

Unité d'évaluation des technologies et
des modes d'intervention en santé (UETMIS)

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

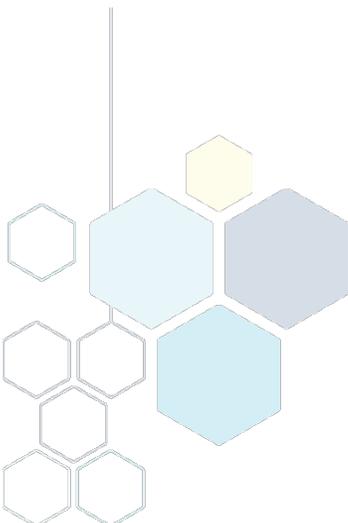
LA PLACE DES PRODUITS DE CULTURE AUTOLOGUES DANS LA PRISE EN CHARGE DES GRANDS BRÛLÉS

Note de synthèse

Préparée par

Imane Hammana

Luigi Lepanto



Septembre 2016

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Ce document est également offert en format PDF sur le site Web du CHUM.

Auteurs : Imane Hammana, Ph. D.
Luigi Lepanto, M.D., M. Sc., FRCP (C)

Pour se renseigner sur cette publication ou sur toute autre activité de l'UETMIS, s'adresser à :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS)
Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Pavillon S, bureau S05-322A
850, rue Saint-Denis
Montréal (Québec) H2X 0A9
Téléphone : 514 890-8000, poste 36132
Télécopieur : 514 412-7460
Courriel : detmis.chum@ssss.gouv.qc.ca

Comment citer ce document :

« Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS). Centre hospitalier de l'Université de Montréal. *La place des produits de culture autologues dans la prise en charge des grands brûlés*. Note de synthèse. Préparée par Imane Hammana et Luigi Lepanto. Septembre 2016 ».

ISBN 978-2-89528-112-2

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| TABLE DES MATIÈRES | 3 |
| MISSION..... | 5 |
| REMERCIEMENTS | 6 |
| RÉSUMÉ | 7 |
| SUMMARY | 8 |
| ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES | 9 |
| AVANT-PROPOS..... | 10 |
| 1 INTRODUCTION..... | 11 |
| 1.1 Rappel physiologique..... | 11 |
| 1.2 Description de la technologie | 13 |
| 1.2.1 Les substituts épidermiques par la culture de kératinocytes..... | 13 |
| 1.2.2 Les substituts de la peau totale (ou produits bilamellaires)..... | 14 |
| 1.3 Questions de recherche..... | 14 |
| 2 MÉTHODOLOGIE | 14 |
| 2.1 Stratégie de recherche..... | 14 |
| 2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion..... | 15 |
| 2.3 Les indicateurs..... | 15 |
| 2.4 Grille d'évaluation..... | 15 |
| 2.5 Sélection des études..... | 15 |
| 2.6 Niveau de la preuve..... | 16 |
| 3 RÉSULTATS..... | 16 |
| 3.1 Feuilles de kératinocytes autologues..... | 16 |
| 3.1.1 La revue systématique de Pham C 2006 (Australian Safety & Efficacy Register) [31] | 16 |
| 3.1.2 La revue systématique de Wood FM 2006 [34] | 17 |
| 3.1.3 Les études rétrospectives..... | 17 |
| 3.2 Les produits de remplacement autologues bilamellaires | 18 |
| 3.3 Avis de sociétés savantes..... | 20 |
| 3.3.1 NHS-NICE -2014 (National Institute for Health and Care Excellence) [43] | 20 |
| 4 DISCUSSION..... | 26 |
| 5 CONCLUSION | 29 |
| 6 RECOMMANDATIONS..... | 30 |
| 7 RÉFÉRENCES..... | 30 |
| ANNEXE 1 - STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE | 34 |
| ANNEXE 2 - LISTE DES AGENCES D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES EN SANTÉ..... | 35 |
| ANNEXE 3 - COMPARAISON ENTRE LES DIFFÉRENTS TYPES DE SUBSTITUTS CUTANÉS LES PLUS UTILISÉS EN CLINIQUE..... | 36 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ANNEXE 4 - LES TABLES POUR L'ÉVALUATION DU POURCENTAGE DE LA SURFACE CORPORELLE TOTALE BRÛLÉE | 37 |
| ANNEXE 5 - TABLEAU RÉCAPITULATIF DES ÉTUDES INCLUSES DANS LA REVUE SYSTÉMATIQUE PHAM, C. [31]..... | 39 |
| ANNEXE 6 - MODÈLE DE RECONSTITUTION DE LA PEAU LOEX (LABORATOIRE D'ORGANOGENÈSE EXPÉRIMENTALE) | 40 |

Listes des tableaux et figures

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 - Études rapportant l'utilisation des produits de kératinocytes autologues (CEA) chez les grands brûlés..... | 21 |
| Tableau 2 - Études rapportant l'utilisation des produits bilamellaires autologues chez les grands brûlés | 24 |
| Tableau 3 - La règle des neuf (table de Wallace) | 37 |
| Figure 1 - La table de Berkow ou la table de Lund et Browder..... | 38 |
| Figure 2 - La production de peau reconstruite (PR) par LOEX | 41 |

MISSION

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) a pour mission de conseiller les décideurs du CHUM dans leurs choix de technologies et de modes d'intervention en santé, en basant sa méthodologie sur les données probantes, les pratiques les plus efficaces dans le domaine de la santé et l'état des connaissances actuelles. En outre, en conformité avec la mission universitaire du CHUM, elle travaille à diffuser les connaissances acquises au cours de ses évaluations, tant au sein de la communauté du CHUM qu'à l'extérieur, contribuant ainsi à l'implantation d'une culture d'évaluation et d'innovation.

En plus de s'associer aux médecins, aux pharmaciens, aux membres du personnel infirmier et aux autres professionnels du CHUM, l'UETMIS travaille de concert avec la communauté de pratique. Cette dernière est composée des unités d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé des autres centres hospitaliers universitaires, de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) ainsi que du Réseau universitaire intégré de santé de l'Université de Montréal (RUIS de l'UdeM).

L'UETMIS participe également au processus permanent d'amélioration continue de la performance clinique. Elle travaille de concert avec l'équipe de la gestion de l'information à élaborer des tableaux de bord permettant une évaluation critique et évolutive des secteurs d'activités cliniques. L'UETMIS propose des pistes de solution, contribuant à accroître la performance clinique par une analyse des données probantes et des lignes directrices cliniques, de même que des pratiques exemplaires. Cette démarche est réalisée en collaboration avec les gestionnaires (administratifs et cliniques).

REMERCIEMENTS

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) souhaite remercier :

- Dr Michel Alain Danino, chef du Service de chirurgie plastique et directeur médical - Chirurgie - Unité des grands brûlés du CHUM, pour ses observations et ses commentaires faisant suite à la révision de ce manuscrit.
- Dre Isabelle Perreault, médecin en chirurgie plastique au CHUM pour sa contribution et son expertise.
- Mme Lise Pothier, cogestionnaire clinico-administrative et responsable du CEVARMU pour toutes données et informations fournies concernant les coûts et les procédures suivis au Centre des grands brûlés du CHUM.

Divulgence de conflit d'intérêts

Aucun conflit à signaler.

RÉSUMÉ

Ce rapport résume les connaissances concernant les produits de remplacement autologues dans la prise en charge des grands brûlés. Il s'intéresse à l'efficacité et à l'innocuité de l'utilisation des feuillets confluent de kératinocytes pour le remplacement de l'épiderme et les produits autologues bilamellaires pour le remplacement de l'épiderme et du derme lorsque les autogreffes ne sont plus une option possible.

Les études identifiées rapportent que la couverture des plaies par des produits autologues est sécuritaire et comporte peu d'effets indésirables à long terme. Cependant, les données recueillies sont insuffisantes pour arriver à des conclusions définitives concernant leur efficacité relative dans la prise en charge des patients brûlés à plus de 50 % de la surface corporelle totale.

Aucune étude économique de type coût-efficacité concernant l'utilisation des couches confluentes de kératinocytes autologues n'a été identifiée. Par contre, ce qui semble faire consensus est que le coût dépend non seulement des frais de production de ces substituts, mais aussi des autres ressources requises durant toute la période de soins. Le temps d'attente pour l'obtention du produit, le risque élevé d'infections, les coûts et la durée de séjour restent à ce jour des barrières limitant leur utilisation.

SUMMARY

The objective of this report is to summarize the safety and efficacy of bioengineered skin substitutes consisting of autologous cultured keratinocytes (CEA) in the management of extensively burned patients when autologous split thickness skin grafting is not possible due to limited donor sites.

Published studies conclude that autologous products are safe with few long term adverse effects. However, there is insufficient data on the clinical effectiveness for the treatment of patients with burns to more than 50 % of the skin surface area. No cost-effectiveness studies were found ; however, most authors agree that total costs depend not only on the price of producing skin substitutes, but also on the use of resources during the hospital stay.

The time necessary to culture the skin substitutes, the vulnerability to infection, the cost and length of hospital stay are the main factors limiting the successful clinical integration of these substitutes into clinical practice.

ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

| | |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------|
| CEA | Cultured epithelial autografts (autogreffes épithéliales cultivées) |
| CSS | Cultured skin substitute (substitut épidermique par la culture de kératinocytes) |
| NHMRC | National Health and Medical Research Council (Australia) |
| PR | Peau reconstruite bilamellaire autologue |
| SCTB | Surface corporelle totale brûlée |

AVANT-PROPOS

Ce rapport est une synthèse des connaissances concernant les produits de remplacement autologues dans la prise en charge des grands brûlés. Il vise l'analyse de l'efficacité, de l'innocuité et du coût-efficacité de l'utilisation des feuillets confluents de kératinocytes pour le remplacement de l'épiderme ainsi que les produits autologues bilamellaires pour le remplacement de l'épiderme et du derme.

Cette synthèse analytique est présentée sous forme de compte-rendu narratif des données publiées dont l'objectif est d'éclairer la prise de décision dans le contexte actuel du CHUM.

1 INTRODUCTION

La brûlure se définit comme une destruction partielle ou totale du revêtement cutané secondaire à une agression d'agents thermiques, électriques, chimiques et dans certains cas radiologiques. Au cours des 30 dernières années, la prise en charge des patients brûlés s'est considérablement améliorée, et cela grâce aux progrès qu'a connus le domaine de la bio-ingénierie des substituts biologiques et non biologiques de la peau (1-4). Il est désormais possible de sauver des patients avec des brûlures profondes qui s'étendent sur une surface cutanée allant de 50 % à 90 %. Cela n'est possible qu'à la suite d'une prise en charge spécialisée et pluridisciplinaire, impliquant en premier lieu la réanimation et ensuite l'excision et le débridement rapide des parties atteintes, un soutien nutritionnel intensif, le contrôle des complications infectieuses et enfin la couverture des zones cutanées lésées (5-7).

1.1 Rappel physiologique

On classe généralement les brûlures selon leurs gravités et leurs conséquences thérapeutiques. La gravité des brûlures dépend de plusieurs paramètres, dont la superficie, la profondeur, la localisation, l'aspect (brûlure circulaire ou non), la présence de traumatismes ou d'intoxications ainsi que les antécédents médicaux du patient.

L'évaluation de la superficie atteinte est exprimée en pourcentage de la surface corporelle totale brûlée (SCTB). Pour ce faire, des règles de calcul sont utilisées. Parmi les plus connues, on retrouve la règle des neuf de Wallace qui divise le corps de l'adulte en multiples de 9 %. Cependant, dans les centres hospitaliers spécialisés, on a généralement recours à des tables avec des règles plus précises, telle la table de Lund et Browder qui prend en considération les différences anatomiques entre l'adulte et l'enfant ou le calcul selon la taille de la paume de la main du patient dans les cas de brûlures d'étendue limitée ou en mosaïque.

La profondeur des brûlures est estimée selon trois, voire quatre degrés de gravité. Le premier degré ne touche que l'épiderme superficiel. Le deuxième degré, caractérisé par la présence de phlyctènes, se subdivise en brûlures superficielles et profondes selon le degré de l'atteinte de la membrane basale de l'épiderme. Le troisième degré correspond à une destruction complète de la membrane basale. Dans ce cas, une cicatrisation spontanée est impossible.

Enfin, les brûlures très profondes qui s'étendent jusqu'aux muscles ou jusqu'à l'os sont parfois appelées brûlures du quatrième degré [8-10].

Lors des premières heures de la prise en charge du patient, il est difficile de se prononcer de manière définitive sur la profondeur exacte des brûlures. Il n'est pas rare de noter le passage progressif d'atteintes superficielles à la périphérie à des atteintes très profondes au centre. Aussi, en présence d'infection, une lésion superficielle peut évoluer vers une brûlure profonde. Seules les brûlures du deuxième degré profondes et celles du troisième degré requièrent une greffe cutanée [2, 9, 11, 12].

À la suite de l'évaluation des spécialistes, les patients seront transférés ou non au Centre des grands brûlés selon les critères suivants :

- Brûlures du deuxième et troisième degré, de plus de 10 % de la surface corporelle chez les moins de 10 ans et les plus de 50 ans.
- Brûlures du deuxième et troisième degré, de plus de 20 % de la surface corporelle chez les personnes de 10 ans et plus, et de 50 ans et moins.
- Brûlures du deuxième et troisième degré, impliquant le visage, les yeux, les oreilles, les mains, les pieds, les organes génitaux ou le périnée ou les régions des articulations importantes.
- Brûlures du troisième degré sur plus de 5 % de la surface corporelle, quel que soit l'âge.

- Brûlures électriques incluant la foudre.
- Brûlures chimiques.
- Brûlures avec atteintes des voies respiratoires.
- Brûlures chez les personnes souffrant de maladies préexistantes qui pourraient compliquer le suivi, rallonger le temps de guérison ou augmenter les risques de mortalité.
- Toute personne brûlée chez qui des traumatismes associés pourraient empirer les risques de morbidité ou de mortalité.
- Tous les enfants brûlés qui sont amenés dans un centre qui ne possède pas l'expertise ou les équipements pour leurs soins.
- Brûlures chez les personnes qui auront besoin d'un support spécial sur les plans social, émotionnel ou de réadaptation à long terme, incluant les cas suspects de négligence ou d'abus chez les enfants ou les personnes âgées.
- Brûlures nécessitant un deuxième avis médical.

Il est souhaitable que le remplacement des tissus affectés commence aussitôt que possible pour un patient stable sur le plan hémodynamique. Cela passe par une excision précoce des zones atteintes, permettant l'élimination des sous-produits toxiques provenant des tissus nécrotiques et dévitalisés, suivie d'une couverture immédiate des plaies. Pour le patient, cela permet d'éviter des complications, telles la perte hydroélectrolytique, la surinfection et la formation d'un tissu de granulation de mauvaise qualité. Cette dernière complication est le résultat d'une prolifération anarchique de tissu de granulation dans les brûlures profondes, qui serait à l'origine de séquelles rétractiles et hypertrophiques invalidantes [2, 13].

Par la suite, la technique de référence pour le remplacement cutané reste le traitement chirurgical par greffe de peau prélevée du patient ou l'autogreffe à partir de sites donneurs (peau saine). L'épaisseur et l'amplification (peau en filet) ou non de la greffe dépendent de l'étendue et de la profondeur de la brûlure à couvrir [2].

■ ***Greffes minces***

L'épiderme est prélevé jusqu'aux papilles dermiques à l'aide d'un rasoir ou d'un dermatome. L'épaisseur de ces greffes varie entre 1,5 à 2,5 dixièmes de millimètre. La zone donneuse doit être saine. Ce type de prélèvement peut se faire au niveau des membres inférieurs (cuisse ou jambe), là où les cicatrices seront les moins visibles. Cependant, chez les grands brûlés, toutes les zones saines (là où se situe la peau non brûlée) peuvent être exploitées.

Pour les grandes surfaces de brûlure, la greffe en filet est la plus utilisée. Il s'agit de greffes minces passées dans une machine : l'ampligrefe qui va former un filet, dont les mailles sont constituées de minces bandes de peau. Ceci permet d'agrandir la surface de la bande de peau d'origine avec un ratio de 1:3 fois et, dans certains cas, jusqu'à quatre fois afin de couvrir une plus grande surface [14, 15].

■ ***Greffes semi-épaisses***

Elles contiennent une partie du derme en plus de l'épiderme, mais sans les annexes épithéliales, pilaires, sudoripares et sébacées. Leur profondeur est de 3 à 6 dixièmes de millimètre. Elles se prélèvent au rasoir ou au dermatome. Ce type de greffe n'est utilisé que chez les patients stabilisés (en dehors des périodes aiguës).

■ ***Greffes de peau totale***

La greffe de peau totale se fait par prélèvement de la totalité de l'épiderme et du derme par bistouri. La fermeture du site donneur se fait par suture.

Ces greffes sont rares au stade précoce de la brûlure et elles seront réservées au traitement des séquelles lorsque toutes les autres options ont été épuisées. Cependant, même si le remplacement par autogreffe est la méthode de référence pour le remplacement de la peau totale, elle comporte des limites :

- La surface de greffe apte à être prélevée dépend de la surface des tissus sains restants. En effet, lorsque la surface brûlée dépasse 50 % du corps, les autogreffes conventionnelles, même amplifiées, ne suffisent plus à assurer le recouvrement des zones brûlées.
- Dans la plupart des cas, cette technique ne rétablit que la partie la plus superficielle de la peau (épiderme et une partie superficielle du derme), ce qui est fréquemment la cause d'une rétraction et d'une instabilité cutanée.
- Cette intervention présente le désavantage de créer des plaies superficielles sur les sites de prélèvement qui sont souvent très douloureuses, guérissent lentement et laissent souvent des cicatrices inesthétiques.

1.2 Description de la technologie

Pour toutes les raisons déjà mentionnées, d'autres thérapies qui offrent des alternatives efficaces de remplacement cutané, autres que les autogreffes, ont été développées et font actuellement partie de l'arsenal des centres de référence. Les alternatives de remplacement cutané sont à composantes cellulaires, acellulaires ou mixtes. Les applications cliniques de ces produits dépendent de la localisation de la partie cutanée visée. Ces solutions peuvent être, soit temporaires ou permanentes. Le tableau de l'annexe 3 présente certains des produits de remplacement selon les caractéristiques des atteintes (13, 16, 17).

Dans la section suivante, nous allons nous intéresser exclusivement aux substituts dits autologues développés en laboratoire.

1.2.1 Les substituts épidermiques par la culture de kératinocytes

Cette thérapie, qui a été décrite par Rheinwald et Green en 1975, a pour objectif le remplacement de l'épiderme par des couches de kératinocytes provenant du patient. Il s'agit d'autogreffes épithéliales cultivées (CEA) (*cultured epithelial autografts*)¹ (18).

Cette technique a révolutionné la prise en charge des grands brûlés, car elle permet de reconstituer l'architecture initiale de la couche superficielle de la peau (épiderme), en employant des kératinocytes propres au patient lorsque les autogreffes ne sont plus une option possible.

Dès que le pronostic est posé, une petite partie de la peau totale est prélevée par biopsie à partir d'une zone de peau saine du patient. Cette biopsie sera acheminée à un laboratoire spécialisé qui effectuera une isolation des kératinocytes souches. Après une importante phase d'amplification de ces cellules *in vitro* dans un milieu riche en facteurs de croissance et au contact de fibroblastes murins préalablement irradiés, plusieurs mètres carrés de transplants autologues sont formés. Ces derniers seront assemblés en six à huit couches superposées et acheminées sur support textile afin de remplacer l'épiderme du patient [5, 16, 17].

Chez des patients ne disposant pas de site donneur suffisamment étendu pour la réalisation des autogreffes, les CEA ont l'avantage de reconstituer l'architecture initiale de la couche superficielle de la peau de façon permanente en recouvrant d'un épithélium fin des surfaces brûlées très étendues et cela sans risque de rejet dû à l'immunisation. Elles sont aussi destinées à la ré-épithélialisation rapide des zones de prélèvement à la suite des autogreffes.

Actuellement, on est en mesure d'obtenir en deux à trois semaines plusieurs centaines de centimètres carrés (cm²) de transplants formés de plusieurs assises de cellules superposées de kératinocytes prêtes à l'emploi [18-20].

¹ Cultured epithelial autografts (autogreffes épithéliales cultivées).

Les CEA en suspension

Aussi destinées au remplacement de l'épiderme, elles consistent à pulvériser des kératinocytes en suspension sur un support vascularisé (greffe non cicatrisée, derme excisé, autogreffes expansées). Ces kératinocytes doivent être triés dans les premières phases de la culture lorsque la multiplication cellulaire est la plus intense. Ces kératinocytes pulvérisés sur le site ciblé vont se multiplier et former des plages confluentes pour finalement constituer un épithélium définitif [21, 22].

Dans certains cas, les kératinocytes peuvent être disponibles dans les minutes qui suivent la biopsie après que l'échantillon ait subi une digestion enzymatique par la trypsine afin d'isoler les cellules épidermiques qui seront ensuite pulvérisées sur les plaies pour s'y multiplier et accélérer leur guérison [21-24].

1.2.2 Les substituts de la peau totale (ou produits bilamellaires)

Dans certaines situations, les cultures de kératinocytes seuls sont insuffisantes, que ce soit en termes de prise de greffe ou du résultat fonctionnel et esthétique. Cela étant essentiellement dû à l'absence du derme. Afin d'y remédier, différents laboratoires spécialisés dans ce type de culture ont développé des cultures associant une base dermique et épidermique, soit des fibroblastes et des kératinocytes autologues.

In vivo, les mécanismes d'action de ces deux types de cellules sont étroitement liés. La réponse inflammatoire induite par la production de cytokines est initiée par la multiplication des kératinocytes, ce qui stimule directement la production de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs de croissance au niveau des fibroblastes, qui, à leur tour, vont stimuler la prolifération de kératinocytes [25-27].

Par contre, la culture de kératinocytes et de fibroblastes s'effectue séparément. Les deux produits sont par la suite superposés avant la transplantation, du fait que la cinétique de différenciation cellulaire de ces deux types de cellules est différente, ce qui rend leur association en laboratoire difficile à réaliser [28]. En général, il faut compter cinq semaines pour l'obtention du produit final [29].

Un modèle de reconstitution de la peau bilamellaire proposé par LOEX (Laboratoire d'organogénèse expérimentale, Québec) est présenté en annexe 6.

1.3 Questions de recherche

- Quelles sont les évidences concernant l'efficacité clinique et l'innocuité des couches confluentes de kératinocytes ?
- Quelles sont les évidences concernant l'efficacité clinique et l'innocuité des produits de remplacement bilamellaires ?
- Quelles sont les données disponibles concernant l'analyse coût-efficacité ou coût-utilité de ces produits ?

2 MÉTHODOLOGIE

2.1 Stratégie de recherche

La présente évaluation repose principalement sur l'examen des études publiées entre janvier 2005 et novembre 2015 ainsi que sur les lignes directrices en pratique, dans le cadre de la prise en charge des grands brûlés.

Les bases de données ont été consultées en utilisant une stratégie de recherche exhaustive pour l'utilisation des produits de remplacement cutané autologues lors de la prise en charge des grands brûlés incluant les MeSH, les mots utilisés dans les publications, y compris une liste intégrale de synonymes (voir annexe 1).

Les revues systématiques ainsi que les recommandations pour la pratique clinique et les consensus d'experts émis par certains organismes internationaux et agences d'évaluation ont également été répertoriés. La bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la documentation scientifique. Seules les publications en anglais et en français ont été consultées.

La stratégie de recherche a été adaptée à chaque base de données pour obtenir une plus grande sensibilité. Une recherche documentaire a été effectuée afin d'identifier des études primaires comparant l'utilisation de ces produits à la technique de référence qui est l'autogreffe en se basant sur les mots-clés suivants : *burn, artificial skin, keratinocytes, autologous, bilayered, tissue engineer, bioengineer, biosynthetic, skin equivalent* (annexe 1).

Les bases de données interrogées sont celles habituellement citées dans les évaluations des technologies de la santé, soit *MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, DARE via Cochrane Library, Embase, Clinicaltrials.gov, EBM, CRD, etc.*, les sites des agences d'évaluation des technologies (*CADTH, INAHTA, NICE, HAS, KCE, AHTQ, ASERNIP-S, etc.*) et les sites des sociétés savantes concernées par la question étudiée. Afin de répertorier les documents complémentaires pertinents à notre sujet, nous avons complété cette recherche à l'aide des moteurs connus de la littérature grise, tels *Google Scholar, Web of Knowledge* et les sites des compagnies industrielles (annexes 1 et 2).

La stratégie de la recherche bibliographique est présentée en annexe 2.

2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Toutes les revues systématiques, méta-analyses, études comparatives prospectives ou rétrospectives ont été incluses. Compte tenu de la nature de la procédure, la taille des populations incluses n'a pas été considérée comme critère d'exclusion. Nous avons cependant écarté les études sans description de la méthodologie ainsi que les études incomplètes ou avec énoncé général, les études sur l'aspect technique de ces deux dispositifs ainsi que les études sans données statistiques.

Les études retenues devaient inclure des patients traités pour brûlures au deuxième ou troisième degré avec des produits de culture autologues (kératinocytes), soit en couches confluentes pour le remplacement de l'épiderme ou en bilamellaire pour le remplacement de la peau totale (derme et épiderme). On a aussi privilégié les études qui comprenaient des patients dont la surface de la peau brûlée était d'au moins 50 %.

2.3 Les indicateurs

Les indicateurs primaires sont : le taux de prise de greffe, l'innocuité du produit utilisé, la qualité de la cicatrice, les taux d'infections des sites greffés ainsi que la fragilité de la greffe à court et à long termes.

Les indicateurs secondaires : les coûts afférents à ces technologies et la qualité de vie.

2.4 Grille d'évaluation

La qualité des études recensées a été appréciée en utilisant les grilles proposées par SIGN. Ainsi, les revues systématiques ont été cotées en utilisant la grille Amstar adaptée par SIGN, tandis que les études rétrospectives non réparties au hasard ont été évaluées selon les caractéristiques disponibles des études, en s'appuyant sur les outils d'analyse appropriés proposés par SIGN pour les études de cohorte [30].

2.5 Sélection des études

Dans un premier temps, on a procédé à un survol des publications générales afin de déterminer la nature et la convivialité des produits concernés. Nous avons tenté de déterminer les enjeux et les impacts de l'utilisation de ces produits sur les traitements et la qualité de vie des grands brûlés. Cette étape nous a permis de mettre en place les critères d'inclusion et d'exclusion pour la sélection des études. La revue de la documentation

scientifique a permis de repérer 159 articles liés au sujet. De ce nombre, 25 études ont été consultées et 11 ont été retenues. En ce qui concerne l'utilisation des CEA, deux revues systématiques et six études rétrospectives ont été sélectionnées. Pour l'utilisation des produits autologues bilamellaires, une étude randomisée, une rétrospective et une autre prospective ont été prises en considération. La valeur p des tests statistiques est rapportée lorsque disponible. Les stratégies d'interrogation des bases de données sont présentées à l'annexe 1.

2.6 Niveau de la preuve

En ce qui concerne l'utilisation des CEA, deux revues systématiques ont été retracées. La première publiée en 2006 est basée sur des études comparatives prospectives et rétrospectives non réparties au hasard et des séries de cas. Quant à la deuxième, publiée en 2007, elle était basée exclusivement sur des études à répartition aléatoire, ainsi que sur sept autres études rétrospectives, dont la majorité était multicentrique, produites à partir de la compilation de données de registres d'hôpitaux.

On a aussi retracé une étude à répartition aléatoire datant de 2006 ainsi que deux comparatives, une prospective et une autre rétrospective en rapport avec l'utilisation de différents produits en bilamellaire dans cette population. Les études seront classées par ordre de la qualité de la preuve à la suite du devis établi en utilisant la grille de SIGN [30].

Finalement, nous avons retracé un avis de la société NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) concernant l'utilisation des kératinocytes en suspension pour la prise en charge des sites de prélèvement pour autogreffe.

3 RÉSULTATS

3.1 Feuilles de kératinocytes autologues

3.1.1 La revue systématique de Pham C 2006 (*Australian Safety & Efficacy Register*) [31]

Pour cette revue systématique, les auteurs avaient inclus exclusivement des études à répartition aléatoire dans le but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité des substituts de la peau issus de l'ingénierie tissulaire en comparaison avec le remplacement par autogreffe et/ou des méthodes de pansements standards lors de la prise en charge des grands brûlés.

En ce qui concerne l'utilisation des produits autologues, les auteurs ont pu retracer deux études impliquant l'utilisation des CEA chez des patients avec des surfaces de corps brûlés à plus de 50 % (une moyenne de 64,6 %).

La première étude impliquait des patients adultes et des enfants, alors que la deuxième incluait seulement des enfants. Les deux études avaient comparé les données de plaies de pleine épaisseur (2^e degré et 3^e degré de profondeur). Chaque patient traité avait bénéficié des deux techniques (CEA et autogreffe), ce qui veut dire que chacun d'eux était son propre contrôle. Les études incluent les résultats présentés au tableau 2 et à l'annexe 5.

Les auteurs rapportent qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur le plan du taux de ré-épithélialisation pour les deux premières semaines [32]. Par contre, à deux semaines et à un an de suivi, les autogreffes avaient un taux de ré-épithélialisation et un taux de fermeture des plaies supérieurs aux greffes par CEA [32, 33]. Aussi, la prise de greffe était supérieure pour les autogreffes, tandis que les taux de reprises de greffes étaient significativement plus élevés pour les CEA ($p < 0,05$).

La qualité des cicatrices à long terme (13 mois de suivi) était similaire pour les deux procédures. Par contre, la pigmentation de la peau était nettement supérieure pour les autogreffes comparativement aux CEA ($p < 0,05$) [32].

3.1.2 La revue systématique de Wood FM 2006 [34]

La principale question soulevée lors de cette revue systématique est : « Est-ce que les CEA représentent une option intéressante pour la prise en charge des grands brûlés ? »

Pour cela, l'auteur s'est basé sur la grille élaborée par *The Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC)* pour la gradation de la qualité des études répertoriées².

Contrairement à la revue systématique de *'Australian Safety Register*, les auteurs ne se sont pas limités aux études à répartition aléatoire. Ils rapportent que la littérature relative à l'utilisation des CEA concernait principalement des études avec un petit nombre de patients ainsi que des séries de cas.

L'analyse de ces études, selon la grille mentionnée, a révélé que le niveau de preuve pour soutenir l'utilisation des CEA chez les grands brûlés est limité. L'auteur soulève le fait que les principaux facteurs identifiés limitant l'utilisation de ce type de produits sont : le temps nécessaire à la production des feuillets de CEA, les faibles taux de prise des greffes, la vulnérabilité des greffes aux infections, la faible durabilité des greffes à long terme ainsi que les coûts du traitement.

3.1.3 Les études rétrospectives

On a pu retracer quelques études rétrospectives. Parmi celles-ci, l'étude de **Wood FM et coll.** de 2006 [35] qui rapporte l'utilisation des CEA sur une période de 11 ans chez 62 patients avec des brûlures du deuxième et du troisième degré, dont certaines à plus de 50 de SCTB.

Lors de cette étude, 10 patients sont décédés avant la fin du traitement.

Parmi les 52 patients suivis, seulement trois ont eu recours à des produits de CEA (deux en feuillet et un en vaporisateur), le reste, soit 49 patients, a eu recours à des traitements combinés : des autogreffes de peau ou de l'Integra^{MD} avec des CEA (soit en feuillet ou en vaporisateur).

L'étude rapporte que le taux de survie dans cette population était de 70,2 % et que la prise de la greffe était satisfaisante chez 76,4 % des patients traités tous types confondus. Par contre, la durée de séjour corrélait significativement avec le nombre de procédures chirurgicales, notamment lors de reprises de la greffe ainsi qu'aux infections dues à la présence de germes pathogènes. L'auteur ne rapporte pas si les greffes par CEA seules étaient plus sensibles aux infections.

Sood R et coll. 2010 [36] décrivent leur expérience sur une période de 18 ans pour 88 patients (20 enfants et 68 adultes) traités à la suite de brûlures graves (SCBT de 28-98 %, dont une moyenne de 51,2 % de pleine épaisseur) en utilisant des feuillets de CEA, soit sur une base de tissus allodermiques soit, lorsque possible, sur une greffe autologue de peau expansée.

L'auteur rapporte que 80 patients, pour qui le succès de la prise de greffe était de 72,7 %, avaient survécu (91 %). Selon l'auteur, ces résultats sont l'aboutissement d'un contrôle agressif des septicémies, l'affinement des techniques chirurgicales, l'utilisation d'antibiotiques topiques spécifiques et la standardisation des soins de physiothérapie.

De ce fait, selon l'auteur, bien que le coût de la procédure soit élevé, les bénéfices observés en termes de soins aux patients font de cette technique un choix attrayant pour la couverture de larges plaies.

² Conseil national australien de la santé et de la recherche médicale (NHMRC). Comment examiner la preuve : l'identification systématique et critique de la littérature scientifique. Remarque : selon les directives NHMRC, les études de cas ne fournissent pas de preuves rigoureuses et ne rapportent que l'expérience clinique dans cette revue critique.
<https://www.nhmrc.gov.au/>

Cirodde A et coll. 2011 [37] décrivent leur expérience au sein de leur centre sur une période de 18 ans chez 63 patients traités avec des feuillets de CEA, dont la moyenne de SCTB était de 81 % avec 69 % de celle-ci de pleine épaisseur. Le taux de mortalité rapporté était de 16 % (10 patients) dont la moitié est liée aux infections.

Chez les patients qui avaient survécu, la couverture permanente par CEA de la surface brûlée était de $26,1 \pm 15,5$ %. Les auteurs rapportent que le jeune âge des patients et le faible taux d'infections des sites greffés sont associés à une augmentation des taux de prise des greffes par CEA.

Le groupe de **Minoru Hayashi et coll.** a publié en 2014 [38] son expérience à la suite de l'utilisation de feuillets confluents de CEA chez 8 patients comparativement à 31 patients avec autogreffes seules.

Les patients, qui avaient reçu un traitement par CEA, présentaient une SCTB de plus de 52 % contre 59 % pour ceux traités par autogreffes. L'auteur rapporte qu'il n'y avait pas de différences quant à la durée de séjour pour les deux groupes. Par contre, le temps opératoire était significativement plus long pour le groupe CEA. Le taux de prise de CEA était de 80 % contre 100 % pour l'autogreffe en maille.

Chrapusta et coll. 2014 [14] rapportent l'utilisation de produits autologues en milieu pédiatrique chez 20 patients pour lesquels 55-65 % des brûlures étaient du troisième degré. Lors de cette étude, trois techniques ont été utilisées pour le traitement de 15 plaies dans chacun des groupes, soit la peau autologue expansée (3:1) pour 15 plaies, les CEA cultivées en 7 jours autologues et appliquées directement sur 15 plaies, et enfin, la combinaison des deux premières techniques pour 15 autres plaies.

En ce qui a trait au temps moyen pour la fermeture complète des plaies, la différence était non significative entre le premier et le deuxième groupe (12,7 et 14,2 jours respectivement, $p = 0,056$). Par contre, en ce qui concerne le troisième groupe, le temps de cicatrisation était plus court avec une moyenne de 8,5 jours, ce qui représente une différence significative par rapport aux deux autres procédures ($p < 0,001$). L'auteur conclut que les cultures de CEA obtenues après la multiplication de courte durée, combinées avec autogreffe en maille de peau, constituent la méthode optimale de la prise en charge de ce type d'atteinte pour cette population.

Finalement, **Auxenfans C et coll.** 2015 [39] ont compilé les données de l'utilisation des CEA chez 63 patients avec des brûlures profondes au deuxième degré sur une période de 15 ans. Lors de cette étude, différentes approches de prises en charge ont été explorées, soit CEA seules, CEA avec autogreffe de peau en maille, et enfin, pour la couverture des sites donneurs des CEA sur tissus allogéniques (la méthode de Cuono).

Six patients, pour qui la prise de greffe finale était de 16 %, ont bénéficié de la méthode de Cuono en raison de la grande fragilité de l'épiderme obtenu. Neuf patients souffrant de brûlures profondes au deuxième degré (moyenne de SCTB 81 %) ont été traités avec succès seulement avec CAE sans greffe de peau. La technique combinée autogreffe maillée et CAE a été utilisée chez 27 patients (avec une moyenne SCTB de 69 %) pour qui la réussite de la prise de greffe s'élevait à 85 %. Parallèlement, la méthode de Cuono a pu être utilisée plusieurs fois sur les mêmes sites donneurs de 49 patients, pour qui une ré-épithélialisation rapide des plaies (de 5 à 10 jours avec une moyenne de 7 jours) a été observée.

3.2 Les produits de remplacement autologues bilamellaires

En 2006, **Boyce S.T et coll.** aux États-Unis [40] ont été parmi les premiers à publier les résultats de l'utilisation d'un modèle de remplacement de la peau incluant un substitut dermique et épidermique (CSS). Ce modèle était constitué d'une matrice de collagène et de glycosaminoglycanes d'origine bovine dans laquelle sont cultivés des fibroblastes autologues afin de reproduire le derme à la surface de cette matrice. Des kératinocytes autologues ont ensuite étéensemencés afin de reproduire l'épiderme de la greffe. Les fibroblastes ainsi que les kératinocytes autologues implantés ont été préalablement sélectionnés à la suite d'une biopsie de la peau du patient.

Cette étude à répartition aléatoire, incluant 40 enfants avec un pourcentage de la surface corporelle totale brûlée (SCTB) de plus de 50 %, avait pour objectif la comparaison de deux techniques sur des sites atteints de pleine épaisseur comparables chez le même patient.

La prise de greffe à 14 jours était de $81,5 \pm 2,1$ % pour les CSS et de $94,7 \pm 2,0$ % pour les autogreffes, alors qu'à 28 jours, elle était de $20,5 \pm 2,5$ % pour le CSS et de $52,1 \pm 2,0$ % pour les autogreffes ($p < 0,05$). L'auteur rapporte aussi que les taux de reprise de greffe avec CSS étaient de 13 sur 40 patients et nuls pour les autogreffes.

L'évaluation de la qualité des greffes (échelle de Vancouver³) après une année n'a démontré aucune différence entre les deux techniques en ce qui concerne les érythèmes, la souplesse ou la hauteur de la cicatrice, à l'exception du manque de pigmentation pour les CSS.

En 2009, **Scuderi N et coll.** en Italie [41] ont publié les résultats d'une étude prospective utilisant un substitut de remplacement de la peau totale en trois couches. Ce prototype est réalisé à partir d'acide hyaluronique dans lequel des fibroblastes, des kératinocytes et des mélanocytes autologues avaient été ensemencés. Selon l'auteur, ce produit est plus résistant et plus manipulable grâce à la couche d'acide hyaluronique estérifiée qui le compose. Autre particularité est que cette couche d'acide hyaluronique est résorbable après la greffe et remplacée par le tissu conjonctif du patient.

Cette étude a impliqué 11 patients avec différentes pathologies nécessitant un remplacement cutané (ulcères, ablations de tumeurs, brûlures, nævus géant) chez qui on a utilisé ce substitut cutané. L'étude rapporte que, lors du suivi, la perte de la couche épithéliale variait considérablement (de 5 à 70 %), tandis que la croissance des fibroblastes était encourageante. Au final, une perte partielle de la greffe a été observée chez 10 des 11 patients traités durant la première année du suivi.

Enfin, en 2011, **l'équipe de Gómez C.** [42] propose un modèle de peau artificielle incluant des fibroblastes ensemencés dans un derme artificiel à base de plasma humain et des kératinocytes autologues ensemencés à la surface de cette dernière.

Cette étude rétrospective multicentrique rapporte les données de 25 patients avec une moyenne de 74 % de SCTB, dont 61 % avec des brûlures de pleine épaisseur. Toutes les brûlures ont été excisées à la suite de l'admission. Les zones excisées ont été temporairement couvertes par allogreffes chez 20 patients (80 % des cas), Biobrane1 (Smith & Nephew SA, Barcelone, Espagne) dans trois cas (12 %), Integra1 (Integra LifeSciences Corporation, Plainsboro, NJ, États-Unis) dans un cas (4 %) et par autogreffe dans un autre cas (4 %).

Par la suite, 24 % de la surface brûlée initiale ont été sélectionnés par les spécialistes pour recevoir une greffe de peau artificielle. L'évaluation de la prise de greffe a été réalisée à 7, 15 et 30 jours ainsi qu'à la sortie de l'hôpital ou au décès du patient.

La prise de greffe à 7 jours était de 34 %; 47 % aux jours 15 et 30, tandis qu'elle était évaluée enfin à 49 % à la fin du traitement. Une couverture définitive des lésions a été constatée pour 11 % des 24 % de la SCTB traitée. Parmi les facteurs pronostiques identifiés associés à une plus grande prise de greffe, on retrouve l'absence d'infection de la peau en pré et en post-greffe et l'absence de complication systémique aiguë grave au moment de la prise de greffe.

Finalement, il n'y avait pas de différence statistique sur le plan de la satisfaction des patients en ce qui concerne les résultats cosmétiques et fonctionnels (l'apparence générale, la texture, la souplesse, la sensibilité et la couleur) entre les substituts dermiques et les autogreffes demi-épaisseur.

³ La *Vancouver Scar Scale* (index cicatriciel de Vancouver) est une échelle objective quantitative qui vise à fournir un standard pour analyser le tissu cicatriciel. L'échelle est basée sur quatre valeurs : la flexibilité, la hauteur, la vascularisation et la pigmentation. Ces quatre catégories donnent un score compris entre 0 et 3, ou 0 et 4, en fonction de la valeur. L'exactitude dépend grandement des compétences de l'évaluateur.

3.3 Avis de sociétés savantes

3.3.1 NHS-NICE -2014 (*National Institute for Health and Care Excellence*) [43]

Finalement, nous avons retracé un avis de la société NICE concernant l'utilisation des kératinocytes en suspension pour la prise en charge des sites de prélèvement pour autogreffe, à partir duquel nous avons extrait les commentaires suivants :

- Pour une surface totale du corps brûlé à plus de 40 % avec des lésions d'épaisseur partielle ou de pleine épaisseur, une autogreffe maillée est nécessaire.
- L'évaluation des données concernant l'utilisation des cellules autologues a permis de révéler des variations considérables dans la pratique entre centres utilisateurs. En effet, les données disponibles indiquent que chaque année, il y aurait environ 8 ou 9 patients traités dans chaque centre de brûlures et qu'il s'avère difficile de tirer des conclusions généralisées en ce qui concerne les modalités de traitement. Par ailleurs, les répondants au niveau local affirment que l'utilisation des cellules autologues en combinaison avec des greffes de peau en filet réduit le temps de guérison et améliore les résultats esthétiques. Cependant, ces centres ont été incapables de fournir des données quantitatives appuyant ces affirmations.

Tableau 1 – Études rapportant l'utilisation des produits de kératinocytes autologues (CEA) chez les grands brûlés

| AUTEUR | INDICATEURS ÉVALUÉS | ÉTENDUE % ET PROFONDEUR DES BRÛLURES | POPULATION | MODALITÉ DES TRAITEMENTS | RÉSULTATS IMPORTANTS | CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Wood F. M 2006 [34]</p> <p><i>Revue systématique</i></p> <p>Incluant toutes les études cliniques avec utilisation des CEA (classées selon la grille de l'<i>Australian National Health and Medical Research Council</i>)</p> | <p>CEA uniquement :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le temps nécessaire pour la disponibilité des cultures cellulaires ▪ Préparation de la plaie ▪ Susceptibilité aux infections ▪ Le niveau de la prise de greffe ▪ La fragilité des greffes à long terme ▪ Le coût du traitement ▪ La qualité clinique et esthétique des résultats obtenus | S.O. | Adultes et enfants | Feuillets confluents de CEA ou sous forme de suspension à vaporiser | <p>Les principaux freins à l'utilisation de cette technique sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le temps de préparation des couches de kératinocytes confluents de 3 semaines, ou de 5 à 7 jours pour les produits en suspension à vaporiser ▪ La fragilité de la couverture épithéliale à long terme ▪ La susceptibilité aux infections ▪ Les coûts des produits et de la reprise des greffes | L'auteur conclut que la technique est largement maîtrisée par les centres spécialisés. Cependant, les résultats cliniques en termes de mortalité ou de coût-bénéfice sont difficiles à interpréter en raison des études peu homogènes et de conceptions différentes. |
| <p>Pham C. 2006 [31]</p> <p><i>Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures⁴</i></p> <p><i>Revue systématique</i></p> <p>Basée uniquement sur des études à répartition aléatoire.</p> | L'efficacité et l'innocuité de différents produits de remplacement cutanés, dont les CEA | <p>Étude 1 [33] : Gp Autogreffe : 76,9 % Gp CEA : 64,6 %</p> <p>Étude 2 [32] : moyenne de la surface brûlée : 68,8 % [44] brûlures profondes</p> | Enfants | CEA Autogreffes | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de différence entre les deux procédures en ce qui concerne la fermeture et l'aspect esthétique des plaies ▪ Une proportion plus élevée de patients dans le groupe CEA a été greffée en comparaison aux patients avec autogreffe (p <0,05) | L'auteur conclut qu'à la lumière des deux études aléatoires retracées, l'efficacité des CEA ne peut pas être déterminée sur la base des preuves disponibles. |
| <p>Wood F. M 2006 [35]</p> <p><i>Rétrospective pour 11</i></p> | Expérience clinique à la suite de l'utilisation des CEA entre 1992-2002 | Plus de 50 % | 62 patients | Feuillets confluents de CEA, kératinocytes en suspension à vaporiser ou | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trois patients : feuillet de CEA seulement | Les 52 patients traités avec CEA en combinaison avec d'autres traitements ont |

⁴ <http://www.surgeons.org/for-health-professionals/audits-and-surgical-research/asernip-s>

| AUTEUR | INDICATEURS ÉVALUÉS | ÉTENDUE % ET PROFONDEUR DES BRÛLURES | POPULATION | MODALITÉ DES TRAITEMENTS | RÉSULTATS IMPORTANTS | CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>années</i> | | | | l'utilisation combinée des deux techniques. Un ou plusieurs de ces traitements en combinaison à une autogreffe | <ul style="list-style-type: none"> 59 autogreffes de peau et CEA (soit en feuillet ou en vaporisateur ou la combinaison des deux) 10 des 62 patients sont décédés | <p>survécu. La mortalité était plus élevée chez les hommes et augmentait en fonction de l'âge.</p> <p>La durée de séjour corrélait significativement avec le nombre de procédures chirurgicales.</p> |
| Sood R 2010 [45] <i>Rétrospective</i> | Efficacité du remplacement cutané par CEA en pédiatrie | Moyenne de 58,5 % (28-98 %) 51,2 % PE | 88 patients, dont 20 enfants et 68 adultes | Feuillets confluents de CEA sur base allogreffe par rapport aux autogreffes | <p>Prise de la greffe chez 72,7 % des patients traités avec CEA grâce au contrôle agressif des septicémies, les techniques chirurgicales, l'utilisation d'antibiotiques topiques spécifiques et la standardisation des soins de physiothérapie.</p> <p>Reprise de la greffe chez 2 patients</p> | Bien que le coût de la CEA soit élevé, les avantages pour les soins aux patients font de cette technique un choix attrayant pour la couverture de larges plaies en pédiatrie |
| Cirodde A. 2011 [37] <i>Rétrospective</i> | Analyser les facteurs associés aux résultats cliniques obtenus à la suite de l'utilisation de CEA. | Moyenne 81 % | 63 patients Âge : 29 [17-41,5] dont 7 enfants (2-15 ans) | Feuillets confluents de CEA | <p>La couverture permanente par CEA de la surface brûlée était de 26,1 ± 15,5 %</p> <p>Le jeune âge et le faible taux d'infections des sites greffés sont associés à une augmentation des taux de prise des greffes par CEA</p> | Peut présenter une option thérapeutique intéressante pour certains patients à faible risque |
| Minoru Hayashi 2014 [38] <i>Rétrospective comparative</i> | <ul style="list-style-type: none"> Le taux de prises de greffe La durée de séjour Le temps opératoire | <p>Contrôle : 31 patients avec 59,61 %</p> <p>Étude : 8 patients avec 58,94 %</p> | <p>Contrôle : âge moyen 59,61</p> <p>Étude : âge moyen 56,38</p> | Feuillets confluents de CEA sur autogreffes en mailles comparativement aux autogreffes seules | <p>La durée de séjour : pas de différences significatives</p> <p>Temps opératoire : significativement plus long pour le groupe CEA</p> <p>Moyenne du taux de prise de CEA était de 80 %</p> | La combinaison des deux techniques pourrait présenter une option thérapeutique intéressante, car elle permet de réduire la superficie de la zone donneuse d'autogreffe |

| AUTEUR | INDICATEURS ÉVALUÉS | ÉTENDUE % ET PROFONDEUR DES BRÛLURES | POPULATION | MODALITÉ DES TRAITEMENTS | RÉSULTATS IMPORTANTS | CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chrapusta A. 2014 [14] <i>Comparative</i> | Efficacité de trois différentes techniques de produits autologues | 55-65 % de grade III | 20 enfants de 4 à 12 ans | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Peau expansée autologue ▪ CEA cultivées en 7 jours autologues et appliquées directement sur la plaie ▪ La combinaison des deux premières techniques | <p>Dans le groupe 1, le temps moyen pour la fermeture complète des plaies était de 12,7 jours. Dans le groupe 2, il était de 14,2 jours.</p> <p>Différence non significative (p = 0,056). Par contre, en ce qui concerne le groupe 3, le temps de cicatrisation était plus court (8,5 jours) par rapport aux deux autres procédures (p <0,001)</p> | La combinaison des deux techniques représente une alternative intéressante dans la prise en charge de ce type d'atteinte en pédiatrie |
| Auxenfans C. 2015 [39] <i>Rétrospective comparative</i> | | 63 Patients SCTB moyenne de 71 % | En pédiatrie et chez les adultes (0,75-58) | <p>Feuillets confluent de CEA seules, en combinaison avec un support allogénique ou à des autogreffes de peau expansée.</p> <p>CEA pour la guérison des sites de prélèvements de peau</p> | <p>Sur une période de 15 ans, CEA posée sur peau allogénique a été utilisée chez 6 patients brûlés au 3^e degré. La prise de greffe était de 16 %.</p> <p>9 patients avec brûlures profondes 2^e degré ont été traités avec succès avec seulement CEA</p> <p>Technique combinée (autogreffe de peau en mailles avec CAE) a été utilisée chez 27 patients avec un taux de réussite de 85 %. Enfin, les sites donneurs traités avec CAE chez 49 patients pourraient être utilisés plusieurs fois grâce à l'épithélialisation rapide (le temps moyen de cicatrisation étant de 7 jours)</p> | La CAE permet la guérison rapide des sites donneurs et, dans certains cas, de brûlures profondes au 2 ^e degré, mais ne semble pas être concluante dans le cas de brûlures de 3 ^e degré |

PE : pleine épaisseur; GP : groupe; SCTB : la surface corporelle totale brûlée.

Tableau 2 - Études rapportant l'utilisation des produits bilamellaires autologues chez les grands brûlés

| AUTEUR | INDICATEURS ÉVALUÉS | ÉTENDUE DE LA PEAU BRÛLÉE | POPULATION | MODALITÉ DES TRAITEMENTS | RÉSULTATS IMPORTANTS | CONCLUSIONS |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Boyce S.T 2006 [40]</p> <p>Prospective aléatoire CSS comparativement aux autogreffes</p> | <p>Efficacité du produit CSS⁵ (<i>cultured skin substitute</i>) au niveau de la prise et de la qualité de la peau greffée par rapport aux autogreffes</p> | <p>73,4 % (53 à 95 %) PE : 73,4 % (34-95 %)</p> | <p>40 patients en pédiatrie</p> <p>Chaque patient représente son propre témoin</p> | <p>CSS : des fibroblastes et des kératinocytes autologues cultivés dans une matrice à base de collagène et de glycosaminoglycane bovin</p> | <p>La prise de greffe à 14 jours était de - 81,5 ± 2,1 % pour le CSS et de 94,7 ± 2,0 % pour les autogreffes (p<0,05)</p> <p>La prise de greffe à 28 jours était de - 20,5 ± 2,5 % pour le CSS et de 52,1 ± 2,0 % pour les autogreffes (p<0,05)</p> <p>Reprise de la greffe pour le CSS chez 13 des 40 patients</p> <p>L'évaluation de la qualité des greffes (échelle de Vancouver) après une année : pas de différences entre les deux techniques en ce qui concerne les érythèmes, la souplesse ou la hauteur de la cicatrice, à l'exception du manque de pigmentation pour les greffes par CSS</p> | <p>CSS réduit les besoins en autogreffe pour les brûlures très étendues de pleine épaisseur avec des résultats qualitatifs comparables à ceux obtenus à la suite des autogreffes en maille</p> <p>Ce produit peut être utile pour le traitement des brûlures profondes et étendues afin de réduire le temps de fermeture de la plaie, la morbidité et la mortalité chez cette population</p> |
| <p>Scuderi N 2009 [41]</p> <p>Prospective</p> | <p>Efficacité de la peau totale reconstituée</p> | <p>S.O.</p> | <p>11 patients (adultes et enfants)</p> | <p>Base d'acide hyaluronique dans laquelle sontensemencés des fibroblastes, des kératinocytes et des mélanocytes autologues</p> | <p>Au suivi :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Une perte de la couche épithéliale considérable (de 5 à 70 %) ▪ Prise de greffe totale chez seulement 1/11 des patients traités | <p>Les premiers résultats obtenus sont encourageants. Cependant, la complexité anatomique de la peau nécessite plus de travail pour être en mesure de recréer toutes les caractéristiques cellulaires et structurelles de cet organe</p> |

⁵ CSS : cultured skin substitute ou substitut de peau cultivée en laboratoire.

| AUTEUR | INDICATEURS ÉVALUÉS | ÉTENDUE DE LA PEAU BRÛLÉE | POPULATION | MODALITÉ DES TRAITEMENTS | RÉSULTATS IMPORTANTS | CONCLUSIONS |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Gómez C 2011 [42]</p> <p>Rétrospective</p> | <p>Taux de prise de la peau totale reconstituée</p> <p>Satisfaction des patients</p> | <p>Étendue = 74 %</p> <p>Brûlures profondes chez 61 %</p> | <p>25 patients (de 9 à 58 ans)</p> | <p>Base de plasma humain coagulé dans laquelle sontensemencés des fibroblastes et des kératinocytes</p> | <p>La moyenne des prises de greffe permanentes était de 11 % de SCTB</p> <p>L'absence d'infection de la plaie avant et après l'application et l'absence de complications systémiques aiguës graves au moment de la prise de greffe ont été significativement associées à une meilleure prise de greffe</p> <p>Selon les patients, les résultats cosmétiques et fonctionnels n'étaient pas statistiquement différents de ceux obtenus à la suite des autogreffes demi-épaisseur</p> | <p>Ces résultats pourraient être améliorés grâce à l'utilisation d'antibiotiques topiques non cytotoxiques au moment des greffes</p> <p>L'utilisation de plasma autologue réduit les coûts de production</p> <p>Le rapport coût-efficacité n'est pas une limitation de son utilisation</p> |

4 DISCUSSION

La cicatrisation des plaies est un processus complexe impliquant plusieurs stades qui se chevauchent. Cela inclut l'inflammation, la formation de tissus de granulation, la ré-épithélialisation, la formation du derme et enfin le processus de remodelage des plaies [46, 47].

Les brûlures semi-profondes ou profondes étendues nécessitent généralement une excision chirurgicale ou un débridement dans les 48 heures suivant l'admission à l'hôpital accompagné d'une couverture immédiate des plaies. La greffe de peau autologue, expansée ou non, reste la méthode de référence lorsque la surface saine pouvant être utilisée le permet, ce qui minimise les cicatrices et réduit les complications [47].

Cependant, cette technique est difficilement réalisable lorsque la peau endommagée dépasse 50 % de la superficie totale du corps. On a donc l'obligation de se tourner vers des alternatives autres, tels les substituts de remplacement autologues.

Or, lors de l'analyse de la littérature disponible concernant ces substituts, plusieurs obstacles font en sorte que répondre à la principale question qui se pose à savoir si ces produits joueraient un rôle dans le traitement des grands brûlés reste difficile.

Utilisation des feuillets de CEA

En ce qui concerne l'utilisation des feuillets de CEA, les revues systématiques retracées évoquent le fait qu'un certain nombre de facteurs limite l'interprétation des données disponibles. Parmi ces facteurs, on retrouve [31, 34] : la grande variation dans la conception des études, l'échantillonnage relativement faible des patients inclus dans la majorité des études (moins de 100 patients, ce qui se traduit par un manque de puissance statistique lors de l'analyse des données), la diversité des méthodes de gestion des brûlures, l'absence de modèle comparateur dans plusieurs cas, les différences dans les techniques de mesure des brûlures ainsi que la divergence en ce qui concerne le temps de référence pour établir une cicatrisation totale [31, 34]. Aussi, les résultats obtenus chez les enfants et les adultes ont été regroupés dans la plupart des études, ce qui ne permet pas de déterminer clairement l'impact de l'âge sur les résultats.

Par ailleurs et au-delà des lacunes dans la compilation et l'analyse des données retracées, plusieurs barrières relatives à l'utilisation du produit ont été soulevées. Parmi les plus importantes [31, 34] :

- Le temps nécessaire pour obtenir le produit, qui est en moyenne de 2 à 5 semaines, ce qui retarde la prise en charge complète des zones brûlées.
- La nature et la profondeur des brûlures, car pour celles étendues du troisième degré, cette procédure ne semble pas concluante (donne de moins bons résultats en raison du manque de derme).
- La grande susceptibilité de ce produit aux infections a été rapportée comme un inconvénient majeur (à la suite de la manipulation et de la septicémie).
- La difficulté à déterminer les taux de prise (réussite) de la greffe, car ce rapport peut varier entre 0 et 100 %. Le problème soulevé est la divergence dans la définition du « temps de prise de greffe » qui peut être évaluée sur la base de quelques semaines, quelques mois ou quelques années, ainsi que la définition de la prise de greffe (avec ou sans évaluation des contractions de la plaie à long terme).
- La fragilité des couvertures par CEA à long terme qui peut être sujette au décollement ou aux déchirures, qui dépend fortement de la présence ou non du derme sous-jacent et des zones du corps greffées, par exemple le cas des articulations et des mains.
- Un âge plus jeune est associé à un taux de prises plus élevé, probablement dû à la prolifération potentielle plus élevée de jeunes kératinocytes [5, 48, 49].

- Le coût total de l'hospitalisation pour les patients traités avec CEA est particulièrement difficile à interpréter en raison des études peu homogènes et des conceptions différentes.

Parallèlement et en tenant en compte les limites de la conception rétrospective de certaines études, on constate une certaine efficacité de ce produit pour des cas bien précis comme dans la cicatrisation des sites donneurs ainsi que dans certains cas de brûlures profondes au deuxième degré chez les patients avec un pronostic favorable de survie (jeune âge et les comorbidités limitées). Par contre, ces résultats ne semblent pas être concluants lorsqu'il est question de brûlures plus complexes ou chez des patients avec des complications graves [37, 39, 48].

Pour la vaste majorité de ces études, la durée de séjour est significativement plus longue à la suite de l'utilisation CEA comparativement à l'utilisation d'autogreffes ou d'une combinaison des deux techniques. En effet, cette dernière était étroitement liée au nombre de procédures chirurgicales effectuées, à l'échec de reprises de greffes ainsi qu'au nombre d'infections du site greffé (34, 38, 41, 42, 49).

Les auteurs s'accordent pour dire qu'en plus des complications liées à la nature des différents types étendus et de l'emplacement des brûlures, la prise de greffe est en elle-même un processus complexe qui dépend de la revascularisation et de la survie des cellules greffées. Or, sachant que les CEA sont considérées comme un produit extrêmement fragile, elles doivent subir un stress supplémentaire, en dehors du milieu de culture, qui est celui de passer d'un environnement très contrôlé en laboratoire à un environnement peu contrôlé qui est le site de la plaie (présence de facteurs inflammatoires), ce qui compromet considérablement leur survie [18, 50, 51].

Utilisation des peaux autologues totales en bilamellaire

En ce qui concerne la peau autologue totale en bilamellaire, les études dans ce domaine sont extrêmement rares. Néanmoins, on a retracé une étude à répartition aléatoire, publiée en 2006, impliquant le modèle proposé par Boyce ainsi que deux autres études (une étude rétrospective et une prospective sans répartition aléatoire) impliquant deux autres modèles de remplacement. Lorsque rapportée, l'analyse des études retracées révèle une grande variation de la superficie de la peau greffée allant de 28 à 98 % [40, 41]. On note aussi que les produits variaient considérablement, allant de la peau totale constituée d'une matrice en collagène et de glycosaminoglycanes bovins [40], une base d'acide hyaluronique ou encore une base de plasma humain coagulé dans lesquelles des fibroblastes et des kératinocytes autologues et parfois des mélanocytes sont cultivés [41].

Comme pour les CEA, le bénéfice principal évoqué pour l'utilisation de ce produit est que moins de 2 % de la peau prélevée du donneur est suffisante pour reconstruire la surface complète du corps ainsi que le faible risque de rejet. À cet avantage, s'ajoute celui de la possibilité de reconstruire le derme (ce qui confère une flexibilité et une plus grande solidité aux greffes) chez des patients atteints à plus de 50 à 90 % SCTB, avec des brûlures de pleine épaisseur, pour lesquels les autogreffes sont pratiquement impossibles à réaliser.

En comparant tous les modèles proposés, on constate que celui qui a démontré la plus haute efficacité est celui proposé par Boyce en 2006, pour lequel le taux de réussite de greffe dépassait les 80 % et donnait à long terme un résultat esthétique et fonctionnel satisfaisant malgré le taux élevé de reprises (13 greffes sur 41). Par contre, tous les modèles proposés avaient l'inconvénient de manquer de vascularisation, de pigmentation, de glandes et de follicules pileux (44-46).

NICE

Aussi, en 2014 [43] NICE rapporte que la référence, en ce qui concerne la prise en charge de patients avec une surface brûlée totale du corps de 40 % d'épaisseur totale ou partielle, demeure l'autogreffe maillée et ne peut se prononcer sur la question entourant l'utilisation des cellules autologues en combinaison avec des greffes de peau en filet, car les centres qui utilisent cette technique ont été incapables de fournir des données quantitatives appuyant ces affirmations.

Paramètre économique

Aucune étude économique de type coût-efficacité concernant l'utilisation des CEA n'a été identifiée chez l'adulte. Par contre, ce qui semble faire consensus est que le coût dépend non seulement des frais de production liés au laboratoire, mais aussi de l'état de santé du patient pendant et après la greffe (stabilité et présence d'infections) et du nombre de greffons utilisés.

En ce qui concerne les modèles de remplacement de la peau totale en bilamellaire, Gomez a rapporté que le produit utilisé a été payé par les institutions de santé publiques (hôpitaux publics espagnols) à environ 1,7 \$ cm², le coût moyen par patient était de 670 \$ pour 1 % de SCTB couverte de façon permanente. Par contre, l'auteur ne compare pas les coûts de cette modalité à d'autres, tels les autogreffes ou les produits xénogéniques et allogéniques. Finalement, l'étude rapporte que le coût du produit ne limiterait pas son utilisation au sein de ces centres de soins [42].

L'expertise du Centre de référence du CHUM

Seules les brûlures profondes du deuxième degré et celles du troisième degré requièrent une greffe cutanée. Les possibilités sont les suivantes :

- Remplacement par autogreffes : c'est la méthode de référence si l'état du patient le permet et selon les différents critères établis tels qu'ils ont été mentionnés ultérieurement.
- Utilisation de l'INTEGRA^{MD} 3 : un substitut de la peau qui remplace les deux couches dans le cas où une autogreffe n'est pas possible (par manque de sites donneurs ou manque de matrices de support pour les CEA), tel qu'il a été présenté ultérieurement.
- Les couches confluentes de kératinocytes sont ensuite utilisées pour le remplacement de l'épiderme (phase 2 de la procédure).
- Éventuellement, possibilité de recourir à de la peau reconstruite bilamellaire autologue (PR) qui inclut le derme et l'épiderme (contrairement à CEA) cultivés au laboratoire à la suite d'une biopsie de la peau du patient.

| LES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES* DE LA PRISE EN CHARGE DES GRANDS BRÛLÉS AU CENTRE D'EXPERTISE DU CHUM LORSQU'UNE AUTOGREFFE N'EST PAS POSSIBLE | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| OPTION 1 - AVEC INTEGRA ^{MD} | OPTION 2 - AVEC PR |
| ▪ Arrivée du patient | ▪ Arrivée du patient |
| ▪ État général du patient stabilisé | ▪ État général du patient stabilisé |
| ▪ Excision méticuleuse des endroits brûlés aux deuxième et troisième degrés | ▪ Les endroits brûlés au deuxième et troisième degré sont débridés ⁶ ▪ Couverture des plaies non couvertes par des couvertures allogéniques (peau de cadavre) + ▪ Biopsie dans les 24 h |
| ▪ Ces endroits sont recouverts avec de l'INTEGRA ^{MD} (matrice synthétique bilamellaire) disponible immédiatement | ▪ Obtention des greffons en environ 47 à 62 jours |
| ▪ Prise de greffe (reconstruction du néo-derme) en 3 à 4 semaines (21 à 28 jours) | ▪ Débridement et excision méticuleuse des plaies pour avoir une surface vascularisée et uniforme |

⁶ Les sites donneurs et les plaies du deuxième degré superficiel sont recouverts de CEA, d'autogreffes ou pansés pour une guérison spontanée.

| LES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES* DE LA PRISE EN CHARGE DES GRANDS BRÛLÉS AU CENTRE D'EXPERTISE DU CHUM LORSQU'UNE AUTOGREFFE N'EST PAS POSSIBLE | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| OPTION 1 – AVEC INTEGRA ^{MD} | OPTION 2 – AVEC PR |
| <ul style="list-style-type: none"> Retrait de la couche de silicone (pour remplacement par autogreffe ou CEA) La peau est régénérée environ en 30 jours. | <ul style="list-style-type: none"> Greffe de PR |
| <ul style="list-style-type: none"> La prise totale varie d'un patient à l'autre Dû à l'accumulation de liquide sous la matrice, le risque d'infections est élevé. | <ul style="list-style-type: none"> Temps de prise de greffe et risque d'infections (inconnus) |
| Coûts pour une superficie de 10 cm x 25 cm = 250 cm ² INTEGRA^{MD} : 2 650 \$ CEA : 1 575 \$ Total : 4 225 \$ | Coûts pour une superficie de 10 cm x 25 cm = 250 cm ² Couvertures allogéniques 0 \$? PR 7 812,5 \$ Total 7 812,5 \$ |
| PR : peau bilamellaire reconstituée; CEA : couches confluentes de kératinocytes autologues * L'hospitalisation : en moyenne est de 91 jours lorsqu'on utilise exclusivement des autogreffes | |

| DIMENSIONS/COÛTS ⁷ | | | |
|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| INTEGRA | | CEA | PR |
| 5 cm x 5 cm | 1 050 \$ (210 \$ x cm ²) | 6,30 \$ x cm ² | 31,25 \$ x cm ² |
| 10 cm x 12,5 cm | 1 975 \$ (15,8 \$ x cm ²) | | |
| 10 cm x 25 cm | 2 650 \$ (10,6 \$ x cm ²) | | |
| 20 cm x 25 cm | 4 385 \$ (8,77 \$ x cm ²) | | |

Coûts supplémentaires

- Des frais de déplacement des assistants du laboratoire (selon le nombre de fois).
- Des frais secondaires à l'évolution des plaies qui peuvent se produire au cours de l'hospitalisation du patient entraînant une modification de la surface et/ou de la nature du produit initialement commandé.
- Les coûts peuvent être facturés, dans certains cas, à la suite de l'arrêt de la procédure de production (décès du patient). Ces derniers sont calculés en fonction des surfaces de la peau déjà produites par le laboratoire.

5 CONCLUSION

Les études identifiées rapportent que la couverture des plaies par des produits autologues, que ce soit les CEA ou les produits en bilamellaire, est sécuritaire et comporte peu d'effets indésirables à long terme. Cependant, les données recueillies sont insuffisantes pour arriver à des conclusions définitives concernant leur efficacité dans la prise en charge des patients brûlés à plus de 50 % de la SCTB. Le temps d'attente pour l'obtention du produit, le risque élevé d'infections, les coûts et la durée de séjour restent à ce jour des barrières limitant leur utilisation.

⁷ Les coûts des CEA et de la PR sont ceux fournis par le Laboratoire d'organogénèse expérimentale (LOEX).

6 RECOMMANDATIONS

Des études comparatives à répartition aléatoire rigoureuses, incluant les patients en tant que leurs propres témoins pour qui les autogreffes ne sont pas réalisables (ce qui réduirait le biais lié à l'âge, au sexe et à l'origine ethnique du patient), dont les brûlures présentent des propriétés similaires en termes de superficie, de profondeur et de localisation, sont nécessaires afin de pouvoir tirer des conclusions valides.

Il est indispensable de créer un registre avec les données de la population traitée avec ce type de substitut au sein de notre Centre dans le but de consolider toute recommandation future.

7 RÉFÉRENCES

1. Bishop, J.F., *Burn wound assessment and surgical management*. Crit Care Nurs Clin North Am, 2004. **16**(1): p. 145-77.
2. Konigova, R., E. Matouskova, and L. Broz, *Burn wound coverage and burn wound closure*. Acta Chir Plast, 2000. **42**(2): p. 64-8.
3. Sood, R., et al., *Coverage of large pediatric wounds with cultured epithelial autografts in congenital nevi and burns: results and technique*. J Burn Care Res, 2009. **30**(4): p. 576-86.
4. Orgill, D.P. and R. Ogawa, *Current methods of burn reconstruction*. Plast Reconstr Surg, 2013. **131**(5): p. 827e-36e.
5. Lootens, L., et al., *Keratinocytes in the treatment of severe burn injury: an update*. Int Wound J, 2013. **10**(1): p. 6-12.
6. DSchiestl, C., et al., *Management of burn wounds*. Eur J Pediatr Surg, 2013. **23**(5): p. 341-8.
7. Chen, X., H. Chen, and G. Zhang, *Management of wounds with exposed bone structures using an artificial dermis and skin grafting technique*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2010. **63**(6): p. e512-8.
8. Richards, W.T., et al., *Acute surgical management of hand burns*. J Hand Surg Am, 2014. **39**(10): p. 2075-2085.e2.
9. Lumenta, D.B., L.P. Kamolz, and M. Frey, *Adult burn patients with more than 60% TBSA involved-Meek and other techniques to overcome restricted skin harvest availability--the Viennese Concept*. Journal of Burn Care & Research, 2009. **30**(2): p. 231-242 12p.
10. Maver, T., et al., *Advanced therapies of skin injuries*. Wien Klin Wochenschr, 2015.
11. Pangarkar, N., et al., *Advanced Tissue Sciences Inc.: Learning from the past, a case study for regenerative medicine*. Regenerative Medicine, 2010. **5**(5): p. 823-835.
12. Varkey, M., J. Ding, and E.E. Tredget, *Advances in skin substitutes-potential of tissue engineered skin for facilitating anti-fibrotic healing*. Journal of Functional Biomaterials, 2015. **6**(3): p. 547-563.
13. Rowan, M.P., et al., *Burn wound healing and treatment: Review and advancements*. Critical Care, 2015. **19**(1).
14. Chrapusta, A., et al., *A comparative analysis of advanced techniques for skin reconstruction with autologous keratinocyte culture in severely burned children: own experience*. Postepy Dermatol Alergol, 2014. **31**(3): p. 164-9.
15. Sahin, I., et al., *Auto-/homografting can work well even if both autograft and allograft are meshed in 4:1 ratio*. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2014. **20**(1): p. 33-8.
16. Vacher, D., *Autologous epidermal sheets production for skin cellular therapy. [French]*. Annales Pharmaceutiques Françaises, 2003. **61**(3): p. 203-206.

17. Hansen, S.L., et al., *Clinical management extra: skin substitutes. Using skin replacement products to treat burns and wounds*. Advances in Skin & Wound Care, 2001. **14**(1): p. 37-46 10p.
18. Kazmi, B., C.J. Inglefield, and M.P. Lewis, *Autologous cell therapy: current treatments and future prospects*. Wounds: A Compendium of Clinical Research & Practice, 2009. **21**(9): p. 234-242 9p.
19. Orsag, M., P. Bukovcan, and J. Koller, *Cultured keratinocytes and their possible applications*. Acta Chir Plast, 2012. **54**(2): p. 67-70.
20. Hata, K., *Current issues regarding skin substitutes using living cells as industrial materials*. J Artif Organs, 2007. **10**(3): p. 129-32.
21. James, S.E., et al., *Sprayed cultured autologous keratinocytes used alone or in combination with meshed autografts to accelerate wound closure in difficult-to-heal burns patients*. Burns, 2010. **36**(3): p. e10-20.
22. Hartmann, B., et al., *Sprayed cultured epithelial autografts for deep dermal burns of the face and neck*. Annals of Plastic Surgery, 2007. **58**(1): p. 70-73.
23. Kamolz, L.P., D. Lumenta, and H. Selig, *Skin tissue engineering in burns*. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, 2012. **6**: p. 91-92.
24. Marino, D., E. Reichmann, and M. Meuli, *Skengineering*. Eur J Pediatr Surg, 2014. **24**(3): p. 205-13.
25. Dantzer, E., et al., *Dermal regeneration template for deep hand burns: clinical utility for both early grafting and reconstructive surgery*. Br J Plast Surg, 2003. **56**(8): p. 764-74.
26. van Zuijlen, P.P., et al., *Dermal substitution in acute burns and reconstructive surgery: a subjective and objective long-term follow-up*. Plast Reconstr Surg, 2001. **108**(7): p. 1938-46.
27. Idrus, R.B., et al., *Full-thickness skin wound healing using autologous keratinocytes and dermal fibroblasts with fibrin: bilayered versus single-layered substitute*. Adv Skin Wound Care, 2014. **27**(4): p. 171-80.
28. Lataillade, J.J., et al., *[Skin engineering for burns treatment]*. Bull Acad Natl Med, 2010. **194**(7): p. 1339-51.
29. Lamme, E.N., et al., *Higher numbers of autologous fibroblasts in an artificial dermal substitute improve tissue regeneration and modulate scar tissue formation*. J Pathol, 2000. **190**(5): p. 595-603.
30. Shea, B.J., et al., *Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*. BMC Med Res Methodol, 2007. **7**: p. 10.
31. Pham, C., et al., *Bioengineered skin substitutes for the management of burns: a systematic review*. Burns, 2007. **33**(8): p. 946-57.
32. Boyce, S.T., et al., *Cultured skin substitutes reduce donor skin harvesting for closure of excised, full-thickness burns*. Ann Surg, 2002. **235**(2): p. 269-79.
33. Boyce, S.T., et al., *Comparative assessment of cultured skin substitutes and native skin autograft for treatment of full-thickness burns*. Ann Surg, 1995. **222**(6): p. 743-52.
34. Wood, F.M., M.L. Kolybaba, and P. Allen, *The use of cultured epithelial autograft in the treatment of major burn injuries: a critical review of the literature*. Burns, 2006. **32**(4): p. 395-401.
35. Wood, F.M., M.L. Kolybaba, and P. Allen, *The use of cultured epithelial autograft in the treatment of major burn wounds: eleven years of clinical experience*. Burns, 2006. **32**(5): p. 538-44.
36. Sood, R., et al., *Cultured epithelial autografts for coverage of large burn wounds in eighty-eight patients: the Indiana University experience*. J Burn Care Res, 2010. **31**(4): p. 559-68.
37. Cirodde, A., et al., *Cultured epithelial autografts in massive burns: a single-center retrospective study with 63 patients*. Burns, 2011. **37**(6): p. 964-72.
38. Hayashi, M., et al., *Experience of using cultured epithelial autografts for the extensive burn wounds in eight patients*. Ann Plast Surg, 2014. **73**(1): p. 25-9.

39. Auxenfans, C., et al., *Cultured autologous keratinocytes in the treatment of large and deep burns: a retrospective study over 15 years*. Burns, 2015. **41**(1): p. 71-9.
40. Boyce, S.T., et al., *Cultured skin substitutes reduce requirements for harvesting of skin autograft for closure of excised, full-thickness burns*. J Trauma, 2006. **60**(4): p. 821-9.
41. Scuderi, N., et al., *Clinical application of autologous three-cellular cultured skin substitutes based on esterified hyaluronic acid scaffold: our experience*. In Vivo, 2009. **23**(6): p. 991-1003.
42. Gomez, C., et al., *Use of an autologous bioengineered composite skin in extensive burns: Clinical and functional outcomes. A multicentric study*. Burns, 2011. **37**(4): p. 580-9.
43. excellence, N.i.f.h.a.c., *The ReCell Spray On Skin system for treating skin loss, scarring and depigmentation after burn injury*, in *Medical technology guidance* 12 November 2014.
44. Woodbridge, T.R., et al., *Epidemiology and severity of paediatric burn injuries occurring during camping and caravanning holidays*. Burns, 2010. **36**(7): p. 1096-1100.
45. Sood, S., et al., *Cultured epithelial autografts (CEA) for coverage of large burn wounds in 88 patients: The Indiana University experience*. Burns, 2009. **35**: p. S17.
46. Menon, S., et al., *The use of the Meek technique in conjunction with cultured epithelial autograft in the management of major paediatric burns*. Burns, 2013. **39**(4): p. 674-9.
47. Burd, A. and F.V. Noronha, *What's new in burns trauma?* Surgical Practice, 2005. **9**(4): p. 126-136.
48. Carsin, H., [*Advances in the treatment of serious burns*]. Soins, 2012(767): p. 56.
49. Carsin, H., et al., *Cultured epithelial autografts in extensive burn coverage of severely traumatized patients: A five year single-center experience with 30 patients*. Burns, 2000. **26**(4): p. 379-387.
50. Wang, X., et al., *Delivery of epithelial autografts and cutaneous wound healing in burn patients*. Burns, 2014. **40**(1): p. 166-8.
51. Waymack, P., R.G. Duff, and M. Sabolinski, *The effect of a tissue engineered bilayered living skin analog, over meshed split-thickness autografts on the healing of excised burn wounds. The Apligraf Burn Study Group*. Burns, 2000. **26**(7): p. 609-19.

ANNEXES

ANNEXE 1 – STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Date de la recherche : août 2005- août 2015

Limites : anglais, français

Mots-clés :

- Les termes utilisés pour la librairie Cochrane :
 - burns AND keratinocytes AND skin
 - burns AND autologous AND skin
 - burns AND autologous AND bilayered AND skin

- Les termes utilisés pour la Clinical Trials Database, NHS CRD, NHS HTA, le registre des études à répartition aléatoire (*Controlled Clinical Trials*) ainsi que le *National Research Register* :
 - Burns AND autologous
 - AND
 - tissue engineer* OR
 - bioengineer* OR
 - biosynthetic OR
 - keratinocytes* OR
 - bilayered

- Les termes utilisés pour MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PubMed sont :
 - burns [MeSH]
 - AND
 - (tissue engineer\$ OR bioengineer\$ OR biosynthetic OR artificial)
 - OR ((human OR living) AND skin equivalent)
 - OR keratinocytes
 - OR artificial skin
 - OR bilayered skin
 - OR autologous skin [MeSH]

Remarque : *est un caractère de troncation qui récupère toutes les variations possibles de suffixes de la racine du mot. Le caractère de troncation pour la recherche Cochrane est*; dans, Embase, CINAHL et MEDLINE (Ovide), il est de \$. #

ANNEXE 2 – LISTE DES AGENCES D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES EN SANTÉ

| | |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| AHRQ | Agency for Healthcare Research and Quality |
| ACMTS | Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé |
| CDE | Center for Drug Evaluation |
| CEDIT | Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques |
| CNHTA | Committee for New Health Technology Assessment |
| CRD | Centre for Reviews and Dissemination |
| DACEHTA | Danish Centre for Health Technology Assessment |
| DAHTA@ DIMDI | German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information |
| FinOHTA | Finnish Office for Health Technology Assessment |
| G-BA | The German Health Care System and the Federal Joint Committee |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HIS | Healthcare Improvement Scotland |
| INESSS | Institut national d'excellence en santé et en services sociaux |
| KCE | Belgian Health Care Knowledge Centre |
| MSAC | Medical Services Advisory Committee |
| MTU-SFOPH | Medical Technology Unit – Swiss Federal Office of Public Health |
| NHC | New Zealand National Health Committee |
| NCCHTA | National Coordinating Centre for Health Technology Assessment |
| NHMRC | National Health and Medical Research Council |
| NICE | National Institute for Health and Clinical Excellence |
| NOKC | Norwegian Knowledge Centre for the Health Services |
| NZGG | New Zealand Guidelines Group |
| NZHTA | New Zealand Health Technology Assessment |
| OHTAC | Ontario Health Technology Advisory Committee |
| OSTEBA | Basque Office for Health Technology Assessment |
| SBU | Swedish Council on Technology Assessment in Health Care |

ANNEXE 3 – COMPARAISON ENTRE LES DIFFÉRENTS TYPES DE SUBSTITUTS CUTANÉS LES PLUS UTILISÉS EN CLINIQUE

| CATÉGORIE DE LA PLAIE | TRANSPLANT | QUELQUES NOMS COMMERCIAUX | ORIGINE | COMPOSANT ÉPIDERMIQUE | COMPOSANT DERMIQUE | AVANTAGE | INCONVÉNIENT |
|----------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Brûlure du deuxième degré profonde et du troisième degré | Substitut épidermique | Epicel | Autologue | Kératinocytes (biopsie) | Absent | Régénération épidermique | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Délai de production (2 à 3 semaines) ▪ Fragilité ▪ Absence de matrice dermique |
| | | Myskin | | Kératinocytes (follicules pileux) | | | |
| | | EpiDex | | | | | |
| | Substitut dermique | Alloderm | Allogénique | Non | Derme humain | Disponibilité immédiate. Constitue une bonne matrice pour les cellules dermiques | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Couverture temporaire ▪ Absence de couche épidermique ▪ Accumulation de liquide sous la matrice |
| | | Permacol | Xénogénique | | Derme porcin | | |
| | | Matriderm | | | Matrice tridimensionnelle avec collagène et élastine bovins. | | |
| | | Biobrane | Non (film de silicone temporaire) | Membrane de nylon et collagène porcin | | | |
| | | Integra | | Collagène bovin de type I et chondroïtine-6-sulfate | | | |
| | | TransCyte | Allogénique | Fibroblastes (néonataux) et membrane de polymère. | | | |
| | Substitut composé | Apligraf | Allogénique | | Fibroblastes (néonataux) et collagène bovin de type I | Régénération épidermique et dermique | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Délai de production d'environ 5 semaines |

ANNEXE 4 – LES TABLES POUR L'ÉVALUATION DU POURCENTAGE DE LA SURFACE CORPORELLE TOTALE BRÛLÉE

Pour les brûlures peu étendues, l'évaluation sera faite en considérant que la paume et les doigts de la main de la victime représentent environ 1 % de sa surface corporelle totale⁸.

La table de Wallace : elle attribue des multiples de 9 % de la surface corporelle totale à différents segments cutanés : 9 % pour la tête et le cou, 9 % pour chaque membre supérieur, 18 % pour chaque membre inférieur, 18 % pour chaque face du tronc et 1 % pour le périnée. Il existe également d'autres tables d'évaluation des brûlures, telles la table de Berkow ou la table de Lund et Browder.

Tableau 3 - La règle des neuf (table de Wallace)

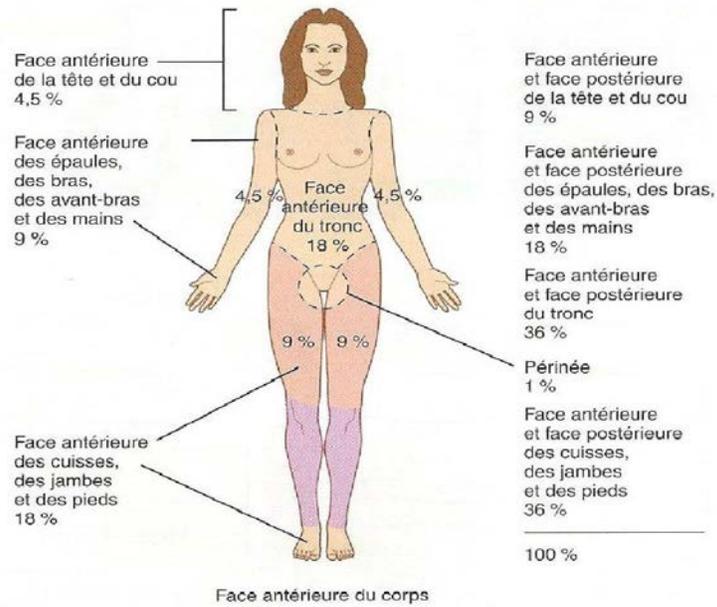
| RÈGLE DES NEUF POUR UN ADULTE | |
|-------------------------------|------------------|
| PARTIE CORPORELLE | SURFACE ATTEINTE |
| Tête et cou | 9 % |
| Face antérieure du tronc | 18 % |
| Face postérieure du tronc | 18 % |
| Chaque jambe | 18 % (x 2) |
| Chaque bras | 9 % (x 2) |
| Périnée | 1 % |
| Total | 100 % |

Pour un enfant, la table diffère :

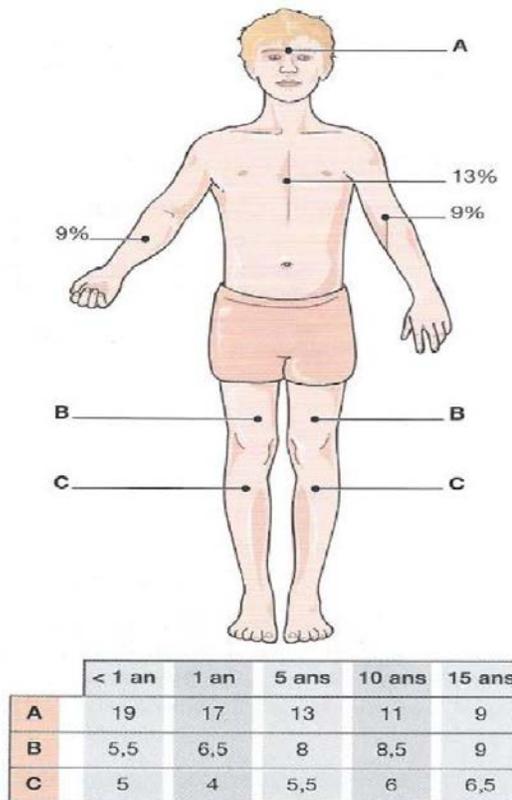
| RÈGLE DES NEUF POUR UN ENFANT | |
|-------------------------------|------------------|
| PARTIE CORPORELLE | SURFACE ATTEINTE |
| Tête et cou | 17 % |
| Face antérieure du tronc | 18 % |
| Face postérieure du tronc | 18 % |
| Chaque jambe | 14 % (x 2) |
| Chaque bras | 9 % (x 2) |
| Périnée | 1 % |
| Total | 100 % |

⁸ Hettiaratchy S, Papini R, « Initial management of a major burn : II - Assessment and resuscitation », BMJ, vol. 329, no 7457, 2004, p. 101-3.

Figure 1 - La table de Berkow ou la table de Lund et Browder



Pour un enfant, la table diffère :



ANNEXE 5 – TABLEAU RÉCAPITULATIF DES ÉTUDES INCLUSES DANS LA REVUE SYSTÉMATIQUE PHAM, C. [31]

| Authors | Intervention | Study Design | Study Population | Inclusion/Exclusion Criteria |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Boyce 2002</p> <p>(possible patient overlap with Boyce 1995)</p> <p>Location</p> <p>Shriners Hospitals for Children in Cincinnati, Ohio, and Sacramento, California, and the Department of Surgery, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio, USA</p> | <p>Autologous Epidermal Substitute vs. Autograft</p> <p><u>Initial Preparation</u> Burn eschar was excised as early as possible. Sites were initially covered with cadaveric allograft or the dermal substitute Integra®. These temporary dressings were removed 1 day before grafting. On the day of grafting, wounds were irrigated with a solution of nutrients and antimicrobials.</p> <p><u>Pain Medication</u>: Not stated</p> <p>Autologous Epidermal Substitute (AES)</p> <p><u>Layers of Dressing</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AES • Fine mesh gauze • Bulky gauze containing perforated red rubber catheters • Spandex stretched to apply gentle pressure and to immobilise the grafted sites • After days 5-7, AES was treated with a Neosporin/Bactroban/Nystatin ointment and covered with a dry bulky gauze <p><u>Fixation</u>: Staples and N-terface (Winfield Laboratories, Richardson, TX)</p> <p><u>Dressing Changes</u>: on days 2, 4, 5, and daily thereafter until day 7 to 9</p> <p>Autograft</p> <p><u>Layers of Dressing</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Expanded split thickness autografts, meshed at ratios between 1:1.5 and 1:4 • Fine mesh gauze • Bulky gauze containing perforated red rubber catheters (autograft was routinely irrigated for 5 days with alternating solutions of 5% (w/v) mafenide acetate in water and neomycin/polymyxin B in saline) • Spandex stretched to apply gentle pressure and to immobilise the grafted sites • On day 5 staples were removed, irrigations were discontinued, and dry dressings (consisting of Adaptic™ coated with silver sulfadiazine/bacitracin/nystatin ointment) were applied <p><u>Fixation</u>: Staples</p> <p><u>Dressing Changes</u>: on day 2 and 5</p> <p><u>Definition of Success</u> Graft take.</p> | <p>Pseudo-randomised controlled trial – within-patient comparison.</p> <p>Wound sites were randomised according to patient enrolment number. No blinding.</p> <p><u>Level of Evidence</u>: III-1</p> <p><u>Follow-up</u>: up to 1 year.</p> <p><u>Lost to Follow-up</u>: 0</p> <p><u>Study Period</u>: April 1990 to July 1999. Last 12/45 (27%) patients were enrolled between April 1996 and July 1999.</p> <p><u>Operator Details</u>: Not stated.</p> <p><u>Outcome Measures</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • All patients were assessed by ordinal scoring (0, worst; 10, normal) for erythema, pliability, raised scar, epithelial blistering, pigmentation, and surface texture <p>For the last 12 patients only:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Percentage of engraftment • Ratio of closed wound/donor skin areas • Percentage of TBSA closed with dressing | <p><u>Paediatric patients with full thickness burns.</u></p> <p><u>Sample Size</u>: 45 patients (90 wounds).</p> <p><u>Mean Age</u> (years) 10.6 (SE: 1.6) for all patients. 8.0 (SE: 1.5) for last 12 patients.</p> <p><u>Gender Mix</u> (M/F) 34/11 for all patients. 8/4 for last 12 patients.</p> <p><u>Mean Total Burn Surface Area (TBSA)</u> (%) 64.6 (SE: 2.0) for all patients. 76.9 (SE: 2.76) for last 12 patients.</p> <p><u>Mechanism of Burn Injury</u> Not stated.</p> | <p><u>Inclusion criteria</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • >50% TBSA full thickness cutaneous burns. <p><u>Exclusion criteria</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • burns to joints, hands, or faces |

| Authors | Intervention | Study Design | Study Population | Inclusion/Exclusion Criteria |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Boyce 1995</p> <p>(possible patient overlap with Boyce 2002)</p> <p>Location</p> <p>Shriners Burns Institute and the Department of Surgery, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio, USA</p> | <p>Autologous Epidermal Substitute vs. Autograft</p> <p><u>Initial Preparation</u> One day before skin grafting, eschar was excised to viable tissue that most frequently was subcutaneous fat. Excised wounds were irrigated overnight in a solution of 5% (w/v) mafenide acetate, and grafted the following day. On the day of grafting, excised wounds were irrigated thoroughly with saline to reduce the residual concentration of mafenide acetate.</p> <p><u>Pain Medication</u>: Not stated</p> <p>Autologous Epidermal Substitute (AES)</p> <p><u>Layers of Dressing</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AES consisting of collagen-glycosaminoglycan substrates populated with autologous fibroblasts and keratinocytes • Polypropylene mesh (N-Terface, Winfield Laboratories, Richardson, TX) • Fine mesh gauze • Bulky gauze containing red rubber catheters for delivery of irrigation fluids • Spandex fabric that was stretched across the graft site <p><u>Fixation</u>: Surgical staples</p> <p><u>Dressing Changes</u>: Not stated</p> <p>Autograft</p> <p><u>Layers of Dressing</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meshed or unmeshed split thickness autograft • Fine mesh gauze • Bulky gauze containing red rubber catheters for delivery of irrigation fluids • Spandex fabric that was stretched across the graft site <p><u>Fixation</u>: Surgical staples</p> <p><u>Dressing Changes</u>: Not stated</p> <p><u>Definition of Success</u> Graft take.</p> | <p>Randomised controlled trial – within-patient comparison.</p> <p>Wound sites were randomised according to enrolment number by a computer-generated schedule. No blinding.</p> <p><u>Level of Evidence</u>: II</p> <p><u>Follow-up</u>: up to 1 year.</p> <p><u>Lost to Follow-up</u>: 13/17 (76%) at 1 year.</p> <p><u>Patients followed-up</u>: 17 patients for days 2-14, 11 patients for days 15-30, 10 patients for months 1-2, 9 patients for months 3-4, 5 patients for months 5-12, and 4 patients for 1 year and later.</p> <p><u>Study Period</u>: Not stated</p> <p><u>Operator Details</u>: Not stated.</p> <p><u>Outcome Measures</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wound exudate • Colouration • Keratinisation • Percent of site covered by graft • Wound qualitative outcomes such as erythema, pigmentation, epidermal blistering, surface texture, skin suppleness and raised scar | <p><u>Patients with full thickness burns.</u></p> <p><u>Sample Size</u>: 17 patients (34 wounds).</p> <p><u>Mean Age</u> (years) 12.7 (SE: 3.3) (range 1-50)</p> <p><u>Gender Mix</u> (M/F) Not stated.</p> <p><u>Mean Total Burn Surface Area (TBSA)</u> (%) 68.8 (SE: 2.4) (range 51-87)</p> <p><u>Mechanism of Burn Injury</u> Not stated.</p> | <p><u>Inclusion criteria</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • required skin grafting at least 3 weeks after hospital admission • >50% TBSA. <p><u>Exclusion criteria</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • burns to joints, hands, or faces. |

ANNEXE 6 – MODÈLE DE RECONSTITUTION DE LA PEAU LOEX (LABORATOIRE D'ORGANOGENÈSE EXPÉRIMENTALE)

Il implique l'utilisation de matériel humain seulement, obtenu entièrement à la suite d'une biopsie et formé à partir de la méthode d'autoassemblage exclusive au modèle du LOEX. Cette technique est complétée en huit semaines. Les étapes de l'isolation, de la culture ainsi que de l'assemblage de la peau reconstruite sont les suivantes :

■ ***L'isolation cellulaire***

Les kératinocytes et les fibroblastes sont isolés à partir de la peau humaine. Des morceaux de peaux sont incubés pendant 24 heures dans une solution froide de thermolysine. L'épiderme est ensuite séparé mécaniquement du derme à l'aide de pinces recourbées. Cet épiderme est incubé pendant 30 minutes dans une solution de trypsine-EDTA afin de dissocier les cellules épidermiques. Le derme, quant à lui, est incubé pendant 3 heures dans une solution de collagénase pour récupérer les fibroblastes.

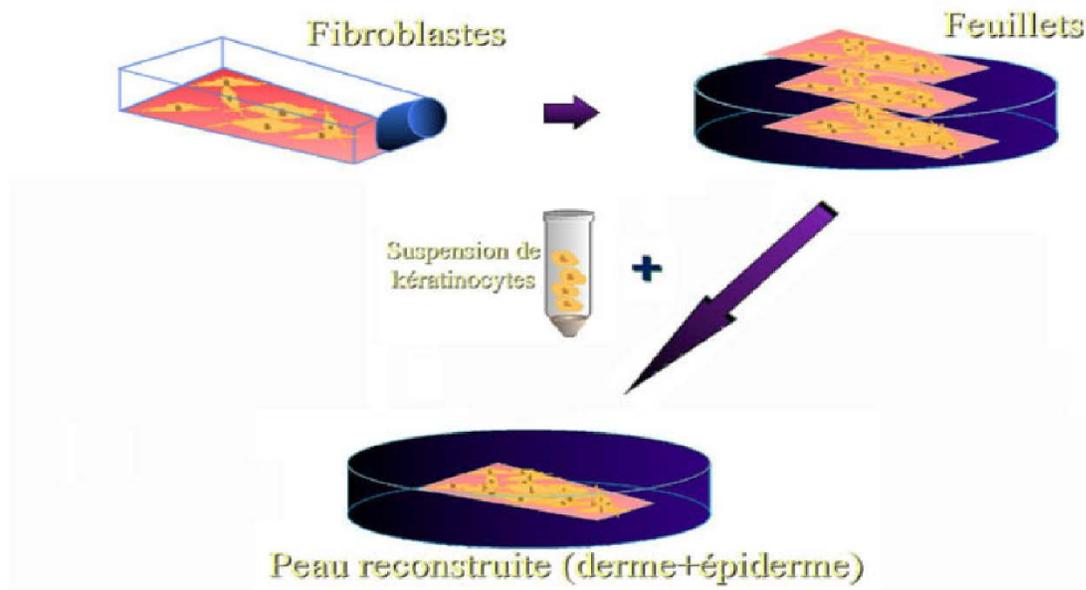
■ ***La culture cellulaire***

Les kératinocytes sont ensuite cultivés sur une couche nourricière de fibroblastes de souris 3T3 irradiés, alors que les fibroblastes sont cultivés dans un milieu à base de sérum de veau fœtal de pénicilline et de gentamycine.

■ ***L'assemblage***

Une peau complètement reconstruite à partir de matériel biologique est ensuite produite par la méthode d'autoassemblage. Des feuillets dermiques manipulables sont produits en cultivant des fibroblastes pendant 28 jours en présence d'acide ascorbique. Deux de ces feuillets sont ensuite superposés pour une durée de 7 jours afin de les laisser adhérer ensemble, après quoi des kératinocytes sontensemencés dans un anneau qui a été préalablement déposé sur le derme reconstruit. La peau reconstruite est cultivée dans un milieu spécifique pendant 7 jours, puis cultivée en interface air/liquide pendant 14 jours afin de permettre la différenciation des kératinocytes (figure 1).

Figure 2 - La production de peau reconstruite (PR) par LOEX



Source : Roxanne Pouliot, LOEX