




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
 www.em-consulte.com



Actualité thérapeutique

## Présent et futur de la thérapie cellulaire des brûlures

### *Present and future of cell therapy in burns*

L. Bargues<sup>a,\*</sup>, M. Prat<sup>c</sup>, T. Leclerc<sup>a</sup>, E. Bey<sup>b</sup>, J.-J. Lataillade<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Centre de traitement des brûlés, hôpital d'instruction des armées Percy, 101, avenue Henri-Barbusse, 92141 Clamart, France

<sup>b</sup> Service de chirurgie plastique, hôpital d'instruction des armées Percy, 101, avenue Henri-Barbusse, 92141 Clamart, France

<sup>c</sup> Département recherches et thérapies cellulaires, centre de transfusion sanguine des armées, BP 410, 92141 Clamart, France

#### INFO ARTICLE

##### Historique de l'article :

Reçu le 1 décembre 2009

Accepté le 29 décembre 2009

Disponible sur Internet le 18 février 2010

##### Mots clés :

Brûlure

Culture épithélium autologue

Cellules souches

Génie tissulaire

##### Keywords:

Major burns

Cultured epithelial autograft

Stem cells

Regeneration

Skin repair

#### RÉSUMÉ

Les brûlés graves nécessitent une couverture cutanée rapide et définitive. La thérapie cellulaire trouve ici une place importante. La survie des brûlés a été améliorée par l'emploi de culture d'épithélium autologue (CEA). Malgré leur fragilité et leur pourcentage variable de succès, leur coût et leur complication hypertrophique, cette technique chirurgicale s'est développée dans certains centres de brûlés. Le premier progrès a été de combiner les CEA à un substitut dermique. La culture de peau totale offre ainsi une couverture cutanée définitive plus rapide avec un résultat fonctionnel correct. Cette technique a été employée avec succès chez le brûlé grave. Le deuxième progrès a été de permettre la régénération cutanée par les cellules souches. Les cellules souches ont la capacité de se différencier en kératinocytes, de favoriser la cicatrisation et de participer à la régénération des annexes dermiques. Les cellules souches mésenchymateuses modulent la cicatrisation et ont été évaluées lors de la phase aiguë de la brûlure radique. Le génie tissulaire et la médecine régénératrice représentent un formidable défi et offrent de nouvelles perspectives thérapeutiques dans la prise en charge des traumatisés et des brûlés graves.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### ABSTRACT

Severe burned patients need definitive and efficient wound coverage. Outcome of massive burns has been improved by using cultured epithelial autografts (CEA). Despite fragility, percentages of success take, cost of treatment and long-term tendency to contracture, this surgical technique has been developed in few burn centres. First improvements were to combine CEA and dermis-like substitute. Cultured skin substitutes provide earlier skin closure and satisfying functional result. These methods have been used successfully in massive burns. Second improvement was to allow skin regeneration by using epidermal stem cells. Stem cells have capacity to differentiate into keratinocytes, to promote wound repair and to regenerate skin appendages. Human mesenchymal stem cells contribute to wound healing and were evaluated in cutaneous radiation syndrome. Skin regeneration and tissue engineering methods remain a complex challenge and offer the possibility of new treatment for injured and burned patients.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### 1. Thérapie cellulaire des brûlures cutanées : aujourd'hui

La thérapie cellulaire a trouvé depuis plusieurs années chez le brûlé des applications cliniques et fait maintenant partie des moyens thérapeutiques disponibles pour prendre en charge les brûlés les plus graves. De nombreuses études rapportent l'expérience et les difficultés rencontrées par les équipes utilisant ces techniques d'avant garde, encore assez lourdes et coûteuses [1].

Les applications cliniques peuvent être classées en fonction de la localisation cutanée où sont appliquées ces cellules : l'épiderme, le derme, la peau totale à savoir à la fois l'épiderme et le derme.

Nous développerons ici les études cliniques disponibles dans la littérature où des cellules cutanées humaines ont été employées après brûlures.

#### 1.1. L'épiderme

La thérapie cellulaire au niveau épidermique revient à employer des kératinocytes prélevés en peau saine et cultivés *in vitro*, afin de reconstituer l'architecture initiale de la couche superficielle de la

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bargol@aol.com (L. Bargues).

peau (superposition de multiples couches de kératinocytes). Plusieurs techniques de culture en laboratoire et d'application in situ sont disponibles : culture d'épithélium autologue (CEA) en couches, sur support de transfert ou en suspension.

### 1.1.1. CEA en couches multiples

**1.1.1.1. Principes.** En 1975, Rheinwald et Green H. ont développé une technique permettant de cultiver des kératinocytes en grand nombre à partir d'une biopsie profonde de peau saine d'un patient [2]. La technique consiste à isoler les kératinocytes humains des autres cellules par contact enzymatique avec la trypsine, de cultiver ces kératinocytes dans un milieu riche en facteurs de croissance et au contact de fibroblastes murins préalablement irradiés. Ces fibroblastes facilitent la croissance, la multiplication clonale puis la différenciation des kératinocytes. Par méthode enzymatique visant à dissoudre les protéines fixant les cellules au milieu de culture, les kératinocytes sont isolés et placés sur un tulle gras facilitant l'application in situ. Les kératinocytes confluent en couches superposées sont appliqués sur un tissu vivant vascularisé, préalablement préparé par excision des nécroses et brûlures profondes. Des récepteurs spécifiques à la surface des kératinocytes, les intégrines, permettent l'attachement cellulaire sur le derme ou le substitut cutané. La destruction des intégrines par les différents traitements enzymatiques peut compromettre l'adhérence des CEA in vivo. Le délai nécessaire à la croissance in vitro des kératinocytes est d'environ trois à quatre semaines [3].

**1.1.1.2. Applications cliniques.** La possibilité de disposer de grandes surfaces de kératinocytes provenant du même patient (sans risque d'immunisation) a fait naître de grandes perspectives thérapeutiques chez les brûlés graves ne disposant pas de site donneur suffisamment étendu pour la réalisation des classiques autogreffes.

La technique chirurgicale la plus employée est la pose de CEA sur un socle d'allogreffes provenant d'une banque de tissus humains [4]. Des travaux ont montré la faisabilité de cette technique, en particulier sur des surfaces brûlées très étendues. On peut aussi appliquer des CEA non pas sur des allogreffes mais sur un socle d'autogreffes largement expansées [5]. La pose de CEA peut recouvrir au moins 10 % de la surface cutanée totale (SCT) [6]. Chez l'adulte, on retrouve des surfaces plus larges ( $26 \pm 10$  % de SCT) recouvertes par les kératinocytes de culture [7]. Chez l'enfant, la faible surface corporelle totale autorise des couvertures très étendues par CEA jusqu'à  $44 \pm 7$  % de la SCT [8].

Les paramètres étudiés et les difficultés rencontrées sont pour l'essentiel : la durée de séjour [8], le coût [9], le taux d'échec de prise de CEA sur l'allo derme [6], le site anatomique privilégié pour la pose de CEA [6], l'évolution hypertrophique [8], les techniques de pansement [10], la mortalité [11].

En raison du caractère exceptionnel de ces techniques, les résultats publiés portent sur des effectifs limités de brûlés graves et sont pour l'essentiel des études rétrospectives ou des cas cliniques

(Tableau 1). On dispose essentiellement de l'expérience de CEA rapportée par différents centres de brûlés par rapport aux véritables études multicentriques [11,12]. Des brûlés adultes [7,9,10] ou enfants [5,8,13] ont pu bénéficier de cette technique de sauvetage destinée à la couverture cutanée des brûlés les plus graves. La surface brûlée était supérieure à 70 % de la surface corporelle totale dont plus de 50 % de la surface corporelle totale au troisième degré dans les plus grandes études [7,9].

La comparaison de patients bénéficiant de CEA avec des brûlés traités de manière conventionnelle par autogreffes itératives reste d'interprétation difficile compte tenu des faibles effectifs. Deux études ont cherché à confronter de manière prospective ces deux types de prise en charge chirurgicale [8,9]. Les deux équipes retrouvent une augmentation significative de la durée de séjour, du coût de l'hospitalisation et du nombre de procédures chirurgicales.

La difficulté majeure dans l'interprétation de la littérature reste l'évaluation du taux de réussite de la technique ou le pourcentage de CEA (couches confluentes de kératinocytes) persistant sur le socle allodermique à distance de leur application. Ces données peuvent être imprécises ou absentes [2,4]. Le taux de succès peut être très variable : 27 % [6], 60 % [8] à 69 % [7] selon la fragilité de l'épithélium. Un facteur déterminant en cas d'échec de CEA semble être la présence d'une infection locale [12].

Au total, les résultats cliniques de la couverture cutanée par CEA restent d'interprétation difficile. Dans une revue de la littérature, Wood F.N. rapporte que l'emploi de CEA est devenu une technique disponible, utile et maîtrisée par de nombreux centres de brûlés pour traiter les patients les plus graves [14]. L'auteur ne parvient pas cependant à établir, en raison d'études peu homogènes et de conception très différente, un rapport coût-bénéfice ou à mettre en évidence un gain en termes de mortalité.

### 1.1.2. CEA sur support de transfert

**1.1.2.1. Principes.** La difficulté majeure lors de l'utilisation de CEA est l'application des fragiles feuillettes de kératinocytes sur le socle vascularisé d'allogreffes ou d'autogreffes. Un dispositif maniable est alors nécessaire. Le but est de poser les kératinocytes de culture sans altérer ces cellules et donc d'augmenter à distance le taux de prise de CEA. La technique de CEA en couches multiples utilise une compresse grasse pour transporter les kératinocytes confluent. Plusieurs méthodes ayant recours à des biomatériaux pour transporter et déposer les cellules de culture sont disponibles [3]. Le matériel employé peut être une colle de fibrine [15], une membrane imprégnée d'acide hyaluronique [16], un pansement à base de polyuréthane [17]. De très nombreux transporteurs de cellules épidermiques ont été développés au laboratoire [18].

**1.1.2.2. Applications cliniques.** Ces méthodes restent, à ce jour, expérimentales et ont fait l'objet de travaux in vitro ou au mieux d'applications sur l'animal. L'utilisation clinique chez le brûlé reste à évaluer. La perspective offerte par ces techniques est une

**Tableau 1**

Études cliniques sur la culture d'épithélium autologue (CEA) en couches multiples.

Auteurs	Méthode	Effectifs	Surface brûlée	Mortalité (%)
Carsin H. et al. [7]	Rétrospectif (6 ans)	30 adultes	78 % SCT dont 65 % au 3 <sup>e</sup> degré	10
Barret J.P. et al. [8]	Prospectif (10 ans)	8 enfants	94 % SCT dont 92 % au 3 <sup>e</sup> degré	0
Munster A.M. [9]	Prospectif (5 ans)	22 adultes	72 % SCT dont 44 % au 3 <sup>e</sup> degré	14
Williamson J.S. et al. [6]	Rétrospectif (5 ans)	28 adultes	52 % SCT dont 42 % au 3 <sup>e</sup> degré	5
Kaiser H.W. et al. [10]	Cas cliniques	3 adultes	47 % SCT	0
Paddle-Ledinek J.E. [11]	Rétrospectif (6 ans)	29 adultes 8 enfants	77 % SCT (adultes) 23 % SCT (enfants)	21
Odessey R. [12]	Prospectif (3 ans)	104 adultes et enfants	70 % SCT dont 40 % au 3 <sup>e</sup> degré	25

SCT : surface cutanée totale.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4136355>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4136355>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)