

Quoi de neuf en chirurgie reconstructrice des plaies

PR F.DUTEILLE

SERVICE DE CHIRURGIE PLASTIQUE- CENTRE DES BRULÉS

CHU NANTES

Prise en charge des plaies

- ▶ La technique.... devenu science



Les facteurs de croissance

Les facteurs de croissance

- ▶ Facteurs de croissance fibroblastiques associée (Akasaka, Kijima, Tjusi-Sao)
 - ▶ FGF2: augmente l'angiogénèse et la néovascularisation
 - ▶ Diminue la prolifération des myofibroblastes.. . En laissant tranquille les fibroblastes
- ▶ Facteurs de croissance épidermique (Yamamoto, Matsumoto)
 - ▶ Même action que FGF
 - ▶ Active l'épithialisation

Les facteurs de croissance

- ▶ VEGF(facteur de croissance vasculaire)
 - ▶ Stimule la néoangiogénèse
 - ▶ Augmente le risque de cancérisation, fibrose

- ▶ PDGF (facteur plaquettaire) (Niessen)
 - ▶ Augmentation de la production de. collagène par les fibroblastes
 - ▶ Mais augmentation de risque d'hypertrophie et de chéloïde

Cellules souches mésenchymateuses

- ▶ Cellules multipotentes
- ▶ Prélèvement: tissu adipeux +++ , cordon ombilical, moelle osseuse
- ▶ Différenciation: cellules endothéliales, kératynocyte, fibroblastes
- ▶ Intégration à un substitut dermique (Meruane. PRS) résultat supérieur

Plaquettes



Entités vivantes et fonctionnelles produites dans la moelle osseuse

Rôle majeur dans la cicatrisation des tissus

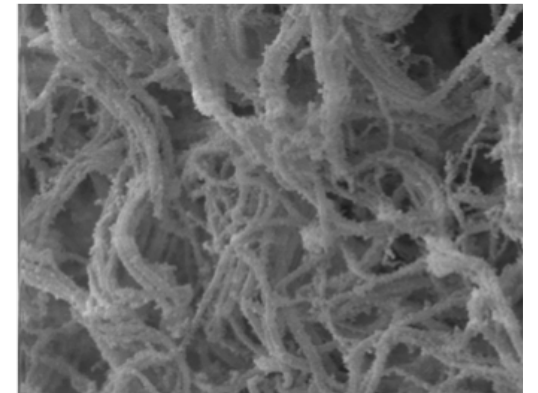
- **Hémostase** et **formation du caillot**
- Les facteurs de croissance sécrétés (**GF**) et de nombreuses autres molécules (**>300**) en réponse à des signaux locaux, qui jouent un rôle dans :
 - Migration cellulaire
 - Différenciation et prolifération cellulaire
 - Intéraction cellule-cellule
 - Stimulation de la production de protéines de la matrice extracellulaire (collagène)
 - Stimulation de la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (Neo-angiogénèses)

Plasma



- Partie liquide du sang
- Hydratation des tissus (même composition que le liquide extracellulaire)
- Contient des **nutriments cellulaires**, des **vitamines**, des **hormones**, des électrolytes et des **facteurs de croissance** (IGF, HGF)
- Contient des **protéines** (albumines, globulines, facteurs de coagulation, fibrinogène)

Le fibrinogène, est converti, lors de l'activation, **en polymère de fibrine**. Le polymère de fibrine est le principal composant du **caillot**. Il sert **d'échafaudage** pour **la migration cellulaire** et **la synthèse de nouveaux tissus**.

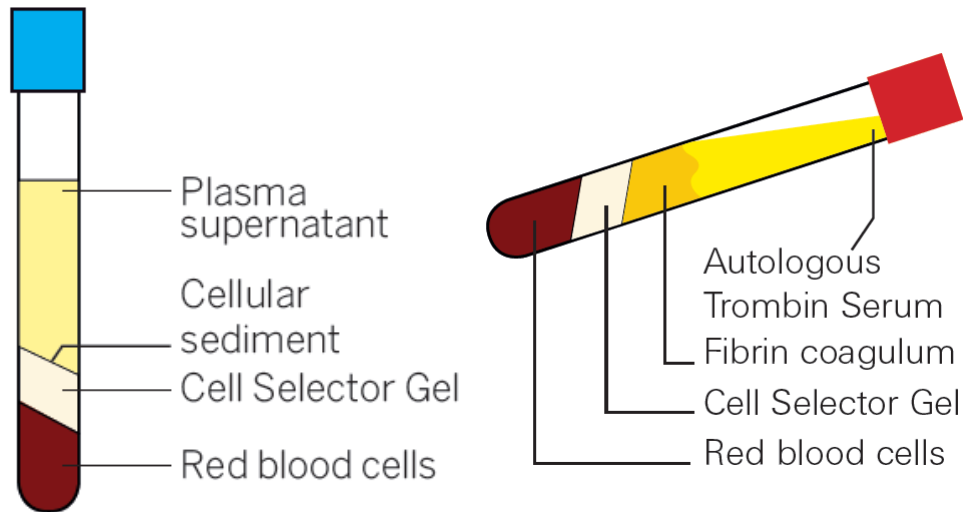
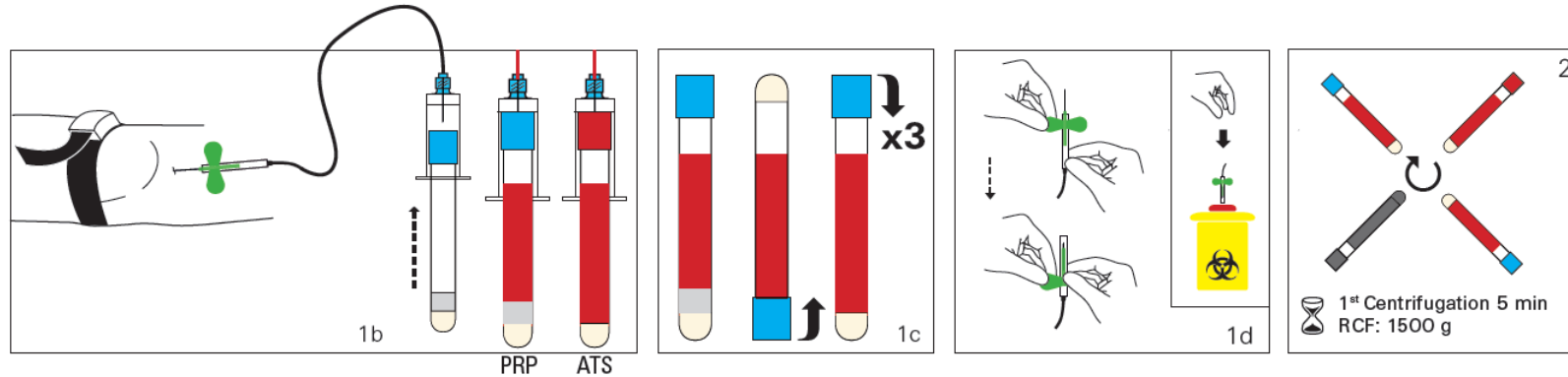


PRP & Facteurs de croissance

TGF-beta	Transforming Growth Factor β	Stimule la prolifération cellulaire Stimule la production de matrice extracellulaire Stimule l'angiogénèse
PDGF-AB	Platelet-Derived Growth Factor	Stimule la prolifération cellulaire Stimule la chimiotaxie des fibroblastes
bFGF	Fibroblast Growth Factor	Stimule la prolifération des fibroblastes
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	Stimule la prolifération et la migration des cellules endothéliales
EGF	Epidermal Growth Factor	Stimule l'angiogénèse Régule le renouvellement de la matrice extracellulaire Stimule la migration et la prolifération des fibroblastes
IGF	Insulin-like Growth Factor	Stimule la prolifération cellulaire Favorise la synthèse du collagène Stimule la migration des fibroblastes

Data from Borriello et al Am J Med Rehabil 2010;89:854-861

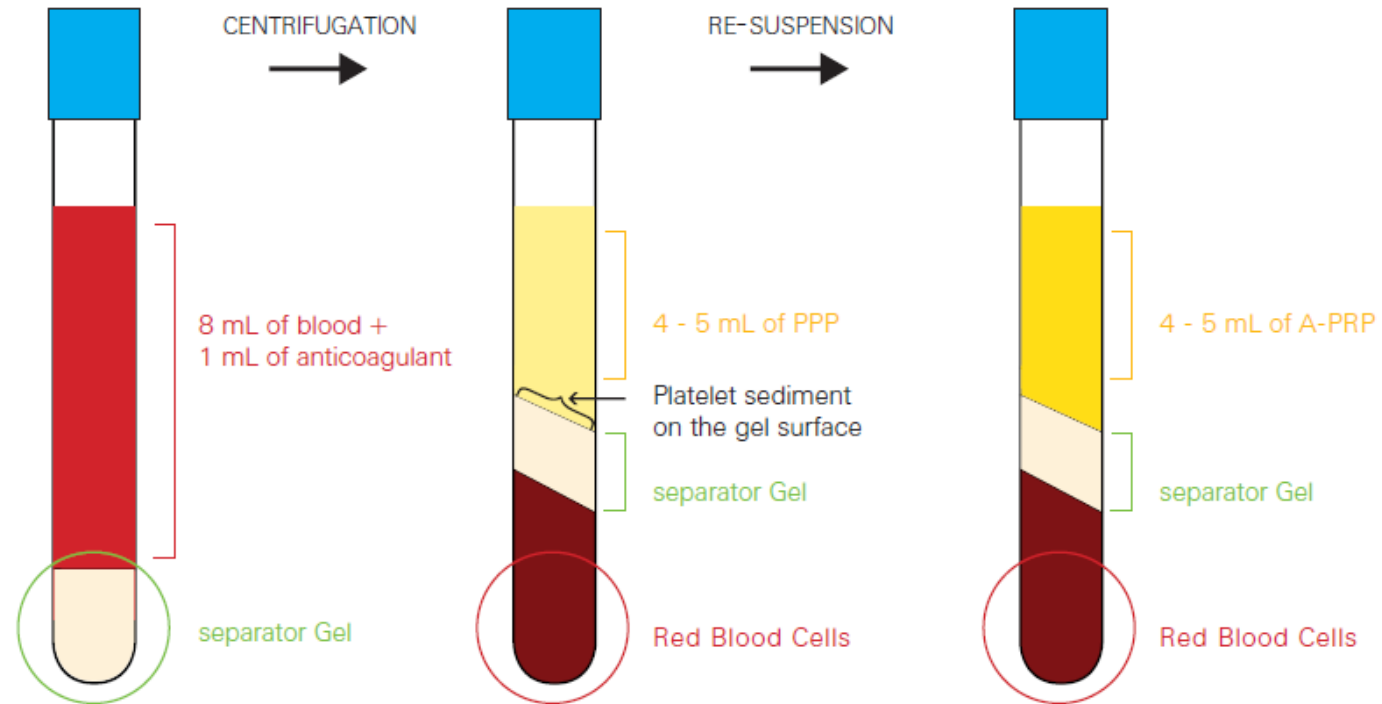
Regen A-PRP et RegenATS **préparation**



- 1- Le sang est directement aspiré dans le tube
- 2- Centrifugation rapide (5')
- 3- A-PRP et sérum de thrombine prêt à l'utilisation

Toutes les étapes se font en circuit fermé

A PRP préparation



Après la centrifugation, le sang est séparé, **les globules rouges et blancs** sont maintenus **sous le gel de séparation** tandis que **les plaquettes** sont sédimentées sur **la surface supérieure du gel**. Les **plaquettes** sont remises en **suspension dans le plasma** par de légères inversions répétées du tube.

.

A PRP préparation

Re-suspension des plaquettes



Plasma transparent pauvre en plaquettes (PPP) avant la remise en suspension des plaquettes

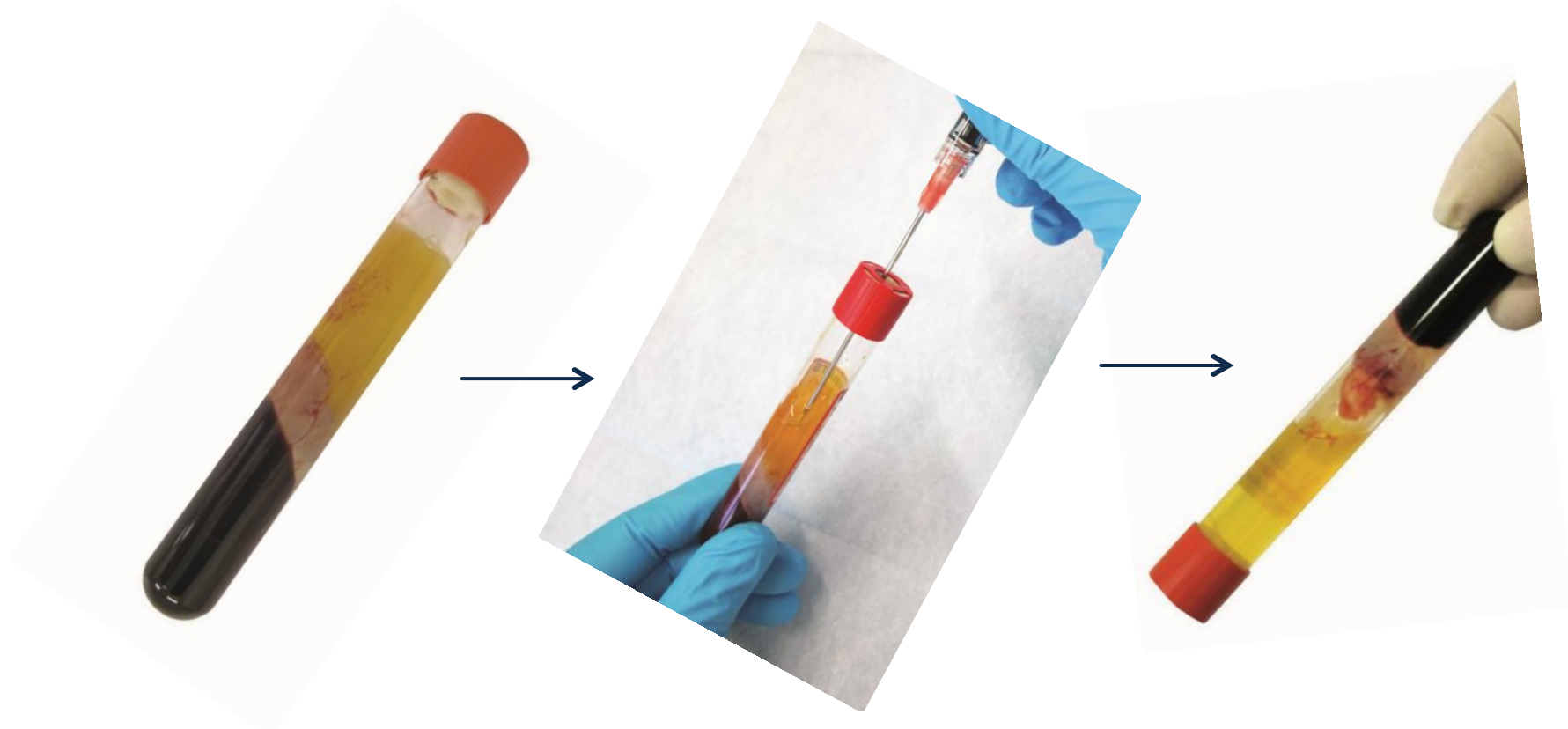


Les plaquettes forment un petit sédiment sur le gel. La plupart des globules blancs (buffy coat) se trouvent sous le gel de séparation



Perte de transparence de l'A-PRP lorsque les **plaquettes sont remises en suspension** après une agitation douce. Parfois, certains **agrégats de plaquettes restent visibles dans la PRP**. Ils doivent être collectés avec le plasma.

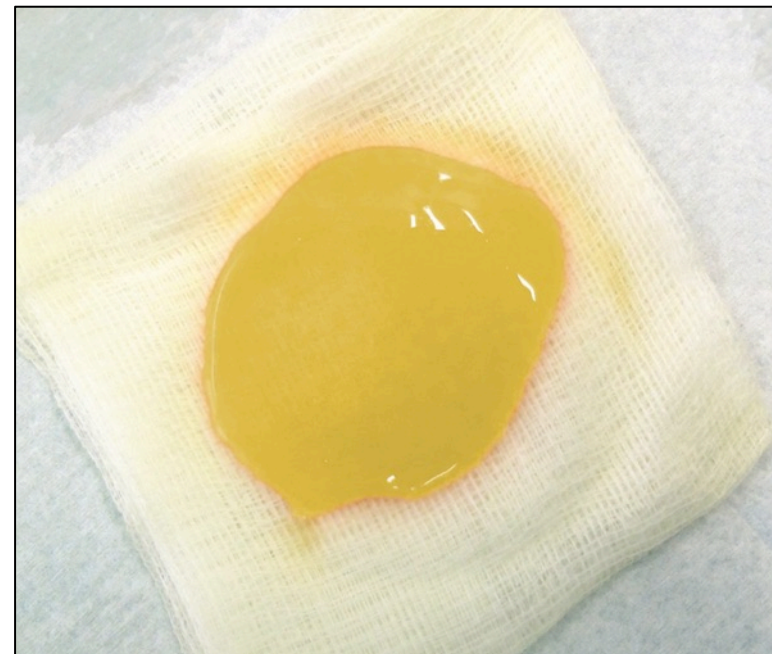
RegenATS **extraction du sérum**



Après la centrifugation, le sang est séparé, les globules rouges sont maintenus sous le gel tandis que le plasma a coagulé sur le gel. Le **sérum autologue riche en thrombine** est extrait du caillot soit en effectuant une seconde centrifugation à 1500 x g, soit en agitant avec une aiguille dans le caillot. Le sérum est alors prêt à être utilisé pour activer la coagulation. Il contient des enzymes de coagulation activées et parmi elles de la **thrombine** à une concentration d'environ 15 UI/ml.

Le **pansement biologique Regen Lab** est un gel plaquettaire autologue obtenu par activation de la coagulation de **Regen A-PRP**, avec un mélange de **RegenATS** et de **gluconate de calcium**.

- Il peut être préparé ex vivo dans un récipient stérile ou directement à l'intérieur de la plaie



Kontodopodis et al. 2015

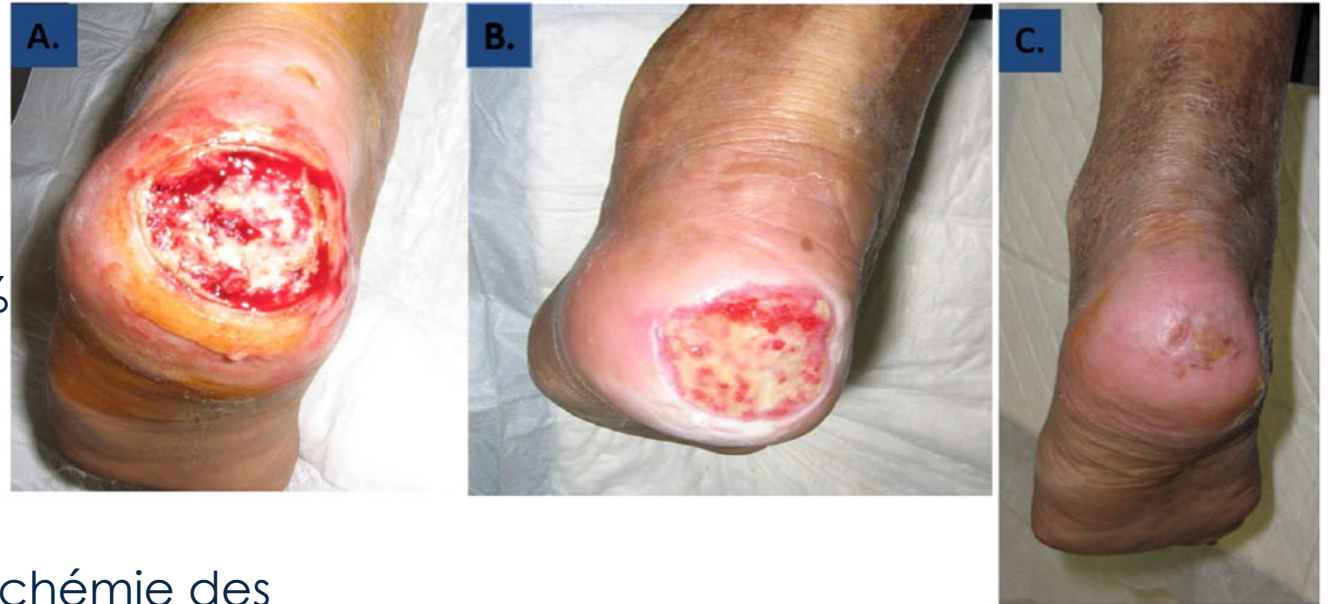
- Etude rétrospective sur la **cicatrisation d'ulcères du pied diabétique** chez des patients souffrant concomitamment **d'insuffisance vasculaire ou d'ischémie critique**
- **72 patients** répartis en deux groupes selon la sévérité de l'insuffisance vasculaire :
 - groupe A correspondant à classification Fontaine niveaux I, IIa, et IIb,
 - groupe B classification Fontaine niveaux III et IV avec ischémie jugée critique.
- L'application de PRP (RegenKit-ATS) a été faite **deux fois par semaine pendant 16 semaines maximum.**
- Une **réduction de la surface de l'ulcère >90%** a été atteinte pour 52/72 patients.
- Il y a eu 14 (19%) amputations majeures et mineures, le taux de sauvetage des membres inférieurs fut de 89%.

Kontodopodis et al. 2015

Group A, stade I, IIa et IIb

42 patients

- 83 % des ulcères réduction de > 90%
- 100 % de réduction des ulcères de > 50%
- **100 % des membres sauvés**



Group B, stade III et IV

30 patients considéré comme souffrant d'ischémie des membres critiques

- 56 % des ulcères réduction de > 90 %
- 73 % de réduction des ulcères de > 50 %
- **73 % des membres sauvés**

Cette étude a montré que le PRP pouvait être un moyen efficace dans la prise en charge des ulcères du pied diabétiques pour une population de patients à haut risque d'amputation et chez lesquels une reconstruction vasculaire n'était pas indiquée

Rainys et al. 2019

- Essai clinique **prospectif randomisé avec groupe contrôle**
- **PRP vs traitement habituel** dans le traitement des plaies chroniques des membres inférieurs.
- **69 patients** ont été inclus dans cette essai clinique (35 dans le groupe PRP et 34 dans le groupe contrôle), avec des **ulcères de différentes étiologies**, mais **principalement localisés sur le mollet**.
- Le traitement PRP (**RegenKit®-BCT**) était appliqué toutes les **2 ou 3 semaines jusqu'à 8 semaines maximum**, ainsi qu'une gaze imprégnée de paraffine et un pansement secondaire ainsi qu'un pansement de compression. Le groupe contrôle recevait le même type de pansements primaire et secondaires.
- **25.71%** des patients du groupe PRP et **17.64%** du groupe contrôle ont vu leur ulcère complètement ré-épithélialisés (**p=0,417**).
- La réduction de la surface d'ulcère a été de **52.35%** dans le groupe PRP, alors qu'il a été de **33.36%** dans le groupe contrôle (**p=0.003**).
- Le groupe PRP a démontré une supériorité sur le traitement habituel pour de développement de tissu de granulation (**p=0.001**).



- Essai clinique **prospectif randomisé avec groupe contrôle**
- **PRP vs traitement habituel** dans le traitement des ulcères chronique neuropathique du pied chez le diabétique plaies.
- **86 patients traités (PP)** (46 dans le groupe PRP et 40 dans le groupe contrôle), 6 semaines de traitement et 6 semaine de suivi post traitement.
- Groupe PRP (**RegenKit®-BCT**) : application répétée **toutes les 2-3 semaines**, si besoin, changement du pansement 1x par semaine
- Groupe contrôle avec traitement habituel (pansements hydrocellulaires), changement du pansement 1x par jour
- Critère principal: **pourcentage de cicatrisation à 6 semaines** (PP)
- Critères secondaires : **Temps moyen de cicatrisation** (Jours), Tolérance & Acceptabilité Sécurité

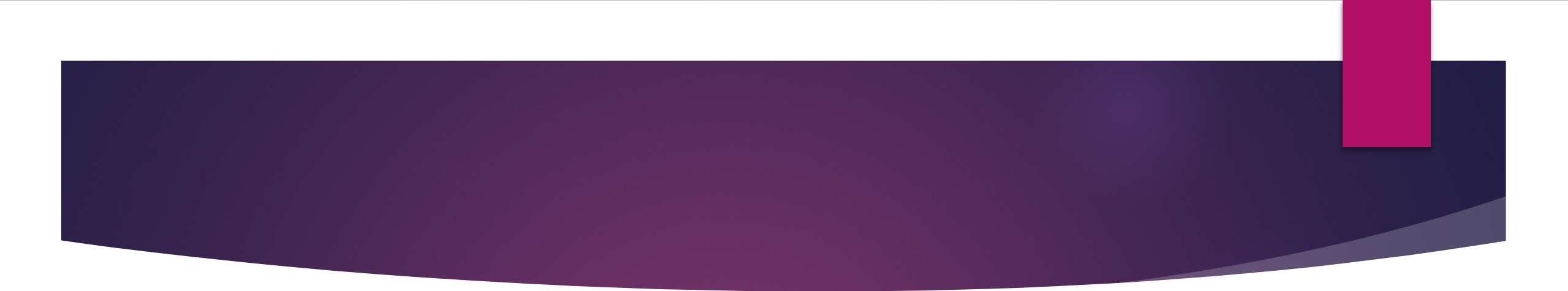
Clavel et al. 2020 (Fondation Hotel Dieu, Le Creusot)

- A 6 semaines, 34 patients sur 86 ont cicatrisé :
 - **26 /46** dans le groupe traité par PRP représentant **56,5%**,
 - **8/40** dans le groupe contrôle, représentant **20,0%**

Visite	Total (N=86)	groupe C contrôle (N=40)	Groupe R traité par PRP (N=46)	Statistiques
Fin de Traitement (6 semaines)	39, 53 % (34)	20, 00 % (8)	56,52 % (26)	Khi2=11,938 p=0,001
Suivi 1 (9 semaines)	51, 77 % (44)	30, 00 % (12)	71,11 % (32)	Khi2=14,334 p=0,000
Suivi 2 (12 semaines)	58, 03% (47)	35,14 % (13)	77,27 % (34)	Khi2=14,652 p=0,000

- Temps moyen de cicatrisation: **39,00 jours** dans le groupe PRP (n=26) versus **48,50 jours** (n=8) dans le groupe contrôle, p=0,038
- Tolérance au traitement (selon une échelle visuelle graduée de 1-10): 5 (2,2%) et 10 (97,8%) dans le groupe PRP versus 10 (100%) dans le groupe contrôle
- Sécurité: 38 évènements indésirables (EI; 23 gp contrôle et 15 gp PRP). 4 EI ont été considéré comme grave (EIG) mais comme non-imputable au traitement

Gel plaquettaire autologue : une aide dans le traitement des ulcères chroniques neuropathiques du pied chez le diabétique.
Sylvaine Clavel, Chantal Denizot, Nizar Albache, Elena Robu, Louis Labbe, Hermione Agopian. Fondation Hôtel-Dieu, Le Creusot, France (2020)

- 
- ▶ « Toute. Découverte de la. Science pure est subversive en puissance, toute science doit être traitée comme un ennemi en puissance »

Adlous Huxley

- ▶ Le manque de soins fait plus de mal que le manque de science
(Benjamin Franklin)

Histoire clinique

1994 :

Patiente de 19 ans

Ostéosarcome télangiectasique de l'humérus gauche

Traitement = polychimiothérapie + chirurgie

2005 :

10 ans de rémission complète

Défect tissulaire → Demande de comblement à visée esthétique

3 lipomodelages selon Coleman (03/2005, 06/2005, 01/2006) → Bon résultat

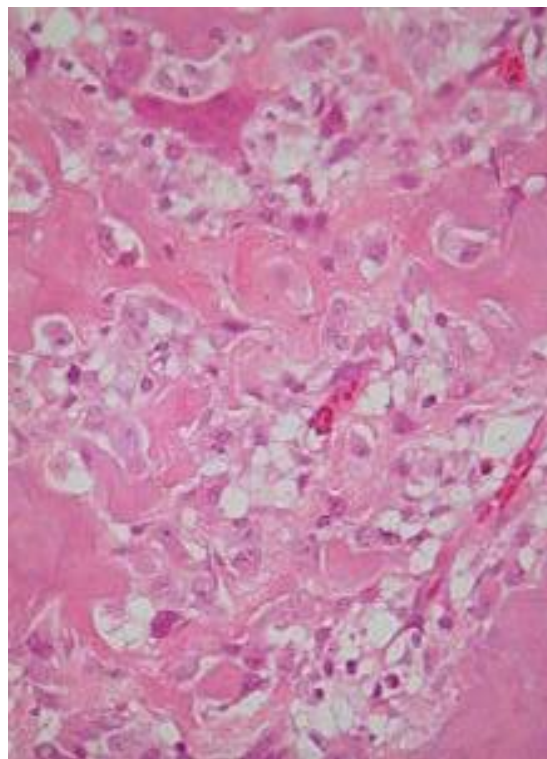
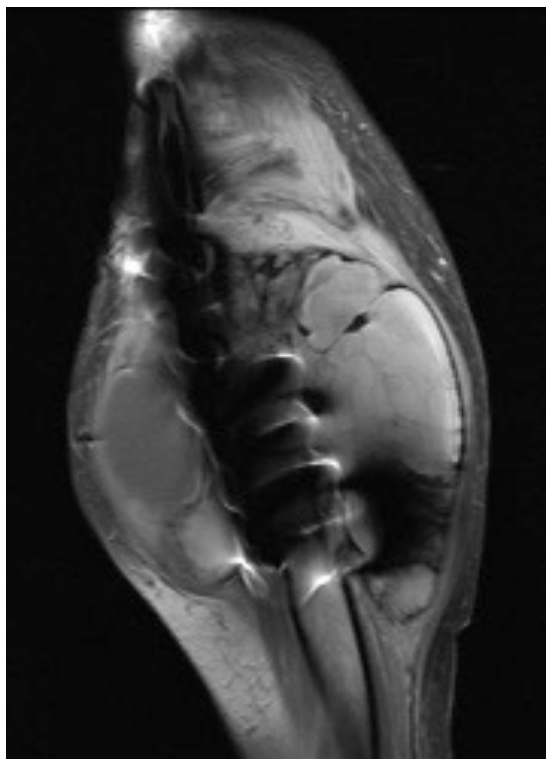


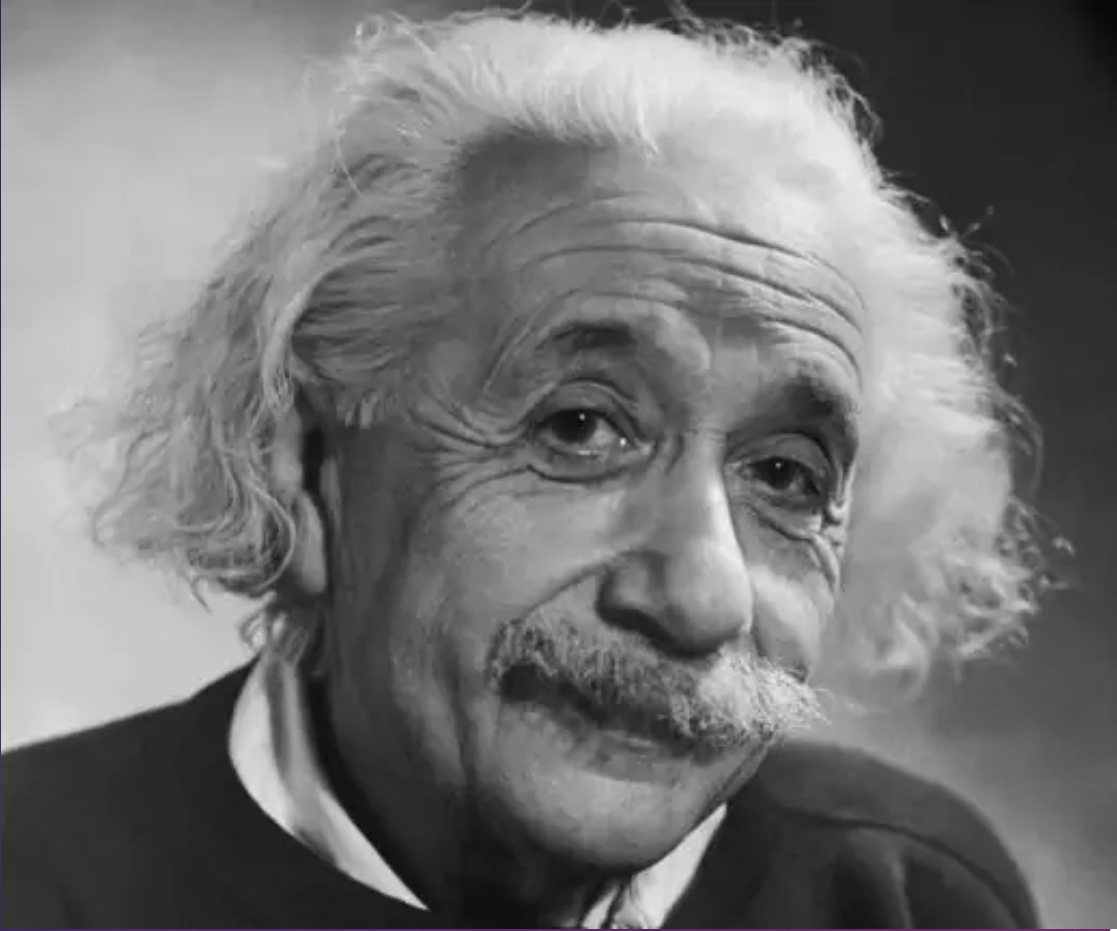
Histoire clinique

2007 :

Récidive de l'ostéosarcome

Traitement = chirurgie (désarticulation épaule G)





Reconstitution de la peau : qualité

- ▶ Peau: plusieurs strates
 - ▶ Épiderme: imperméable
 - ▶ Derme: élasticité, plasticité, coloration et annexes
 - ▶ Hypoderme
- ▶ Amélioration de la qualité cicatricielle

Arc électrique



Surface > 50 %

Reconstitution du derme/ de la peau

- ▶ Substituts dermiques
- ▶ Vrai avancée. Dans la réduction des séquelles
- ▶ Mais résultat insatisfaisant
- ▶ Association substituts + cellules/facteurs de croissance

Les cellules

- ▶ Fibroblastes

- ▶ Sécrètent des protéines: ECM

- ▶ ECM:

- ▶ Favorise la néo-vascularisation

- ▶ Sécrétion de KGF (facteur d croissance kératynocyte): épidermisation

- ▶ modifie la forme et la fonction cellulaire (sécrétion de facteurs de croissance)

- ▶ Favorise la migration cellulaire

- ▶ Dermagraft® et Transcyte ®: fibroblastes allogéniques dans un maillage en vicryl: création d'une matrice extra-cellulaire (MEC)

kératynocytes

- ▶ Production de IL1
 - ▶ Favorise prolifération et différenciation des kératynocytes
 - ▶ Favorise la production du KGF par les fibroblastes
 - ▶ Sécrétion de PDGF: favorise la prolifération des fibroblastes
 - ▶ Apligraf® : fibroblastes allogéniques avec ajout progressif de kératynocytes
 - ▶ Substitut dermique bicouche

Zone de blocage

- ▶ Follicules pileux (Sriwiryamont plus one) , actuellement impossible
- ▶ Glandes sudoripares (Sriwiryamont plus one) actuellement impossible
- ▶ Mélanocytes: en cours (Wu et ando J Invest dermatol)

Association à des impression 3D

- ▶ Création de bases tailles et géométries précises
- ▶ Babutiement , mais
 - ▶ In vivo (souris)
 - ▶ Michael (plos one) :
 - ▶ Bioimpression assistée par Laser
 - ▶ Positionnement de différentes types de. cellules imptimées dans un modèle spatial exact
 - ▶ Création d'une peau kératinisées multicouche

Conclusion

- ▶ Nouvelles voies de prise en charge
- ▶ Attention au débordement
- ▶ Prometteur mais doit être encadré