

UNIVERSITE DE LILLE II
FACULTE DE MEDECINE DE LILLE
ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE DE LA SANTE DE LILLE

THESE D'UNIVERSITE

Cécile PHILANDRIANOS

Etude de l'effet de l'hyperthermie sélective induite par laser diode 1210 nm sur les cicatrices chéloïdes : Etude expérimentale et clinique

Thèse dirigée par Serge Mordon, Directeur de Recherches INSERM, U703

Soutenue le 4 juillet 2012

Membres du jury

Rapporteurs

Me le Dr Geneviève BOURG-HECKLY, MCU HDR, Paris

Mr le Pr Marc REVOL, PU-PH, CHU de Paris

Examineurs

Me le Pr Véronique DUQUENNOY-MARTINOT, PU-PH, CHU de Lille

Mr le Pr Guy MAGALON, PU-PH, CHU de Marseille

Directeur

Mr le Pr Serge MORDON, Directeur INSERM U 703, Lille

A mon maître et directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Serge Mordon

Malgré la distance, vous avez accepté de diriger cette thèse.
Contre vents et marées vous m'avez soutenue et encouragée.
J'espère avoir été digne de votre confiance.
Vous m'avez ouvert les portes de votre laboratoire et ouvert les yeux sur
« les lasers », je ne vous remercierai jamais assez.
Puisse ce travail être à la hauteur de l'unité INSERM U703 que vous dirigez.

A mes maîtres et juges,

Madame le Professeur Véronique Martinot-Duquennoy

Vous me faites l'honneur de siéger au jury de cette thèse. J'espère me montrer digne
de votre confiance.
Recevez ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Marc Revol

Après Berne... Lille... Pour la deuxième fois, vous allez juger mon travail. J'espère être
à la hauteur de vos exigences. Recevez ici le témoignage de ma reconnaissance et de
mon profond respect.

Madame Geneviève Bourg-Heckly

Merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse, c'est un honneur pour moi.
Vous êtes une spécialiste des lasers médicaux et j'espère me montrer à la hauteur de vos attentes.

Monsieur le Professeur Guy Magalon

Un Master 2, l'EBOPRAS, une Thèse de Médecine et une Thèse de science...
Vous être celui qui a su exploiter le meilleur de moi-même !
Vous avez toujours cru en moi et je vous en remercie.
Chirurgien hors pair et homme de parole, à mes yeux, vous serez toujours le grand patron de l'école Marseillaise de chirurgie plastique.
Recevez ici le témoignage de ma très grande reconnaissance et de mon profond respect.

Je tiens également à remercier chaleureusement toutes les personnes qui ont participé à cette étude.

Madame le Docteur **Lucile Andrac-Meyer**, MCU-PH d'anatomo-pathologie au CHU de Marseille. Vous êtes, entre autres, une grande spécialiste de la peau, et j'ai appris énormément à vos côtés. Merci pour le temps précieux que vous avez pu me consacrer, et que vous pourrez me consacrer, encore...

Monsieur le Docteur **David Gonnelli**, Assistant spécialiste de chirurgie plastique au CHU de Marseille. Tu es devenu le spécialiste des cicatrices chéloïdes. Merci pour ton aide précieuse. Merci d'avoir assuré mes arrières pendant ces dernières semaines... Travailler à tes côtés est un plaisir quotidien!

Madame **Sonia Saai**, Monsieur **Alban Gossé**, Monsieur **Alain Cornil** et tous les anciens de la société **EKKYO**. Vous avez semé la graine et arrosé la plante, je n'ai fait que récolter les fruits... Cette thèse est aussi le fruit de votre travail.

Laurie et Mickael Bruno, merci pour votre aide.

Jean-Marc Feuerstein et l'équipe du laboratoire de recherche microchirurgicale.

Merci pour tout.

Monsieur le Professeur **Jean Paul Dessaint**,
Directeur de l'Ecole Doctorale Biologie Santé de Lille,
Merci de m'avoir ouvert portes de votre école.

Je dédie cette thèse à Benjamin et Léon...

Ces travaux ont fait l'objet de plusieurs publications dans des revues à comité de lecture et de communications scientifiques (cf Annexes), d'autres sont encore à venir... Ils font également l'objet d'une demande de brevet qui est actuellement en cours.

Establishment of a new animal keloid model.

Philandrianos C, Gonnelli D, Andrac-Meyer L, Bruno M, Magalon G, Mordon S.
Ann Chir Plast Aesth. 2012. In press

Prospective ex-vivo study on thermal effects in human skin phototypes II, IV and VI: A comparison between the 808, 1064, 1210 and 1320-nm diode laser.

Leclère FM, Magalon G, Philandrianos C, Unglaub F, Servell P, Mordon S.
J Cosmet Laser Ther. 2012 Feb;14(1):7-13.

Establishment of a keloid model by transplanting human keloid onto the backs of nude mice.

Philandrianos C, Gonnelli D, Magalon G, Mordon S.
4th international SCAR club meeting. mars 2012

Traitement des cicatrices post opératoires par Mepiform®

Philandrianos C. Congrès plaies et cicatrisation. 2009

Prise en charge des cicatrices mammaires post opératoire

Philandrianos C. 3^{ème} cours supérieur de Chirurgie Mammaire. 2008

A venir

Etude de l'effet du laser thermique diode 1210 nm sur un modèle animal de cicatrice chéloïde

Philandrianos C, Gonnelli D, Andrac-Meyer L, Saai S, Magalon G, Mordon S
En cours de traduction

Prise en charge des cicatrices chéloïdes

Philandrianos C, Gonnelli D, Magalon G, Casanova D
Ann Chir Plast Aesth. Under review

RESUME

RESUME

Introduction

Les cicatrices chéloïdes (CC) sont des pathologies de la cicatrisation cutanée entraînant des gênes fonctionnelles et esthétiques souvent invalidantes. Elles sont liées à un excès de fabrication et une désorganisation du collagène lié en parti à un dérèglement du TGF β . Les lasers thermiques permettent d'améliorer la cicatrisation par le biais d'une modification de la réponse inflammatoire. En effet, une élévation de la température entre 45 et 53°C entraine une hyperexpression des HSP 70, responsables d'une modification de l'expression du TGF β . Le laser diode 810nm a déjà prouvé son efficacité mais il est contre indiqué chez les sujets de phototypes foncés qui sont les plus à risque de développer des CC.

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'effet d'un laser thermique sur les cicatrices chéloïdes chez l'animal et dans le cadre d'une étude clinique.

Détermination des paramètres su laser

Des études sur des explants de peau, puis sur des sujets volontaires sains ont permis de montrer que la longueur d'onde 1210 nm était la plus adaptée dans cette indication car elle est peu absorbée par la mélanine. Le choix des paramètres du laser ont également été déterminés afin d'obtenir une élévation contrôlée de la température cutanée. En théorie, un tir de laser diode 1210 nm, 5.1W/cm² pendant 10 secondes permet d'élever la température jusqu'à 53°C.

Mise au point d'un modèle animal de CC

Il n'existe pas de modèle animal de CC permettant d'étudier l'effet d'un laser. Nous avons donc mis au point un modèle pour le besoin de l'étude. Des fragments de CC humaines comprenant le derme et l'épiderme ont été greffés chez 40 souris nudes. Une évaluation clinique et histologique a permis de confirmer la bonne intégration du greffon et la persistance de son caractère chéloïde pendant 4 mois.

RESUME

Etude du laser diode 1210nm chez un modèle animal de CC

Une étude du laser 1210 nm a été réalisée sur notre modèle animal. Il a été réalisé des tirs de laser directement sur les greffons et des évaluations cliniques et histologiques ont permis de montrer l'absence d'effet indésirable. La mesure de la température cutanée au moment du tir de laser était de 45°C en moyenne.

Etude du laser diode 1210nm après excision intra chéloïdienne : étude clinique

Parallèlement à l'étude animale, il a été réalisé une étude pilote visant à évaluer la faisabilité et la sécurité d'un protocole de traitement des cicatrices chéloïdes utilisant le laser diode 1210nm. Il était réalisé une excision intra cicatricielle, puis la suture était irradiée par le laser 1210nm pendant environ 10 secondes. 20 patients ont été inclus dans l'étude. L'objectif de suivi était de 2 ans, mais l'étude est toujours en cours. Jusqu'à présent, il n'a été noté aucun effet délétère du laser. 8 patients ont bénéficié d'injections de corticoïdes en raison de récurrence de la chéloïde à 6 mois.

Conclusion

Ce travail a permis de mettre au point un modèle animal original de cicatrice chéloïde permettant pour la première fois l'étude des lasers *in vivo*. L'utilisation du laser 1210nm, 5.1W/cm², pendant 10 secondes a entraîné une élévation de la température cutanée jusqu'à 45°C en moyenne sans aucun effet délétère sur la CC chez la souris. L'utilisation du laser thermique diode 1210 nm après une résection intra chéloïdienne n'a montré aucun signe de toxicité chez l'homme. La température cutanée était de 48°C en moyenne à la fin du tir. Une étude à plus grande échelle reste encore à réaliser afin de démontrer une efficacité de ce traitement prometteur.

SOMMAIRE

REMERCIEMENT	P 2
PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS SUR LE SUJET	P 6
RESUME	P 7
TABLE DES MATIERES	P 10
INTRODUCTION	P 14
CHAPITRE 1 : LES CICATRICES CHELOIDES	P17
1.1. INTRODUCTION	P 18
1.2. RAPPEL SUR LA CICATRISATION NORMALE	P 19
1.2.1. LA PEAU	P 19
1.2.2. LA CICATRISATION CUTANEE	P 20
1.3. LES CICATRICES CHELOIDES	P 26
1.3.1. GENERALITES CLINIQUES	P 26
1.3.2. FACTEURS FAVORISANTS – ETIOLOGIES	P 29
1.3.3. HISTOLOGIE	P 34
1.3.4. PHYSIOPATHOLOGIE	P 36
1.4. PRISE EN CHARGE DES CICATRICES CHELOÏDES	P 42
1.4.1. L'ABSENCE DE TRAITEMENT IDEAL	P 42
1.4.2. L'ARSENAL THERAPEUTIQUE DES CICATRICES CHELOÏDES	P 43
1.4.3 LES STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE DES CICATRICES CHELOÏDES	P 54
1.5. REFERENCES	P 58
CHAPITRE 2 : LASER ET CICATRISATION CUTANE	P 62
2.1. INTRODUCTION	P 63
2.2. HISTORIQUE	P 63
2.3. CICATRISATION ASSISTEE PAR LASER : LA TECHNIQUE LASH	P 64
2.3.1. ETUDE ANIMALE	P 64
2.3.2. ETUDE CLINIQUE	P 66
2.3.2. MECANISMES D'ACTION DU LASER DIODE 810 NM	P 68
2.3.3. CONCLUSION	P 71
2.4. LASER ET PEAU, LA THEORIE	P 72
2.4.1. RAPPELS SUR LES PROPRIETES DE LA PEAU	P72

2.4.2. RAPPEL SUR LA PENETRATION DE LA LUMIERE DANS LA PEAU	P 73
2.5. CHOIX DE LA LONGUEUR D'ONDE 1210 NM	P82
2.5.1. EVALUATION DES LONGUEURS D'ONDE SUR DES EXPLANTS DE PEAU DE PHOTOTYPES DIFFERENTS	P 83
2.5.2. EVALUATION DES LONGUEURS D'ONDE 810NM, 1064NM, 1210NM, 1320 M SUR DES VOLONTAIRES SAINS DE PHOTOTYPES DIFFERENTS	P 88
2.5.3. EVALUATION DES LONGUEURS D'ONDE EN FONCTION DE LA PRESENCE DE SANG	P 90
2.5.4. CONCLUSION	P 91
2.6. DETERMINATION DES PARAMETRES DU LASER 1210NM	P 92
2.6.1. ESSAIS AVEC UN LASER 1210 NM, PUISSANCE 2W, IRRADIANCE 3W/CM2	P 92
2.6.2. ESSAI AVEC UN LASER 1210 NM PUISSANCE 4W, IRRADIANCE 5,16W/CM ²	P 94
2.6.3. DEFINITION DE LA TEMPERATURE CIBLE	P 97
2.6.4. DETERMINATION DU TEMPS DE TIR	P 97
2.6.5 INFLUENCE DU SANG	P 99
2.6.6. CONCLUSION	P 100
2.7. LE LASER DIODE 1210 NM (SYSTEME EKKYLITE™)	P102
2.8. REFERENCES	P 105
CHAPITRE 3 : ETUDE ANIMALE	
	P 108
3.1. INTRODUCTION	P109
3.2. MISE AU POINT D'UN MODELE ANIMAL DE CICATRICE CHELOIDE	P 110
3.2.1 INTRODUCTION	P 110
3.2.2. ETAPES PRELIMINAIRES	P 111
3.2.3. STANDARDISATION DU MODELE	P 116
3.2.4. VALIDATION DU MODELE PAR L'ETUDE DE L'EFFET D'UNE INJECTION INTRA LESIONNELLE DE CORTICOÏDES	P 127
3.3. ETUDE DE L'EFFET DU LASER THERMIQUE DIODE 1210 NM SUR UN MODELE ANIMAL DE CICATRICE CHELOÏDE	P 132
3.3.1. INTRODUCTION	P 132
3.3.2. MATERIELS ET METHODES	P 132
3.3.3. RESULTATS	P 138
3.3.4. DISCUSSION	P 144
3.3.5. CONCLUSION	P 144
3.4. REFERENCES	P 145

CHAPITRE 4 : ETUDE CLINIQUE	P 148
4.1. INTRODUCTION	P 149
4.2. MATERIELS ET METHODES	P 150
4.2.1. MODALITES DE REALISATION DE L'ESSAI CLINIQUE	P 150
4.2.2. METHODOLOGIE	P 151
4.2.3. EVALUATIONS	P 154
4.3. RESULTATS PRELIMINAIRES	P 156
4.4. CONCLUSION	P 164
4.5. ICONOGRAPHIE DES PATIENTS INCLUS	P 166
4.6. REFERENCES	P 185
CHAPITRE 5 : DISCUSSION	P 186
5.1. CHELOÏDES ET LASERS	P 187
5.2. LASERS ET CICATRISATION CUTANEE	P 188
5.3. ETUDE ANIMALE	P 194
5.4. ETUDE CLINIQUE	P 195
5.5. ELEVATION DE TEMPERATURE ET HSP	P 197
5.6. UTILISATION DU LASER AU BLOC CHIRURGICAL.	P 200
5.7. REFERENCES	P 204
CONCLUSION	P 207
ANNEXES	P 209

INTRODUCTION

Toute plaie, chirurgicale ou traumatique, induit la formation d'une cicatrice cutanée. La cicatrisation est un processus de réparation et de régénération des tissus. Les cicatrices chéloïdes sont une pathologie de la cicatrisation cutanée correspondant à une prolifération anormale du tissu fibreux dans le derme responsables d'une gêne fonctionnelle et esthétique. En effet, elle entraîne l'apparition de cicatrice d'allure tumorale (boursoufflée, épaisse), de surface plus importante que celle de la plaie initiale et est responsable de démangeaisons et de douleurs. Le processus physiopathologique est mal connu, au plan histologique, il existe une prolifération cellulaire anormale, un dépôt anarchique de fibres de collagène et de nombreux fibroblastes. La particularité de ce mode de cicatrisation pathologique est qu'il récidive lorsque l'on intervient chirurgicalement au même endroit. Ainsi, l'exérèse d'une cicatrice chéloïde peut entraîner une aggravation de la lésion initiale. Afin de limiter le risque de récurrence, certaines équipes préconisent une résection partielle de la chéloïde et des traitements médicaux sont associés à la chirurgie (compression, injection de corticoïdes, radiothérapie, laser, 5-fluorouracile, interféron, rétinoïdes, silicone...) ou sont utilisés seuls. Mais aucun traitement et aucune association de traitement n'est parfaite et tous entraînent une récurrence chez un pourcentage plus ou moins important de patients. C'est pourquoi le traitement de cette pathologie fait toujours l'objet de recherches.

Le laser thermique diode 810nm (10W – 120J/cm²) entraîne une stimulation des HSP (Heat Shock Protein) qui régulent la synthèse des fibres de collagène et améliorent leur orientation, permettant ainsi d'améliorer la cicatrisation. Nous pensons que l'utilisation de ce type de laser juste après une résection de cicatrice chéloïde, peut diminuer le risque de récurrence.

Le laser 810nm étant contre-indiqué chez les sujets de phototypes élevés, à risque de cicatrices chéloïdes, nous avons, en partenariat avec la société EKKYO (Aix en Provence, France), développé un laser thermique 1210nm utilisable pour tous les phototypes.

L'objectif de notre travail était d'étudier l'effet du laser thermique diode 1210nm sur les cicatrices chéloïdes. Afin de tester le laser chez l'animal, nous avons mis au point un nouveau modèle animal de cicatrice chéloïde. En parallèle, nous avons réalisé une étude clinique dans le cadre d'un projet de recherche clinique approuvé par l'AFSSAPS et le CCPPRB. L'objectif principal était d'évaluer la tolérance et la faisabilité de ce laser après une résection intra chéloïdienne.

Dans ce mémoire de thèse, nous expliquons, après un premier chapitre sur les cicatrices chéloïdes et leur prise en charge thérapeutique, le fonctionnement des lasers thermiques dans le domaine de la cicatrisation cutanée et les étapes réalisées jusqu'au développement du laser 1210nm (2^{ème} chapitre). Nous détaillons la mise au point de notre modèle animal puis l'étude expérimentale que nous avons réalisé dans une 3^{ème} partie. Et nous présentons les premiers résultats de l'étude clinique qui est toujours en cours actuellement dans une 4^{ème} partie. Enfin, nous discutons de nos résultats et des études réalisées sur le domaine de la cicatrisation assistée par laser dans une dernière partie.

CHAPITRE 1

LA CICATRICE CHELOIDE, UNE PATHOLOGIE DE LA CICATRISATION CUTANEE

1.1. INTRODUCTION

Les cicatrices chéloïdes sont des cicatrices pathologiques liées à un emballement d'une des phases de la cicatrisation cutanée. Leur prise en charge est souvent aléatoire. Afin de bien comprendre cette pathologie, nous faisons dans une première partie un bref rappel sur la cicatrisation cutanée. Dans une deuxième partie, sont détaillés les aspects cliniques, histologiques, physiopathologiques et épidémiologiques des cicatrices chéloïdes. Enfin, dans une troisième partie, les différents traitements existants et les stratégies de prise en charge les plus courantes sont exposées.

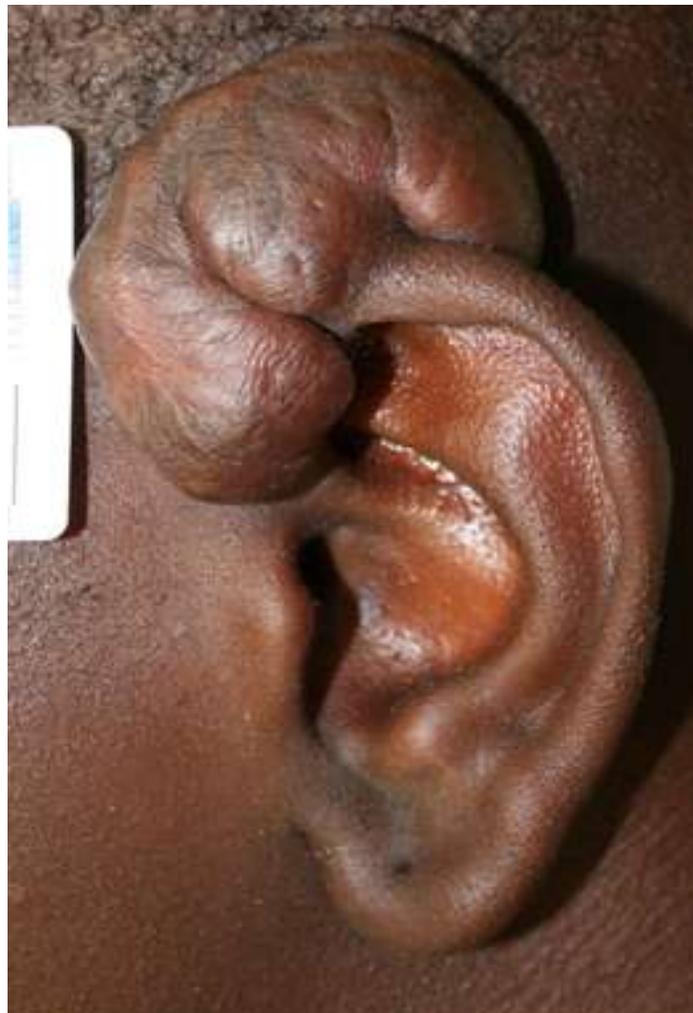


Figure 1.1 : Cicatrice chéloïde de l'oreille

1.2. RAPPEL SUR LA CICATRISATION NORMALE

1.2.1. LA PEAU

La peau est composée de 3 couches : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (fig.1.1).

L'épiderme est une barrière mécanique contre les agressions extérieures et les bactéries, il permet la régulation de la température et empêche la déshydratation. Il est composé de kératinocytes, mélanocytes et cellules de Langerhans posés sur la membrane basale.

Le derme est un tissu innervé et vascularisé, qui permet la solidité, l'élasticité, et la souplesse cutanée. Il est composé de deux couches, l'une profonde qui représente le derme réticulaire et contient un réseau dense de fibres de collagène et d'élastine orientées parallèlement aux lignes de tension cutanée, l'autre, superficielle, représente le derme papillaire composé aussi de fibres de collagène au sein desquelles on retrouve de nombreuses cellules inflammatoires et des fibroblastes. Les fibres de collagène et les fibres élastiques constituent la matrice extracellulaire ; celle-ci baigne dans ce que l'on appelle la substance fondamentale qui est composée d'acide hyaluronique et de glycoprotéines.

Enfin, l'hypoderme contient les annexes cutanées (poils, glandes sébacées, glandes sudoripares) et la graisse sous-cutanée. Grâce aux adipocytes qu'il contient, il a un rôle trophique, d'isolant thermique et de réserve énergétique.

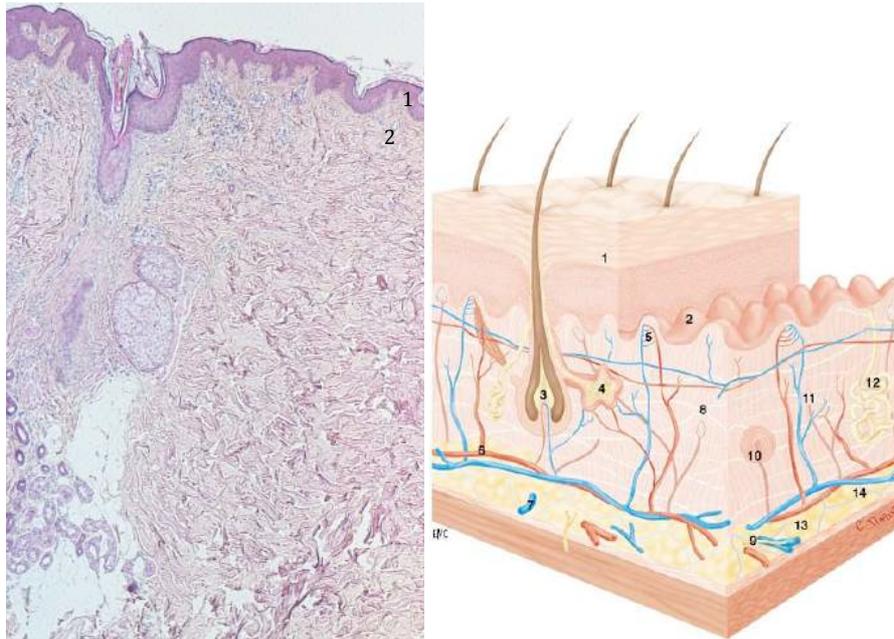


Figure 2.1 : Structure de la peau.

A gauche : coupe histologique coloration HES (L. Andrac-Meyer., A droite : Illustration tirée de l'Encyclopédie Médico-chirurgicale (1)

1. Épiderme; 2. derme papillaire ; 3. follicule pileux ; 4. glande sébacée ; 5. capillaire terminal ; 6. artériole ; 7. veinule ; 8. lymphatique ; 9. nerf sensitif ; 10. corpuscule de Vater ; 11. corpuscule de Meissner ; 12. glande sudoripare avec son canal excréteur ; 13. tissu sous-cutané ; 14. travées conjonctives.

Dans les cas de perte de substance cutanée de pleine épaisseur, telles qu'une brûlure du 3ème degré ou une avulsion cutanée traumatique ou chirurgicale (exérèse d'une tumeur cutanée), la qualité de la reconstruction dépendra de la reconstitution de ces trois couches tissulaires. Néanmoins, les deux couches les plus importantes sont l'épiderme qui est indispensable et le derme qui est garant d'un bon résultat esthétique et fonctionnel.

1.2.2. LA CICATRISATION CUTANÉE

1.2.2.1. Mécanismes de la cicatrisation

En cas d'effraction cutanée, une cascade de réactions biologiques se met en place afin d'obtenir une fermeture de la plaie et une réparation cutanée ; ce processus est appelé « cicatrisation cutanée ». Il abouti à la formation d'un tissu cicatriciel. Ce processus est à distinguer de la régénération tissulaire qui permet de restaurer entièrement une structure et une fonction.

La cicatrisation cutanée se déroule en cinq phases qui vont se suivre en se chevauchant : La réponse vasculaire, l'hémostase, l'inflammation, l'épithémisation et la contraction (fig. 1.4)

La réponse vasculaire

Le traumatisme induit une nécrose tissulaire et une effraction vasculaire. Le saignement s'arrête rapidement grâce à une vasoconstriction des vaisseaux des berges de la plaie qui laisse place à une vasodilatation, qui se traduit par une augmentation de la température locale. La vasoperméabilité capillaire permet aux cellules sanguines et a certains composants plasmatiques de parvenir dans les tissus lésés. Cette accumulation est à l'origine d'un œdème autour de la plaie.

Hémostase

La cascade de la coagulation débute presque immédiatement. Les plaquettes forment le clou plaquettaire et un réseau de fibrine l'entoure formant le caillot plaquettaire. Sa surface sèche et forme la croûte qui protège la plaie de l'extérieur (Fig 1.3).

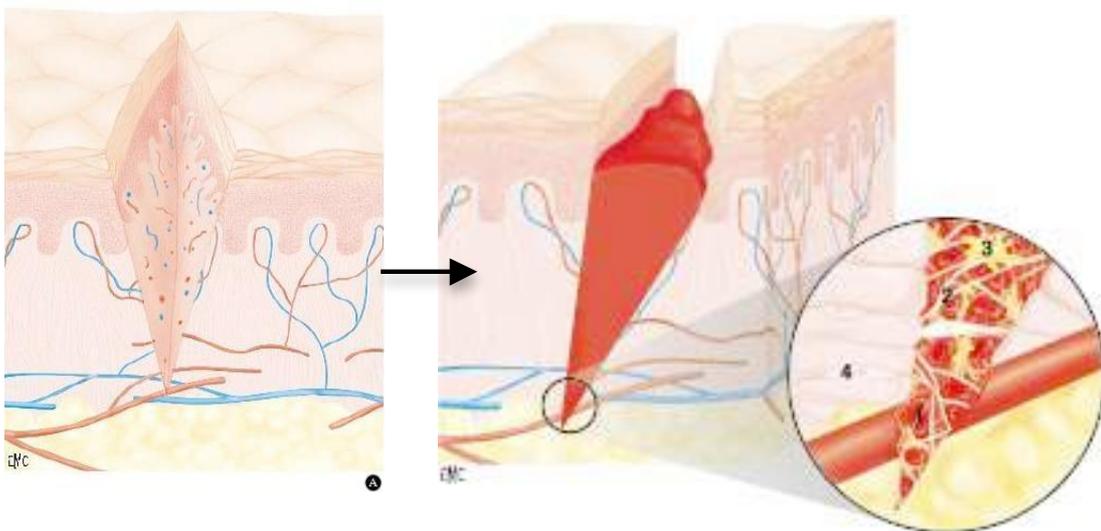


Figure 1.3. Plaie initiale avant et après formation de la croûte.

1. Hématie ; 2. fibrine ; 3. plaquette ; 4. fibroblaste.

Illustration tirée de l'article de O. Gerbault de l'Encyclopédie Médico-chirurgicale (1)

Inflammation

Les facteurs plaquettaires libérés et les cellules détruites par le traumatisme induisent une réaction inflammatoire (Rougeur, chaleur, œdème et douleur). Une réaction immunitaire se met en route pour éliminer les débris cellulaires et combattre les bactéries.

Prolifération tissulaire

Elle dépend des facteurs de croissances libérés durant les phases précédentes (Epidermal Growth Factor (EGF), Fibroblast Growth Factor (FGF), Transforming Growth Factor (TGF) β , Plaquet Derived Growth factor (PDGF), Tumor Necrosis Factor (TNF) α ...). Cette phase fait intervenir plusieurs processus :

Pendant que les cellules endothéliales forment des neovaisseaux dans la plaie, les fibroblastes migrent sur la trame de fibrine et synthétisent des fibres de collagène et des protéoglycanes qui vont former le tissu de granulation ou bourgeon charnu. Initialement, le collagène est de type III, non mature, puis il est remplacé par du collagène de type I, mature. Puis la trame provisoire de fibrine va être détruite par la plasmine. Au fur et à mesure que la quantité de collagène augmente, la division et la synthèse des fibroblastes diminuent et une partie d'entre eux se différencie en myofibroblastes, cellules contractiles. Ceux-ci rapprochent et alignent les fibres de collagène selon l'axe des lignes de plus forte tension cutanée. Il en résulte un rapprochement des berges cutanées, diminuant ainsi la surface de la perte de substance. Enfin, Les cellules basales épidermiques se divisent intensément au niveau des berges de la plaie, se transformant en kératinocytes et migrent vers le centre de la plaie. L'épidémisation se fait donc de façon centripète à partir des berges de la plaie dans les plaies profondes. Dans les plaies superficielles, elle est également centrifuge à partir d'îlots épidermiques présents au sein du bourgeon de granulation. Une différenciation progressive (maturation) permet d'aboutir à la structure caractéristique de l'épiderme.

Remodelage tissulaire

La réparation du tissu conjonctif et de l'épithélium aboutit à une cicatrice rouge et légèrement surélevée (inflammatoire), qui ne contient ni mélanocytes, ni poils, ni glandes sudoripares, ni glandes sébacées. Elle va évoluer pendant plusieurs mois avant de devenir définitive. Cette maturation sera fonction du siège de la cicatrice, du mode de cicatrisation (primaire ou secondaire), des tensions cutanées et de l'individu (âge, tares associées, prédisposition génétiques, etc.). Les signes caractéristiques d'une cicatrice évolutive (en cours de remodelage) sont la rougeur, le prurit, la rigidité. Ces signes disparaissent progressivement et la cicatrice s'aplanit et pâlit à mesure que l'inflammation diminue.

Pendant la phase de remodelage, la disparition des myofibroblastes et la réduction du nombre de fibroblastes vont entraîner une diminution de la rétraction. Il y aura une importante restructuration du collagène (synthèse et destruction), responsable d'une augmentation progressive de la résistance élastique de la cicatrice. Il existe une diminution de la synthèse de collagène et une augmentation de sa dégradation par l'action de différentes collagénases présentes dans le neoderme. Le collagène III est progressivement remplacé par le collagène I, plus stable et plus solide, et une réticulation des fibres de collagène va également renforcer la solidité de la cicatrice. Cependant, la résistance élastique de la cicatrice ne revient jamais à la normale, atteignant 80% de sa valeur initiale à 1 an.

Chronologie de la cicatrisation

Les différentes phases ne se succèdent pas, elles se chevauchent (Fig.1.4).

La prolifération tissulaire est à son maximum entre 6 et 16 jours après le traumatisme, puis elle diminue progressivement en gardant une valeur de base qui peut persister plusieurs mois ou années.

On parle de cicatrice mature au bout d'un an et demi à deux ans. Cette cicatrice mature aura les caractéristiques suivantes : plane, blanche, souple, indolore, non prurigineuse. Il n'y a plus de myofibroblastes et les fibroblastes sont au repos. La production de collagène est réduite, stable avec une faible activité collagénase.

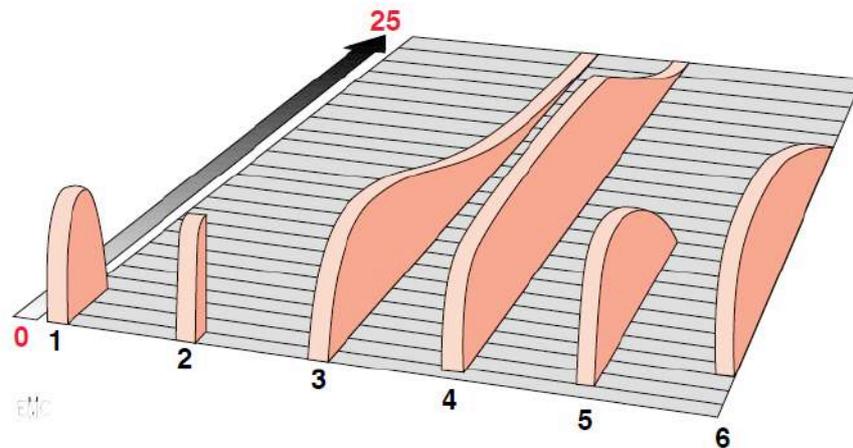


Figure 1.3 : Chronologie de la cicatrisation. 1. Réponse vasculaire ; 2. Hémostase ; 3. Inflammation ; 4. Prolifération tissulaire ; 5. épitélisation ; 6. Contraction.
Illustration tirée de l'article de O. Gerbault de l'Encyclopédie Médico-chirurgicale (1)

1.2.2.2. Les types de cicatrisation cutanée

On distingue la cicatrisation primaire qui est une réparation simultanée de l'épiderme et du derme et correspond à une plaie suturée, dont les deux berges ne sont pas contuses et sont mises bord à bord (Fig. 1.5), et la cicatrisation secondaire ou cicatrisation dirigée qui correspond à une réparation couche par couche jusqu'à l'épitélisation complète (Fig. 1.6).

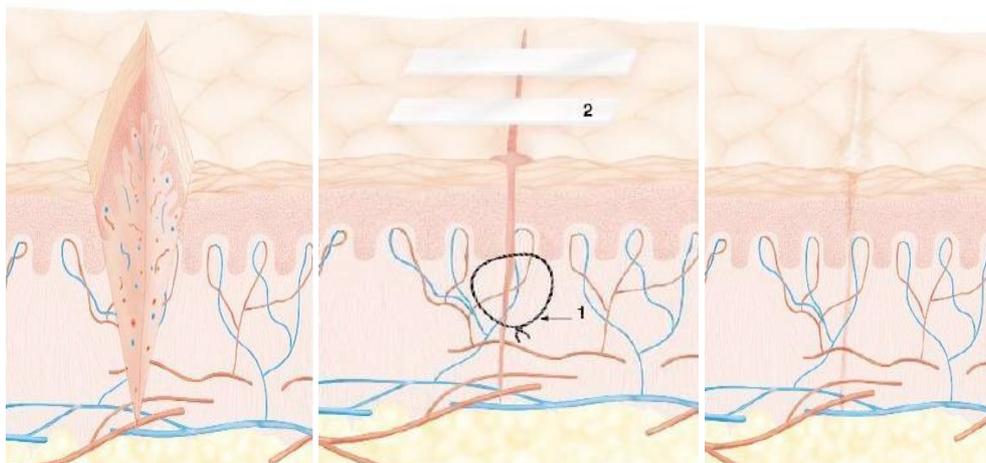


Figure 1.5 : Cicatrisation primaire.
Illustrations tirées de l'article de O. Gerbault de l'Encyclopédie Médico-chirurgicale (1)

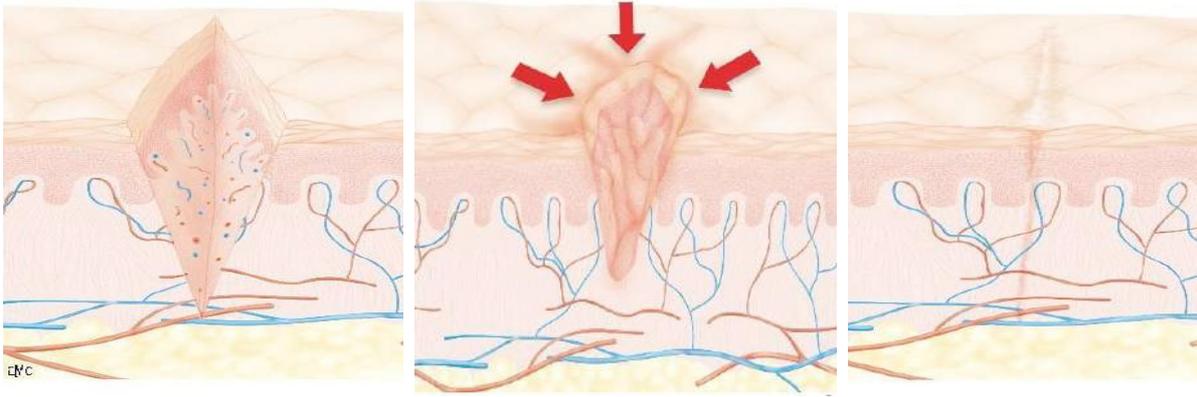


Figure 1.6 : Cicatrisation secondaire.

*La surface de la perte de substance diminue beaucoup grâce à la contraction des berges de la plaie.
Illustrations tirées de l'article de O. Gerbault de l'Encyclopédie Médico-chirurgicale (1)*

Il existe de nombreux facteurs de croissance agissant aux différentes étapes de la cicatrisation. Parmi ces substances, l'une d'entre elles semble jouer un rôle primordial : le Transforming Growth Factor Beta ou TGF β (2).

1.3. LES CICATRICES CHELOIDES

La cicatrice chéloïde est une pathologie de la cicatrisation cutanée spécifique de l'homme. C'est une prolifération fibreuse du derme avec une accumulation de collagène, secondaire à une effraction cutanée. Elle apparaît généralement chez des individus prédisposés.

Malgré leur nature bénigne, les chéloïdes peuvent constituer un sévère trouble esthétique, voire un problème fonctionnel avec d'importantes répercussions sur la qualité de vie des patients. Elles peuvent également entraîner un retentissement d'ordre psychologique.

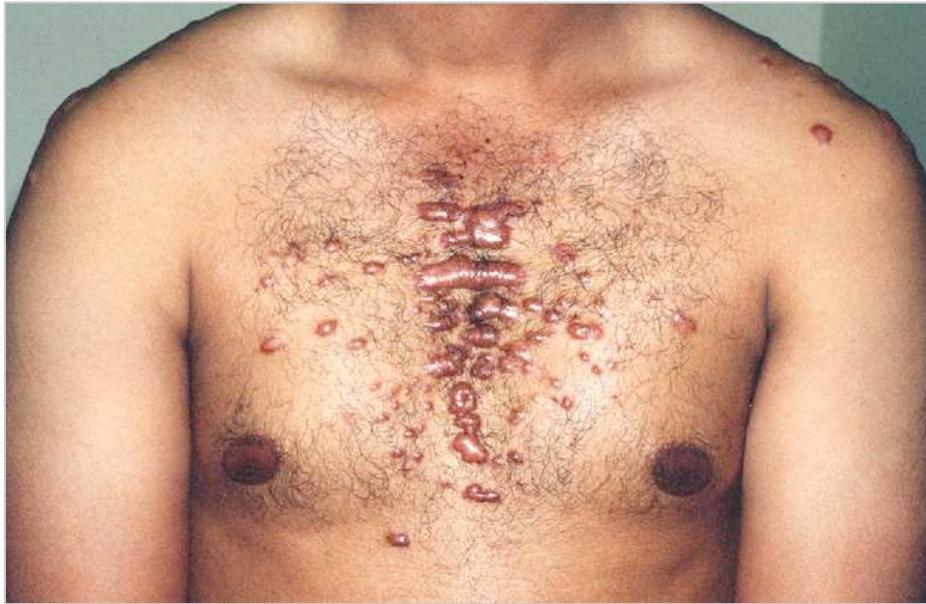


Figure 1.7. Chéloïdes du thorax et des épaules. Illustration tirée de l'article de Kelly (3)

1.3.1. GENERALITES CLINIQUES

Il s'agit d'une lésion cutanée bénigne purement dermique avec un développement principal au niveau du derme réticulaire (profond). C'est un désordre fibroprolifératif au même titre que les cicatrices hypertrophiques qui représentent le principal diagnostic différentiel des chéloïdes (4).

Elles peuvent survenir à la suite de tout type de traumatisme ayant entraîné une plaie cutanée avec mise en route des processus de cicatrisation. Leur caractéristique principale est la possibilité d'envahissement des berges saines avec une extension au delà de la plaie initiale (5).

Cliniquement elle se présente sous la forme d'un placard induré, surélevé, ferme, aux berges irrégulières. Leur surface est glabre, hyperpigmentée, lisse ou bosselée leur donnant parfois un aspect d'allure tumorale (Fig.1.7 et 1.8). Elle est responsable de démangeaisons, de douleurs (sensations de brûlures), de paresthésies de contact, de sensation de tiraillement. Le prurit, quasiment toujours présent est lié à la dégranulation des mastocytes présent dans le tissu conjonctif, qui libèrent l'histamine et d'autres cytokines. Ces signes cliniques sont parfois plus invalidants que le simple aspect disgracieux de la cicatrice et représentent souvent le motif principal de plainte.



Figure 1.8 : Chéloïde thoracique d'allure tumorale

Leur durée d'évolution est variable, mais elles peuvent mettre plusieurs années avant d'atteindre leur taille maximale. Ce qui les différencie des autres pathologies de la cicatrisation est leur absence d'amélioration avec le temps (Figure 1.9).

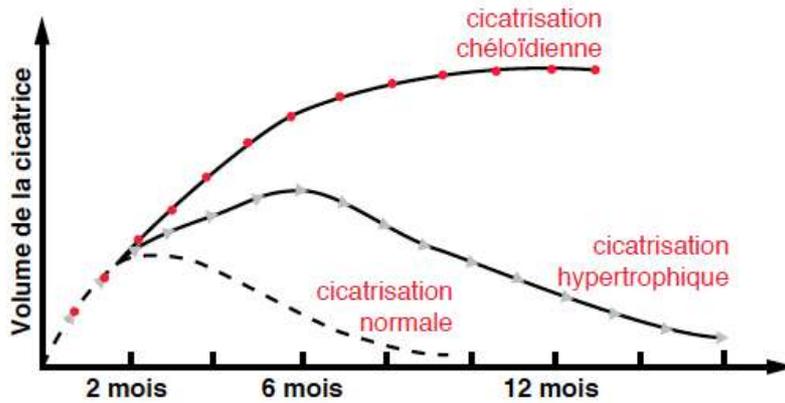


Figure 1.9 : Evolution d'une cicatrice normale, d'une cicatrice hypertrophique et d'une cicatrice chéloïde. Illustration tirée de l'article de O. Gerbault de l'Encyclopédie Médico-chirurgicale (1)

Le délai entre la blessure et la formation de la chéloïde est variable. Généralement, il fait suite au processus de cicatrisation avec une apparition dans les 12 premiers mois. Dans d'autres circonstances, elle peut apparaître après plusieurs années comme c'est le cas pour une cicatrice de vaccination BCG faite dans l'enfance qui peut aboutir à une chéloïde à l'âge adulte. (Fig.1.10)



Figure1.103 : Chéloïde du bras après une vaccination BCG (Photographie du service du Pr Magalon)

Après une première phase inflammatoire plus ou moins longue, elles se stabilisent progressivement, perdant leur caractère inflammatoire. Cependant certaines peuvent rester inflammatoires pendant

une durée supérieure à 5 ans, voire exceptionnellement indéfiniment. D'autres peuvent subir une réactivation inflammatoire après un passage à un stade fibreux.

La récurrence est une caractéristique clinique très fréquente malgré tous les traitements qui peuvent être utilisés. En cas d'exérèse chirurgicale, la récurrence peut entraîner une aggravation de la lésion initiale.

1.3.2. FACTEURS FAVORISANTS – ÉTIOLOGIES

Les chéloïdes font suite à une plaie touchant le derme quelque soit son type. Elles peuvent survenir après un geste chirurgical (Fig.1.11), un traumatisme même mineur, une brûlure (à partir du deuxième degré intermédiaire), une lésion dermatologique (acné, zona, varicelle), une pique de vaccination, un piercing (Fig.1.12), des tatouages, une scarification. Des cas de chéloïdes spontanées sont décrits dans la littérature mais il semble en fait que ces cicatrices soient dues à des traumatismes mineurs qui pourraient être passés inaperçus (6).



Figure 1.11 : Cicatrice chéloïde secondaire à une sternotomie.



Figure 1.12 : Chéloïdes auriculaires secondaires à un piercing

Epidémiologie

L'incidence est difficile à évaluer du fait de la confusion fréquente avec les cicatrices hypertrophiques. La seule façon de porter un diagnostic certain étant d'avoir recours à une étude anatomopathologique. Celle-ci n'est réalisée qu'en cas d'exérèse chirurgicale étant donné le risque d'aggravation en cas de biopsie.

L'épidémiologie est très variable en fonction de la population étudiée. L'incidence est de 4,5 à 16% sur une population noire et hispanique d'origine américaine et elle peut aller jusqu'à 16% chez une population du Zaïre, et au minimum 0,09% en Angleterre (7). Il est admis que les populations composées d'individus à phototypes sombres ont une incidence augmentée par rapport aux populations majoritairement à phototypes clairs. En France métropolitaine, d'après le recensement INSEE 2006, 2% de la population est asiatique et 6% est africaine.

Localisation

Aucune région du corps ne peut être épargnée, mais certaines zones anatomiques montrent une prédisposition à l'apparition des chéloïdes (5). Les sites les plus fréquemment atteints sont les parties

supérieures du corps (région deltoïdiennes, pré sternales, pré claviculaires, scapulaires et la nuque), la région sous ombilicale (pubienne) et les oreilles (surtout les lobules). A l'opposé, certaines zones ne sont pratiquement jamais atteintes : les paupières, les zones génitales, les paumes des mains et les plantes des pieds. Il n'existe pas d'atteinte muqueuse. Il est intéressant de souligner que ces lésions apparaissent principalement dans des régions exposées à d'importantes tensions cutanées.

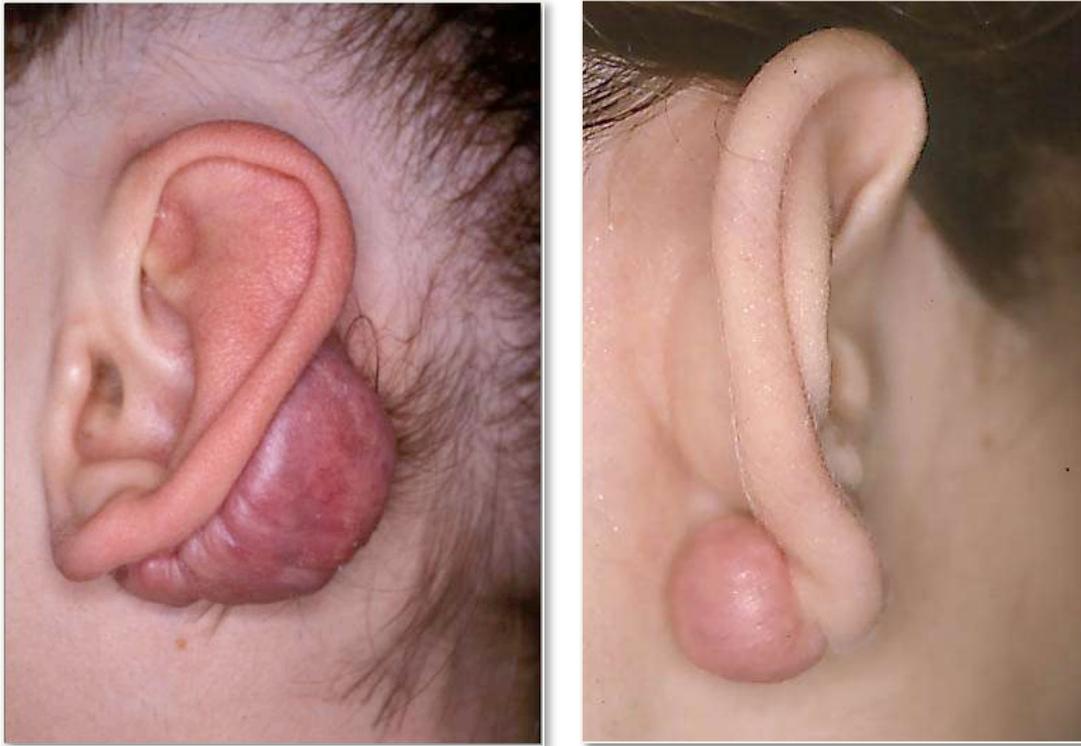


Figure 1.12 : Chéloïdes rétro-auriculaires (Photographies du service du Pr Magalon)

Age (Fig. 1.13)

Elles peuvent être observées à tout âge, mais typiquement un pic de fréquence est décrit entre 10 et 30 ans (8). Certains auteurs expliquent cela en soulignant que les tensions cutanées sont à leur maximum chez les sujets jeunes alors que les sujets âgés sont sujets à un relâchement cutané (5).



Figure 1.13 : Cicatrice chéloïde chez un enfant (Photographie du service du Pr Magalon)

Facteurs hormonaux

L'incidence des chéloïdes est augmentée durant les périodes d'hyperactivité pituitaire (puberté et grossesse) (5). Il est parfois observé une récurrence des cicatrices lors de ces périodes alors qu'elles semblaient être contrôlées depuis plusieurs années. Inversement, on assiste parfois à la stabilisation de ces lésions après la ménopause. Ces périodes d'hyperactivité pituitaire sont aussi associées à une augmentation de la pigmentation.

D'autre part lors de la puberté, il peut apparaître des lésions hormono-dépendantes telles que l'acné qui constitue parfois le point de départ de cicatrices pathologiques. Il existe aussi des facteurs locaux sur ces lésions avec une infection et une inflammation souvent auto-entretenu. Le sébum a été incriminé en facteur local car il est à l'origine d'une réaction immunitaire. Il est fréquent d'observer ces lésions au niveau des sites anatomiques présentant une grande concentration de glandes sébacées (thorax, épaules) (Fig.1.14).



Figure 1.14 : Chéloïdes du dos sur des lésions d'acné sévère (Photographie du service du Pr Magalon)

Génétique

Depuis quelques années, l'hypothèse d'une prédisposition génétique commence à apparaître avec une atteinte au niveau du système immunitaire mais aussi une association avec certains sous types particuliers d'HLA (Human Leucocyte Antigen).

Les diverses études montrent qu'un caractère familial n'est retrouvé que dans 5 à 10% des cas (9).

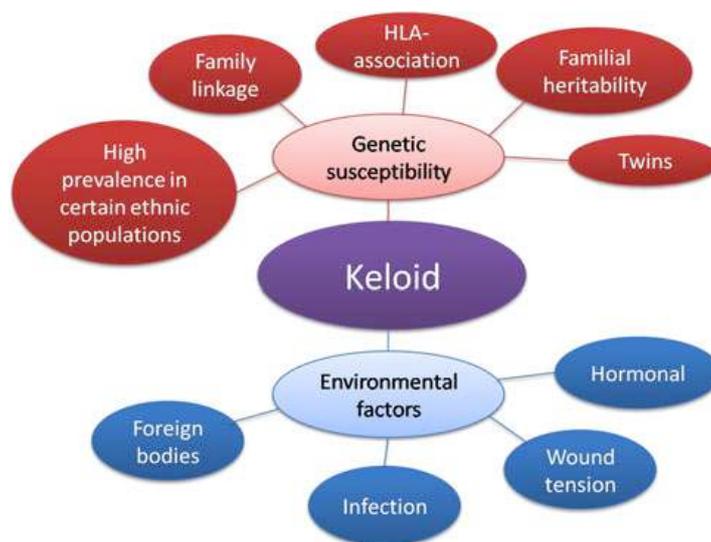


Figure 1.15 : Facteurs génétiques et environnementaux contribuant au développement d'une cicatrice chéloïde. Illustration tirée de l'article de Shih et al ((10)

1.3.3. HISTOLOGIE

Les cicatrices chéloïdes sont des formations dermiques, histologiquement bénignes.

Au microscope, elles sont facilement reconnaissables à faible grossissement. Il s'agit d'une prolifération conjonctive localisée dans le derme réticulaire, bien circonscrite, toujours séparée de l'épiderme par le derme papillaire (Fig. 1.16.A). Il n'existe pas d'annexes cutanées à l'intérieur de la cicatrice, celles-ci sont refoulées à la périphérie.

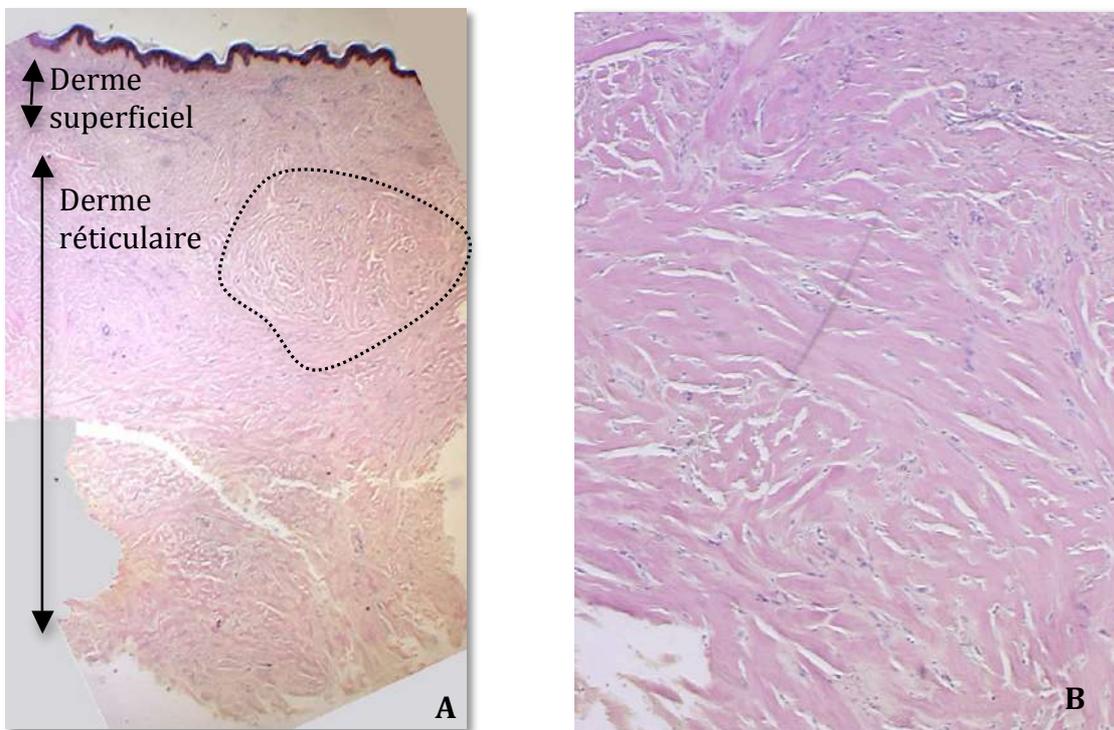


Figure 1.16 : Coupes histologique d'une cicatrice chéloïde coloration HES.
 A. grossissement x 1.25 ; B. Grossissement x 5. On visualise très bien les faisceaux de collagène hyalin

A plus fort grossissement, l'aspect est caractéristique : il comporte de gros faisceaux de collagène épais, hyalinisés, homogènes (Fig 1.16.B). Ces faisceaux ne sont pas organisés de façon parallèle à l'épiderme. Il s'y associe de nombreux fibroblastes, des mastocytes et d'autres cellules inflammatoires. La matrice extracellulaire est abondante mais la densité des fibroblastes est moindre

que dans les cicatrices hypertrophiques. Les fibres de collagène hyalin sont mieux observées avec une coloration au trichrome de Masson (Fig.1.17).

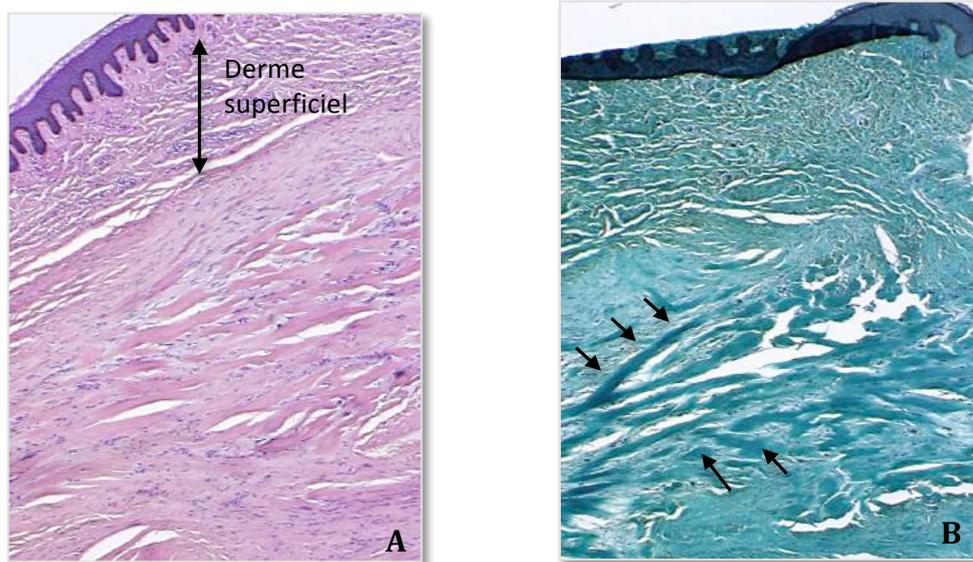


Figure 1.17 : Coupes histologique d'une cicatrice chéloïde.
A. Coloration HES x 5 : Les faisceaux de collagène hyalin sont séparés de l'épiderme par le derme papillaire sain. B. Coloration Trichrome de Masson x 5 : on visualise mieux les faisceaux de collagène hyalin (flèches).

Les capillaires sont nombreux(5). Il y a une absence totale de biréfringence en lumière polarisée ce qui contraste avec le derme normal (11).

Cette image typique est différente de celle d'une cicatrice hypertrophique. Celle-ci est bien moins limitée, plus inflammatoire et plus proche de l'épiderme. Elle est surtout dépourvue de gros faisceaux hyalinisés et contient des fibres de collagène plus fines et mieux orientées par rapport à l'épiderme. On note aussi la présence de myofibroblastes, qui sont positifs en cas de marquage avec des anticorps anti alpha smooth actine lors de techniques d'immunoperoxydase alors que ce marquage est négatif dans les cicatrices chéloïdes.

Une autre caractéristique des hypertrophiques est la présence de structures nodulaires au sein de la cicatrice qui contiennent une forte densité de cellules et de collagène (12).

Cependant, il est possible d'observer des cicatrices à la fois hypertrophiques et chéloïdes. Ceci est probablement observé à un stade précoce de la cicatrisation (avant 18 mois) où la cicatrice d'abord hypertrophique devient chéloïde.

1.3.4. PHYSIOPATHOLOGIE

Les chéloïdes sont le résultat d'un dérèglement du processus de cicatrisation avec formation en excès de tissu cicatriciel et extension au delà des limites de la plaie initiale.

Les cellules présentant un rôle majeur dans la pathogénèse de la chéloïde sont les fibroblastes. Ils présentent une production accrue de collagène, de fibronectine, d'élastine ainsi que de certains protéoglycanes. Toutes ces substances représentent une partie des composants de la matrice extracellulaire (MEC) entourant les cellules dans le derme. Les fibroblastes présentent aussi des réponses aberrantes à des modulateurs métaboliques comme les glucocorticoïdes, l'hydrocortisone et certains facteurs de croissance (13).

Certains de ces facteurs semblent avoir un rôle prépondérant au niveau de la pathogénèse avec en premier le TGF β et le PDGF (platelet-derived growth factor). Ces facteurs de croissances sont normalement produits dans la phase de prolifération de la cicatrisation cutanée, or leur activité est anormalement élevée dans les cicatrices chéloïdes. En effet, le TGF β surexprimé par les fibroblastes entraîne une augmentation de la production des composants de la MEC par production excessive et défaut d'inhibition. Ceci entraîne une augmentation de la fibrose et de la contraction de la cicatrice.

Les fibroblastes

Normalement, présents au niveau du tissu de granulation, les fibroblastes diminuent en nombre au cours du remodelage et de la maturation de la cicatrice pour devenir ensuite quiescents.

Dans le cadre des cicatrices chéloïdes, il a été prouvé que le nombre de fibroblastes ne diminuait pas à cause d'une réponse anormale à certains facteurs de croissance. En effet, il existe une augmentation de la sensibilité avec un dérèglement de la régulation du TGF β , ainsi qu'une expression de 4 à 5 fois la normale du nombre de récepteurs pour le PDGF entraînant une action synergique avec le TGF β (14).

D'autre part, il a été démontré que les fibroblastes chéloïdiens présentaient un taux d'apoptose inférieur à la normale (15).

Le collagène

C'est la protéine la plus abondante du corps humain (30%). C'est un des constituants majeurs de la peau. Sa solidité provient des propriétés élémentaires des molécules de collagène et de leur capacité d'auto-agrégation en fibrilles. Dans la peau, on retrouve principalement du collagène de type I et III. Le type I est prédominant dans le derme adulte normal. Le type III constitue 60% du derme embryonnaire puis disparaît progressivement pour ne plus constituer que 10 à 25% du collagène total cutané. Il apparaît également durant la cicatrisation dans le tissu de granulation (cf chapitre cicatrisation cutanée) et persiste dans les chéloïdes.

La synthèse du collagène de la peau débute dans les fibroblastes, puis sa maturation se termine dans la MEC. La dégradation du collagène est simultanée à la synthèse. Il existe donc un turn-over permanent et régulier du collagène. Celui-ci est plus rapide chez le sujet jeune que chez le sujet âgé.

Le collagène mature est catabolisé par des enzymes spécifiques appelées collagénases, sécrétées par les fibroblastes, les macrophages et les cellules épithéliales.

Lors de la cicatrisation pathologique, l'excès de collagène n'est pas seulement lié à un surplus de production mais aussi à un défaut de dégradation. Dans les cicatrices chéloïdes, le collagène est très abondant et désorganisé. Les fibres de collagène sont plus épaisses, plus sinueuses organisées en amas (fig.9, 10, 11).

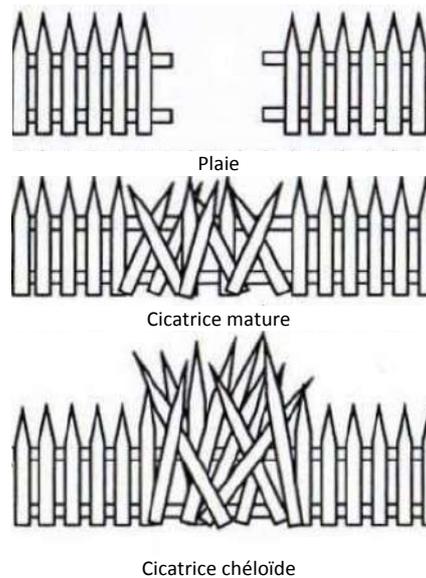


Figure 1.18 : Représentation schématique du collagène

Protéoglycanes et glycoprotéines de structure

Ces deux familles de macromolécules sont synthétisées et sécrétées par les fibroblastes.

Les protéoglycanes forment l'essentiel de la substance fondamentale entre les fibres de collagène et les cellules du derme. Dans la peau on retrouve surtout : l'acide hyaluronique et le dermatan sulfate.

Ces molécules sont très hydrophiles et sont le support principal de l'hydratation des tissus.

La fibronectine est une glycoprotéine sécrétée par les fibroblastes et d'autres types cellulaires. Elle est observée à la surface des cellules mésenchymateuses, épithéliales et endothéliales. Elle s'associe au collagène et à certains protéoglycanes, jouant un rôle essentiel dans le positionnement des cellules au sein de la MEC.

Un dérèglement de la régulation de ces protéines contribue à l'apparition d'une fibrose. Dans les cicatrices chéloïdes, il existe une élévation du taux de fibronectine et une diminution du taux d'acide hyaluronique (14).

Au sein de la MEC, la dégradation protéique est très importante. Elle se fait grâce à des protéinases sériques incluant l'activateur du plasminogène (PA) et la plasmine ainsi que des metalloprotéases.

La plasmine qui est liée à la transformation du plaminogène grâce au PA est un fibrinolytique et participe aussi à la régulation du collagène en activant les procollagénases en collagénases (13).

Le TGFβ

Des anomalies portant sur des facteurs de croissance et cytokines ont été également impliquées dans la formation des chéloïdes :

- Hyperproduction de facteurs activateurs des cellules du tissu conjonctif (IGF-1, TGFβ),
- Réponses augmentées à certains facteurs activateurs (TGFβ, PDGF),
- Production diminuée de facteurs inhibiteurs (Interféronγ)

Le recrutement, la prolifération des fibroblastes ainsi que la production de la matrice sont influencés par le PDGF, l'IGF-1, le TGFβ et le FGF.

Le TGFβ semble être un facteur prépondérant dans la pathogénèse des chéloïdes (16, 17). Il est impliqué dans de nombreuses pathologies fibrosantes. Il existe 3 formes surtout présentes chez les mammifères le TGFβ₁, TGFβ₂ et TGFβ₃. Le TGFβ₁ et le TGFβ₂ favorisent la fibrose et le tissu cicatriciel, le TGFβ₃ semble avoir un rôle moins important(17) .

Les TGFβ₁ et TGFβ₂ sont responsables d'une augmentation de la production cellulaire des composants de la MEC, d'une augmentation de la production d'inhibiteur du PA aboutissant à une diminution du taux de plasmine, une augmentation des inhibiteurs des metalloprotéases et une diminution de l'expression des collagénases et du PA (13). Il semble que les fibroblastes chéloïdiens aient des récepteurs hypersensibles au TGFβ. Ainsi, l'auto-induction de la production de TGFβ par les fibroblastes dans la plaie contribue à la fibrose et à la contraction de la plaie par augmentation de production de collagène, de fibronectine, de glycoaminoglycanes et par une diminution des protéases (4). Ces phénomènes aboutissent à une accumulation de protéines de la MEC par production excessive et défaut d'inhibition (Fig.1.19).

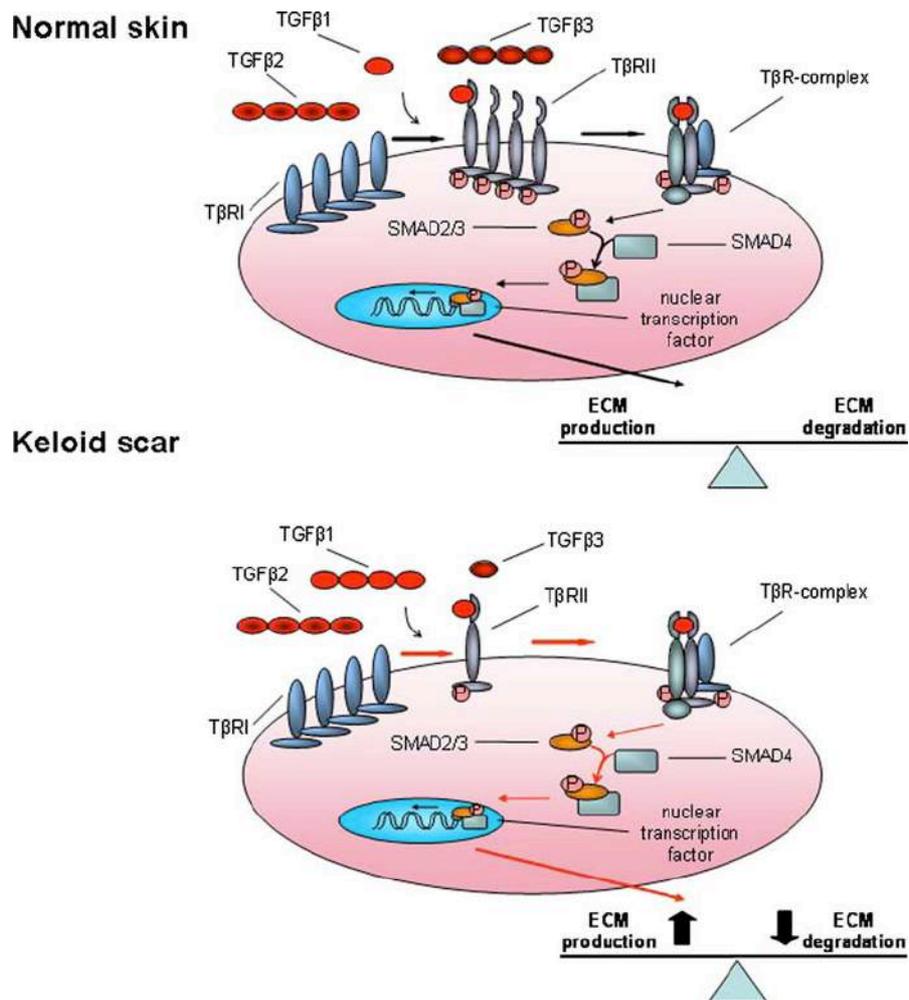


Figure 1.19 : Le taux relatif des TGF détermine la production de MEC
Illustration tirée de l'article de Seifert et al (18)

La tension cutanée

Bien que le rôle TGFβ soit prouvé dans le développement des pathologies fibroprolifératives comme les chéloïdes, celui-ci n'explique pas tout et la physiopathologie n'est toujours pas complètement comprise. Etant donné les localisations dans lesquelles se développent préférentiellement ces cicatrices, il est fort probable que la tension cutanée soit un des mécanismes de développement des cicatrices chéloïdes. En effet, la tension sur les berges d'une cicatrice modifie l'alignement des fibres de collagène et entraîne des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes (Fig. 12).

Il a été montré que la tension mécanique jouait sur la prolifération des fibroblastes et sur la synthèse de collagène (19, 20). Des études *in vivo* et *in vitro* ont même montré que la tension et le cisaillement entraînaient une augmentation de la production de collagène et influaient sur l'architecture et l'orientation du collagène et jouaient sur le remodelage dermique (21).

Akaishi et Ogawa (22, 23) ont montré que la tension cutanée entraînait une stimulation des mécanorécepteurs des fibres sensibles du derme qui relarguent des neuropeptides agissant sur les cellules de la peau (kératinocytes, fibroblastes, cellules endothéliales). Il s'en suit une inflammation ; ils appellent cela l'inflammation neurogène.

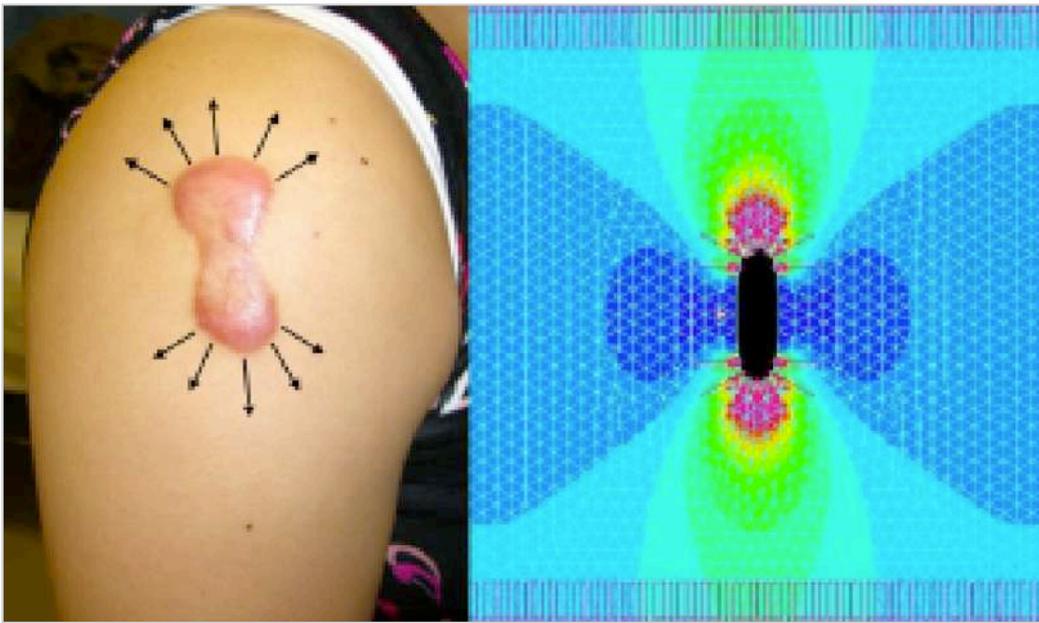


Figure 1.20 : Illustration tirée de l'article de Akaishi et al (22), montrant la corrélation entre le développement d'une cicatrice chéloïde de l'épaule et la tension cutanée illustrée par la couleur rouge sur l'image de droite.

1.4. PRISE EN CHARGE DES CICATRICES CHELOÏDES

1.4.1. L'ABSENCE DE TRAITEMENT IDEAL (24)

Le traitement des chéloïdes s'impose devant l'existence de signes fonctionnels invalidants, de gêne mécanique et devant l'aspect inesthétique. Les difficultés thérapeutiques en particulier les récurrences quasi constantes en cas d'exérèse chirurgicale simple, expliquent la multitude des méthodes utilisées d'efficacité variable.

De multiples traitements existent allant de la chirurgie en passant par l'injection de différentes substances au sein même de la cicatrice dont les plus communes sont les corticoïdes, mais aussi des techniques de radiothérapie.

Les procédures thérapeutiques s'étalent fréquemment sur de longues périodes et la guérison n'est appréciée qu'après plusieurs mois. Pour que la guérison soit obtenue, il faut que la région anatomique soit fonctionnelle, qu'elle soit asymptomatique, qu'elle soit esthétiquement acceptable et qu'il n'y a pas de récurrence. Les données de la littérature ne laissent souvent pas espérer plus de quatre vingt pourcent de bons résultats avec les thérapeutiques les plus efficaces (9).

La difficulté de différencier à un stade précoce une cicatrice chéloïde d'une cicatrice hypertrophique ne facilite pas le choix thérapeutique. Le traitement doit être au mieux préventif, surtout en cas de cicatrice chirurgicale, d'autant plus qu'il existe un terrain à risque avec des antécédents personnels ou familiaux. Après l'apparition avérée de la cicatrice pathologique, le traitement le plus efficace est l'association de plusieurs procédures médicales et chirurgicales avec une prise en charge parfois multidisciplinaire.

1.4.2. L'ARSENAL THERAPEUTIQUE DES CICATRICES CHELOÏDES

1.4.2.1 Les injections de corticoïdes intra lésionnelle

Leur objectif principal est de diminuer l'inflammation de la cicatrice. Ils permettent une diminution des douleurs et des démangeaisons et une diminution de l'épaisseur de la cicatrice lorsque celle-ci est inflammatoire.

La corticothérapie représente pour beaucoup d'équipes la première ligne du traitement. Elle possède une action anti-inflammatoire et anti-fibrosante, mais son action est d'autant plus efficace qu'elle est utilisée pour traiter une chéloïde jeune et en phase inflammatoire.

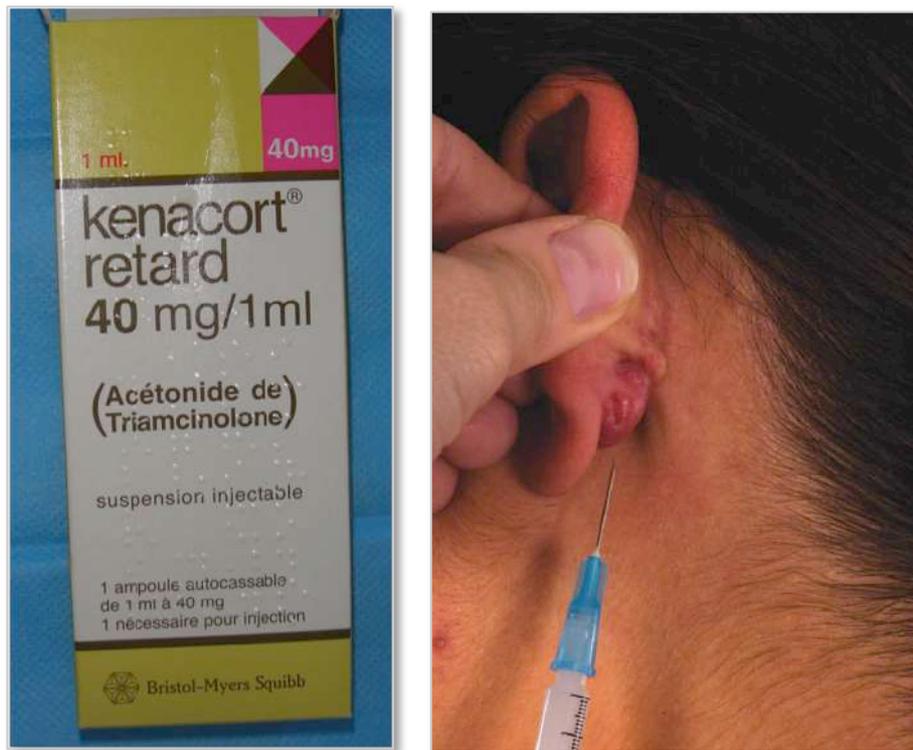


Figure 1.21 : injection de corticoïdes intra lésionnelle
Illustration tirée de l'article de Al-Attar et Al. (14)

Le produit généralement utilisé est l'acétonide triamcinolone (kenacort retard®) à des doses qui dépendent de la surface à traiter et de l'âge du patient. Les chéloïdes traitées montrent une

diminution du taux d'inhibiteur des protéinases aboutissant à une dégradation du collagène (5). Les corticoïdes modifient les récepteurs des glucocorticoides des fibroblastes induisant des modifications de structure du collagène modifiant l'organisation des amas de collagène et détruisant les amas caractéristiques de collagène hyalins (14).

L'injection se fait strictement en intra chéloïdien avec une seringue vissée de préférence (Fig. 1.21). La dose préconisée est de 10 mg par centimètre linéaire de cicatrice avec une injection toutes les 2 à 6 semaines jusqu'à l'obtention d'une amélioration clinique avec un maximum de 6 injections (4, 25). L'injection étant douloureuse, il est parfois nécessaire chez les enfants d'avoir recours à une courte anesthésie générale. Les effets secondaires sont fréquents incluant une atrophie cutanée, une dépigmentation et des télangiectasies. En cas de surdosage ou de fréquence trop importante des injections, il peut y avoir également des ulcérations voire même une nécrose au point de ponction et des amas crayeux blanchâtres sous cutanés. Les effets systémiques sont exceptionnels. L'injection est contre-indiquée en cas de lésion surinfectée.

Le taux de réponse en cas de corticothérapie isolée est de 40 à 70%. Le taux de récurrence à 5 ans est de 10 à 50 % avec une récurrence qui se fait souvent dans l'année qui suit le traitement (1). Elle est souvent associée aux autres traitements (chirurgie, cryothérapie).

1.4.2.2. La Chirurgie

L'excision chirurgicale seule entraîne une récurrence de la lésion dans 40 à 100% des cas (14). En effet, l'excision va stimuler le processus de cicatrisation pathologique et va entraîner une nouvelle cicatrice chéloïde plus importante que la lésion initiale. Elle ne peut donc se concevoir qu'en association avec d'autres traitements. Elle permet essentiellement de réduire le volume de la chéloïde.

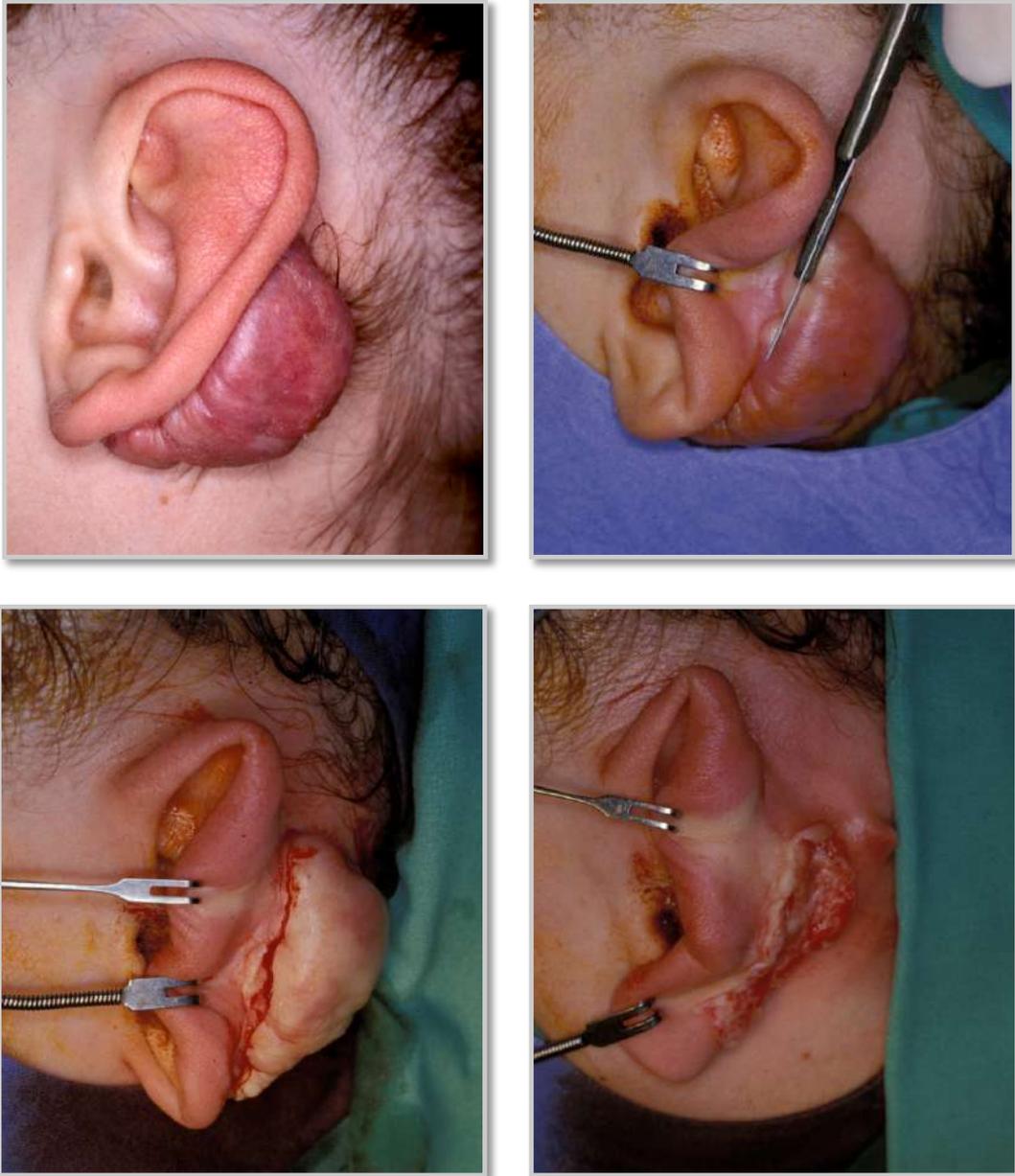
Selon certaines équipes, l'excision partielle ou subtotale induirait moins de récurrences. Cette technique est cependant controversée et une étude montre qu'il n'y a pas d'effet bénéfique (26). Les deux types d'excisions sont pratiqués.

Elle pourra être réalisée sous anesthésie locale ou générale et consistera en l'excision intra ou extracicatricielle de la chéloïde. Le site d'exérèse sera généralement fermé directement. Le plus souvent, des fils monofilaments sont utilisés pour minimiser l'inflammation. En cas de résection partielle, les points sont piqués dans la cicatrice pour éviter de léser la peau saine environnante et d'induire de nouvelles cicatrices (Fig. 1.22 et 1.23). Il est recommandé d'utiliser des fils dont la résorption est au moins supérieure à 6 semaines pour diminuer initialement les tensions sur la cicatrice et en cas de zone de tension importante ; la résorption devrait être supérieure à 6 mois (27).



Figure 1.22 : Exemple de résection partielle de cicatrice chéloïde (Photographie du service du Pr Magalon)

Si une fermeture directe n'est pas possible en cas de résection de grande surface, on utilisera des techniques de reconstruction cutanée comme les lambeaux, les greffes de peau voir même l'utilisation de derme artificiel (28). Dans ces cas, la récurrence si elle a lieu se fait sur la périphérie de la greffe de peau à la jonction peau saine et peau greffée.



*Figure 1.23 : Exemple de résection intralésionnelle de cicatrice chéloïde de l'oreille chéloïde
(Photographie du service du Pr Magalon)*

Compte tenu du délai normal de maturation d'une cicatrice d'un an et demi, il semble important de s'abstenir de toute retouche chirurgicale de cicatrice avant ce délai. La chirurgie ne s'adresse donc pas aux cicatrices hypertrophiques qui au terme d'un an et demi doivent avoir évolué favorablement. L'excision ne doit donc intervenir qu'après l'échec d'autres thérapeutiques moins agressives.

1.4.2.3. Les Gels de silicone

L'utilisation de gels de silicone pour le traitement des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes a largement été utilisée depuis les années 80. Son efficacité a été prouvée lors d'une méta-analyse publiée en 2000 (29). C'est un traitement efficace en association avec l'excision chirurgicale et en traitement préventif chez les patients à risque. Il peut être utilisé sous la forme d'un gel liquide ou d'une plaque, et doit être mis en place au minimum 12 heures par jour, l'idéal étant 24 heures par jour, pendant plusieurs mois (30).



Figure 1.24 : Plaque de silicone

Les mécanismes exacts d'action ne sont pas tous encore connus, mais il est admis que le silicone appliqué sur la cicatrice fait une membrane imperméable gardant la peau hydratée. Il a été démontré que les keratinocytes ainsi hydratés ont une altération de sécrétion des facteurs de croissance ayant des effets sur les fibroblastes et la synthèse du collagène (31). Contrairement à ce que l'on pensait, l'effet du silicone n'est pas du à des changements de pression, d'oxygénation tissulaire, de température et n'est pas liée à un passage du silicone dans le derme (32).

Les autres pansements occlusifs ou semi occlusifs comme les films de polyuréthane, et les plaques utilisant d'autres composants n'ont pas prouvé leur efficacité, mais sont parfois utilisés en pratique clinique.

Les effets secondaires possibles de la silicone sont : la macération cutanée, l'irritation, la rougeur et l'apparition d'un prurit. Ces signes disparaissent lorsque le traitement est interrompu momentanément.

Le silicone est confortable, mais nécessite une compliance du patient à long terme pour être efficace.

1.2.2.4. La pressothérapie

La pressothérapie est utilisée pour le traitement des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes depuis les années 70 (33). C'est le traitement de base des cicatrices hypertrophiques chez les brûlés et c'est le traitement de première intention dans beaucoup de centres (34). Il est généralement recommandé que la pression soit maintenue entre 24 et 30 mmHg pendant 6 à 12 heures par jour pour être efficace. L'efficacité est directement liée à la durée de compression. Le mécanisme d'action de la compression est mal connu. Comme la tension sur la cicatrice est une cause de production de collagène, l'efficacité doit être en partie due à la modification des tensions dans la cicatrice par la compression. D'autre part, l'ischémie induite par la compression entraîne une dégradation du collagène et modifie l'activité des fibroblastes. Pour être efficace, elle doit être maintenue 24 h sur 24, la compliance est donc de mise.

Pour le traitement des cicatrices chéloïdes, la compression est rarement utilisée seule, elle est le plus souvent utilisée en association avec une corticothérapie ou une résection chirurgicale. Elle est très souvent associée à l'application de silicone car le vêtement compressif facilite la bonne tenue de la plaque siliconée. L'inconvénient est qu'il est parfois difficile de comprimer certaines cicatrices en raison de leur localisation. L'absence de récurrence après résection et compression peut être supérieure à 80% (35-37)

1.4.2.5. La Radiothérapie

La radiothérapie a été décrite pour le traitement des chéloïdes en 1906 par De Beurmann et Gougerot (38). Elle est inefficace si on l'utilise isolément ce qui peut s'expliquer par la faible cellularité des chéloïdes. En revanche, de multiples travaux font état de résultats satisfaisants en combinant la radiothérapie avec la chirurgie. Ce traitement est donc à associer à l'excision chirurgicale et est efficace dans 65 à 99% des cas à long terme. La radiothérapie est réalisée immédiatement après l'excision.

Le but de l'irradiation est de délivrer une dose efficace et dans danger sur un volume réduit à la zone de tissu lésé. Cette irradiation doit épargner au maximum les tissus avoisinants. Elle entraîne une mort cellulaire différée par lésion au niveau de l'ADN empêchant la division cellulaire, proportionnelle à la dose délivrée. Elle va permettre de limiter la prolifération fibroblastique au niveau du tissu conjonctif irradié permettant de restaurer l'équilibre entre synthèse et lyse du collagène (39). Son utilisation est limitée en raison du risque théorique de dégénérescence maligne due à l'irradiation.

Deux formes d'irradiation sont possibles : la radiothérapie superficielle (ou externe) et la radiothérapie interstitielle (ou curiethérapie).

La radiothérapie superficielle

Elle doit être pratiquée dans les suites de la chirurgie. Son but est de diminuer le risque de récurrence. Les doses administrées vont généralement de 10 à 20 Gy et sont fractionnées en 1 à 3 séances selon les équipes. L'efficacité est d'autant meilleure que l'irradiation est réalisée tôt après la chirurgie. Ragoowansi (40) préconise une dose de 10 Gy en irradiation superficielle par photons dans les 24 heures suivant la chirurgie. Il obtient des résultats prometteurs avec des taux de récurrence de 16% à 5

ans. D'autres auteurs préconisent l'injection de corticoïdes afin d'améliorer la réponse à la radiothérapie.

Les effets secondaires immédiats sont un érythème, une hyperpigmentation qui peut persister plusieurs mois voire années. Enfin, il existe toujours un risque théorique de cancérisation au long terme qui limite les indications.

La curiethérapie

Elle consiste à introduire une source radioactive à l'intérieur de tubes préalablement mis en place au moment de l'exérèse. La source généralement utilisée est un fil d'Iridium 192 qui doit être chargé le plus vite possible après l'exérèse. La dosimétrie prévisionnelle est réalisée pour délivrer une dose qui est généralement de 20 Gy à 5mm de l'axe du fil. La durée d'irradiation est de 1 à 2 jours en fonction de la dose et nécessite durant ce laps de temps une hospitalisation en chambre plombée. A la fin de la procédure le fil et le tube vecteur sont retirés.

Cette technique est efficace. Plusieurs études montrent une amélioration des signes fonctionnels et une absence de récurrence dans plus de 80% des cas (41). Les effets secondaires immédiats sont modérés en raison de la faible dose délivrée. Il est très rare d'observer des désunions cicatricielles ou une nécrose cutanée. Dans le passé lorsque les doses étaient plus importantes il pouvait y avoir des radiodermes. Il peut y avoir des troubles de la pigmentation. Il existe également un risque de dégénérescence locale. La radiothérapie est contre indiquée en cas de grossesse, chez les sujets de moins de 18 ans, en cas de localisation proche d'organe radiosensible (thyroïde, gonades, seins).

Il s'agit d'un traitement efficace qui est réservé en cas de résistance aux thérapeutiques moins agressives. Cette technique nécessite une prise en charge pluridisciplinaire et l'accès à un plateau technique qui est souvent réservé à des pathologies plus lourdes.



Figure 1.25 : cicatrices chéloïdes après exérèse

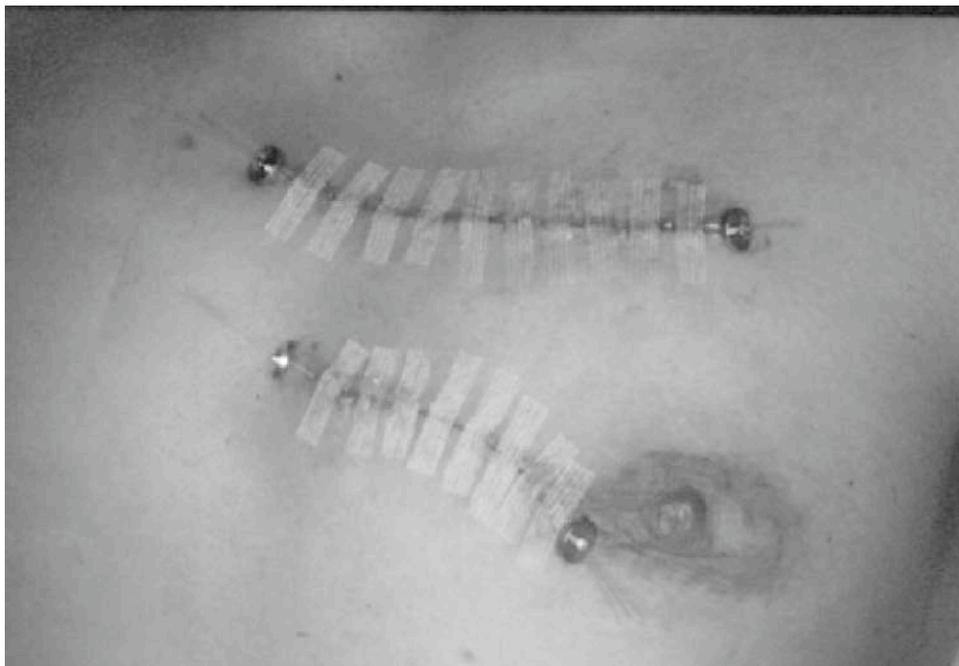


Figure 1.26 : les tubes plastiques sont fixés et les fils d'iridium 192 sont insérés dans les tubes.

1.4.2.6. Cryothérapie

Elle consiste en une destruction partielle de la chéloïde en introduisant des aiguilles dans l'épaisseur de la cicatrice qui vont induire une nécrose par le froid. Plus la chéloïde est ancienne, plus la durée

d'exposition devra être longue. La cicatrisation est longue après une séance de cryothérapie et les effets secondaires comme la douleur l'hyperpigmentation, l'atrophie cutanée sont importants. Elle est généralement limitée aux petites cicatrices et doit être associée aux autres traitements car utilisée seule induit une récurrence dans 52 à 74 % des cas (42). Les séances étant souvent très douloureuses, elles nécessitent une anesthésie locale.

1.4.2.7. Les Lasers (43, 44)

Ils ont été utilisés dans cette indication pour la première fois dans les années 80 par Apfelberg (45) et Castro (46) avec des résultats médiocres. Depuis, énormément de lasers avec différentes longueurs d'ondes ont été étudiés et utilisés. Malheureusement, il est très difficile d'évaluer leur efficacité sur les cicatrices chéloïdes car il y a peu d'études objectives et contrôlées dans la littérature (43)

Globalement, deux types de laser sont décrits pour le traitement des cicatrices chéloïdes.

Les premiers sont les lasers ayant une action de destruction tissulaire. Leur objectif étant de détruire la cicatrice chéloïde plus ou moins profondément et sur une surface plus ou moins importante. C'est ce qui est réalisé avec les lasers «ablatifs» comme par exemple le CO₂ 10600 nm et le Er:YAG pulsé 2940 nm. Ils peuvent être utilisés comme un moyen de réaliser une véritable excision centrale de la cicatrice, sous anesthésie générale moyennant des soins de pansements pendant plusieurs semaines et les récurrences sont très fréquentes. Ils n'ont pas d'intérêt particulier par rapport à une excision chirurgicale au bistouri. Ils peuvent également être utilisés en mode fractionné, ce qui va induire une destruction superficielle et en pointillé de la cicatrice. Etant donné l'épaisseur des cicatrices chéloïdes (plusieurs millimètres voir centimètres) il est illusoire d'espérer traiter une chéloïde de cette façon, et l'agression de la chéloïde risque au contraire de la stimuler et d'aggraver la lésion initiale.

Le deuxième type de laser utilisés est le laser à colorant pulsé (PDL) 585 et 595 nm, qui est un laser « vasculaire ». Plusieurs études décrivent une efficacité supérieure à 75% avec peu de morbidité (47-50). Le mécanisme d'action est une photothermolyse des vaisseaux avec pour effet une amélioration de l'érythème et du prurit (25, 47, 51). Ce laser permet, lorsqu'il est utilisé sur des cicatrices hypertrophiques, une amélioration notable au niveau de la texture, de la couleur ainsi que de la souplesse cicatricielle. Cependant, les longueurs d'onde entre 585 et 595nm n'agissent que sur un millimètre d'épaisseur, or les cicatrices chéloïdes sont beaucoup plus épaisses, l'effet est donc minime. L'autre limite est l'absorption par la mélanine. En effet, la mélanine est un chromophore cutané qui est en compétition avec l'hémoglobine. L'action du laser PDL est donc atténuée, voire contre-indiquée chez les sujets de phototype élevé, qui sont les plus à risque de cicatrice chéloïde.

1.4.2.8. Les thérapeutiques expérimentales et en cours d'étude

5 fluoro-uracile

Il a une action antimétabolique et inhibe la prolifération fibroblastique. Le 5Fu est utilisé à la dose de 50mg/ml en injection intra lésionnelle de 0,05ml par centimètre de cicatrices. Il est réalisé 3 injections par semaines jusqu'à l'apparition d'une réponse, puis les injections sont espacées. Les injections de 5FU sont efficaces en monothérapie et en association avec une corticothérapie. Elles induisent une diminution de la taille de la cicatrice et une diminution de l'inflammation responsable des démangeaisons, douleurs, rougeurs, etc. (52). Ce traitement est réservé à des équipes spécialisées.

Bleomycine

Il s'agit d'un antinéoplasique cytostatique ayant une efficacité antitumorale, antibactérienne et antivirale. Elle inhibe la division cellulaire. Il est utilisé en infiltrations intralésionnelles à une

concentration de 1mg/ml. Il est injecté de 0,1 à 1 ml par séance, renouvelé toutes les 4 semaines avec un maximum de 5 séances. Les injections de bléomycine sont très efficaces sur les symptômes liés à l'inflammation de la cicatrice (53). Ce traitement est réservé à des équipes spécialisées.

L'interferon

L'interferon alpha, beta et gamma augmentent la destruction du collagène (54, 55). Certaines études ont montré que les injections de d'interféron pouvaient être plus efficaces que les corticoïdes en prévention de récurrence après une résection chirurgicale (56) mais une autre étude a dû être arrêtée en cours en raison du taux de récurrence plus important chez les patients traités par interférons par rapport à ceux traités par corticoïdes (57). D'autre part, les effets secondaires sont importants (fièvre, maux de tête, myalgies).

Imiquimod

Il s'agit d'un immunomodulateur local qui a pour but d'augmenter la production et la libération d'interferon. Il est utilisé en crème après une excision chirurgicale et doit être appliqué quotidiennement sur la cicatrice pendant 15 jours à 2 mois. Il entraîne une hyperpigmentation.

La mitomycine-C

Il s'agit d'un agent antinéoplasique inhibant la prolifération des fibroblastes. Il est utilisé après une excision chirurgicale avec une seule application en post opératoire.

1.4.3 LES STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE DES CICATRICES CHELOÏDES

La prise en charge d'une cicatrice chéloïde va dépendre de son caractère plutôt inflammatoire (rougeur, douleur, prurit, tiraillements, etc.) ou plutôt fibreux pur, de sa taille (surface et volume), de

sa localisation (gêne fonctionnelle ou gêne esthétique), de l'âge du patient et des thérapeutiques antérieures (multiples récurrences ?).

En effet, les corticoïdes et d'autres produits injectables comme le 5FU seront très efficaces sur une cicatrice inflammatoire, il en est de même pour la pressothérapie. Une cicatrice fibreuse sera, en revanche, peu améliorée par les corticoïdes et il faudra envisager d'emblée une exérèse chirurgicale. Les récurrences étant très fréquentes, il est primordial de bien en informer le patient et d'instaurer une surveillance régulière afin de déceler la récurrence et de la prendre en charge le plus précocement possible. Il s'agit donc d'une prise en charge longue.

1.4.3.1. Traitement curatif et prévention secondaire

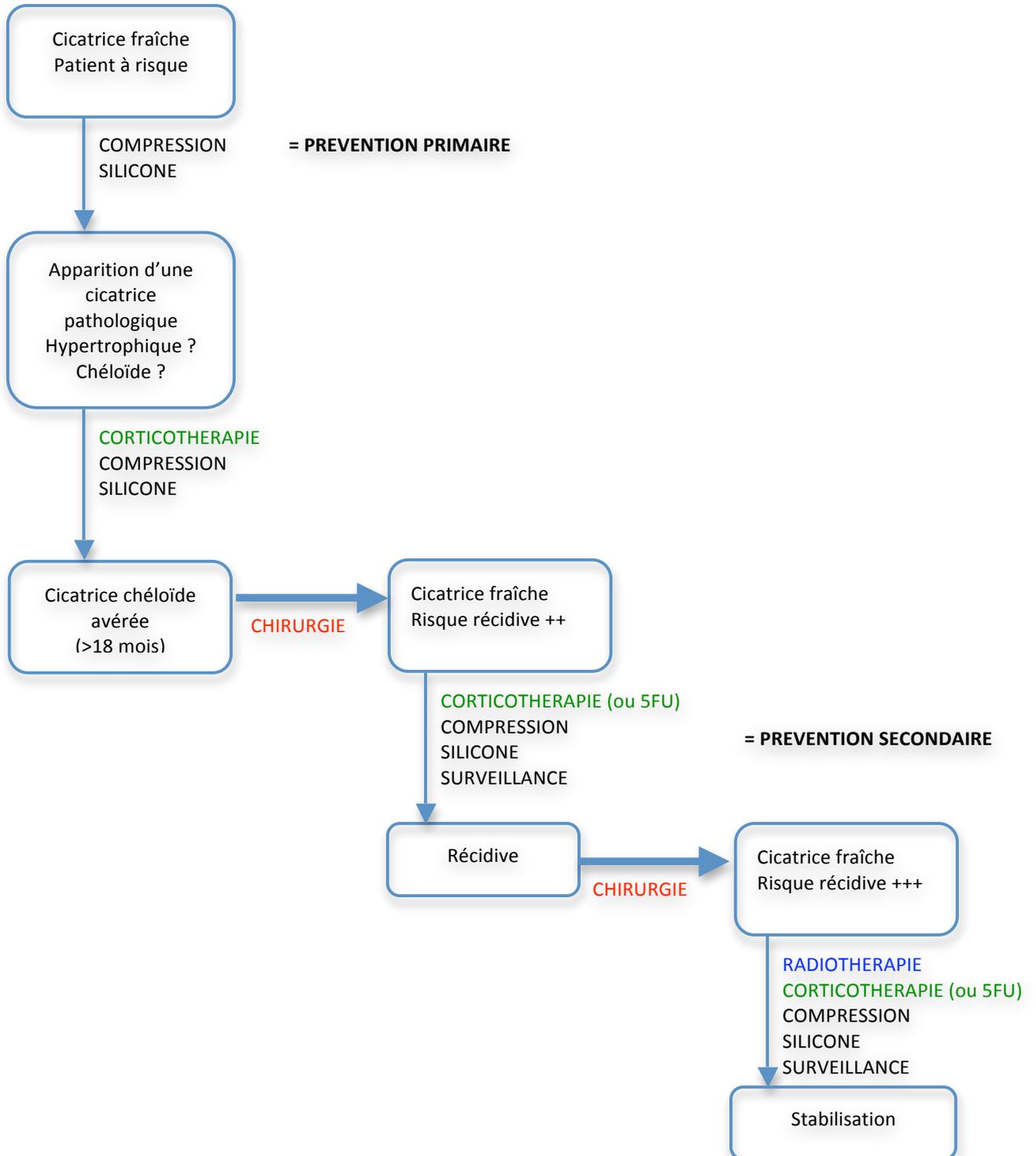
Il n'y a pas de traitement idéal, il existe donc plusieurs stratégies de prise en charge qui diffèrent en fonction des équipes, de leurs habitudes et de leur plateau technique. Cependant, il a été publié en 2002 des recommandations internationales basées sur une revue de 30 ans de littérature (27) concernant la prise en charge des cicatrices dont les chéloïdes. Le traitement de première intention des cicatrices chéloïdes de petite et moyenne taille doit associer des injections intralésionnelles de corticoïdes et l'application de gels de silicone. En cas d'échec il est recommandé de réaliser une excision chirurgicale associée à une corticothérapie (plusieurs injections espacées d'un mois), l'application de gel de silicone et si la localisation le permet, une compression par attelle ou vêtement compressif. La récurrence étant fréquente, les patients devront être étroitement surveillés afin d'encourager la compliance au traitement. Il n'est pas spécifié si l'excision doit être intra ou extralésionnelle.

En cas de récurrence il faudra associer la chirurgie avec une radiothérapie postopératoire, parfois suivie d'une corticothérapie (une injection par mois). On pourra également proposer des injections de 5FU à la place de la corticothérapie. Ces traitements nécessitent une prise en charge dans un centre spécialisé.

1.4.3.2. Prévention primaire

Après une chirurgie ou une plaie traumatique, il convient de mettre en place un traitement dont le but est de prévenir l'apparition de cicatrice hypertrophique ou chéloïde en particulier chez les patients à risque. Les recommandations internationales de 2002 (27), préconisent l'utilisation de stéri-strip en post opératoire puis l'application de gel de silicone, dès que la cicatrice est épithélialisée, au minimum 12 heures par jour et au mieux 24 heures par jour et ce pendant plusieurs mois. Elles sont recommandées en particulier chez les patients à haut risque, c'est à dire chez les patients ayant déjà eu des cicatrices pathologiques (hypertrophiques et chéloïdes) et en cas de chirurgie à risque (chirurgie thoracique et mammaire). Chez les patients à plus fort risque, les auteurs préconisent également des injections mensuelles de corticoïdes et une pressothérapie de plusieurs mois.

1.4.3.4 Arbre décisionnel



1.5. REFERENCES

1. Gerbault. Cicatrisation cutanée. EMC. 1999 1999;45-010.
2. Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1350-8.
3. Kelly AP. Update on the management of keloids. *Semin Cutan Med Surg*. 2009 Jun;28(2):71-6.
4. Tredget EE, Nedelec B, Scott PG, Ghahary A. Hypertrophic scars, keloids, and contractures. The cellular and molecular basis for therapy. *Surg Clin North Am*. 1997 Jun;77(3):701-30.
5. Rockwell WB, Cohen IK, Ehrlich HP. Keloids and hypertrophic scars: a comprehensive review. *Plast Reconstr Surg*. 1989 Nov;84(5):827-37.
6. Kerfant N, Gasnier P, Bolorochi A, Uguen A, Hu W. [Spontaneous keloids: about a rare case]. *Ann Chir Plast Esthet*. 2011 Aug;56(4):339-41.
7. Marneros AG, Norris JE, Olsen BR, Reichenberger E. Clinical genetics of familial keloids. *Arch Dermatol*. 2001 Nov;137(11):1429-34.
8. Bayat A, Arscott G, Ollier WE, McGrouther DA, Ferguson MW. Keloid disease: clinical relevance of single versus multiple site scars. *Br J Plast Surg*. 2005 Jan;58(1):28-37.
9. Martinet L. La cicatrice chéloïde étude retrospective sur 15 ans. Indications thérapeutiques. Thèse. 2007.
10. Shih B, Bayat A. Genetics of keloid scarring. *Arch Dermatol Res*. 2010 Jul;302(5):319-39.
11. Wechsler, B. Cribier, Courville P. Pathologie cutanée non tumorale 442.
12. Ehrlich HP, Desmouliere A, Diegelmann RF, Cohen IK, Compton CC, Garner WL, et al. Morphological and immunochemical differences between keloid and hypertrophic scar. *Am J Pathol*. 1994 Jul;145(1):105-13.
13. Tuan TL, Nichter LS. The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation. *Mol Med Today*. 1998 Jan;4(1):19-24.
14. Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, Kauffman CL, Davison SP. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Jan;117(1):286-300.
15. Ladin DA, Hou Z, Patel D, McPhail M, Olson JC, Saed GM, et al. p53 and apoptosis alterations in keloids and keloid fibroblasts. *Wound Repair Regen*. 1998 Jan-Feb;6(1):28-37.
16. Campaner AB, Ferreira LM, Gragnani A, Bruder JM, Cusick JL, Morgan JR. Upregulation of TGF-beta1 expression may be necessary but is not sufficient for excessive scarring. *J Invest Dermatol*. 2006 May;126(5):1168-76.

17. Jagadeesan J, Bayat A. Transforming growth factor beta (TGFbeta) and keloid disease. *Int J Surg*. 2007 Aug;5(4):278-85.
18. Seifert O, Mrowietz U. Keloid scarring: bench and bedside. *Arch Dermatol Res*. 2009 Apr;301(4):259-72.
19. Sussman MD. Effect of increased tissue traction upon tensile strength of cutaneous incisions in rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966 Oct;123(1):38-41.
20. Curtis AS, Seehar GM. The control of cell division by tension or diffusion. *Nature*. 1978 Jul 6;274(5666):52-3.
21. Brody GS, Peng ST, Landel RF. The etiology of hypertrophic scar contracture: another view. *Plast Reconstr Surg*. 1981 May;67(5):673-84.
22. Akaishi S, Ogawa R, Hyakusoku H. Keloid and hypertrophic scar: neurogenic inflammation hypotheses. *Med Hypotheses*. 2008;71(1):32-8.
23. Ogawa R. Keloid and hypertrophic scarring may result from a mechanoreceptor or mechanosensitive nociceptor disorder. *Med Hypotheses*. 2008 Oct;71(4):493-500.
24. Butler PD, Longaker MT, Yang GP. Current progress in keloid research and treatment. *J Am Coll Surg*. 2008 Apr;206(4):731-41.
25. Alster T. Laser scar revision: comparison study of 585-nm pulsed dye laser with and without intralesional corticosteroids. *Dermatol Surg*. 2003 Jan;29(1):25-9.
26. Cosman B, Wolff M. Correlation of keloid recurrence with completeness of local excision. A negative report. *Plast Reconstr Surg*. 1972 Aug;50(2):163-6.
27. Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs FD, Ramelet AA, Shakespeare PG, et al. International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg*. 2002 Aug;110(2):560-71.
28. Orgill DP, Straus FH, 2nd, Lee RC. The use of collagen-GAG membranes in reconstructive surgery. *Ann N Y Acad Sci*. 1999 Oct 30;888:233-48.
29. O'Brien L, Pandit A. Silicon gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD003826.
30. Gold MH. A controlled clinical trial of topical silicone gel sheeting in the treatment of hypertrophic scars and keloids. *J Am Acad Dermatol*. 1994 Mar;30(3):506-7.
31. Chang CC, Kuo YF, Chiu HC, Lee JL, Wong TW, Jee SH. Hydration, not silicone, modulates the effects of keratinocytes on fibroblasts. *J Surg Res*. 1995 Dec;59(6):705-11.
32. Fulton JE, Jr. Silicone gel sheeting for the prevention and management of evolving hypertrophic and keloid scars. *Dermatol Surg*. 1995 Nov;21(11):947-51.
33. Staley MJ, Richard RL. Use of pressure to treat hypertrophic burn scars. *Adv Wound Care*. 1997 May-Jun;10(3):44-6.

34. Rayner K. The use of pressure therapy to treat hypertrophic scarring. *J Wound Care*. 2000 Mar;9(3):151-3.
35. Brent B. The role of pressure therapy in management of earlobe keloids: preliminary report of a controlled study. *Ann Plast Surg*. 1978 Nov;1(6):579-81.
36. Linares HA, Larson DL, Willis-Galstaun BA. Historical notes on the use of pressure in the treatment of hypertrophic scars or keloids. *Burns*. 1993 Feb;19(1):17-21.
37. Russell R, Horlock N, Gault D. Zimmer splintage: a simple effective treatment for keloids following ear-piercing. *Br J Plast Surg*. 2001 Sep;54(6):509-10.
38. Norris JE. Superficial x-ray therapy in keloid management: a retrospective study of 24 cases and literature review. *Plast Reconstr Surg*. 1995 May;95(6):1051-5.
39. Peiffert D, Chassagne JF, Pernot M, Hoffstetter S, Dinh-Doan G, Benyacoub N, et al. [Surgery and curietherapy of keloids]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 1995;96(2):108-12.
40. Ragoowansi R, Cornes PG, Moss AL, Glees JP. Treatment of keloids by surgical excision and immediate postoperative single-fraction radiotherapy. *Plast Reconstr Surg*. 2003 May;111(6):1853-9.
41. Escarmant P, Zimmermann S, Amar A, Ratoanina JL, Moris A, Azaloux H, et al. The treatment of 783 keloid scars by iridium 192 interstitial irradiation after surgical excision. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993 May 20;26(2):245-51.
42. Ruscioni L, Rossi G, Bono R. Use of cryotherapy in the treatment of keloids. *J Dermatol Surg Oncol*. 1993 Jun;19(6):529-34.
43. Bouzari N, Davis SC, Nouri K. Laser treatment of keloids and hypertrophic scars. *Int J Dermatol*. 2007 Jan;46(1):80-8.
44. Khatri KA, Mahoney DL, McCartney MJ. Laser scar revision: A review. *J Cosmet Laser Ther*. 2011 Apr;13(2):54-62.
45. Apfelberg DB, Maser MR, Lash H, White D, Weston J. Preliminary results of argon and carbon dioxide laser treatment of keloid scars. *Lasers Surg Med*. 1984;4(3):283-90.
46. Castro DJ, Abergel RP, Meeker C, Dwyer RM, Lesavoy MA, Uitto J. Effects of the Nd:YAG laser on DNA synthesis and collagen production in human skin fibroblast cultures. *Ann Plast Surg*. 1983 Sep;11(3):214-22.
47. Alster TS, Williams CM. Treatment of keloid sternotomy scars with 585 nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser. *Lancet*. 1995 May 13;345(8959):1198-200.
48. Alster TS. Laser treatment of hypertrophic scars, keloids, and striae. *Dermatol Clin*. 1997 Jul;15(3):419-29.
49. Goldman MP, Fitzpatrick RE. Laser treatment of scars. *Dermatol Surg*. 1995 Aug;21(8):685-7.
50. Alster TS. Improvement of erythematous and hypertrophic scars by the 585-nm flashlamp-pumped pulsed dye laser. *Ann Plast Surg*. 1994 Feb;32(2):186-90.

51. Alster TS, Nanni CA. Pulsed dye laser treatment of hypertrophic burn scars. *Plast Reconstr Surg.* 1998 Nov;102(6):2190-5.
52. Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. *Dermatol Surg.* 1999 Mar;25(3):224-32.
53. Espana A, Solano T, Quintanilla E. Bleomycin in the treatment of keloids and hypertrophic scars by multiple needle punctures. *Dermatol Surg.* 2001 Jan;27(1):23-7.
54. Tredget EE, Wang R, Shen Q, Scott PG, Ghahary A. Transforming growth factor-beta mRNA and protein in hypertrophic scar tissues and fibroblasts: antagonism by IFN-alpha and IFN-gamma in vitro and in vivo. *J Interferon Cytokine Res.* 2000 Feb;20(2):143-51.
55. Granstein RD, Rook A, Flotte TJ, Haas A, Gallo RL, Jaffe HS, et al. A controlled trial of intralesional recombinant interferon-gamma in the treatment of keloidal scarring. Clinical and histologic findings. *Arch Dermatol.* 1990 Oct;126(10):1295-302.
56. Berman B, Flores F. Recurrence rates of excised keloids treated with postoperative triamcinolone acetonide injections or interferon alfa-2b injections. *J Am Acad Dermatol.* 1997 Nov;37(5 Pt 1):755-7.
57. Davison SP, Mess S, Kauffman LC, Al-Attar A. Ineffective treatment of keloids with interferon alpha-2b. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Jan;117(1):247-52.

CHAPITRE 2

LASERS THERMIQUES ET CICATRISATION CUTANEE

2.1. INTRODUCTION

Nous avons montré au chapitre précédent la difficulté de prise en charge des cicatrices chéloïdes en raison de leur fréquente récurrence et la nécessité de prévenir leur survenue en cas d'intervention chirurgicale ou de traumatisme cutané. Il a récemment été développé des lasers permettant d'améliorer la cicatrisation lorsqu'ils sont utilisés précocement en post opératoire. Nous pensons que ce type de lasers pourrait prévenir l'apparition des cicatrices chéloïdes et pourrait en diminuer les récurrences en cas d'exérèse chirurgicale.

Dans ce chapitre, nous décrivons après un bref historique, les travaux réalisés par A. Capon dans les années 2000 (1). Celui-ci a développé une technique de cicatrisation assistée par laser-diode 810nm qui lorsqu'il est utilisé sur une cicatrice post opératoire fraîche permet d'en améliorer l'aspect à long terme(2-4). Afin de bien comprendre l'action des lasers sur la peau, nous faisons un rappel théorique sur la pénétration de la lumière dans la peau.

Les paramètres du laser 810nm n'étant pas adaptés pour une utilisation chez les sujets de phototypes élevés (2), plus souvent concernés par les cicatrices chéloïdes, il a été mis au point un laser diode 1210 nm utilisable par tous les phototypes. Nous décrivons le cheminement réalisé pour aboutir aux paramètres de ce laser.

2.2. HISTORIQUE

Cette dernière décennie a été celle du développement du laser dans de nombreuses spécialités médicales et chirurgicales. Par exemple, il s'est développé des techniques de soudures tissulaires comme les sutures microvasculaires (5). Ces recherches et le développement de nouveaux lasers ont été le point de départ de recherches et d'application au niveau cutané pour la cicatrisation.

Les premiers travaux sur l'amélioration de la cicatrisation cutanée par laser ont été initiés dans les années 80 par Abergel (6). Il utilisait un laser Nd:YAG 1064 nm dans le but de réaliser des « soudures » cutanées, mais il s'est vite aperçu qu'il était difficile de souder la peau comme on soude les vaisseaux (7). En effet, l'énergie nécessaire pour obtenir une soudure cutanée demandait une importante élévation de la température tissulaire afin d'obtenir une interdigitation des fibres de collagène et les conséquences étaient inévitablement la coagulation tissulaire et la nécrose par brûlure. Ses travaux se sont donc orientés vers l'utilisation de paramètres lasers différents, qui n'étaient pas susceptibles d'endommager la structure tissulaire, mais qui agissaient uniquement sur la modification de la réponse inflammatoire et par conséquent sur le processus cicatriciel. Il remarqua une accélération du processus de cicatrisation et une amélioration de l'aspect de la cicatrice en comparaison aux contrôles suturés par fil. En revanche, la résistance à la traction dans les premiers jours était très faible.

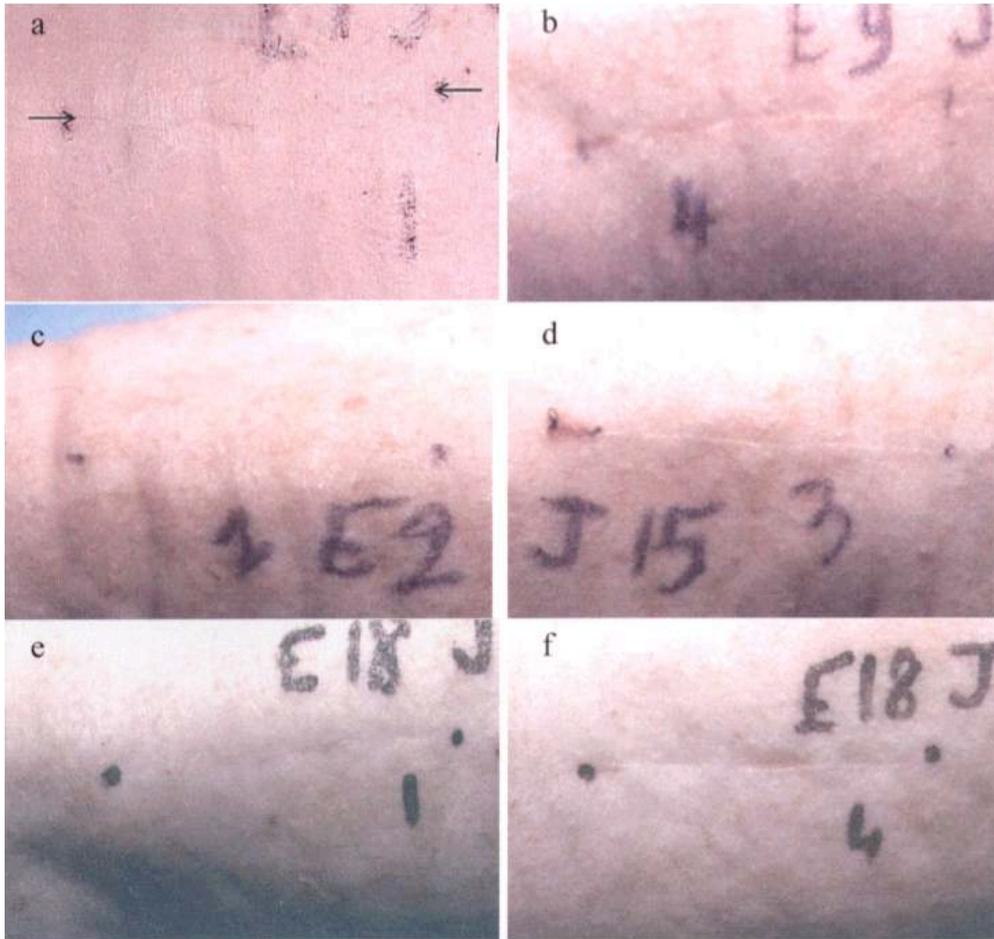
Depuis, plusieurs travaux se sont portés sur le laser comme moyen d'améliorer la qualité des cicatrices, dans le but d'une utilisation en pratique quotidienne par les chirurgiens et les médecins. C'est ainsi que des études récentes ont montrées que des changements d'environnements physiques (thermique ou mécanique) d'une plaie pouvaient modifier le processus de cicatrisation (8, 9).

2.3. CICATRISATION ASSISTEE PAR LASER : LA TECHNIQUE LASH

Ainsi, il a été développé un laser diode dont l'objectif était d'augmenter la température de la peau (derme-épiderme) de façon homogène au niveau d'une cicatrice chirurgicale fraîche afin d'en améliorer la cicatrisation.

2.3.1. ETUDE ANIMALE

Les premiers travaux expérimentaux ont été réalisés à Lille dans les années 2000 (1), chez le rat hairless et ont montré que des sutures chirurgicales traitées par un laser suidé 810 nm permettaient d'obtenir des cicatrices nettement moins visibles que chez les rats contrôles (fig.2.1).



*Figure 2.1 : illustration tirée de l'article de Capon et al.2001 (1)
A gauche plaies traitée par laser 810 nm (15 jours post opératoire)
A droite plaies contrôle (15 jours post opératoire)*

On remarque que les plaies initialement traitées par le laser sont nettement moins visibles

Une analyse histologique (fig.2.2) a confirmé l'accélération du processus cicatriciel et l'analyse tensiométrique montrait une meilleure résistance mécanique des plaies traitées par laser par rapport aux contrôles.

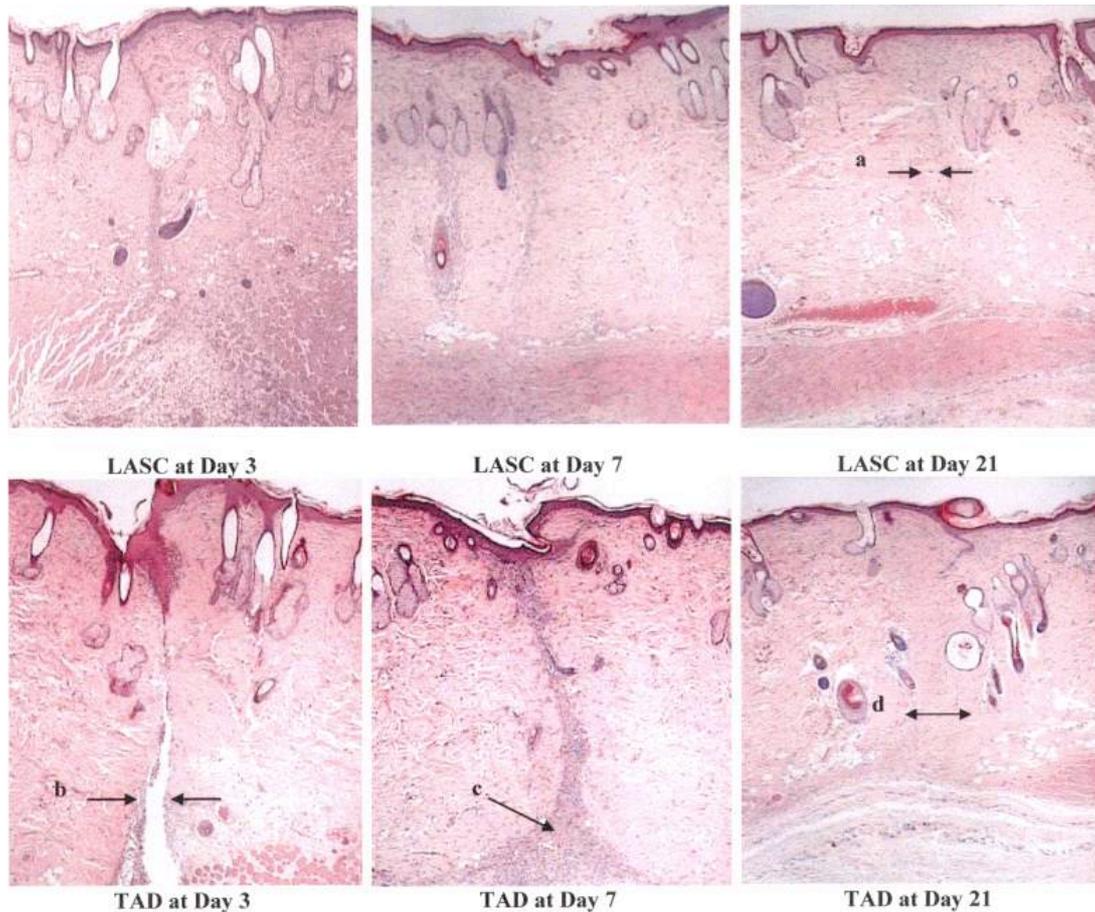


Figure 2.2 : illustration tirée de Capon et al. 2001 (1)
En haut les plaies traitées par laser, en bas les plaies contrôles

L'épaisseur du derme du rat étant de 2 mm, les paramètres du laser utilisés étaient les suivants :

- Longueur d'onde 810 nm (+/- 5 nm),
- Spot de 2mm de diamètre,
- Puissance de 1,5 W,
- Temps de tir 3 sec,
- Fluence de 145J/cm².

Avec ces paramètres, la température à la surface de la peau du rat s'élevait jusqu'à 53°C.

2.3.2. ETUDE CLINIQUE

Une première étude clinique publiée en 2008 (4), avait été réalisée comparant la cicatrisation des cicatrices cutanées après réduction mammaire chez 5 patients.

Les paramètres lasers étaient les mêmes que pour l'étude animale hormis le diamètre du faisceau qui était de 3 mm au lieu de 2 mm en raison de l'épaisseur plus importante de la peau humaine par rapport à celle des rats de l'étude expérimentale. L'évaluation avait été réalisée par la prise d'empreintes en silicone des cicatrices et avec l'aide d'un questionnaire évaluant l'inflammation, l'épaisseur, la largeur, et la discrétion de la cicatrice. Une étude histologique avait également été réalisée. Les résultats, bien que limités étaient très intéressants. En effet, l'aspect était considéré comme meilleur pour les cicatrices n'ayant pas eu de laser (Fig.2.3). Cependant, l'épaisseur et la largeur de la cicatrice étaient moins importantes dans le groupe laser. Les résultats histologiques montraient la présence de myofibroblastes en plus grand nombre et mieux orientés dans le groupe laser.



*Figure 2.3 : illustration tirée de l'article Capon et al. 2008 (4)
Résultat à 12 mois : Pas de différence visible
A gauche : laser ; à droite : contrôle*

Une des explications de ces résultats limités était liée à l'épaisseur de la peau thoracique. En effet, celle-ci est deux fois plus épaisse que la peau des rats, et les paramètres laser n'étaient pas tout à fait optimaux.

Une deuxième étude publiée en 2010 (2), a permis d'évaluer les laser diode 810 nm chez 30 patientes de phototype I-IV de la classification de Fitzpatrick. Il s'agissait de cicatrices abdominales et mammaires et chaque patient était son propre témoin (Fig. 4). Le laser (Ekkylite, Ekkyo, Aix en

Provence), portable, était utilisé à la fin de l'intervention chirurgicale, immédiatement après la fermeture de l'incision opératoire. Il délivrait soit un spot de 4 mm de diamètre soit un spot rectangulaire d'environ 20 x 4 mm. Ce spot était déplacé par l'opérateur afin de traiter la totalité de l'incision. Les fluences utilisées étaient entre 80 et 130 J/cm². Une différence significative du score de Vancouver entre les zones traitées et non traitées avait été observée à 12 mois. Les résultats étaient meilleurs lorsque la dose était la plus élevée. Aucune complication n'avait été enregistrée.

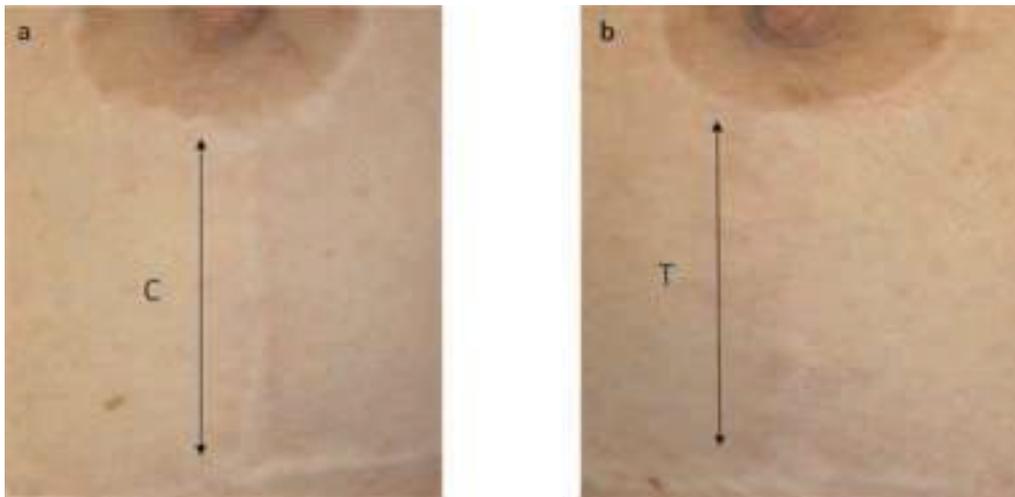


Figure 2.4 : Photos tirées de l'article Capon et al. 2008 (4)
Résultats à 12 mois

A gauche : cicatrice non traitée ; A droite : cicatrice traitée par laser (dose : 87J/cm²)

2.3.2. MECANISMES D'ACTION DU LASER DIODE 810 NM

Synthèse des HSP 70

A travers ces études (1, 10), il a été montré que l'irradiation par le laser diode 810 nm appliquée dans l'épiderme et le derme entraînait une augmentation de la température tissulaire, provoquant une activation des protéines de stress HSP 70 (Heat Shock Protein).

En effet, l'étude immunohistochimique réalisée a permis de montrer une hyperexpression de HSP 70 dans les couches profondes de l'épiderme, et dans le derme (autour des vaisseaux et des annexes cutanées) 24 heures après l'irradiation laser ; l'hyperexpression persistait encore à J7.

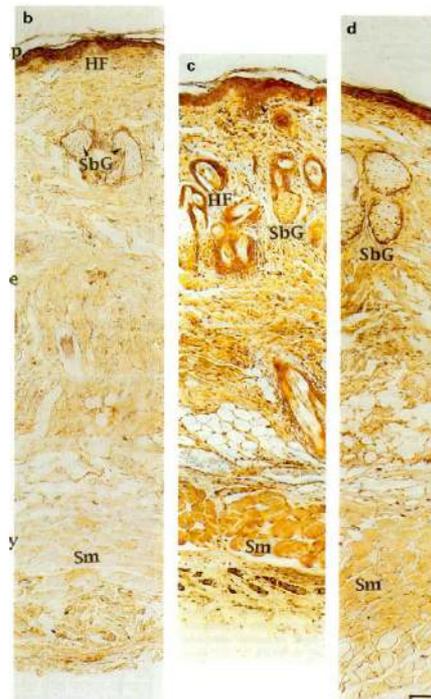


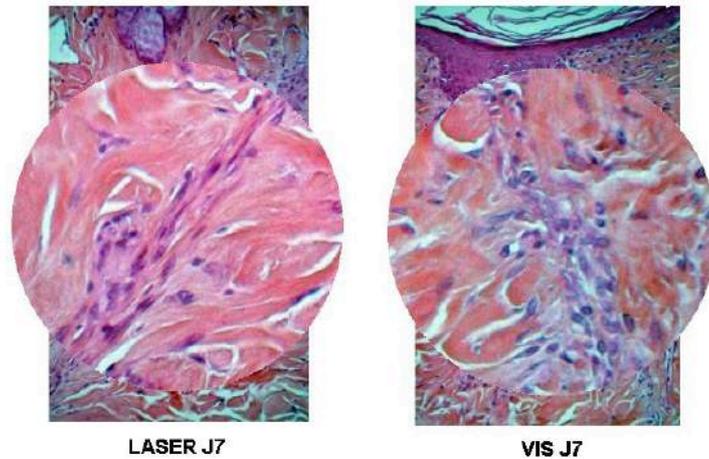
Figure 2.5 : illustration tiré de l'article Souil et al. 2001 (10)
Immunomarquage des HSP 70 chez le rat hairless. A gauche : Peau non traitée ; Au milieu : J1 Après exposition laser : marquage de l'épiderme, des glandes sébacées, des follicules pileux ; A Droite : J7 après exposition laser : persistance du marquage de l'épiderme

Réponse myofibroblastique

Il a été montré, toujours à travers cette étude (1) que l'irradiation laser induisait une réponse myofibroblastique rapide. En effet, en l'absence d'irradiation laser et sur peau saine, il n'était pas mis en évidence de myofibroblastes (marqué par l' α -actine), en l'absence d'irradiation laser et après réalisation d'une incision il y avait une réponse myofibroblastique modérée et en présence d'irradiation avec et sans incision cutanée la réponse myofibroblastique était importante.

Rôle du TGF β

D'autre part, les auteurs ont également observés une réorientation des fibroblastes qui apparaissaient plus matures que dans les groupes sans laser ainsi que des fibres de collagène (fig. 6).



*Figure 2.6 :
Les fibroblastes de la cicatrice sont mieux orientés dans le groupe laser (à gauche) que dans le groupe non irradié (à droite)
Photos tirées de la thèse Capon 2001 (11)*

D'après les travaux de Dallon (12) l'orientation des fibres de la matrice extracellulaire de la peau serait liée à un certain facteur de croissance, le TGF β . En effet, les TGF β Joueraient un rôle important sur la motilité et la prolifération cellulaire et sur la production de collagène dans une plaie. Il semblerait que le TGF β -3 accélère le processus contribuant au déplacement des myofibroblastes au sein de la cicatrice permettant leur maintien dans la bonne orientation. Les TGF β -1 et-2 auraient l'action inverse.

D'autres auteurs (13, 14) ont remarqué que l'expression prédominante du TGF β -3 par rapport a celle du TGF β -1 et du TGF β -2 conduisait à une amélioration de la cicatrisation cutanée. En effet, la différence la plus significative entre les tissus normaux et les cicatrices semblent être liée à l'orientation de la matrice de collagène et à la fibrose résultante (15).

Ainsi, il semblerait que la réponse au choc thermique induit par le laser thermique pourrait être responsable de la production accrue de facteurs de croissance et en particulier pourrait conduire à la modification du profil d'expression du TGF β (3).

Les collagènes I et III

Des études histologiques réalisées chez des patients traités par le laser diode 810 nm dans le cadre de l'étude pilote (4) ont permis d'analyser l'expression des collagènes de type I et III. Ces études ont montré une très nette diminution du collagène de type I dans les cicatrices traitées par laser alors que c'était le collagène de type III qui diminuait dans les cicatrices contrôles (16).

Ces observations sont en accord avec différents travaux qui montrent bien que la valeur du rapport entre les collagènes de type I et III joue un rôle déterminant dans le processus de formation de la cicatrice (17-19). Les processus cicatriciels pathologiques sont systématiquement associés à une valeur élevée du rapport type I / type III alors qu'une valeur faible conduit à un processus de régénération (20, 21)

2.3.3. CONCLUSION

Ce travail a permis de montrer qu'il était possible de modifier le processus inflammatoire suite à une élévation de température induite par le laser thermique diode 810nm.

Ce laser permet d'améliorer l'aspect des cicatrices lorsqu'il est utilisé immédiatement en post opératoire. Cependant, une de ces limites est le problème d'absorption par la mélanine chez les sujets de phototype élevé ; en effet, il est contre indiqué chez les sujets de phototypes V et VI.

2.4. LASER ET PEAU, LA THEORIE

L'utilisation du laser pour améliorer le processus cicatriciel de la peau nécessite un choix rigoureux des paramètres lasers. Ce choix est dicté par d'une part les propriétés de la peau et d'autre part par l'interaction de la lumière laser avec la peau.

2.4.1. RAPPELS SUR LES PROPRIETES DE LA PEAU

Même si la nature de l'interaction entre la lumière et la matière est très bien connue dans les milieux homogènes et/ou multicouches, la description précise du comportement des photons dans un milieu multi-couches et hétérogène, telle que la peau, n'est de nos jours pas totalement acquise. Cependant l'application des lois fondamentales de l'optique, liée au grand nombre d'études expérimentales effectuées, a permis d'aboutir à une caractérisation assez avancée de l'optique de la peau.

La peau est schématiquement constituée d'une superposition de trois couches d'épaisseur variable (épiderme, derme, hypoderme) et ayant chacune une composition très hétérogène. Dans la problématique particulière de la cicatrice cutanée, la peau peut optiquement être assimilée au derme dont l'épaisseur varie en fonction des régions anatomiques (fig.2 7) et pourra mesurer jusqu'à 3,5 mm. En moyenne, le derme à une épaisseur de 1,91mm (+/-0,81mm) chez l'homme (22).

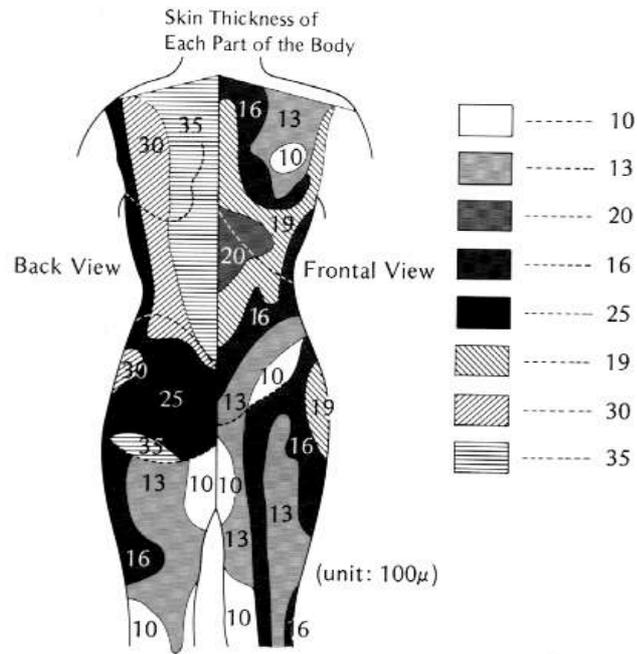


Figure 2.7 : Variations de l'épaisseur du derme en fonction de la localisation
Illustration de T. Oshiro (23)

Dans l'idée d'un traitement des cicatrices cutanées par laser, toute l'épaisseur du derme devra être chauffée. Par conséquent, la profondeur de pénétration de la lumière devra atteindre au minimum une profondeur de 2mm et idéalement 4mm.

2.4.2. RAPPEL SUR LA PENETRATION DE LA LUMIERE DANS LA PEAU.

Dans le cas de la cicatrisation assistée par laser, le laser agit par conversion de la lumière laser en chaleur. Le principe est le suivant: l'énergie apportée par un photon va, après conversion conduire une molécule à un niveau d'énergie vibrationnel et ensuite par collision inélastique avec une autre molécule à l'accroissement de l'énergie cinétique. Cette énergie est distribuée spatialement en fonction des paramètres laser et des coefficients optiques du tissu.

Il est souhaitable d'obtenir une action thermique du laser sur toute l'épaisseur du derme. Par conséquent, il est essentiel d'identifier tous les mécanismes optiques qui conduisent à réduire la pénétration de la lumière en profondeur.

Le premier paramètre à considérer est la réflexion optique à la surface du tissu qui va limiter l'efficacité du laser. En effet, la réflexion optique à la surface de la peau peut atteindre des valeurs élevées dans le visible (typiquement de l'ordre de 20% à 520nm). Cependant, elle est pratiquement nulle dans l'infrarouge et pourra donc être négligée (Fig.2.8).

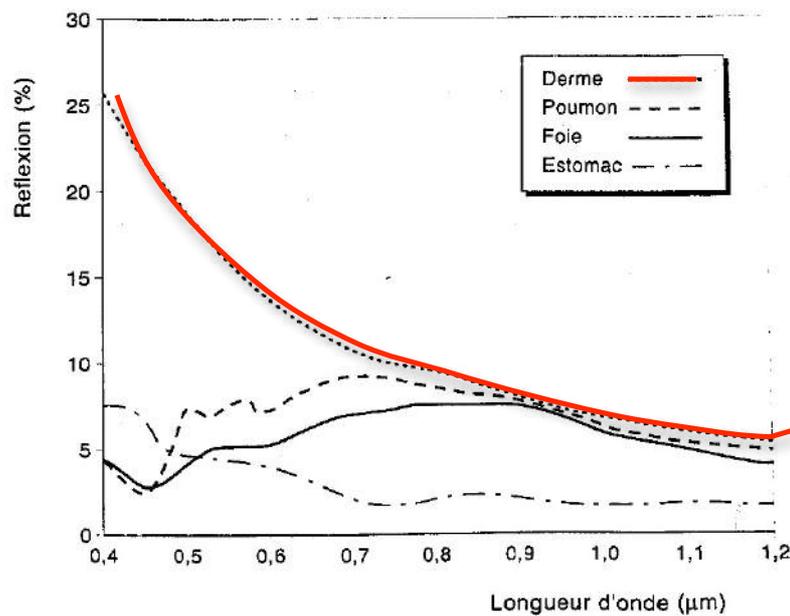


Figure 2.8 : Pourcentage de réflexion de différents organes en fonction de la longueur d'onde.

Le faisceau va ensuite être absorbé en fonction de la longueur d'onde et de la composition en chromophore (substance capable de favoriser l'absorption de l'énergie par le tissu) endogène ou exogène de la peau (Fig.2.9).

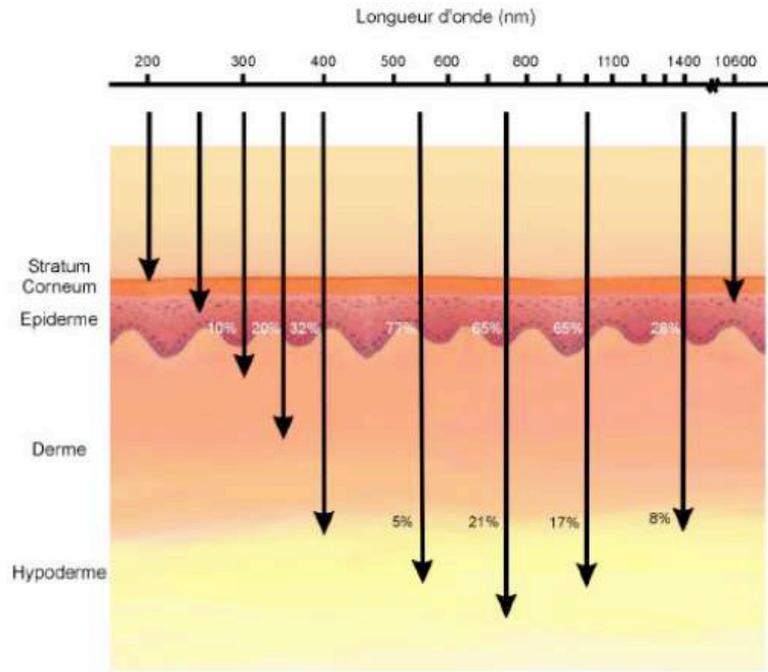


Figure 2.9 : Profondeur de pénétration de la lumière dans la peau pour différentes longueurs d'ondes exprimées en % d'énergie traversant l'épiderme et le derme. Illustration de S. Mordon (24).

Dans le derme, on peut distinguer trois chromophores principaux : l'eau, la mélanine et le sang (hémoglobine et désoxyhémoglobine) (fig.2.10).



Figure 2.10 : Spectres d'absorption des chromophores principaux de la peau. Illustration de S. Mordon (24)

Rôle de l'eau

L'eau est très présente dans la peau, en particulier dans le derme. Il conviendra donc de choisir une longueur d'onde dans la fenêtre optique où l'eau contribue peu à l'absorption de la lumière, typiquement de 200nm à 1400nm.

Rôle de la mélanine

Outre, l'épaisseur de la peau, sa coloration, liée à la présence plus ou moins importante de mélanine dans la peau, est un des paramètres fondamentaux qui sera en prendre en compte dans le choix de la longueur d'onde. En effet, Le rôle principal de la mélanine est la protection pigmentaire contre les radiations UV. En fonction de la quantité de mélanine présente dans la peau, il est possible de classer les individus en 6 classes (Phototype de I à VI) (Fig.2.11).

PHOTOTYPE	CARACTÉRISTIQUES	RÉACTION AU SOLEIL	CONSEILS DE PROTECTION
1	<ul style="list-style-type: none"> Peau très blanche Cheveux roux ou blonds Yeux bleus/verts Souvent des tâches de rousseur 	<ul style="list-style-type: none"> Coups de soleil systématiques Ne bronze jamais, rougit toujours 	<ul style="list-style-type: none"> Exposition fortement déconseillée Rester à l'ombre le plus possible, ne pas chercher à bronzer, ne jamais s'exposer entre 12 h et 16h Au soleil, protection maximale indispensable: vêtements, chapeau, lunettes de soleil, crème solaire indice FPS très haute protection (50+)
2	<ul style="list-style-type: none"> Peau claire Cheveux blonds/roux à châtains Yeux clairs à bruns Parfois apparition de tâches de rousseur 	<ul style="list-style-type: none"> Coups de soleil fréquents Bronze à peine ou très lentement 	
3	<ul style="list-style-type: none"> Peau intermédiaire Cheveux châtains à bruns Yeux bruns 	<ul style="list-style-type: none"> Coups de soleil occasionnels Bronze graduellement 	<ul style="list-style-type: none"> Exposition prudente et progressive Éviter le soleil entre 12 h et 16 h Au soleil, haute protection recommandée: vêtements, chapeau, lunettes de soleil, crème solaire indice FPS haute protection (30 - 50) ou protection moyenne (15 à 25)
4	<ul style="list-style-type: none"> Peau mate Cheveux bruns/noirs Yeux bruns/noirs 	<ul style="list-style-type: none"> Coups de soleil occasionnels lors d'expositions intenses Bronze bien 	
5	<ul style="list-style-type: none"> Peau brun foncé Cheveux noirs Yeux noirs 	<ul style="list-style-type: none"> Coups de soleil rares Bronze beaucoup 	<ul style="list-style-type: none"> Exposition progressive Éviter le soleil entre 12 h et 16 h Au soleil, protection recommandée: chapeau, lunettes de soleil, crème solaire indice FPS protection moyenne (15 à 25)
6	<ul style="list-style-type: none"> Peau noire Cheveux noirs Yeux noirs 	<ul style="list-style-type: none"> Coups de soleil très exceptionnels 	

Figure 2.11 : les différents phototypos

L'absorption de la mélanine diminue progressivement de l'ultraviolet vers l'infrarouge et suit la loi mathématique de Shimada et al. (2001) :

$$\mu_a = 1.70 \times 10^{12} \lambda^{-3.48}$$

Donc, pour des phototypes élevés, il est souhaitable d'utiliser des lasers émettant dans l'infrarouge si on souhaite une action en profondeur.

Rôle du sang

La figure précédente montre bien que le sang et en particulier l'hémoglobine absorbe fortement la lumière du bleu à l'orange (maximum 595nm). Les lasers Nd :yag doublé (532nm) et les lasers à colorants (585-595nm) sont ainsi utilisés depuis de nombreuses années pour traiter les angiodyplasies cutanées et les composantes vasculaires des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes.

Rôle des autres composants

Le derme n'est pas uniquement composé d'eau, de mélanine et de sang mais aussi de fibres conjonctives de trois types différents : fibres de collagène, de loin les plus nombreuses, fibres d'élastine et fibres de réticuline. Il est aussi composé de substance fondamentale ou matrice extracellulaire (MEC) qui est une forme de gel semi-fluide qui laisse traverser les métabolites et enfin de nombreuses types de cellules présentes au sein de la substance fondamentale.

Ces différents éléments font du derme un milieu optique complexe qui conduit à un phénomène de diffusion optique important dû aux multiples modifications de trajectoires liées aux réflexions, réfractions et diffractions induites par les différents substances présentes (Fig. 2.12). La direction du rayonnement incident est aussi modifiée et la pénétration de la lumière est ainsi considérablement réduite.

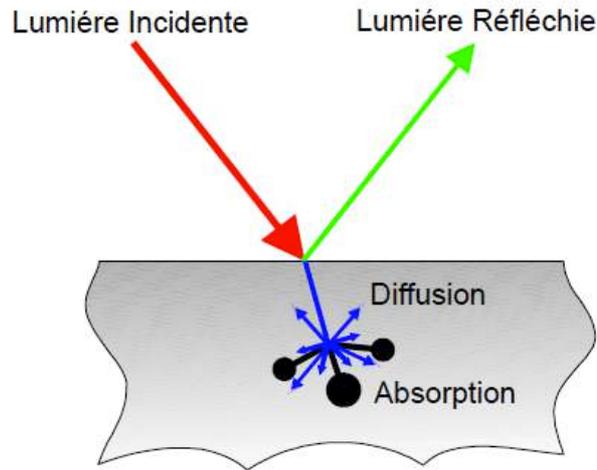


Figure 2.12 : Principes de l'interaction lumière tissu. Illustration de S. Mordon (24)

Il faut donc considérer le coefficient de diffusion optique μ_s , puisque ce phénomène contribue à l'extinction du faisceau (c'est à dire la conversion de tous les photons dans une autre énergie). Dans l'ultraviolet court et dans l'infrarouge lointain, l'absorption est plus importante que la diffusion. Dans les autres parties du spectre, la diffusion influence la distribution du faisceau dans le tissu. Ainsi, l'atténuation totale du faisceau dépend à la fois du coefficient d'absorption μ_a (cm^{-1}) et du coefficient de diffusion μ_s (cm^{-1}) (Fig. 2.13).

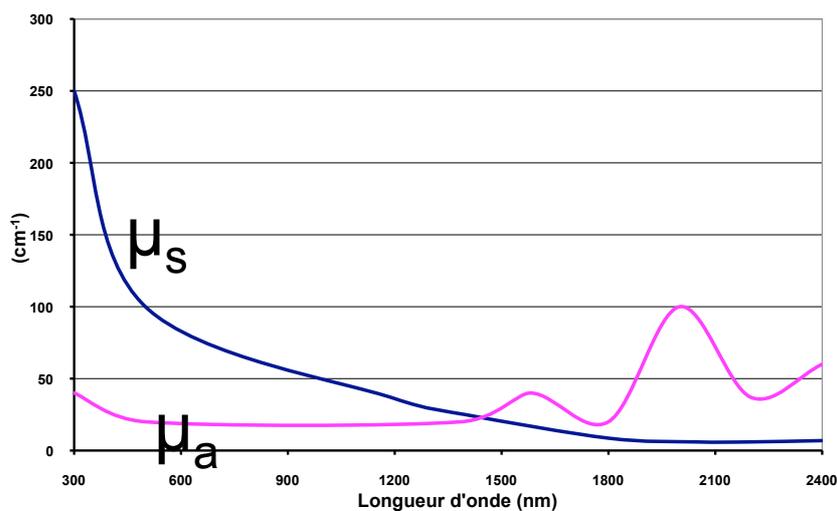


Figure 2.13 : Courbe d'absorption μ_a et de diffusion μ_s de la lumière dans le derme (Graphique réalisé d'après données publiées par Sliney et Worlbarsh - 1980)

Pour des raisons pratiques, on a recours à une formulation mathématique qui détermine la profondeur de pénétration de lumière dans les tissus biologiques, comme étant la valeur à laquelle, on ne retrouve plus que 13% ($1/e^2$) des photons pénétrant la surface du tissu. En effet, théoriquement, l'atténuation totale ne peut être obtenue qu'à l'infini. De plus, en deçà de cette proportion de photons, on peut considérer qu'il n'y a plus de réelle efficacité de la lumière laser.

Cette formulation fait intervenir non pas le coefficient de diffusion mais le coefficient de diffusion réduit qui tient compte du facteur d'anisotropie (g) du tissu considéré.

$$\mu_s' = \mu_s(1-g)$$

La valeur de g varie bien entendu en fonction de la longueur d'onde. Elle est typiquement comprise entre 0,85 et 0.95 (25-27).

La formule permettant de calculer la profondeur de pénétration de la peau devient donc (d'après Ross, 1999)

$$\delta = 1/(\sqrt{3\mu_a(\mu_a + \mu_s')})$$

En fonction de différentes données de la littérature, il est donc possible de calculer pour les différents lasers disponibles, la pénétration de la lumière dans la peau (25, 26, 28) (Fig.2.14)

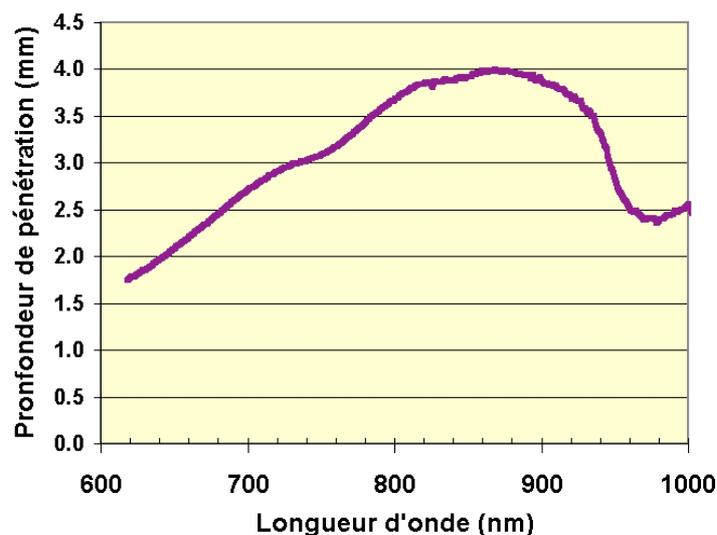


Figure 2.14 : Profondeur de pénétration de la lumière dans la peau caucasienne dans la fenêtre 600-1000nm

Laser	Longueur d'onde (nm)	Coefficient d'absorption μ_a (cm ⁻¹)	Coefficient de diffusion réduit μ_s' (cm ⁻¹)	Profondeur de pénétration optique δ (mm)
Helium Neon	630	3.46	5.48	1.86
Alexandrite	755	1.63	3.74	3.13
Diode	815	1.21	3.04	3.83
Diode	980	3.74	2.16	2.41
Nd:YAG	1064	3.21	2.14	2.63

Table 2.1 Valeurs des coefficients d'absorption de diffusion réduit et de la pénétration optique (peau caucasienne) pour les différents lasers médicaux émettant dans la fenêtre 600 - 1100nm

Grâce aux données de la littérature, il est possible de déterminer une pénétration maximale de l'ordre de 4 mm pour 860nm. Cependant, il n'existe pas de données concernant les longueurs au-delà de 1064nm (laser Nd :YAG) car jusqu'à très récemment les lasers émettant dans la bande 1100-1500 nm n'étaient pas disponibles.

Pourtant comme nous l'avons évoqué plus haut, la contribution de la mélanine tend à diminuer lorsqu'on se décale dans l'infrarouge. Ainsi, il est apparu nécessaire de procéder à une évaluation expérimentale avec les nouvelles longueurs d'onde disponibles en particulier 1210nm et 1320nm. Au-delà, la contribution de l'eau devenant très importante, elle limite forcément la pénétration de la lumière en profondeur (Fig.2.15).

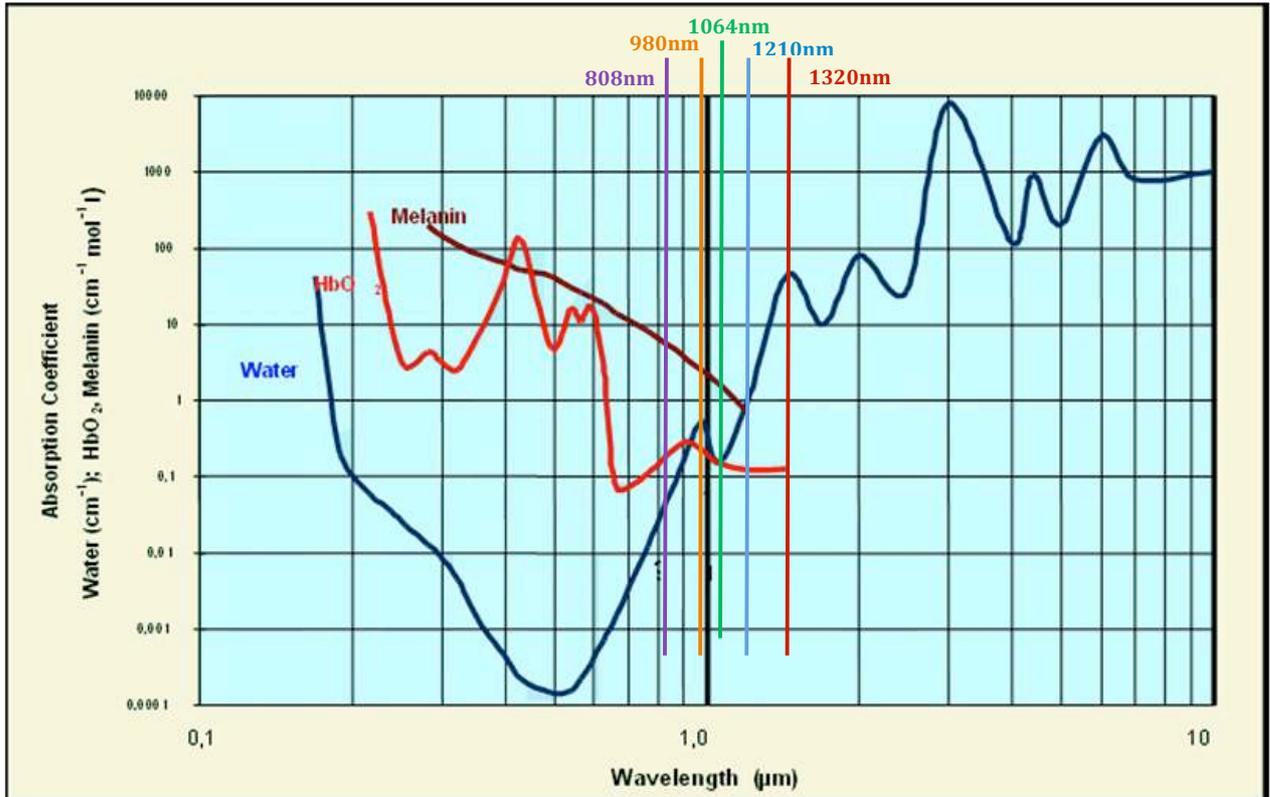


Figure 2.15 : Représentation des longueurs d'ondes intéressantes pour notre étude : faible absorption par la mélanine, faible absorption par l'hémoglobine et faible absorption par l'eau.

2.5. CHOIX DE LA LONGUEUR D'ONDE 1210 NM

Comme nous l'avons expliqué précédemment, il a été développé un laser diode 810 nm dont le but était d'améliorer les cicatrices lorsqu'il était utilisé immédiatement en post opératoire. Son action est liée à une augmentation de la température supérieure à 50°C dans toute l'épaisseur du derme. Ce traitement a prouvé son efficacité (2, 4). Cependant, il est contre indiqué chez les sujets de phototypes élevés (V et VI) en raison du risque de brûlures. Nous souhaitons évaluer ce type de laser pour prévenir et traiter les cicatrices chéloïdes (sujets a phototype souvent élevé). Il était donc nécessaire d'évaluer d'autres longueur d'ondes capables d'induire une élévation de température homogène dans le derme quel que soit le phototype, donc peu absorbées par la mélanine. Il a donc été réalisé différentes études d'abord sur des explants de peau, puis sur des sujets volontaires sains afin d'évaluer quatre longueurs d'ondes : 810nm (la référence), 1064nm, 1210nm et 1320 nm. Il était également nécessaire que la longueur d'onde choisie soit peu absorbée par le sang en raison d'une utilisation future sur des plaies fraîches donc avec des traces de sang. Il a donc été réalisé une étude sur des pieds de porc afin d'évaluer ces quatre longueurs d'onde en fonction de la présence de sang.

DEFINITIONS

Puissance (P) en Watt

Surface totale (S) du spot rectangulaire

$$S = \text{Longueur} * \text{largeur}$$

Surface utile (S_{utile}) du spot rectangulaire

$$S_{\text{utile}} = 95\% \text{ Longueur} * 95\% \text{ Largeur}$$

Irradiance (I) en Watt/cm²

$$I = P/S_{\text{utile}}$$

Temps de tir (t_{tir}) : durée du tir en secondes

Fluence (F) en J/cm²

$$F = I * t_{\text{tir}}$$

2.5.1. EVALUATION DES LONGUEURS D'ONDE SUR DES EXPLANTS DE PEAU DE PHOTOTYPES DIFFERENTS

Objectif

L'objectif était de déterminer quelle était la longueur d'onde qui entraînait une augmentation de température cutanée la plus homogène entre la surface et 2mm de profondeur en fonction des différents phototypes des explants.

Matériels et méthodes

Cinquante tirs de laser (taille du spot : 20 x 3,7 mm ; puissance 3 Watts pendant 15 secondes ; irradiance : $4W/cm^2$, fluence $60 J/cm^2$) ont été réalisés sur des explants de peau humaine de $2x2 cm^2$ pour chaque longueur d'onde et pour chaque phototypes. La température a été mesurée grâce à une caméra infrarouge thermographique (FLIR A400) à la surface de l'explant, et par des micro-thermocouples à 2mm et à 4mm de profondeur (fig.2.16).

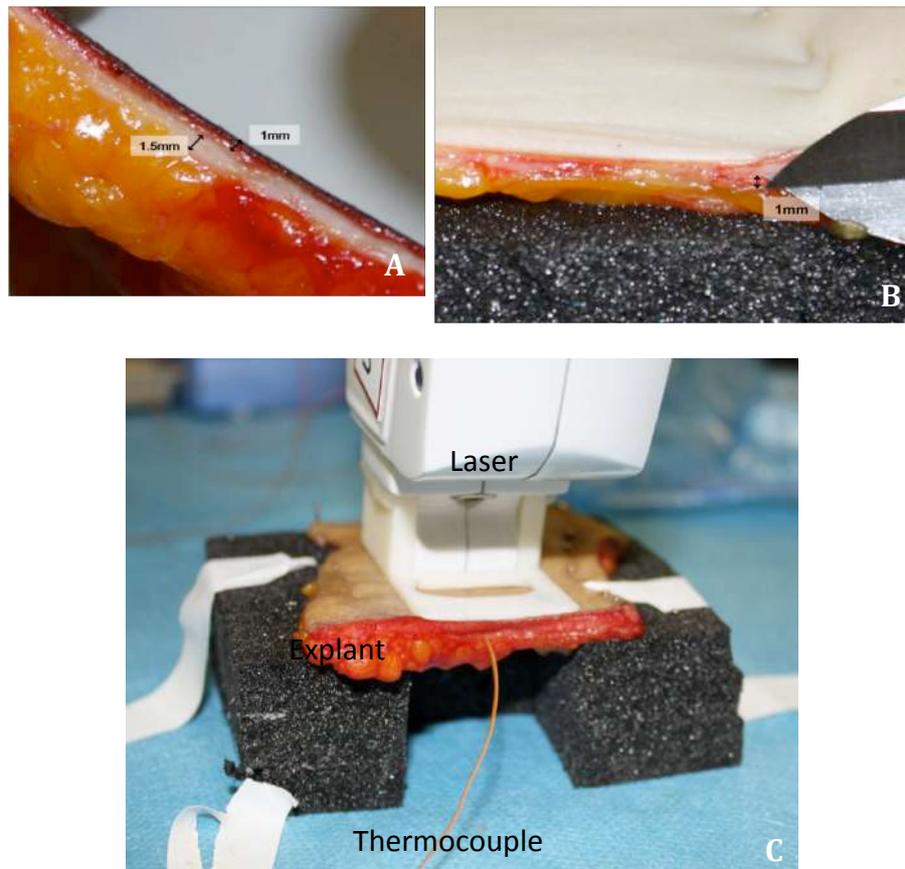


Figure 2.16 : A. explant de peau phototype VI ; B. explant phototype II ; C : Tir de laser

Résultats

Phototypes II

Les courbes de température sont représentées sur les graphiques ci-dessous (fig. 2.17).

L'augmentation de température est homogène entre la surface et 4mm pour les longueurs d'ondes 808 et 1064nm. Pour 1210nm et 1320nm, la température s'élève de façon homogène entre la surface et 2mm de profondeur.

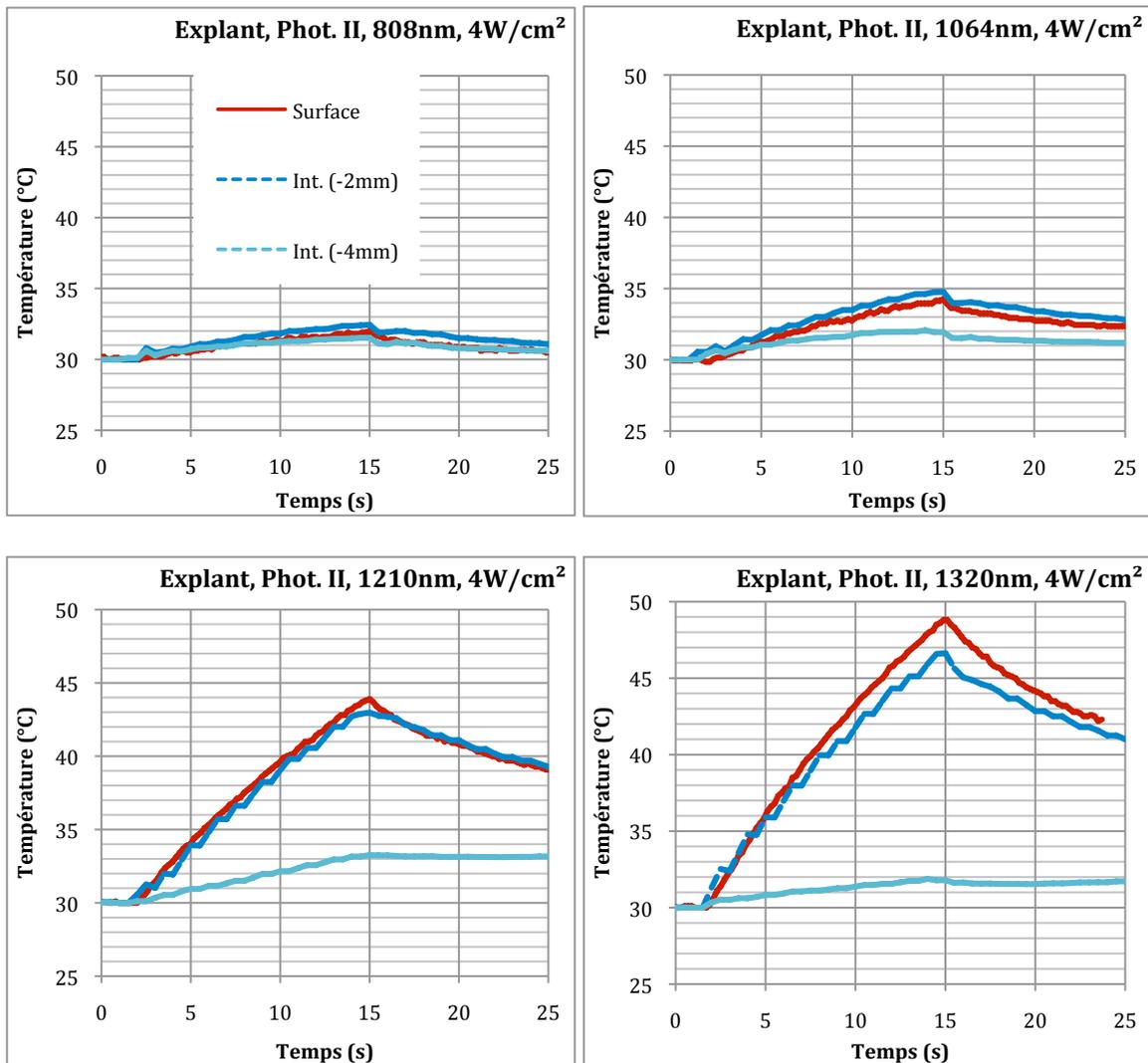


Figure 2.17 : Températures mesurées pour des explants de phototypes 2. Les courbes ont été réajustées pour une température initiale de 30°C

Phototypes IV

Les courbes de température sont représentées sur les graphiques ci-dessous (fig. 2.18).

L'augmentation de température est homogène entre la surface et 2mm pour les longueurs d'ondes 1064, 1210 et 1320nm. En revanche, la longueur d'onde 810 nm entraine une augmentation de température plus importante à la surface qu'à 2mm de profondeur. Le gradient de 4.4°C mesuré pour 808 nm correspond à une plus grande absorption de la mélanine à cette longueur d'onde. L'absorption par la mélanine induit une augmentation de la température à la jonction dermo-épidermique induisant une mauvaise homogénéité de la température dans l'épaisseur cutanée des phototypes 4.

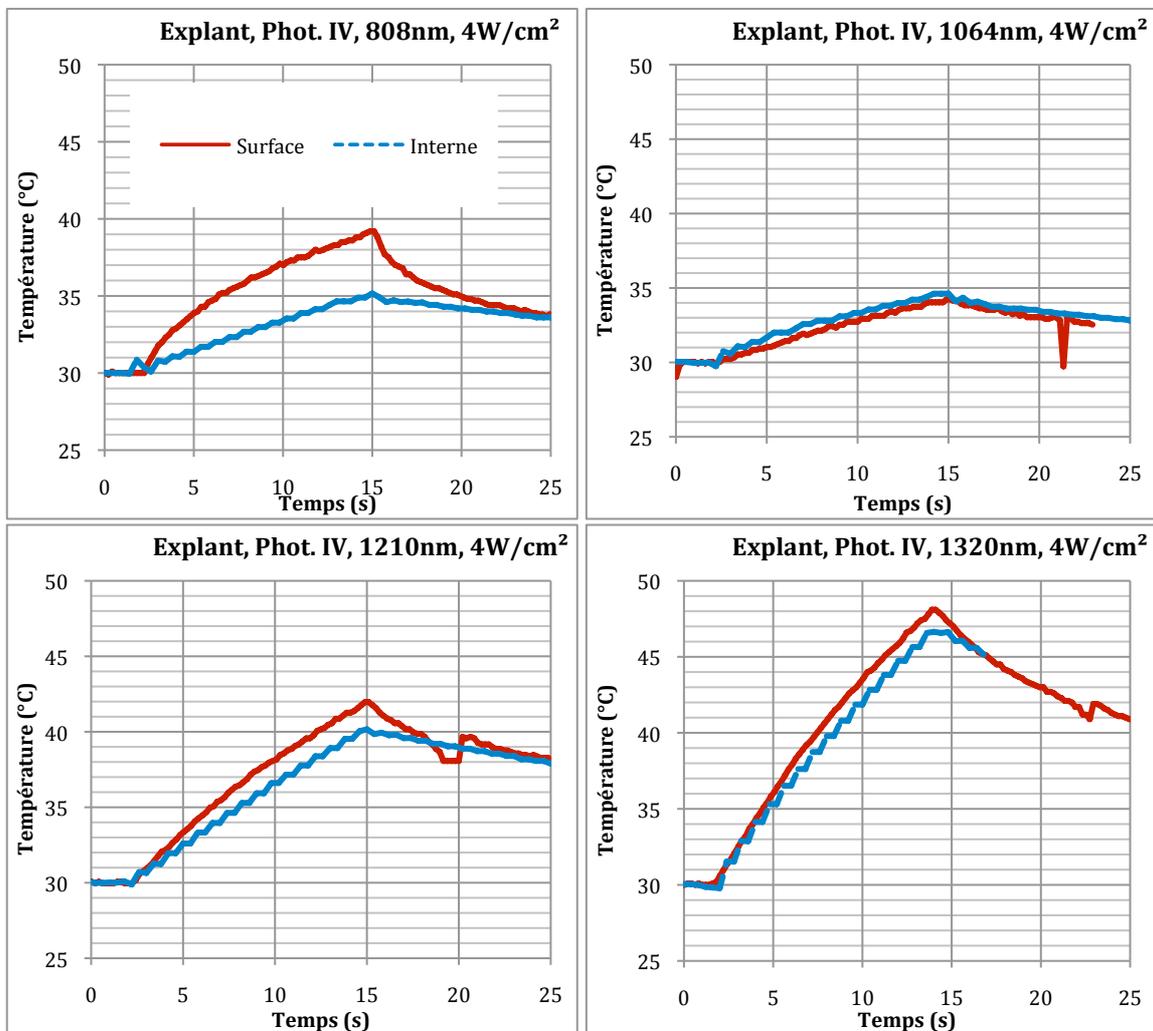


Figure 2.18 : Températures mesurées sur des explants de phototypes 4
Les courbes ont été réajustées pour une température initiale de 30°C

Phototypes VI

Les courbes de température sont représentées sur les graphiques ci-dessous (Fig. 2.19).

L'augmentation de température est homogène entre la surface et 2mm pour les longueurs d'ondes 1064, 1210 et 1320nm. En revanche, la longueur d'onde 810 nm entraine une augmentation de température de la surface très importante au delà des 55°C (responsable de brulures). Ceci est lié à la plus grande absorption de la mélanine à cette longueur d'onde. L'absorption par la mélanine induit une augmentation très importante de la température à la jonction dermo-epidermique induisant une absence d'homogénéité de la température dans l'épaisseur cutanée, ce qui contre-indique l'utilisation de cette longueur d'onde chez les sujets de phototypes 6.

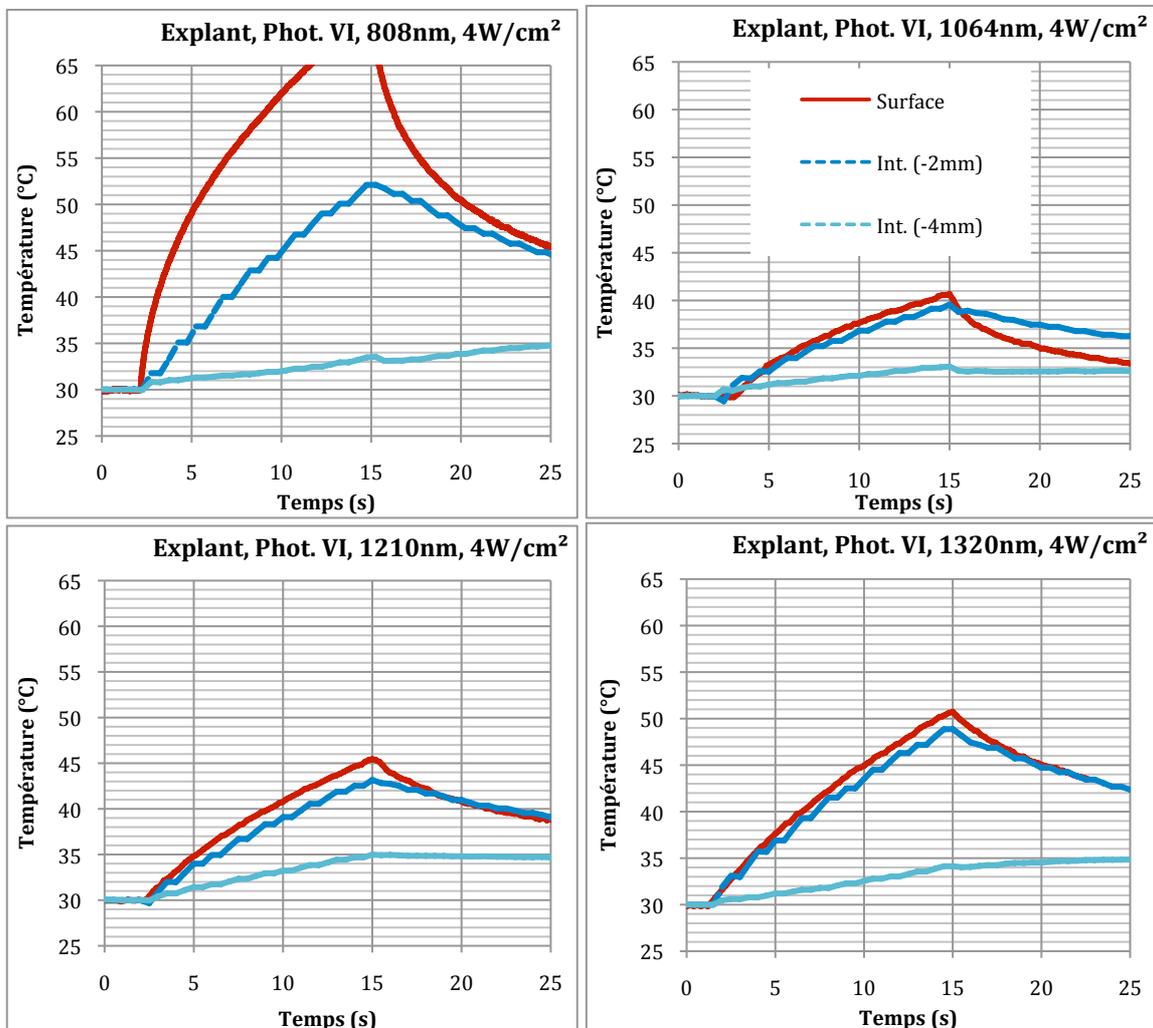


Figure 2.19 : Températures mesurées sur des explants de phototypes 6
Les courbées ont été réajustées pour une température initiale de 30°C

Tous phototypes confondus (fig. 2.10)

A 1210 nm et 1320 nm, les échauffements des explants sont similaires quel que soit le phototype (Fig.6).

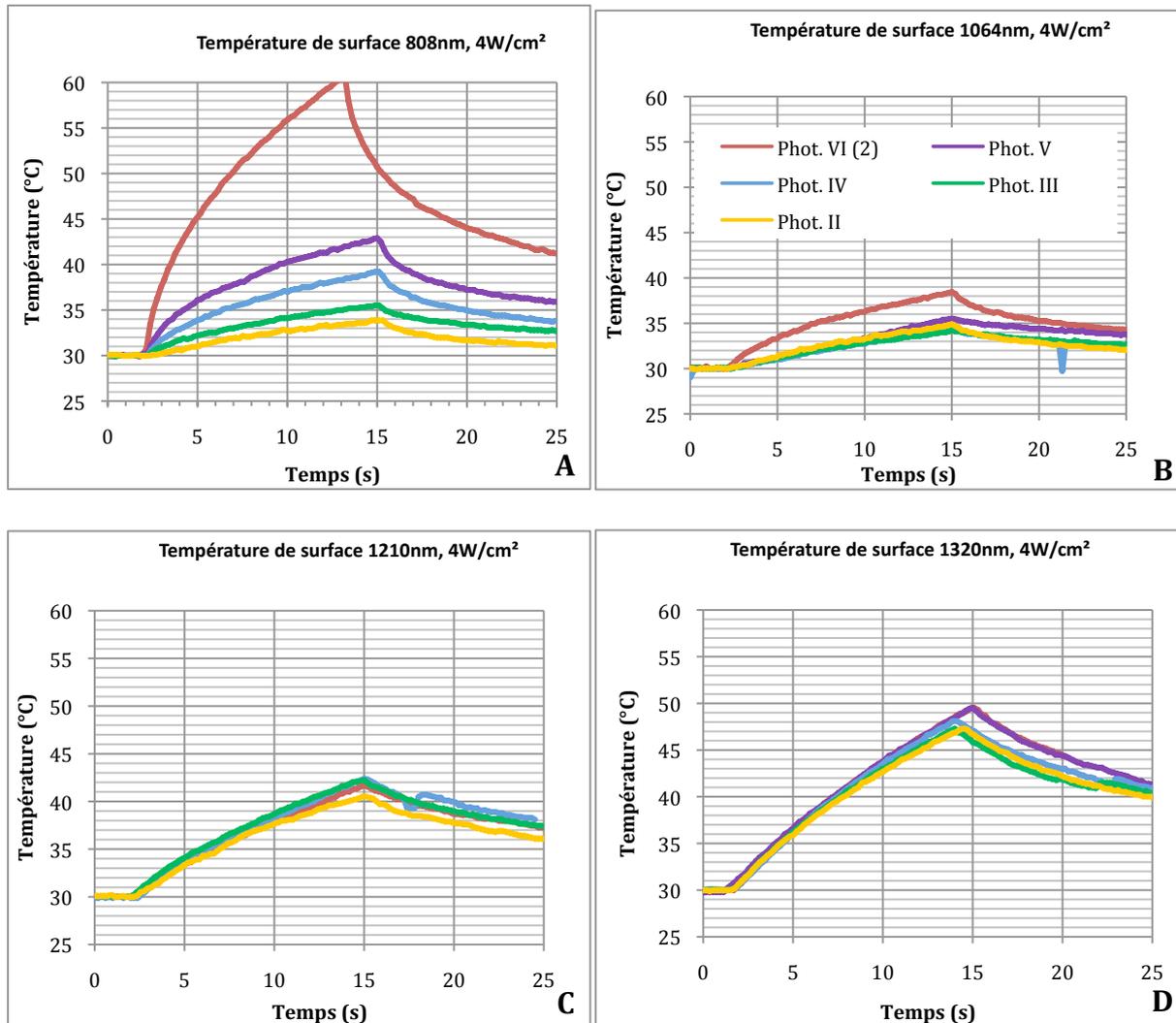


Figure 2.20 : analyse des températures superficielles des explants

Conclusion

Les augmentations de températures sont homogènes entre la superficie et 2mm de profondeur pour les longueurs d'ondes 1064nm, 1210nm et 1320nm quel que soit le phototype. Ces résultats ont fait l'objet d'une publication (29) (Annexe 3).

L'analyse des échauffements superficiels des différents explants montre que les longueurs d'ondes 1210 et 1320 nm sont très peu sensibles à la mélanine (graph C et D de la figure 2.20).

2.5.2. EVALUATION DES LONGUEURS D'ONDE 810NM, 1064NM, 1210NM, 1320 M SUR DES VOLONTAIRES SAINS DE PHOTOTYPES DIFFERENTS

Objectif

L'objectif était de confirmer sur des sujets vivants les résultats précédant.

Matériels et méthodes

Pour cette étape, 4 sujets sains de phototypes différents (phototypes 2, 3, 4, 5) ont été volontaires.

Les paramètres du laser étaient strictement les mêmes que pour l'étude précédente (taille du spot : 20 x 3,7 mm ; puissance 3 Watts; irradiance : $4W/cm^2$). Cependant les tirs de laser étaient de 13 secondes pour éviter tout risque de brûlure. Les longueurs d'onde 810, 1064, 1210 et 1320 nm ont été testées.

Les mesures de la température cutanée superficielle ont été réalisées avec une caméra thermique FLIR A40M (fig. 2.21).



Figure 2.21 : caméra thermique, image générée par le logiciel

Résultats (fig. 8)

Les augmentations de température cutanée superficielle étaient superposables avec les longueurs d'onde 1210 et 1320 nm pour tous les phototypes. La longueur d'onde 1064nm entraînait des différences de températures de quelques degrés selon les phototypes. La longueur d'onde 808 nm entraînait des fortes différences de températures selon les phototypes nécessitant un arrêt du tir avant 13 secondes chez les sujets de phototype 5 en raison de sensations de brûlures.

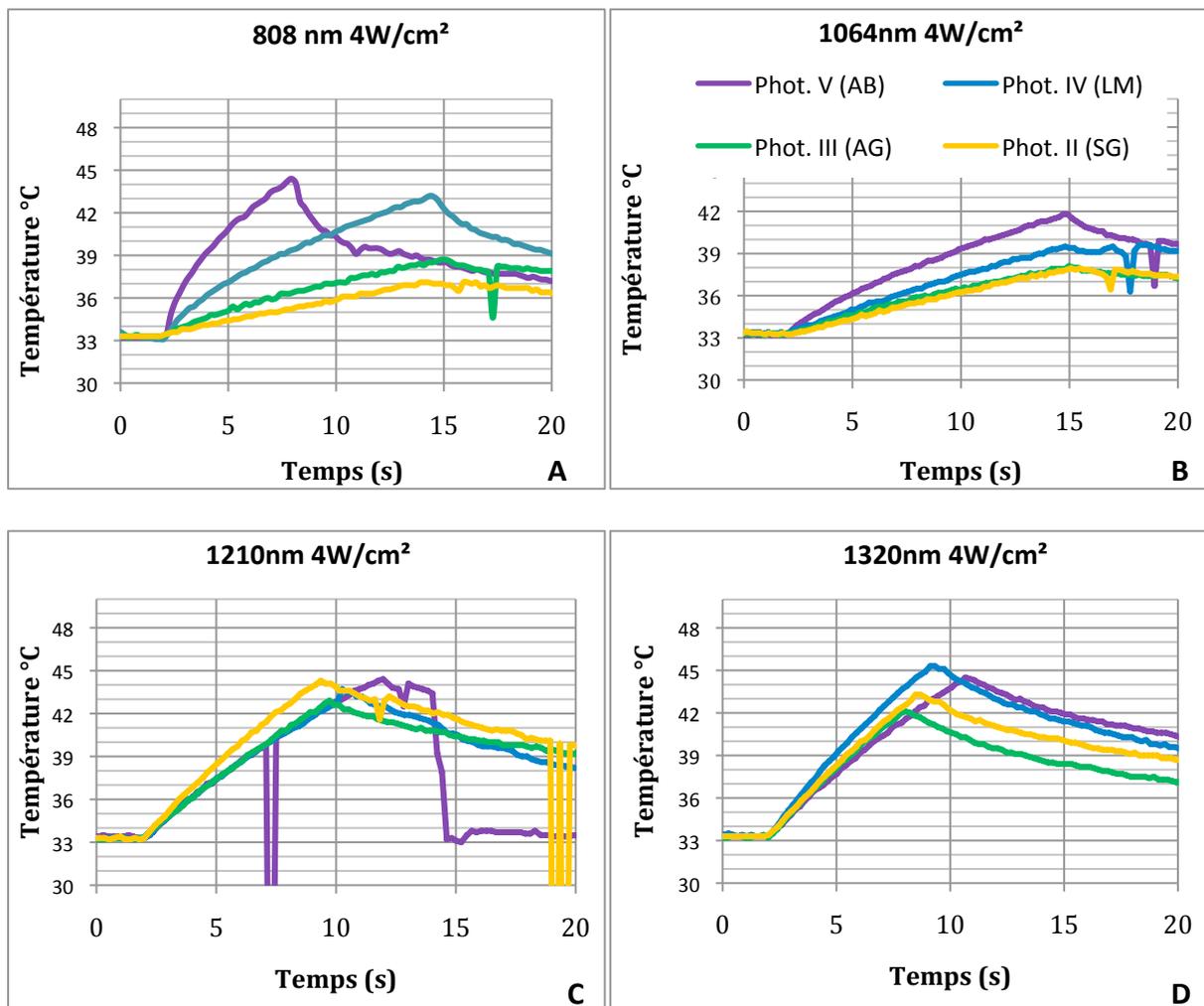


Figure 2.22 : Comparaison des températures superficielles en fonction des longueurs d'onde chez des sujets de phototypes II, III, IV et V volontaires sains.

Conclusion

De la même façon que pour les explants de peau, l'échauffement est très peu influencé par le phototype (la mélanine) avec les lasers 1210nm et 1320 nm. Les courbes de température des différents phototypes sont superposables sur les graphiques C et D. Les longueurs d'ondes 1210 et

1320 nm sont donc très peu sensibles à la mélanine et induisent une augmentation de la température similaire quel que soit le phototype.

2.5.3. EVALUATION DES LONGUEURS D'ONDE EN FONCTION DE LA PRESENCE DE SANG

Objectif

L'objectif était de savoir quelle longueur d'onde allait induire le moins d'échauffement en présence de sang.

Matériels et méthodes

Pour cette étape, des tirs de laser ont été réalisés sur des pieds de porc recouverts de sang de mouton. Les paramètres du laser étaient strictement les mêmes que pour les études précédentes (taille du spot : 20 x 3,7 mm ; puissance 3 Watts; irradiance : 4W/cm²). Les tirs de laser étaient de 13 secondes. Les longueurs d'onde 810, 1064, 1210 et 1320 nm ont été testées.

Les mesures de températures (cutanée superficielle) ont été réalisées avec une caméra thermique FLIR A40M.

Résultats (fig. 2.23)

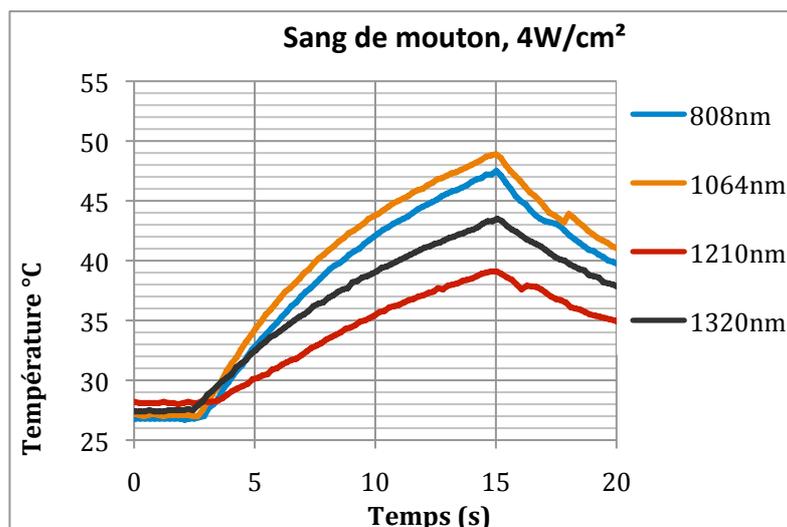


Figure 2.23 : Mesures de température sur sang de mouton

On observe un échauffement moins important avec le laser 1210 nm (courbe rouge sur le graphique ci-dessus).

2.5.4. CONCLUSION

L'objectif du traitement laser-thermique est d'induire une augmentation de la température du derme supérieur à 50°C. La température doit être homogène dans toute l'épaisseur du derme (au moins sur 2mm = épaisseur moyenne du derme humain) quel que soit le phototype et malgré la présence de sang.

Nous avons observé une augmentation homogène, dans toute l'épaisseur cutanée (superficielle et 2 mm de profondeur), de la température pour les longueurs d'ondes 1064nm, 1210nm, 1320nm pour les phototypes 2, 4 et 6. Nous avons observé que l'échauffement cutané superficiel était superposable pour tous les phototypes pour les longueurs d'onde 1210nm et 1320nm. Enfin, nous avons observé un échauffement moins important en présence de sang pour la longueur d'onde 1210 nm. C'est donc cette longueur d'onde qui a été choisie pour notre étude.

2.6. DETERMINATION DES PARAMETRES DU LASER 1210NM

La longueur d'onde 1210 nm a été choisie pour notre étude car elle n'est ni absorbée par la mélanine ni (ou très peu) par l'hémoglobine. L'échauffement cutané avec cette longueur d'onde est le même quel que soit le phototype du patient et est peu influencé par la présence de sang (cf chapitre précédent).

L'objectif du traitement laser-thermique est d'induire une augmentation de la température du derme supérieur à 50°C. Il est donc nécessaire de déterminer les paramètres (puissance, irradiance, durée de tir) qui permettraient d'obtenir une température cutanée superficielle d'au moins 50°C avec le laser diode 1210nm.

2.6.1. ESSAIS AVEC UN LASER 1210 NM, PUISSANCE 2W, IRRADIANCE 3W/CM²

Matériels et méthodes

4 volontaires sujets de phototypes différents se sont portés volontaires. En tout 8 mesures ont été réalisées.

Paramètres du laser : Puissance 2W, Faisceau : 19.2x3.4 mm ; Irradiance 3W/cm² ; durée du tir 13 secondes ; fluence : 39J/cm².

Les mesures de températures ont été réalisées avec une caméra thermique FLIR A40M (comme précédemment).

Résultats (fig. 2.24)

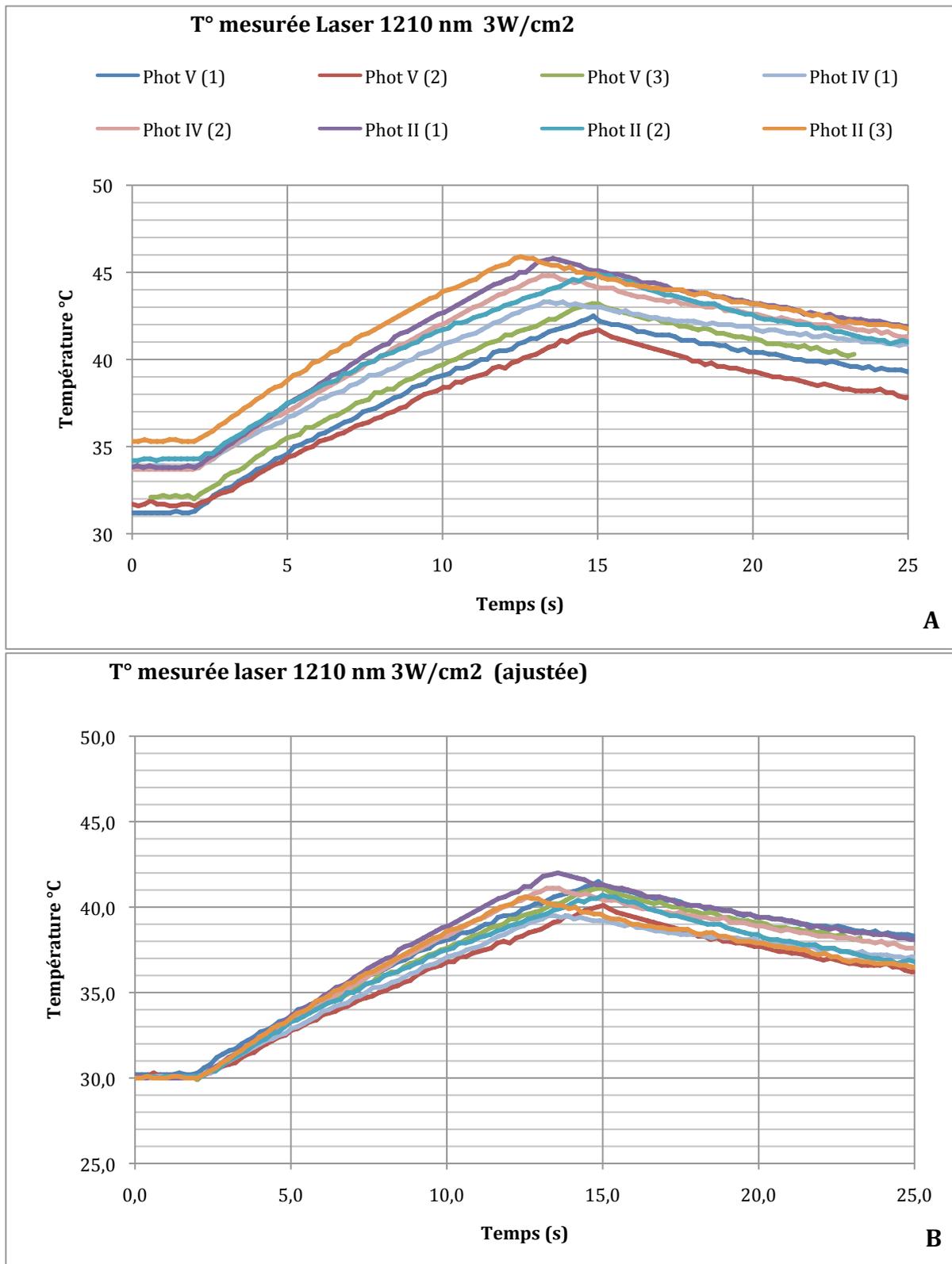


Figure 2.24 : Graphique A présentant les différents échauffements mesurés sur plusieurs types de peau. Les tirs ont une durée de 13 secondes au maximum. Certains sont plus courts car une sensation de brûlure apparaissait à partir de 44°C. Afin de visualiser plus facilement les dispersions entre les mesures, les températures initiales ont été harmonisées à 30°C (graphique B).

L'analyse des graphiques montre qu'il existe une dispersion inter-individu et une dispersion intra-individu. Ces dispersions ne sont pas reliées au phototype de peau (pas d'influence de la mélanine). Les dispersions, relativement faibles, sont probablement dues à des paramètres tels que la vascularisation, l'épaisseur ou l'hydratation de la peau.

Pour une température cutanée initiale de 30°C, la température maximum n'atteignait pas les 45°C.

2.6.2. ESSAI AVEC UN LASER 1210 NM PUISSANCE 4W, IRRADIANCE 5,16W/CM²

Matériels et méthodes

Des essais sur 12 volontaires sains ont été réalisés avec une source rectangulaire 18,9 x 3.7 mm à une puissance de 4W ; irradiance de 5,1W/cm² ; durée du tir 10 secondes.

Chaque tir a été filmé à la caméra thermique pour mesurer la température de surface de la peau. Elle est également utilisée comme une sécurité pour ne pas échauffer la peau au delà de 50°C et ainsi éviter tout risque de brûlure. Le tir est également arrêté dans le cas où le sujet ressent une douleur trop forte.

Résultats

La température cutanée superficielle initiale était mesurée entre 29°C et 34,5°C. Les températures Max mesurées étaient entre 42°C et 48°C. Aucun patient n'a été au bout des 10 secondes de tir. Tous se sont arrêtés entre 5 et 7 secondes en raison d'une forte douleur ressentie au delà de 45°C.

Les températures sont montrées dans les graphiques ci dessous (fig. 2.25).

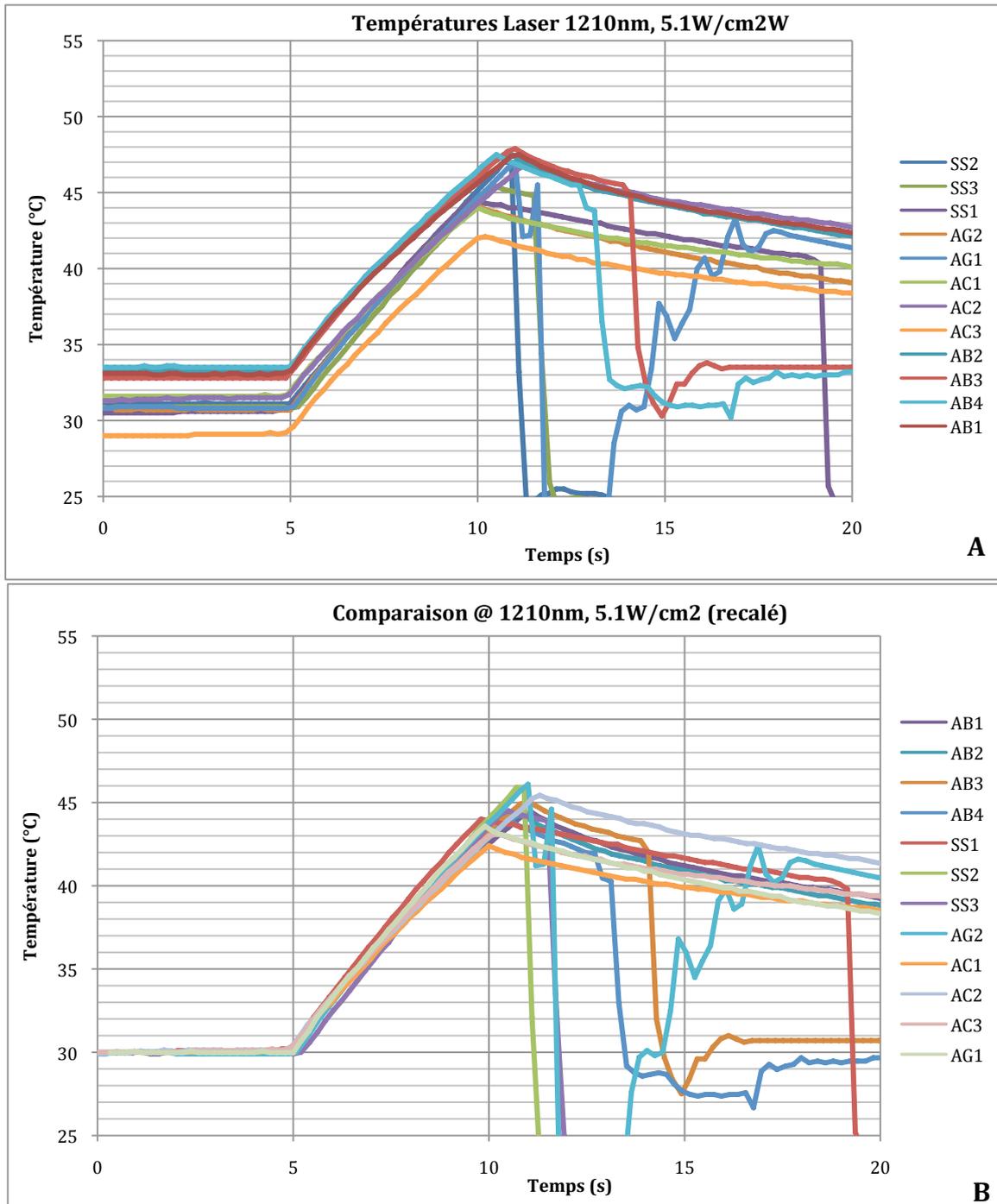


Figure 2.25 : Le graphique A montre toutes les mesures qui ont été faites sur différents types de peau. La vitesse d'échauffement (pente) semble relativement constante. Le graphique B reprend les mêmes mesures que précédemment sauf qu'un offset est rajouté afin que toutes les températures initiales soient égales à 30°C. Les courbes sont superposables

La température cible n'est pas toujours atteinte (tir arrêté à cause de la douleur). Il est donc réalisé le même type d'essai en refroidissant artificiellement la peau avant le tir laser avec un sachet de glace afin de diminuer la température cutanée initiale. Le tir a alors pu être réalisé entièrement (10

secondes). De la même manière que dans l'expérience précédente. Lorsque les températures initiales étaient considérées égales, l'échauffement était le même (fig. 2.26).

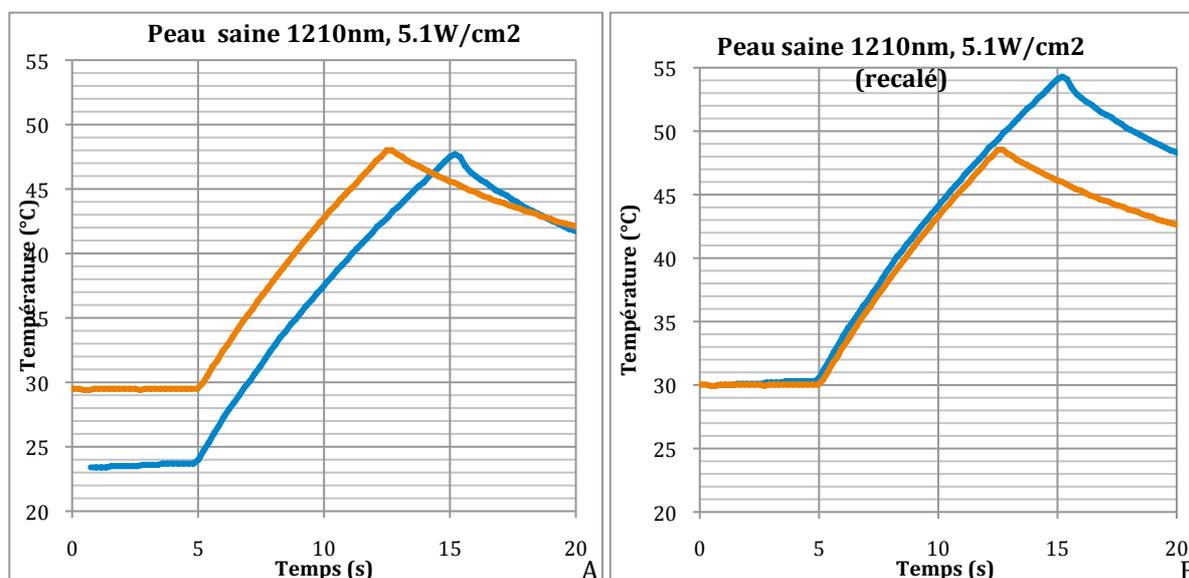


Figure 2.26 : A. La courbe orange a été obtenue lors d'un tir sur une peau à température normale (29.5°C). La courbe bleue a été obtenue sur la même zone de peau après l'avoir refroidie artificiellement.
 B. Un offset est rajouté aux deux courbes afin que les températures initiales soient égales à 30°C. Les courbes sont superposables

Le tir complet permet alors de définir une courbe de référence (en noir dans le graphique ci-dessous (fig. 2.27). Celle-ci représente l'échauffement moyen d'une peau soumise au rayonnement laser de l'EkkyLite 1210, 4W, 5,1W/cm², pendant 10 secondes. La température atteinte serait alors de 53°C (température initiale de 30°C).

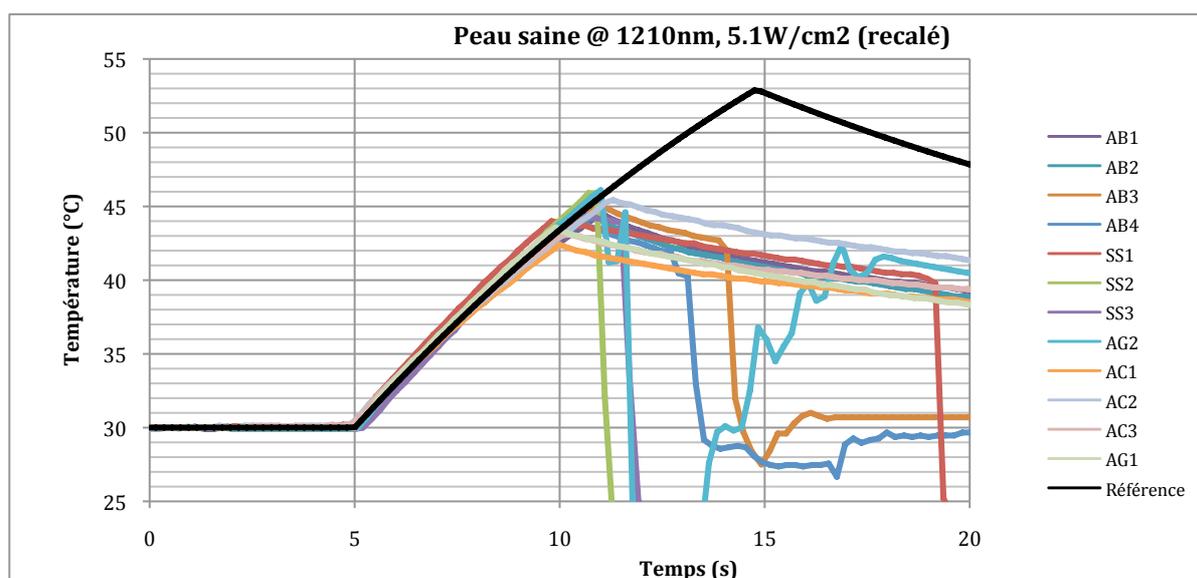


Figure 2.27

2.6.3. DEFINITION DE LA TEMPERATURE CIBLE

La stimulation de la production de HSP (principe du traitement LASH) est un phénomène lié à la température. D'après la littérature la production de HSP est stimulée à partir de 45°C (30-32).

Par ailleurs, la brûlure de la peau doit être évitée en restant en dessous de 55°C. 53°C semblait donc être une bonne température cible, permettant d'éviter la brûlure et maximisant la production des HSP. La courbe de référence qui a été définie montre que pour une peau initialement à 30°C, un tir de 10 secondes permet d'atteindre une température de 53°C avec un laser 1210 nm puissance 4W, irradiance 5,1W/cm².

2.6.4. DETERMINATION DU TEMPS DE TIR

Les essais précédents ont montrés que la température initiale avait une influence sur la température maximale atteinte en fin de traitement. Les paramètres de traitement doivent donc être adaptés en fonction de cette température initiale.

La courbe ci-dessous (Fig. 2.28) reprend la phase de montée en température de la courbe de référence :

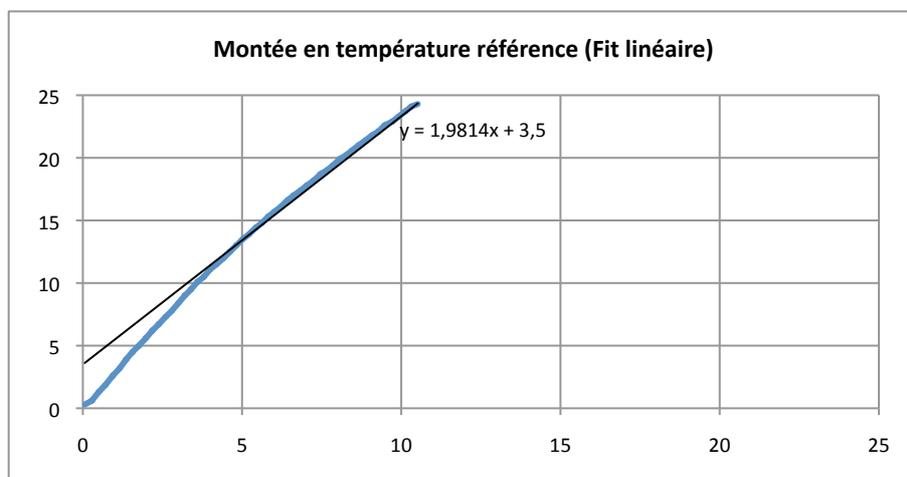


Figure 2.28 : $\Delta T = 1.91 t(s) + 3,5$

La variation de température entre 5 et 10 secondes de tir est approximé à une droite d'équation

Par cette équation, il sera possible de calculer un temps de tir en fonction de la température initiale et de la température cible :

$$\text{Temps de tir} = \frac{(T^\circ \text{ cible} - T^\circ \text{ initiale}) - 3,5}{1,98} \quad [A]$$

Le graphique ci-dessous montre les courbes typiques qui seraient obtenues en implémentant l'équation de calcul du temps de tir [A] dans un laser 1210. Pour ce graphique la température cible est de 53°C (fig. 2.29).

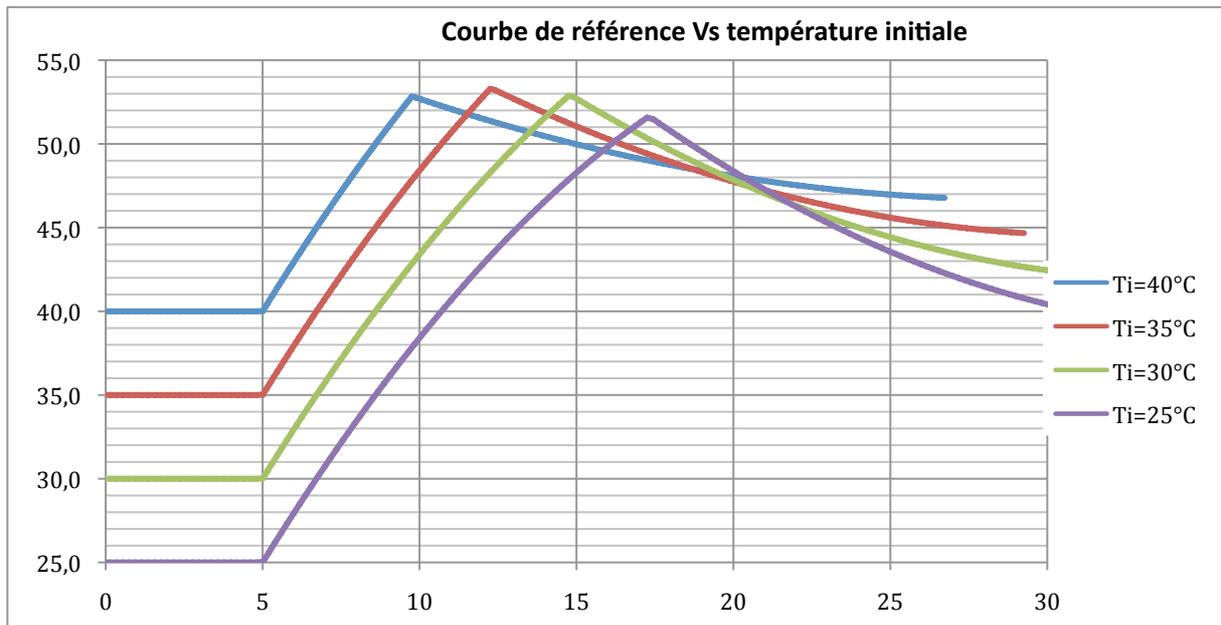


Figure 2.29: courbes de températures calculées grâce à l'équation [A]

L'équation [A] permet donc bien d'ajuster le temps de tir en fonction de la température initiale pour atteindre toujours la même température finale (53°C +/-1.5°C).

Température initiale (°C)	Temps de tir (s)	Température finale (°C)
25	12.4	51.6
30	9.8	52.8
35	7.3	53.3
40	4.8	52.8

Table 2.2

Il sera donc nécessaire de modifier le temps de tir en fonction de la température initiale superficielle de la peau. Lorsque la température initiale sera de 30°C, le temps de tir sera donc de 10 secondes (9,8s), et la fluence de 51J/cm² (5.1*9.8). Lorsque la température initiale sera de 25°C, le temps de tir sera de 13 secondes (12.4s), et la fluence d'environ 65J/cm² (5.1*13).

2.6.5 INFLUENCE DU SANG

Des tirs de laser 1210 nm, 5.1W/cm², pendant 10 secondes ont été réalisés sur des pieds de porc (Fig.2.30). Deux types de tirs ont été réalisés :

- Tir sur peau saine
- Tir sur peau recouverte d'une pellicule de sang de mouton défibriné

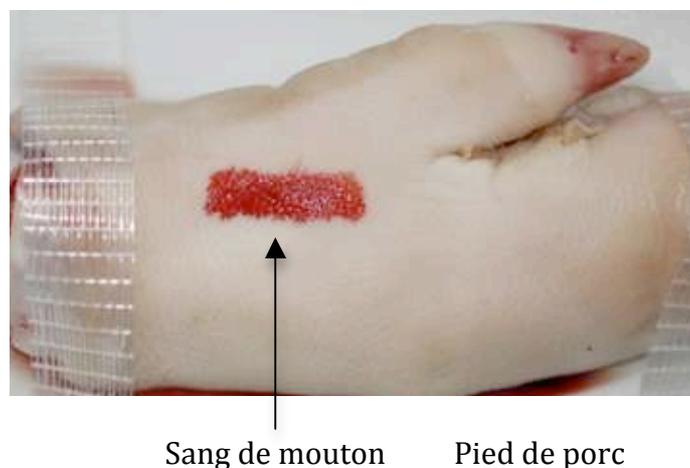


Figure 2.30

Les mesures sont les suivantes (Fig.2.31) :

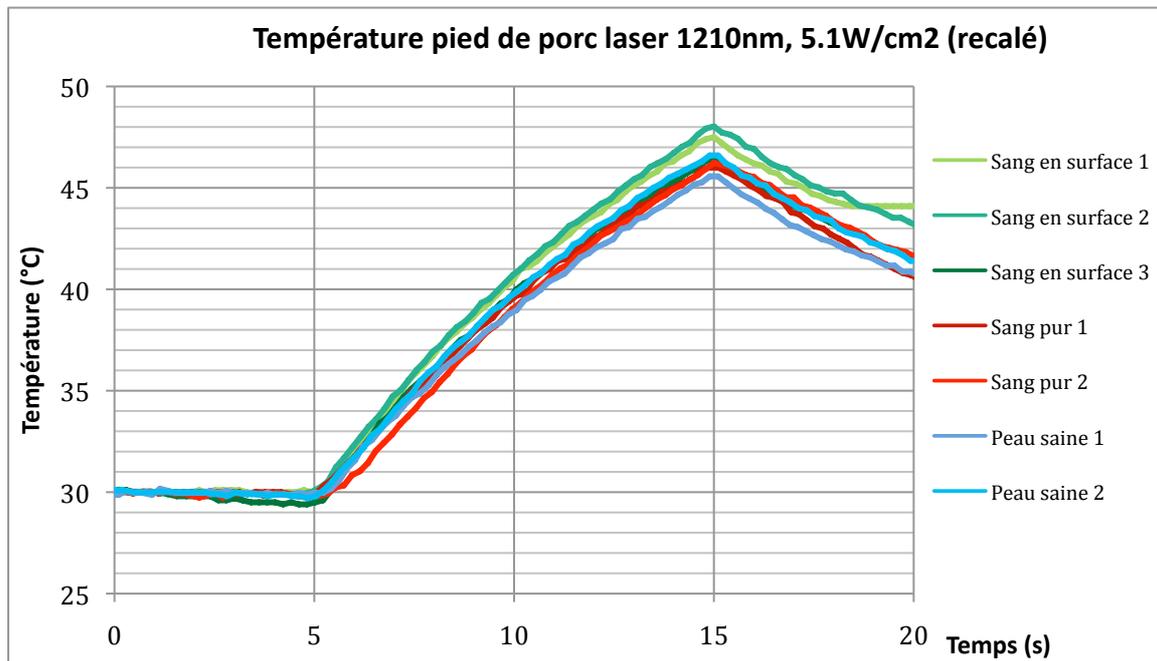


Figure 2.31 : Températures mesurées sur pied de porc en présence de sang, sans sang et sur sang pur. Un offset a été rajouté afin que toutes les températures initiales soient égales à 30°C

En conclusion, Le sang augmente l'échauffement créé par le laser de moins de 2°C. Son influence sur le traitement laser 1210 est donc limitée. Toutefois il sera préférable d'éviter la présence de sang lors du traitement laser pour garantir une efficacité maximum.

2.6.6. CONCLUSION

En tenant compte de toutes les études que nous avons réalisées, nous avons choisi d'utiliser les paramètres suivant pour notre étude sur les cicatrices chéloïdes :

- Longueur d'onde : 1210 nm
- Puissance : 4W
- Surface : 18.9 x 3.7 mm²
- Irradiance : 5,1 W/cm²

- Durée de tir : entre 10 et 13 secondes (en fonction de la température initiale)
- Fluence : entre 50 et 61 J/cm².

2.7. LE LASER DIODE 1210 NM (SYSTEME EKKYLITE™)

A partir des paramètres définis précédemment, il a été développé par la société EKKYO, un laser-diode 1210 nm appelé système EkkyLite™.

Ce système est constitué d'un appareil laser autonome : pièce à main, une bandelette de sécurité et d'un manchon (Fig.2.32).



Figure 2.32 : Laser EkkyLite™

La pièce à main est basée sur l'utilisation d'un module laser permettant d'émettre un faisceau de lumière cohérente à 1210nm +/- 10 nm. Le module laser est constitué d'une diode laser et d'un ensemble optique permettant d'obtenir un faisceau de profil Flat-Top de 18.9 x 3.7 mm (fig.2.33). Ce type de profil permet d'atteindre une densité de puissance constante sur toute la section transverse du faisceau.

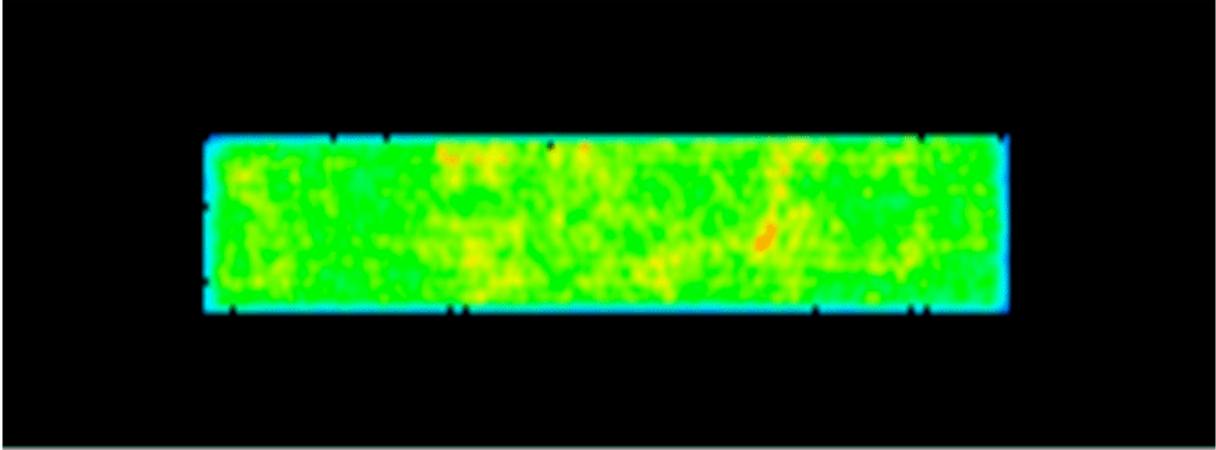


Figure 2.33 : Profil du spot rectangulaire 18.9 x 3.7 mm²

Le système Ekkylite™ comporte une batterie servant à alimenter le laser (2.4Ah ; 8.4V) ainsi que l'ensemble de l'électronique de l'appareil. Il comporte l'ensemble des fonctions permettant le paramétrage du laser et le fonctionnement sécurité du système.

Parmi ces fonctions de sécurité, le système Ekkylite™ incorpore un pyromètre qui surveille l'élévation de la température à la surface de la peau lors du traitement laser. En cas d'élévation anormale de la température ou lorsque la température de la peau a atteint 53°C, le pyromètre stoppe le tir et le laser s'arrête automatiquement.

Le pyromètre mesure la température cutanée superficielle initiale et calcule la durée théorique de tir nécessaire pour atteindre 53°C. La durée du tir ne sera donc pas constante.

Un système anti-bourrelet parti intégrante au système assure une distance de sécurité entre la fenêtre de tir laser et la surface de la peau.

Le système Ekkylite™ ne pas être utilisé sans bandelette de sécurité. Celles-ci contiennent des puces électroniques RFID espacées de 20 mm qui sont détectées par le laser lorsque celui-ci se trouve quasiment en contact avec la bandelette. La détection d'une puce autorise alors le tir laser. Le

praticien n'a aucun réglage à faire. Les bandelettes de sécurité ont des tailles différentes et sont conditionnées de manière unitaires, stériles et à usage unique.

Le port de lunettes de protection oculaire (adéquates pour la longueur d'onde 1210 nm) est obligatoire (Fig. 2.34).



Figure 2.34 : Utilisation per opératoire

Ce dispositif médical a obtenu le marquage CE en juin 2010.

2.8. REFERENCES

1. Capon A, Souil E, Gauthier B, Sumian C, Bachelet M, Buys B, et al. Laser assisted skin closure (LASC) by using a 815-nm diode-laser system accelerates and improves wound healing. *Lasers Surg Med.* 2001;28(2):168-75.
2. Capon A, Iarmarcovai G, Gonnelli D, Degardin N, Magalon G, Mordon S. Scar prevention using Laser-Assisted Skin Healing (LASH) in plastic surgery. *Aesthetic Plast Surg.* 2010 Aug;34(4):438-46.
3. Capon A, Mordon S. Can thermal lasers promote skin wound healing? *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(1):1-12.
4. Capon AC, Gosse AR, Iarmarcovai GN, Cornil AH, Mordon SR. Scar prevention by laser-assisted scar healing (LASH): a pilot study using an 810-nm diode-laser system. *Lasers Surg Med.* 2008 Sep;40(7):443-5.
5. Leclere FM, Duquennoy-Martinot V, Schoofs M, Buys B, Mordon S. [Thirty years of laser-assisted microvascular anastomosis (LAMA): what are the clinical perspectives?]. *Neurochirurgie.* 2011 Feb;57(1):1-8.
6. Abergel RP, Meeker CA, Dwyer RM, Lesavoy MA, Uitto J. Nonthermal effects of ND:YAG laser on biological functions of human skin fibroblasts in culture. *Lasers Surg Med.* 1984;3(4):279-84.
7. Martinot VL, Mitchell VA, Mordon SR, Schoofs M, Pellerin PN, Brunetaud JM. Sixty argon laser-assisted anastomoses in rats: macroscopic and histological studies. *Microsurgery.* 1995;16(12):803-7.
8. Alster TS, West TB. Treatment of scars: a review. *Ann Plast Surg.* 1997 Oct;39(4):418-32.
9. Aarabi S, Bhatt KA, Shi Y, Paterno J, Chang EI, Loh SA, et al. Mechanical load initiates hypertrophic scar formation through decreased cellular apoptosis. *FASEB J.* 2007 Oct;21(12):3250-61.
10. Souil E, Capon A, Mordon S, Dinh-Xuan AT, Polla BS, Bachelet M. Treatment with 815-nm diode laser induces long-lasting expression of 72-kDa heat shock protein in normal rat skin. *Br J Dermatol.* 2001 Feb;144(2):260-6.
11. Capon A. thèse. 2001.
12. Dallon JC, Sherratt JA, Maini PK. Modeling the effects of transforming growth factor-beta on extracellular matrix alignment in dermal wound repair. *Wound Repair Regen.* 2001 Jul-Aug;9(4):278-86.
13. Shah M, Foreman DM, Ferguson MW. Neutralisation of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 or exogenous addition of TGF-beta 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring. *J Cell Sci.* 1995 Mar;108 (Pt 3):985-1002.

14. Shah M, Foreman DM, Ferguson MW. Neutralising antibody to TGF-beta 1,2 reduces cutaneous scarring in adult rodents. *J Cell Sci.* 1994 May;107 (Pt 5):1137-57.
15. Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs FD, Ramelet AA, Shakespeare PG, et al. International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg.* 2002 Aug;110(2):560-71.
16. Fournier N. Ultrastructural changes elicited by laser-assisted skin healing using an 810-nm diode-laser system. *Lasers in surgery and médecine.* 2009;29th Annual meeting of the american society for laser Medicine and surgery.
17. Wolfram D, Tzankov A, Pulzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids--a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg.* 2009 Feb;35(2):171-81.
18. Friedman DW, Boyd CD, Mackenzie JW, Norton P, Olson RM, Deak SB. Regulation of collagen gene expression in keloids and hypertrophic scars. *J Surg Res.* 1993 Aug;55(2):214-22.
19. Uitto J, Perejda AJ, Abergel RP, Chu ML, Ramirez F. Altered steady-state ratio of type I/III procollagen mRNAs correlates with selectively increased type I procollagen biosynthesis in cultured keloid fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985 Sep;82(17):5935-9.
20. David-Raoudi M, Tranchepain F, Deschrevel B, Vincent JC, Bogdanowicz P, Boumediene K, et al. Differential effects of hyaluronan and its fragments on fibroblasts: relation to wound healing. *Wound Repair Regen.* 2008 Mar-Apr;16(2):274-87.
21. Cuttle L, Nataatmadja M, Fraser JF, Kempf M, Kimble RM, Hayes MT. Collagen in the scarless fetal skin wound: detection with picrosirius-polarization. *Wound Repair Regen.* 2005 Mar-Apr;13(2):198-204.
22. Della volpe C. La peau. Thèse. 2007.
23. Oshiro T. Laser Treatment for nevi. *Medical Laser Research.* 1980.
24. Mordon S. Action thermique des lasers. *Encyclopédie des lasers en medecine et en chirurgie : bases physiques et prncipes fondamentaux.* 1995:199-214.
25. Marchesini R, Clemente C, Pignoli E, Brambilla M. Optical properties of in vitro epidermis and their possible relationship with optical properties of in vivo skin. *J Photochem Photobiol B.* 1992 Oct 30;16(2):127-40.
26. Treweek SP, Barbenel JC. Direct measurement of the optical properties of human breast skin. *Med Biol Eng Comput.* 1996 Jul;34(4):285-9.
27. Nickell S, Hermann M, Essenpreis M, Farrell TJ, Kramer U, Patterson MS. Anisotropy of light propagation in human skin. *Phys Med Biol.* 2000 Oct;45(10):2873-86.
28. Troy TL, Thennadil SN. Optical properties of human skin in the near infrared wavelength range of 1000 to 2200 nm. *J Biomed Opt.* 2001 Apr;6(2):167-76.

29. Leclere FM, Magalon G, Philandrianos C, Unglaub F, Servell P, Mordon S. Prospective ex-vivo study on thermal effects in human skin phototypes II, IV and VI: a comparison between the 808, 1064, 1210 and 1320-nm diode laser. *J Cosmet Laser Ther.* 2012 Feb;14(1):7-13.
30. Mordon S. *Lasers thérapeutiques : bases fondamentales.* EMC. 2006.
31. Kruse DE, Mackanos MA, O'Connell-Rodwell CE, Contag CH, Ferrara KW. Short-duration-focused ultrasound stimulation of Hsp70 expression in vivo. *Phys Med Biol.* 2008 Jul 7;53(13):3641-60.
32. Desmettre T, Maurage CA, Mordon S. Heat shock protein hyperexpression on chorioretinal layers after transpupillary thermotherapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001 Nov;42(12):2976-80.

CHAPITRE 3

ETUDE ANIMALE

3.1. INTRODUCTION

Il a été développé un laser diode 1210nm appelé système EkkyLite™, qui permet d'augmenter la température cutanée jusqu'à 53°C (chapitres 2.5, 2.6 et 2.7). Nous pensons que l'utilisation de ce laser en post opératoire immédiat pourrait améliorer la cicatrisation au même titre que le laser 810nm qui a déjà prouvé son efficacité. En effet, par l'élévation de température, le laser 810nm permet de stimuler les protéine de choc thermique HSP70 et de modifier la synthèse de facteurs de croissance dont en particulier les TGFβ (1-3) (chapitre 2.3). Or la cicatrice chéloïde est une pathologie de la cicatrisation cutanée liée en grande partie à une hypersensibilité des récepteurs du TGFβ (4, 5) (chapitre 1.3.4). Nous pensons donc que le laser 1210nm pourrait avoir un effet bénéfique sur les cicatrices chéloïdes. L'effet pourrait être simplement préventif, après une incision chirurgicale, pour éviter l'apparition d'une cicatrice chéloïde chez un sujet à risque (prévention primaire), mais aussi curatif après une exérèse de cicatrice chéloïde, pour éviter la récurrence (prévention secondaire).

Avant de pouvoir tester ce laser chez l'homme, nous avons réalisé une étude chez l'animal.

L'objectif de cette étude expérimentale était de vérifier cliniquement et histologiquement l'effet du laser thermique 1210nm sur une cicatrice chéloïde, afin d'en déceler les éventuels effets indésirables.

3.2. MISE AU POINT D'UN MODELE ANIMAL DE CICATRICE CHELOIDE

3.2.1 INTRODUCTION

Plusieurs modèles de cicatrice chéloïde ont été décrits chez la souris (6-10), le rat (10) et le hamster (11). La majorité consiste en la greffe d'un fragment dermique de cicatrice chéloïde humaine glissé dans une poche sous cutanée ou sous muqueuse de l'animal. Ces modèles permettent de tester des traitements administrés par voie générale (Per os, intraveineuse, intramusculaire, ...) et par injection directe dans la cicatrice (12, 13), mais ils ne permettent pas l'étude des traitements locaux nécessitant un accès direct à la lésion comme le laser.

Afin de pouvoir tester le laser 1210nm chez l'animal, nous avons eu l'idée de greffer un fragment de CC humaine comprenant le derme et l'épiderme comme on grefferait une peau totale au sein d'une perte de substance cutanée chez la souris nude (14-17).

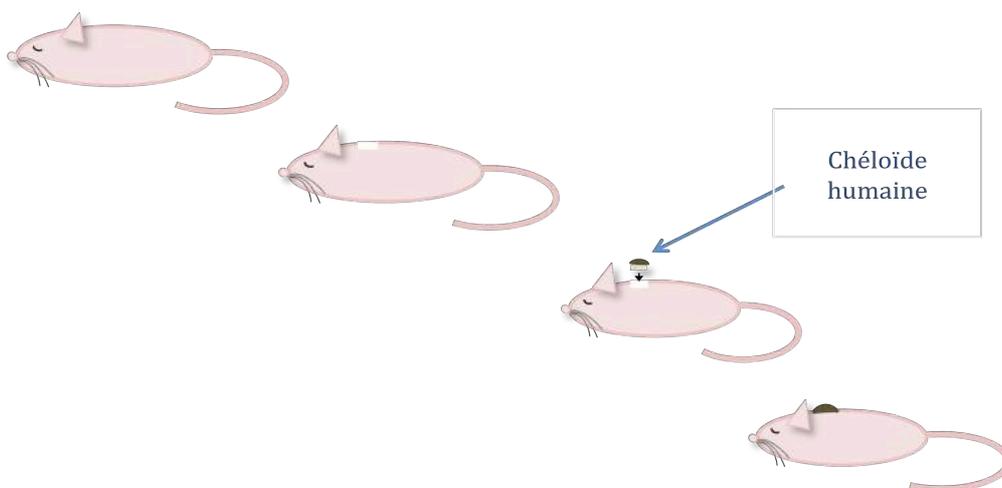


Figure 3-1 : schéma de principe du modèle de greffe

3.2.2. ETAPES PRELIMINAIRES

Nous avons dans un premier temps réalisé des xéngreffes de peau humaine chez la souris nude afin de nous familiariser avec cette technique (anesthésie, technique opératoire, pansements, etc...). Pour cette étape, la peau était issue de dons de résidus opératoires après abdominoplasties. La cicatrisation de la greffe a été obtenue en 7 jours (fig.3.3).

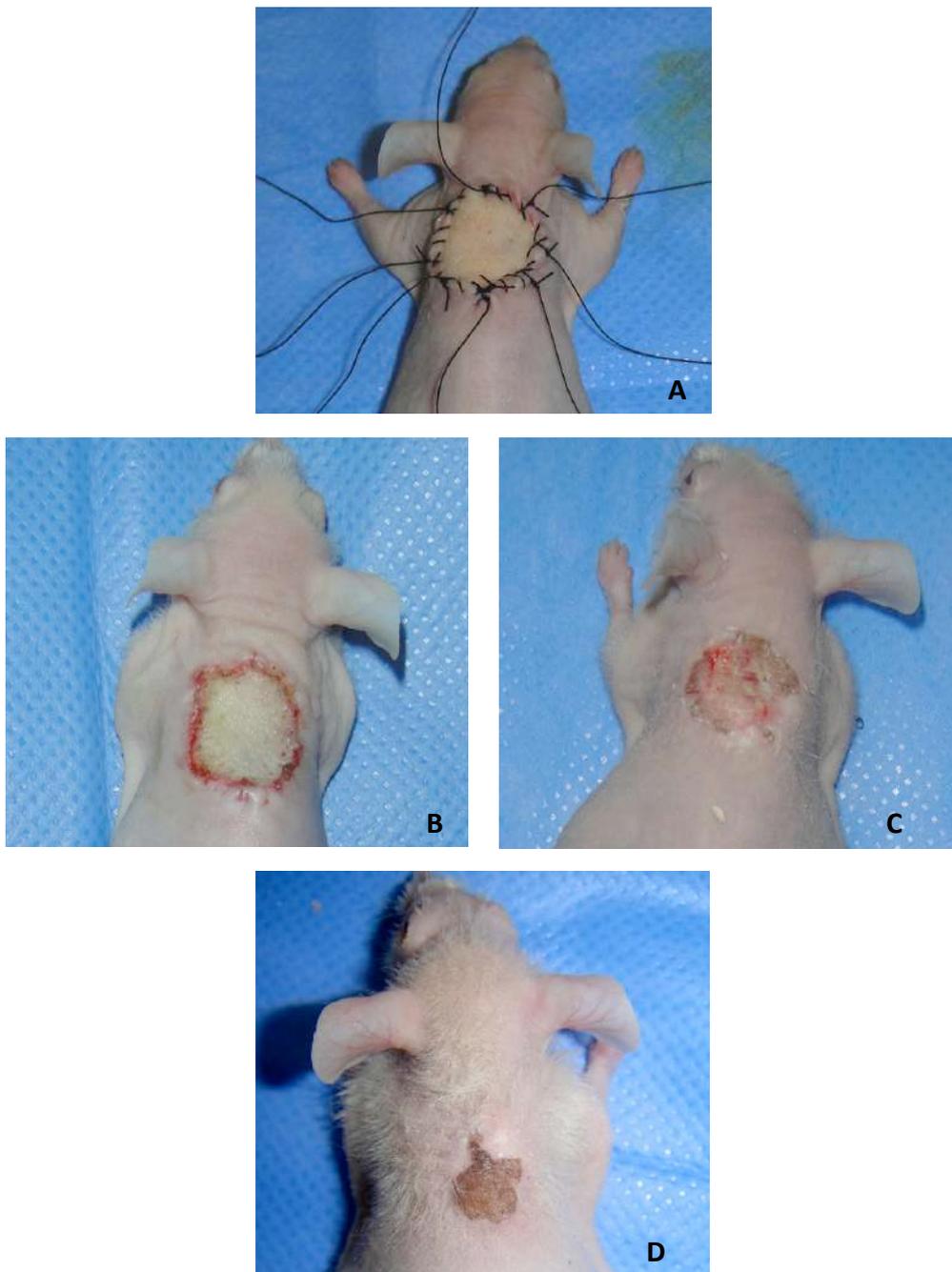


Figure 3.2 : Greffe de peau humaine chez la souris nude. A. J0. B. 7 jours. C. 1 mois. D. 2 mois

L'analyse anatomopathologique a permis de confirmer l'intégration de la greffe (Fig.3.3).

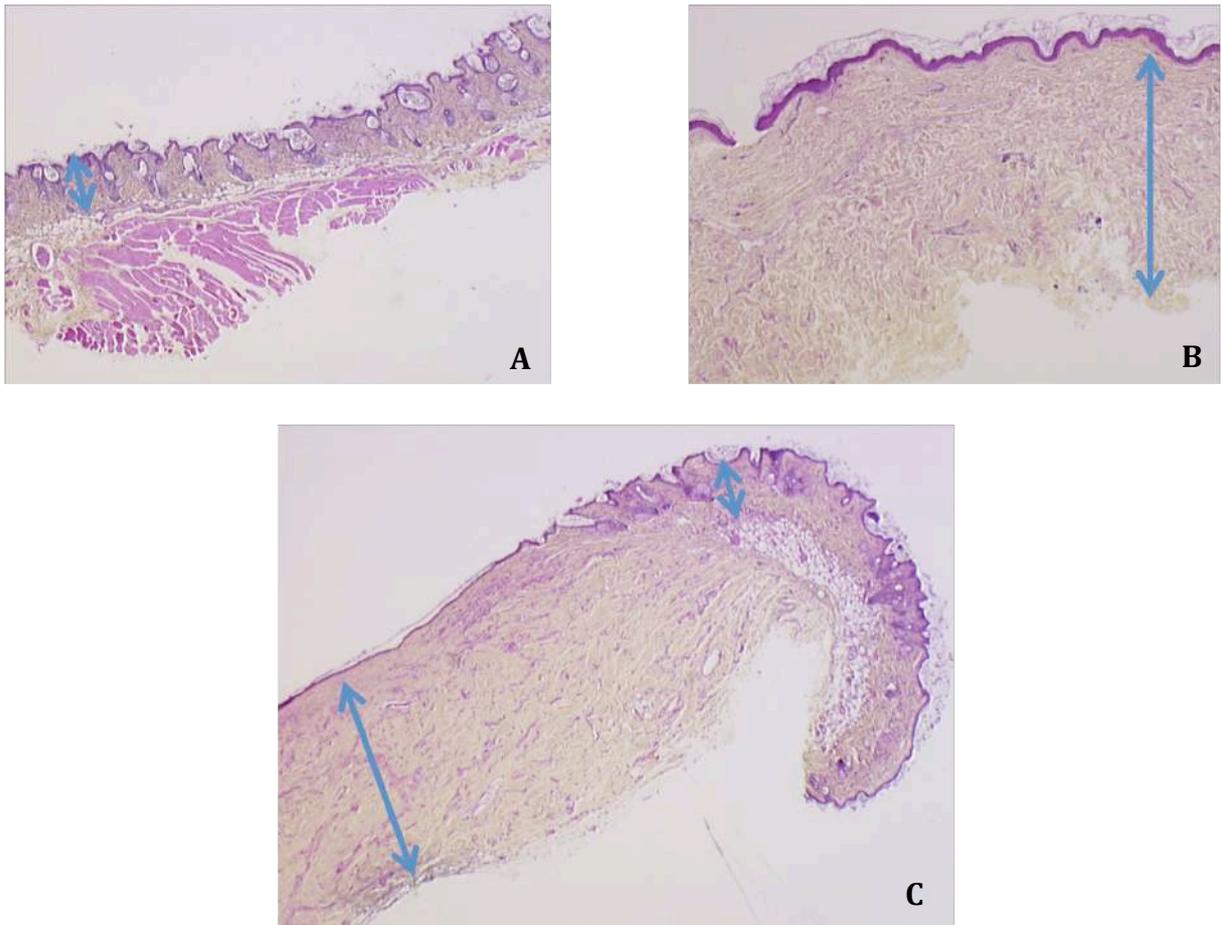
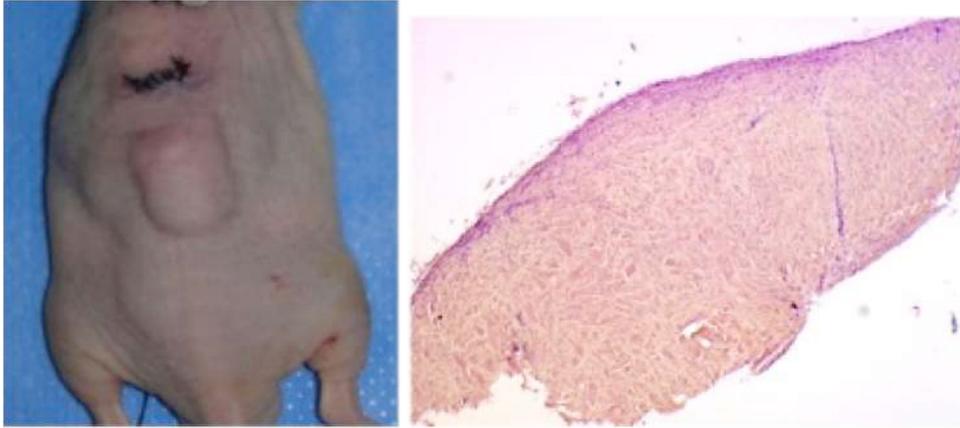


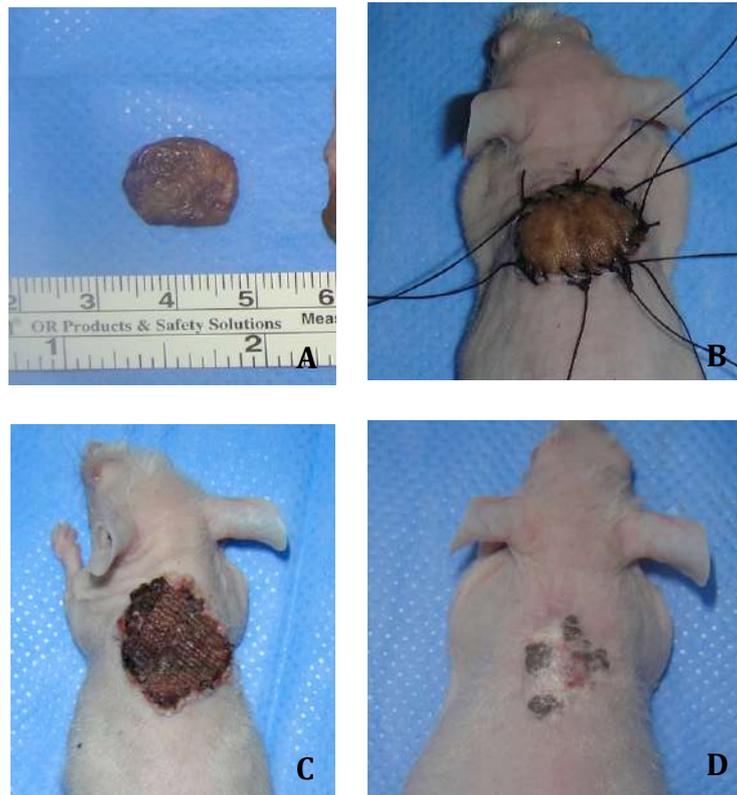
Figure 3.3 : Lames histologiques coloration HES x 5. Les flèches représentent le derme.
A. Peau de souris. B. Peau humaine. C. Greffe de peau humaine chez la souris

Dans un deuxième temps, nous avons réalisé des greffes de cicatrices chéloïdes humaines en implantant uniquement le derme malade dans une poche sous cutané comme décrit par Sheltar et al (6), Kischer et al. (8) et Estrem (7) dans les années 80. Une analyse anatomopathologique (inclusion en paraffine, coloration HES) à 1 mois a permis de confirmer la vascularisation du greffon et la présence d'amas de collagène hyalin signant la chéloïde (fig. 3.4).



*Figure 3.4 : Aspect macroscopique : le relief du greffon est visible sous la peau de la souris
Aspect microscopique (x 5) Coloration HES à un mois : Présence d'amas de collagène hyalin*

Dans un troisième temps, nous avons réalisé des greffes de cicatrices chéloïdes de fine épaisseur (2 millimètre) de 1.5 centimètres de diamètre comprenant l'épiderme et une fine couche de derme (Fig 3.5).



*Figure 3.5 : Greffe de cicatrice chéloïde humaine de 1.5 cm de diamètre et 2 mm d'épaisseur
A. Greffon. B. Aspect à J0. C. Aspect à J7. D. Aspect à 2 mois*

Puis nous avons progressivement diminué le diamètre et augmenté l'épaisseur du greffon jusqu'à 6 millimètres, afin de greffer une portion plus importante de derme réticulaire malade. Pour cette étape, 10 souris nues ont été greffées (Fig.3.6).

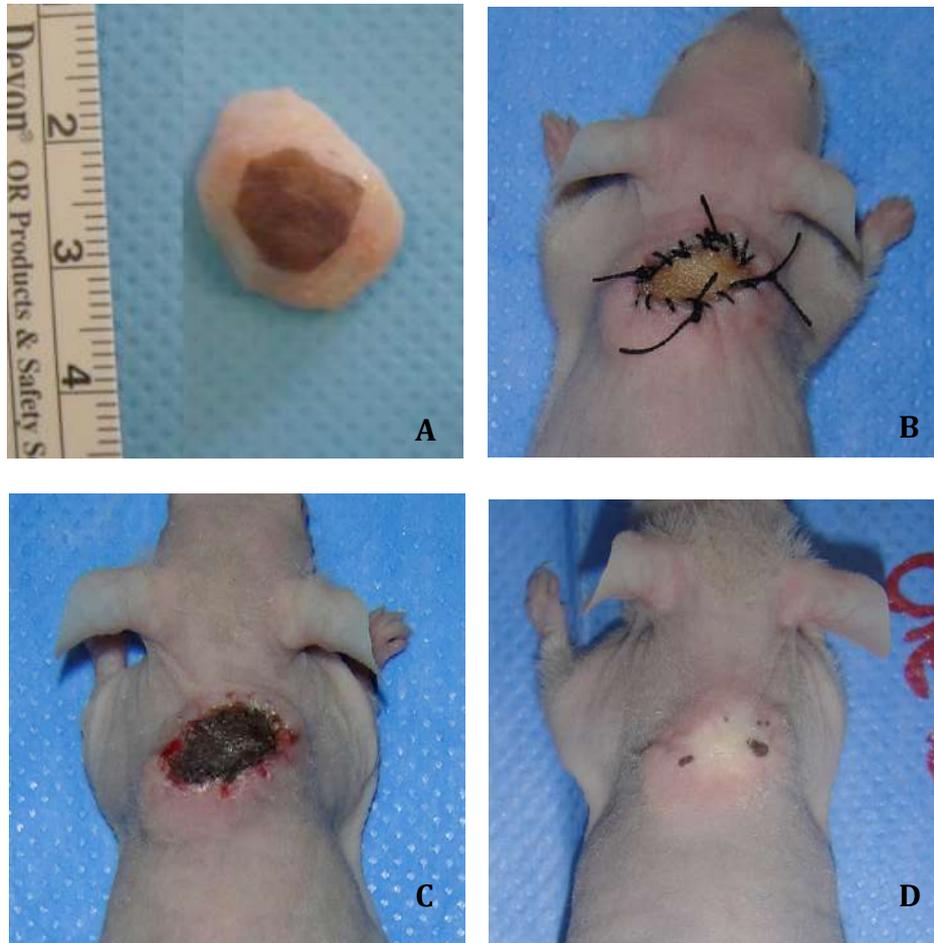
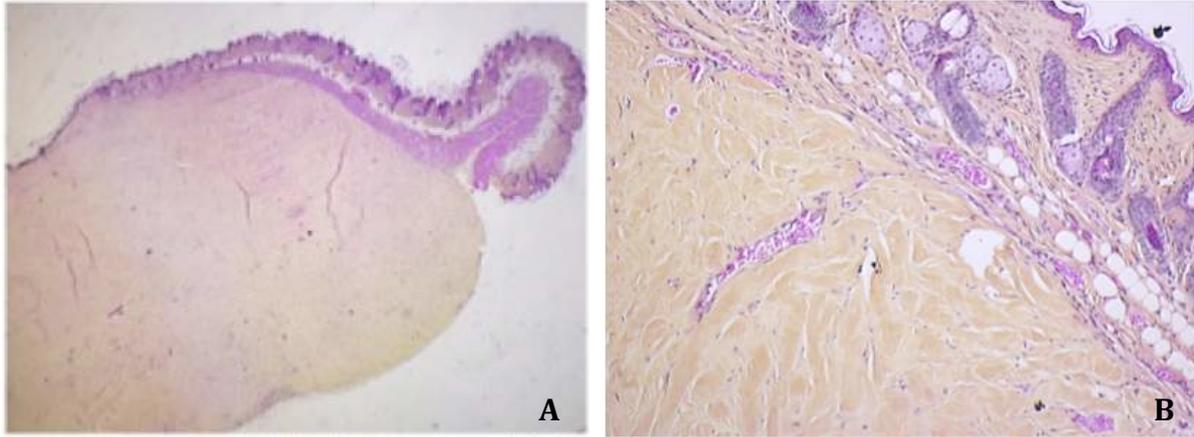


Figure 3.6 : A. Grefon de 1.5 cm de diamètre et de 6 mm d'épaisseur. B. Aspect une fois le greffon implanté sur le dos de la souris. C. J7. D. 2 mois

Nous avons évalué la vitalité et la cicatrisation des greffons, et nous avons réalisé une étude anatomopathologique (inclusion en paraffine, coloration HES) à 1 mois et à 2 mois qui nous a confirmé la bonne intégration et la revascularisation des greffons ainsi que la présence d'amas de collagène hyalin spécifiques des cicatrices chéloïdes (Fig. 3.7).



*Figure 3.7 : Coupe histologique coloration HES, grossissement x 1.5 (A) et x 10 (B)
On observe le greffon bien intégré sans signe de rejet
On note la présence d'amas de collagène hyalin confirmant le caractère chéloïde*

3.2.3. STANDARDISATION DU MODELE

3.2.3.1 Matériels et méthodes

40 souris femelles homozygotes (nu/nu) âgées de 4 semaines (Charles River Animal Supplier, Wilmington, Mass) ont été utilisées pour cette étude. Elles ont été gardées dans un environnement stérile.

Les chéloïdes humaines utilisées étaient des résidus opératoires de patients ayant bénéficiés d'exérèse intra-chéloïdienne.

- Donneur 1 : patient de 30 ans, ayant un phototype IV, présentant une cicatrice chéloïde du sternum apparue sur des lésions cutanées surinfectées (kystes sébacées)
- Donneur 2 : Patient de 25 ans, de phototype V, présentant une cicatrice chéloïde rétro-auriculaire survenue après une chirurgie des oreilles décollées (fig.3.8). Chéloïde ayant déjà récidivé après résection.
- Donneur 3 : Cicatrice chéloïde du bras survenue sur une cicatrice de brûlure du 2^{ème} degré profond chez un patient de 22 ans de phototype IV
- Donneur 4 : Cicatrice chéloïde de l'épaule apparue spontanément sur des lésions cutanées surinfectées (kystes sébacées) chez un patient de 32 ans de phototype IV
- Donneur 5 : Cicatrice chéloïde rétro-auriculaire survenue après une chirurgie pour des oreilles décollées. Patient de 19 ans de phototype V.

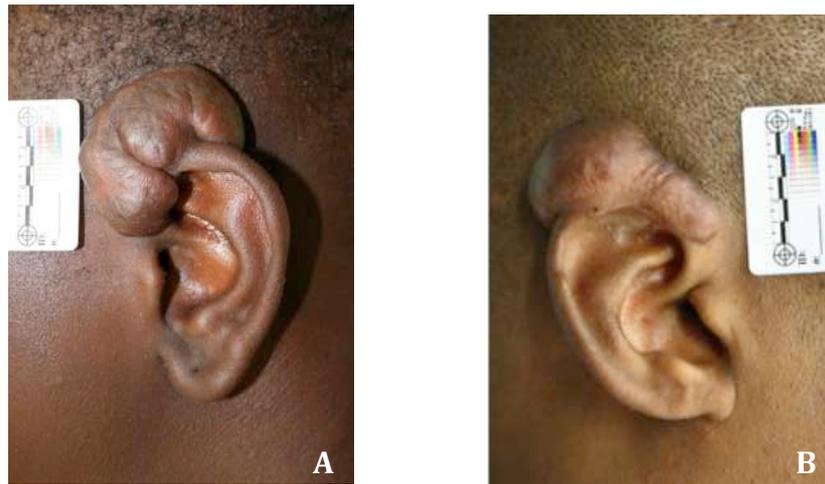


Figure 3.8 : Donneur 2 (A) et Donneur 5 (B)

Les tissus ont été conservés dans une solution stérile de NaCl 0,09% avec 80 mg de rifampicine. Le délai entre la récupération du tissu et l'implantation chez la souris était inférieur à 24 heures.

Les chéloïdes ont été coupées en plusieurs fragments cylindriques de 8 mm de diamètre à l'aide d'un punch. L'épaisseur était de 4 à 5 millimètres, comprenant l'épiderme, le derme papillaire et le derme réticulaire (fig. 3.9).



Figure 3.9 : Le greffon

L'anesthésie des souris était réalisée par l'injection de pentobarbital intra péritonéal. Une résection cutanée d'environ 50mm² était réalisée sur le dos de chaque souris aux ciseaux, puis un greffon était implanté dans la perte de substance cutanée et suturée par 4 points de fil mono-filament non résorbable décimal 0,7 (figure 3.10). Il n'a pas été réalisé de pansement. Chaque souris portait un greffon. Chaque chéloïde issue d'un donneur a été greffée chez 8 souris. Il existait donc 5 groupes de 8 souris.

Les points ont été retirés après 28 jours.



Figure 3.10 : Implantation du greffon de cicatrice chéloïde

Observations macroscopiques

Toutes les semaines, toutes les souris ont été examinées à la recherche de signe d'infection ou de rejet du greffon, et afin d'évaluer la cicatrisation. Le greffon a été considéré comme intégré lorsque la cicatrisation cutanée était complète sans aucun signe de rejet ou d'infection.

Une observation visuelle du greffon et une palpation de celui-ci a ensuite été réalisée au 56^{ème} jour, au 84^{ème} et au 112^{ème} jour.

Evaluations microscopiques

Des biopsies issues des chéloïdes des 5 donneurs ont été réalisées le jour de la greffe.

Tous les 28 jours, deux souris issues des 5 groupes ont été euthanasiées afin de réaliser un prélèvement du greffon. Le prélèvement emportait le greffon dans sa totalité et la peau de la souris environnante. Les prélèvements ont été individuellement conservés dans une solution de 4% de formaldéhyde, puis inclus en paraffine, coupés et colorés au trichrome de Masson (TM) et à l'hématéine-éosine-safran (HES).

La lecture des lames a été réalisée par un pathologiste indépendant. L'architecture de la pièce a d'abord été observée dans sa globalité à faible grossissement, à la recherche de nodules de collagène, de l'épiderme en regard du greffon. A plus fort grossissement, nous avons recherché la présence de collagène hyalinisé pathognomonique de cicatrice chéloïde, des vaisseaux au sein du

greffon et des cellules (fibroblastes, cellules inflammatoires). L'architecture globale a été comparée à celle de la biopsie initiale des 5 donneurs afin de rechercher une évolution de la chéloïde. Le caractère hyalin du collagène était confirmé par la coloration au trichrome de Masson.

La présence de vaisseaux et de cellules au sein du greffon, sans nécrose, était considérée comme un signe de bonne intégration du greffon.

3.2.3.2. Résultats

Résultats macroscopiques (fig. 3.11)

Il n'y a eu aucun épisode d'infection ni aucun signe de rejet du greffon.

28 jours après la greffe, 26 souris étaient complètement cicatrisées, 14 présentait au niveau du greffon, une petite ulcération superficielle témoignant d'une probable épidermolyse.

35 jours après la greffe, tous les greffons étaient cicatrisés. Nous avons considéré que tous les greffons étaient intégrés.

Les greffons étaient parfaitement visibles et palpables jusqu'à la fin de l'étude (112 jours). Il n'y avait pas de diminution de surface, ni de volume du greffon visible ou palpable.

Résultats anatomopathologiques (fig. 3.12)

Biopsies des donneurs

L'analyse des biopsies des chéloïdes des 5 donneurs a montré quelques différences en termes d'abondance des amas de collagène hyalin. Ces amas étaient présents dans tous les cas, confirmant bien le diagnostic de cicatrice chéloïde. Les chéloïdes issues des donneurs 1, 2, 3 et 5 présentaient de nombreux amas de collagène en bandes caractéristiques des cicatrices chéloïdes, dont le caractère hyalin était confirmé par la coloration au trichrome de Masson. La chéloïde issue du donneur 4 présentait seulement quelques rares faisceaux de collagène hyalin. Dans tous les cas, l'épiderme sus-jacent et le derme papillaire étaient histologiquement normaux.

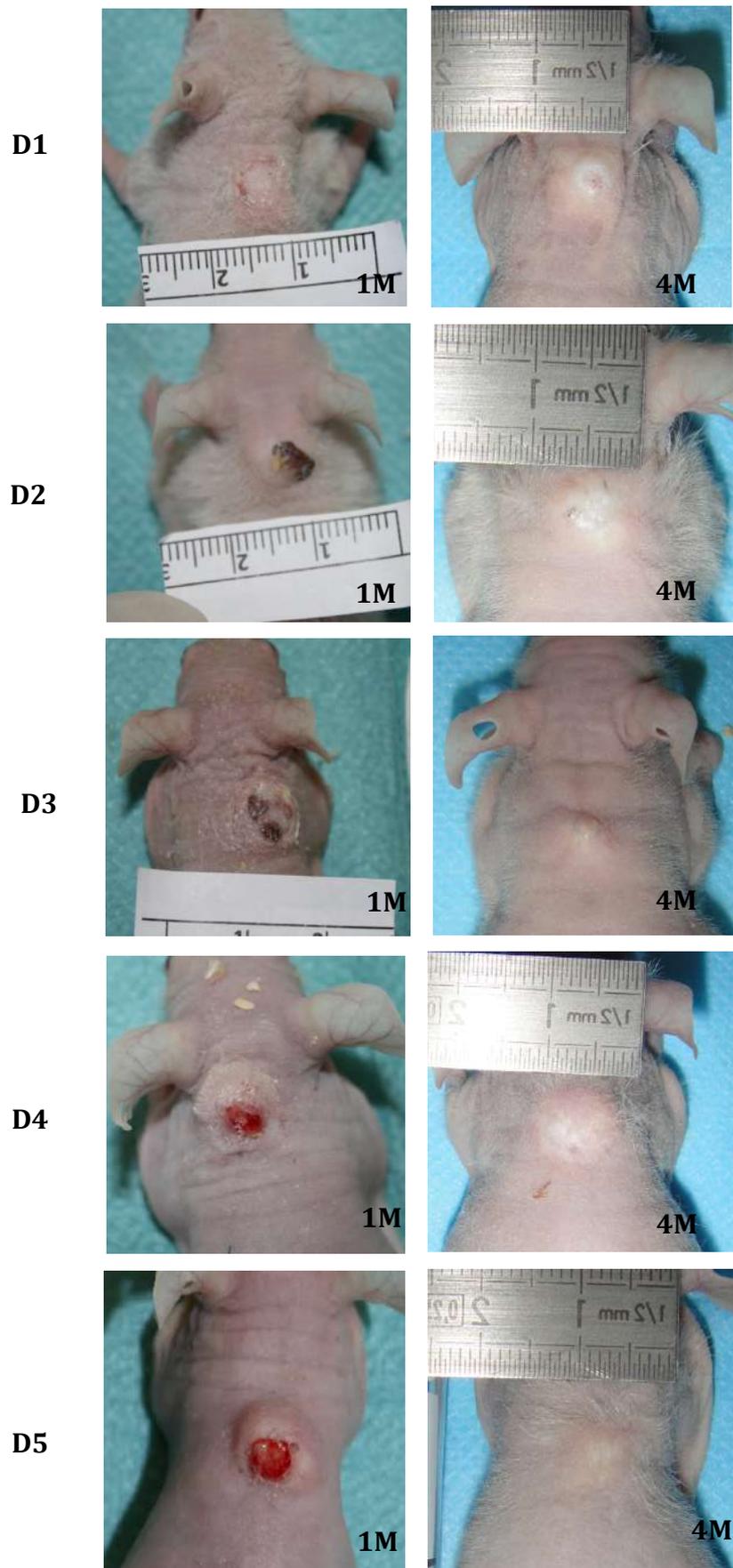


Figure 3.11 : Résultats macroscopiques à un mois et 4 mois, le greffon est toujours visible

Biopsies des greffons

Nous n'avons observé aucun cas de nécrose du greffon. Dans tous les cas, l'analyse des biopsies montrait, à faible grossissement, la présence d'un greffon entouré de peau saine de la souris.

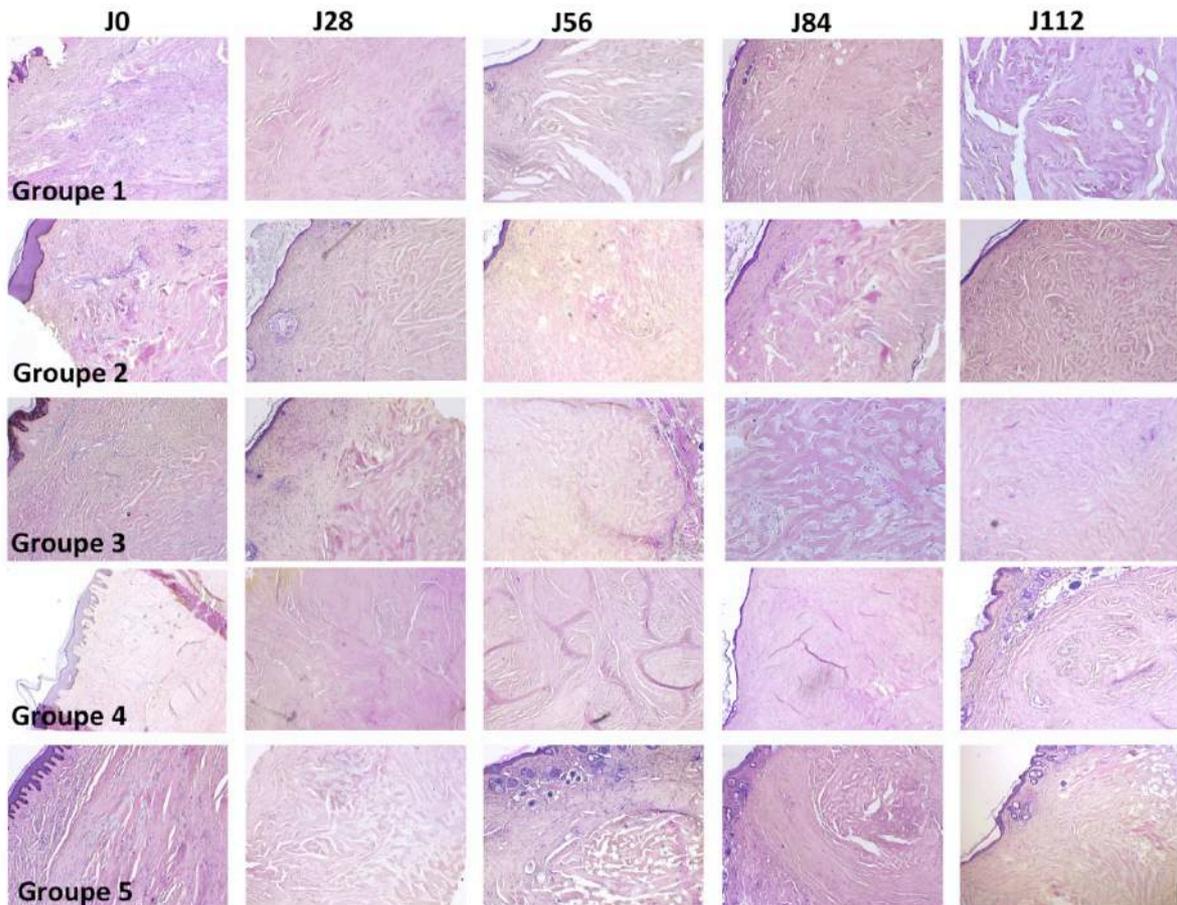


Figure 3.12 : Résultats microscopiques.

Les photographies des lames colorées à l'Hématéine-Eosine-Saffran en grossissement x5 sont représentées sur cette figure. De gauche à droite : image des chéloïdes des donneurs le jour du prélèvement (J0), image d'une biopsie des greffons à 1 mois (jour 28), 2 mois (jour 56), 3 mois (jour 84) et 4 mois (jour112). De haut en bas : images correspondant aux groupes 1, 2, 3, 4 et 5.

- Au 28^{ème} jour

A plus fort grossissement, nous avons observé, dans tous les cas, des amas de collagène hyalin confirmant le caractère chéloïde du greffon. Des cellules inflammatoires, des fibroblastes et des vaisseaux étaient observés dans le greffon dans tous les cas.

4 greffons présentait une ulcération à la surface du greffon, 6 greffons présentait un épiderme épais, dont l'architecture ressemblait à un épiderme humain immature, c'est à dire dont la membrane basale était rectiligne, et ne ressemblait pas à celui de la souris qui était très fin.

L'architecture des greffons ressemblait énormément à celle des donneurs (fig. 3.12). En effet, les greffons du groupe 4 avaient seulement quelques rares faisceaux de collagène hyalin, les greffons des groupes 1, 2, 3 et 5 présentaient de nombreux amas de collagène hyalin.

- Au 56^{ème} jour

Les observations étaient similaires à celles faites au 28^{ème} jour en tous points excepté au sujet de l'épiderme. En effet, un épiderme était bien présent dans tous les cas.

- Au 84^{ème} jour

Les amas de collagène hyalin étaient toujours présents et toujours en quantité semblable à celle du donneur, mais il y avait des différences par rapport aux observations précédentes. En effet, nous avons observé dans tous les cas une diminution d'abondance des cellules et des vaisseaux. Cette observation est subjective.

- Au 112^{ème} jour

La quantité de vaisseaux et de cellules était similaire à celle observée au 84^{ème} jour. En revanche, la quantité d'amas de collagène hyalin avait diminué chez les souris du groupe 4. Ce n'était pas le cas des souris des autres groupes.

3.2.3.3. Discussion

Le premier modèle animal de cicatrice chéloïde a été décrit pour la première fois en 1985 par Sheltar et al.(6). Les auteurs ont réalisé des greffes de fragments de chéloïde humaine implantées dans des poches sous cutanées chez des souris nudes. L'évaluation histologique réalisée après 60 jours

montrait un greffon sain avec une préservation des caractéristiques histologiques de la chéloïde. Les implants ont été suivis pendant 246 jours. Les auteurs concluaient que le moment idéal pour réaliser des expérimentations sur leur modèle était 16 jours après la greffe (8, 9). Un modèle analogue a été également décrit chez le rat (10).

Plusieurs études ont ainsi été publiées dans la littérature, toutes utilisant des fragments dermiques de chéloïdes humaines implantées dans des poches sous cutanées ou sous muqueuses (7, 9). Le problème est que la position sous cutanée du greffon ne permettait pas d'étudier les interactions épiderme-derme et ne permettait pas l'étude des traitements topiques et du laser.

Le seul modèle dont le greffon comprenait l'épiderme et le derme est celui de Hochman et al (11), il s'agit de petits fragments de chéloïde prélevés au punch 2 mm implantés dans la muqueuse de la bajoue du hamster ; celles-ci ont une immunité particulière qui autorise l'intégration des homogreffes et des hétérogreffes. Les greffons avaient été évalués pendant 168 jours et l'analyse histologique montrait la présence de collagène hyalin confirmant le caractère chéloïde de la moitié des greffons. Cependant, la petite taille des fragments et la mauvaise accessibilité de leur site d'implantation rendent ce modèle peu adapté pour l'étude des lasers.

Hilmer et MacLeod en 2002 (18) ont réalisé une revue de la littérature à propos des modèles expérimentaux de cicatrices chéloïde, leur conclusion était que les modèles utilisant les souris nues était les meilleurs. Ramos et al en 2008 (19) ont réalisé une revue à propos des modèles animaux de cicatrices chéloïdes et hypertrophiques publiés entre 2003 et 2008, ils concluaient que tous les modèles sont utiles mais qu'aucun n'est parfait.

Afin d'étudier des nouveaux traitements des cicatrices chéloïdes, comme le laser, nous avons voulu mettre au point un modèle animal dont la chéloïde était accessible directement, sans avoir besoin de transpercer ni de traverser la peau de l'animal pour y avoir accès. C'est pourquoi nous avons utilisé des greffons de chéloïde humaine comprenant le derme et l'épiderme.

Le derme malade comprenant les amas de collagène hyalin étant le derme réticulaire (profond), nous avons réalisé des greffons de 4 mm d'épaisseur. En effet, un greffon trop fin n'aurait emporté que l'épiderme et le derme papillaire. Afin de pouvoir utiliser ce modèle pour l'étude des traitements comme le laser, nous avons choisi de réaliser des greffons de 8 mm de diamètre. Une surface plus grande aurait risqué d'entraîner une nécrose du greffon. Nous avons standardisé la taille des greffons à l'aide de punch de 8 mm de diamètre.

D'après les résultats de notre étude, nous constatons que 4 mois (112 jours) après l'implantation, le greffon est toujours présent, bien incorporé, sans signe de rejet et que l'analyse anatomopathologique montre une conservation des caractéristiques histologiques des cicatrices chéloïdes. En effet, dans tous les cas, les amas de collagène hyalin étaient bien présents ressemblant fortement à la chéloïde du donneur. Nous en déduisons qu'il s'agit d'un bon modèle animal de cicatrice chéloïde.

Cependant, pour les souris du groupe 4, nous notons une diminution de ces amas au 4^{ème} mois de suivi. La chéloïde 4 était celle qui, lors de l'analyse anatomopathologique initiale, comportait le moins d'amas de collagène hyalin, il s'agissait d'un mélange de cicatrice hypertrophique et chéloïde. Malheureusement, nous ne pouvons pas savoir s'il s'agit d'une raréfaction avec le temps des amas de collagène hyalin ou si les fragments ayant été greffé étaient déjà très peu pourvus en amas de collagène hyalin. Mais nous pouvons en déduire que le choix de la chéloïde qui sera utilisée comme greffon est très important. Il faut choisir une chéloïde dont les amas de collagènes sont très abondants et bien homogènes au sein de la cicatrice.

D'autre part, nous avons observé une diminution de la vascularisation centrale du greffon ainsi qu'une diminution de la cellularité du greffon, dans tous les cas, au 3^{ème} et 4^{ème} mois de suivi, comme

si le greffon était devenu « quiescent », ou « endormi ». Nous n'avons observé aucun signe de poussée de la chéloïde.

Enfin, un tiers des greffons présentaient une ulcération superficielle à 4 semaines témoignant d'une probable épidermolyse du greffon. L'épidermisation était obtenue à la 5^{ème} semaine dans tous les cas. L'analyse histologique montrait qu'à deux mois, 3 mois et 4 mois sur les 30 greffons biopsiés, 27 comportaient un épiderme au sommet du greffon dont l'aspect était similaire à celui d'un épiderme humain immature avec une membrane basale rectiligne et 3 greffons avaient un épiderme mature avec une membrane basale papillomateuse. Nous pensons qu'il y a eu dans presque tous les cas une lyse de l'épiderme du greffon dans les premières semaines qui a été suivi d'une re-épidermisation complète à la 4^{ème} et 5^{ème} semaine. Nous pensons que cette épidermolyse est liée à la taille du greffon (épaisseur et diamètre) qui est relativement importante, en effet, des essais préliminaires avaient été réalisés avec des greffons plus fins et nous n'avons pas observé d'épidermolyse des greffons. Nous ne pouvons pas dire s'il s'agit de kératinocytes humains ou murin, car nous n'avons pas réalisé d'immunomarquage HLA. Cependant, deux études publiées en 1985 et 1986 (16, 17) montrent que la peau humaine greffée chez la souris nude conserve ses propres marqueurs immunologiques. L'épiderme n'est pas remplacé par celui de la souris. D'autre part, la réalisation d'une plaie superficielle du greffon va entraîner une réépithélialisation par des cellules humaines, non pas par des cellules murines.

Ce modèle permet une conservation des rapports et des interactions épiderme-derme comme chez l'homme. Il permet donc de réaliser des études de traitements tels que le laser qui nécessite un respect de l'architecture de la chéloïde de la superficie à la profondeur.

Nous conseillons d'attendre 5 semaines après la réalisation de la greffe avant d'utiliser ce modèle en vue d'une expérimentation afin d'avoir une parfaite cicatrisation du greffon.

En conclusion, nous avons mis au point un modèle animal de cicatrice chéloïde qui reste stable pendant au moins 4 mois, qui est fiable, en effet nous n'avons eu aucun rejet ni infection et qui est simple à réaliser. Grâce à sa grande taille, sa position dorsale et surtout grâce à la conservation des différentes couches histologiques d'une chéloïde humaine (épiderme, derme papillaire, derme réticulaire) ce modèle permet, entre autres, l'étude des traitements laser.

Ce travail a fait l'objet d'une publication (Annexe 3)

3.2.4. VALIDATION DU MODELE PAR L'ETUDE DE L'EFFET D'UNE INJECTION INTRA LESIONNELLE DE CORTICOÏDES

L'injection intralésionnelle de corticoïdes retard est un des traitements de référence des cicatrices chéloïdes (20). L'étude de l'effet des corticoïdes sur un modèle murin de cicatrice chéloïde a déjà été réalisée par Waki et al. En 1991 (12) et montrait une action des corticoïdes sur la chéloïde humaine implantée. Nous avons souhaité étudier l'effet de l'injection intra lésionnelle de corticoïde dans la chéloïde de notre modèle animal. L'objectif était de montrer un effet des corticoïdes similaire à celui chez l'homme afin montrer que la chéloïde de notre modèle se comporte bien comme chez l'homme.

3.2.4.1. Matériel et méthodes

Pour cette étape, 16 souris nues et des fragments de cicatrices chéloïdes issues de 2 donneurs ont été utilisés.

Des greffes de chéloïdes ont été réalisées suivant le même protocole que décrit précédemment.

Les souris ont été divisées en 4 groupes (tableau 1)

	Donneur 1	Donneur 2
Témoin	D1T (5 souris)	D2T (3 souris)
Corticoïde	D1C (5 souris)	D2C (3 souris)

Tableau 3.1 : répartition des souris

Une injection de 0,05 ml de triamcinolone acetonide (40 mg/ml) a été réalisée dans le greffon des souris des groupes « Corticoïdes » (D1C et D2C) 1 mois après l'implantation de la chéloïde (fig. 3.13).

Les souris des groupes « Témoin » (D1T et D2T) n'ont pas reçu d'injection.



Figure 3.13 : Injection de triamcinolone acetonide dans la cicatrice chéloïde

Une évaluation macroscopique a été réalisée chaque semaine et une évaluation anatomopathologique (coloration HES) a été réalisée à 2 mois, 3 mois et 4 mois (soit à 1 mois, 2 mois et 3 mois de l'injection) : présence de vaisseaux, présence d'amas de collagène hyalin.

3.2.4.2. Résultats

Résultats macroscopiques (fig. 3.14)

1 souris du groupe D2C est morte en post opératoire.

A 2 mois (Un mois après l'injection), les greffons du groupe D1C avaient un aspect blanchâtre sans signe de rejet du greffon. Les greffons du groupe D2C étaient surmontés d'une lésion croûteuse.

A 3 mois, (2 mois après l'injection), l'aspect macroscopique était strictement identique au mois précédant.

A 4 mois (3 mois après l'injection), nous n'avons pu observer uniquement les greffons issus du donneur 1. Les greffons du groupe D1C étaient surmontés d'une lésion croûteuse.

Les greffons issus des groupes D1T et D2T étaient macroscopiquement stables, sans lésion croûteuse ni aspect blanchâtre. L'aspect restait identique à celui observé à un mois.

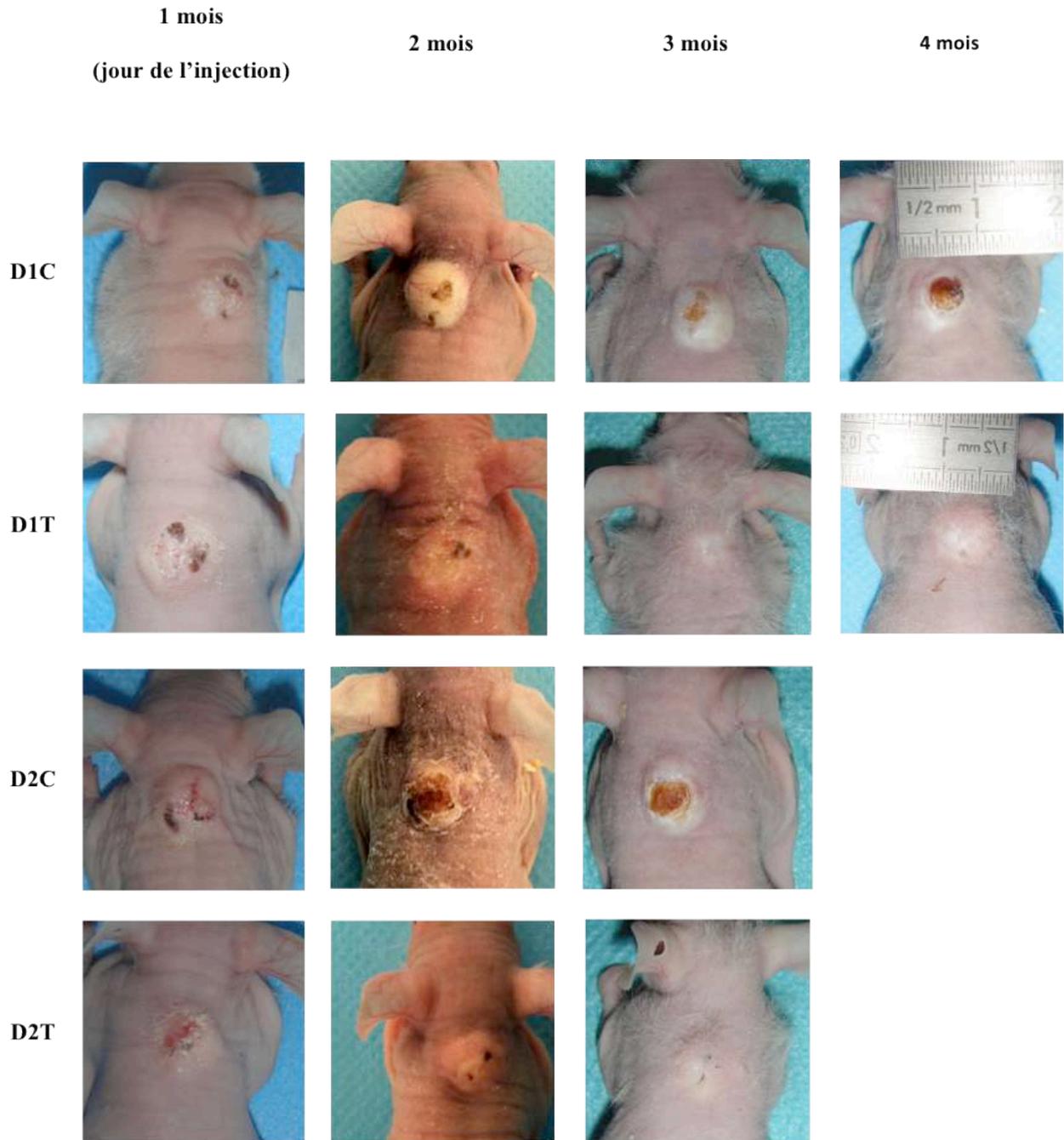


Figure 3.14 : Photographies des greffons à 1 mois, 2 mois, 3 mois et 4 mois
 D1C : groupe corticoïde, donneur 1 ; D1T : groupe témoin, donneur 1 ; D2C : groupe corticoïde, donneur 2 ; D2T : groupe témoin, donneur 2

Résultats microscopiques

A l'analyse anatomopathologique, le greffon s'avérait toujours vascularisé, les amas de collagène hyalin étaient présents dans tous les cas. Une zone de nécrose centrale était présente sur les biopsies du donneur 2 à 1 mois et 2 mois et sur une biopsie du donneur 1 à 2 mois. Sur les autres

biopsies des souris du groupe donneur 1, on voit une nette diminution d'épaisseur (de moitié) au centre du greffon sans zone de nécrose. Il n'y avait aucune modification histologique des souris des groupes témoin.

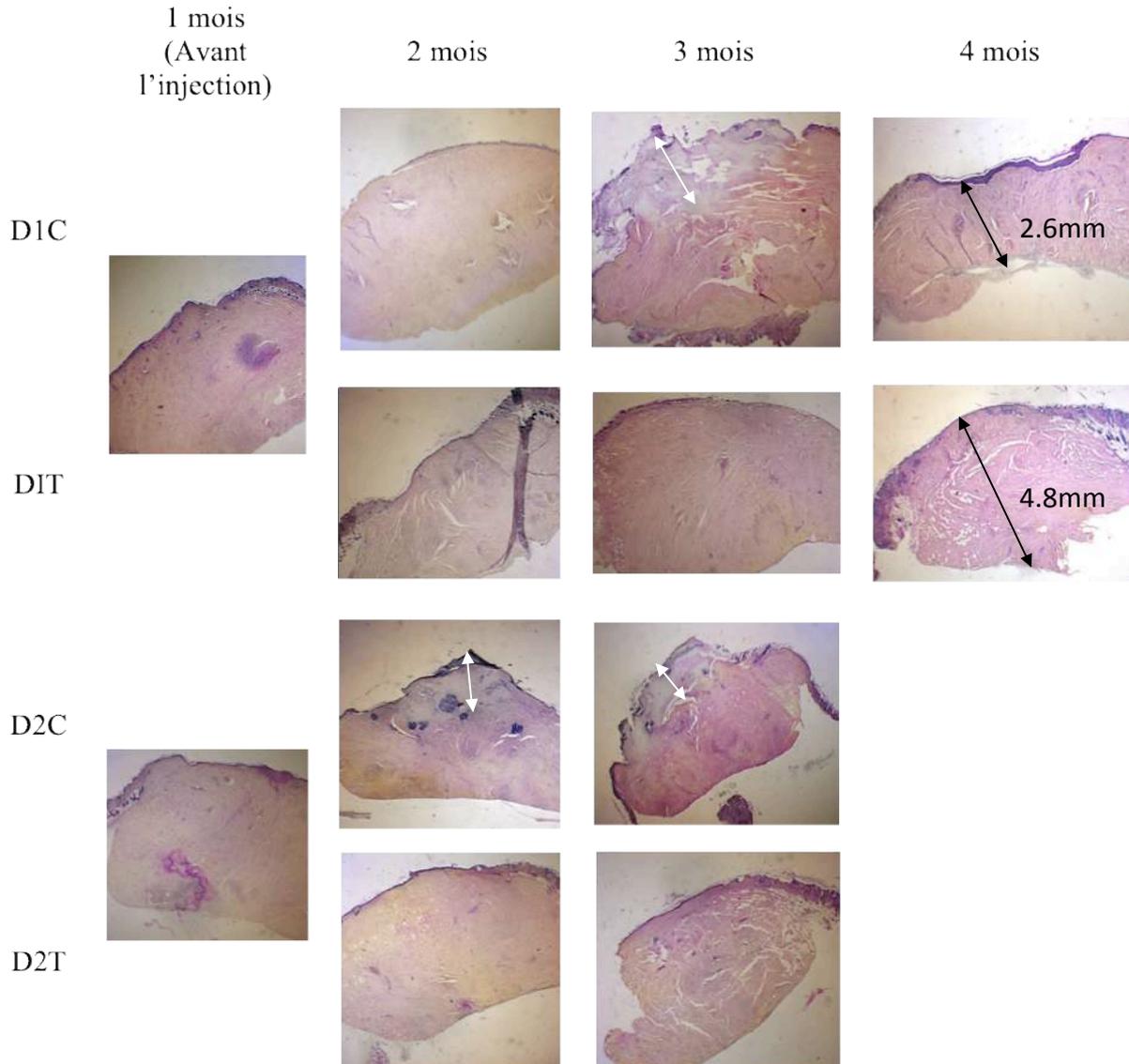


Figure 3.15 : Lames histologiques coloration HES des greffons.
Les flèches blanches montrent les zones de nécrose superficielle. Les flèches noires montrent l'épaisseur du greffon.

3.2.4.3. Discussion

Dans cette expérience, nous montrons qu'une injection de corticoïde dans le greffon entraîne des modifications macroscopiques et microscopiques des cicatrices chéloïdes. Nous avons observé une

nécrose superficielle des greffons dans certains cas un mois après l'injection et seulement deux mois après l'injection dans d'autres cas, suivi d'une diminution d'épaisseur du greffon 3 mois après l'injection, par rapport au groupe contrôle.

Ces données bien que non significatives en raison du très faible nombre de souris concordent avec les résultats de Waki et al. (12).

3.3. ETUDE DE L'EFFET DU LASER THERMIQUE DIODE 1210 NM SUR UN MODELE ANIMAL DE CICATRICE CHELOÏDE

3.3.1. INTRODUCTION

Cette étude expérimentale a pour objectif d'évaluer l'effet du laser thermique 1210 nm sur les cicatrices chéloïdes.

3.3.2. MATERIELS ET METHODES

39 souris souris femelles homozygotes (nu/nu) âgées de 4 semaines (Charles River Animal Supplier, Wilmington, Mass) ont été utilisées pour cette étude. Elles ont été gardées dans un environnement stérile.

Les chéloïdes humaines utilisées étaient des fragments opératoires de patients ayant bénéficiés d'une exérèse de leur cicatrice.

- Donneur 1 : patient de 30 ans, ayant un phototype IV, présentant une cicatrice chéloïde du sternum apparue sur des lésions cutanées surinfectées,
- Donneur 2 : Patient de 25 ans, de phototype V, présentant une cicatrice chéloïde rétroauriculaire survenue après une chirurgie des oreilles décollées. Chéloïde ayant déjà récidivé après résection.
- Donneur 3 : Cicatrice chéloïde du bras survenue sur une cicatrice de brûlure du 2^{ème} degré profond chez un patient de 22 ans de phototype IV
- Donneur 4 : Cicatrice chéloïde de l'épaule apparue spontanément sur des lésions cutanées surinfectées chez un patient de 32 ans de phototype IV
- Donneur 5 : Cicatrice chéloïde rétroauriculaire survenue après une chirurgie pour des oreilles décollées. Patient de 19 ans de phototype V.

Implantation des chéloïdes (fig.3.16)

Les tissus ont été conservés dans une solution stérile de NaCl 0,09% avec 80 mg de rifampicine. Le délai entre la récupération du tissu et l'implantation chez la souris était inférieur à 24 heures.

Les chéloïdes ont été coupées en plusieurs fragments cylindriques de 8 mm de diamètre à l'aide d'un punch. L'épaisseur était de 4 millimètres, comprenant l'épiderme, le derme papillaire et le derme réticulaire.

L'anesthésie des souris était réalisée par l'injection de pentobarbital intrapéritonéale. Une résection cutanée d'environ 50mm² était réalisée sur le dos de chaque souris aux ciseaux, puis un greffon était implanté dans la perte de substance cutanée et suturée par 4 points de suture de fil monofilament non résorbable décimal 0,7. Il n'a pas été réalisé de pansement. Chaque souris portait un greffon. Les greffons ont été répartis de la façon suivante :

Donneur 1 (D1) : 7 souris

Donneur 2 (D2) : 7 souris

Donneur 3 (D3) : 6 souris

Donneur 4 (D4) : 13 souris

Donneur 5 (D5) : 6 souris

Les points ont été retirés après 28 jours.

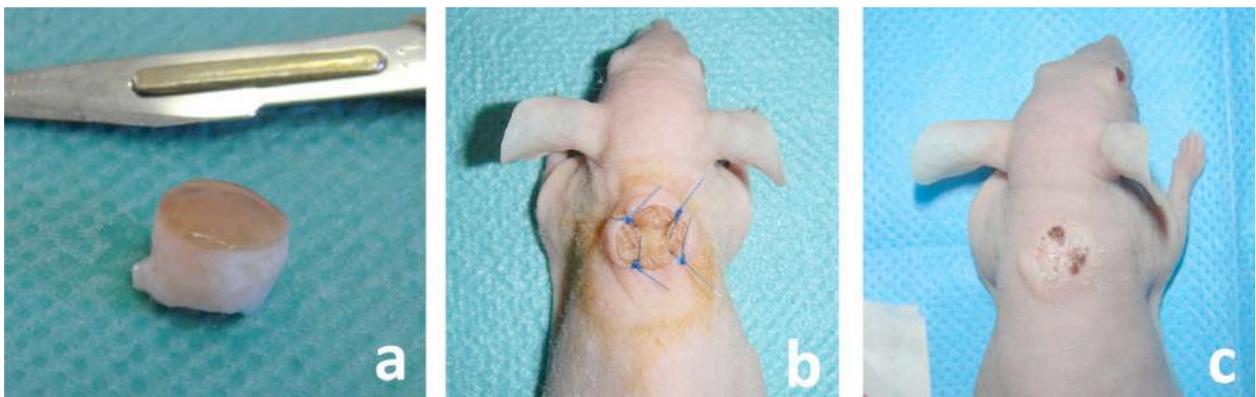


Figure 3.16 : implantation des chéloïdes

a : greffon 8 x 4mm ; b : implantation du greffon ; c : aspect à 4 semaines après l'ablation des fils

Quatre semaines après l'implantation du greffon, les souris ont été divisées en quatre groupes (Tableau 1) :

- Groupe Témoin (T) : 12 souris,
- Groupe Résection (R) : 9 souris,
- Groupe Laser (L) : 9 souris,
- Groupe Résection/laser (RL) : 9 souris.

	Donneur 1	Donneur 2	Donneur 3	Donneur 4	Donneur 5
Groupe témoin	4 souris	4 souris	-	4 souris	-
Groupe Résection	-	-	3 souris	3 souris	3 souris
Groupe Laser	3 souris	3 souris	-	3 souris	
Groupe Résection/laser	-	-	3 souris	3 souris	3 souris

Tableau 3.2 : Répartition des souris

Groupe Laser

Les 9 souris du groupe « laser », ont reçu un tir de laser thermique diode 1210 nm au niveau du greffon. Le laser était connecté via une fibre optique de 600µm à une pièce à main spécifiquement développée pour cette étude afin de délivrer un spot rectangulaire mesurant 18.9 x 3.7 mm². La puissance était de 4W (irradiance 5,16W/cm²) pendant 10 secondes pour une dose de 51 J/cm². Le faisceau laser était centré sur le greffon. La peau périphérique a été protégée par la mise en place d'un carré de papier ne laissant apparaître que la chéloïde (fig. 3.17)

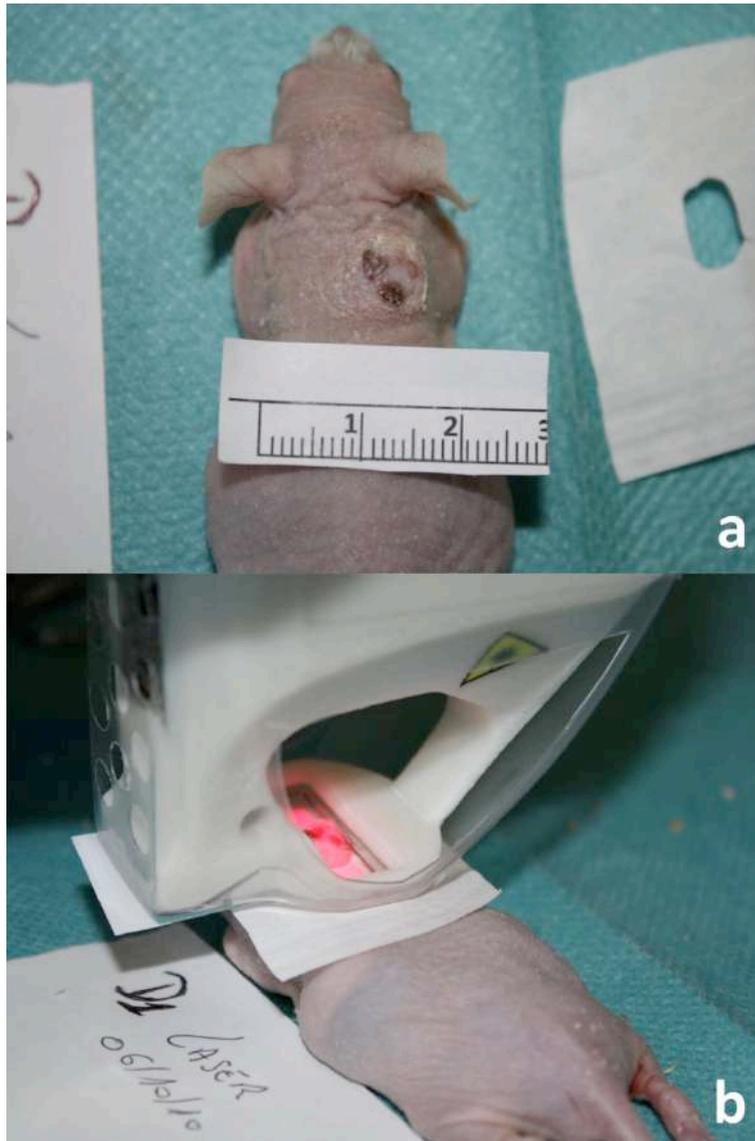


Figure 3.17 : tir de laser sur le greffon

Groupes Résection et Résection/Laser (Fig. 3.18)

Une résection centrale à l'emporte pièce a été réalisée chez les souris des groupes R et RL sous anesthésie générale. La résection était réalisée au punch 4 mm et emportait la totalité de l'épaisseur du greffon. La plaie opératoire a été suturée par 2 points de fils nylon décimale 0,7. La pièce de résection a été conservée dans du formol.

Les 9 souris du groupe RL ont reçu un tir de laser thermique diode 1210 nm, 4W, 5,1W/cm² pendant 10 secondes pour une dose de 51 J/cm², au niveau de la suture du greffon de la même façon que les souris du groupe laser.

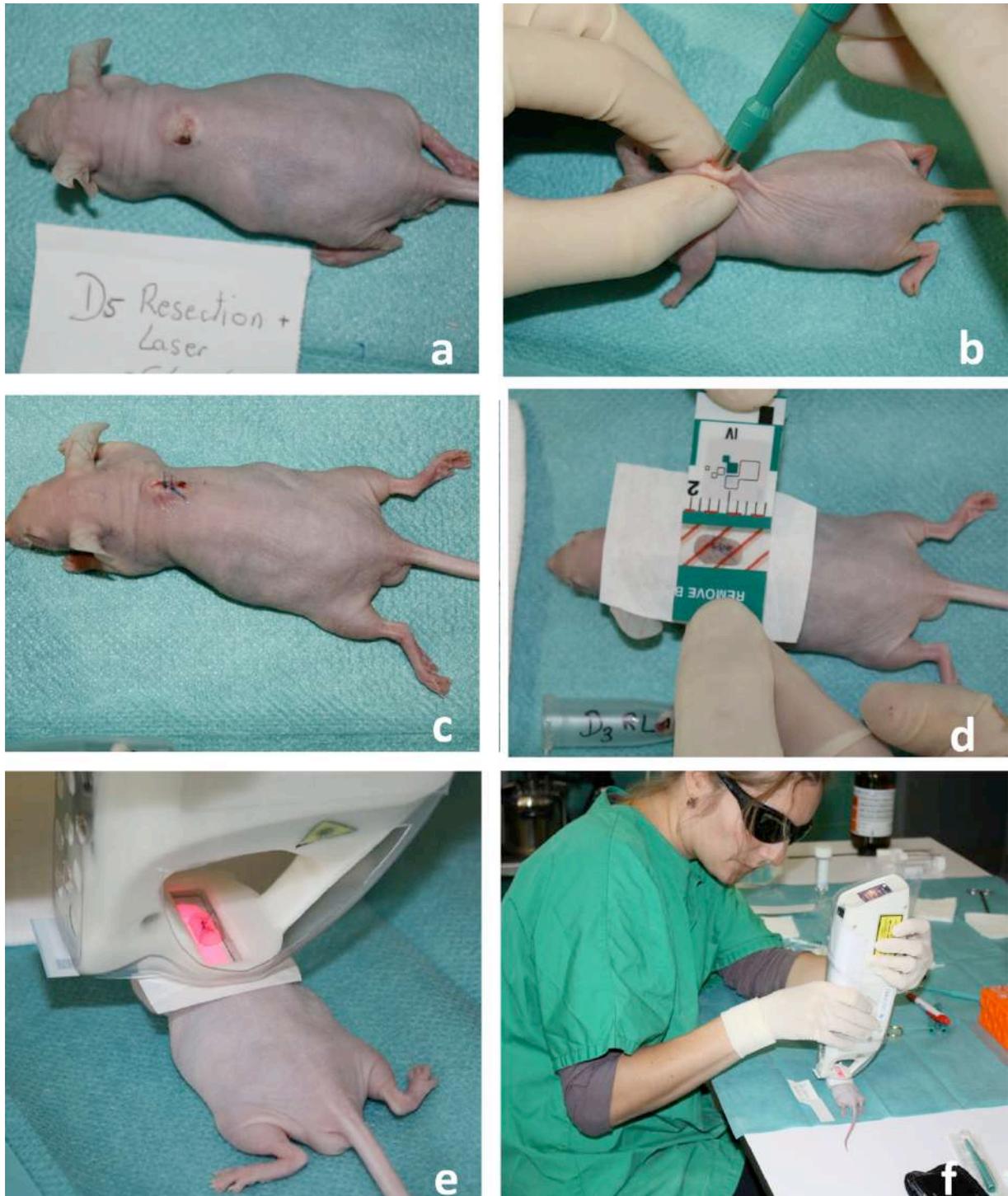


Figure 3.18 : Résection au centre du greffon, suture et tir au laser

Les 12 souris du groupe « Témoin » et les 9 souris du groupe résection n'ont pas eu de tir de laser.

Critères d'évaluation

Une évaluation macroscopique a été réalisée dans chacun des groupes le jour du traitement, puis tous les mois pendant 3 mois. Une évaluation microscopique a été réalisée le jour du traitement dans le groupe témoin et tous les mois pendant 3 mois dans tous les groupes.

Evaluation clinique

Immédiatement après le tir de laser, les greffons des groupes RL et L ont été observés à la recherche de lésions thermiques immédiates.

Tous les greffons ont été observés chaque mois afin d'être évalués et photographiés. La présence d'infection, de désunion, et l'aspect global du greffon ont été notés.

Evaluation de la température cutanée superficielle au moment du tir de laser

La mesure de température a été réalisée à l'aide d'une caméra thermique (système FLIR).

Le logiciel FLIR Quickplot a été utilisé pour traiter les informations (fig.3.19)

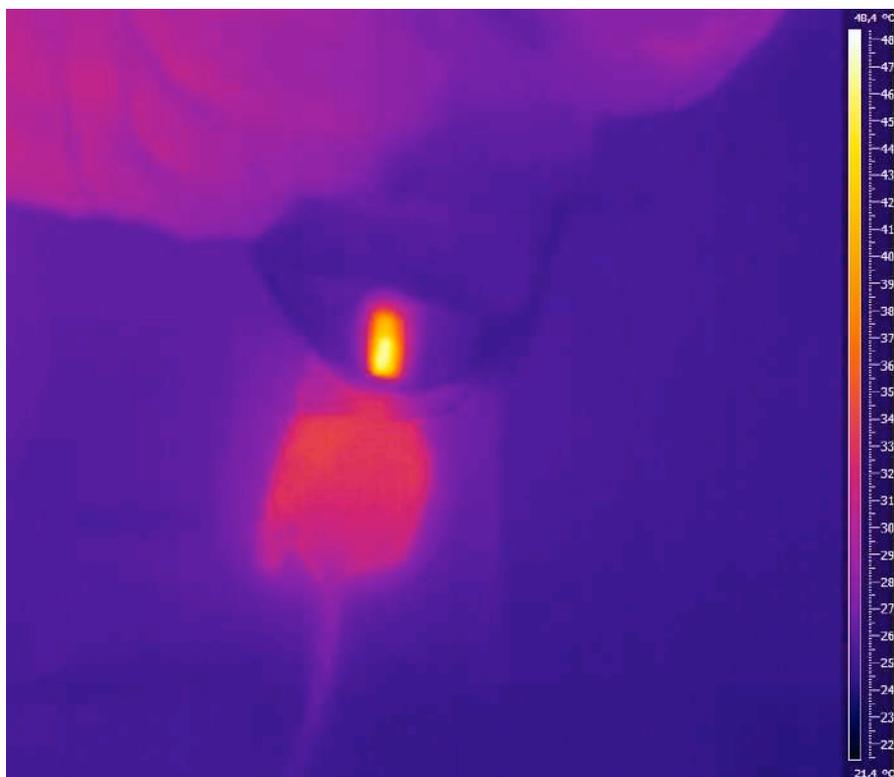


Figure 3.19: Image obtenue avec la caméra thermique
Souris Donneur 2 groupe Laser. Température Max = 47,2 °C

Evaluation histologique

Des biopsies issues des chéloïdes des 5 donneurs ont été réalisées le jour de la greffe.

Le jour des traitements, 3 souris du groupe témoin, chacune issues d'un donneur différent ont été sacrifiées afin de réaliser un prélèvement cutané de la souris incluant le greffon. Les pièces de résection des souris des groupes R et RL ont également été conservées pour analyse. Puis chaque mois pendant 3 mois, trois souris des groupes témoin, Laser, résection et résection/laser (chaque souris issue d'un donneur différent) ont été sacrifiées afin de réaliser un prélèvement. Les prélèvements emportaient la totalité du greffon et la peau de la souris environnante.

Tous les prélèvements ont été individuellement conservés dans une solution de 4% de formaldéhyde, puis inclus en paraffine, coupés et colorés au trichrome de Masson et à l'hématéine-éosine-safran (HES). La lecture des lames a été réalisée par un pathologiste indépendant.

3.3.3. RESULTATS

Deux souris sont mortes en cours d'étude pour des raisons indépendantes à l'expérimentation. Il s'agissait d'une souris du groupe Laser (Donneur 1) et une souris du groupe Témoin (Donneur 2).

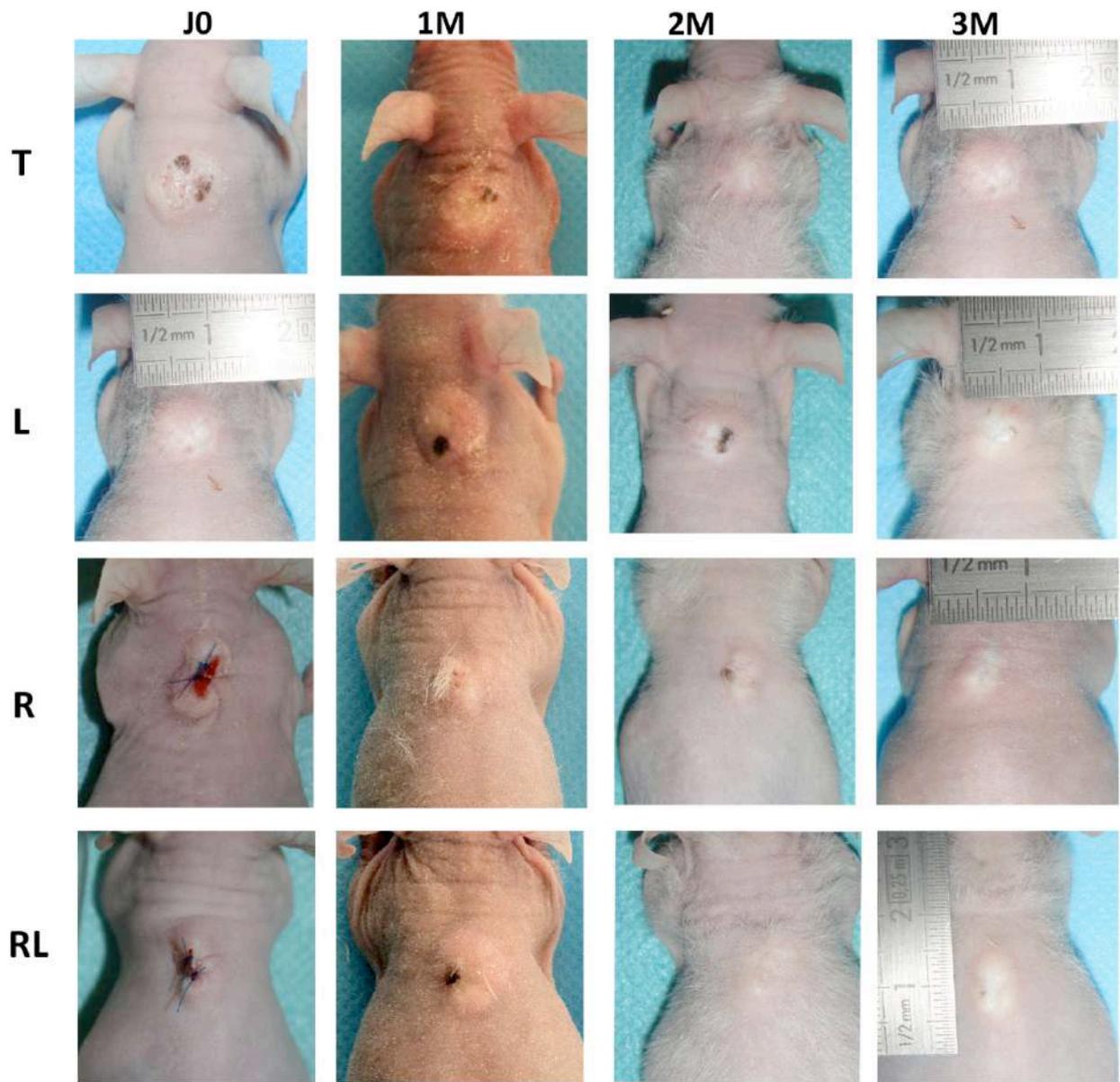
Observations cliniques (Fig.3.20)

Il a été observé une dépigmentation complète ou partielle des greffons dans tous les groupes.

Nous n'avons observé aucun signe d'infection, aucun rejet du greffon. La cicatrisation de la suture de résection a été obtenue dans tous les cas dans les groupes R et RL, sans aucune désunion. Aucun signe de brûlure immédiate n'a été observé dans les groupes L et RL, y compris des zones restées pigmentées. Les greffons étaient dans tous les cas visibles, palpables, sans ulcération après un mois, deux mois et 3 mois.

Nous n'avons observé aucune prolifération de la chéloïde après résection partielle avec ou sans laser.

Il n'y avait aucune différence visible entre les groupes Témoins et les groupes Laser ni entre les groupes Résection et le groupe Résection/Laser.



*Figure 3.20 : Aspect macroscopique
De gauche à droite, résultats à J0, 1 mois, 2 mois, 3 mois
De haut en bas Témoin (D1), Laser (D2), Résection (D4), Résection/Laser (D5)*

Mesures des températures (groupes RL et L)

La température cutanée superficielle initiale (groupes L et RL confondus) était en moyenne à 29,16°C (entre 25°C et 33,3°C). La température Max était en moyenne à 44,8°C (entre 42°C et 47,2°C). La différence de température était en moyenne de 15,4°C après un tir de 10 secondes (tableau 3.3).

Souris	T initiale °C	T max °C	différence
D1L_1	31,2	44,6	13,4
D1L_2	30,9	43,2	12,3
D1L_3	29,5	47,1	17,6
D2L_1	33,3	42 (erreur ?)	8,7
D2L_2	32	45,3	13,3
D2L_3	30,9	46,4	15,5
D4L_1	25,1	42,3	17,2
D4L_2	29,1	42,8	13,7
D4L_3	31,6	45	13,4
D3RL_1	25,6	47,2	21,6
D3RL_2	28,3	46,1	17,8
D3RL_3	30	46,2	16,2
D4RL_1	29,5	43,4	13,9
D4RL_2	27,6	45,9	18,3
D4RL_3	27,8	46	18,2
D5RL_1	30,4	45,2	14,8
D5RL_2	28,4	43,4	15
D5RL_3	27,6	43,2	15,6

Tableau 3.3 : résultats des températures au début et à la fin du tir de laser

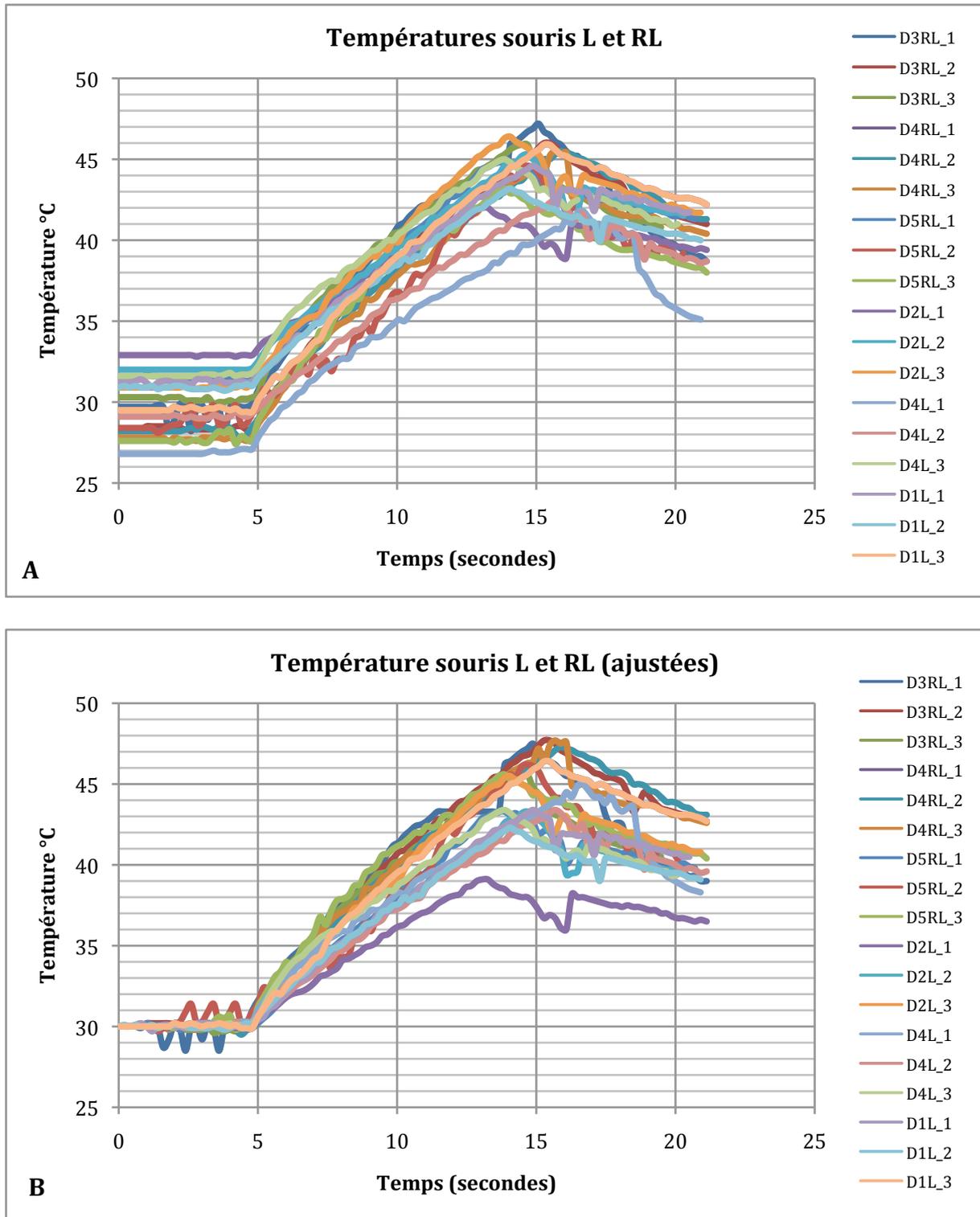


Figure 3.21 : A. Courbes de température pendant le tir de laser
 B. Les courbes ont été ajustées pour une température initiale de 30°C

Après analyse des courbes de températures du graphique A. (fig.3.21), on a l'impression que les courbes de température sont superposables, avec une augmentation linéaire de la température dès le début du tir de laser, pendant 10 secondes, puis une diminution de la température à l'arrêt du tir. Mais après analyse des courbes du graphique B. (fig.3.21) où un offset a été ajouté afin de superposer les courbes, on s'aperçoit qu'il existe une variation inter individuelle de l'échauffement. En effet, la température maximum est située entre 42 et 48°C (si l'on ne tient pas compte des données D2L_1 dont la mesure semble erronée).

Etude histologique (Fig. 3.22)

Biopsies des donneurs

Les amas de collagène hyalin présents confirmaient bien le diagnostic de cicatrice chéloïde chez les 5 donneurs. Le caractère hyalin du collagène (pathognomonique des cicatrices chéloïdes) était confirmé par la coloration au trichrome de Masson.

La chéloïde du donneur 4 était moins riche en amas de collagène hyalin par rapport aux 4 autres chéloïdes.

Biopsies à J0 (= Jour du traitement R, RL, L)

Dans tous les cas, des amas de collagène hyalin étaient présents, confirmant le caractère chéloïde du greffon. On note que le greffon issu du donneur 4 comportait moins d'amas de collagène hyalin que les greffons issus des autres donneurs.

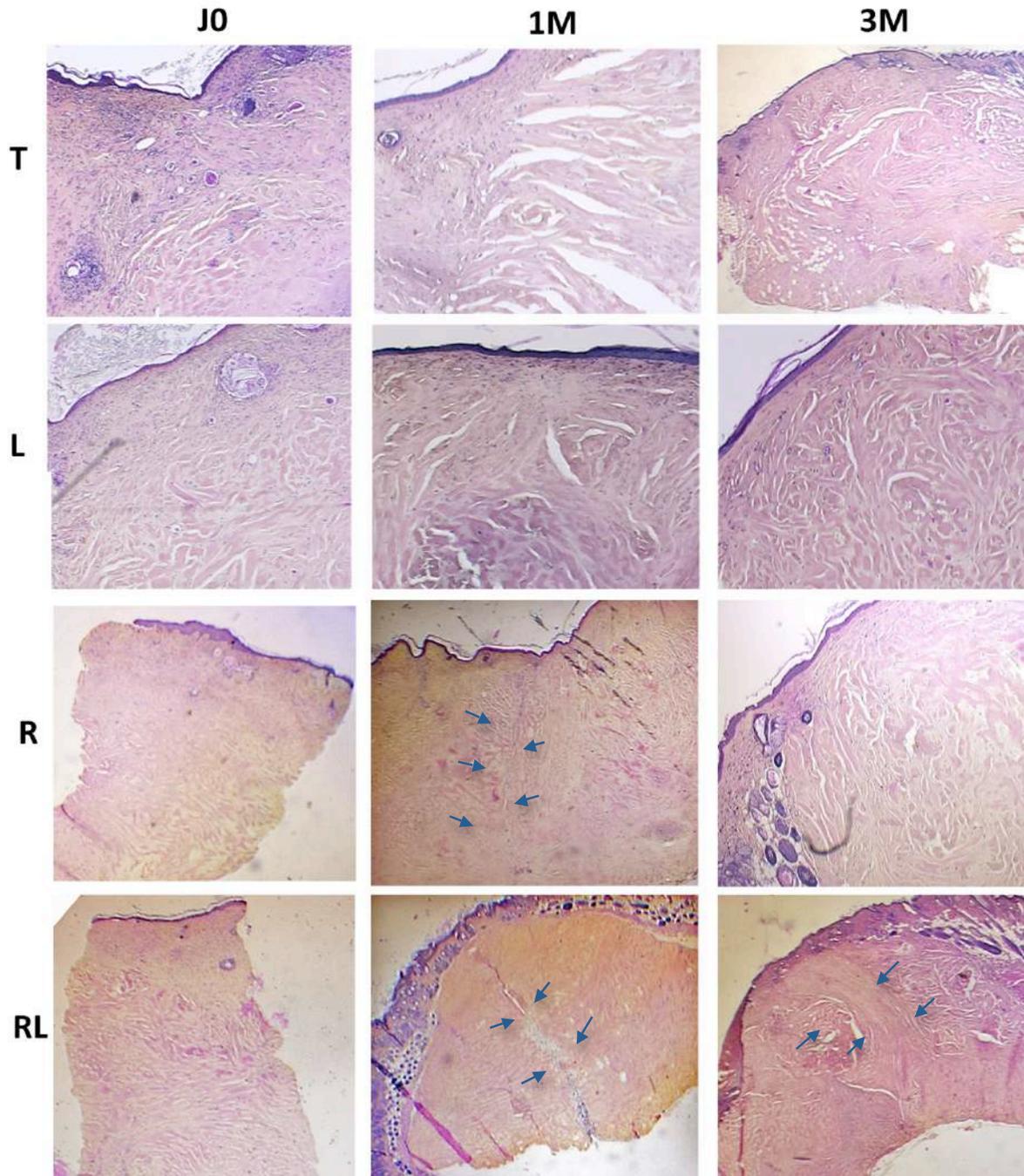
Biopsies à 1 mois, 2 mois et 3 mois

Les observations concernant la présence de collagène hyalin étaient similaires à celles faites à J0, confirmant le caractère chéloïde des greffons jusqu'à 3 mois. Cependant, les greffons issus du donneur 4 comportaient très peu de collagène hyalin à 3 mois.

Il n'a pas été observé de particularité histologique dans le groupe L ; Il n'a pas été observé de lésion thermique induite par le laser.

La cicatrice laissée par la résection était bien visible dans les groupes R et R/L jusqu'à 3 mois. Elle était très fine à 1 mois et plus large à 3 mois dans le groupe RL où l'on voit nettement la cicatrice laissée par la résection sans récurrence de la chéloïde (Fig.3.22).

Il n'a pas été observé de prolifération de la chéloïde.



*Figure 3.22 : résultats anatomopathologiques grossissement x5 ou x1.25
De gauche à droite : Jour 0, 1 mois et 3 mois
De haut en bas : Témoin (D1), Laser (D2), Résection (D5) et Résection/Laser (D3)
Les amas de collagène hyalin sont nombreux jusqu'à 3 mois
Les flèches montrent la « cicatrice » de la résection*

3.3.4. DISCUSSION

Les résultats de l'étude sont discutés dans le chapitre 5

3.3.5. CONCLUSION

Nous en concluons que d'une part le modèle animal utilisé semble parfaitement adapté pour l'étude du laser sur les cicatrices chéloïdes, et d'autre part que le laser diode 1210 nm n'induit pas de lésions thermiques préjudiciables *in vivo* y compris en regard des rares zones pigmentées des greffons.

Cette étude a été soumise pour publication (Manuscript en Annexe 3).

3.4. REFERENCES

1. Capon A. thèse. 2001.
2. Capon A, Souil E, Gauthier B, Sumian C, Bachelet M, Buys B, et al. Laser assisted skin closure (LASC) by using a 815-nm diode-laser system accelerates and improves wound healing. *Lasers Surg Med.* 2001;28(2):168-75.
3. Souil E, Capon A, Mordon S, Dinh-Xuan AT, Polla BS, Bachelet M. Treatment with 815-nm diode laser induces long-lasting expression of 72-kDa heat shock protein in normal rat skin. *Br J Dermatol.* 2001 Feb;144(2):260-6.
4. Campaner AB, Ferreira LM, Gragnani A, Bruder JM, Cusick JL, Morgan JR. Upregulation of TGF-beta1 expression may be necessary but is not sufficient for excessive scarring. *J Invest Dermatol.* 2006 May;126(5):1168-76.
5. Jagadeesan J, Bayat A. Transforming growth factor beta (TGFbeta) and keloid disease. *Int J Surg.* 2007 Aug;5(4):278-85.
6. Shetlar MR, Shetlar CL, Hendricks L, Kischer CW. The use of athymic nude mice for the study of human keloids. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1985 Sep;179(4):549-52.
7. Estrem SA, Domayer M, Bardach J, Cram AE. Implantation of human keloid into athymic mice. *Laryngoscope.* 1987 Oct;97(10):1214-8.
8. Kischer CW, Sheridan D, Pindur J. Use of nude (athymic) mice for the study of hypertrophic scars and keloids: vascular continuity between mouse and implants. *Anat Rec.* 1989 Nov;225(3):189-96.
9. Kischer CW, Pindur J, Shetlar MR, Shetlar CL. Implants of hypertrophic scars and keloids into the nude (athymic) mouse: viability and morphology. *J Trauma.* 1989 May;29(5):672-7.
10. Polo M, Kim YJ, Kucukcelebi A, Hayward PG, Ko F, Robson MC. An in vivo model of human proliferative scar. *J Surg Res.* 1998 Feb 1;74(2):187-95.
11. Hochman B, Vilas Boas FC, Mariano M, Ferreiras LM. Keloid heterograft in the hamster (*Mesocricetus auratus*) cheek pouch, Brazil. *Acta Cir Bras.* 2005 May-Jun;20(3):200-12.
12. Waki EY, Crumley RL, Jakowatz JG. Effects of pharmacologic agents on human keloids implanted in athymic mice. A pilot study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991 Oct;117(10):1177-81.
13. Blazek J, Ottomann C, Muehlberger T. [Pharmacological therapy of keloids in an athymic mouse model]. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2008 Apr;40(2):81-7.
14. Yang DY, Li SR, Wu JL, Chen YQ, Li G, Bi S, et al. Establishment of a hypertrophic scar model by transplanting full-thickness human skin grafts onto the backs of nude mice. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Jan;119(1):104-9; discussion 10-1.

15. Rossio-Pasquier P, Casanova D, Jomard A, Demarchez M. Wound healing of human skin transplanted onto the nude mouse after a superficial excisional injury: human dermal reconstruction is achieved in several steps by two different fibroblast subpopulations. *Arch Dermatol Res.* 1999 Nov;291(11):591-9.
16. Demarchez M, Hartmann DJ, Herbage D, Ville G, Prunieras M. Wound healing of human skin transplanted onto the nude mouse. II. An immunohistological and ultrastructural study of the epidermal basement membrane zone reconstruction and connective tissue reorganization. *Dev Biol.* 1987 May;121(1):119-29.
17. Demarchez M, Sengel P, Prunieras M. Wound healing of human skin transplanted onto the nude mouse. I. An immunohistological study of the reepithelialization process. *Dev Biol.* 1986 Jan;113(1):90-6.
18. Hillmer MP, MacLeod SM. Experimental keloid scar models: a review of methodological issues. *J Cutan Med Surg.* 2002 Jul-Aug;6(4):354-9.
19. Ramos ML, Gragnani A, Ferreira LM. Is there an ideal animal model to study hypertrophic scarring? *J Burn Care Res.* 2008 Mar-Apr;29(2):363-8.
20. Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, Kauffman CL, Davison SP. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Jan;117(1):286-300.
21. Alster TS, Williams CM. Treatment of keloid sternotomy scars with 585 nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser. *Lancet.* 1995 May 13;345(8959):1198-200.
22. Alster T. Laser scar revision: comparison study of 585-nm pulsed dye laser with and without intralesional corticosteroids. *Dermatol Surg.* 2003 Jan;29(1):25-9.
23. Bouzari N, Davis SC, Nouri K. Laser treatment of keloids and hypertrophic scars. *Int J Dermatol.* 2007 Jan;46(1):80-8.
24. Kuo YR, Jeng SF, Wang FS, Chen TH, Huang HC, Chang PR, et al. Flashlamp pulsed dye laser (PDL) suppression of keloid proliferation through down-regulation of TGF-beta1 expression and extracellular matrix expression. *Lasers Surg Med.* 2004;34(2):104-8.
25. Kuo YR, Wu WS, Jeng SF, Wang FS, Huang HC, Lin CZ, et al. Suppressed TGF-beta1 expression is correlated with up-regulation of matrix metalloproteinase-13 in keloid regression after flashlamp pulsed-dye laser treatment. *Lasers Surg Med.* 2005 Jan;36(1):38-42.
26. Capon AC, Gosse AR, Iarmarcovai GN, Cornil AH, Mordon SR. Scar prevention by laser-assisted scar healing (LASH): a pilot study using an 810-nm diode-laser system. *Lasers Surg Med.* 2008 Sep;40(7):443-5.
27. Capon A, Iarmarcovai G, Gonnelli D, Degardin N, Magalon G, Mordon S. Scar prevention using Laser-Assisted Skin Healing (LASH) in plastic surgery. *Aesthetic Plast Surg.* 2010 Aug;34(4):438-46.

28. Cosman B, Wolff M. Correlation of keloid recurrence with completeness of local excision. A negative report. *Plast Reconstr Surg.* 1972 Aug;50(2):163-6.
29. Leclere FM, Magalon G, Philandrianos C, Unglaub F, Servell P, Mordon S. Prospective ex-vivo study on thermal effects in human skin phototypes II, IV and VI: a comparison between the 808, 1064, 1210 and 1320-nm diode laser. *J Cosmet Laser Ther.* 2012 Feb;14(1):7-13.
30. Nouri K, Jimenez GP, Harrison-Balestra C, Elgart GW. 585-nm pulsed dye laser in the treatment of surgical scars starting on the suture removal day. *Dermatol Surg.* 2003 Jan;29(1):65-73; discussion
31. Nouri K, Rivas MP, Stevens M, Ballard CJ, Singer L, Ma F, et al. Comparison of the effectiveness of the pulsed dye laser 585 nm versus 595 nm in the treatment of new surgical scars. *Lasers Med Sci.* 2009 Sep;24(5):801-10.
32. Manuskiatti W, Wanitphakdeedecha R, Fitzpatrick RE. Effect of pulse width of a 595-nm flashlamp-pumped pulsed dye laser on the treatment response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars. *Dermatol Surg.* 2007 Feb;33(2):152-61.
33. Capon A, Mordon S. Can thermal lasers promote skin wound healing? *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(1):1-12.
34. Leclere FM, Mordon SR. Twenty-five years of active laser prevention of scars: what have we learned? *J Cosmet Laser Ther.* 2010 Oct;12(5):227-34.
35. Lee TY, Chin GS, Kim WJ, Chau D, Gittes GK, Longaker MT. Expression of transforming growth factor beta 1, 2, and 3 proteins in keloids. *Ann Plast Surg.* 1999 Aug;43(2):179-84.
36. Chin GS, Liu W, Peled Z, Lee TY, Steinbrech DS, Hsu M, et al. Differential expression of transforming growth factor-beta receptors I and II and activation of Smad 3 in keloid fibroblasts. *Plast Reconstr Surg.* 2001 Aug;108(2):423-9.
37. Tang S, Pang S, Cao Y. [Changes in TGF-beta 1 and type I, III procollagen gene expression in keloid and hypertrophic scar]. *Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi.* 1999 Jul;15(4):283-5.
38. Capon A, Iarmarcovai G, Mordon S. Laser-assisted skin healing (LASH) in hypertrophic scar revision. *J Cosmet Laser Ther.* 2009 Dec;11(4):220-3.
39. Abergel RP, Meeker CA, Dwyer RM, Lesavoy MA, Uitto J. Nonthermal effects of ND:YAG laser on biological functions of human skin fibroblasts in culture. *Lasers Surg Med.* 1984;3(4):279-84.
40. Zhibo X, Miaobo Z. Molecular mechanism of pulsed-dye laser in treatment of keloids: an in vitro study. *Adv Skin Wound Care.* 2010 Jan;23(1):29-33.
41. Bonatti S, Hochman B, Tucci-Viegas VM, Furtado F, Pinfieldi CE, Pedro AC, et al. In vitro effect of 470 nm LED (Light Emitting Diode) in keloid fibroblasts. *Acta Cir Bras.* 2011 Feb;26(1):25-30.
42. Philandrianos C, Gonnelli D, Andrac-Meyer L, Bruno M, Magalon G, Mordon S. Establishment of a new animal model of keloid. *Ann Chir Plast Esthet.* 2012;In press.

CHAPITRE 4

ETUDE CLINIQUE

4.1. INTRODUCTION

Après validation des données techniques (chapitre 2) et en parallèle de l'étude sur l'animal (chapitre 3) une première phase d'essais cliniques chez l'être humain a été entreprise afin d'étudier l'utilisation du dispositif à 1210 nm en pratique médicale courante, de valider la faisabilité et la sécurité d'un protocole standard de traitement, et enfin d'avoir une idée préliminaire d'efficacité avant de réaliser un essai clinique à plus grande échelle et à haute valeur méthodologique.

Nous avons choisi d'étudier deux populations de patients : une cohorte de patient présentant des cicatrices chéloïdes et une cohorte à risque inconnu de cicatrisation anormale.

La première cohorte se composait de 20 patients présentant des cicatrices chéloïdes et l'étude du laser-diode 1210nm a été effectuée dans le cadre d'un protocole incluant une résection intracicatricielle de la chéloïde associée à de la pressothérapie par plaque en silicone ou dispositif compressif selon la localisation et éventuellement l'adjonction de trois injections de corticoïdes à 1 mois d'intervalle en cas de récurrence dans les 12 premiers mois post opératoires.

La deuxième cohorte se composait de 40 patients sans antécédents de cicatrisation anormale, et un tir de laser-diode 1210 nm était réalisé sur des cicatrices de dermolipectomie ou de mastoplasie bilatérale de réduction.

La totalité des inclusions du premier groupe a été effectuée. Concernant le deuxième groupe, les inclusions ont dû être arrêtées en raison de problèmes de financement. Le déblocage de fonds nécessaire à la poursuite de l'inclusion de la deuxième cohorte est toujours en cours.

Le suivi clinique des patients est de 2 ans à partir de la date d'inclusion. Les inclusions de la première cohorte se sont terminées en mars 2011, le suivi sera donc terminé en mars 2013. Actuellement, tous les patients ont au moins un an de suivi et la moitié ont 18 mois de suivi.

Il s'agit d'un essai clinique, pilote, validé par le Centre de Protection des Personnes pour une Recherche Biomédicale (CPPRB) Sud Méditerranée I le 12 mai 2010 et le comité des dispositifs médicaux de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) le 20 mai 2010 (Annexe 2).

L'objectif primaire de l'essai était de valider la mise en pratique clinique du dispositif médical Ekkylite™ et d'en évaluer la faisabilité et la sécurité. L'objectif secondaire était d'avoir une notion d'efficacité sans obtenir, avec un faible effectif, de résultats statistiquement significatifs.

Dans ce chapitre, nous ne parlerons que de l'étude concernant les patients atteints de cicatrices chéloïdes intitulée : « Etude pilote de l'effet préventif de l'hyperthermique sélective induite par laser diode 1210 nm sur la récurrence chéloïdienne après excision intra-cicatricielle ».

4.2. MATERIELS ET METHODES

4.2.1. MODALITES DE REALISATION DE L'ESSAI CLINIQUE

Il s'agit d'une étude multicentrique prospective comprenant deux centres d'inclusions : le service de chirurgie plastique du CHU de Marseille et Hôpital Desbief de Marseille.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patient âgé de plus de 18 ans,
- Présence d'une cicatrice chéloïde stable depuis au moins 24 mois,
- Longueur de la cicatrice supérieure à 2 cm.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patient mineur,
- Femme enceinte,

- Patient présentant une pathologie cutanée infectieuse bactérienne ou virale patente,
- Patient sous corticoïdes au long cours,
- Patient présentant une pathologie cutanée maligne,
- Patient présentant une pathologie entraînant une immunosuppression.

Durée de l'étude, nombre de patients :

Le CCPPRB a accepté l'inclusion de 20 patients dans l'étude.

La durée d'inclusion était de 10 mois et la durée de suivi était de 24 mois pour chaque patient inclus.

Les patients étaient informés oralement et par écrit de la procédure et ont donné leur consentement éclairé en accord avec la loi de protection des personnes se prêtant à une recherche biomédicale.

4.2.2. METHODOLOGIE

Procédure chirurgicale

L'intervention était réalisée sous anesthésie locale (xylocaïne adrénaline 1%) ou générale en fonction de la taille de la cicatrice. Il était systématiquement réalisé une résection intra-cicatricielle de la chéloïde. La fermeture de la plaie opératoire était réalisée en un seul plan par des points séparés de fils de nylon (flexocrin®) 4.0 (Fig.4.1 et 4.2).



Figure 4.1 : chéloïde du thorax (patient 8) ; résection intracicatricielle.



Figure 4.2 : Chéloïde de l'hélix (patient 1). Résection intra cicatricielle

Tir de laser

Immédiatement après la fin de la suture cutanée, il était réalisé un tir de laser-diode 1210 nm selon la procédure décrite dans le manuel d'utilisateur (brièvement décrit dans le chapitre 2). Le laser était appliqué spot par spot après l'application de bandelette de sécurité de long de la cicatrice, sur toute la longueur (Fig. 4.3)

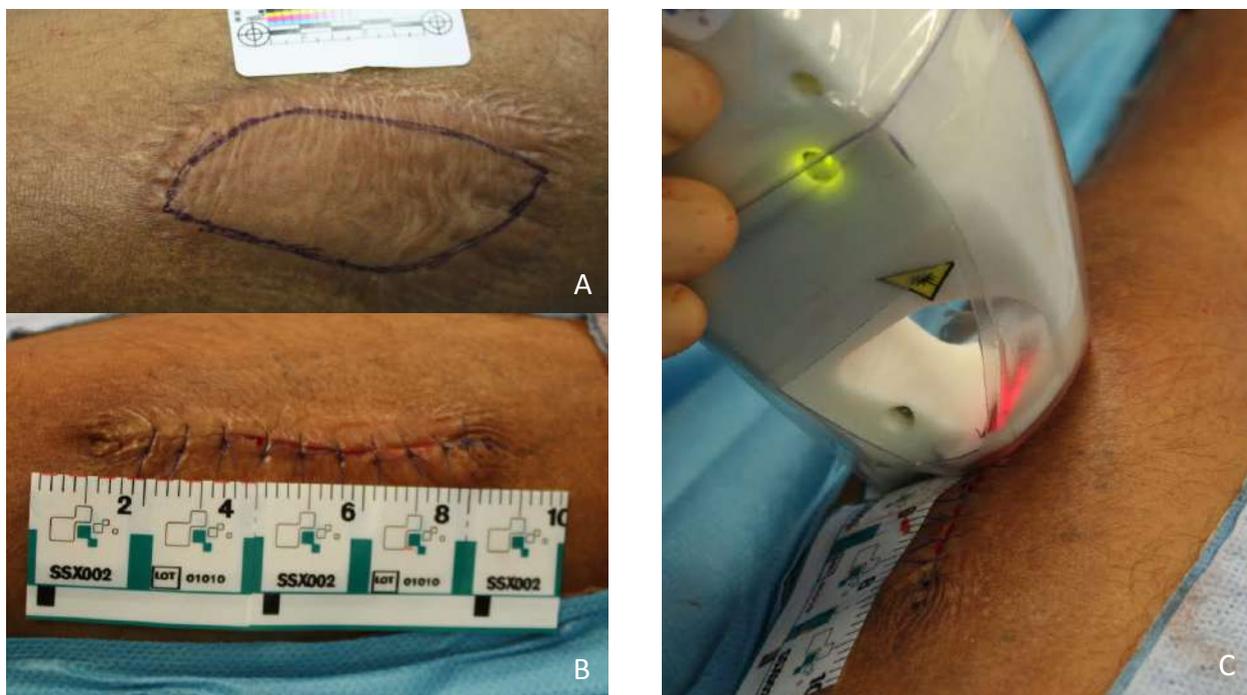


Figure 4.3 : A. Cicatrice chéloïde du bras (patient 7). B. Résection intracicatricielle. Et application des bandelettes de sécurité. C. Tir de laser.



Figure 4.4 : Tir de laser sur une cicatrice du thorax (patient 4)



Figure 4.5 : Tir de laser sur une cicatrice du thorax (patient 8). La taille du spot est montrée par les flèches

La puissance du laser était de 4W, l'irradiance de $5,1\text{W}/\text{cm}^2$ et la surface du spot rectangulaire était de $18,9 \times 3,7 \text{ mm}^2$ (Fig. 4.5). Un pyromètre intégré dans la pièce à main permettait de mesurer automatiquement la température cutanée superficielle de la zone à éclairer et il était calculé automatiquement la durée de tir théoriquement nécessaire pour une élévation de la température

cutanée jusqu'à 53°C. globalement, la fluence délivrée était de 51J/cm² pour un tir de 10 secondes et de 65.3J/ cm² pour un tir de 13 secondes.

Le pyromètre permettait également de mesurer en temps réel la température à la surface de la peau et pilotait la coupure du tir laser en cas de surchauffe (supérieure à 53°C) afin d'éviter les risques de brûlures. Il a été également réalisé des mesures de température à la caméra thermique (système FLIR) pendant la durée du tir.

Soins post opératoire

Un pansement gras (Jelonet®, Smith & Nephew) était appliqué sur la cicatrice. Le pansement était changé tous les deux jours jusqu'à l'ablation des points à J15.

Après l'ablation des fils, et excepté pour les cicatrices de la région auriculaire, il était appliqué une plaque de silicone (Mepiform®, Mölnlycke Health Care) qui était changée autant de fois que nécessaire pour une application 24h/24h pendant 3 mois. Pour les cicatrices auriculaires, un dispositif compressif était fabriqué par un orthésiste permettant de comprimer par clip les lobules d'oreille et l'hélix et un moulage permettait de comprimer le sillon rétroauriculaire.

Injections de corticoïdes

En cas d'observation de récurrence de la chéloïde dans les 12 mois suivant l'intervention, il était réalisé une série d'injections intracicatricielles de corticoïdes (triamcinolone acétonide 40mg/ml) à un mois d'intervalle. L'application de gel de silicone était alors poursuivie pendant la durée du traitement adjuvant.

Suivi

Des visites de suivi étaient programmées à 15 jours, 3 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois.

4.2.3. EVALUATIONS

Toutes les données ont été recueillies par le médecin investigateur.

Evaluation initiale

Une première consultation était réalisée avant le traitement, lors de la visite d'inclusion, afin d'informer le patient et de recueillir son consentement éclairé. Les renseignements concernant le patient étaient notés (âge, sexe, antécédents) ainsi que son phototype grâce à la classification de Fitzpatrick (Annexe 1.1) et la localisation de la cicatrice. La cicatrice était examinée, mesurée (Annexe 1.2) et photographiée. La qualité de vie du patient était évaluée par le questionnaire VQ dermato (Annexe 1.3). Il est également rempli une fiche socio-économique (annexe 1.4)

Pendant le traitement

Au moment du tir de laser, il a été réalisé des mesures de température à la caméra thermique (FLIR A40M) (fig.4.6).

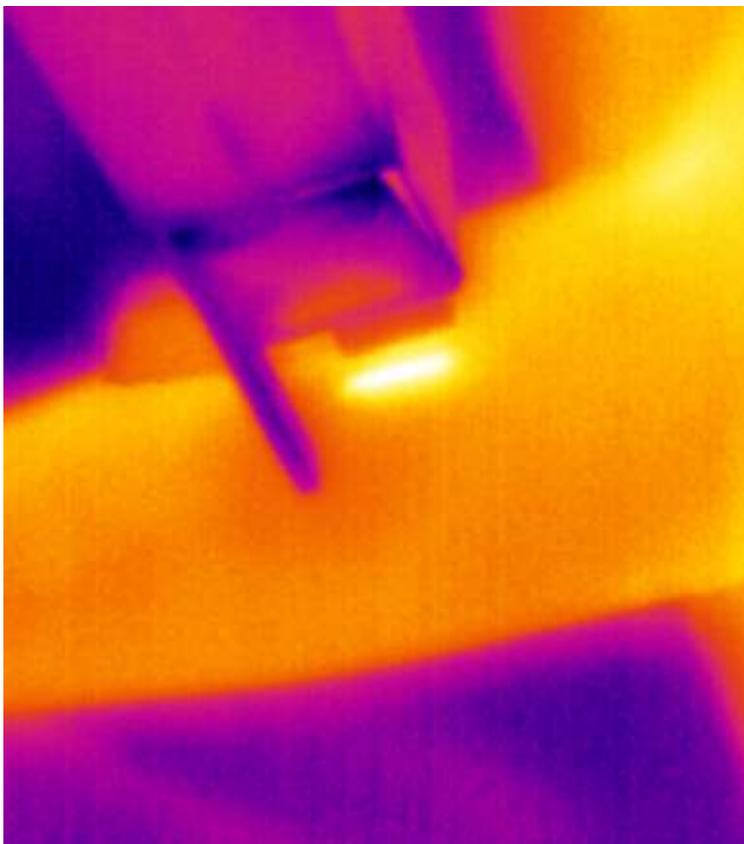


Figure 4.6 : Image de la caméra thermique au moment du tir de laser.

Les éléments suivants ont été recueillis :

- Appréciation de la faisabilité du tir par l'opérateur,
- Survenue d'effet secondaire indésirables au cours de la procédure (brûlure ou autre) a été évaluée et quantifiée en 3 degrés de gravité : faible, moyen, important (Annexe 1.5)

Au cours des visites de suivi

A chaque visite, les cicatrices étaient photographiées dans des conditions standard de luminosité et distance, avec le même appareil et les mêmes réglages, puis elles étaient mesurées. Une empreinte des cicatrices par moulage siliconé a été réalisée (Annexe 1.6).

Le prurit et la douleur ont été évalués par échelle numérique de 1 à 10.

La survenue d'effet secondaire pendant le suivi (brûlure, désunion, nécrose, infection, inflammation) a été évaluée et quantifiée en 3 degrés de gravité : faible, moyen, important (annexe 1.7).

Plusieurs questionnaires ont été remplis aux visites des 3 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois :

- Le questionnaire d'évaluation POSAS (Patient and Observer Assessment Scale) (Annexe 1.8)
- le questionnaire d'évaluation de Vancouver (Annexe 1.9)
- le questionnaire de qualité de vie VQ dermato (Annexe 3)

Une évaluation de la satisfaction générale du patient à M12 et M24 en 4 degrés (très satisfaisant, satisfaisant, insatisfaisant, très insatisfaisant) a également été réalisée (Annexe 1.10).

4.3. RESULTATS PRELIMINAIRES

Données patients

Vingt patients (14 hommes, 6 femmes) ont été inclus dans l'étude. Ils étaient âgés en moyenne de 32 ans (22 ans à 53 ans). Un patient a été perdu de vue après 3 mois de suivi et un autre a été exclu de l'étude à 12 mois en raison du démarrage d'un traitement par Roaccutane.

Le phototype se décomposait en 1 patient de phototype II, 7 patients de phototype III, 5 patients de phototype IV, 2 patients de phototype V et 5 patients de phototype VI (Fig. 4.7).

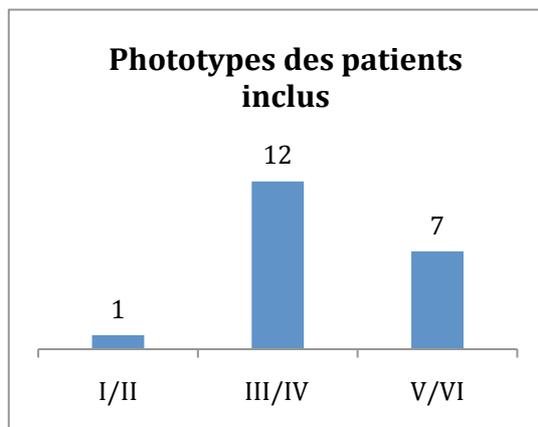


Figure 4.7 : répartition du phototype des patients

La chéloïde était localisée sur l'oreille dans 8 cas dont le lobule dans 5 cas, l'hélix dans 2 cas et le sillon retro-auriculaire dans un cas (fig. 4.8), sur le thorax dans 6 cas (Fig. 4.9), le dos dans 2 cas, l'épaule dans 1 cas, le cou dans 1 cas, sur le bras dans 1 cas et la cuisse dans 1 cas.



Figure 4.8 : Chéloïdes de l'oreille (hélix, sillon rétro-auriculaire, lobule)



Figure 4.9 : Chéloïdes du thorax

8 patients n'avaient jamais été traités pour leur cicatrice, 12 avaient bénéficié de traitements ayant tous conduit à un échec par récurrence de la chéloïde (comprenant chirurgie, pressothérapie, corticothérapie intralésionnelle, et cryothérapie dans 2 cas).

Actuellement, 3 patients sont arrivés à la visite M6, 7 patients à M12 et 9 patients à M18.

Les résultats suivants sont donc partiels (Tableau 4.1).

Faisabilité

La faisabilité de la procédure s'est révélée excellente. Le tir a été réalisé en totalité pour les 20 patients sans interruption due à une élévation inappropriée de température. Les bandelettes de sécurité permettent un paramétrage automatique du tir centimètre par centimètre en évitant les doubles passages sur la même zone. L'observance du suivi est de 95 % puisqu'on a déploré un perdu de vue.

Effets secondaires

Nous n'avons noté aucun effet secondaire au cours de la procédure ni au cours du suivi, et cela pour tous les phototypes étudiés, ce qui est en accord avec nos données précliniques : la longueur d'onde 1210 nm est utilisable pour tous les phototypes.

Cependant une patiente a arrêté le traitement par silicone en raison de réaction allergique au produit.

Patient	âge	sexe	origine ethnique	phototype	traumatisme initial	âge de la chéloïde	Traitements antérieurs	localisation
1	22	M	Afrique Noire	VI	dermabrasion	6	chirurgie	oreille hélix
2	23	M	Europe occidentale	II	bouton	5	-	thorax
3	45	F	Europe occidentale	III	piercing	11	Chirurgie/corticothérapie/pressothérapie	oreille lobule
4	26	M	Afrique Noire	V	bouton	8	-	thorax
5	35	F	Maghreb	IV	inconnu	17	-	cuisse
6	40	M	Afrique Noire	VI	plaie	8	chirurgie	oreille hélix
7	25	M	Maghreb	IV	dermabrasion	3	-	bras
8	35	M	Afrique Noire	V	bouton	13	chirurgie/corticothérapie	thorax
9	24	F	Maghreb	III	piercing	10	chirurgie	lobule oreille
10	22	M	Maghreb	IV	plaie	3	-	dos
11	26	M	Maghreb	III	otoplastie	8	chirurgie	Rétro-auriculaire
12	35	M	Europe occidentale	III	bouton	12	chirurgie/corticothérapie/pressothérapie/cryothérapie	dos
13	32	F	Maghreb	III	vaccin	25	corticothérapie/pressothérapie	épaule
14	31	M	Afrique Noire	IV	bouton	8	corticothérapie/cryothérapie	Thorax
15	20	M	Afrique Noire	VI	piercing	2	-	lobule oreille
16	53	M	Europe occidentale	III	inconnu	40	-	thorax
17	28	F	Afrique Noire	VI	piercing	5	corticothérapie	lobule oreille
18	42	M	Maghreb	IV	kyste	17	chirurgie/corticothérapie	thorax
19	42	M	Afrique Noire	VI	bouton	5	chirurgie	cou

Tableau 4.1. Données cliniques des patients inclus

Récidives

Sur les 19 patients, 8 ont nécessité un traitement adjuvant par corticoïde en raison d'une hypertrophie cicatricielle anormale sur décision du médecin investigateur. Ce traitement a permis de stabiliser la récurrence cicatricielle dans tous les cas (fig.4.10).



Figure 4.10 : Récidive d'une chéloïde traitée par injection de corticoïdes à 6 mois
A. Lésion initiale, B. Aspect à 3 mois, C. Aspect à 6 mois : début de récidive

Evaluation des symptômes (Fig.11)

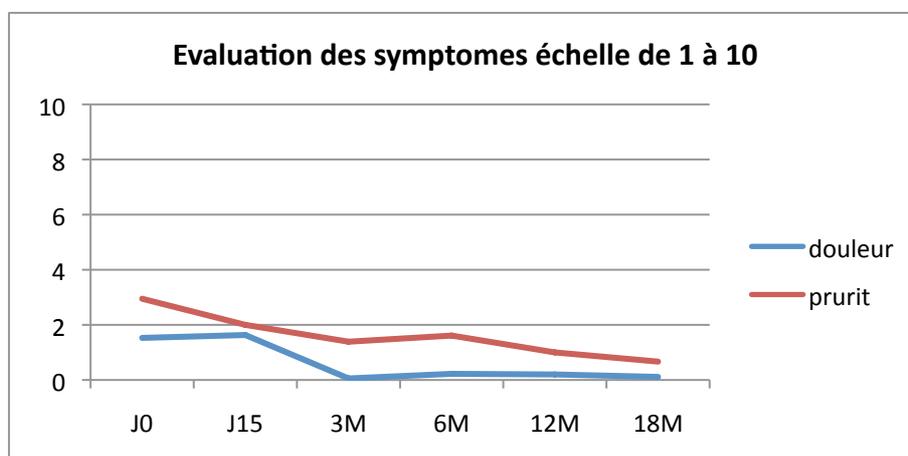


Figure 4.11 : Evaluation des symptômes au cours du temps

On constate une légère diminution des symptômes avec le temps pour tous les patients.

Mesure des cicatrices

Du fait de la résection chirurgicale, la taille (longueur, largeur et épaisseur) de la cicatrice a fortement diminué entre J0 et J15 dans tous les cas. La longueur de la cicatrice est restée sensiblement la même, la résection étant intra cicatricielle, contrairement à la largeur et à l'épaisseur qui diminuent fortement. Les graphiques ci-dessous (figure 4.12) illustre bien l'évolution dans le temps de ces différentes mesures. On observe une diminution nette de l'épaisseur avec une légère ré-augmentation débutant vers 3 mois jusqu'à 12 mois. Cela correspond aux récives que nous avons pu observer et qui ont été traitées par 3 injections de corticoïdes. On note qu'à 18 mois, l'épaisseur a de nouveau diminué pour passer sous les 1 mm.

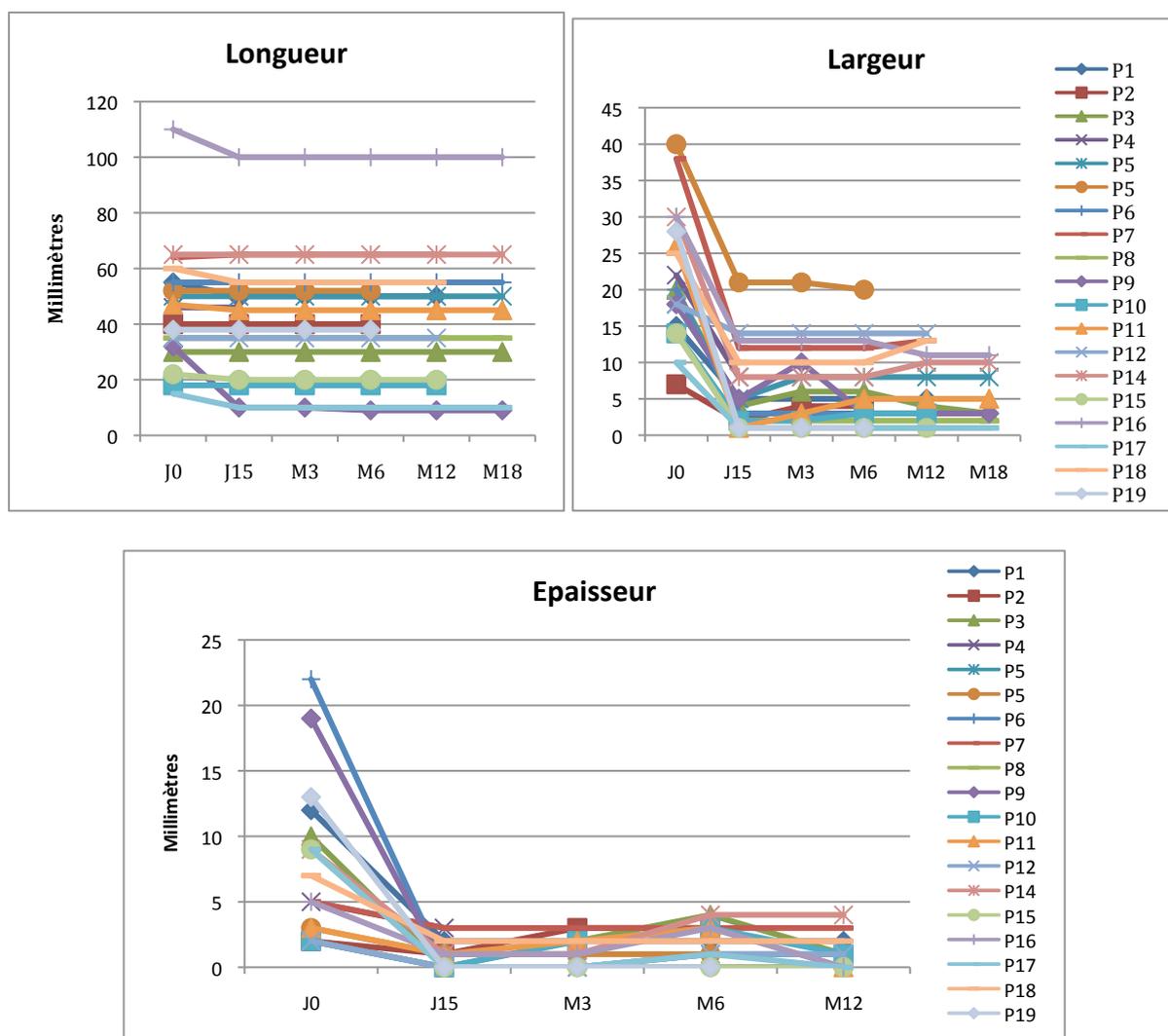


Figure 4.12 : Mesures des cicatrices

Score de Vancouver

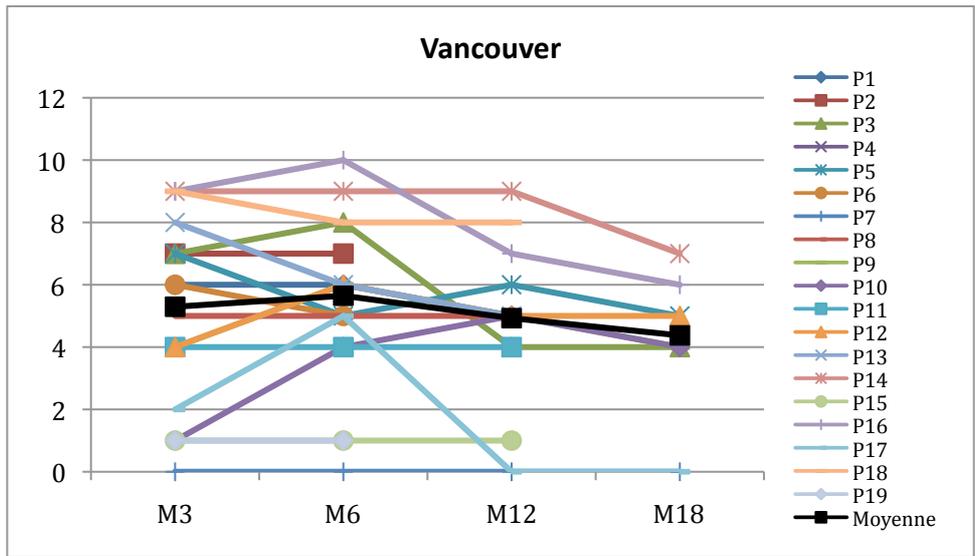


Figure 4.13 : évaluation de la qualité des cicatrices sur l'échelle de Vancouver

Le graphique ci-dessus (figure 4.13) montre le Score de Vancouver à chaque consultation par patient. Chaque patient est représenté par une courbe et la moyenne est en noir sur le graphique. On note une légère amélioration (diminution) du score moyen avec le temps.

POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Score)

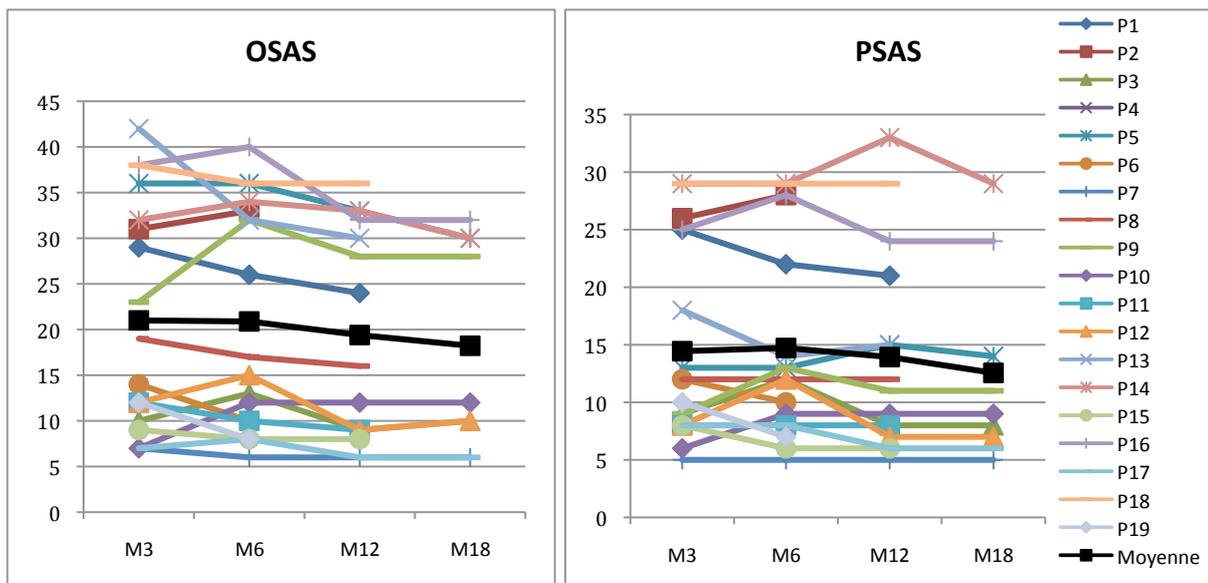


Figure 4.14 : POSAS

Les graphiques ci-dessus (fig 4.14) montrent les résultats des questionnaires OSAS (observateur) et PSAS (patient). Les moyennes des scores sont représentées par les courbes noires. On constate une amélioration (diminution) des scores moyens avec le temps.

Qualité de vie (questionnaire VQ dermato)

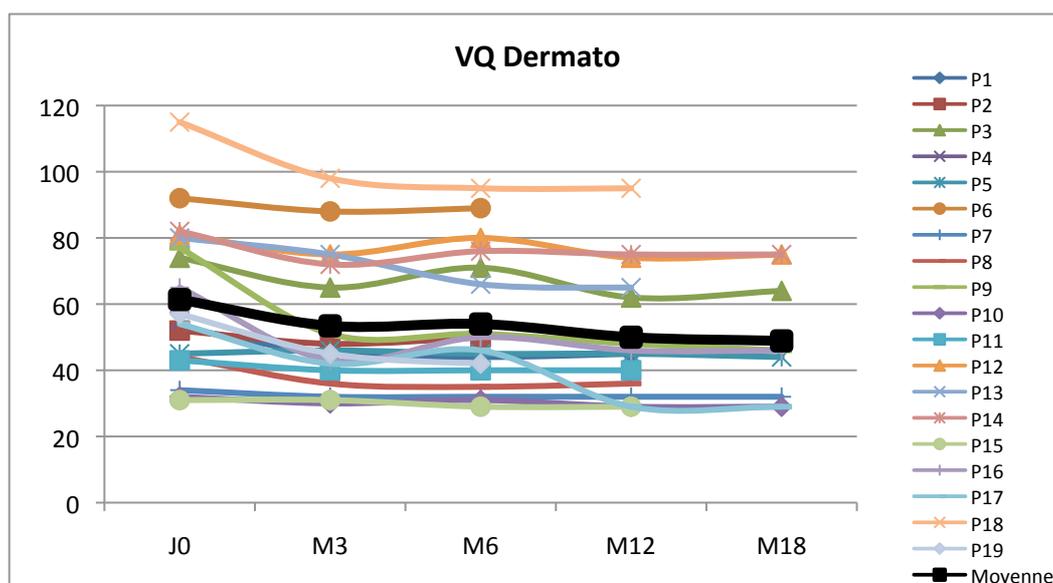


Figure 4.15

Le graphique ci-dessus (Fig. 4.15) montre les résultats du score de qualité de vie VQ dermato à chaque consultation. Le score moyen est figuré en noir. On constate une amélioration des scores après le traitement et au fil du temps.

Mesures des températures

Les températures ont été mesurées à la caméra thermique. Il y a eu en tout 91 tirs de laser, soit 4.5 tir par patient en moyenne.

La température initiale était mesurée à 32°C en moyenne (28.6 à 35.1°C). La température maximum à la fin du tir était mesurée à 47.8 °C en moyenne (40°C à 57.8°C). Le temps de tir était de 9.6 secondes en moyenne (entre 3.2 et 18 secondes). Les mesures sont représentées sur le graphique ci-dessous (Fig 4.16).

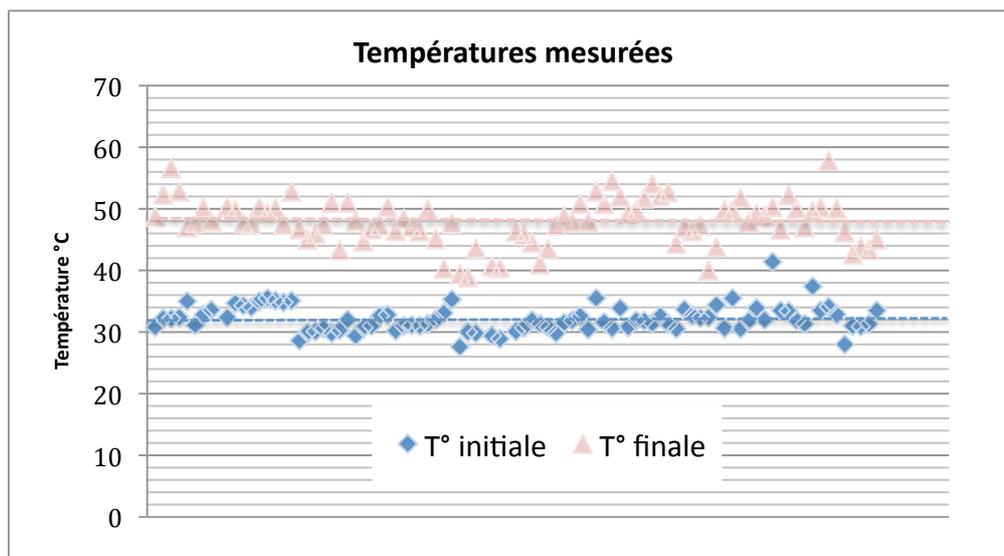


Figure 4.16. Mesures des températures au début et à la fin du tir de laser

On remarque plusieurs mesures aberrantes : température initiale supérieure à 40°, températures finales supérieures à 53°C. Ces mesures sont probablement liées à des erreurs de mesure de la caméra thermique, en effet, le pyromètre intégré au laser était programmé pour couper le tir au-delà de 53°C et il n'a été constaté aucun cas de brûlures, pourtant très probables au-delà de 53°C.

Analyse profilométrique des empreintes

Cette analyse n'a pas encore été réalisée l'étude étant toujours en cours.

4.4. CONCLUSION

Les premiers éléments de l'étude clinique sont très favorables en terme de sécurité du laser diode 1210nm. En effet, il n'a été constaté aucun effet secondaire, ni immédiat, ni dans la période post opératoire, ni à long terme. Il n'a pas été constaté d'effet secondaire en particulier pour les phototypes foncés, ce qui est en accord avec les études précliniques détaillées au chapitre 2.

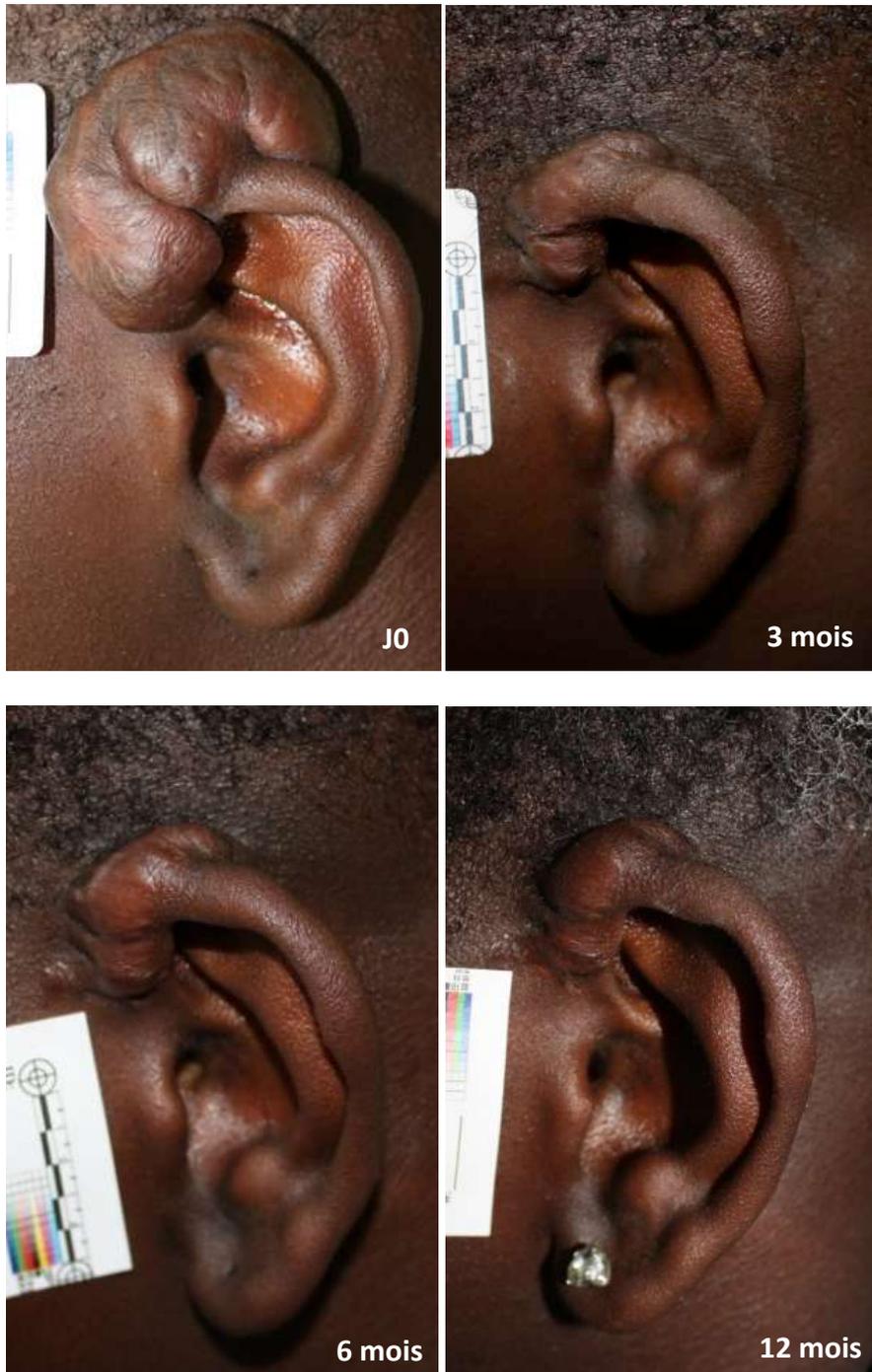
Le protocole de traitement des cicatrices chéloïdes, tel qu'il a été évalué c'est également révélé tout a fait faisable. Les premiers éléments ne nous permettent pas de montrer une efficacité statistiquement significative, mais on constate une légère amélioration de tous les scores évalués.

Des récurrences ont été diagnostiquées et traitées rapidement par des injections de corticoïdes. Le taux (inférieur à 50%) est inférieur aux taux de récurrence après chirurgie seule publiés dans la littérature (1)(chapitre 1). Il semble donc que le protocole de traitement : résection intrachéloïdienne + laser + silicone + compression +/- corticothérapie soit faisable et sans danger. L'efficacité de ce protocole reste encore à être prouvé par une étude à plus grande échelle.

La deuxième partie de l'étude (Evaluation du laser 1210nm sur des cicatrices post opératoire chez des patients sans antécédents de cicatrisation anormale), qui n'a pas encore débuté, devra également apporter d'autres éléments de réponse concernant l'efficacité du laser 1210nm sur la cicatrisation cutanée et la prévention primaire de cicatrisation pathologique.

4.5. ICONOGRAPHIE DES PATIENTS INCLUS

Patient 1



Homme de 19 ans

Histoire : 2 excisions extra cicatricielles

Récidive à 6 mois du protocole initial,

Injections de corticoïdes à 6, 7, 8 mois

Patient 2



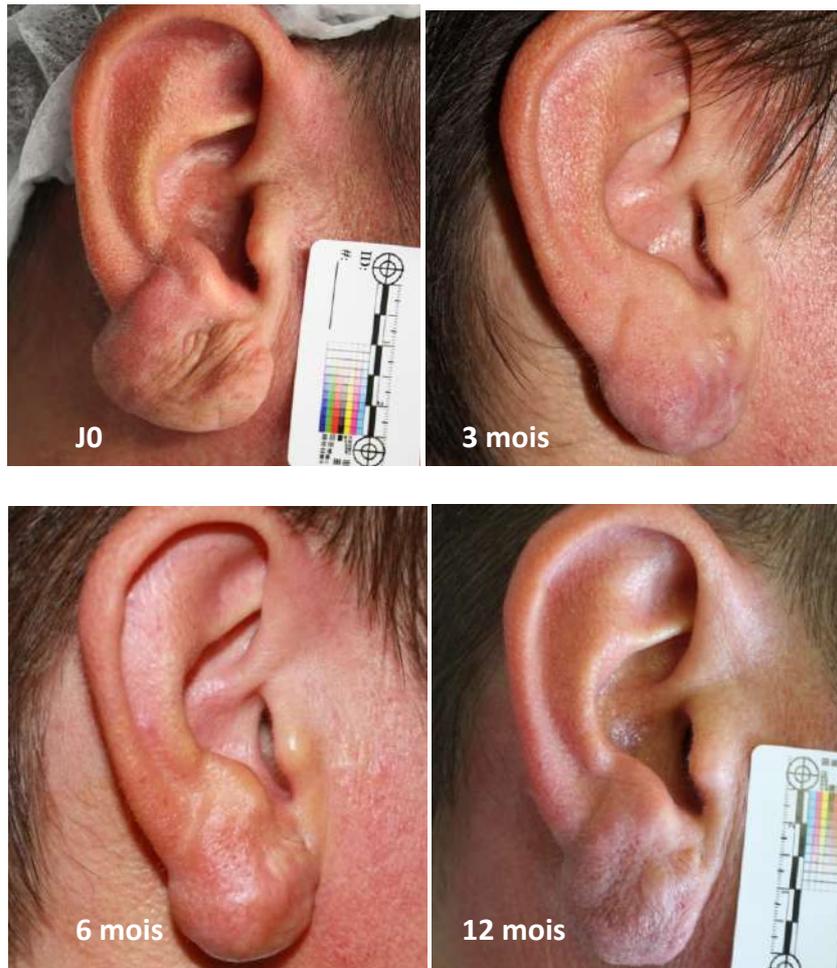
Homme de 23 ans,

Histoire : injections de corticoïde, cryothérapie, laser

Récidive à 6 mois du protocole initial

Injections de corticoïdes à 6, 7, 8 mois

Patient 3



Femme de 44 ans

Histoire | injections de corticoïdes, résection extracatricielle, pressothérapie

Récidive à 6 mois du protocole initial

Injections de corticoïdes à 7, 8, 9 mois

Patient 4



Homme de 34 ans,

Histoire : injections de cortico*ides, résection extracicatricielle

Récidive à 1 mois et demi du protocole initial

Patient perdu de vue à 3 mois

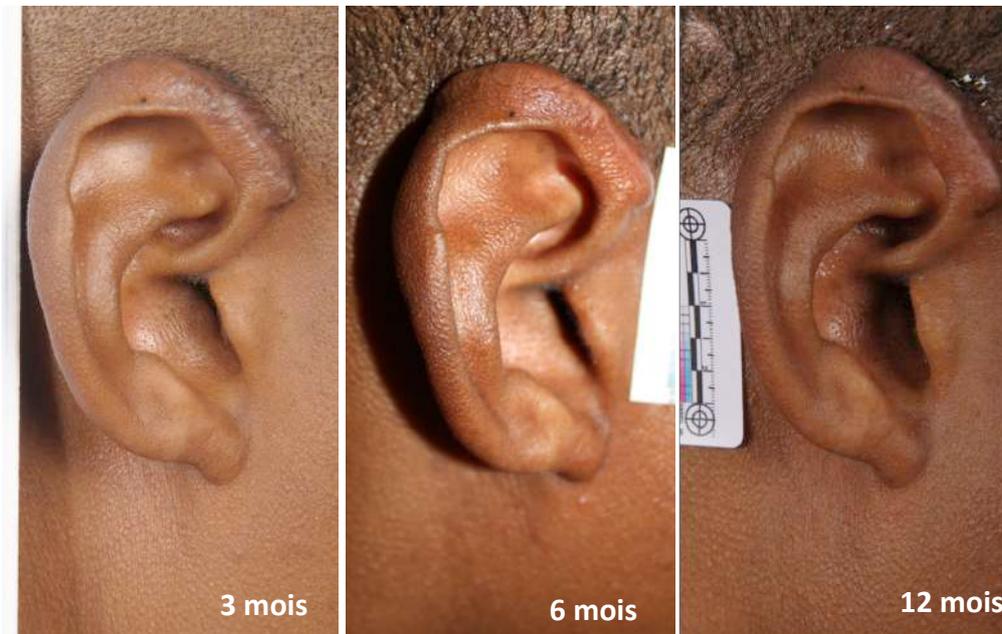
Patient 5



Femme de 28 ans

Histoire : aucun traitement

Patient 6



Homme de 40 ans

Histoire : excision extracicatricielle

Patient 7



Homme de 25 ans

Histoire : aucun traitement

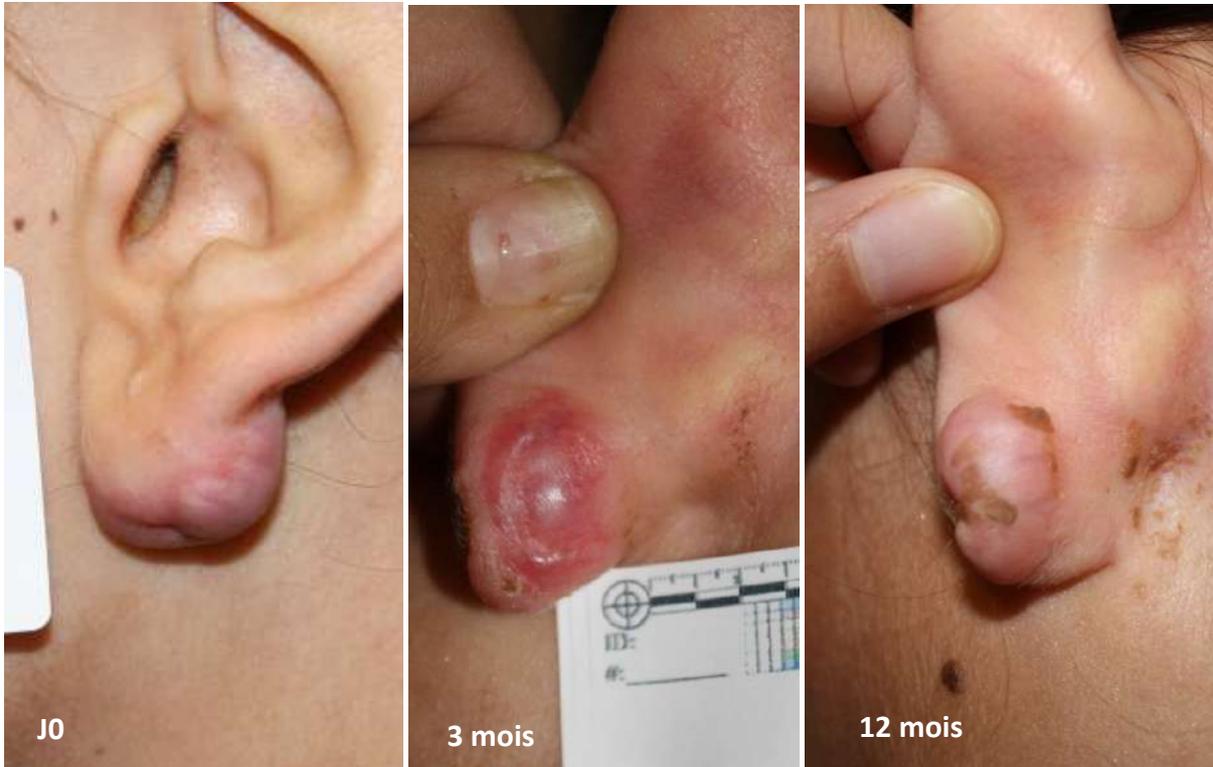
Patient 8



Homme de 35 ans,

Histoire : injections de corticoïdes, résection intracatrichielle, pressothérapie

Patient 9



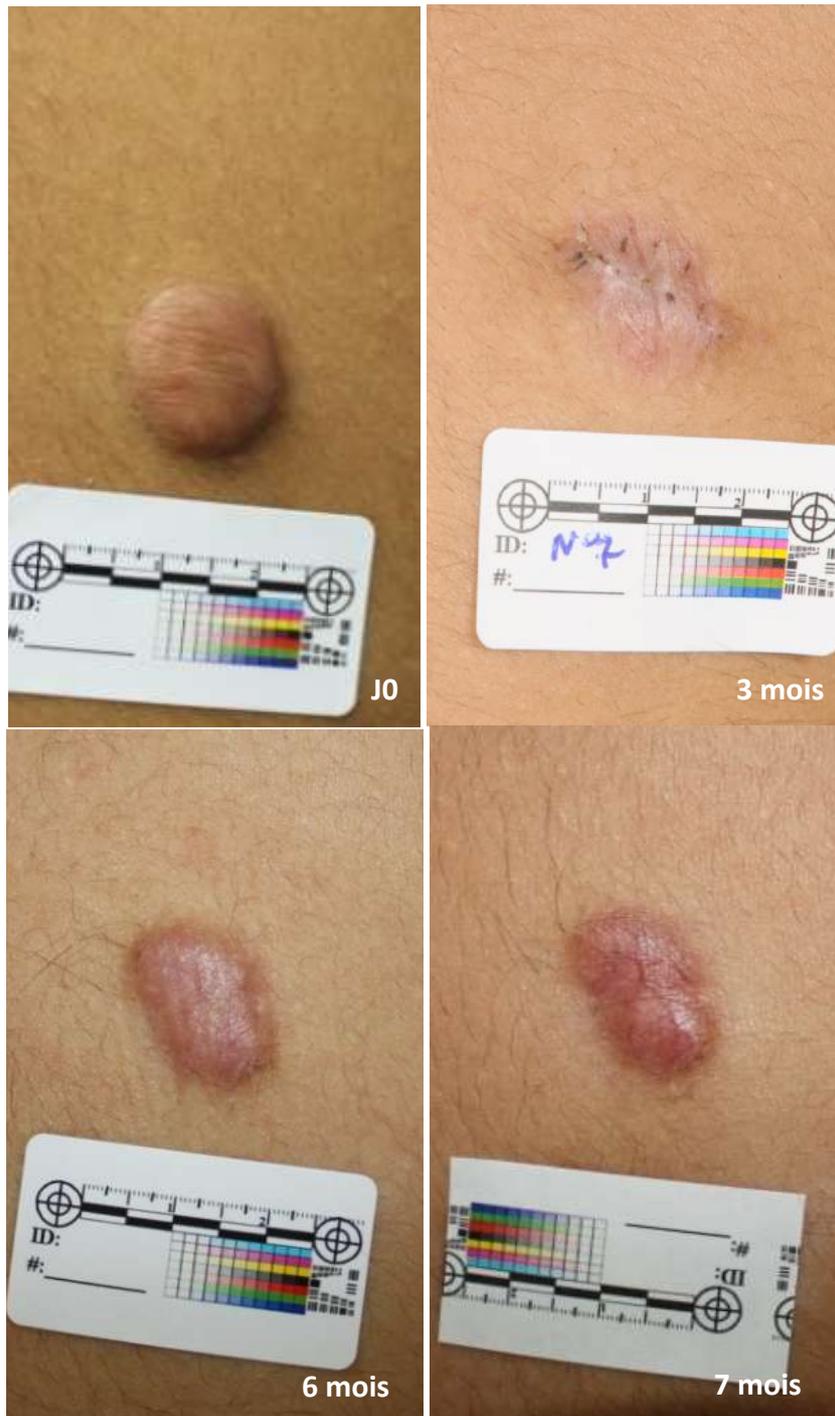
Femme de 23 ans

Histoire : résection extracatricielle

Récidive à 9 mois du protocole

Injection de corticoïdes à 9, 10, 11 mois

Patient 10



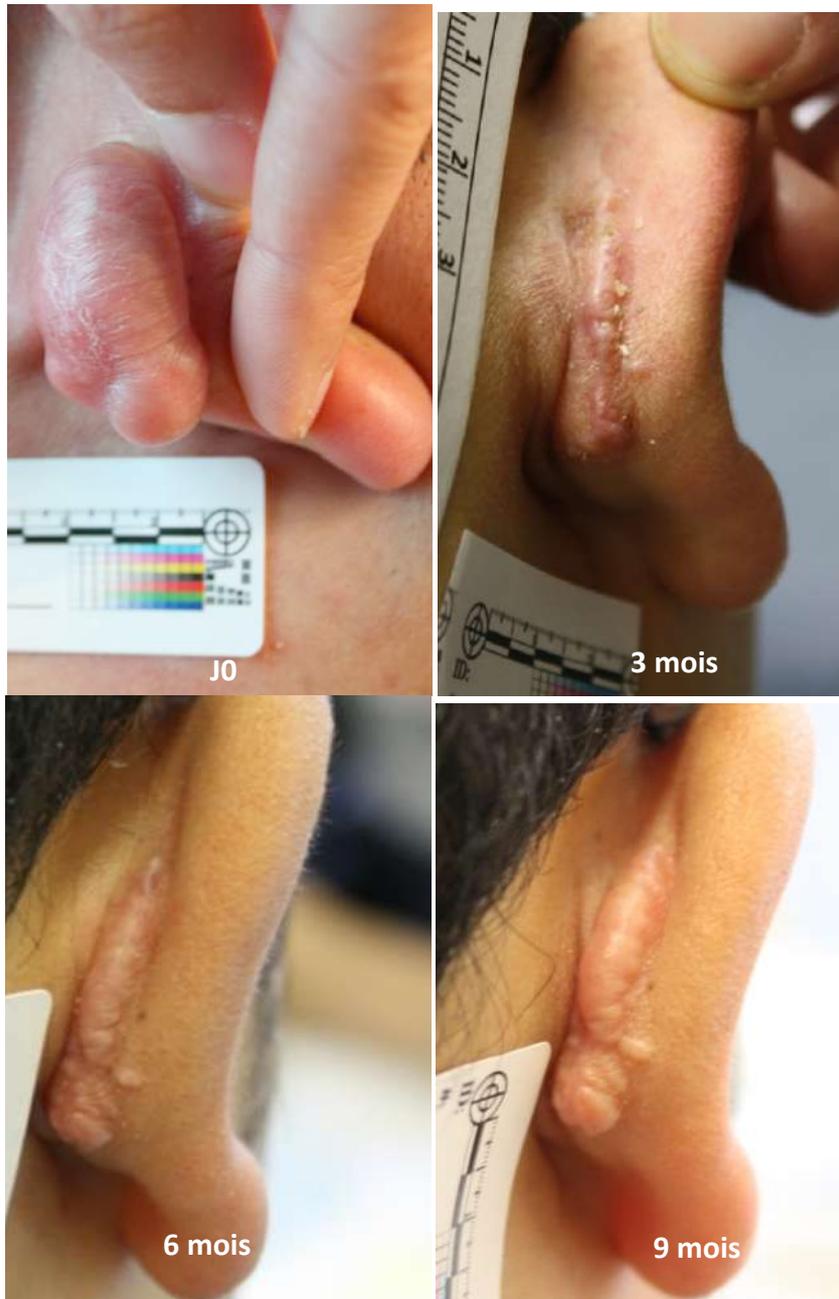
Homme 22 ans,

Histoire : aucun traitement

Récidive à 6 mois du protocole

Injections de corticoïdes à 6, 7, 8 mois

Patient 11



Femme de 27 ans

Histoire : aucun traitement

Récidive à 6 mois de traitement

Injections de corticoïdes à 6, 7, 8 mois

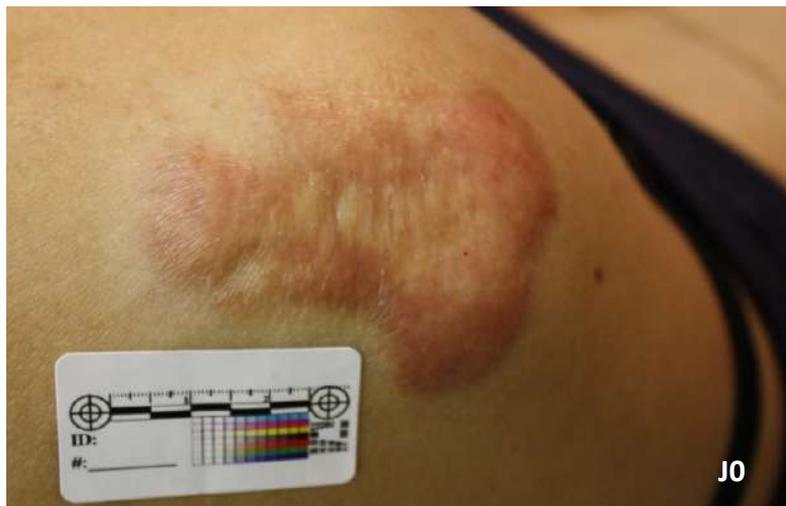
Patient 12



Homme 30 ans, épaule gauche

Histoire : Cortoïdes, résection intracicatricielle, cryothérapie

Patient 13



Femme de 32 ans, epaule,

Histoire : corticothérapie, pressothérapie

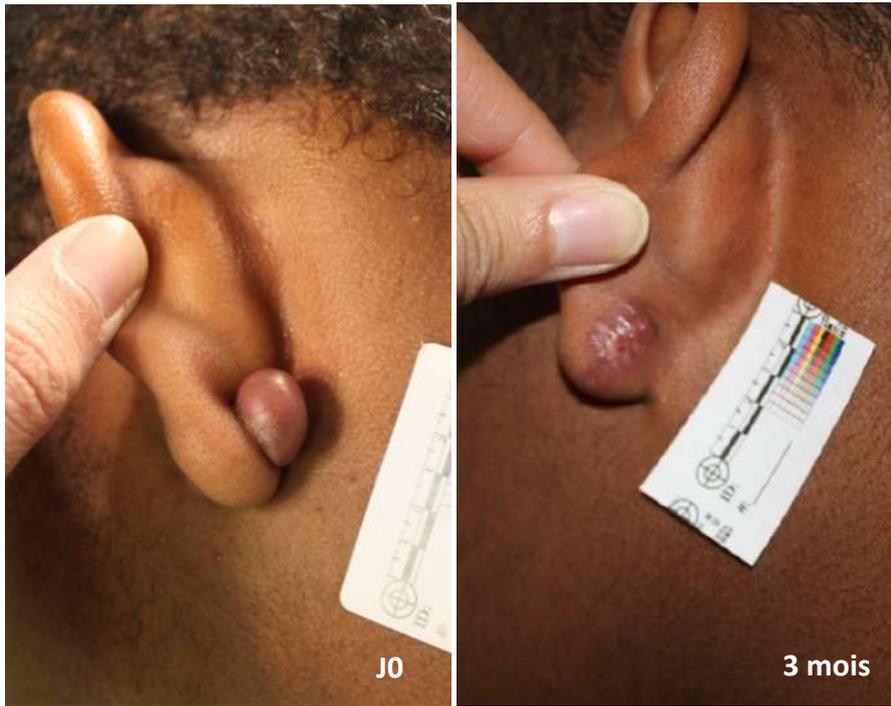
Patient 14



Homme de 31 ans, région présternale

Histoire : Corticoïdes, cryothérapie

Patient 15



Homme de 19 ans,

Histoire : aucun traitement

Patient 16

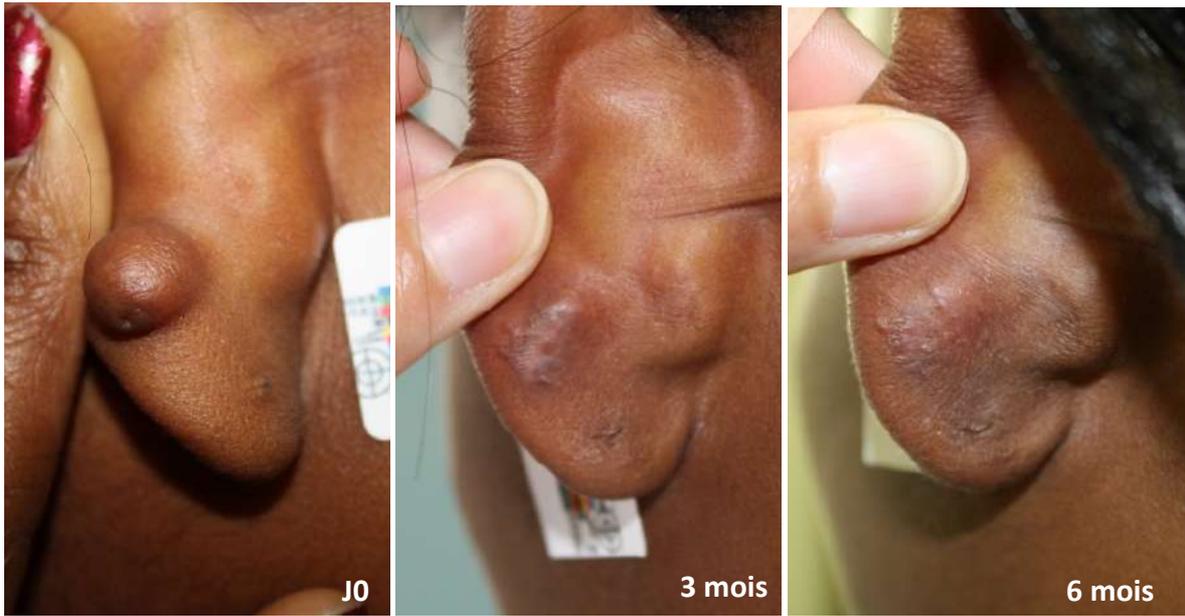


Homme de 53 ans

Histoire : Corticoïdes

Récidive à 3 Mois de traitement, Injections de corticoïdes

Patient 17



Homme de 27 ans

Histoire : corticothérapie

Patient 18



Homme de 42 ans, région présternale

Injections de corticoïdes, résection intrachéloïdienne

Patient 19



Homme de 33 ans,

Histoire : résection extrachéloïdienne

4.6. REFERENCES

1. Berman B, Flores F. Recurrence rates of excised keloids treated with postoperative triamcinolone acetonide injections or interferon alfa-2b injections. *J Am Acad Dermatol.* 1997 Nov;37(5 Pt 1):755-7.

CHAPITRE 5

DISCUSSION

Les cicatrices chéloïdes sont des pathologies de la cicatrisation qui entraînent des gênes fonctionnelles et esthétiques invalidantes. Elles sont dues à une dysfonction de la régulation de la synthèse et de la destruction du collagène et conduisent en une accumulation de fibres de collagène essentiellement de type III. Il en résulte une cicatrice boursoufflée, dure, fibreuse, dont la taille est parfois bien plus importante que la plaie initiale.

Une de leurs caractéristiques est qu'elles récidivent dans presque 100% des cas après une exérèse chirurgicale. Le traitement chirurgical est donc quasiment toujours associé à des traitements médicaux (corticothérapie, pressothérapie, application de silicone, radiothérapie, lasers...) afin de diminuer les taux de récurrence. Cependant, aucun traitement ni aucune association de traitement n'est idéal, et la prévention est indispensable chez les sujets à risque.

5.1. CHELOÏDES ET LASERS

Nous avons expliqué dans le chapitre concernant les traitements des cicatrices chéloïdes qu'il existait grossièrement 2 possibilités les de traiter en utilisant les lasers (Chapitre 1.4.2.7). La première possibilité est d'utiliser un laser pour détruire la chéloïde, plus ou moins profondément, et sur une surface plus ou moins continue, et finalement, de la même façon que l'on ferait avec un bistouri, avec tous les inconvénients que cela suppose : anesthésie, soins post-laser à types de pansements, et risque très important de récurrences. Cette possibilité n'a donc pas vraiment d'intérêt.

La deuxième possibilité, plus intéressante, est d'agir sur le versant inflammatoire de la cicatrice. Les lasers les plus connus dans cette indication sont les lasers PDL 585 et 595 nm. Ces lasers ont une action vasculaire immédiate, puisqu'ils entraînent une coagulation des petits vaisseaux superficiels, ce qui améliore la coloration (diminution de la rougeur), le prurit, certaines douleurs et l'aspect global des cicatrices inflammatoires. L'action de ces lasers a prouvé son efficacité clinique sur les cicatrices hypertrophiques, mais l'effet sur les cicatrices chéloïdes reste très modéré (1-6).

5.2. LASERS ET CICATRISATION CUTANEE

Il a été démontré à plusieurs reprises que certains lasers pouvaient modifier le processus de cicatrisation cutanée. En effet, l'action des lasers PDL 585 (6, 7) et 595 nm (8, 9) ainsi que du laser diode 810 nm (10-14) permettent de modifier la réponse inflammatoire au sein de la cicatrice améliorant son aspect final. Les cicatrices chéloïdes sont liées à un excès et une désorganisation du collagène en raison, entre autre, d'un dérèglement de la synthèse du TGF β -1 par les fibroblastes présents dans le derme malade (15-18). Il peut donc sembler intéressant d'évaluer l'effet de ces lasers sur ce type de cicatrices.

Lasers à colorant pulsé

L'amélioration de la réponse cicatricielle au moyen du laser à colorant pulsé (PDL) a fait l'objet de plusieurs évaluations cliniques. En 2003 Nouri et al (7) ont montré qu'un traitement par le laser PDL 585 nm d'une cicatrice linéaire débuté immédiatement après l'ablation des points permettait une amélioration significative du score de Vancouver à un mois par rapport au contrôle. Conologue et al (19) ont également montré que le laser PDL 595 nm permettait une amélioration du score de Vancouver des cicatrices traitées précocement. Des études histologiques des zones traitées par le laser montraient que le nombre de fibroblastes était similaire à celui de la peau normale, avec un alignement multidirectionnel normal des fibres de collagène et une présence importante de fibres d'élastine. Il paraît donc logique que ces lasers puissent être utilisés comme traitements préventifs des cicatrices chéloïdes, et également en prévention secondaire, après une excision chirurgicale.

Les travaux de Kuo et al. (20, 21) vont d'ailleurs dans ce sens, puisqu'ils ont montré que le PDL avait une action sur les fibroblastes chéloïdiens *in vitro*. Le PDL diminue la prolifération des fibroblastes chéloïdiens en induisant leur apoptose, il diminue l'expression du TGF β -1 et il augmente l'activité de la collagénase MMP13 (Fig. 5.1).

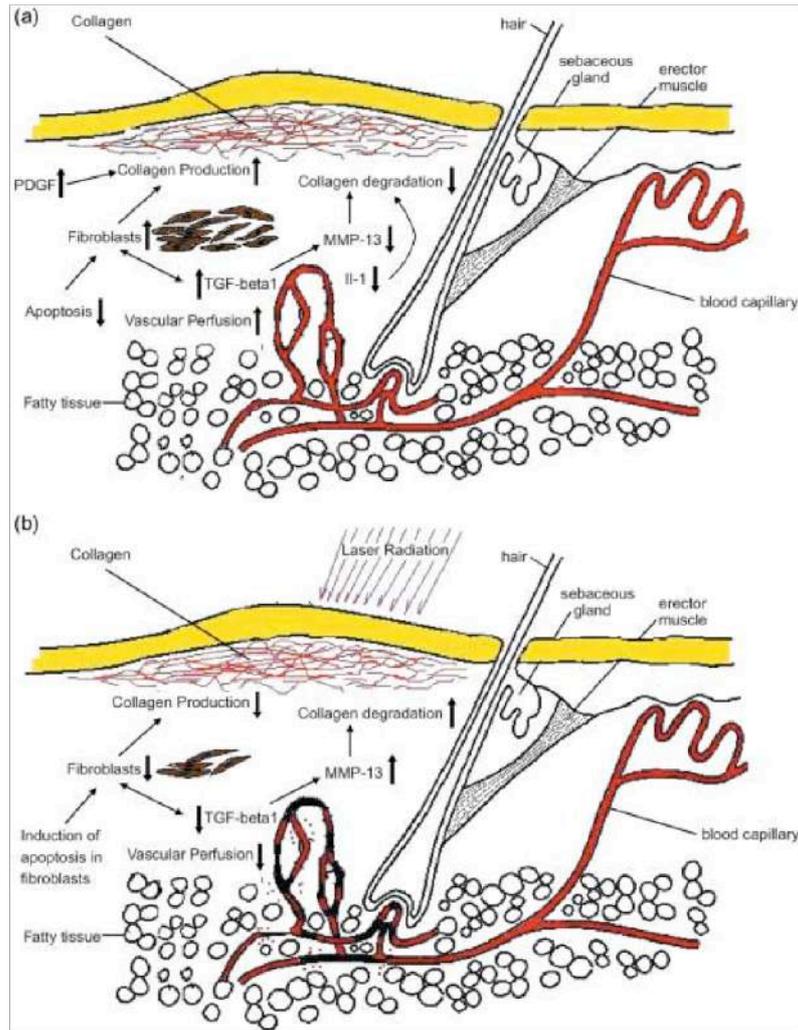


Figure 5.1 : illustration issue de l'article de Bouzari et al. (22)

a) Facteurs entrainant l'augmentation de la synthèse du collagène et la diminution de sa dégradation dans les cicatrices chéloïdes. b) L'irradiation par le laser PDL entraine une diminution de la perfusion et une altération des cellules et des protéines responsables de la formation de la cicatrice

Cliniquement, le laser PDL a prouvé son efficacité pour le traitement des cicatrices hypertrophiques (1, 22), mais les résultats sont peu concluant pour les cicatrices chéloïdes (22). Ceci est probablement lié à la faible profondeur d'action du PDL (n'excédant pas 1 mm) alors que les cicatrices chéloïdes sont très épaisses mesurant parfois plusieurs centimètres, l'effet est donc très superficiel. D'autre part, ils sont contre-indiqués chez les sujets de phototype élevés, qui sont les plus à risque de cicatrices chéloïdes.

Laser diode 810nm

La technique LASH décrite par Capon et al. (10, 12, 13, 23) utilise le laser diode 810nm. Ce laser permet également de modifier la réponse inflammatoire de la cicatrice lorsqu'il est utilisé immédiatement en post opératoire. Il a été montré que son action permettait d'améliorer l'aspect à long terme des cicatrices (13). Grâce à la miniaturisation de ce laser (il s'agit d'un appareil portatif qui se manipule d'une seule main), il peut être utilisé directement par le chirurgien au bloc opératoire. Son principe d'action est d'élever la température dans toute l'épaisseur cutanée (épiderme et derme), sur une surface ciblée et de façon homogène.

Ce laser thermique intervient à la fin d'une intervention chirurgicale. Le principe de chauffage thermique a pour but de stimuler et réguler certains facteurs participant au processus de cicatrisation (24). Dans les résultats préliminaires sur l'animal, il a été montré que le laser diode 810nm (10W – 80 à 110/cm²) agissait directement sur le processus de cicatrisation en stimulant les protéines de choc thermiques HSP 70 (10, 24). L'augmentation de la température de la peau jusqu'à 50°C, pendant 3 secondes, entraîne une augmentation de synthèse des HSP 70 qui, par le biais du TGFβ, vont stimuler les fibroblastes quiescents et induire une différenciation en myofibroblastes. Ceux-ci vont alors synthétiser des fibres de collagène et améliorer leur orientation dans la matrice extra cellulaire. Le laser induit donc une réponse myofibroblastique rapide sur une incision, et une

organisation des fibres de collagène aboutissant plus à une régénération cutanée qu'à une cicatrisation cutanée.

La cicatrice chéloïde étant une dysfonction de la synthèse des fibres de collagène et une désorganisation de leur orientation, en partie liée à un dérèglement du TGF β , nous pensons que le laser thermique pourrait avoir un effet bénéfique dans le traitement des cicatrices chéloïdes : le laser thermique utilisé en complément d'une exérèse chirurgicale pourrait diminuer le taux de récidence.

Il a été décrit en prévention de cicatrice hypertrophique chez une patiente (25), mais n'a jamais été évalué pour les cicatrices chéloïdes. La profondeur d'action du laser 810 nm est de plus de 2mm, ce qui rend ce laser plus intéressant en pratique clinique puisque le derme sain mesure en moyenne 1.9 mm d'épaisseur (26). Cependant, il est contre-indiqué chez les sujets de phototypes foncés en raison d'une forte absorption de la lumière par la mélanine à cette longueur d'onde.

Pour pouvoir tester le principe de LASH sur les cicatrices chéloïdes, il était donc nécessaire de changer la longueur d'onde afin qu'elle soit moins absorbée par la mélanine.

Laser 1210nm

Les cicatrices chéloïdes atteignent préférentiellement les peaux de phototype élevé, or le laser 810 nm est contre indiqué chez ces sujets. Bien que cette longueur d'onde soit légèrement absorbée par la mélanine, elle induit des élévations importantes de température chez les phototypes V et VI où la charge mélanique est importante (13). Il était donc nécessaire de modifier les paramètres laser afin d'éviter des dommages thermiques non désirés.

Les études préliminaires qui ont été présentées au chapitre 2.5 ont permis de déterminer quelle était la longueur d'onde la plus adaptée afin d'obtenir une élévation de température homogène quel que soit le phototype. La longueur d'onde 1210 nm était la moins absorbée par la mélanine, c'est donc cette longueur d'onde qui a été choisie pour notre étude. Ces résultats ont fait l'objet d'une

publication (27) (Annexe 2). Bien sur il fallait déterminer les autres paramètres du laser (irradiance, temps de tir) permettant d'obtenir une élévation de température bien ciblée. L'objectif était d'obtenir une élévation de la température cutanée jusqu'à 53°C. Ainsi, nous avons calculé qu'en théorie, avec une irradiance de 5,1W/cm², un tir de 10 secondes (fluence 51 J/cm²) devait suffire à augmenter la température cutanée de 30°C à 53°C et un tir de 13s (fluence 65 J/cm²) devait permettre de passer de 25°C à 53°C (Chapitre 2.6).

Cependant il persistait tout de même des variations inter-individuelles et intra-individuelles probablement liées à l'hydratation cutanée, l'épaisseur du derme, de l'épiderme, etc.

Peu d'études ont été publiées concernant le laser-diode 1210 nm. Mais, nos résultats sont en accord avec ceux de Wanner (28) qui utilisait des fluences de 70 à 90 J/cm² pour obtenir une élévation de température jusqu'à 60°C afin de réaliser une adipocytolyse.

HSP 70

Plusieurs études ont montré que l'effet thermique des lasers pouvaient modifier la cicatrisation cutanée en induisant une réaction inflammatoire contrôlée (11, 29, 30). Cette élévation de température est objectivée par l'hyper-expression des protéines de choc thermique les HSP 70.

L'HSP 70 est une chaperonne moléculaire produite pour maintenir l'intégrité des protéines cellulaires lorsqu'un stress se présente (thermique par exemple). Elle est présente dans les fibroblastes. La fonction principale des HSP 70 est de prévenir l'agrégation des protéines, qui pourrait nuire à l'activité cellulaire. Suite à un stress, HSP-70 se lie à plusieurs protéines du noyau et empêche la cellule d'entrer en apoptose.

Chez l'humain il existe une corrélation entre la présence de HSP 70 dans les tissus d'une blessure et le potentiel de guérison de cette dernière. Les tissus provenant de blessures chroniques ont peu de HSP 70. L'expression, des HSP et particulièrement de HSP 70 semble donc avoir un effet positif sur le devenir d'une plaie.

Par ailleurs, on sait qu'un choc thermique qui active l'expression de HSP 70 empêche TGF β -1 d'activer l'apoptose dans des hépatocytes en culture.

Enfin, la production de HSP 70 contribue à la réactivation des mécanismes propres au développement embryonnaire lors de la phase de redéveloppement de la régénération. Un choc thermique qui induit l'expression des protéines de la famille des HSP est bénéfique pour la guérison de plaies ou de blessures, s'il est effectué préalablement au traumatisme ou immédiatement après (dans un délai de 3 heures) car la quantité de TGF β -1 présente dans la plaie est encore faible.

5.3. ETUDE ANIMALE

Il n'existe aucune étude dans la littérature évaluant l'effet d'un laser sur un modèle animal de cicatrice chéloïde, les études expérimentales étant habituellement réalisées *in vitro* (20, 21, 31-33). Nous avons, au cours de ce travail de thèse, mis au point un modèle animal original de cicatrice chéloïde en implantant sur le dos de souris nudes un fragment de cicatrice chéloïde comportant l'épiderme et le derme de 4 mm d'épaisseur (34) (chapitre 3.2). Des analyses histologiques réalisées jusqu'à 4 mois après l'implantation ont montré la bonne intégration du greffon et la persistance des caractéristiques histologiques des cicatrices chéloïdes qui sont la présence d'amas de collagène hyalin. L'intérêt de ce modèle par rapport aux autres modèles décrits dans la littérature (35-38) est la conservation de l'épiderme humain et de toute l'architecture humaine sous jacente : sa membrane basale, le derme papillaire qui ne contient pas d'amas de collagène hyalin et le derme réticulaire malade avec une conservation de la même épaisseur. On peut supposer que l'action des lasers sur ce modèle aura un effet à peu près similaire chez l'homme. Ce modèle a fait l'objet d'une publication et d'une communication dans un congrès international (Annexe 3)

Nous avons testé le laser thermique diode 1210 nm sur ce modèle de cicatrice chéloïde.

Les objectifs de cette étude étaient de tester le laser 1210 nm *in vivo* avant une étude clinique, afin d'une part, d'éliminer des effets délétères du laser sur une cicatrice chéloïde (brûlure, prolifération de la chéloïde) et d'autre part d'observer les effets du laser après une résection intra chéloïdienne sur la cicatrice de résection en vue d'une future application chez l'homme.

Nous n'avons observé aucun effet délétère visible, ni d'altération histologique induite par le laser diode 1210 nm sur les cicatrices chéloïdes dans notre étude. Contrairement à ce que l'on aurait pu attendre, la résection intrachéloïdienne réalisée sur ce modèle animal n'a pas induit d'activation ou de prolifération de la chéloïde implantée. Ceci est probablement une des limites de ce modèle animal, en effet, il est probable que l'interaction entre l'hôte et le greffon humain modifie la

cicatrice chéloïde elle même ce qui expliquerait l'absence de prolifération ou de récurrence après excision intra lésionnelle. Nous n'avons pas, non plus, observé de différence de cicatrisation après résection puis tir de laser. Le laser n'a ni amélioré ni aggravé l'aspect visuel et histologique de la cicatrice laissée par la résection par rapport à une résection seule entre 1 mois et 3 mois.

Nous en concluons que d'une part le modèle animal utilisé semble parfaitement adapté pour l'étude du laser sur les cicatrices chéloïdes, et d'autre part que le laser diode 1210 nm n'induit pas de lésions thermiques préjudiciables *in vivo* y compris en regard des rares zones pigmentées des greffons. Ces résultats feront l'objet d'une publication (Annexe 5).

5.4. ETUDE CLINIQUE

Le traitement de référence des cicatrices chéloïdes a fait l'objet des recommandations internationales de 2002 sur la prise en charge des cicatrices (39). Le traitement de référence de première intention des cicatrices chéloïdes est une excision/suture associée à l'utilisation de gels de silicone, une compression si la localisation le permet et à des injections de corticoïdes en cas de récurrence. Il n'était pas précisé si la résection devait être extra cicatricielle ou intra cicatricielle.

Certaines équipes préconisent une résection partielle (intra cicatricielle) de la chéloïde afin d'en diminuer l'épaisseur et la surface, tout en préservant la peau saine périphérique. La résection est réalisée en profondeur jusqu'en tissu sain, c'est à dire jusqu'à l'hypoderme, et latéralement il est laissé au minimum 2 à 3 millimètres de chéloïde ce qui permet de réaliser les points de suture dans la lésion. C'est la technique qui est utilisée pour les résections itératives de naevi de taille importante. L'intérêt est de limiter la longueur de la cicatrice, de diminuer les forces de traction car la perte de

substance est moins importante et de ne pas réaliser de nouvelles cicatrices dans la peau saine.

Cette technique est cependant controversée (40, 41).

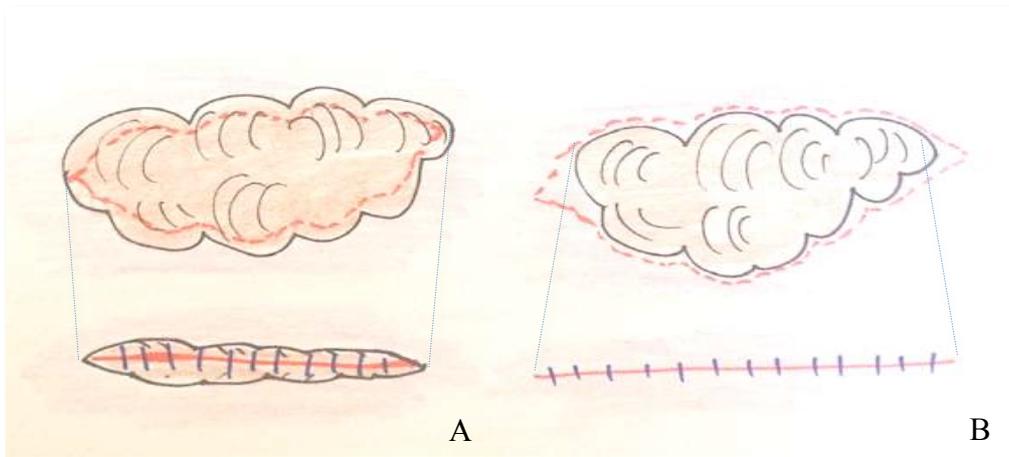


Figure 5.2 : traitement chirurgical d'une cicatrice chéloïde. A. résection intra cicatricielle, en post opératoire la cicatrice est aussi longue que la lésion initiale, les points de suture ne dépassent pas sur la peau saine. B. Résection extra cicatricelle, la cicatrice post opératoire est plus longue que la lésion initiale, les points sont réalisés dans la peau saine.

Pour notre étude, nous avons réalisé le protocole de traitement recommandé, les résections étant intra cicatricielles et nous avons ajouté le traitement laser en post opératoire immédiat. L'idée était de traiter la cicatrice de résection de la chéloïde par le laser 1210nm. La zone traitée comportait donc un résidu de cicatrice chéloïde.

L'objectif de notre étude clinique était d'étudier la faisabilité et l'absence de toxicité du protocole suivant :

Résection intra cicatricielle
+
Laser diode 1210nm
+/-
Silicone
+/-
Compression
+/-
Injections de corticoïdes

Ce protocole s'est révélé tout à fait faisable, et nous n'avons observé aucun effet secondaire lié au laser. Des injections de corticoïdes ont été réalisées chez 8 patients en raison d'une récurrence dans les 6-7 mois post opératoire, soit dans environ 50% des cas. Ces résultats sont à peu près similaires à ceux publiés dans la littérature concernant le traitement standard des cicatrices chéloïdes (résection, silicone, compression).

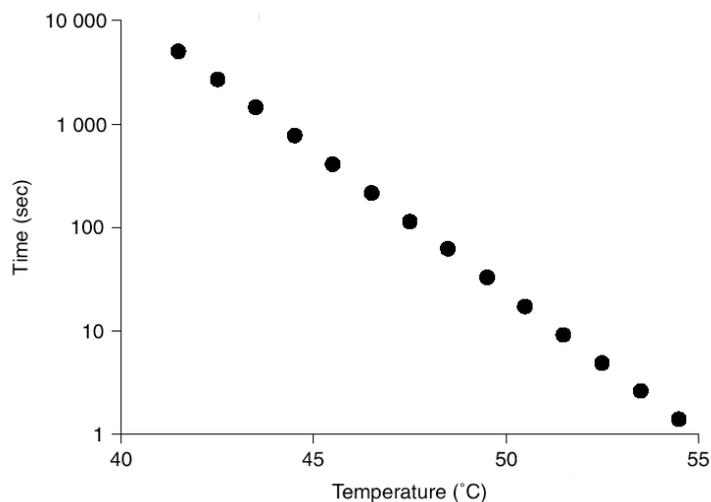
L'analyse des résultats concernant la symptomatologie (prurit, douleur), et l'aspect de la cicatrice (échelle de Vancouver, questionnaire POSAS), ainsi que le questionnaire de qualité de vie (VQ dermatologique) se sont même révélés positifs, puisque l'on observait une amélioration de tous ces scores après 18 mois de suivi. Bien sûr, l'étude étant toujours en cours, ces résultats devront être complétés par les évaluations à 24 mois.

5.5. ELEVATION DE TEMPERATURE ET HSP

L'objectif du traitement tel que nous l'avons imaginé était d'induire une élévation de la température de la cicatrice laissée après une excision intra chéloïdienne. Cette élévation de température devait être contrôlée pour, d'une part être efficace et modifier le processus de cicatrisation et d'autre part être limitée à 53°C pour ne pas induire de brûlure.

Hyper expression des HSP

L'efficacité de l'élévation de température est objectivée par l'hyperexpression des protéines HSP 70. Les travaux de l'équipe de Jansen, publiés par Wilmink et al. en 2009 (42) ont montré que l'hyperthermie induite par laser permettait d'obtenir une induction de HSP 70 dans une gamme de température allant de 45°C à 55°C. Cependant, la durée d'exposition à cette hyperthermie à son importance, en effet, plus la température est basse, plus la durée d'exposition devra être longue.



*Figure 5.3 Relation entre la durée d'exposition et la température pour l'induction d'une réponse à un choc thermique
Illustration tirée de l'article de Wilmink et al. (42).*

La production de HSP dépend donc de la température et du temps de chauffage. La figure (fig.5.3) est une synthèse de différents travaux sur le sujet. Elle montre que si le recours à des températures de l'ordre de 42°C à 44°C avec des temps de l'ordre d'une dizaine de minutes sont généralement utilisés, il est possible d'induire une production de HSP pour des températures légèrement supérieure et des temps plus courts (42). Ainsi, pour une température de 53°C, le temps d'exposition devra être de 3 secondes.

Cependant, Souil et al. ont (24) pu constater que le chauffage par le laser 810nm à 50°C pendant 3 secondes augmentait l'expression des HSP 70 dans l'épiderme et induisait la synthèse *de novo* de cette protéine dans d'autres structures de la peau. Il semble donc qu'une température d'au moins 50°C pendant 3 secondes soit nécessaire pour induire une réponse.

Température peau saine vs chéloïde

Lors de notre étude chez les sujets sains, nous avons calculé qu'un tir de laser 1210nm (5.1W/cm²) de 10 secondes permettait d'élever la température cutanée jusqu'à 53°C. Or les mesures de température réalisées au moment du tir de laser-diode 1210nm (5.1W/cm²) sur les cicatrices

chéloïdes que nous avons réalisé dans le cadre de ce travail de thèse ont montré que la température moyenne maximale atteinte après environs 10 secondes de tir était de seulement de 45°C chez l'animal et de 48°C chez l'homme au lieu des 53°C attendu. Plusieurs questions se posent : la température était elle suffisante pour obtenir une modification de la cicatrisation ? Pourquoi la température maximale était inférieure à celle attendue ?

Les cicatrices chéloïdes ont une architecture dermique différente de celle de la peau saine avec en particulier la présence de nombreux amas de collagène hyalin, rendant la cicatrice très fibreuse. D'autre part le derme est plus épais et contient moins de cellules (figure 5.4). Ainsi, nous supposons que les cicatrices chéloïdes ont des propriétés optiques différentes de celles de la peau saine responsables d'une plus faible élévation de température.

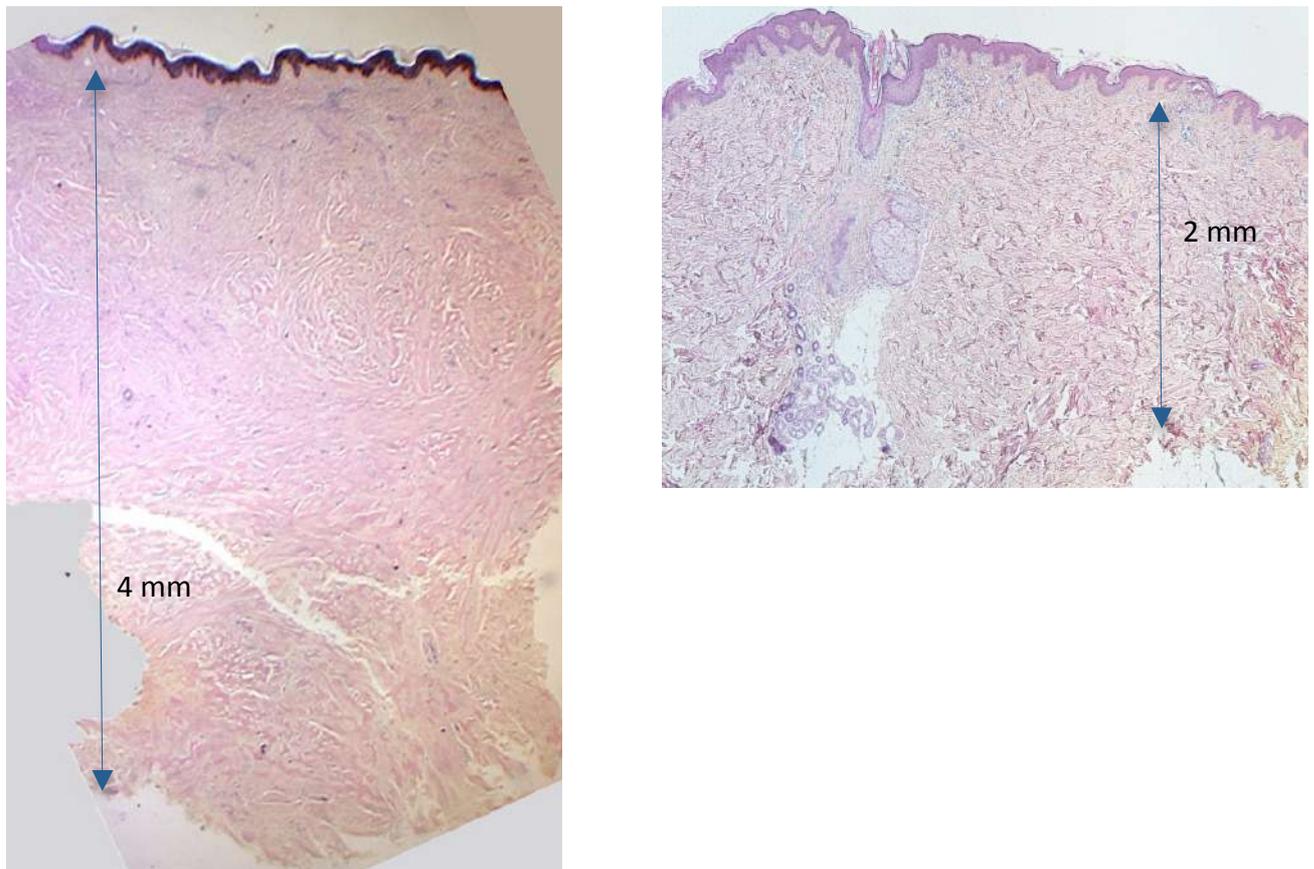


Figure 5.4 : Coloration HES, grossissement x1.25
Cicatrice chéloïde à gauche, peau saine à droite
On visualise très bien la différence d'épaisseur et l'aspect très fibreux de la cicatrice chéloïde.

Il semblerait donc qu'il faille adapter les paramètres du laser afin d'obtenir une élévation suffisante de la température lors d'une utilisation sur des cicatrices chéloïdes. Ceci devrait faire l'objet d'autres études ultérieures.

En effet, nous n'avons pas pu évaluer l'expression des HSP dans notre étude, nous ne savons donc pas si l'élévation de température que nous avons obtenu a été suffisante ou non. Il aurait également été intéressant d'étudier l'expression du TGF β -1 afin d'objectiver une éventuelle variation de celui-ci induite par le laser. Ceci pourrait être un argument en faveur de l'intérêt du laser en prévention secondaire des cicatrices chéloïdes et devra faire l'objet de nouvelles études.

5.6. UTILISATION DU LASER AU BLOC CHIRURGICAL.

L'utilisation du laser pour un traitement peropératoire des cicatrices n'est envisageable que si le dispositif médical répond aux contraintes d'une utilisation au bloc chirurgical. Nous avons déjà évoqué le laser à colorant pulsé (PDL). Sa taille et son coût le réservent pour l'instant aux dermatologues dans des salles de traitement dédiées.

Les évolutions technologiques récentes permettent cependant d'envisager une utilisation réaliste d'un laser par les chirurgiens au bloc.

Le laser à diode, issue de la technologie des semi-conducteurs, représente maintenant l'immense majorité (en nombre et en chiffre d'affaires) des lasers utilisés dans l'industrie. En effet, ses avantages sont nombreux : tout d'abord, il permet un couplage direct entre l'énergie électrique et la lumière. De plus, cette conversion d'énergie se fait avec un bon rendement (de l'ordre de 30 à 40 %, voire même jusqu'à 70% très récemment).

Ces lasers sont peu coûteux et très compacts. La zone active est micrométrique, voire moins, et l'ensemble du dispositif a une taille de l'ordre du millimètre. On sait maintenant fabriquer de tels

lasers pour obtenir de la lumière sur quasiment tout le domaine visible et dans l'infrarouge jusqu'à 2 μ m. La lumière émise est moins directionnelle et moins « pure » spectralement que celle d'autres types de lasers (à gaz en particulier) mais reste parfaitement adaptée aux utilisations médicales.

Grâce au très bon rendement de ces lasers à semi-conducteurs, plusieurs constructeurs proposent maintenant des lasers médicaux très compacts, émettant plus de 10W en continu, et alimentés par une batterie. On peut citer par exemple le laser Ekkylite™ (Ekkyo, Aix en Provence, France) et le laser Cheese (Gigga laser™, Chine)



Figure 5.5.: laser Ekkylite – laser 810nm – 10W – 600 grammes – alimenté par batterie



Figure 5.6.: laser Cheese (société Gigaa laser) – laser 980nm – 10W — alimenté par batterie

Comme les lasers à semi-conducteurs sont alimentés avec une tension de l'ordre de 2 volts (et non plus de 2000 volts comme les premiers lasers à gaz), les batteries dont la capacité ne cesse d'évoluer (l'augmentation moyenne des capacités est actuellement de 18% par an) semblent bien adaptées à certains environnements médicaux (bloc chirurgical par exemple), où la présence de câbles est toujours problématique. Différents technologies, (NiMH, Polymère Li, Li SiAlloy) sont particulièrement prometteuses.

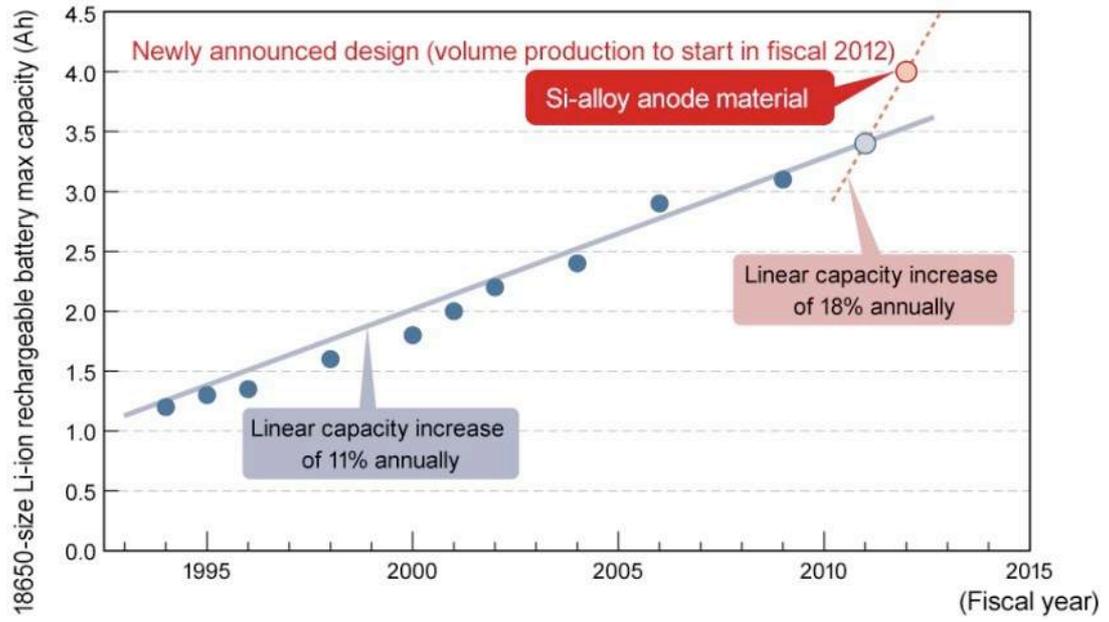


Figure 5.7 : Evolution de la capacité des batteries Li-Ion de 1994 à 2012

5.7. REFERENCES

1. Alster T. Laser scar revision: comparison study of 585-nm pulsed dye laser with and without intralesional corticosteroids. *Dermatol Surg.* 2003 Jan;29(1):25-9.
2. Alster TS. Improvement of erythematous and hypertrophic scars by the 585-nm flashlamp-pumped pulsed dye laser. *Ann Plast Surg.* 1994 Feb;32(2):186-90.
3. Alster TS. Laser treatment of hypertrophic scars, keloids, and striae. *Dermatol Clin.* 1997 Jul;15(3):419-29.
4. Alster TS, Nanni CA. Pulsed dye laser treatment of hypertrophic burn scars. *Plast Reconstr Surg.* 1998 Nov;102(6):2190-5.
5. Alster TS, West TB. Treatment of scars: a review. *Ann Plast Surg.* 1997 Oct;39(4):418-32.
6. Alster TS, Williams CM. Treatment of keloid sternotomy scars with 585 nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser. *Lancet.* 1995 May 13;345(8959):1198-200.
7. Nouri K, Jimenez GP, Harrison-Balestra C, Elgart GW. 585-nm pulsed dye laser in the treatment of surgical scars starting on the suture removal day. *Dermatol Surg.* 2003 Jan;29(1):65-73; discussion
8. Nouri K, Rivas MP, Stevens M, Ballard CJ, Singer L, Ma F, et al. Comparison of the effectiveness of the pulsed dye laser 585 nm versus 595 nm in the treatment of new surgical scars. *Lasers Med Sci.* 2009 Sep;24(5):801-10.
9. Manuskiatti W, Wanitphakdeedecha R, Fitzpatrick RE. Effect of pulse width of a 595-nm flashlamp-pumped pulsed dye laser on the treatment response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars. *Dermatol Surg.* 2007 Feb;33(2):152-61.
10. Capon A, Souil E, Gauthier B, Sumian C, Bachelet M, Buys B, et al. Laser assisted skin closure (LASC) by using a 815-nm diode-laser system accelerates and improves wound healing. *Lasers Surg Med.* 2001;28(2):168-75.
11. Capon A, Mordon S. Can thermal lasers promote skin wound healing? *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(1):1-12.
12. Capon AC, Gosse AR, Iarmarcovai GN, Cornil AH, Mordon SR. Scar prevention by laser-assisted scar healing (LASH): a pilot study using an 810-nm diode-laser system. *Lasers Surg Med.* 2008 Sep;40(7):443-5.
13. Capon A, Iarmarcovai G, Gonnelli D, Degardin N, Magalon G, Mordon S. Scar prevention using Laser-Assisted Skin Healing (LASH) in plastic surgery. *Aesthetic Plast Surg.* 2010 Aug;34(4):438-46.
14. Leclere FM, Mordon SR. Twenty-five years of active laser prevention of scars: what have we learned? *J Cosmet Laser Ther.* 2010 Oct;12(5):227-34.

15. Lee TY, Chin GS, Kim WJ, Chau D, Gittes GK, Longaker MT. Expression of transforming growth factor beta 1, 2, and 3 proteins in keloids. *Ann Plast Surg.* 1999 Aug;43(2):179-84.
16. Chin GS, Liu W, Peled Z, Lee TY, Steinbrech DS, Hsu M, et al. Differential expression of transforming growth factor-beta receptors I and II and activation of Smad 3 in keloid fibroblasts. *Plast Reconstr Surg.* 2001 Aug;108(2):423-9.
17. Tang S, Pang S, Cao Y. [Changes in TGF-beta 1 and type I, III procollagen gene expression in keloid and hypertrophic scar]. *Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi.* 1999 Jul;15(4):283-5.
18. Campaner AB, Ferreira LM, Gragnani A, Bruder JM, Cusick JL, Morgan JR. Upregulation of TGF-beta1 expression may be necessary but is not sufficient for excessive scarring. *J Invest Dermatol.* 2006 May;126(5):1168-76.
19. Conologue TD, Norwood C. Treatment of surgical scars with the cryogen-cooled 595 nm pulsed dye laser starting on the day of suture removal. *Dermatol Surg.* 2006 Jan;32(1):13-20.
20. Kuo YR, Jeng SF, Wang FS, Chen TH, Huang HC, Chang PR, et al. Flashlamp pulsed dye laser (PDL) suppression of keloid proliferation through down-regulation of TGF-beta1 expression and extracellular matrix expression. *Lasers Surg Med.* 2004;34(2):104-8.
21. Kuo YR, Wu WS, Jeng SF, Wang FS, Huang HC, Lin CZ, et al. Suppressed TGF-beta1 expression is correlated with up-regulation of matrix metalloproteinase-13 in keloid regression after flashlamp pulsed-dye laser treatment. *Lasers Surg Med.* 2005 Jan;36(1):38-42.
22. Bouzari N, Davis SC, Nouri K. Laser treatment of keloids and hypertrophic scars. *Int J Dermatol.* 2007 Jan;46(1):80-8.
23. Capon A. thèse. 2001.
24. Souil E, Capon A, Mordon S, Dinh-Xuan AT, Polla BS, Bachelet M. Treatment with 815-nm diode laser induces long-lasting expression of 72-kDa heat shock protein in normal rat skin. *Br J Dermatol.* 2001 Feb;144(2):260-6.
25. Capon A, Iarmarcovai G, Mordon S. Laser-assisted skin healing (LASH) in hypertrophic scar revision. *J Cosmet Laser Ther.* 2009 Dec;11(4):220-3.
26. Della volpe C. La peau. Thèse. 2007.
27. Leclere FM, Magalon G, Philandrianos C, Unglaub F, Servell P, Mordon S. Prospective ex-vivo study on thermal effects in human skin phototypes II, IV and VI: a comparison between the 808, 1064, 1210 and 1320-nm diode laser. *J Cosmet Laser Ther.* 2012 Feb;14(1):7-13.
28. Wanner M, Avram M, Gagnon D, Mihm MC, Jr., Zurakowski D, Watanabe K, et al. Effects of non-invasive, 1,210 nm laser exposure on adipose tissue: results of a human pilot study. *Lasers Surg Med.* 2009 Aug;41(6):401-7.
29. Mordon S, Capon A, Fournier N, Iarmarcovai G. [Thermal lasers and skin cicatrization]. *Med Sci (Paris).* 2010 Jan;26(1):89-94.

30. Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1350-8.
31. Abergel RP, Meeker CA, Dwyer RM, Lesavoy MA, Uitto J. Nonthermal effects of ND:YAG laser on biological functions of human skin fibroblasts in culture. *Lasers Surg Med*. 1984;3(4):279-84.
32. Zhibo X, Miaobo Z. Molecular mechanism of pulsed-dye laser in treatment of keloids: an in vitro study. *Adv Skin Wound Care*. 2010 Jan;23(1):29-33.
33. Bonatti S, Hochman B, Tucci-Viegas VM, Furtado F, Pinfildi CE, Pedro AC, et al. In vitro effect of 470 nm LED (Light Emitting Diode) in keloid fibroblasts. *Acta Cir Bras*. 2011 Feb;26(1):25-30.
34. Philandrianos C, Gonnelli D, Andrac-Meyer L, Bruno M, Magalon G, Mordon S. Establishment of a new animal model of keloid. *Ann Chir Plast Esthet*. 2012;In press.
35. Hillmer MP, MacLeod SM. Experimental keloid scar models: a review of methodological issues. *J Cutan Med Surg*. 2002 Jul-Aug;6(4):354-9.
36. Waki EY, Crumley RL, Jakowatz JG. Effects of pharmacologic agents on human keloids implanted in athymic mice. A pilot study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991 Oct;117(10):1177-81.
37. Ramos ML, Gragnani A, Ferreira LM. Is there an ideal animal model to study hypertrophic scarring? *J Burn Care Res*. 2008 Mar-Apr;29(2):363-8.
38. Hochman B, Vilas Boas FC, Mariano M, Ferreiras LM. Keloid heterograft in the hamster (*Mesocricetus auratus*) cheek pouch, Brazil. *Acta Cir Bras*. 2005 May-Jun;20(3):200-12.
39. Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs FD, Ramelet AA, Shakespeare PG, et al. International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg*. 2002 Aug;110(2):560-71.
40. Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, Kauffman CL, Davison SP. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Jan;117(1):286-300.
41. Cosman B, Wolff M. Correlation of keloid recurrence with completeness of local excision. A negative report. *Plast Reconstr Surg*. 1972 Aug;50(2):163-6.
42. Wilmink GJ, Opalenik SR, Beckham JT, Abraham AA, Nanney LB, Mahadevan-Jansen A, et al. Molecular imaging-assisted optimization of hsp70 expression during laser-induced thermal preconditioning for wound repair enhancement. *J Invest Dermatol*. 2009 Jan;129(1):205-16.

CONCLUSION

CONCLUSION

A travers ce travail de thèse, nous avons pu réaliser une synthèse bibliographique sur la prise en charge des cicatrices chéloïdes qui fera l'objet d'un article de revue dans un journal à comité de lecture. Nous avons mis au point un modèle animal de cicatrice chéloïde original dont l'aspect innovant est aujourd'hui étudié par INSERM transfert. Nous avons, participé activement à l'étude de différentes longueurs d'onde afin de retenir celle (1210nm) qui interférerait le moins possible avec la mélanine, dans la mesure où de nombreux patients porteurs de chéloïdes ont des phototypes élevés. Nos travaux ont permis de définir le paramétrage optimal de ce laser miniature 1210 nm permettant d'induire une hyperthermie au niveau d'une plaie opératoire, afin d'améliorer la cicatrisation quelque soit le phototype du patient. Ce laser a pu être validé au moyen d'une étude expérimentale sur notre modèle. Afin cette thèse a abouti à une étude clinique menée dans le cadre d'un projet de recherche hospitalier approuvé par l'AFSSAPS et le CCPPRB. La finalité de cette étude est de démontrer l'intérêt de cette nouvelle technique sur les récives après résection intra-chéloïdienne. Bien que l'étude clinique soit toujours en cours, nos résultats préliminaires nous permettent de conclure en une innocuité du laser diode 1210 nm dans cette indication avec les paramètres utilisés (irradiance de $5.1W/cm^2$ et tir de 10 à 13 secondes). Cependant, en raison des particularités histologiques des cicatrices chéloïdes, il semble que la fluence ait été sous dosée, entraînant une augmentation de température légèrement insuffisante. Une augmentation du temps de tir ou de la puissance du laser devrait permettre d'obtenir l'effet espéré. Cela devra faire l'objet d'études ultérieures.

ANNEXES

ANNEXE 1 : ECHELLES, CLASSIFICATIONS ET SCORES D'ÉVALUATION DE L'ÉTUDE CLINIQUE

ANNEXE 1.1. CLASSIFICATION DE FITZPATRICK

Prédisposition génétique					
Score	0	1	2	3	4
Couleur de vos yeux ?	Bleu clair, Gris, vert	Bleu, gris ou vert	Bleu	Marron foncé	Brunâtre, noir
Couleur naturelle de vos cheveux ?	Blond roux, roux	Blond	Châtain, blond foncé	Marron foncé	Noir
Couleur de votre peau ?	Rougeâtre	Très pâle	Pâle avec une teinte beige	Marron clair	Marron foncé
Tâches de rousseur sur les zones exposées ?	Beaucoup	Plusieurs	Peu	Très peu	Aucune
Score total concernant la prédisposition génétique : _____					
Réaction à l'exposition au soleil					
Score	0	1	2	3	4
Si vous restez au soleil trop longtemps	Douloureux	Cloque	Brûlure/coups de soleil parfois	Rare brûlure/coups de soleil	Jamais de coups de soleil
A quel point bronzez-vous ?	Difficilement ou	Léger	Bronze	Bronze très	Vire au brun foncé

ANNEXES

	pas du tout	bronzage	raisonnablement	facilement	rapidement
Bronzage quelques heures après vous être exposé ?	Jamais	Rarement	Quelquefois	Souvent	Toujours
Comment votre visage réagit-il au soleil ?	Très sensible	Sensible	Normal	Très résistant	Jamais de problèmes
Score total concernant la réaction à l'exposition au soleil : _____					
Habitue de bronzage					
Score	0	1	2	3	4
Dernière exposition au soleil (lampe solaire / crème auto-bronzante)	Il y a plus de 3 mois	Il y a 2 à 3 mois	Il y a 1 à 2 mois	Il y a moins d'un mois	Il y a moins de 2 semaines
Avez-vous exposé au soleil la zone à traiter ?	Jamais	Presque jamais	Quelquefois	Souvent	Toujours
Score total concernant la réaction à l'exposition au soleil : _____					

Score type de peau	Type de peau Fitzpatrick
0-7	I
8-16	II
17-25	III
25-30	IV
Supérieur à 30	V-VI

Le chirurgien opérateur classe le type de peau en fonction du score de l'échelle de Fitzpatrick, lors de la visite d'inclusion.

ANNEXE 1.2. PIEDS A COULISSE/DIGITAL CALIPER

Il affiche directement la mesure avec un afficheur à cristaux liquides monté sur la partie coulissante. Ses principaux avantages sont :

- une lecture directe avec une précision de $\pm 0,02$ mm ;
- un enregistrement informatique via une prise RS232 pour permettre la réalisation de statistique ou autre.

Le chirurgien prend les mesures d'épaisseur de la cicatrice pour les patients chéloïdes



ANNEXE 1.3. VQ-DERMATO, AUTO-QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE VALIDEE EN VERSION FRANÇAISE

Ce questionnaire porte sur votre problème de peau au cours de la dernière semaine. Pour chaque question entourez la réponse correspondant le mieux à votre situation. **Attention une seule réponse par ligne !** Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

	jamais	rarement	parfois	souvent	Tout le temps
Durant la dernière semaine, votre chéloïde a-t-elle entraîné des difficultés :					
1. Pour marcher, pour vous déplacer ?	1	2	3	4	5
2. Pour vous occuper de votre maison (ménage, cuisine, petits travaux d'entretien...) ?	1	2	3	4	5
3. Pour faire votre toilette, vous raser, vous maquiller ?	1	2	3	4	5
4. Pour le choix de vos habits (vous n'avez pas pu mettre certains habits ou ceux que vous souhaitiez) ?	1	2	3	4	5
5. Pour vos loisirs (sports, exposition au soleil, musique, bricolage...) ?	1	2	3	4	5
6. Pour profiter du soleil, vivre au soleil ?	1	2	3	4	5
7. Pour vous concentrer (travail, lecture) ?	1	2	3	4	5
8. Pour dormir ?	1	2	3	4	5
	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Extrêmement
Votre chéloïde vous a-t-elle gênée dans :					

ANNEXES

9. Votre vie sociale (sorties au restaurant, cinéma, café, bar, coiffeur, commerçants...) ?	1	2	3	4	5
10. Vos relations avec vos proches (famille, amis) ?	1	2	3	4	5
11. Votre vie affective avec votre conjoint ou votre partenaire ?	1	2	3	4	5
12. Votre vie sexuelle avec votre conjoint ou votre partenaire ?	1	2	3	4	5
	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Tout le temps
Du fait de votre chéloïde, avez-vous :					
13. Ressenti de la fatigue ?	1	2	3	4	5
14. Éprouver le besoin de cache votre maladie de peau ?	1	2	3	4	5
15. Eu le sentiment d'être dévisagé voir rejeté par les autres ?	1	2	3	4	5
16. Été stressé, énervé	1	2	3	4	5
17. Été découragé ?	1	2	3	4	5
18. Été angoissé ?	1	2	3	4	5
19. Été agressif, irritable (avoir eu du mal à supporter les autres) ?	1	2	3	4	5
20. Eu le sentiment d'être différent des autres ?	1	2	3	4	5
21. Eu le sentiment d'être sale, repoussant ?	1	2	3	4	5
22. Eu le sentiment d'être seul, isolé ?	1	2	3	4	5

ANNEXES

23. Eu le sentiment d'être diminué, d'avoir manqué de confiance en vous-même ?	1	2	3	4	5
24. De manquer de confiance en l'avenir ?	1	2	3	4	5
	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Extrêmement
Durant la dernière semaine, jugez vous que le ou les traitements de votre chéloïde ont été :					
25. Contraignants ?	1	2	3	4	5
26. Désagréables ?	1	2	3	4	5
	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Tout le temps
Durant la dernière semaine votre chéloïde a-t-elle entraîné :					
27. Des démangeaisons ?	1	2	3	4	5
28. Des brûlures, picotements, tiraillements, ou autres formes de douleur ?	1	2	3	4	5

Pour vous aider à évaluer de façon globale dans quelle mesure votre qualité de vie est bonne ou mauvaise, nous avons tracé une ligne, comme si c'était un thermomètre, sur laquelle 0 en bas correspond à la qualité de vie la plus mauvaise que vous puissiez imaginer et 10 en haut correspond à la meilleure qualité de vie que vous puissiez imaginer.

La qualité de vie correspond tout simplement à votre bien être de tous les jours.

Nous aimerions que vous indiquiez sur cette ligne où vous situez votre qualité de vie aujourd'hui. Pour cela veuillez tracer un trait allant de l'encadré jusqu'à l'endroit qui, sur la ligne correspond à votre qualité de vie actuelle.

Votre qualité de vie ce jour

10



0

ANNEXE 1.4. FICHE SOCIO-ECONOMIQUE

Cette fiche sera remplie par le patient et le médecin indépendant à l'inclusion, pour le groupe chéloïde.

Date de naissance	
Sexe	<input type="checkbox"/> Féminin <input type="checkbox"/> Masculin
Département de résidence
Département et pays de naissance
Statut familiale	<input type="checkbox"/> Célibataire <input type="checkbox"/> Marié <input type="checkbox"/> Concubinage <input type="checkbox"/> PACS <input type="checkbox"/> Divorcé <input type="checkbox"/> Veuf
Enfant(s)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Nombre : Âge :
Profession	<input type="checkbox"/> Salarié/Employé <input type="checkbox"/> Artisan, commerçant ou chef d'entreprise <input type="checkbox"/> Ouvrier <input type="checkbox"/> Fonctionnaire ou équivalent <input type="checkbox"/> Profession libérale <input type="checkbox"/> Cadre <input type="checkbox"/> Enseignant <input type="checkbox"/> Chômage/RMI <input type="checkbox"/> Sans emploi <input type="checkbox"/> Retraité <input type="checkbox"/> Scolarisé <input type="checkbox"/> Autre :
Niveau	<input type="checkbox"/> Primaire ou secondaire/Apprentissage <input type="checkbox"/> Baccalauréat <input type="checkbox"/> Études supérieures courtes <input type="checkbox"/> Études supérieures longues (> bac +3)

ANNEXE 1.5. GENES POSTOPERATOIRES

<i>Durant les 4 dernières semaines, votre cicatrice a-t-elle entraîné...</i>	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Extrêmement
Des démangeaisons ?					

ANNEXES

Des brûlures ?					
Des douleurs ?					
Autre forme de gêne ?					

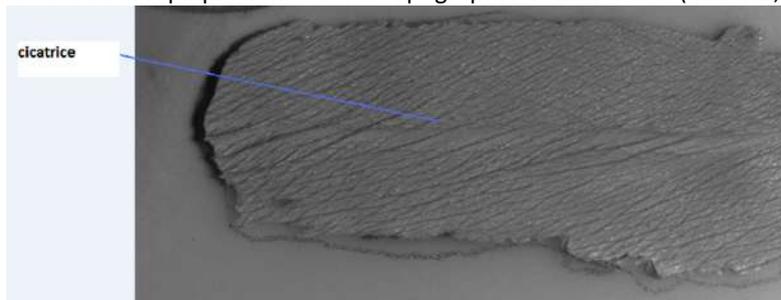
Le patient score l'intensité de l'inconfort post opératoire (variable qualitative).

L'observation portant sur le critère de jugement principal, taux de brûlure, sera purement descriptif.

ANNEXE 1.6. PROFILOMETRIE

La pâte de silicone est une matière légère. Sa consistance permet de prendre des empreintes sur la peau. Il coule librement dans les parties creuses et reproduit parfaitement le relief cutané.

Les répliques sont ensuite analysées grâce à une station de mesure 3D sans contact, le crayon optique balaie la surface de la réplique et mesure la topographie de la cicatrice (hauteur, largeur, profondeur).



ANNEXE 1.7. EFFETS INDESIRABLES/COMPLICATIONS

	Faible	Moyen	Important
Brûlure cutanée			
Désunion			
Retard de cicatrisation			
Infection			
Abcès			
Nécrose			
Hypo pigmentation			
Hyperpigmentation			

ANNEXES

Cicatrice atrophique			
Cicatrice hypertrophique			
Cicatrice chéloïde			

Le médecin indépendant score l'intensité de l'événement s'il existe, de 1 à 3 (variable qualitative)

ANNEXE 1.8. POSAS

Observer Scar Assessment Scale (OSAS), Échelle Visuelle d'Évaluation de la cicatrice pour l'observateur

	Cicatrice normale	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Cicatrice exécration
Vascularisation		<input type="checkbox"/>										
Pigmentation		<input type="checkbox"/>										
Épaisseur		<input type="checkbox"/>										
Relief		<input type="checkbox"/>										
Pliabilité/souplesse		<input type="checkbox"/>										
Apparence globale de la cicatrice :		-										+

Score total (OSAS) (min : 5, max : 50) : _____

Patient Scar Assessment Scale (PSAS), Échelle Visuelle d'Évaluation de la cicatrice par le Patient

	Non, pas de plaintes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Oui, inimaginable
La cicatrice est douloureuse ?		<input type="checkbox"/>										
La cicatrice démange ?		<input type="checkbox"/>										

	Non, comme une cicatrice normale	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Oui, très différent
La couleur de la cicatrice est différente ?		<input type="checkbox"/>										
La cicatrice est plus rigide ?		<input type="checkbox"/>										
L'épaisseur de la cicatrice est différente ?		<input type="checkbox"/>										
La cicatrice est irrégulière ?		<input type="checkbox"/>										
Satisfaction de l'apparence globale de la cicatrice :		-										+

Score total (PSAS) (min : 6, max : 60) : _____

Le patient et le médecin indépendant score l'aspect cicatriciel (variable qualitative ordonnée).

Le score varie de 5 à 50 pour l'évaluation du médecin indépendant

Le score varie de 6 à 60 pour l'évaluation du patient

ANNEXE 1.9. ÉCHELLE DE VANCOUVER

Échelle de Vancouver	
Pigmentation	Normale (0) Hypo pigmentation (1) Mixte (2) Hyperpigmentation (3)
Vascularisation	Normale (0) Rose (1) Rouge (2) Violette (3)
Pliabilité	Normale (0) Souple avec une résistance minimum (1) Flexible cédant à une pression modérée (2) Ferme résistant à la pression manuelle (3) Rigide avec une cicatrice étendue (4) Contractée, rigide avec déformation et limitation du mouvement (5)
Épaisseur	Normale (0) < 2mm (1) 2-5 mm (2) > 5 mm (3)
Score total	___/14

Le médecin indépendant évalue par observation : l'inflammation, la couleur, la souplesse et l'hypertrophie cicatricielle (variable qualitative ordonnée).

Les scores allant de 0 à 14 (0 correspond à une cicatrice se rapprochant d'une peau normale).

ANNEXE 1.10. SATISFACTION GENERALE

Vous avez été hospitalisé et opéré il y a trois mois

Veillez indiquer votre impression globale concernant cette hospitalisation en entourant la réponse correspondante.

TRES SATISFAISANT	SATISFAISANT	INSATISFAISANT	TRES SATISFAISANT
1	2	3	4

Si c'était à refaire, le referiez vous ?

Oui

Non

ANNEXE 2 : AVIS DE L'AFSSAPS ET CPPRB

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES SUD MÉDITERRANÉE I

Président
 Professeur Jean-Albert GASTAUT

AVIS

Collège technique

Personnes qualifiées en recherche

Jean-Albert GASTAUT
 Geneviève MACQUART MOULIN
 Laurent HUIART (méthodologiste)
 Yves JAMMES
 Jacques ALBANESE
 Jean-Louis ROUETTE
 Jean GAUDART (méthodologiste)
 Dominique GENRE

Médecins généralistes

Gérard SPANO

Pharmaciens hospitaliers

Bruno LACARÈLLE
 Christine PENOTRAGON

Infirmières

Dominique CHANAUD
 Lydie CAMOIN

Collège social

Personnes qualifiées en éthique

Christine ASSAÏANTE
 Céline CHESCHPORTICH

Psychologues

Pierre DE ALCALA
 Christian BOCCARDI

Travailleurs sociaux

Christine FAURE
 Claire BEUDICELLE-PANZA

Juristes

Dominique GIOCANTI
 Annagrazia ALTAVILLA
 André BILLET
 Guilhemme CHEROUATI

Représentants d'associations et usagers

Bernard PANZA
 Françoise MOULARD
 Philippe HANRIAT

Le Comité de Protection des Personnes Sud-Méditerranée I, agréé par arrêté ministériel en date du 12 juin 2006, constitué selon l'arrêté du Préfet de la Région Provence Alpes Côte d'Azur en date du 5 février 2010,

en application du code de la santé publique et de la réglementation en vigueur relative aux recherches biomédicales portant sur un projet de recherche biomédicale portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro.

ayant été saisi par un courrier de la société Ekkyo, promoteur d'un dossier de recherche biomédicale intitulée :

« ETUDE PILOTE SUR L'EFFET PREVENTIF DE L'HYPERTHERMIE SELECTIVE INDUITE PAR LASER DIODE 1210NM SUR L'AMELIORATION CICATRICIELLE EN CHIRURGIE PLASTIQUE ET SUR LA RECURRENCE CHELOÏDIENNE APRES EXCISION INTRA-CICATRICIELLE »

Identifié sous le numéro ID RCB : 2010-A00323-36 et dont l'investigateur (coordinateur) est M. le Pr Guy MAGALON.

ayant, après vérification de la conformité réglementaire, enregistré ce dossier le 29 mars 2010 sous la référence interne 10 18,

Lors de sa séance plénière du 14 avril 2010 au cours de laquelle
 Mesdames : C. ASSAÏANTE, D. CHANAUD, C. FAURE, D. GIOCANTI, L. HUIART,
 G. MACQUART MOULIN, F. MOULARD
 Messieurs : P. DE ALCALA, J-A GASTAUT, Y. JAMMES, Ph. HANRIAT,
 B. LACARÈLLE, G. SPANO

après avoir entendu le rapporteur du collège technique, le rapporteur du collège social et l'avis du méthodologiste ont délibéré,

a demandé des modifications du protocole, des notices d'information et des formulaires de consentement

Le Comité, ayant reçu le 3 mai 2010 les modifications demandées, conformes à ses attentes,

Lors de sa séance plénière du 12 mai 2010, au cours de laquelle :

Institut Paoli Calmettes
 232 Bd Sainte-Marguerite - BP 156 - 13273 MARSEILLE
 Tél. : 04.91.22.34.25 - Fax : 04.91.22.36.30 - E-mail : cppsudmedi@gmail.com
 Site Internet : <http://www.cppsudmediterraneel.fr>

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES SUD MÉDITERRANÉE I

Président

Professeur Jean-Albert GASTAUT

Mesdames A. ALTAVILLA, C. ASSAÏANTE, D. CHANAUD, C. FAURE, D. GIOCANTI,
L. HUIART, G. MACQUART MOULIN, F. MOULARD, C. PENOT RAGON,
Messieurs P. DE ALCALA, J-A GASTAUT, Ph. HANRIAT, Y. JAMMES, G. SPANO

ayant examiné le dossier de recherche ainsi constitué :

- Protocole de recherche version n°2 du 10/05/2010
- Document additionnel daté du 26/03/2010
- CVs des investigateurs
- Lettre d'information groupe plastie abdominale ou mammaire v2 du 10/05/2010
- Lettre d'information patient avec une lésion chéloïdienne v2 du 10/05/2010
- formulaire de consentement éclairé patient avec une lésion chéloïdienne v2 du 10 /05/2010
- formulaire de consentement éclairé groupe plastie abdominale ou réduction mammaire v2 du 10 /05/2010
- autorisation photographique du patient

Le Comité a émis un

AVIS FAVORABLE

à la mise en œuvre de cette recherche biomédicale, considérant que les conditions de validité de la recherche, notamment celles définies dans l'article L. 1123-7 du code de la santé publique, étaient réunies.



Professeur Jean-Albert GASTAUT



Agence Française de sécurité sanitaire
des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux
Unité essais cliniques (UEC)
Dossier suivi par Lynda ARNAUD-BOISSEL
Tél. : +33 (0)1 55 87 37 83
Fax : +33 (0)1 55 87 37 82
E-mail : dedm.dm@afssaps.sante.fr
N°Réf. : UEC/LYAB/DA/2010- (4)

Saint-Denis, le 20 MAI 2010

Objet : étude pilote sur l'effet préventif de l'hyperthermie sélective induite par laser diode 1210nm sur la récurrence chéloïdienne après excision intracatéctricielle
N° d'enregistrement : 2010-A00323-36

Monsieur,

Vous avez adressé à mes services une demande d'autorisation pour la recherche biomédicale intitulée : « étude pilote sur l'effet préventif de l'hyperthermie sélective induite par laser diode 1210nm sur la récurrence chéloïdienne après excision intracatéctricielle » et dont le numéro d'enregistrement est le 2010-A00323-36.

Au vu des réponses apportées en date du 29 avril et 11 mai 2010 aux objections émises par l'Afssaps par courrier en date du 23 avril 2010, j'autorise cette recherche biomédicale en France. En vertu de l'article L. 1121-4 du code de la santé publique, je vous précise toutefois que cette recherche biomédicale doit bénéficier d'un avis favorable du CPP pour pouvoir être mise en place en France.

Je vous rappelle notamment que, pendant le déroulement de la recherche et pour ce qui concerne l'Afssaps, toute modification substantielle du dossier initialement soumis doit faire l'objet d'une demande d'autorisation en vertu des articles L. 1123-9 et R. 1123-35 du code de la santé publique. Les effets/événements indésirables graves ainsi que les faits nouveaux susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes sont à déclarer en vertu de l'article L. 1123-10 du code de la santé publique, la fin de l'essai est également à déclarer en vertu de l'article L. 1123-11 du code de la santé publique.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

Ekkyo
730 rue René Descartes
Bâtiment C – Les Pléiades II
13857 Aix en Provence cedex 03

A l'attention de Monsieur Alain Cornil

Cc : CPP "Sud-Méditerranée I"

La chef de Département surveillance de marché

Nicolas THEVENET