

Les substituts cutanés reconstruits en laboratoire : application au traitement des brûlés

Skin equivalents: clinical applications

F. Braye ^{a,*}, A. Hautier ^b, C. Bouez ^b, O. Damour ^b

^a Centre de traitement des brûlés, hôpital E.-Herriot, Lyon, France

^b Banque de tissus et cellules, pavillon I, , hôpital E.-Herriot, 69437 Lyon

Reçu le 30 novembre 2004 ; accepté le 3 décembre 2004

Disponible sur internet le 26 janvier 2005

Résumé

Le développement des substituts cutanés a commencé avec la mise au point des cultures de kératinocytes pour traiter les grands brûlés. Il est à présent possible de reconstruire *in vitro* les deux couches de la peau, l'épiderme et le derme. Les cultures d'épiderme sont utilisées en routine dans les centres qui traitent les brûlés les plus graves. Elles peuvent être fournies par des laboratoires hospitaliers ou privés. Les substrats dermiques sont des matrices de collagène a-cellulaires qui guident *in vivo* la reconstruction d'un néoderme très proche histologiquement d'un derme naturel. Les dermes vivants contiennent des fibroblastes cultivés. Différents modèles sont commercialisés. La peau totale équivalente est obtenue par coculture de fibroblastes et de kératinocytes sur un support de collagène. La commercialisation de ces modèles a commencé pour les plaies chroniques. Dans cet article, nous ferons une revue des équivalents cutanés ainsi que de leurs applications cliniques. © 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The development of skin substitutes started 25 years ago with the cultivation of keratinocytes to replace the epidermis of extensively burned patients. It is now possible to reproduce *in vitro* the two layers of skin, epidermis and dermis. Cultured epidermises are now usually used in burn centers dealing with the more severe patients. They are provided by hospital or private laboratories. Dermal substrates are some collagen matrices, which act *in vivo* as a guide for the reconstruction of a neodermis. Living dermis include living fibroblasts. Different models are now available for clinical use. Living skin equivalent is obtained by coculturing fibroblast and keratinocytes on a collagen support. Clinical essays are going on for chronic wounds. We present the different skin equivalent models and their clinical applications. © 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Brûlures ; Cicatrisation ; Génie tissulaire ; Substituts cutanés

Keywords: Burns; Skin substitutes; Tissue engineering; Wound healing

L'ingénierie tissulaire, qui consiste à créer des substituts tissulaires en associant des biomatériaux et des cellules vivantes, est un domaine en plein essor. La reconstruction de la peau humaine en laboratoire a fait ses premiers pas il y a plus de 25 ans, avec la mise au point des cultures de kératinocytes de l'épiderme. En parallèle, des modèles de dermes recons-

truits à base de collagène ont été développés. L'association *in vitro* du derme et de l'épiderme cultivés permet d'obtenir une peau totale reconstruite.

Actuellement, ces substituts cutanés sont élaborés non seulement pour le traitement des grands brûlés, mais aussi pour la recherche fondamentale et pour le traitement des plaies chroniques. Ces applications représentent des enjeux économiques très importants. En effet, ces substituts cutanés deviennent indispensables en recherche fondamentale et en cosmé-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : fabienne.braye@chu-lyon.fr (F. Braye).

tologie pour s'affranchir des modèles animaux. Quant aux plaies chroniques, elles constituent un problème de santé publique qui ne peut qu'augmenter avec le vieillissement de la population.

Dans le domaine de la brûlure, les spécificités des différents types de substituts cutanés permettent de préciser leurs indications.

1. Les cultures de kératinocytes

Les cultures de kératinocytes ont été mises au point en 1975 par Rheinwald et Green [1]. La culture s'effectue à partir d'une biopsie de peau saine. Les cellules basales de l'épiderme capables de proliférer sont isolées par un traitement enzymatique à la trypsine. La culture de kératinocytes s'effectue sur une couche nourricière de fibroblastes murins 3T3 irradiés. L'irradiation permet de stopper la multiplication des fibroblastes, sans altérer leur potentiel sécrétoire indispensable à la multiplication des kératinocytes. Il est également possible d'inhiber la multiplication des fibroblastes par la mitomycine C. Les fibroblastes d'origine humaine peuvent être utilisés à la place de la souche 3T3 pour se rapprocher des conditions physiologiques [2].

La culture a lieu en incubateur à 37 °C et en atmosphère à 5 % de CO₂, dans un milieu spécifique contenant, entre autres, du sérum de veau fœtal et des facteurs de croissance. Quand la primoculture est confluite (en une dizaine de jours), les kératinocytes peuvent être redilués, réensemencés et ainsi amplifiés.

À la deuxième ou troisième sub-culture les feuillets épidermiques peuvent être fabriqués. La fine membrane de kératinocytes est décollée de son support par une protéase, la dispase. Les feuillets épidermiques sont alors transférés sur de la gaze vaselinée qui permet les manipulations pour greffer le malade. On obtient ainsi un épiderme pluristratifié mais peu différencié qui est apte à se différencier *in vivo*.

Dans la technique de Green, la dernière phase de décollement de la culture par la dispase est longue. Il pourrait endommager les structures d'ancrage des kératinocytes et gêner la prise de ces cultures. C'est pourquoi de nouvelles techniques permettent, après amplification classique, de réaliser la dernière culture directement sur le support de transfert, pour éviter le traitement final par la dispase. Les principaux supports proposés sont la fibrine [3], l'acide hyaluronique, le collagène, et le polyuréthane.

Ces cultures ont été appliquées au traitement des grands brûlés à partir de 1981 [4]. En effet, le remplacement de l'épiderme, qui assure la fonction de barrière de la peau, est une urgence vitale pour la survie du patient. Les cultures d'épiderme sont une solution chez les patients les plus graves, qui n'ont plus assez de peau saine pour des autogreffes classiques. Leur utilisation est généralement admise pour les patients atteints sur plus de 60 % de la surface corporelle.

La préparation du patient et du lit de greffe s'est vite avérée essentielle pour permettre la prise des cultures d'épi-

derme. C'est Cuono en 1987 qui a décrit la technique de référence ; la zone à recouvrir est excisée précocement et greffée avec de la peau de donneur [5]. Cette peau allogénique, une fois incorporée, stabilise le lit de greffe et évite la surinfection locale. Trois semaines plus tard, le jour de la pose de l'épiderme cultivé, l'épiderme de la peau de donneur est éliminé en respectant le derme. Les feuillets de culture sont alors appliqués de façon jointive. Les taux de prise de greffe publiés varient de 47 à 90 % [6].

En l'absence de peau de donneur, la technique combinée associant autogreffe largement expansée et cultures autologues permet d'obtenir un taux de prise satisfaisant [7].

Parallèlement, l'induction de la cicatrisation sur les brûlures du second degré étendues, est décrite [8]. Elle permet pour les patients brûlés sur de grandes surfaces d'obtenir la cicatrisation précoce de brûlures de profondeur intermédiaire risquant sinon de s'approfondir.

L'utilisation de cultures allogéniques comme des inducteurs de la cicatrisation des sites donneurs de greffe permet d'éviter leur approfondissement et donc d'améliorer leur turnover [9].

Les résultats des cultures d'épiderme sont controversés. Parmi les facteurs influant sur la prise des cultures, une excision précoce des tissus brûlés est un facteur de succès. En revanche, la surinfection locale est une cause d'échec et doit inciter à une large utilisation des antiseptiques. Enfin, comme toutes les greffes, les cultures d'épiderme prennent d'autant plus mal que le patient est âgé et en mauvais état général [6].

Les zones greffées avec des cultures de kératinocytes restent fragiles plusieurs mois, ce qui entrave la rééducation. Histologiquement cette fragilité correspond à un retard de reconstruction de la jonction dermoépidermique qui prend 6 à 12 mois [10].

Cette technique permet de sauver des patients atteints sur plus de 90 % de la surface corporelle, ce qui était exceptionnel auparavant [11]. Cependant, les avis sont partagés entre les utilisateurs réguliers de cette technique [12,13] et d'autres équipes qui la remettent en question ou la réservent à des patients atteints sur plus de 90 % de la surface corporelle [14].

2. Les substituts dermiques

Le remplacement de l'épiderme est indispensable à la survie du patient, mais ne remplace qu'une partie de la peau ; l'absence de derme aboutit à la formation de tissus cicatriciels, et souvent rétractiles [15]. Dans le souci d'assurer de meilleurs résultats fonctionnels après les brûlures aiguës, différents modèles de substituts dermiques ont été développés. Il faut bien distinguer les substrats dermiques acellulaires, matériaux destinés à guider la reconstruction du derme, et les dermes vivants, qui contiennent des fibroblastes cultivés sécrétant des facteurs de croissance.

Les substrats dermiques acellulaires, « dermal substrates » des anglo-saxons, sont des matériaux acellulaires desti-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9366944>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9366944>

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