound repair. *Cell*, 2012;150:136-150.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.