Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2022

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 6 avril 2022 à Poitiers
par Madame Caroline Bouvarel

Analyse rétrospective du traitement des plaies chroniques et/ou douloureuses par électrostimulation en hospitalisation de dermatologie à l'hôpital de la Rochelle.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Marc Paccalin

Membres : Monsieur le Professeur Jiad Mcheik
Madame le Docteur Ewa Wierzbicka-Hainaut
Madame le Docteur Marie Auger-Hunault

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Philippe Celerier

Année universitaire 2021 - 2022

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation **(en disponibilité)**
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive **(retraite au 01/01/2022)**
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail **(en détachement)**
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie **(en mission 1an a/c du 12/07/2021)**
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie (**en dispo 3 ans à/c du 01/07/2020**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

REMERCIEMENTS

Au président de mon jury,

Monsieur le Professeur Marc Paccalin,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse, veuillez recevoir le témoignage de ma gratitude et de mon respect.

Aux membres de mon jury,

Monsieur le Professeur Jiad Mcheik,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail, et pour votre enseignement durant mon semestre dans le service, veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

Madame le Docteur Ewa Wierzbicka-Hainaut,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer au jury de cette thèse et pour l'enseignement que vous m'avez apporté, veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

Madame le Docteur Marie Auger-Hunaut,

Pour tout ce que nous avons partagé de professionnel, pour tout ce que partagerons de personnel. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Avec ma plus profonde amitié.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Philippe Celerier,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être mon directeur de thèse.

Pour tout le temps consacré à ce travail et pour votre enseignement théorique et clinique ainsi que votre bienveillance au cours de mon semestre à la Rochelle.

Je vous prie de recevoir mes remerciements et mon profond respect.

Merci à toutes les équipes médicales, paramédicales et à tous les médecins qui ont participé à ma formation.

A la présidente du jury le Professeur Brigitte Sallerin et à mon directeur de thèse de Pharmacie le Docteur Fabien Despas.

Je vous avais promis une place dans cette thèse. Avec mes meilleurs souvenirs.

LISTE DES ABREVIATIONS

CMC : Carboxyméthylcellulose

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

DAMP : Motifs moléculaires associés aux dommages

ES : Électrostimulation

HAD : Hospitalisation à domicile

IMC : Indice de masse corporelle

MEC : Matrice extracellulaire

MMP : Métalloprotéinases matricielles

NHS : National Health Service

TLC-NOSF : Facteur nano-oligosaccharides

PAMP : Motifs moléculaires associés aux agents pathogènes

SASP : Phénotype sécrétoire associé à la sénescence

SED : Syndrome d'Elhers-Danlos

TIMP : Inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases matricielles

TNFa : Facteur de nécrose tumorale a

TPN : Thérapie par pression négative

UV : Ultra-violet

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor, Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

Table des matières

I. Introduction 7

II. La peau et la cicatrisation 7

A. La peau, structure et fonction 7

B. La cicatrisation 14

1. L'hémostase 14
2. L'inflammation 15
3. La prolifération 16
4. Le remodelage 19

C. Les facteurs de retard à la cicatrisation 20

1. Les facteurs généraux 20
2. Les facteurs locaux 27

D. Conclusion 31

III. Les plaies et leurs traitements 31

A. Les plaies chroniques 31

1. Impact économique et social 31
2. Les ulcères vasculaires 32
3. Les escarres 34
4. Les ulcères diabétiques 35
5. L'angiodermite nécrotique 36
6. Les ulcères atypiques 37

B. Histoire du traitement des plaies 37

C. Les pansements : rôle et classification 42

1. Les pansements classiques 42
2. Les pansements techniques 44

D. Les autres outils de la cicatrisation 46

1. Versajet 46
2. VAC thérapie 47
3. La greffe de peau 48
4. Substitut cutané 49
5. Cellules souches 50
6. Oxygénothérapie hyperbare 51
7. Ultrasons 51
8. Électrothérapies 52

E. Les soins infirmiers 53

F. L'avenir du traitement des plaies 54

1. La peau artificielle 54
2. Les bactériophages 54
3. Nanoparticules 55

IV. L'électrostimulation 55

A. Histoire de l'électricité médicale 55

B. Principe de l'électrostimulation 56

1. Potentiel transépithéliale 56
2. Plaie et champ électrique endogène 57

C. Intérêt clinique 58

1. Effets cellulaires 58

2. Effet antibactérien et biofilm 59
3. Effet antalgique 60
D. Indication 61
1. Plaies douloureuses 61
2. Plaies chroniques 61
E. Contre-indication 62
F. Effets indésirables 63
G. En pratique 63
1. Le matériel 63
2. La réalisation du pansement 65
3. La séance 65
4. Le coût 66
V. Conclusion 66
I. Introduction 67
II. Matériel et méthodes 67
A. Type d'étude 67
B. Population de l'étude 68
C. Analyses statistiques 68
III. Résultats 68
IV. Discussion 73
V. Conclusion 78

Table des Illustration :

Figure 1: Illustration des effets de la TPN (67) 48
Figure 2: Les effets de l'électrostimulation sur les différentes phases de la cicatrisation cutané.(33) 58
Figure 3: Le matériel Woundel ® (avec l'autorisation du fabriquant.) 64
Figure 4: Étiologies des plaies traitées par électrostimulation 69
Figure 5: Évolution des plaies traitées par électrostimulation. 72

Tableau 1: Antalgie avant et après traitement par électrostimulation 71
Tableau 2: Pansements utilisés avant et après traitement par électrostimulation. 72

Partie 1
Étude bibliographique

I. Introduction

La cicatrisation cutanée est un processus finement régulé pouvant être déstabilisé par de nombreux paramètres. Les plaies chroniques sont une pathologie multifactorielle dont la prise en charge est complexe nécessitant le support d'une équipe de soins pluridisciplinaire et d'outils d'aide à la cicatrisation de plus en plus nombreux et sophistiqués.

Après un tour d'horizon des mécanismes physiologique de la cicatrisation et de la physiopathologie de ses dérèglements nous nous intéresserons aux différentes méthodes d'aide à la cicatrisation, passées, présentes et futurs, puis nous détaillerons le dispositif d'électrostimulation WoundEL®.

« Medicus naturae minister et interpres, quicquid meditetur et faciat, si naturae non obtemperat naturae non imperat. »

Le médecin, qui est un ministre et un interprète de la nature, quoi qu'il pense ou fasse, s'il ne se conforme pas à la nature, ne commande pas à la nature. Giorgio Baglivi (1668-1707) (1).

II. La peau et la cicatrisation

A. La peau, structure et fonction

Organe complexe de protection et de communication, la peau représente en moyenne 16 % du poids total du corps (2), avec une surface d'environ $2m^2$ (3). La peau est ainsi le plus grand organe du corps. Sa structure lui permet de s'adapter à de nombreuses contraintes physiologique, telles que la grossesse ou une variation de poids du corps, ou accidentelles. C'est sa structure complexe et sa capacité de cicatrisation qui lui confère ces propriétés.

Sur le plan anatomique, elle est constituée de 3 sous unités : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (3).

L'épiderme, directement en contact avec l'environnent extérieur, correspond à un épithélium stratifié pavimenteux orthokératosique. Son épaisseur varie en fonction de sa

localisation anatomique, de 0,1mm au niveau des paupières, jusqu'à 1mm au niveau de la plante des pieds. Constitué à 80% de kératinocytes, c'est un tissu en constant renouvellement. Son rôle protecteur est assuré par la couche cornée et il résulte des modifications biochimiques, métaboliques et immunologiques touchant le kératinocyte au cours de sa migration de la couche basale jusqu'à son élimination par desquamation, en environ 3 semaines. Les kératinocytes n'ont pourtant pas qu'un rôle barrière, ils ont aussi un rôle immunologique à part entière, pouvant ainsi exprimer des antigènes de classe et certaines molécules d'adhésion comme ICAM1 leur accordant une activité de cellules présentatrices d'antigènes. Ils produisent aussi de nombreuses cytokines tel que IL-1, IL-8, IL-6, TNF... (3).

L'épiderme peut être divisé histologiquement en 4 couches :

- Stratum basal : Constituée dans la plupart des cas d'une seule couche de kératinocytes ayant une capacité maximale de prolifération, c'est cette couche qui assure le renouvellement épidermique. Cependant, au niveau de la peau glabre par exemple, il peut y avoir jusqu'à 3 couches de cellules.
- Stratum spinosum : Les cellules basales migrent vers la surface et forment une couche de cellules polyédriques qui sont reliées par des desmosomes. C'est dans cette couche que se trouvent les cellules de Langerhans.
- Stratum granulosum : Les kératinocytes de la couche granuleuse contiennent des granules intracellulaires de kératohyaline. Leur cytoplasme contient également des granules lamellaires plus petits (corps d'Odland). Les cellules libèrent leurs composants lipidiques dans l'espace intercellulaire, ce qui joue un rôle important dans la fonction de barrière et la cohésion intercellulaire au sein du stratum corneum.
- Stratum corneum (couche cornée) : C'est la couche la plus externe de l'épiderme. Elle est composée de cellules qui ont migré de la couche granuleuse. Les cellules, désormais appelées cornéocytes, ont perdu leur noyau et leurs organites cytoplasmiques. Les cellules semblent aplaties et les filaments de kératine se réticulent pour former une enveloppe de kératine. Cette couche peut avoir une épaisseur de plusieurs cellules sur les paumes et la plante des pieds, mais elle est moins épaisse ailleurs.

La fonction barrière de la couche cornée est renforcée à sa surface par l'existence d'un film invisible fait d'un mélange de sueur et de sébum, c'est le film hydrolipidique qui rend la peau pratiquement imperméable à l'eau, mais laisse passer des petites molécules permettant ainsi d'appliquer certains médicaments et certains cosmétiques (2,3).

Les 20% de cellules restantes correspondent dans l'ordre, aux mélanocytes, aux cellules de Langerhans et aux cellules de Merkel.

- Les mélanocytes sont des cellules dérivées de la crête neurale qui résident principalement dans la couche basale de l'épiderme, mais qui sont aussi présentes à d'autres endroits, notamment dans le follicule pileux, l'uvée, les muqueuses et les méninges. La principale fonction des mélanocytes cutanés est de synthétiser la mélanine dans des organelles appelées mélanosomes, lesquelles sont ensuite transférées par des processus dendritiques aux kératinocytes voisins. Dans les kératinocytes, les mélanosomes sont localisés dans les zones périnucléaires où ils protègent l'ADN des dommages causés par les Ultra-violet (UV). La pigmentation constitutive représente le niveau de base de la pigmentation de la peau ; elle varie entre les différents groupes ethniques, et plusieurs polymorphismes génétiques dans les gènes clés de la signalisation des mélanocytes et de la synthèse des pigments sont à l'origine de bon nombre de ces différences. Le meilleur exemple de pigmentation adaptative est la pigmentation induite par les rayons UV (bronzage), mais ce processus peut également être activé dans les troubles de la pigmentation cutané. Les mélanocytes produisent deux formes de pigments de mélanine, l'eumélanine noire/brune et la phéomélanine rouge/jaune, qui sont toutes deux dérivées du précurseur tyrosine (4).
- Les cellules de Langerhans font partie d'un groupe de cellules présentatrices d'antigènes hautement spécialisées, appelées cellules dendritiques, qui sont nécessaires pour initier les réponses immunitaires primaires des cellules T naïves. Elles capturent en effet des antigènes pour les réexprimer à leur surface avec les molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe II. Elles ont un rôle dans une vaste gamme de conditions cliniques : allergie de contact, infections cutanées, maladies auto-immunes… Produites au niveau des organes hématopëtiques, les cellules de Langerhans sont un groupe dynamique de cellules qui ont le potentiel de subir des changements fonctionnels clés à plusieurs moments de leur vie. Ainsi, dans des conditions stables, les cellules de Langerhans adultes forment une population auto-renouvelée dans l'épiderme. En revanche, il a été rapporté que la perte rapide du nombre de cellules de Langerhans dans des conditions inflammatoires est compensée par leur remplacement à partir de précurseurs monocytaires recrutés dans la circulation (5,6).
- Les cellules de Merkel dérivent de cellules souches épithéliales. Elles ont comme fonction principale d'être des mécanorécepteurs mais elles ont également la possibilité de moduler les fonctions d'autres cellules résidentes de la peau, des cellules

immunitaires et des terminaisons nerveuses sensorielles. Par exemple, la substance P libérée par les cellules de Merkel peut activer directement les kératinocytes pour favoriser leur prolifération dans la cicatrisation des plaies. De plus, il a été montré que le prurit associé au vieillissement et à la xérose cutané est corrélé à une perte des cellules de Merkel dans l'épiderme (7).

L'épiderme est un tissu non vascularisé. Ainsi tous les échanges métaboliques sont réalisés au travers de la membrane basale, zone de jonction entre l'épiderme et le derme (3).

Le derme est un tissu conjonctif, résistant et élastique, qui soutient physiquement et métaboliquement l'épiderme Il est limité vers l'extérieur par sa jonction avec l'épiderme et vers l'intérieur par la graisse sous-cutanée. Son épaisseur est très variable en fonction de la localisation : moins de 1 mm sur les paupières, mais plus de 5 mm sur le dos.
Le derme papillaire est la fine couche supérieure du derme. Il forme la jonction avec l'épiderme par l'intermédiaire des papilles dermiques. La structure de la membrane basale permet l'ancrage de l'épiderme au derme par l'intermédiaire de fibre de collagène de type IV, VII et XVII ainsi que de protéines d'adhésion telles que les laminines 332 et l'intégrine a6b4. La jonction epidermo-dermique est réticulée, cette structure « vallonnée » facilite la nutrition et l'homéostasie de l'épiderme par l'intermédiaire de boucles capillaires. Ces boucles vont former des extrusions dans le tissu épidermique afin d'augmenter la surface de contact et donc, les échanges vasculaires tout au long du capillaire. Cette structure papillaire est visible sur la paume des mains et la plante de pieds, où elle est responsable des empreintes digitales.
Plus profondément, on trouve le derme réticulaire qui est composé principalement d'une matrice extracellulaire, plus dense, secrétée par les fibroblastes.
En tant que tissu conjonctif, le derme contient des cellules, de la substance fondamentale et des fibres. La substance fondamentale est constituée de polysaccharides et de protéines qui interagissent pour produire des macromolécules protéoglycanes hygroscopiques. Les cellules sont des fibroblastes qui synthétisent des fibres de collagène et d'élastine. Le collagène représente 75 % du poids sec et jusqu'à 30 % du volume du derme. Soixante-quinze pour cent est constitué de collagène de type I et 15 % de collagène de type III. Les propriétés du collagène changent qualitativement et quantitativement avec le vieillissement. Les fibres d'élastine confèrent une certaine élasticité à la peau.

Le derme contient également la majeure partie des structures « annexes » de la peau telle que les follicules pileux, des glandes sudoripares mais également les l'innervation et la microcirculation cutanée (2,3,8).

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau. Elle est constituée de cellules graisseuses, les adipocytes, et son épaisseur est plus ou moins importante selon la localisation anatomique et selon les individus. Les cellules adipeuses sont groupées en lobules séparés les uns des autres par des travées fibreuses de collagène assurant à la fois la nutrition et la tenue de l'hypoderme. Les cellules souches dérivées des cellules adipeuses assurent la production de facteurs de croissance comme le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), l'Insulin-Like Growth Factor (IGF), Hepatocyte Growth Factor (HGF), et le Transforming Growth Factor-beta 1 (TGF-β1). Elles auraient notamment un effet anti- radicalaire, stimulant de la synthèse et de la migration des fibroblastes. Les progéniteures adipeux auraient également un rôle dans la cicatrisation cutané et dans la réponse immunitaire (3,9,10).

Les fonctions de la peau sont multiples et souvent méconnues. Toute altération retentit sur une ou plusieurs fonctions (2,3).

La première fonction évidente de la peau est la protection du corps vis-à-vis du milieu extérieur. Des composants de la peau, c'est l'épiderme qui assure la protection contre l'environnement et évite les pertes de fluide corporel. D'une part par la disposition des cornéocytes en un treillis lié par une matrice protéique, d'autre part par la matrice riche en lipides disposée de manière laminaire, fournissant une barrière robuste et imperméable. Cependant, il est important de noter que la peau n'est pas complètement imperméable à l'absorption. L'absorption dépend du type de produit et de la zone anatomique et de facteurs individuels tels que le phototype et l'âge par exemple.

La peau constitue la première ligne de défense contre les micro-organismes. Cette fonction est assurée par la production de peptides antimicrobiens et par les cellules de Langerhans épidermiques résidentes et les cellules T épidermiques transitoires. Le processus de déshydratation de la couche externe de l'épiderme et la desquamation continue des kératinocytes contribuent en outre à empêcher toute croissance durable d'organismes sur la peau. Les kératinocytes sont aussi des cellules capables d'exprimer les antigènes HLA de classe II, et ainsi de présenter des antigènes extérieurs aux lymphocytes T et d'induire leur activation.

De plus, les kératinocytes produisent de nombreuses cytokines et notamment des cytokines pro-inflammatoires qui interviennent dans la réaction inflammatoire cutanée.

Les peptides antimicrobiens (AMP) sont produits par les cellules vivantes de l'épiderme. Il s'agit d'un groupe de peptides qui tuent les organismes à Gram positif et à Gram négatif, les champignons et certains virus. Il existe deux grandes familles d'AMP, les défensines et les cathélicidines. Les cathélicidines ont un large spectre d'activité antimicrobienne et agissent comme facteurs de chimiotactisme pour toute une série de cellules inflammatoires.

Les cellules de Langerhans fonctionnent comme des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Après une blessure de l'épiderme, les cellules de Langerhans subissent des modifications qui leur permettent de quitter l'épiderme, de pénétrer dans les lymphatiques dermiques et de migrer vers les ganglions lymphatiques de drainage. C'est là qu'elles présentent les complexes antigènes-CMH de classe II aux cellules T. Les cellules T retournent ensuite au site de la source de l'antigène dans la peau.

La présence des cellules T est transitoire dans l'épiderme et se retrouve généralement autour des veinules post-capillaires dans le derme et autour des appendices cutanés.

Le dysfonctionnement du système immunitaire dans la peau est un facteur important dans la cicatrisation des plaies et dans des pathologies telles que les maladies bulleuses, le psoriasis et le lymphome cutané à cellules T.

La peau protège aussi notre organisme des traumatismes mécaniques, des toxines chimiques, des UV. Pour protéger la peau des rayons UV, la couche cornée réfléchit le rayonnement, réduisant ainsi la dose d'exposition. De plus l'exposition au soleil augmente l'activité des mélanocytes, le nombre de mélanosomes produits et la vitesse de transfert de la mélanine vers les kératinocytes épidermiques. Cela contribue à diminuer l'absorption des rayons UV par l'ADN et les constituants cellulaires.

L'innervation cutanée est très complexe et est impliquée dans la perception des stimuli externes, la thermorégulation et la communication.

Les afférences sensorielles comprennent le toucher, les vibrations, la température, la pression, la douleur et les démangeaisons. Divers récepteurs détectent et transmettent les stimuli au système nerveux central. Dans la peau glabre, les corpuscules de Meissner détectent les changements dans le toucher léger et les vibrations. Les récepteurs des cellules de Merkel détectent le toucher léger et la pression soutenue. Dans le derme profond et la graisse sous-cutanée, les corpuscules de Pacini détectent les changements de pression et de vibration et les

récepteurs de Ruffini détectent l'étirement de la peau et contribuent à la perception de la position des articulations. Les corpuscules de Meissner et de Pacini sont des récepteurs à adaptation rapide, qui répondent au début et à la fin d'un stimulus. Les cellules de Merkel et le récepteur de Ruffini sont des récepteurs à adaptation lente, donnant une réponse continue tout au long du stimulus. La détection de la sensation de douleur est la nociception et peut être définie comme l'appréciation d'un stimulus susceptible de provoquer des lésions tissulaires. Les récepteurs de la douleur sont des terminaisons nerveuses libres et ont une fonction polymodale, c'est-à-dire qu'ils peuvent détecter un certain nombre de stimuli, par exemple la douleur, la chaleur, le froid, les lésions chimiques. Le prurit est une sensation complexe et encore mal comprise. Elle peut être définie comme une sensation médiée par les fibres C, qui produit l'envie de se gratter.

Les thermorécepteurs existent pour le froid et la chaleur sous forme de terminaisons nerveuses libres, réparties irrégulièrement dans la peau. Les récepteurs du froid sont activés lorsque la température du corps chute d'1,20°C en dessous de la température centrale. Les récepteurs de chaleur maintiennent une décharge de potentiel d'action stable entre 34°C et 45°C, mais leur fréquence augmente avec la température. À plus de 45 °C, la chaleur est perçue comme une douleur. Les changements de température ont tendance à entraîner des modifications du comportement pour conserver ou perdre de la chaleur, par exemple en allumant le chauffage ou en enlevant un pull. Cependant, des changements de température importants ou durables peuvent produire des effets efférents tels que la transpiration ou les frissons. La sécrétion de sueur aide à réguler la température corporelle, son flux augmente avec la température et provoque un rafraichissement grâce à son évaporation en surface.

Véritables réservoirs, les vaisseaux sanguins du derme représentent 10 % du sang chez l'adulte. Lors d'un exercice physique, ces vaisseaux se contractent et favorisent un apport sanguin aux muscles. L'épiderme, par contre, n'est pas vascularisé, il est nourri par les réseaux capillaires du derme. Le derme et l'hypoderme sont richement vascularisés par un réseau d'artérioles, de capillaires et de veinules. Il existe 3 niveaux de réseaux. Un niveau hypodermique, un niveau dermique et un troisième situé au niveau de la jonction derme papillaire derme réticulaire. Les vaisseaux lymphatiques naissent par une anse borgne du sommet de papilles dermiques et suivent le trajet des réseaux veineux. Il existe des anastomoses artérioveineuses au niveau du lit des ongles et des régions palmo-plantaires. Elles jouent un rôle fondamental dans la thermorégulation. Curieusement, alors que les UV stimulent

l’angiogenèse, le vieillissement même photo-induit, s’accompagne d’une diminution des vaisseaux.

La peau est également un organe social et de communication à travers sa couleur, sa texture et son odorat. Un érythème soudain peut ainsi traduire l’embarras tandis que l’odeur qu’elle dégage peu transmettre des signaux sexuels aux autres individus.

L’humeur peut être modulée via la peau, les kératinocytes produisant des endorphines sous l’action des UV. Ceci peut en parti expliquer l’origine des dépressions saisonnières.

Enfin, sous l’action des UV, les kératinocytes participent à la synthèse de la vitamine D (2,3).

B. La cicatrisation

Du fait de ses fonctions indispensables pour le maintien de la santé de l’individu, la peau a développé des mécanismes efficaces et rapides pour fermer les brèches de sa barrière. La cicatrisation est classiquement simplifiée en quatre phases principales : l'hémostase, l'inflammation, la prolifération et le remodelage, qui permettent une restauration architecturale et physiologique après un traumatisme.

1. L’hémostase

Immédiatement après une blessure, la contraction des vaisseaux sanguins et la formation d’un caillot sanguin empêche l'exsanguination due aux lésions vasculaires. L’activation des plaquettes, principaux acteurs de l'hémostase et de la coagulation, se fait lorsqu’elles entrent en contact avec la matrice sous-endothéliale vasculaire. Les récepteurs plaquettaires interagissent avec les protéines de la matrice extracellulaire (MEC), favorisant l'adhésion à la paroi du vaisseau sanguin. La thrombine déclenche ensuite l'activation des plaquettes, qui libèrent des molécules bioactives qui renforcent la coagulation. Un caillot insoluble (escarre) de fibrine, de fibronectine, de vitronectine et de thrombospondine se forme, servant principalement à boucher la plaie et à empêcher le saignement. De plus, l’escarre prévient l'invasion bactérienne, sert de support aux cellules immunitaires qui arrivent et constitue un réservoir de cytokines et de facteurs de croissance pour guider les comportements cellulaires au début de la réparation.

Les plaquettes jouent un rôle crucial dans le recrutement des cellules immunitaires sur le site de la blessure, soit en capturant directement les cellules immunitaires dans l'escarre, soit en libérant des chimiokines et des facteurs de croissances qui stimulent les cellules cutanées résidentes, notamment les fibroblastes et les kératinocytes. Une fois qu'un caillot suffisant s'est formé, le processus de coagulation est désactivé, ce qui empêche une thrombose excessive. Dans ce cas, l'agrégation plaquettaire est inhibée par la prostacyline, la thrombine est inhibée par l'antithrombine III et les facteurs de coagulation V et VII sont dégradés par la protéine C activée. Dans le même temps, la paroi vasculaire lésée est réparée par les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales qui prolifèrent en réponse à la libération du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF). Les progéniteurs endothéliaux sont également recrutés pour faciliter ce processus, car les cellules endothéliales matures ont une capacité de prolifération limitée (11).

2. L’inflammation

Les lésions tissulaires et l'activation des facteurs de coagulation pendant la phase vasculaire stimulent la libération par les mastocytes de médiateurs inflammatoires comme la prostaglandines et l'histamine. Ces médiateurs permettent la vasodilatation des vaisseaux sanguins adjacents à la plaie ce qui se traduit par une chaleur, un œdème, un érythème et une douleur locale. Les signes classiques de l'inflammation sont dus à l'augmentation du flux sanguin et à l'accumulation de liquide dans les tissus mous.

La perméabilité accrue des capillaires produit un exsudat qui vient baigner la plaie de nutriments et nettoie activement sa la surface. Cet exsudat sert également de milieu de croissance pour les cellules phagocytaires (12). La réponse immunitaire est déclenchée par des signaux induits par la blessure : les motifs moléculaires associés aux dommages (DAMP), libérés par les cellules nécrotiques et les tissus endommagés, et les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP), provenant de composants bactériens. Ces PAMPs et DAMPs activent les cellules immunitaires résidentes, mastocytes, cellules de Langerhans, lymphocytes T et macrophages, pour déclencher des voies inflammatoires en aval. Puis, la libération de cytokines et de chémokines pro-inflammatoires attire les leucocytes circulants vers le site de la lésion (13). Les molécules pro-inflammatoires stimulent également la vasodilatation qui, avec l'expression des molécules d'adhésion des cellules endothéliales, facilite l'adhésion et la diapédèse des neutrophiles et des monocytes.

En réponse aux signaux pro-inflammatoires et à l'activation des voies de signalisation inflammatoires, les neutrophiles (et d'autres cellules de la plaie) libèrent leurs propres cytokines. Les neutrophiles éliminent les tissus nécrosés et les agents pathogènes par phagocytose et par la libération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), de peptides antimicrobiens, d'eicosanoïdes et d'enzymes protéolytiques.

La réponse inflammatoire est ainsi complexe, modulée par une multitude de facteurs intrinsèques et extrinsèques. Une inflammation excessive et non contrôlée favorise les lésions tissulaires et retarde la guérison. Cependant, un recrutement insuffisant des cellules immunitaires entrave également la réparation. En l'absence d'infection, la plupart des neutrophiles sont éliminés dans les quelques jours suivant la blessure, soit en adhérant à la croûte de fibrine, soit par des mécanismes de clairance innés. Les neutrophiles restants sont éliminés par apoptose, nécrose ou phagocytose, ou peuvent quitter le tissu enflammé et retourner dans la circulation.

Les monocytes circulants pénètrent dans le tissu de la plaie où, en réponse au milieu local, ils se différencient en macrophages. Les macrophages sont une source importante de chimiokines, de métalloprotéinases matricielles (MMP) et d'autres médiateurs inflammatoires qui induisent une réponse cellulaire précoce après une blessure (14). Les macrophages de la plaie sont traditionnellement séparés en deux sous-groupes principaux : M1-stimulé et M2-stimulé. Cependant, cette classification dichotomique est devenue obsolète, le répertoire des macrophages doit être considéré comme un spectre de phénotypes régis par l'état des tissus et les signaux environnementaux (15). Les macrophages favorisent l'élimination des débris, des bactéries et des cellules pro-inflammatoires, tout en stimulant les processus de réparation pour permettre une résolution efficace de la plaie.

La présence massive de neutrophiles et de macrophages dans les plaies a potentiellement masqué l'importance d'autres cellules myéloïdes dans la réparation des plaies. Cependant, des études récentes ont révélé que les cellules T résidentes sont essentielles pour la réponse précoce aux blessures, tandis que les cellules T circulantes sont recrutées pour résoudre l'inflammation (11).

3. La prolifération

La phase proliférative de la cicatrisation se définit par une activation importante des kératinocytes, des fibroblastes, des macrophages et des cellules endothéliales pour orchestrer la fermeture de la plaie, le développement de la matrice et l'angiogenèse. Dès 12 heures après

la blessure, les kératinocytes sont activés par les changements de tension mécanique et les gradients électriques, ainsi que par l'exposition au peroxyde d'hydrogène, aux agents pathogènes, aux facteurs de croissance et aux cytokines. Cette activation amène les kératinocytes du bord de la plaie à subir une transition épithéliale-mésenchymateuse partielle, où ils développent un phénotype plus invasif et migratoire. La polarité avant-arrière remplace la polarité haut-bas, ce qui permet aux kératinocytes du bord antérieur de migrer latéralement à travers la plaie pour reformer la couche épidermique, un processus appelé réépithélialisation. Les kératinocytes du néo-épiderme libèrent des métalloprotéinases matricielles (MMP) pour faciliter leur migration, tout en déposant de nouvelles protéines de la MEC pour reconstituer la membrane basale.

Les cellules souches du follicule pileux sont amenées à proliférer, et les cellules épidermiques qui en sont issues sortent du follicule pour répondre à la demande cellulaire nécessaire pour régénérer la surface de la plaie (13). Les kératinocytes se frayent un chemin à travers les débris et les tissus nécrosés du lit de la plaie grâce à leurs interactions avec les protéines structurelles de la matrice préliminaire via les récepteurs d'intégrine. Les MMP, en particulier MMP-1 et MMP-9, sont essentielles à la migration des kératinocytes car elles favorisent la dissociation des récepteurs d'intégrine. La production d'autres protéases, comme la plasmine, facilite encore la migration des kératinocytes en dégradant le lit de la plaie provisoire riche en fibrine. Lorsque les kératinocytes des bords opposés se rencontrent, la migration se termine, une fine couche épithéliale s'établit et les kératinocytes forment de nouvelles adhésions à la matrice sous-jacente. Les kératinocytes reforment ensuite complètement la membrane basale et subissent une différenciation terminale, pour stratifier et régénérer l'épiderme.

Les fibroblastes sont le principal type cellulaire responsable du remplacement de la matrice provisoire riche en fibrine par un tissu de granulation plus substantiel. Les fibroblastes résidents et dérivés du mésenchyme répondent à un milieu de molécules de signalisation provenant des plaquettes, des cellules endothéliales et des macrophages. Ces signaux incitent les fibroblastes à devenir pro-fibrotiques, en déposant des protéines de la MEC, ou à se différencier en myofibroblastes qui entraînent la contraction de la plaie. Les fibroblastes dégradent la matrice provisoire en produisant des MMP et la remplacent par un tissu de granulation riche en fibronectine, collagènes immatures et protéoglycanes. Ce tissu de granulation agit comme un échafaudage pour la migration et la différenciation des cellules de la plaie, favorisant à la fois la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et le dépôt de la MEC mature.

L’angiogenèse est stimulée par l'activité des macrophages et l'hypoxie tissulaire résultant de la perturbation de la circulation sanguine au moment de la blessure. Les macrophages produisent une variété de substances stimulant l'angiogenèse. Il s'agit notamment du facteur de croissance (TGF), qui favorise la formation de nouveaux tissus et vaisseaux sanguins, et du facteur de nécrose tumorale (TNF), qui facilite la dégradation des tissus nécrotiques et stimule la prolifération (15). Un tissu de granulation sain ne saigne pas facilement et est de couleur rouge rosé. L'état du tissu de granulation est souvent un bon indicateur de la cicatrisation de la plaie. Un tissu de granulation de couleur sombre peut indiquer que la plaie est ischémique ou infectée (13). De nouveaux vaisseaux sanguins sont créés au cours du processus d'angiogenèse pour répondre aux besoins métaboliques du tissu cicatrisant. L'angiogenèse est déclenchée par l'hypoxie, qui entraîne à son tour l'expression de facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF) et de la cyclooxygénase 2, puis la libération de VEGF et d'autres facteurs. En réponse à ces changements, les cellules endothéliales microvasculaires prolifèrent et migrent dans le lit de la plaie, formant de nouveaux vaisseaux qui fusionnent avec d'autres pour développer des réseaux stables. Les macrophages jouent un rôle important dans l'angiogenèse en favorisant le comportement des cellules endothéliales microvasculaires. Ils produisent des protéases telles que les MMP pour dégrader le réseau dense de fibrine et des facteurs de chimiotactisme pour stimuler la migration endothéliale. Les macrophages participent également au remodelage de la nouvelle vascularisation, en guidant les extrémités des vaisseaux, en phagocytant les vaisseaux superflus et en freinant la réponse angiogénique pour éviter une vascularisation excessive (15).

La peau abrite un réseau dense de fibres nerveuses sensorielles et autonomes qui permettent la sensation et le mouvement. La régénération des fibres nerveuses est donc essentielle après une blessure. On sait que des neuropeptides, tels que la substance P, sont libérés par les neurones en formation et les cellules immunitaires au cours de la cicatrisation, influençant divers processus cellulaires (par exemple, la prolifération et l'angiogenèse). Dans les plaies diabétiques, du fait de la dénervation, il existe une diminution du taux de substance P et une perte de cellules gliales qui retardent la cicatrisation. La restauration d’un taux physiologique de substance P, par application topique, rétablit la cicatrisation normale et contribue à la régénération nerveuse(11).

4. Le remodelage

Le remodelage de la MEC s'étend sur toute la durée de la réponse à la blessure, commençant par le dépôt initial d'un caillot de fibrine et se terminant plusieurs années plus tard par la formation d'une cicatrice mature, riche en collagène de type I. Les fibroblastes sont le principal type cellulaire responsable du remodelage de la MEC de la plaie, remplaçant le caillot de fibrine initial par de l'acide hyaluronique, de la fibronectine et des protéoglycanes, et formant des fibrilles de collagène matures plus tard dans la réparation. Les protéoglycanes aident à la construction de fibrilles de collagène matures et réticulées et agissent comme un guide pour la migration cellulaire. La composition du collagène de la peau adulte non lésée est d'environ 80 % de collagène de type I et 10 % de collagène de type III. En revanche, le tissu de granulation est principalement constitué de collagène de type III (environ 30 %), avec seulement 10 % de collagène de type I. À mesure que la cicatrisation progresse, le collagène de type III est remplacé par du collagène de type I, ce qui augmente directement la résistance à la traction de la cicatrice en formation. L'intégrité et l'architecture de la MEC de la cicatrice ne redeviennent jamais complètement identique à celles de la peau non blessée. Les fibrilles de collagène dans le derme de la cicatrice adoptent de grands faisceaux parallèles, alors que dans la peau non blessée, les fibrilles adoptent une orientation en forme de maille de panier. Ainsi, le tissu cicatriciel d'une plaie ne confère que jusqu'à 80 % de la résistance d'avant la plaie après la blessure. Ces changements séquentiels dans la MEC nécessitent un équilibre délicat entre la dégradation et la synthèse du collagène, obtenu par la régulation temporelle des principales MMP. Ces collagénases, exprimées par les macrophages anti-inflammatoires, les fibroblastes et les kératinocytes, clivent les collagènes hélicoïdaux natifs tout au long de la réparation. L'élastine, un autre composant clé de la MEC dermique, doit reformer les fibres élastiques pour conserver l'élasticité de la peau. L'élastine est formée à partir de son précurseur, la tropoélastine, et au début de la cicatrisation, elle présente une disposition aberrante. En fait, les fibres d'élastine matures ne sont souvent visibles dans le tissu cicatriciel que plusieurs mois après la blessure. L'expression accrue de TGF-β et la tension mécanique stimulent la différenciation des myofibroblastes in vivo et in vitro. Les myofibroblastes sont caractérisés par une abondance d'alpha-smooth muscle actin (α-SMA), associée à une capacité à générer des forces contractiles puissantes et des adhérences focales. Curieusement, les souris dépourvues du gène codant pour l'α-SMA, Acta2, guérissent normalement sans changement évident de la contraction des fibroblastes. Cette redondance apparente, avec une compensation par d'autres microfilaments, souligne l'importance de la contraction de la plaie. La contraction des myofibroblastes est

facilitée par des extensions pseudopodales qui permettent à l'actine cytoplasmique de se lier à la fibronectine de l'échafaudage matriciel. Les myofibroblastes adhèrent les uns aux autres par l'intermédiaire des desmosomes, en se liant aux fibrilles de la matrice et en rassemblant la matrice par un processus appelé contracture. La réaction de cicatrisation s'atténue lorsque les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes subissent une apoptose ou quittent le site de la blessure, laissant une cicatrice (11).

Chez les personnes en bonne santé, cette étape commence environ 20 jours après la blessure et peut durer plusieurs mois, voire des années dans le cas de blessures complexes. Au départ, le tissu cicatriciel est en relief et rougeâtre. Au fur et à mesure que la cicatrice mûrit, l'afflux sanguin diminue, la cicatrice s'aplatie et elle devient plus pâle et plus lisse. Le tissu cicatriciel mature est avasculaire et ne contient ni poils, ni glandes sébacées ou sudoripares. La formation de cicatrices est une conséquence normale du processus de réparation des tissus chez l'adulte. Il a été démontré que les plaies fœtales guérissent sans produire de tissu cicatriciel.

La formation de cicatrices chéloïdes et hypertrophiques sont des anomalies associées à ce stade de la cicatrisation. La cicatrice hypertrophique se produit directement après la réparation initiale, tandis que la cicatrice chéloïde peut survenir un certain temps après la guérison. Les cicatrices chéloïdes continuent de croître et de s'étendre, envahissant les tissus sains environnants, alors que les cicatrices hypertrophiques ne le font pas. Les Noirs afro-caribéens sont 10 fois plus susceptibles de développer une cicatrice chéloïde que les Caucasiens (12).

C. Les facteurs de retard à la cicatrisation

1. Les facteurs généraux

a) Maladies génétiques

Les maladies du tissu conjonctif sont des troubles génétiquement déterminés qui peuvent toucher le collagène, l'élastine ou les mucopolysaccharides.

Le syndrome d'Elhers-Danlos (SED) représente un groupe hétérogène de maladies héréditaires du tissu conjonctif (par défaut du collagène V ou des enzymes de la MEC) caractérisées par une hyperextensibilité de la peau, une hypermobilité des articulations et une fragilité cutanée avec un retard de cicatrisation.

L'épidermolyse bulleuse est causée par un défaut du collagène VII et les patients atteints souffrent de décollements cutanéomuqueux bulleux. La prise en charge des plaies est délicate en raison de l'état nutritionnel souvent précaire lié aux érosions buccales et à l'obstruction de l'œsophage. Les plaies sont également à risque de cicatrices hypertrophiques ou chéloïdes. (16)

b) L'âge

De nombreuses études cliniques et animales ont étudié au niveau cellulaire et moléculaire les changements et les retards de cicatrisation liés à l'âge. Chez les personnes âgées, même en bonne santé, chaque phase de la cicatrisation subit des modifications caractéristiques liées à l'âge, notamment une agrégation plaquettaire accrue, une augmentation de la sécrétion de médiateurs inflammatoires, une infiltration retardée des macrophages et des lymphocytes, une altération de la fonction des macrophages, une diminution de la sécrétion des facteurs de croissance, un retard de la réépithélialisation, un retard de l'angiogenèse et du dépôt de collagène, une réduction du renouvellement et du remodelage du collagène et une diminution de la résistance de la plaie (16–18).

c) Facteurs hormonaux

Les changements hormonaux liés à l'âge, en particulier les hormones sexuelles sont impliquées dans les retards de cicatrisation liés à l'âge. Il a été établi que par rapport aux femmes du même âge, les hommes âgés souffrent d'un retard de cicatrisation plus important. Les effets bénéfiques des œstrogènes et les effets indésirables des androgènes ont été mis en cause (16,18).

d) Le stress

Les facteurs de stress peuvent entraîner des états émotionnels négatifs, tels que l'anxiété et la dépression, qui peuvent à leur tour avoir un impact sur les processus physiologiques et/ou les modèles comportementaux qui influencent les problèmes de santé. Au-delà des influences directes de l'anxiété et de la dépression sur les fonctions endocriniennes et immunitaires, les personnes stressées sont plus susceptibles d'avoir des habitudes malsaines, notamment un mauvais sommeil, une alimentation inappropriée, moins d'exercice physique et une plus grande tendance à l'abus d'alcool, de tabac et d'autres drogues.

D'un point de vu physiopathologique, le stress est responsable d'une altération de l'immunité à médiation cellulaire au niveau du site de la plaie, par réduction de cytokines pro-inflammatoire, de molécules d'adhésion cellulaires et en supprimant la différenciation et la prolifération cellulaire. Tous ces facteurs peuvent jouer un rôle dans la modulation négative de la réponse de guérison (18).

e) Le diabète

L'altération de la cicatrisation des plaies chez les personnes diabétiques est multifactorielle et concerne toutes les phases de la cicatrisation.

Les changements systémiques associés au diabète ont un effet additif en retardant la cicatrisation des plaies. Il s'agit non seulement de l'hyperglycémie et de la maladie artérielle périphérique, mais aussi de l'aggravation de la fonction rénale, de la malnutrition et du risque élevé de nouvelle blessure associé à la neuropathie périphérique.

L'hyperglycémie contribue au dysfonctionnement des enzymes et des protéines, ce qui modifie l'acheminement des cellules et des nutriments en affectant les membranes basales. La glycation du collagène et d'autres protéines maintiens les altérations inflammatoires du diabète. La maladie vasculaire contribue à l'hypoxie tissulaire locale. En outre, le patient diabétique est enclin à l'infection en raison d'une moindre résistance aux micro-organismes, ce qui complique la cicatrisation de la plaie et augmente le risque d'amputation ou de décès.

Une autre caractéristique de la cicatrisation des plaies diabétiques est la perturbation de l'angiogenèse pendant la phase proliférative. L'équilibre entre les facteurs pro-angiogéniques et anti-angiogéniques nécessaires à l'hémostase est modifié après une blessure. Les maladies microvasculaires et macrovasculaires de base et l'hyperglycémie entraînent une hypoxie tissulaire excessive au niveau du site de la blessure, ce qui nuit encore plus à l'angiogenèse.

Les macrophages, qui sont normalement une source de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire et de facteurs pro-angiogéniques dans la cicatrisation normale des plaies, sont déficients en nombre et en activité dans le cas du diabète sucré, alors qu'il y a une régulation simultanée à la hausse des facteurs anti-angiogéniques. L'altération de l'angiogenèse affecte les fonctions de granulation et d'épithélialisation en aval, et finalement la phase de maturation de la plaie (16,18,19).

f) Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale chronique, bien que survenant le plus souvent chez des patients avec de nombreuses comorbidités, entraînent un risque intrinsèque de mauvaise cicatrisation. Elle affecte la cicatrisation des plaies par un œdème tissulaire, une perturbation de la cinétique de kératinisation, un retard de granulation et d'important défauts d'épithélialisation. L'inflammation chronique, la diminution de l'angiogenèse et la prolifération cellulaire contribuent également à la mauvaise cicatrisation des plaies dans le cas de la maladie rénale chronique. Même en cas de dialyse, certaines molécules de haut poids moléculaires peuvent à

s'accumuler jusqu'à atteindre des niveaux toxiques, entraînant une fragilité tissulaire, un dysfonctionnement des plaquettes, une altération de l'hémostase, une inflammation continue, la production de radicaux libres et une altération de fonction du collagène. La dialyse induit des pertes inévitables en protéines, en vitamines hydrosolubles et en minéraux comme le zinc, le sélénium et surtout le fer (16).

g) Les traitements médicamenteux

De nombreux médicaments, notamment ceux qui interfèrent avec la coagulation ou la fonction plaquettaire, ou encore avec les réponses inflammatoires et la prolifération cellulaire, ont la capacité d'affecter la cicatrisation.

Les glucocorticoïdes systémiques, inhibe la réparation des plaies via des effets anti-inflammatoires généraux et la suppression des réponses cellulaires, notamment la prolifération des fibroblastes et la synthèse du collagène. Les corticoïdes entravant la formation du tissu de granulation et limite la contraction de la plaie. Il existe également un sur-risque infectieux locale. Par contre, l'application de dermocorticoïdes produit des effets très différents : le traitement topique des plaies chroniques par des corticostéroïdes à faible dose accélère la cicatrisation, réduit la douleur et l'exsudat, et supprime la formation de tissu d'hypergranulation dans 79 % des cas (16,18).

La plupart des chimiothérapies sont conçues pour inhiber le métabolisme cellulaire, la division cellulaire rapide et l'angiogenèse et inhibent ainsi un grand nombre des voies qui sont essentielles à la réparation appropriée des plaies. En outre, la chimiothérapie induit une neutropénie, une anémie et une thrombocytopénie, ce qui rend les plaies vulnérables à l'infection, réduit l'apport d'oxygène à la plaie et expose à des saignements excessifs au niveau de la plaie (16,18).

L'hydroxyurée est un dérivé hydroxylé de l'urée, inhibiteur de la synthèse d'ADN, dont l'efficacité contre certains cancers est reconnue depuis 1960. Les indications les plus courantes du traitement par l'hydroxyurée sont la leucémie myéloïde chronique et d'autres troubles myéloproliferatifs comme la thrombocytémie essentielle ou la polyglobulie de Vaquez. Parmi les effets indésirables de l'hydroxyurée, de nombreux effets cutanés sont décrits : l'alopécie, l'hyperpigmentation diffuse, la desquamation, le lichen plan, la poïkilodermie, l'atrophie cutanés et sous-cutanés et les modifications des ongles. Les ulcères de jambe douloureux représentent une autre complication peu fréquente et de physiopathologie mal comprise. En général ces ulcères répondent mal aux soins locaux et l'arrêt du médicament est souvent

nécessaire à leur guérison. Cependant il a été décrit des récidives d'ulcères après arrêt du traitement (20).

h) L'obésité

Les personnes obèses souffrent de retard de cicatrisation, à cause d'infections de la plaie, de désunions, d'hématomes ou de séromes, d'escarres ou d'ulcères veineux. Nombre de ces complications peuvent être le résultat d'une hypoperfusion et d'une ischémie du fait de la nature avasculaire du tissu adipeux en excès. La diffusion des antibiotiques au niveau cutané est également entravée. Concernant les plaies chirurgicales, la tension accrue sur les bords de la plaie, fréquemment observée chez les patients obèses, contribue également à la déhiscence de la plaie. La tension de la plaie augmente la pression tissulaire, réduisant la microperfusion et la disponibilité de l'oxygène dans la plaie.

L'augmentation du nombre d'escarres ou de blessures liées à la pression chez les personnes obèses est également influencée par l'hypoperfusion. En outre, les plis cutanés abritent des micro-organismes qui se développent dans les zones humides et contribuent à l'infection et à la dégradation des tissus. La friction causée par le contact peau contre peau favorise l'ulcération. L'ensemble de ces facteurs prédispose les personnes obèses à développer des troubles de la cicatrisation.

Outre les conditions locales, les facteurs systémiques jouent également un rôle important dans l'altération de la cicatrisation et les complications des plaies chez les patients obèses. L'obésité peut être liée au stress, à l'anxiété et à la dépression, autant de situations qui peuvent entraîner une altération de la réponse immunitaire. Les découvertes récentes des fonctions du tissu adipeux ont montré que les adipocytes comme les macrophages à l'intérieur du tissu adipeux produisent des molécules bioactives, notamment des cytokines, des chimiokines et des facteurs hormonaux tels que la leptine, l'adiponectine et la résistine. Les adipokines ont un impact significatif sur la réponse immunitaire et inflammatoire. De plus une altération de la fonction des cellules mononucléaires du sang périphérique, une diminution de la prolifération des lymphocytes et une modification des niveaux de cytokines périphériques ont été signalées dans l'obésité. Il est toutefois important de noter que bon nombre des modifications de la fonction immunitaire périphérique liées à l'obésité sont améliorées par la perte de poids (9,16,18).

i) La consommation alcoolique

Une exposition aiguë à l'alcool peut entraîner une perturbation de la cicatrisation des plaies en altérant la réponse inflammatoire précoce, en inhibant la fermeture de la plaie, l'angiogenèse et la production de collagène, et en modifiant l'équilibre protéasique au niveau de la plaie. La réponse de l'hôte à une exposition chronique à l'alcool semble être différente de celle d'une exposition aiguë à l'alcool. L'analyse des données cliniques indique que l'exposition chronique à l'alcool altère la cicatrisation des plaies et accroît la sensibilité de l'hôte aux infections par diminution de la vascularisation cutané et altération immunitaire (21,22).

j) Le tabac

Les effets négatifs du tabac sont connus depuis plusieurs décennies. D'un point de vue pharmacologique, l'influence du tabagisme sur la cicatrisation des plaies est complexe, et ni la nicotine, ni aucun autre composant unique ne peut expliquer à lui seul tous les effets du tabagisme sur les plaies. Ce qui est certain, c'est que l'arrêt du tabac entraîne une meilleure cicatrisation et réduit l'infection des plaies. On retrouve plus de 4000 substances dans la fumée de tabac, et il a été démontré que certaines d'entre elles ont un impact négatif sur la cicatrisation. La nicotine inhibe la prolifération des globules rouges, des fibroblastes et des macrophages, tout en induisant une ischémie tissulaire, par vasoconstriction. La nicotine augmente également la viscosité du sang en diminuant l'activité fibrinolytique et en augmentant l'adhérence des plaquettes. Le monoxyde de carbone entraine une hypoxie tissulaire par compétition avec l'oxygène dans les globules rouges. Le cyanure d'hydrogène, perturbe le métabolisme cellulaire de l'oxygène, entraînant une consommation d'oxygène réduite dans les tissus (16,18).
Malgré les effets négatifs globaux du tabagisme, certaines études récentes ont suggéré que de faibles doses de nicotine renforcent l'angiogenèse et améliorent la cicatrisation chez des souris diabétiques (23).

k) La dénutrition

Les déficits nutritionnels rendent les tissus plus fragiles et plus difficiles à cicatriser. Toutes les phases de la cicatrisation nécessitent des protéines et des substrats énergétiques. En outre, les électrolytes, les minéraux et les vitamines servent de cofacteurs dans le processus de cicatrisation. Même de courtes périodes de déficit alimentaire peuvent altérer la réparation tissulaire. Lorsque la carence nutritionnelle se prolonge, la néovascularisation, la synthèse du collagène et la phagocytose diminuent, la phase inflammatoire se prolonge, il s'installe un

dysfonctionnement des cellules immunitaires, et la résistance mécanique du tissu réparé décline. Il est préférable de prévenir la dénutrition plutôt que de la traiter, mais une fois qu'elle est installée, il est important de la prendre en charge. Une supplémentation orale ciblée en nutriments est censée améliorer la cicatrisation des plaies chez les patients dénutris.

Une carence en protéines peut nuire à la formation des capillaires, à la prolifération des fibroblastes, à la synthèse des protéoglycanes et du collagène et au remodelage de la plaie. Une carence en protéines affecte également le système immunitaire, entraînant une diminution de la phagocytose leucocytaire et une sensibilité accrue aux infections. On sait que la glutamine, l'arginine, la méthionine et la cystéine sont nécessaires à la cicatrisation des plaies, mais seule l'arginine s'est avérée efficace après une supplémentation ciblée. L'arginine est impliquée dans les fonctions immunitaires, endocrines et endothéliales nécessaires à la cicatrisation des plaies et c'est le précurseur de la proline, qui joue un rôle central dans le dépôt du collagène, l'angiogenèse et la contraction des plaies.

La supplémentation en zinc, magnésium, cuivre et fer est indiquée chez les patients carencés, mais le bénéfice d'une supplémentation supérieure à la normale n'est pas prouvé.

Une carence en acides gras limite la synthèse des membranes cellulaires et peut limiter l'inflammation normale nécessaire à la cicatrisation des plaies. Il a été rapporté que les acides gras jouent un rôle dans la production de cytokines pro-inflammatoires, le métabolisme cellulaire, l'expression génétique et l'angiogenèse dans les sites de plaies. Pourtant, les effets de la supplémentation en acides gras oméga-3 sur la cicatrisation des plaies ne sont pas probants. Le véritable avantage des acides gras oméga-3 réside peut-être dans leur capacité à améliorer la fonction immunitaire systémique de l'hôte, réduisant ainsi les complications infectieuses.

Les carences en vitamines altèrent la cicatrisation cutanée. La carence en vitamine C est associée à une diminution de la synthèse du collagène et de la prolifération des fibroblastes, de l'angiogenèse et à une fragilité capillaire accrue. De plus, cette carence altère la réponse immunitaire et majore le risque infectieux de la plaie. La vitamine A a une activité antioxydante, augmente la prolifération des fibroblastes et module la différenciation et la prolifération cellulaire. Elle accroit aussi la synthèse du collagène et de l'acide hyaluronique et limite la dégradation de la matrice extracellulaire médiée par les MMP. La vitamine E, un antioxydant, maintient et stabilise l'intégrité de la membrane cellulaire en offrant une protection contre l'oxydation. La vitamine E a également des propriétés anti-inflammatoires et il a été suggéré qu'elle joue un rôle dans la diminution de la formation excessive de cicatrices dans les plaies chroniques (16,18).

2. Les facteurs locaux

Les facteurs locaux de retard à la cicatrisation regroupent la diminution de l'apport en oxygène et en facteurs de croissance, l'ischémie, l'inflammation chronique, la sénescence cellulaire, le biofilm bactérien, la production excessive d'exsudat, la taille et la profondeur de la plaie, l'œdème et les hématomes, la présence de corps étranger ou de tissu nécrotique (24). Nous discuterons quelques un de ces points séparément, bien qu'ils soient évidemment imbriqués dans la chronicité des plaies.

a) Le biofilm bactérien

Le Dr John William Costerton de l'Université de Copenhague a été le premier à développer la théorie du biofilm. En 1978, il a décrit une matrice de glycocalyx et, en 1981, il a été le premier à utiliser le terme "biofilm". En 1999, le Dr Costerton a défini le biofilm comme une "communauté structurée de cellules bactériennes enfermées dans une matrice polymère autoproduite adhérant à une surface " (25).

Les biofilms sont des bactéries présentes dans les plaies qui s'attachent et colonisent les surfaces par des mécanismes variés pour former des communautés complexes. Par une étude en microscopie électronique de biopsie de plaies, il a été montré que 60% des plaies chroniques seraient colonisé par un biofilm, contre seulement 10 % des plaies aigues (26).

Les signes primaires d'infection que sont l'érythème, le gonflement, la chaleur et la douleur, sont souvent incomplètement exprimés car une part importante des antigènes bactérien sont dissimulées par la matrice du biofilm. Les signes secondaires de l'infection tels que les exsudats, le retard de cicatrisation et les exacerbations fluctuantes prédominent. Les manifestations cliniques de cette fluctuation sont une exsudation, une macération et une sensibilité accrues pendant une semaine, suivies d'un état quiescent ou "stable" pendant plusieurs semaines.

Le processus du développement du biofilm peut être décrit en 5 étapes :

- Planctonique : Les bactéries sont libres dans le milieu.
- Attachement : La phase d'attachement a souvent été divisée en étapes "réversibles" et "irréversibles". L''attachement initial à la surface est souvent faible et des mécanismes actifs sont nécessaires pour que les cellules passent à une association plus stable avec la surface colonisée.
- Formation de microcolonies : Petits amas cellulaires, produit soit par croissance clonale des bactéries attachées, soit par la translocation active des cellules à travers la surface.

- Macrocolonies : Les microcolonies grossissent et fusionnent pour former des macrocolonies. Le modèle de la macrocolonie est constitué de tours en forme de champignon séparées par des espaces remplis de liquide. D'autres structures comme des structures plates sont décrites. Le biofilm est composé de 85 % d'exopolymères, dont des polysaccharides, des protéines et des acides nucléiques, combinés à 15 % de bactéries (26).
- Dispersion : Enfin, les macrocolonies peuvent se dissoudre, libérant des cellules du biofilm. Le retour des cellules à la phase planctonique complète le modèle du cycle de développement (27).

Les biofilms sont donc des structures complexes constituées de cellules associées à des microorganismes et intégrées dans une matrice extracellulaire d'exopolysaccharides. En créant des biofilms et en s'y intégrant, les cellules bactériennes créent un environnement où leur activité métabolique est réduite, ce qui les rend plus résistantes aux agents antimicrobiens qui ciblent les cellules métaboliquement actives. Un autre mécanisme de résistance est l'exopolysaccharides du biofilm qui fonctionne comme une barrière mécanique pour protéger les bactéries des antibiotiques et des cellules immunitaires de l'hôte. Les bactéries au sein du biofilm communiquent par des systèmes de phéromones appelé *quorum sensing*, qui peuvent moduler l'activité et le développement de la communauté. Lorsque le signal est suffisant pour atteindre une densité critique de bactéries, le quorum, les molécules coordonnent l'expression de leurs gènes produisant ainsi une communauté de biofilms incorporant différentes expressions et fonctions génétiques. Le *quorum sensing* est responsable de la diversité phénotypique et d'une partie de la diversité génotypique observée dans les biofilms des plaies (28).

Enfin, les biofilms permettent le transfert de gènes de résistance aux antibiotiques entre les bactéries ce qui ajoute à l'hétérogénéité de la plaie et fournit une résistance supplémentaire. Les biofilms bactériens sont jusqu'à 1000 fois plus tolérants à certains antibiotiques que leurs homologues planctoniques. Les biofilms ont également été corrélés à une résistance accrue à d'autres agressions environnementales, telles que les dommages causés par les UV, la dessiccation et les gradients de pH (26,27,29).

Le biofilm a un impact négatif sur les plaies chroniques en retardant la cicatrisation par une inflammation persistante, une formation retardée du tissu de granulation et une altération de la migration et de la prolifération des kératinocytes (28).

b) L'inflammation chronique

Les plaies chroniques sont maintenues dans un état inflammatoire persistant, similaire aux schémas inflammatoires observés dans d'autres infections chroniques telles que la mucoviscidose, les maladies parodontales et les maladies inflammatoires de l'intestin, dont beaucoup ont été associées au biofilm. Le biofilm des plaies établit une source de nutriments persistante en détournant la réponse immunitaire de l'hôte pour atteindre un état d'hyper inflammation échappant au contrôle de l'hôte (28).

L'une des voies d'induction des cytokines pro-inflammatoires est associée aux motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP). Les deux principaux Toll-like récepteurs associés à la reconnaissance des pathogènes sont TLR4 et TLR2, qui reconnaissent à la fois le lipopolysaccharide des bactéries Gram-négatives et les acides teichoïques des bactéries Gram-positives. Les bactéries peuvent réguler à la hausse les cytokines pro-inflammatoires afin de manipuler la réponse immunitaire innée de l'hôte. Les biofilms sacrifient régulièrement des bactéries planctoniques depuis la sécurité de la matrice du biofilm, qui peuvent "appâter" le système immunitaire, via des mécanismes de reconnaissance PAMP et recruter continuellement la réponse inflammatoire de l'hôte, afin d'assurer une quantité de nutriment suffisant.

La surcharge de produit bactériens déborde les macrophages qui deviennent incapables de phagocyter efficacement les neutrophiles en excès. Les neutrophiles sont piégés et entrent dans un processus apoptotique retardé ou s'autodétruisent. Cela entraine la libération locale d'enzymes protéolytiques (élastases, métalloprotéases et médiateurs inflammatoires) dans le lit de la plaie. L'élastase dégrade ensuite les récepteurs CXCR1 des neutrophiles, dont les fragments stimulent les récepteurs TLR2 pour produire des cytokines pro-inflammatoires. Cela provoque un afflux continu de cellules inflammatoires et de plasma dans la zone du biofilm de la plaie, dépassant ainsi les défenses anti-protéases de l'hôte. Cette rupture de communication dans le système immunitaire au niveau des plaies chroniques entraîne un déséquilibre majeur entre les protéases et les anti-protéases (28).

Ainsi, contrairement à une bactérie isolée, les biofilms disposent d'un arsenal d'outils qui stimule, maintien et finalement contrôle un état inflammatoire persistant. De plus, les biofilms contribuent à la sénescence du lit de la plaie causée par le stress oxydatif et la dégradation des récepteurs et des cytokines médiées par les protéases. Cela entraîne des altérations des cellules hôtes, et leur apoptose (26).

c) La sénescence cellulaire

La sénescence réplicative est un processus qui garantit que les cellules normales ont la capacité de subir un nombre limité de divisions cellulaires. Cette durée de vie limitée de la réplication est considérée comme un mécanisme de protection contre la tumorogénèse. Lorsque les cellules atteignent la fin de leur durée de vie réplicative, elles deviennent résistantes à la mort apoptotique et s'accumulent sous forme de cellules sénescentes au phénotype altéré. Les fibroblastes sénescents produisent des taux élevés d'enzymes protéolytiques (collagénase, élastase, stromelysine) et des taux réduits d'inhibiteurs de métalloprotéinase. Lorsqu'elles sont présentes de manière transitoire, les cellules sénescentes favorisent la cicatrisation des plaies en fournissant les cytokines pro-inflammatoires, les protéases de remodelage de la matrice et les facteurs de stimulation de la croissance nécessaires à la réparation adéquate des plaies. En revanche, les cellules sénescentes présentes de manière chronique favorisent le vieillissement, le dysfonctionnement des tissus, les pathologies liées à l'âge et les pathologies chroniques. Ces cellules peuvent se développer à la suite d'un stress environnemental. Le phénotype de sénescence prématurée induite par le stress peut être généré in vitro par l'exposition chronique de cellules non sénescentes à des facteurs de stress tels que le stress oxydatif ou des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-1 et le facteur de nécrose tumorale-a (TNFa). Ces mêmes facteurs de stress peuvent être identifiés dans l'environnement des plaies chroniques, et la culture de fibroblastes de peau humaine non sénescents en présence d'exsudat d'ulcère veineux chronique induit un phénotype de type sénescent. De plus, comme les cellules sénescentes ne subissent pas de mort apoptotique, l'exposition continue des cellules de plaies chronique aux facteurs de stress dérivés du microenvironnement inflammatoire chronique peut générer une proportion croissante de fibroblastes sénescents avec une durée de cicatrisation de plus en plus longue. De plus, les cellules sénescentes sont généralement éliminées par les cellules immunitaires telles que les neutrophiles natural-killer ou les macrophages. Cependant, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, ainsi que le vieillissement et les aberrations métaboliques, peuvent entraver la capacité des cellules immunes à éliminer les cellules sénescentes, conduisant à leur accumulation Une fois qu'un seuil critique a été atteint, cette population de cellules peut contribuer à la difficulté croissante à obtenir une guérison au fur et à mesure que les plaies vieillissent (30,31).

d) Les métalloprotéinases

Les niveaux élevés de métalloprotéinases matricielles (MMP), notamment les collagénases (MMP8 et MMP1), les gélatinases (MMP2 et MMP9) et l'élastase (28), ainsi que les niveaux réduits d'inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases matricielles (TIMP) dans l'environnement des plaies chroniques peuvent éliminer les facteurs de croissance protéiques, les récepteurs de surface des cellules et les molécules de la MEC, et constituent donc l'un des principaux obstacles au cycle de cicatrisation. Bien que les bactéries puissent produire de nombreuses protéases, les plaies chroniques semblent posséder principalement des protéases de la réponse immunitaire innée. Nous avons vu que le profil protéolytique majoritaire des plaies chroniques peut s'expliquer par l'excès de neutrophiles qui produisent et stockent d'énormes quantités de protéases pour éliminer les débris tissulaires et les microorganismes de la plaie (32). Concernant l'insuffisance d'inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMP) il n'est pas bien établi si cela provient d'un défaut de production des cellules du lit de la plaie, du fait du détournement des fonctions cellulaires par les bactéries, ou à la barrière physiologique créée par l'adhérence intime du biofilm à la surface du lit de la plaie.

Il est intéressant de remarquer que les protéases libérées par les neutrophiles peuvent profiter directement au biofilm de la plaie : *Staphylococcus epidermidis*, par exemple, a besoin d'une protéase de l'hôte pour activer une protéine impliquée dans son attachement (28).

D. Conclusion

La connaissance de la physiologie et de la physiopathologie des plaies permet de mieux concevoir l'approche globale nécessaire à une guérison optimale. Dans le prochain chapitre nous discuterons de l'étiologie des principales plaies ainsi que des modalités de leurs traitement passés, actuels et des possibles innovations futures.

III. Les plaies et leurs traitements

A. Les plaies chroniques

1. Impact économique et social

Les plaies chroniques sont définies comme des plaies qui, au bout de 3 mois, n'ont pas réussi à franchir toutes les étapes de la cicatrisation exposées précédemment (16,26). Les facteurs de retard à la cicatrisation sont multiples et souvent intriqués, nous allons les développés dans les chapitres suivants. Les plaies chroniques ont un impact majeur sur la

qualité de vie des patients, et peuvent affecter leur vie sociale, professionnelle et familiale.(33) Il s'agit également d'un fardeau économique considérable, qui, avec le vieillissement de la population et l'augmentation de la morbidité cardiovasculaire est en constante augmentation (34). Une étude Galloise utilisant des estimations de la prévalence et des coûts à partir des données de routine du NHS (National Health Service) conclut que les plaies chroniques ont une prévalence de 6 % et consomment au moins 5,5 % des dépenses du NHS, soit 328,8 millions de Livres Sterling (35).

Aux États-Unis, entre 2007 et 2011, le taux d'incidence annuel des ulcères veineux étaient d'environ 2,2 millions par an (36). Une étude de 2017 sur la prévalence mondiale des ulcères de pieds diabétiques a montré une prévalence de 13% en Amérique du Nord, la prévalence la plus élevée au niveau mondiale (37). En 2018 (38) l'étude rétrospectives des données de Medicare a révélé que les dépenses associées à la prise en charge des plaies étaient largement sous-estimées. Les dépenses annuelles totales de Medicare en 2014 pour tous les types de plaies ont été estimées entre 28,1 et 96,8 milliards de dollars. Les dépenses annuelles pour les ulcères de pieds diabétiques étaient les deuxièmes plus élevées, entre 6,2 à 18,7 milliards de dollars. Les auteurs ont également souligné que les dépenses liées aux soins des plaies étaient les plus élevées pour les patients ambulatoires (9,9 à 35,8 milliards de dollars). Une autre étude spécifique aux ulcères veineux a estimé que le coût annuel aux États-Unis était de 14,9 milliards de dollars (36).

2. Les ulcères vasculaires

Les ulcères vasculaires peuvent être dus à une insuffisance veineuse, artérielle ou être mixtes. Parmi la population des pays développés, 1% des adultes souffrira d'ulcère au cours de sa vie et ce chiffre s'élève à 7% chez les plus de 65 ans. Ces ulcères représentent 10 à 30 % des portes d'entrée des dermohypodermites bactériennes des membres inférieurs (39).

Les ulcères veineux sont précédés de symptômes de lourdeur et de douleur dans les jambes et sont souvent associés à des gonflements, des varices et des zones d'hyperpigmentation dues à l'hémosidérine, un produit de dégradation de l'hémoglobine.

Les ulcères veineux de jambe sont dus à une insuffisance veineuse, qui entraîne une accumulation de sang dans les membres inférieurs. Cette accumulation entraîne une distension des parois capillaires et une fuite de macromolécules dans le derme et les tissus sous-cutanés, provoquant un œdème fibreux et une lipodermatosclérose. La lipodermatosclérose est une

inflammation de la couche graisseuse hypodermique qui se produit lorsque la peau et le tissu sous-cutané sont remplacés par une cicatrice fibrineuse avant la formation de l'ulcère. Les ulcères veineux apparaissent ensuite lorsque des valves incompétentes ou une obstruction dans les veines superficielles et profondes entraînent un reflux de sang, ce qui provoque une augmentation de la pression veineuse, des modifications de la perméabilité des vaisseaux sanguins avec une fuite de fibrine, de plasma et de globules rouges dans l'espace interstitiel. Ces entités servent de chimiotacteurs pour l'infiltration des leucocytes dans la zone. L'accumulation de fibrine régule la synthèse du collagène et s'accumule sous la forme de manchons de fibrine péricapillaires. Il existe trois théories principales concernant le développement d'ulcères dans l'insuffisance veineuse. La théorie du manchon de fibrine soutient le piégeage de divers facteurs qui stimulent une inflammation prolongée et interfèrent avec la diffusion de l'oxygène dans les tissus, ce qui a un impact délétère sur la cascade de cicatrisation. La théorie du piégeage des leucocytes suggère que l'hypertension veineuse entraîne une diminution du gradient de pression dans les capillaires, de sorte que le sang se déplace lentement et augmente l'adhérence des cellules sanguines à l'endothélium, ce qui entraîne la libération de médiateurs inflammatoires tels que le facteur de nécrose tumorale a (TNFa) qui régule à la hausse les molécules d'adhésion et les espèces réactives de l'oxygène provoquant une ischémie et une ulcération. Enfin, la théorie de la microangiopathie suggère une occlusion des capillaires par des microthrombus entraînant une mauvaise oxygénation. Ces changements cutanés veineux associés prédisposent les patients à développer des ulcères de stase veineuse dans le cadre d'un traumatisme mineur (26).

Des revues systématiques de la littérature (40) ont permis d'identifier plusieurs facteurs de risque associés à la présence d'ulcère veineux de jambe, notamment un âge élevé, un indice de masse corporelle (IMC) élevé, une faible activité physique, une hypertension artérielle, un reflux veineux profond, une thrombose veineuse profonde et des antécédents familiaux d'ulcères veineux. Les facteurs de risque associés à la non-cicatrisation des ulcères veineux de jambes comprennent l'augmentation de la surface de l'ulcère, l'augmentation de la durée de l'ulcère, la récurrence ou les antécédents d'ulcération, les anomalies veineuses, l'absence de compression élevée, la mobilité réduite, la réduction de l'amplitude des mouvements de la cheville, la mauvaise alimentation et l'âge avancé. Enfin, les facteurs de risque associés à la récidive de l'ulcère veineux de la jambe comprennent la présence d'une thrombose veineuse profonde, des antécédents d'ulcères de jambe multiples et une durée plus longue de cicatrisation des ulcères précédents.

La durée moyenne de l'ulcère dans trois études européennes (n = 783) était comprise entre 13,8 mois et 65,5 mois (40).

Les ulcères artériels résultent le plus souvent d'une insuffisance artérielle due à l'athérosclérose qui empêche une perfusion adéquate du flux sanguin, entraînant une ischémie se traduisant d'abord par une claudication intermittente, puis à un stade plus sévère évolue vers des ulcères ou une nécrose des tissus. Les facteurs associés à ces ulcères sont un âge avancé, un tabagisme actif, le diabète sucré, l'hypertension artérielle, une dyslipidémie, des antécédents familiaux cardiovasculaire, l'obésité et la sédentarité. Il existe de multiples théories concernant la pathogenèse des ulcères de jambe ischémiques, mais toutes convergent vers une diminution de l'oxygénation des tissus secondaire à une mauvaise circulation sanguine (26).

La maladie artérielle peut également compliquer l'insuffisance veineuse et jusqu'à 25 à 33 % des patients souffrant d'insuffisance veineuse chronique peuvent présenter une maladie artérielle concomitante, ce qui peut compliquer les approches thérapeutiques, telles que le débridement et la compression (41).

3. Les escarres

Les ulcères de pression résultent de l'ischémie des tissus due à une pression directe soutenue et à des forces de cisaillement appliquées sur la peau. La friction et les contraintes de cisaillement provoquent des modifications directes de l'épiderme et du derme ainsi que des ruptures sous-épidermiques de la peau et la charge mécanique entraîne des modifications du contenu en liquide interstitiel, ce qui conduit finalement à la nécrose des tissus. La physiopathologie des escarres inclus également un excès de polynucléaires neutrophiles et de marqueurs inflammatoire au sein des adipocytes sous-jacents (26).

Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, d'infirmité motrice cérébrale, d'hémiplégie, de sclérose en plaques, de paraplégie ou quadriplégie, de la maladie de Parkinson et de spina bifida sont les plus à risques de développer des escarres. Les personnes handicapées de sexe masculin ou de phénotype foncé sont également plus à risque. Les facteurs de risque physiologiques principaux sont : une pathologie rénale associée, une hypoalbuminémie et une inflammation chronique. Les ulcères de la région pelvienne représentaient 82 % des escarres (42).

La classification des ulcères se fait selon la National Pressure Ulcer Advisor Panel (NPUAD) version 2016 (43):

- Escarre de stade 1 : Peau intacte avec une zone localisée d'érythème ne disparaissant pas à la vitropression, qui peut apparaître différemment sur une peau à pigmentation foncée.
- Escarre de stade 2 : Ulcération cutané partielle avec exposition du derme. Le lit de la plaie est viable, rose ou rouge, humide, et peut également se présenter sous la forme d'une cloque intacte ou rompue remplie de liquide séreux. Le tissu adipeux ainsi que les tissus plus profonds ne sont pas visibles. Il n'y a ni fibrine, ni nécrose.
- Escarre de stade 3 : Perte de toute l'épaisseur de la peau avec exposition de l'hypoderme et souvent, un aspect en bourrelet des bords de l'ulcère. De la fibrine et/ou de la nécrose peuvent être visibles. La profondeur des lésions tissulaires varie en fonction de la localisation anatomique. Le fascia, le muscle, le tendon, le ligament, le cartilage ou l'os ne sont pas exposés. Si la fibrine ou la nécrose masque l'étendue de la perte tissulaire, il s'agit d'une lésion par pression non stabilisée.
- Escarre de stade 4 : Perte de la peau et des tissus sous-jacent sur toute l'épaisseur, avec exposition ou palpation directe du fascia, du muscle, du tendon, du ligament, du cartilage ou de l'os en regard de l'ulcère. De la fibrine et/ou de la nécrose peuvent être visibles. Il y a souvent des saignements, un aspect en bourrelets des bords de la plaie et un creusement important. La profondeur varie selon la localisation anatomique. Si la fibrine ou la nécrose masque l'étendue de la perte tissulaire, il s'agit d'une lésion par pression non stabilisée.

4. Les ulcères diabétiques

Jusqu'à 25% des diabétiques développerons un ulcère de pied diabétique au cours de leurs vie. Chez ces patients, les ulcères de pieds diabétiques résultent souvent d'une neuropathie, en particulier d'une neuropathie sensitive, qui multiplie par 7 le risque d'ulcère (41). Cette situation entraîne une pression prolongée et des lésions tissulaires traumatiques répétitives du pied. La neuropathie diabétique résulte de lésions axonales distales et proximales induit par l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie dans les corps cellulaires nerveux. Les neurones sensoriels de la douleur, de la température, des vibrations et de la proprioception, sont les plus sensibles à ces lésions métaboliques. De plus cette neuropathie entraîne une atrophie musculaire ainsi que des anomalies et des déformations anatomiques osseuses qui conduit à une altération du flux sanguin cutané par hyperkératose sur les zones de pressions. En outre, la durée du diabète, l'âge, la gravité de l'hyperglycémie, la coexistence d'une maladie artérielle périphérique et d'une

maladie rénale sont d'autres facteurs de risque importants. Les ulcères de pieds diabétiques surviennent en dessous de la cheville, le plus souvent sur l'avant-pied en raison de déformations orthopédiques telles que l'arthropathie neuropathique et des déficiences motrices qui en résultent (26,41,44).

5. L'angiodermite nécrotique

Le terme d'angiodermite nécrotique est utilisé depuis les années 1960. Ce terme est francophone et dans la littérature internationale, on retrouve les termes : « hypertensive leg ulcer », « hypertensive ischemic leg ulcer », « arteriosclerotic ulcer of Martorell » ou « Matorell's hypertensive leg ulcer ». Tous ces termes décrivent une ulcération nécrotique, sans artérite franche chez des sujet souffrant d'hypertension artérielle (45).

À l'origine, Martorell a décrit les critères suivants :

- ulcère situé sur la face antérolatérale des jambes,
- hypertension artérielle,
- hyperpulsatilité des artères des jambes,
- absence de calcification artérielle,
- absence d'insuffisance veineuse chronique,
- lésions symétriques ou hyperpigmentation suite à une ulcération ancienne des jambes.
- lésions symétriques ou hyperpigmentation résultant d'une ulcération antérieure de l'autre jambe,
- augmentation de la douleur en position horizontale,
- prédilection pour le sexe féminin.(46)

Cliniquement, l'angiodermite nécrotique se présente comme un ulcère superficiel à base nécrotique et aux bords rougeâtres à violets, mais l'ulcère peut être assez profond. Des épisodes variables avec élargissement de l'ulcère peuvent se produire et des lésions satellites peuvent apparaître. Le repos ou l'élévation ne soulagent pas ces ulcères extrêmement douloureux. Cette douleur est un signe clinique important d'angiodermite. L'ulcère est classiquement situé à la face antérolatérale du tiers moyen de la jambe. Les lésions bilatérales et symétriques sont fréquentes. Histologiquement on retrouve une calcification et une hyalinose des artérioles cutanées (47). La cicatrisation de ces ulcères est extrêmement lente et la réponse clinique au traitement standard est généralement faible. L'angiodermite survient principalement chez les femmes âgées de 50 à 70 ans (46).

6. Les ulcères atypiques

Jusqu'à 10% des ulcères de jambes n'entrent pas dans les 3 catégories précitées. Il existe de très nombreuses causes d'ulcères atypiques. On peut citer par exemple des processus inflammatoires (Pyoderma gangrenosum, vascularites, maladie bulleuses auto-immunes), la calciphylaxie, la drépanocytose, les médicaments ou un mécanisme d'origine externe. Il faut évoquer une étiologie atypique lorsqu'un ulcère de jambe se présente dans une localisation anatomique peu commune, a une apparence ou une présentation inhabituelle, ou est réfractaire au traitement standard (41). Enfin, une étiologie tumorale doit toujours être évoquée en cas de plaie chronique (24).

B. Histoire du traitement des plaies

Il y a déjà cinq millénaires que les premières plaies et leurs traitements ont été décrit. Il semble fondamental de connaître les aspects historiques du traitement des plaies, les réussites comme les échecs, afin d'améliorer toujours leur prise en charge actuelle.

Les premières civilisations de Mésopotamie, d'Arabie, d'Égypte et de Grèce ont laissé des traces fascinantes de leur pratique médicale, principalement fondées sur des croyances empiriques et sur la magie : les tablettes d'argile, les documents sanskrits (2000 av. J.-C.), le papyrus Smith (1650 av. J.-C.), le papyrus d'Eber (1550 av. J.-C.) et les écrits d'Homère (800 av. J.-C.) (48).

Durant la première civilisation égyptienne, le traitement des plaies était relativement comparable aux pratiques actuelles. Les plaies qui le pouvaient étaient fermées par suture, et les plaies ouvertes étaient prise en charge par débridement et traitement antibactérien. Les lésions ulcérées étaient pansées avec des figues, fruits contenant de la papaïne, une substance qui s'est avérée capables d'éliminer la fibrine présente sur les plaies. Du vin, du vinaigre et de l'eau chaude étaient utilisés pour nettoyer les plaies. Les propriétés antibactériennes du vin ne sont pas seulement liées à sa teneur en alcool, mais aussi à la présence de malvosides ou d'œnosides, des composés polyphénoliques, qui sont plus efficaces que le phénol dans leur effet antibactérien (1). Après le nettoyage, des poudres sèches composées d'un mélange de métaux (mercure, zinc, argent et cuivre) étaient utilisées pour prévenir l'inflammation. Le cuivre, en raison de sa couleur bleue vive, il était utilisé pour "peindre" les plaies laides. Il est intéressant de noter que la réaction du cuivre avec le vin et le vinaigre entraîne la formation d'un composé antibactérien puissant, l'acétate de cuivre. L'argent était utilisé dans les pansements pour

couvrir les plaies ouvertes. Des bandes de lin imbibées de graisse, de miel, d'huile et de charpie étaient utilisées pour recouvrir la surface de la plaie. On sait désormais que l'utilisation de charpie pour combler la plaie crée un environnement pauvre en oxygène susceptible de stimuler l'angiogenèse (1). Les Égyptiens ont peut-être été les premiers à appliquer le principe de la "cicatrisation humide".

La pratique médicale grecque ressemblait à l'approche égyptienne, à quelques exceptions près. Un changement important dans le traitement des plaies a été introduit par Hippocrate (460 av. J.-C. - 377 av. J.-C.) qui a préconisé le concept de thérapie sèche des plaies pour promouvoir la guérison et a mis l'accent sur l'observation attentive du patient, les pouvoirs de récupération de la nature et une norme élevée de conduite éthique telle que connue dans le serment d'Hippocrate. Un autre changement a été le passage à la promotion du pus au lieu de la prévention de l'inflammation. Hippocrate, commentant la guérison des plaies, a remarqué que "si le pus est blanc et non offensif, la santé suivra", mais que s'il est "saigneux et boueux, la mort est à prévoir". Cependant, c'est au médecin, chirurgien et philosophe grec Galien de Pergame (129-199 après JC) que l'on attribue généralement le concept de "pus louable" dans la première médecine occidentale. Il s'agit pourtant d'un malentendu, car Galien ne croyait pas que le pus était nécessaire à la cicatrisation des plaies. En fait, il préconisait des thérapies médicales rudimentaires visant à assécher les plaies et à réduire la quantité de suppuration. La confusion est probablement née de l'opinion de Galien sur les abcès : il pensait qu'il était important de voir le pus puisque l'absence de drainage pouvait s'avérer fatale (49).
Bien qu'elle ait été plusieurs fois remise en question, la thérapie sèche des plaies et la stimulation de la formation de "pus bonum et laudable" sont restées la thérapie de choix jusqu'au XIXe siècle.

C'est à l'époque romaine que Celsus (25 av. J.-C. - 50 apr. J.-C.) a écrit le premier manuscrit médical fondé sur la science : De Medicina. Il a décrit les quatre signes fondamentaux de l'infection «rubor, calor, dolor, tumor » qui sont encore utilisés aujourd'hui. En outre, Celsus aborde l'importance d'un nettoyage minutieux de la plaie : "Nettoyez la plaie du vieux sang, car celui-ci peut provoquer une infection et se transformer en pus, ce qui empêche la cicatrisation". Malgré ces observations astucieuses, la stratégie du "pus louable" et de la "plaie sèche" n'a pas changé au cours du millénaire suivant (48).

Le débridement des plaies a été réintroduit vers le XVIe siècle. A l'origine enlever une bride, signifiant l'incision d'une plaie. Après le débridement, les plaies étaient traitées avec des

piques en fer chauffées au rouge, nettoyées avec de l'huile bouillante et recouvertes de substances favorisant la suppuration. Ambroise Paré (1509-1590) a condamné le traitement des plaies à l'huile chaude après avoir expérimenté par hasard l'effet positif d'un mélange de jaune d'œuf, d'huile de rose et de térébenthine sur la cicatrisation des plaies (50). Paré a également réinventé la ligature des vaisseaux et, lors de la bataille de Saint-Quentin (1557), il a observé et noté que les asticots infestaient fréquemment les plaies suppurantes, malheureusement, il a fallu attendre 300 ans avant que cette observation ne débouche sur un traitement. Zacharias, un officier médical confédéré pendant la guerre civile américaine (1861-1865) a été le premier médecin occidental à introduire intentionnellement des asticots dans des blessures. Les avantages de la thérapie par les asticots sur les plaies sont triples : débridement des tissus nécrotiques, destruction des microbes et stimulation du tissu de granulation (48). De nombreux ouvrages publiés par Paré fournissent des informations de pointe sur la nutrition, la douleur et le débridement, ainsi que des conseils psychologiques pour les blessés, des idées avancées pour l'époque. C'est à cette époque que le nitrate d'argent a été inventé et utilisé dans le traitement des ulcères cutanés, des factures et des plaies suppurantes.

A partir des 17ème et 18ème siècles, les anatomistes et les scientifiques ont proposé un certain nombre de bonnes idées, mais ils ont été critiqués par leurs confrères.(48)

Au 17ème siècle grâce à l'invention du microscope, Malpighi (1628-1694) a décrit la structure épidermique et Leeuwenhoek (1632-1723) les protozoaires et animalcules, cependant cela n'a pas entrainé d'évolution dans le traitement des plaies. Ce n'est qu'un siècle plus tard que les scientifiques commencent à se concentrer sur un niveau cellulaire plus fondamental. En 1839, Schleiden et Schwann ont formulé la "théorie de la cellule". En 1858, Virchow (1821-1902) a exposé ses idées sur la formation, la prolifération et la régénération des cellules, expliquant que l'inflammation résultait de l'accumulation de globules blancs plutôt que de prétendues néo-humeurs (50). La compréhension de la culture des tissus et des cellules a fait un bond en avant lorsque Carrel (parmi d'autres, dont Harrison, Jolly et Burrows) a introduit la technologie in vitro, en cultivant des tissus et des organes adultes en dehors du corps. Reverdin (1842-1929) a réalisé une percée clinique en plaçant pour la première fois en 1869 de petits îlots de peau greffés sur des plaies, un processus qu'il a appelé "greffe épidermique » (50). Les greffes de peau sont devenues la première forme d'ingénierie tissulaire largement utilisée, passant des autogreffes sur des sujets animaux et humains aux allogreffes de tissus d'une personne à une autre.

À la fin du 19e siècle, les premiers tissus ont été cultivés en utilisant de la peau placée dans un milieu de culture dérivé de l'ascite et conservée à température ambiante jusqu'à ce qu'elle soit transplantée plusieurs jours ou mois plus tard. Les chercheurs pensaient que cela représentait le début des produits commerciaux de traitement des plaies. Cependant, il s'est écoulé encore 100 ans avant que ces idées ne soient développées (48).

À la même époque, un autre groupe de chercheurs s'est davantage intéressé à l'interaction des cellules et des animalcules. Semmelweis (1818-1865), Pasteur (1822-1895) et Koch (1843-1910) ont apporté des preuves de la relation entre les germes et les maladies. Les études de Pasteur sur la contamination du vin et de la bière par des levures en suspension dans l'air ont clairement incité certains chercheurs à reconnaître que ces "maladies" étaient dues à l'invasion de micro-organismes étrangers. En Angleterre, Lister (1827-1912), impressionné par les travaux de Pasteur, a commencé à stériliser systématiquement ses instruments et ses bandages et à pulvériser des solutions de phénol sur son champ opératoire (50). Cette idée lui est venue lorsqu'un ami chimiste lui a expliqué comment il avait résolu le problème des odeurs de putréfaction du système d'eau public de Carlisle, en Écosse, pour le compte du conseil municipal de cette ville. Les taux de mortalité associés aux interventions chirurgicales ont diminué de manière significative, passant de 45 % à 15 %, après l'utilisation de l'acide carbolique en spray dans les salles d'opération. Cependant, Lister s'est heurté à une grande résistance et à des hésitations car le lien entre les micro-organismes et les maladies n'avait pas encore été clairement établi. Dans les années 1880, la technique antiseptique, et la variante allemande de l'asepsie, étaient devenues la méthode standard de traitement des plaies traumatiques et iatrogènes (48,50).

La Première Guerre mondiale, qui s'est principalement déroulée dans les champs fertilisés au fumier de l'Europe du Nord, a créé des plaies sales qui regorgeaient de micro-organismes. Elle a aussi été le premier conflit militaire majeur après que ce soit répandue la théorie des germes et des maladies. La recherche avait permis aux contemporains de mieux comprendre la cicatrisation des plaies. Les études menées par Paul Friedrich à la fin du 19ème siècle ont montré qu'il fallait environ six heures aux germes présents dans une plaie pour passer dans le sang et causer des dommages systémiques, ce qui a fourni la justification théorique des premières interventions chirurgicales. H.M.W. Gray de l'armée britannique et Antoine DePage de l'armée belge ont reconnu l'importance de la détersion rapide et soigneuse de la plaie, retirant tous les corps étrangers et les tissus nécrotiques. En 1917, le débridement est devenu la norme de soins et s'est étendu des blessures des tissus mous à la gestion des traumatismes crâniens et

aux laparotomies exploratoires pour les blessures abdominales (50). Cependant, les chirurgiens ont réalisé que même le débridement le plus complet ne pouvait pas éradiquer tous les germes. L'asepsie étant impossible, ils reviennent à l'antisepsie listerienne en arrosant les plaies de divers produits chimiques. Bien qu'il existait de nombreuses alternatives, mais souvent toxiques (48), le système Carrel-Dakin était le plus courant. Le chirurgien Alexis Carrel, lauréat du prix Nobel, travaillait avec le chimiste Henry Dakin, de l'université Rockefeller, qui inventa un traitement antiseptique consistant en une solution d'hypochlorite de sodium tamponnée à un pH physiologique : la solution de Dakin. Carrel a conçu une série de cathéters fenêtrés pour distribuer uniformément la solution dans le lit de la plaie. Le système Carrel-Dakin a permis de réduire considérablement les taux d'infection, et il est resté la norme de soins pour le traitement des plaies septiques jusqu'à l'arrivée de la pénicilline dans les années 1940. Après la guerre, le personnel médical a tenu compte des recherches in vitro qui indiquaient que bon nombre d'antiseptiques utilisés étaient cytotoxiques pour les cellules humaines et que nombre d'entre eux semblaient avoir un effet négatif sur la cicatrisation des plaies (48,50).

Alors qu'Alexander Fleming a découvert la moisissure pénicilline en 1928, le Prontosil (1934), un sulfamide, a été le premier antibiotique cliniquement pertinent utilisé pour traiter les plaies. Il s'est rapidement avéré efficace contre les streptocoques et les staphylocoques, germes principaux des infections cutanées. Le Prontosil a été très largement utilisé durant la seconde guerre mondiale, mais une étude clinique réalisée en 1943 a montré que ni les sulfamides oraux ni les sulfamides topiques n'affectaient les taux d'infection des plaies, et que les faibles taux d'infection étaient attribuables à la technique chirurgicale. La pénicilline promettait de meilleurs résultats. En 1944, Allen O. Whipple décrit l'utilisation de la pénicilline comme moyen puissant de prévenir l'apparition et la propagation des infections à condition de l'associé à un traitement local chirurgical. Pour cela il citait un essai clinique, hybride moderne de l'observation de Pare et de la logique de Galien, dans lequel la pénicilline associée à la chirurgie était plus susceptible d'éliminer les infections, de réduire la douleur et de conduire à une restauration plus complète de la fonction, une synergie qui reste essentielle aujourd'hui (50).

Au 20ème siècle, le principe de la cicatrisation à sec ou de l'exposition de la plaie à l'air constituait toujours la norme dans la prise en charge des plaies. Peu de progrès ont été réalisés dans ce domaine (à l'exception de l'invention du tulle gras et de la gaze imprégnée de paraffine en 1914) jusqu'aux années 1960. L'étude historique de Winter en 1962 (51) a démontré que les plaies superficielles chez le porc domestique se réépithélialisaient plus rapidement sous des

pansements occlusifs. Le même résultat a été rapporté in vivo chez l'homme un an plus tard (52).

L'amélioration de la prise en charge des plaies est d'abord l'histoire d'une compréhension progressive des mécanismes biologiques impliquées dans la réparation des tissus et des soins externes qui doivent coopérer pour obtenir une guérison efficace. Cette coopération a été définie par le clinicien italien Giorgio Baglivi (1668-1707) comme le cœur de sa doctrine : *"Medicus naturae minister et interpres, quicquid meditetur et faciat, si naturae non obtemperat naturae non imperat*" : Le médecin, qui est un ministre et un interprète de la nature, quoi qu'il pense ou fasse, s'il ne se conforme pas à la nature, ne commande pas à la nature (1). Les principaux processus biologiques, tels que l'angiogenèse, la migration et la prolifération cellulaire, la synthèse des protéines collagènes ou non et le remodelage tissulaire, peuvent être améliorés par les soins médicaux, en particulier chez les patients souffrants de comorbidités ou lorsque la taille de la plaie dépasse les capacités de l'organisme.

Grâce au fort développement de la science des biomatériaux, de la technologie des dispositifs médicaux et de la biotechnologie, de nombreux pansements et traitements innovants ont été mis au point. La capacité d'absorption des exsudats, la protection de la plaie et la prévention de l'invasion bactérienne restent les caractéristiques requises pour un pansement idéal. De plus, la promotion de l'angiogenèse, de la migration et de la prolifération cellulaire et de la synthèse des protéines de la matrice extracellulaire est désormais possible grâce à l'ingénierie tissulaire et aux matériaux bioactifs.

C. Les pansements : rôle et classification

1. Les pansements classiques

Les pansements sont destinés à favoriser la cicatrisation en milieu humide. Des pansements occlusifs ou semi-occlusifs qui favorisent la réépithélialisation et la fermeture de la plaie ont été développés pour les plaies chroniques et aiguës afin de réduire la douleur et le temps de cicatrisation, d'absorber le sang et les fluides tissulaires, et d'être indolores à l'application et au retrait. Il existe donc différentes classes de pansements, et des recommandations officielles ont été développées pour guider leur utilisation en fonction du type de plaie (53).

- **Les alginates** : Ce sont des polymères d'acide alginique. En 1881, Stanford, un chimiste travaillant sur les algues brunes, a découvert l'acide alginique, un nouveau groupe de produits chimiques dérivés des algues. Les alginates ont été

conçus pour absorber l'exsudat et apporter du calcium à la zone de la plaie. Lorsque les alginates entrent en contact avec l'exsudat de la plaie, ils forment un gel biocompatible qui fournit un environnement de guérison humide. Les alginates ont également des propriétés hémostatiques. Ils existent sous forme de compresses ou de mèches. Ils sont plutôt recommandés pour favoriser la détersion des plaies chroniques en traitement séquentiels (48,53).

- **Les hydrofibres /fibre de carboxyméthylcellulose (CMC)** : ces pansements sont composés majoritairement de fibres non tissées de CMC pure. En contact avec les exsudats de la plaie, la CMC forme un gel cohésif absorbant. Ils existent sous forme de compresses ou de mèches. Ils sont plutôt recommandés pour les plaies aigues (53).
- **Hydrocellulaires** : Ce sont des polymères absorbants, principalement de la mousse de polyuréthane, qui existent sous forme de plaques adhésives ou non, de formes anatomiques ou de formes adaptées au remplissage des plaies cavitaires. Ces pansements seront plutôt utilisés pour des plaies aigues ou pendant la phase de bourgeonnement des plaies chroniques (53).
- **Hydrocolloïdes** : Ces pansements sont faits de polymères absorbants. Ils existent sous forme de plaques adhésives, de poudres ou de pâtes (53). Les hydrocolloïdes ont été introduits dans la pratique clinique dans les années 1980, ils étaient initialement fabriqués pour la conservation des fruits, afin de réduir la perte d'humidité et d'empêcher que les fruits ne s'abiment. L'utilisation de ces pansements est possible pendant toutes les phases de cicatrisation des plaies chroniques (53).
- **Hydrogels** : Ce sont des formulations amorphes d'eau, de polymères et d'autres ingrédients. Ils sont conçus pour apporter de l'humidité à une plaie sèche. Ils existent sous forme de plaques, de compresses imprégnées ou de gels. Ces pansements seront plutôt utilisés pour favoriser la détersion des plaies chroniques (48,53).
- **Pansements vaselinés** : Il s'agit d'un support tissé imprégné ou enduit de vaseline. Ces pansements ont tendance à sécher au fils du temps et leur retrait peut être douloureux. De plus, les bourgeons cutanés peuvent s'insinuer dans le tissage et être arrachés lors du retrait du pansement. Ces pansements sont utilisés largement et inscrit sur la liste des produit et prestation remboursable malgré l'absence de données de haut niveau de preuve démontrant leur efficacité. Ils

sont utilisable pendant la phase de bourgeonnement des plaies aigues ou chronique, sous réserve des inconvénients décrits (53).

- **Interfaces** : Les interfaces sont composées d'une trame enduite de polymères, par exemple du gel de silicone. Ils ont l'avantage de conserver leur faible adhérence durant toute leur utilisation, permettant un retrait le plus indolore possible. Les interfaces sont utilisables pendant les phases de bourgeonnement et d'épidémisation des plaie aigues et chroniques (53).

2. Les pansements techniques

Les pansements classiques sont conçus pour favoriser un milieu humide favorable à la cicatrisation. Cependant, du fait des nombreux facteurs de retard à la cicatrisation, il peut être bénéfique d'ajouter à la structure des pansements des substance bioactives visant à améliorer la cicatrisation.

a) Pansement au charbon actif

Les pansements au charbon actif se présentent sous la forme de compresses ou de plaques contenant plusieurs couches de charbon dont le but est d'absorber les mauvaises odeurs de la plaie notamment d'origine carcinomateuse afin d'améliorer le confort du patient et du personnel de soin. Les pansements au charbon actif peuvent être utilisés comme des pansements primaires ou secondaires (53).

b) Pansement pro-cicatrisant

(1) Pansement à l'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique est un composant majeur de la matrice extracellulaire. Ses propriétés d'absorption de l'humidité et de viscoélasticité en font un composé clé de la cicatrisation. Il soutient l'inflammation précoce et la formation du tissu de granulation, facilite la migration cellulaire et la réépithélialisation, en piégeant des radicaux libres, et en favorisant la prolifération et la migration des kératinocytes. Même si la HAS recommande leur utilisation, l'analyse de la littérature présente des résultats mitigé sur leur efficacité et leur tolérance (54,55).

(2) Pansement au facteur nano-oligosaccharides (TLC-NOSF)

Le facteur nano oligosaccharide (TLC-NOSF) est une matrice lipidocolloïde contenant un sel de potassium d'octasulfate de saccharose. Le TLC-NOSF est connu pour ses nombreuses activités biologiques, telles que l'inhibition des métalloprotéases matricielles, l'interaction avec les facteurs de croissance et la restauration des fonctions biologiques des plaies chroniques. (56,57) Les propriétés d'amélioration de la cicatrisation des pansements TLC-NOSF ont été établies dans la gestion des plaies chroniques dans des études cliniques de haute qualité avec un faible risque de biais, tandis que leur rapport coût-efficacité a été démontré dans différentes perspectives économiques de santé (56–58). Les pansements Urgostart© sont recommandés depuis 2019 dans la prise en charge des plaies chroniques non infectées (57).

c) Pansement antimicrobien

Il semble à ce stade important de rappeler que la présence de bactéries sur une plaie, qu'elle soit chronique ou non, est systématique. Il n'y a pas de définition microbiologique d'infection d'une plaie : le seuil de 10^5 CFU/g est classiquement retenu, mais il n'y a pas de corrélation entre ce seuil et la présence d'une infection ou d'un retard de cicatrisation. La réalisation systématique d'un prélèvement bactériologique d'une plaie chronique n'est pas recommandée. En cas de plaie chronique avec suppuration franche ou abcédation, le prélèvement bactériologique du pus est recommandé avant toute antibiothérapie. En cas de plaie chronique non suppurée pour laquelle une infection est suspectée, il est recommandé de ne pas pratiquer d'examens complémentaires, en particulier, pas de prélèvement bactériologique de la plaie, et de demander un avis spécialisé (39).

(1) Les pansements aux antibiotiques

De nombreuses classes médicamenteuses ont été étudiées dans différentes sortent de pansements primaires. On peut citer comme classe d'antibiotiques des Betalactamines, des Aminoglycosides, des Quinolones, des Sulphonamides, des Tétracyclines et la Vancomycine. Cependant, la mauvaise utilisation des antibiotiques est responsable de résistances bactériennes délétère pour l'écologie générale. Nous avons également vu que les antibiotiques diffusent mal dans le biofilm des plaies chroniques (59).

(2) Les pansements à l'argent

Les pansements à l'argent utilisent les propriétés antibactériennes de l'argent sous différentes formes physico-chimique tels que l'argent métal, les sels d'argents ou la sulfadiazine argentique. Les supports sont variées pour s'adapter aux différentes caractéristiques de plaies à risque de s'infecter ou infectées, et sont parfois associé à du charbon (53).

(3) Le miel

Le miel est considéré depuis les temps anciens comme un agent de guérison naturel. En raison de son activité antimicrobienne et de sa capacité à assurer la nutrition topique de la plaie, à débrider, à minimiser l'inflammation et à stimuler l'angiogenèse, la granulation, la contraction de la plaie et l'épithélialisation, le miel a été incorporé dans des pansements. L'activité antimicrobienne du miel a été attribuée à son pH acide, à sa faible teneur en eau (<20%) et à la présence de substances antimicrobiennes telles que le peroxyde d'hydrogène, le peptide antimicrobien défensine-1 de l'abeille, les flavonoïdes et les acides phénoliques (59). Actuellement, divers traitements des plaies sont disponibles dans le commerce sous forme de tubes, de pansements imprégnés ou associé à des alginates (48).

D. Les autres outils de la cicatrisation

1. Versajet

Un élément essentiel du traitement efficace des plaies chroniques est le débridement des tissus nécrotiques, l'élimination de la charge bactérienne, du biofilm et des cellules sénescentes. Cela crée un environnement optimal dans le lit de la plaie, ce qui facilite la progression naturelle de la cicatrisation. Le débridement chirurgical présente les inconvénients d'êtres parfois long et à risque d'endommager les tissus sains sous-jacents (60,61). Le système d'hydrochirurgie VERSAJET permet un débridement précis des seuls tissus nécrotiques ou fibrineux, tout en respectant les structures saines sous-jacentes. Il utilise un jet d'eau à haute pression pour créer un effet Venturi, capable de désagréger et, en même temps, d'aspirer les tissus fibrino-nécrotiques. Un mince jet de sérum physiologique stérile est accéléré à grande vitesse et forcé sous haute pression dans une pièce à main angulaire, stérile et jetable. Le flux salin traverse une ouverture à l'extrémité de la pièce à main et est dirigé vers l'arrière, où il est immédiatement aspiré dans le tube collecteur. Cela crée un effet Venturi localisé qui permet d'exciser et d'aspirer les tissus cibles dans le même temps. Plus la fenêtre opératoire maintenue parallèle à

la surface de la plaie est grande, plus l'excision des tissus est agressive. Lorsque l'ouverture est maintenue plus obliquement, on obtient un effet d'aspiration plus doux (60–62).
La plupart des auteurs s'accorde à dire que le Versajet est bien toléré sur le plan douloureux et qu'il provoque moins de saignements du lit de la plaie (60,62,63), qu'il réduit le temps nécessaire au débridement d'une plaie (60,62,64,65), qu'il diminue la charge bactérienne de la plaie (61,64) et qu'il permet une détersion efficace et sélective de la plaie la rendant prête à recevoir une greffe de peau (62,64,65). Le Versajet a été étudié dans les plaies aigues, les ulcères de plaies diabétiques (62) et les ulcères veineux (64,65).

2. VAC thérapie

Les Égyptiens et les Romains de l'Antiquité aspiraient déjà les plaies afin d'en extraire les poisons et les mauvaises humeurs (50). La thérapie par pression négative (TPN) telle que nous la connaissons aujourd'hui a vu le jour en URSS dans les années 1980. Une pression de -75mmHg à -80 mmHg associée à une détersion agressive a été utilisée pour réduire l'infection de plaies purulentes. En 1989, Chariker et ses confrères ont traité des plaies par un pansement constitué d'une gaze humide d'un drain plat placé sur la gaze et recouvert d'un pansement occlusif. Le drain était relié à une ligne de vide avec une pression continue d'environ -60 mm Hg à -80 mm Hg. Cette méthode était connue sous le nom de technique de Chariker-Jeter. Au début des années 1990, le drainage par aspiration à l'aide de tubes de drainage de Redon associés à des pansements en mousse comme interface a été proposé comme nouveau concept thérapeutique pour obtenir la cicatrisation des plaies. En 1993, un dispositif de fermeture assistée par le vide (-125mmHg) est disponible dans le commerce : le V.A.C.® Therapy System, 3M Health Care. Il existe maintenant divers modèle dans plusieurs laboratoires, utilisant le même principe, avec des interfaces pouvant varier (mousse de polyuréthane, d'alcool polyvinylique, gaze) (48).
Par effet aspiratif, la TPN élimine l'exsudat de la plaie, modifie l'environnement bactérien et gère indirectement le micro et le macro-environnement de la plaie en abaissant les niveaux élevés de cytokines inflammatoires et de bactéries qui potentialisent le cycle inflammatoire. De plus cela augmentant la perfusion locale et donc l'oxygénation. La déformation cellulaire associée à l'aspiration contribue aux réponses biologiques, y compris la division cellulaire et la migration des kératinocytes. Les fibroblastes qui synthétisent et remodèlent le collagène, le TNFa, les métalloprotéinases matricielles et les facteurs de croissance sont également connus pour répondre aux signaux mécaniques tels que la tension, la compression et le cisaillement.

De plus, si le pansement pour TPN est correctement appliqué, il soutient les bords de la plaie et favorise sa contraction. Comparée aux pansements standard, la TPN est associée à une amélioration du tissu de granulation, à une diminution du temps de cicatrisation et à une réduction du coût global du traitement (66).

Deux types de TPN sont actuellement disponibles : traditionnelle et à usage unique. Les avantages de la thérapie par pression négative à usage unique sont qu'elle n'a pas de boîte, qu'elle peut être transportée. Il a été démontré qu'elle améliore les résultats de la cicatrisation des plaies à 12 semaines et qu'elle est plus rentable que la thérapie par pression négative traditionnelle, ce qui en fait le choix idéal pour le traitement des plaies chroniques en ambulatoire (41).

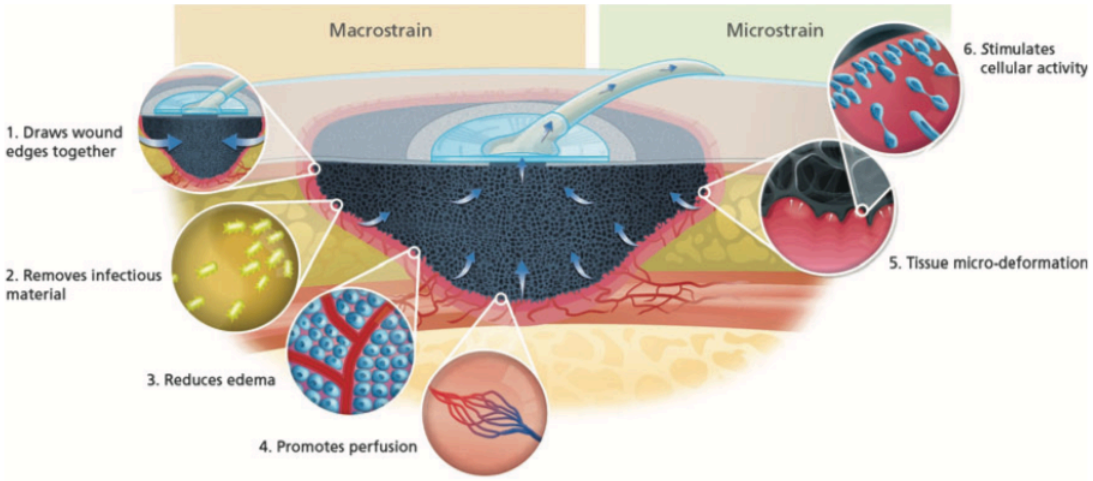

Figure 1: Illustration des effets de la TPN (67)

3. La greffe de peau

Les greffes de peau, mince en pastilles ou en filet, ou totale, peuvent être utilisées pour traiter des plaies de grande taille ou ayant un retard à la cicatrisation. La greffe est aussi une méthode antalgique pour les ulcères douloureux, quel que soit leur nature (68). Ces procédures consistent à prélever de l'épiderme et une partie du derme sur un site donneur, en général sur la cuisse, et à les transférer sur le lit de la plaie, préalablement préparé par une détersion adaptée, avec un tissu de granulation de bonne qualité. La peau peut être prélevée en pastilles, au bistouri froid ou au punch, ou à l'aide d'un Dermatome. Pour son transfert, la peau totale peut être posée telle quelle ou bien préparée en filet, afin de couvrir une zone plus large que la zone donneuse. Les greffes de peau mince ou totale ont l'inconvénient de crée une plaie au niveau du site donneur, mais en général le site donneur guérit relativement vite (41).

Une technique plus récente de greffe de peau épidermique permet de prélever des greffons épidermiques sans avoir recours à l'anesthésie ou à un chirurgien qualifié, ce qui la rend plus rentable. Il existe plusieurs techniques de prélèvement, comme par exemple le CelluTome, qui permet de prélever des micro-greffes d'épiderme, sans anesthésie, et en ambulatoire. En combinant pression négative (-400 mmHg à -500mmHg) et chaleur (40°C), ce dispositif produit un réseau de vésicules épidermiques en 30-50 minutes, fournissant des kératinocytes autologues pour la greffe. Les microdomes sont formés au niveau de la couche de la lamina lucida de la jonction dermo-épidermique. Les plaies épidermiques ont l'avantage de guérir rapidement et sans cicatrice (69). Après greffe épidermique, il n'y a pas eu de différence significative en termes de temps de cicatrisation entre les plaies aiguës et chroniques. L'étiologie de la plaie et le site anatomique n'ont pas non plus eu d'impact significatif sur le temps de cicatrisation (69).

Des études moléculaires de la greffe d'épiderme ont montré que les micro-greffes d'épiderme formées à la jonction dermo-épidermique sécrètent divers facteurs de croissance essentiels à la cicatrisation des plaies, notamment le facteur de croissance dérivé des plaquettes, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), facteur de croissance épidermique (EGF) et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes encourageant ainsi le lit de la plaie à se régénérer et initiant la migration des kératinocytes depuis les bords de la plaie. Les kératinocytes en migration déposent également divers composants de la matrice extracellulaire, tels que la laminine, la fibronectine et le collagène de type IV (70). On peut dire que les greffons épidermiques agissent davantage comme une peau bio-ingéniée, en stimulant le processus endogène de cicatrisation (70,71).

4. Substitut cutané

En 1998, la première peau issue de l'ingénierie tissulaire, un produit bicouche composée de kératinocytes et de fibroblastes humains en arrêt de croissance, et de collagène bovin de type I a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA). Aucune comparaison n'a été faite entre l'utilisation de greffes de peau issues de l'ingénierie tissulaire et de greffes de peau autologues. Des recherches récentes ont examiné les cellules épidermiques génétiquement modifiées qui peuvent être utilisées pour créer des substituts de peau tridimensionnels qui, une fois transplantés, peuvent agir comme des "bioréacteurs" in vivo pour l'administration locale ou systémique de protéines thérapeutiques (41,48).

Les substituts cutanés sont classés selon différents critères : la cellularité, la conformation, la région remplacée, les matériaux utilisés et le caractère temporaire ou permanent du remplacement. Le choix entre cellulaire et acellulaire est généralement considéré comme un facteur important car il détermine souvent la complexité de la fabrication du produit. La conformation fait référence aux greffons monocouches ou bicouches. La région remplacée indique si le produit sera utilisé pour remplacer l'épiderme, le derme ou les deux, les greffes bicouches étant généralement utilisées pour le remplacement d'une combinaison d'épiderme et de derme. Les matériaux sont soit naturels (par exemple, cadavériques, membrane amniotique, collagène porcin), soit synthétiques, soit les deux. La permanence n'a pas beaucoup d'importance car tous les produits ont maintenant des composants temporaires et ne contiennent pas de composants permanents non biodégradables. Les greffes de peau acellulaire fournissent un support pour la cicatrisation des plaies, tandis que les greffes de peau cellulaire sont composées de cellules viables contribuant au remplacement des tissus perdus. La plupart des produits issus de la bio-ingénierie actuellement disponibles sont acellulaires et proviennent de diverses sources, notamment le cadavre, la membrane amniotique et le collagène porcin ou bovin. De nombreux obstacles doivent être surmontés lors du développement d'un produit cellulaire, l'un des plus importants étant l'antigénicité. Afin de résoudre ce problème, la membrane amniotique et le prépuce néonatal ont été utilisés comme sources de cellules, qui sont ensuite placées sur une matrice bioabsorbable. Ces produits contiennent ou produisent des facteurs de croissance et stimulent la prolifération cellulaire dans le lit de la plaie pour favoriser la cicatrisation. L'utilisation des produits cellulaires est limitée par leur coût élevé et leur courte durée de conservation. La plupart d'entre eux nécessitent plusieurs applications pour obtenir une cicatrisation adéquate, ce qui limite également leur utilisation.(72)

5. Cellules souches

Des cellules souches (fibroblastes et kératinocytes) allogéniques cryopréservés, en arrêt de croissance ont été utilisé pour traiter des ulcères de jambes. Ces cellules ont été appliquées sur la plaie à l'aide d'un spray de fibrine. Ces cellules apportent des facteurs de croissance essentiels, notamment le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, le facteur de croissance des fibroblastes, le facteur de croissance des kératinocytes (73).

Plus récemment, l'équipe du Pr J. Mcheik à Poitiers a décrit une méthode utilisant des kératinocytes autologues isolés par digestion enzymatique, à partir de prépuce d'enfant qui souffraient de brulures. Cette procédure permet la cicatrisation rapide, de larges brulures, sans

morbidité due au site donneur. Ce traitement est utilisable en routine, directement au bloc opératoire où se fait la préparation du lit de la plaie. La circoncision sera réalisable dans les 12h précédant la greffe des cellules souches. De plus cette technique permet de récolter et de greffer l'ensemble de la population de cellules épithéliales, y compris les mélanocytes pour un résultat pigmentaire satisfaisant comparé aux greffes de peau (74,75).

6. Oxygénothérapie hyperbare

L'oxygénothérapie hyperbare consiste à exposer le corps à 100 % d'oxygène à haute pression (2,0-2,4 Atmosphère). En Europe, il existe plusieurs indications reconnues pour l'oxygénothérapie hyperbare, notamment l'ostéoradionécrose de la mandibule, les lésions radiques retardées, les greffes de peau altérées et les lésions du pied diabétique. La thérapie est généralement appliquée quotidiennement pendant plusieurs semaines et peut être réalisée dans des chambres monoplaces ou multiplaces (76).

Il a été démontré que l'oxygénothérapie hyperbare augmente l'apport d'oxygène aux plaies, améliore l'activité des leucocytes, favorise l'angiogenèse et soutien l'ostéogenèse. Les principaux risques de l'oxygénothérapie hyperbare sont l'hypoglycémie, la toxicité de l'oxygène, le barotraumatisme des oreilles ou des poumons, et une possible aggravation de la cataracte sénile (41). Cependant, les essais cliniques ne montrent pas de résultats aussi concluants, les preuves actuellement disponibles suggèrent que l'oxygénothérapie hyperbare n'accélère pas la guérison des plaies et ne prévient pas les amputations majeures ou mineures chez les patients souffrant d'ulcère de pied diabétique sans artériopathie distale (76). Des études supplémentaires randomisées contre placebo sont nécessaires pour déterminer l'efficacité réelle de l'oxygénothérapie hyperbare et son mécanisme d'action pour différents types de plaies (77).

7. Ultrasons

Les ultrasons de 40 kHz ont été évalué dans le traitement des ulcères de pieds diabétiques et cette thérapie par ultrasons a produit une amélioration significative de la proportion de plaies guéries et du temps nécessaire à la guérison, sans effets indésirables significatifs. L'un des principaux mécanismes d'action des ultrasons est la cavitation. Cela consiste à produire et à faire vibrer des bulles de taille micrométrique dans les fluides des tissus. Lorsque les bulles s'accumulent et se condensent, elles sont comprimées, le mouvement et la compression des bulles peuvent provoquer des changements dans les activités cellulaires des tissus soumis aux ultrasons. De plus, le mouvement des fluides le long des limites acoustiques

suite à l'onde de pression mécanique associée au faisceau ultrasonore, appelé microstreaming désigne le développement de cavités microscopiques créées par la formation de microbulles. La combinaison de la cavitation et du microstreaming fournit une énergie mécanique capable de modifier l'activité de la membrane cellulaire et de stimuler des voies de transduction de signaux impliqués dans la cicatrisation. Ainsi, l'adhésion leucocytaire, la production de facteurs de croissance, la production de collagène, l'augmentation de l'angiogenèse, l'augmentation de la réactivité des macrophages, l'augmentation de la fibrinolyse seraient stimulées par les ultrasons (78).

8. Électrothérapies

De multiples utilisation de courants électriques sont utilisés pour le traitement des plaies chroniques. Cette partie abordera de manières large l'utilisation des courants électriques, la troisième partie de ce travail portera plus en détails sur l'électrostimulation et son rationnel physiopathologique.

Une des utilisations de courant électrique est un dispositif de stimulation électrique neuromusculaire : des électrodes auto-adhérentes sont appliquées sur la face postéro-latérale du genou afin d'appliquer un stimulus transdermique au nerf péronier commun. Cette stimulation provoque une contraction musculaire isométrique intermittente (1 Hz) engageant les muscles antérieurs et latéraux de la jambe, sans affecter le mouvement normal du membre. Il a été démontré que cette contraction musculaire intermittente augmente le flux veineux, artériel et microcirculatoire dans le membre inférieur et le dispositif a été utilisé avec succès pour le traitement des plaies chroniques de diverses étiologies (79).

La stimulation par micro-courant sans fils (WMCS : Wireless Micro Current Stimulation) est une alternative sans contact à l'électrostimulation par électrodes. La WMCS utilise la capacité de transport de courant de l'air chargé, basée sur la capacité des molécules d'azote (N_2) et/ou d'oxygène (O_2) à accepter ou à donner des électrons, afin de distribuer des courants et des tensions dans les tissus, de manière comparable à la méthode de l'électrostimulation par électrodes. Cela permet de traiter les plaies chroniques, en s'affranchissant des effets secondaires éventuels du contact avec le pansement (80).

La thérapie par champ électromagnétique pulsé, est l'application d'un champ magnétique à des fins thérapeutiques, délivré à l'aide d'un accessoire fixé à l'appareil à micro courant. Elle agit en générant un champ électromagnétique qui stimule les processus électriques et chimiques internes en pénétrant dans la cellule et en stimulant le métabolisme cellulaire. La

présence de la force magnétique va réorganiser les ions des cellules endommagées, éliminant l'excès de liquide à l'intérieur de la cellule. Ces champs électromagnétiques améliorent la circulation, accélèrent la régénération des tissus, réduit l'inflammation, régule le système nerveux, soulage la douleur et réduit la durée de cicatrisation des plaies (81).

E. Les soins infirmiers

Le traitement actuel des plaies fait une large place aux infirmiers. Bien que les infirmiers aient été impliqués dans le traitement des plaies depuis la naissance de la profession sous la direction de Florence Nightingale dans les années 1850, les soins infirmiers dédiés au traitement des plaies sont nés vers la fin des années 1950 à la Cleveland Clinic. Il s'y est développé, sous l'impulsion d'un chirurgien digestif et d'une ancienne patiente, des soins infirmiers spécialisés pour répondre aux besoins de la population souffrant de dérivations intestinales et urinaires. Au fur et à mesure que les besoins des patients augmentaient, l'organisation a élargi sa perspective et est devenue en 1968 ce qui est maintenant connu sous le nom de la Wound Ostomy and Continence Nurses (WOCN) Society, avec pour mission de promouvoir les opportunités éducatives, cliniques et de recherche pour améliorer la pratique et guider la prestation de soins de santé spécialisés aux personnes souffrant de plaies, de stomies et de problèmes de continence. Après 50 ans, il s'agit de la plus ancienne société de soins des plaies et la certification WOCN Board est considérée comme la référence en matière de soins des plaies (82). Peu d'études comparent directement les taux de cicatrisation des plaies traitées par des médecins, des infirmiers spécialement formés et des infirmiers courants, mais la littérature existante suggère un certain bénéfice clinique à l'implication d'infirmiers formés aux soins des plaies (82–84). Les plaies chroniques des membres inférieurs sont multifactorielles et leurs traitements évoluent vers une prise en charge complexe et multimodale (85). Les soins infirmiers sont mis au défi de répondre à cette complexité par une spécialisation accrue ainsi que par la délégation de la responsabilité des médecins à d'autres membres de l'équipe de soins de santé (50). L'infirmier en pratique avancée certifié en matière de plaies possède la combinaison idéale de compétences permettant d'améliorer la collaboration avec l'équipe chargée des plaies et d'obtenir les meilleurs résultats pour les patients, que ce soit à l'hôpital ou au domicile des patients (82,83,86).

F. L’avenir du traitement des plaies

1. La peau artificielle

Ces derniers temps, des progrès remarquables ont été réalisés dans le domaine de l'ingénierie des tissus cutanés afin de mettre au point des greffes de peau très similaires aux tissus naturels, et ainsi s’affranchir du problème de limitation des tissu donneurs. Cependant, le principal obstacle à une greffe réussie est l'incorporation d'un système vasculaire fonctionnel. Le développement d'un greffon pré-vascularisé favorise l'intégration avec la vascularisation de l'hôte et améliore le taux de viabilité de la construction cutanée, ce qui permet d'obtenir un taux de réussite plus élevé de l’implantation. La technologie de la bio-impression 3D utilise une encre biologique, un hydrogel composé de plusieurs matériaux, allant des biomatériaux synthétiques et des biomatériaux naturels (agarose, gélatine et alginate) pour imprimer une variété de structures qui favorisent la vascularisation, dans des modèles in vitro. Pendant le processus de bio-impression, les biomatériaux compatibles avec les cellules vont se réticuler pour former une construction creuse stable, fournissant un support mécanique aux cellules. La construction cutanée peut ensuite mûrir en présence de facteurs de croissance et de cytokines qui favorisent la prolifération cellulaire et le développement vasculaire. Récemment, des rapports ont fait état de la fabrication réussie de constructions cutanées présentant des propriétés biologiques similaires à celles de la peau native par impression 3D.
Des études supplémentaires doivent être menées pour déterminer le choix des matériaux de support qui répondent aux exigences de biocompatibilité et de biodégradabilité (87).

2. Les bactériophages

L'élimination complète des biofilms est l'un des principaux obstacles à la guérison des plaies chroniques. Les biofilms sont des structures complexes encore mal comprises, qui correspondent à une communauté organisée de micro-organismes intégrés dans une matrice. De nouvelles thérapies sont en cours de développement pour prévenir et contrôler les infections liées aux biofilms. Une des techniques les plus intrigantes est la phagothérapie. Les bactériophages sont des prédateurs naturels des bactéries et des études ont montré que les phages peuvent infecter et lyser les cellules présentes dans les biofilms d'espèces mono et polymicrobiennes. Si la proximité des bactéries dans un biofilm pourrait favoriser la contamination par les phages, la structure de la matrice et l’état de latence métaboliques des bactéries pourrait au contraire constituer un obstacle à l'infection par les phages. Des stratégies

de traitement combiné incluant débridement mécaniques, utilisation d'enzymes lytiques, antibiotiques et antiseptiques associés aux bactériophages sont en cours d'étude (29).

3. Nanoparticules

Les nanoparticules sont actuellement au centre de nombreuses recherches, principalement en raison de leur activité antimicrobienne intrinsèque, de leur fort potentiel anti-biofilm et de leur toxicité relativement faible pour l'hôte. Dans le cas des plaies chroniques, les recherches visent à optimiser les nanomatériaux à effet bactéricide, afin de surmonter le problème de résistance accrue des bactéries aux antibiotiques. Ces nanomatériaux sont capables d'inhiber ou de déstructurer le biofilm responsable du retard de cicatrisation de la plaie chronique tout en conservant les avantages liés aux nanosystèmes. De plus les nanoparticules sont connues pour améliorer la biodisponibilité ainsi que la stabilité physique et chimique d'actifs, pour réduire les effets indésirables et libérer des agents actifs de manière contrôlée. De nombreux travaux ont été réalisés afin de développer des systèmes à libération contrôlée consistant à encapsuler des nanoparticules chargées d'antibiotiques dans divers pansements capables de stimuler d'avantage la cicatrisation et libérer un ou des principes actifs tout au long de l'application (59,87,88).

IV. L'électrostimulation

A. Histoire de l'électricité médicale

Des utilisations thérapeutiques empiriques de l'électricité ont été rapportées bien avant sa découverte à la fin du XVIII^{ème} siècle. Ainsi les Égyptiens utilisait des pierres d'ambre et de magnétite pour soigner les migraines et les douleurs articulaires. Le culte d'Asclépios dans la Grèce antique conduisait ses fidèles près de chutes d'eau, dont l'effet ionisant et pulvérisant était considéré comme améliorant à la fois l'humeur et la santé des patients. En 420 avant J.-C., Hippocrate prescrivait des électrochocs de torpille noire pour l'analgésie, tandis que les Égyptiens utilisaient le poisson-chat du Nil. De plus, au XVII^{ème} siècle, les médecins utilisaient des feuilles d'or pour traiter les lésions de la variole, la croyance populaire était que l'or, le métal noble, exerçait la fonction thérapeutique, mais il pourrait s'agir davantage d'une question de charge que de métal. Le résultat revigorant de l'énergie électrique est stéréotypé par le mythe de Frankenstein, où les parties mortes de cadavres étaient assemblées en un corps complet, ramené à la vie par la force des éclairs. Les courants ont été utilisés avec succès au XIX^{ème}

siècle par les médecins pour traiter les fractures et les troubles psychiques, introduisant ce qu'on appelle aujourd'hui l'électrostimulation, c'est-à-dire l'utilisation de l'électricité pour provoquer des résultats physiologiques. Quatre générations d''électrostimulation ont été développées des deux côtés de l'Atlantique et utilisées pendant les 160 années, entre 1740 et 1900, de l'âge d'or de l'électrostimulation. En commençant par le Franklinisme de B. Franklin qui utilisait l'électricité statique développée par la friction pour délivrer des chocs dans les années 1750, le Galvanisme des années 1800 utilisait des courants continus (DC), pour être supplanté par le Faradisme de 1832 où des courants pulsés (PC) ou alternatifs (AC) étaient utilisés, pour culminer avec l'Arsonvalisilation de 1888 où des courants à haute fréquence étaient utilisés. Mais après le tournant du XX^{ème} siècle, en raison d'un certain nombre de cas qui auraient pu être qualifiés aujourd'hui de simples "mauvaises pratiques", la Fondation Carnage a formé une commission chargée d'examiner les données et les résultats pertinents, qui, en 1910, a tout simplement imposé l'abandon de cette pratique, laissant les médicaments comme la seule option non chirurgicale de l'époque (89).

B. Principe de l'électrostimulation

1. Potentiel transépithéliale

La recherche scientifique fondamentale a montré que dans les organismes vivants, les courants électriques endogènes jouent un rôle essentiel dans la régulation de plusieurs processus physiologiques, y compris la cicatrisation des plaies. Plusieurs phénomènes électriques mesurables sont bien connus comme les potentiels d'action dans le système neuromusculaire, le positionnement des protéines dans le tissu conjonctif, l'électroencéphalogramme, l'électrocardiogramme et l'électrorétinogramme (90). Sur la base des connaissances d'un courant électriques cutané continu chez des animaux (mammifères et amphibiens) et des travaux cliniques sur l'amélioration de la cicatrisation de plaies humaines soumises à une stimulation électrique par l'équipe de Wheeler en 1971, Foulds et Baker ont mesuré la tension transcutanée chez des personnes saines en 1983. Les résultats montraient des tensions de "batterie cutanée" comparables à celles des animaux. Aucune corrélation n'a été trouvée entre la tension de la batterie cutanée et l'âge ou le sexe dans le groupe étudié, par contre il existait des variations de potentiel en fonction des localisation anatomique, en rapport avec l'épaisseur de la peau d'après les auteurs (91).

C'est en 2012 grâce à un modèle de peau issue de l'ingénierie tissulaire, qu'a été décrit précisément le potentiel transépithéliale (92). Il existe une distribution inégale des ions sodium

(Na^+), à travers la peau, ce qui engendre une différence de potentiel variant de 10 à 60 mV (92). Le transport différentiel favorise un gradient ionique avec une concentration en ions plus importante dans la couche basale de l'épiderme que dans les couches supérieures engendrant cette différence électrique. Ce transport est réalisé par les canaux sodiques situés au pôle supérieur des cellules épidermiques et par les pompes Na^+/K^+ATPase localisées à la base de la cellule. Du point de vue cellulaire, les ions Na^+ entrent dans les cellules par les canaux sodiques et sont ensuite excrétés par les pompes Na^+/K^+ ATPase pour contribuer au maintien d'un faible niveau sodique dans la cellule (92).

2. Plaie et champ électrique endogène

La présence d'une blessure cutanée vient perturber le potentiel transépithéliale et une fuite d'ions se produit à travers les cellules ou les couches cellulaires blessées. Cela établit un gradient de tension latéralement orienté vers le centre de la plaie appelé courant endogène. Les flux ioniques asymétriques des ions mobiles chargés génèrent le potentiel électrique endogène dont les ions Na^+, Cl^-, K^+ et Ca^{2+} sont les principaux composants (93). Les ions positifs vont se déplacer de la peau intacte vers les bords de la plaie, puis retourner vers l'épiderme normal, formant ainsi une boucle. Les cellules de la partie intacte vont ensuite poursuivre le transport des ions vers la couche basale de l'épiderme pour maintenir le potentiel transépithélial. L'intensité du champ électrique diminue progressivement au fil du temps jusqu'à ce que la plaie soit recouverte de cellules épithéliales (81,92).

Ce champ électrique va assurer la migration, l'orientation, la prolifération des différentes cellules : cellules épithéliales, fibroblastes et cellules endothéliales. Ces cellules par le biais de synthèses protéiques vont permettre la cicatrisation. Plusieurs types de cellules présentent une migration directionnelle dans un champ électrique, un phénomène appelé électrotaxie ou galvanotaxie. Il a été démontré que les champs électriques appliqués affectent la migration et la prolifération des cellules, ainsi que l'orientation de la division cellulaire, aussi bien dans les cellules individuelles que dans les couches cellulaires. Les cellules épithéliales migrent de manière directionnelle vers le pôle positifs dans un champ électrique alors que les fibroblastes migrent vers le pôle négatif. L'effet des champs électriques sur les cellules des plaies ne se limite pas aux signaux de migration cellulaire. Il existe des preuves de réponses régénératives des cellules souches déclenchées par les champs électrique. Les champs électriques affectent la différenciation des cellules souches, cependant les mécanismes biophysiques par lesquels les cellules souches détectent, interprètent et transforment les signaux électriques en signaux

biochimiques et biologiques sont mal élucidés. Dans le cas où le courant endogène est interrompu, par exemple en raison de l'effet isolant du tissu nécrotique dans le lit de la plaie, la cicatrisation est altérée (94).

Le mouvement des charges électriques conduit à la génération d'un courant électrique endogène qui, bien que mesuré comme un courant continu, est le résultat d'un champ électrodynamique qui, après quelques jours, change de polarité. L'origine de la fluctuation du champ électrique pourrait être le résultat des changements du pH secondaires au processus de dégradation à l'intérieur de la plaie. La mort cellulaire, le sang hypoxique et les enzymes locales conduisent à la création d'un milieu acide dont le potentiel électrique est différent de celui du tissu environnant, ce qui a pour effet d'attirer et de repousser les anions et les cations, provoquant ainsi les variations du champ électrique. Ces champs électrodynamiques guident l'orientation et la migration des fibroblastes, des kératinocytes, des macrophages et des cellules épithéliales. Les charges électriques peuvent également interférer avec l'angiogenèse par la synthèse du facteur de croissance endothélial vasculaire et le flux sanguin dans la microcirculation (95).

C. Intérêt clinique

1. Effets cellulaires

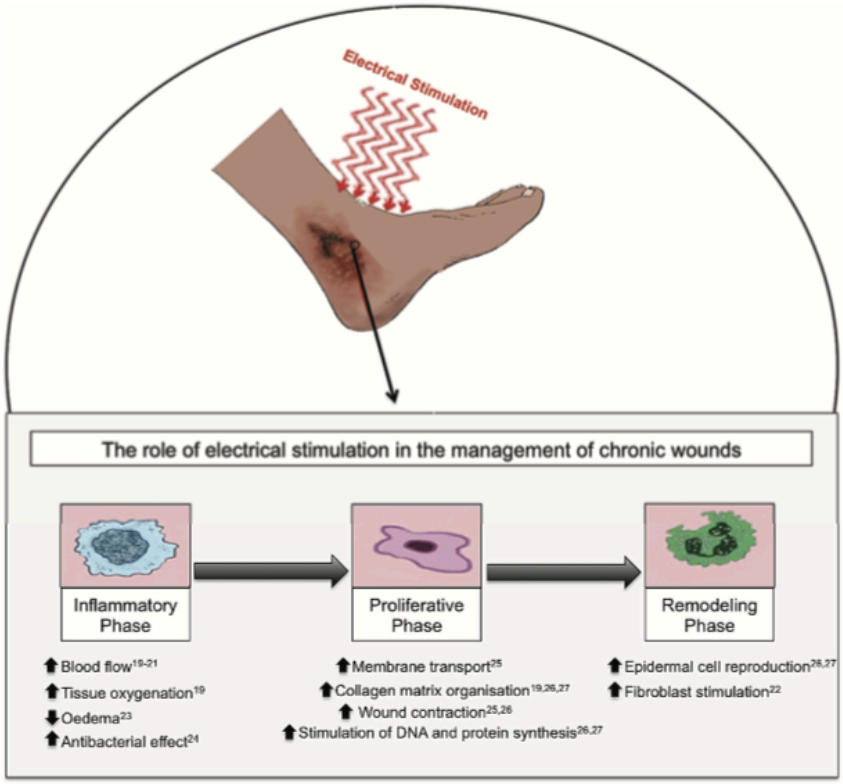

Figure 2: Les effets de l'électrostimulation sur les différentes phases de la cicatrisation cutané (33)

Dans les plaies chroniques, le gradient de champ électrique entre le bord épithélial de la plaie et le lit de la plaie peut être affaibli ou absent en raison d'une mauvaise hydratation des tissus qui interfère avec la conduction du signal de courant endogène (96). L'électrostimulation de la plaie aide à rétablir le courant inhérent à la blessure. L'électrostimulation a prouvé son efficacité sur l'amélioration de la cicatrisation des plaies chroniques en rétablissant le courant endogène de la plaie. Cette efficacité est valable quel que soit le mode de courant utilisé : alternatif, continu ou pulsé (33).

La stimulation de la cicatrisation se fait grâce à l'action de l'électrostimulation sur les différentes phases de la cicatrisation :

- Lors de la phase inflammatoire, l'électrostimulation stimule les cellules endothéliales pour qu'elles produisent du VEGF, et dirigent l'alignement, la migration et l'élongation des cellules endothéliales. Cela permet une meilleur oxygénation des tissus tout en réduisant l'œdème (97). L'électrostimulation a de plus un effet antibactérien que nous développerons au chapitre suivant.
- Durant la phase proliférative, l'électrostimulation accrois la synthèse de l'ADN et des protéines, facilite le transport transmembranaire, améliore l'organisation de la matrice collagène, et aide la contraction de la plaie.
- Ensuite, l'électrostimulation soutient la prolifération et la migration des cellules épidermiques, ainsi que la stimulation des fibroblastes au cours de la phase de remodelage. Enfin, elle stimule et dirigent la réparation nerveuse dans les plaies (94,96–98).

2. Effet antibactérien et biofilm

Les biofilms constituent une difficulté médicale sérieuse, puisqu'ils sont à l'origine de 80 % des infections dans l'organisme. Il s'agit par exemple d'infections de cathéters à demeure, d'implants cardiaques, de prothèses de valves cardiaques, de dispositifs de fixation interne, d'implants dentaires, de prothèses urinaires et de cathéters de dialyse péritonéale. Nous avons également vu que les bactéries au sein des biofilms présentent une résistance accrue aux antibiotiques alors même qu'elles y seraient sensibles en condition planctoniques (99,100). L'électrostimulation a le potentiel d'être un outil de lutte contre les biofilms qui participent au retard de cicatrisation des plaies, qu'elle soit utilisée seule ou en complément d'un traitement antibiotique (101). La majorité des études a examiné les effets de l'électrostimulation in vitro sur les biofilms, avec des résultats positifs. Il a été démontré, in vitro, que les champs électriques

pulsés peuvent éradiquer les bactéries et perturber les biofilms au niveau des prothèses synthétiques en maille utilisées dans les réparations de hernies inguinales, sans endommager la maille (99). Il n'y a malheureusement que très peu de données in vivo spécifique aux infections des plaies cutanées. En effet les études ayant montré des résultats prometteurs, évaluaient l'effet de l'électrostimulation sur le biofilm formé sur les implants métalliques. Aucune de ces études n'évaluait directement l'effet de l'électrostimulation sur les biofilms des plaies cutanée et il est peu probable que ces résultats soient directement transposables. De plus, l'utilisation de l'électrostimulation dans la gestion des biofilms des plaies cutanées peut ne pas être cliniquement efficace lorsqu'elle est utilisée de manière isolée. Les études in vitro et in vivo ont montré, dans la majorité des cas, un effet positif de l'électrostimulation sur l'efficacité des antibiotiques contre les biofilms. Cependant, seul un nombre limité d'espèces bactériennes et d'agents antibiotiques ont été étudiés, et tous dans des modèles de plaies non cutanées. Enfin aucune étude à ce jour n'a évalué l'impact de l'électrostimulation sur le profil du microbiome (101). Des protocoles standardisés sont nécessaires pour identifier la façon dont l'électrostimulation modifie le microbiome de la plaie pour améliorer la cicatrisation (101).

3. Effet antalgique

Si plusieurs études ont évoqué un effet antalgique de l'électrostimulation, c'est Leloup et al. en 2015 (98) qui en ont fait l'objectifs principale de leur étude . Ils ont décrit de manière rétrospective une diminution significative de l'intensité de la douleur de 5,3 points sur l'échelle analogique de la douleur à J7. Cette sédation de la douleur était observable dès J3. Ils ont également montré une diminution de la consommation des antalgiques, y compris des antalgiques de pallier 3. C'était la première étude clinque ayant prouvé cliniquement l'effet antalgique de l'électrostimulation.

La douleur des plaies chroniques est très probablement multifactorielle, liée à l'inflammation, l'ischémie locale et des mécanismes neuropathiques. L'électrostimulation en favorisant la migration des neutrophiles et la synthèse des facteurs de croissance diminue la réponse inflammatoire locale (20,102). L'électrostimulation améliore la microcirculation en augmentant la densité capillaire du lit de la plaie, ce qui réduit l'ischémie (97,103–105). Une des hypothèses expliquant les douleurs neuropathies est une perturbation du potentiel transépithéliale à cause d'activité électrique ectopiques et désorganisées dues à la brèche cutanée. L'électrostimulation permettrai de rétablir ce courant endogène (106) et faciliterai la régénération des fibres nerveuses lésées (107).

D. Indication

Les indications annoncées de l'électrostimulation sont l'angiodermite nécrotique, les ulcères veineux ou artériels, les escarres et les plaies du pied diabétiques. En France, l'électrostimulation n'est disponible qu'en milieu hospitalier et ne peut donc être utilisée que dans le cadre d'une hospitalisation conventionnelle et dans certaines hospitalisations à domicile (HAD) (98).

1. Plaies douloureuses

La douleur complique plus de la moitiés des ulcères de jambes (108,109). La douleur est définie comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes ». Briggs et al.(110) ont décrit que la douleur ressentie et exprimée par le patient n'était en lien ni avec les caractéristiques du patient comme l'âge ou le sexe, ni avec les caractéristiques de l'ulcère comme le type, la taille, la localisation ou la durée d'évolution. Ces résultats divergent de la croyance selon laquelle les ulcères artériels sont plus douloureux que les ulcères veineux. La douleur pouvait être nociceptive ou neuropathique (110). Nous avons vu précédemment que les angiodermite nécrotiques étaient des plaies très douloureuses, mal soulagées par le repos ou l'élévation du membre (47). Pour les patients, la douleur est l'un des pires aspects de leur ulcère et leur priorité est plus de soulager cette douleur que de guérir la plaie (111,112).

2. Plaies chroniques

De nombreuses études et méta-analyses de la littérature ont été publiées et confirment de façon cohérente le bénéfice de l'électrostimulation dans le traitement des plaies chroniques (33,90,93,113–115).

Khouri et al.(115) ont remarqué que l'efficacité de l'électrostimulation avait tendance à être inversement associée à la taille et à la durée de la plaie, supposant que dans les plaies plus récentes et plus petites, le courant de lésion pourrait être plus facilement rétablit. Cela ne remet pas en cause l'efficacité sur les plaies chroniques et anciennes. Les résultats regroupés d'études bien conçues sont très favorables à l'utilisation de l'électrostimulation pour les ulcères veineux, les ulcères artériels, les ulcères de pieds diabétiques et les escarres (33,93,113–115). L'amélioration de la cicatrisation serait plus importante concernant les escarres (113,115).

En outre, il a été souligné par certains auteurs que le courant pulsé à haute tension unidirectionnel, avec l'électrode active au-dessus de la plaie, était le meilleur protocole fondé sur des preuves pour améliorer la cicatrisation des plaies (90,115). D'autres études concluent à une efficacité de l'électrostimulation indépendamment des différences de forme d'onde électrique et de durée de la stimulation électrique (33,93,114).

E. Contre-indication

Les contre-indications déclarées par le fabriquant sont :

- Plaie entièrement couverte de nécrose sèche. Une détersion adaptée sera faite avant d'initier le traitement par électrostimulation.
- Plaies cancéreuses ou tissu cancéreux localisé entre l'électrode pansement et l'électrode de dispersion.
- Ostéomyélite non traitée à proximité immédiate de la plaie ou localisée entre l'électrode pansement et l'électrode de dispersion.
- Fistules entériques.
- Fistules non entériques que l'on ne peut pas débrider / nettoyer lors des renouvellements de pansements.
- Implants métalliques au niveau de la plaie ou localisés entre l'électrode pansement et l'électrode de dispersion appliquée sur le corps.
- Patients portant un stimulateur cardiaque (pacemaker), raccordés à un défibrillateur, ou à un dispositif chirurgical de haute-fréquence ou à un dispositif TENS.
- Grossesse.
- Thrombose veineuse profonde de jambe et occlusion artérielle non traitées à proximité immédiate de la plaie ou localisées entre l'électrode pansement et l'électrode de dispersion.
- Patients traités par thrombolytiques, seuls ou associés avec des anticoagulants.
- Plaies au-dessus de la ligne bi-mamelonnaire et directement sur le cœur.
- Ne pas utiliser chez des patients ayant une hypersensibilité / allergie connue à l'électrode pansement WoundEL® ou à l'un de ses composants.
- Enfants de moins de 18 ans.
- Patients hémophiles.
- Patients ayant des antécédents connus de maladie de Parkinson, d'épilepsie ou de fistules d'organes.

F. Effets indésirables

Les effets indésirables déclarés par le fabricant sont :

- Sensibilité ou allergie à l'électrode pansement WoundEL® ou ses composants.
- Macération des berges de la plaie ou de la peau périlésionnelle.
- Érythème cutanée sous les électrodes WoundEL®.
- Sensations neurologiques de type « picotements » dans la zone de l'électrode pansement WoundEL®.
- Dans de très rares cas, une augmentation des sensations douloureuses.
- Hypergranulation
- Majoration du saignement de la plaie.

La littérature existante rapporte peu d'effets secondaires, souvent à type de sensations de picotements, de sensations de brûlures, d'irritations cutané. Une brûlure a été décrite. (33,81,115)

G. En pratique

WoundEL® est le seul dispositif d'électrostimulation disponible sur le marché français. Il délivre un courant direct pulsé monophasique avec des fréquences d'impulsion basses, réglables de 128 Hz à 64 Hz, de durée d'impulsion fixe à 140 microsecondes, d'intensité réglable de 0 à 42 milliampères. L'appareil délivre le courant pulsé avec une polarité positive ou négative à la plaie par une électrode pansements. Après avoir parcouru les tissus jusqu'à l'électrode dispersive placée sur la peau saine, le courant retourne au générateur.

1. Le matériel

Le matériel nécessaire pour le traitement d'un patient se compose :

- De matériel réutilisable :
  - D'une console avec écran à affichage numérique. La console est relativement petite et légère, elle mesure 19x13x4,5cm et pèse 600g selon le fabriquant. S'y rajoute un adaptateur pour le branchement au secteur. La console permet de régler la fréquence d'impulsion, l'intensité et la polarité.
  - D'un câble principal permettant de relier la console et les électrodes, ce câble mesure 180cm.

- D’un câble pour relier l’électrode pansement au câble principal.

- D’une électrode pansement, de 10x10cm, qui sera placée sur la plaie, et changée tous les 2 à 4 jours. Elle est composée de 3 couches : une couche d’hydrogel qui sera en contact avec la plaie, permettant de conduire les impulsions électriques à la plaie et de maintenir le milieu humide nécessaire à la cicatrisation ; une seconde couche conductrice d’argent et de carbone pour la diffusion uniforme des impulsions et enfin, une couche protectrice, à la fois respirante et imperméable à l’eau pour protéger la plaie.
- D’une électrode de dispersion, qui est réutilisable pour un seul patient jusqu'à 30 jours. Elle est repositionnable pour éviter au patient de la garder pendant toute la durée du traitement.

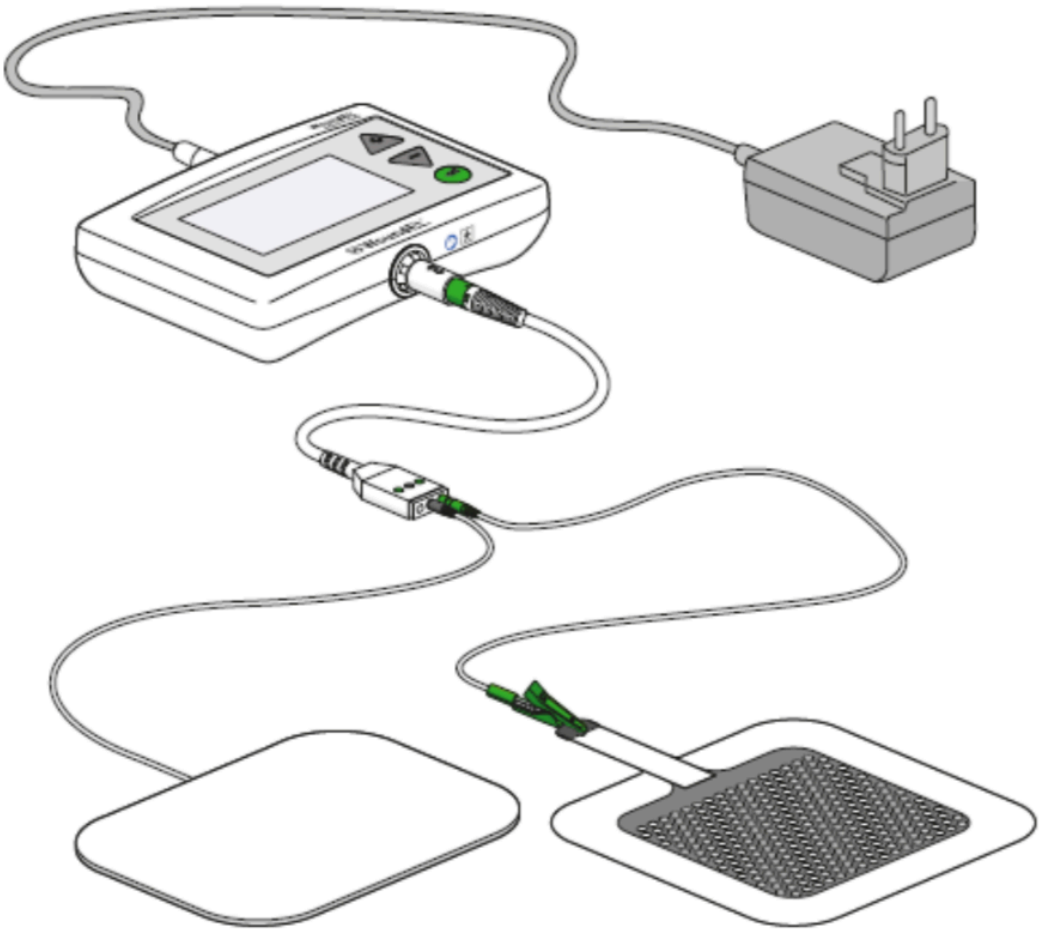

Figure 3: Le matériel Woundel ® (avec l’autorisation du fabriquant.)

2. La réalisation du pansement

Avant l'application du pansement électrode, la plaie ainsi que ses berges doivent être préparées. Il convient de nettoyer la plaie, à l'eau et au savon, et de rincer à l'eau. Il a été démontré que le nettoyage des ulcères de jambes à l'eau du robinet n'augmente pas le risque de contamination (90). Puis, on effectue une détersion adaptée au type de plaie et à la douleur du patient. Le pansement possède une partie adhésive, mais en cas de doute sur la tolérance éventuelle des berges de la plaie, le fabriquant conseille, d'après l'expériences d'utilisateurs, de protéger les berges. Soit on peut découper la partie adhésive, en prenant bien soins de laisser en place la languette de connexion, soit on protège la peau périphérique avec un pansement absorbant (type alginate, hydrocolloïdes ou hydrofibres) ou une crème isolante.

En cas de grande plaie, on peut utiliser 2 pansements en prenant bien soin de découper toutes les parties adhésives en contact avec la plaie.

En cas de plaie cavitaire de moins de 6 cm de profondeur, il faudra mécher la plaie avec un pansement humidifié afin d'assurer la conduction du courant.

En cas de plaie sèche, le fabriquant conseille l'application d'hydrogel sur le lit de la plaie pour facilitera conduction.

Il est possible de poser des bandes de contentions sur le pansement, à condition de laisser dépasser la languette de connexion.

3. La séance

Une fois que la plaie a été correctement préparée, l'électrode pansement et l'électrode de dispersion appliquées selon les recommandations du fabriquant et que les branchements ont été effectués la séance peut commencer.

Via la console, on règle les diffèrent paramètres de la séance :

- La polarité : positive elle limite l'hypergranulation alors que négative elle active le débridement et stimule la granulation (98).
- La fréquence est réglable mais une fréquence de 128 Hz est utilisée dans la grande majorité des plaies (117). Selon les recommandations du fabriquant, la fréquence de traitement doit être réduite à 64 Hz pour les plaies qui sont beaucoup plus petites que la surface active de l'électrode pansement.
- L'intensité est réglable et pourra, pour un même patient, être différente à chaque séance. Il faut partir de l'intensité minimum, l'augmenter jusqu'à ce que le patient ressente des picotements inconfortables puis baisser l'intensité de 1mA.

- La durée de la séance est réglée et non modifiable, elle dure 30 minutes. Il faut 2 séances par jour, espacées de 8h, ce qui est nécessaire et suffisant pour l'entretien du courant électrique que le traitement permet de créer.

4. Le coût

Le coût d'un traitement pour un mois est d'environ 6180€, comprenant 12,80€ par jour pour la location de l'appareil, 39,70€ pour l'achat de l'électrode de dispersion (réutilisable durant un mois pour un même patient) et 40€ tous les 3 jours pour l'électrode pansement (117).

V. Conclusion

La compréhension de la physiologie de la cicatrisation est essentielle pour saisir les différents facteurs, souvent intriqués, pouvant dérégler ce processus et répondre au mieux aux multiples situations clinques qui en résultent.

Au fils du temps, des observations et des pratiques cliniques se sont développées de nombreuses approchent thérapeutiques des plaies chroniques dont sont issues des recommandations de prise en charge. Celles-ci préconisent après diagnostic approprié de la cause, la mise en œuvre des soins adapté, qui doivent tenir compte des différents moyens thérapeutiques à dispositions et du confort du patient.

Il nous semble important de rappeler ici que la présence de bactéries sur une plaie est une règle et que la réalisation systématique de prélèvement bactériologique n'est pas recommandée. Le principe d'Hippocrate « Primum non nocere » s'applique à toutes les étapes du soin des plaies chroniques et une antibiothérapie inadaptée peut avoir des effets iatrogènes sérieux.

L'application de ce principe « En premier, ne pas nuire » passe, à notre sens, par la remise en question régulière du bon usage des différentes stratégies thérapeutiques mise en œuvre auprès de nos patients.

Partie 2
Analyse rétrospective

I. Introduction

La cicatrisation des plaies chroniques, et plus particulièrement des plaies des jambes est un défi thérapeutique permanent. Nous avons vu que les étiologies des ulcères de jambes sont multiples, parfois intriquées et très souvent associées à de nombreuses comorbidités, chez des patients de plus en plus âgés. La douleur peut se surajouter à la problématique du retard de cicatrisation de l'ulcère de jambe et à ses complications infectieuses, sociales, et budgétaires.

Le traitement des ulcères de jambe est un lourd fardeau pour la santé publique, particulièrement au regard du coût des hospitalisations prolongées ou de la prise en charge des patients en ambulatoire et du temps de personnel soignant nécessaire.

Les patients souffrant d'ulcères de jambes ont souvent un terrain fragile avec de nombreuses comorbidités et sont ainsi plus à risque de complications liées à l'inactivité dû à l'ulcères, ou aux complications iatrogènes d'un traitement antalgique.

La prise en charge des ulcères de jambes nécessite un diagnostic approprié et la mise en œuvre des soins adaptés, en prenant en compte les différents moyens thérapeutiques à dispositions ainsi que leur coût financier et en temps soignant.

L'électrostimulation par l'appareil Woundel® est une technique efficace pour relancer la cicatrisation des plaies chroniques et soulager les plaies douloureuses. Cependant il s'agit d'une technique encore peu utilisée, qui doit encore faire sa place dans l'arsenal thérapeutique des plaies.

Ce travail a été réalisé afin d'analyser les pratiques de traitement des plaies chroniques et/ou douloureuses par électrostimulation en hospitalisation dans le service de dermatologie du centre hospitalier de la Rochelle.

II. Matériel et méthodes

A. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude descriptive, rétrospective, unicentrique, réalisée de janvier 2015 à mai 2020 à partir des données biomédicales du service de dermatologie de l'hôpital de La Rochelle.

B. Population de l'étude

Il s'agissait des patients hospitalisés dans le service de dermatologie de l'hôpital de la Rochelle ayant bénéficié d'au moins une séance d'électrostimulation pour une plaie de jambe au cours de la période étudiée. (N=30). Nous avons collecté les données des patients dans les dossiers médicaux de manière rétrospective. Les critères démographiques, année de naissance, sexe, âge au moment du traitement ont été recueillis avec les données médicales tels que l'IMC, le nombre de lésions, le type de lésions, la durée d'évolution, le type de pansement avant et après les séances, la durée d'hospitalisation, la durée du traitement par électrostimulation, l'antalgie avant et après le traitement et la présence ou non de greffe de peau, antérieur ou à la suite du traitement. Quand cela était disponible, l'évolution de la plaie après traitement a été recueillie.

C. Analyses statistiques

Le recueil de données a été réalisé grâce au logiciel Microsoft Excel version 16.16.8. L'analyse descriptive reposait sur l'ensemble des variables recueillies au cours de la période. Les variables qualitatives sont décrites par leurs effectifs (N) et leurs pourcentages (%). Les variables quantitatives sont décrites à l'aide du minimum (min), du maximum (max) et de la moyenne (moy).

III. Résultats

30 patients ont été inclus dans cette étude entre janvier 2015 et juin 2020. 4 patients ont eu 2 plaies traitées pour un total de 34 plaies.

Parmi les patients, il y avait 5 hommes pour 25 femmes. L'âge moyen était de 78,87 ans (min : 52ans, max : 95 ans). L'IMC moyen était de 30,33kg/m^2(min : 18,8, max : 52).

Parmi les plaies, les étiologies étaient : angiodermite nécrotique (n=19 ; 55,88%), ulcère mixte (n=5 ; 14,71%), ulcère veineux (n=3 ; 8,82%), vascularite (n=2 ; 5,88%), ulcère à l'Hydrea (n=1 ; 2,94%), ulcère artériel (n=1 ; 2,94%), ulcère sclérodermique (n=1 ; 2,94%), ulcère sur panniculite (n=1 ; 2,94%), ulcère post-traumatique (n=1 ; 2,94%).

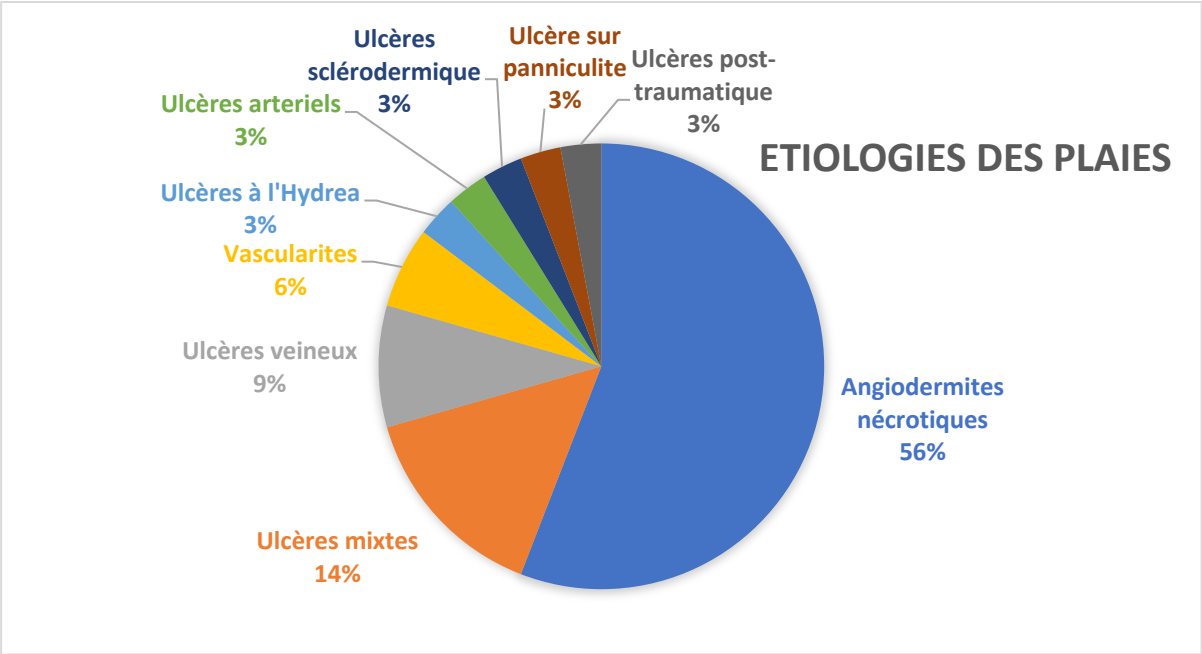

Figure 4: Étiologies des plaies traitées par électrostimulation.

La durée d'évolution des plaies était de 14,3 mois, (min : 2 semaines, max : 10 ans).
Dix des plaies étudiées (29,4%) avait bénéficié de greffes de peau avant le traitement par électrostimulation. Deux plaies avaient eu une greffe en filet, une plaie avait eu une greffe de peau synthétique et huit plaies avaient eu des greffes en pastilles. Parmi les plaies greffées, 3 avaient eu de multiples greffes, 2, 4 ou 5 greffes en pastilles.
Vingt-huit plaies (82,35%) ont bénéficié d'une greffe à la suite de l'électrostimulation. 1 patient parmi ces 28 a été greffé au cours d'une hospitalisation ultérieure pour des causes d'organisation personnelle. Quinze plaies ont eu une greffe en pastilles, 10 ont eu une greffe en filet et 3 ont eu les deux modalités de greffes. Parmi les plaies ayant été greffées en filet, une n'a pas retirée de bénéfice de l'électrostimulation en termes de détersion et la greffe a été réalisée après détersion mécanique.

Pour la suite des résultats, comme chaque plaie a été traitée à des périodes distinctes, la prise en charge n'est pas le même pour les patients ayant eu 2 plaies. Nous allons donc pour des raisons de facilité de lecture considérer chaque « traitement d'une plaie » comme un « patient » avec n=34.

Concernant l'antalgie avant le traitement par électrostimulation, 2 patients (5,88%) n'avaient aucun traitement antalgique, 3 patients (8,82%) consommaient uniquement des antalgiques de pallier I, 8 patients (23,53%) consommaient uniquement des antalgiques de pallier III, 4 patients

(11,76%) consommaient des antalgiques de pallier I associés à des antalgiques de pallier II, 7 patients (20,59%) consommaient des antalgiques de pallier I associées à des antalgiques de pallier III, 2 patients (5,88%) consommaient des antalgiques de pallier II associées à des antalgiques de pallier III, 3 patients (8,82%) consommaient des antalgiques de pallier I associées à des antalgiques à visée neuropathique, 2 patients (5,88%) consommaient des antalgiques de pallier II associées à des antalgiques à visée neuropathique, 2 patients (5,88%) consommaient des antalgiques de pallier III associées à des antalgiques à visée neuropathique. Enfin 1 patient (2,94%) consommait des antalgiques de pallier III associé à un hypnotique et à du protoxyde d'azote pendant les soins.

Concernant l'antalgie après le traitement par électrostimulation, 1 patient (2,94%) n'avait aucun traitement antalgique, 5 patients (14,7%) consommaient uniquement des antalgiques de pallier I, 6 patients (17,6%) consommaient uniquement des antalgiques de pallier III, 6 patients (17,6%) consommaient des antalgiques de pallier I associées à des antalgiques de pallier II, 5 patients (14,7%) consommaient des antalgiques de pallier I associées à des antalgiques de pallier III, 3 patients (8,82%) consommaient des antalgiques de pallier I associées à des antalgiques à visée neuropathique, 6 patients (17,6%) consommaient des antalgiques de pallier III associées à des antalgiques à visée neuropathique. Enfin 1 patient (2,94%) consommait uniquement des antalgiques à visé neuropathique.

Type d'antalgie	Avant électrostimulation	Après électrostimulation
Aucune	2	1
Pallier I	3	5
Pallier III	8	6
Pallier I+II	4	6
Pallier I+III	7	5
Pallier II+III	2	0
Pallier I + anti-neuropathique	3	3
Pallier II + anti-neuropathique	2	0
Pallier III+ anti-neuropathique	2	6
Autres	1	2

Tableau 1: Antalgie avant et après traitement par électrostimulation

L'hospitalisation nécessaire à la prise en charge de la plaie a été d'une durée moyenne de 20,63 jours (min : 7 jours, max 52 jours)
Le traitement par électrostimulation a duré en moyenne 10,35 jours (min : 3 jours, max : 21 jours).
Concernant les effets indésirables rapportés pendant le traitement, 1 patient est décédé au cours de l'hospitalisation pour le traitement par électrostimulation.

Au sujet des pansements avant le traitement, 3 plaies (8,82%) étaient traitées par des alginates, 8 plaies (23,53%) étaient traitées par des interfaces, 1 plaie (2,94%) était traitée par VACthérapie, avant l'hospitalisation et 3 (8,82%) plaies ont été antérieurement traitées par VACthérapie puis par d'autres pansements, 2 plaies (5,88%) étaient traitées par hydrofibres, 2 (5,88%) par pansement vaselinées et 11 plaies (32,35%) étaient traitées par des pansement au facteur nano-oligosaccharides (TLC-NOSF) tels que l'Urgostart ou l'Urgoclean. Il n'y avait pas de notion de pansement ultérieurs pour 7 des plaies étudiées.

Au sujet des pansement à la sortie de l'hospitalisation après le traitement par électrostimulation, plus ou moins suivi d'une greffe cutanée, 1 plaie (2,94%) était traitée par des alginates, 24 plaies (70,59%) étaient traitées par des interfaces, 1 plaie (2,94%) était traitée par de l'hydrogel,

1 plaie (2,94%) était traitée par des hydrofibres, 2 plaies (5,88%) étaient traitées par des pansements vaselinés et 5 plaies (14,7%) étaient traitées par des pansement au facteur nano-oligosaccharides (TLC-NOSF) tels que l'Urgostart ou l'Urgoclean.

Type de pansement	Avant électrostimulation	Après électrostimulation
Alginates	3	1
Interfaces	8	24
TPN	4	0
Hydrofibres	2	1
Pansement vaseliné	2	2
Pansement pro-cicatrisant	11	5
Hydrogel	0	1

Tableau 2: Pansements utilisés avant et après traitement par électrostimulation.

Enfin, à propos de la guérison des plaies après traitement par électrostimulation, plus ou moins suivi d'une greffe cutanée, 9 plaies (26,47%) ont complètement guéri, 6 plaies (17,65%) ont complètement cicatrisé et ont eu une récidive à distance de la plaie initiale, 1 plaie (2,94%) a complètement cicatrisé mais a récidivé par la suite, 9 plaies (26,47%) ont eu une évolution favorable sans notion de cicatrisation complète, une plaie (2,94%) a eu une évolution défavorable. Il n'y avait pas de suivi disponible pour 8 plaies (23,53%).

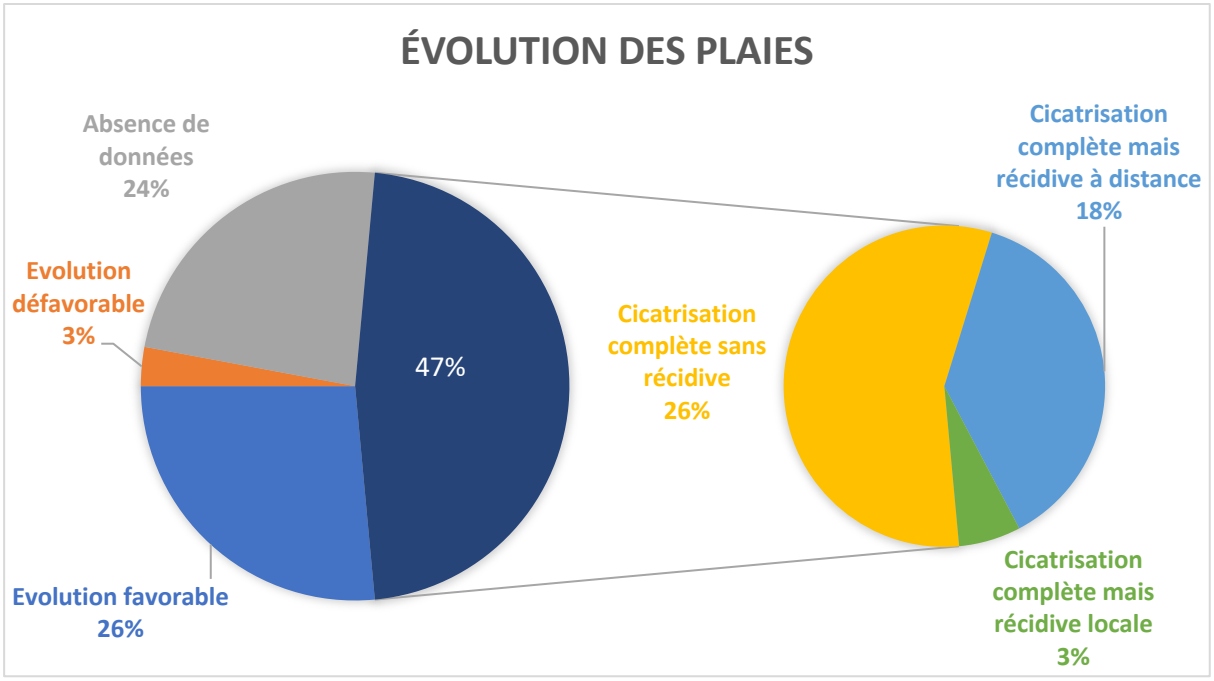

Figure 5: Évolution des plaies traitées par électrostimulation.

IV. Discussion

Après une dizaine d'année d'utilisation du dispositif d'électrostimulation au centre hospitalier de La Rochelle, nous avons souhaité analyser sa place dans la stratégie thérapeutique des plaies de jambes chronique et/ou douloureuses.

La majorité des plaies de jambes traitées par électrostimulation dans le service de dermatologie de La Rochelle étaient des angiodermites nécrotiques. Quelques ulcères veineux et peu d'ulcères artériels étaient traités par électrostimulation et aucune plaie de pied diabétique pur. Les données de la littérature affirment le bénéfice de l'électrostimulation dans le traitement des plaies chroniques et sont favorables à l'utilisation de cette technique pour traiter les ulcères veineux, les ulcères artériels, les ulcères de pieds diabétiques et les escarres (33,90,93,113–115). Les ulcères de pieds diabétiques sont pris en charge dans le service d'endocrinologie et de diabétologie de l'hôpital de La Rochelle, ce qui explique leur absence de cette analyse. La prise en charge des ulcères de pieds diabétiques est complexe, associée à des taux élevés de complications, notamment les amputations des membres inferieur et représente un coût conséquent estimé à un tiers du coût total du traitement du diabète (118). Les ulcères de pieds diabétiques nécessite une prise en charge multidisciplinaires et les études récentes ont montré que des dispositifs de soins spécifiques, dont les principaux éléments sont les parcours de soins, les équipes spécialisées et pluridisciplinaires et les interventions combinées, ont le potentiel de réduire de moitié le taux d'amputations chez les personnes atteintes d'ulcères de pieds diabétique(118). Les équipes multidisciplinaires impliquent un cadre intégré de soins multi-spécialités, par exemple le Centre de Cicatrisation du Pied du Diabétique de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, intégrant la diabétologie, la médecine vasculaire, la radiologie interventionnelle, la chirurgie vasculaire et la réadaptation vasculaire (119). Les données sur l'efficacité de l'électrostimulation dans le traitement des ulcères de pieds diabétique (113–115) sont favorable à l'utilisation du dispositif Woundel® au sein de telles équipes pluridisciplinaires de prise en charge des ulcères de pieds diabétique. De même, une filière spécialisée dans le traitement des escarres, comportant par exemple des orthopédistes, des gériatres, des spécialistes en médecine physiques et en réadaptation, des chirurgiens plastiques, des diététiciens pourrait bénéficier de l'efficacité du dispositif d'électrostimulation sur les escarres (113,115). Au sein de ces équipes de soins pluridisciplinaire, le rôle de l'infirmier en pratique avancée certifié en matière de soins des plaies reste à définir, mais ils possèdent la combinaison idéale de compétences permettant d'améliorer la collaboration entre les différents membres de

l'équipe et d'obtenir les meilleurs résultats pour les patients, que ce soit à l'hôpital ou au domicile (82,83,86).

Concernant les traitements de la douleur, il ne s'agissait pas d'établir l'effet antalgique de l'électrostimulation qui a déjà été démontré par Leloup et al.(98). Par contre on peut remarquer une optimisation des traitements antalgique, par la plus grande prescription à la sortie d'hospitalisation, de traitement à visé neuropathique après le traitement et l'absence d'association pallier II et pallier III qui n'est pas recommandé. Tout au long de l'hospitalisation et du traitement par électrostimulation, l'évaluation de la douleur doit être quotidienne et adaptée à l'état cognitif du patient afin d'y répondre au mieux. En effet, la douleur complique la moitié des plaies de jambes quel que soit leur étiologie, et elle peut être intense et multimodale. Elle est décrite par les patients comme l'un des pires aspects de leurs ulcères (47,108–112).

La durée d'évolution des plaies traitées par électrostimulation à l'hôpital de La Rochelle était en moyenne de plus d'un an avec de grandes variations, de 2 semaines à 10 ans. Khouri et al.(115) ont remarqué que l'efficacité de l'électrostimulation avait tendance à être inversement associée à la taille et à la durée de la plaie, supposant que dans les plaies plus récentes et plus petites, le courant de lésion pourrait être plus facilement rétablit. Il n'y a que très peu de données relatives au moment idéal pour débuter l'électrostimulation pour chaque type de plaie ou quant à un seuil maximum de durée d'évolution au-delà duquel l'électrostimulation ne serait plus efficace (33). A noter que dans notre analyse, un ulcère suite à un mésusage de Subutex dans un contexte d'insuffisance veineuse évoluant depuis 5 ans a complètement cicatrisé en quelques semaines après 12 jours d'électrostimulation et une greffe en pastilles. Il avait bénéficié antérieurement de 5 greffes en pastilles, sans cicatrisation. (Patient n°28)

Avant le traitement par électrostimulation, une ou plusieurs greffes de peau, en pastille ou en filet, a été réalisée pour environ un tiers des plaies de notre analyse, sans efficacité sur la cicatrisation. Des classes variables de pansements ont été utilisé en fonction de l'état antérieur de la plaie, principalement des interfaces et des pansements pro-cicatrisants, qui sont utilisés dans toutes les phases de la cicatrisation, détersion, bourgeonnement ou épidémisation (53).

Après traitement par le dispositif Woundel®, la grande majorité des pansements utilisés était des interfaces (71% des pansements après traitement contre 3 % avant le traitement par électrostimulation), en lien avec la proportion très importante de greffe de peau, en pastille ou en filet, au décours du traitement. La préparation du lit de la plaie « wound bed preparation » consiste en une approche globale de la plaie et du patient, des différents moyens de réduire les

risques de chronicité et l'utilisation de tout l'arsenal thérapeutique afin permettre la guérison (85). Ce modèle repose sur 10 principes :

1. Traiter la cause de la plaie.
2. Évaluer les problèmes liés au patient (traitement de la douleurs, éducation thérapeutique…).
3. Déterminer la capacité de guérison.
4. Réaliser les soins locaux de base de la plaie et permettre son suivi clinique.
5. Débrider les plaies si le contrôle de la douleur est adéquat.
6. Évaluer et traiter les infections.
7. Gérer l'humidité.
8. Évaluer le taux de guérison (une plaie sans retard de cicatrisation doit être au moins 20 % à 40 % plus petite à la semaine 4 pour guérir à la semaine 12).
9. Utiliser des thérapies actives pour les plaies en retard de cicatrisation.
10. Soutien organisationnel (Tel que les centres pluridisciplinaires évoqués plus haut).

Les thérapies actives recommandés par ce modèle sont les greffes de peau, la TPN et l'oxygénothérapie hyperbare. L'électrostimulation est considérée par les auteurs comme manquant de preuves cliniques d'efficacité pour une utilisation en routine (85,120). Notre utilisation via le dispositif Woundel® de l'électrostimulation dans le traitement des plaies de jambes tiens compte de ces différents principes, s'intègre dans une stratégie globale de prise en charge et repose sur la synergie des effets des multiples outils à notre disposition. Par exemple, dans l'angiodermite nécrotique, nous avons l'habitude d'après notre analyse, d'utiliser les effets synergiques antalgique et cicatrisant de l'électrostimulation associé à la greffe de peau. La synergie d'effets de la TPN et de l'électrostimulation est décrite dans la littérature (120), et notre analyse rapporte trois patients qui en ont bénéficié (patients n°17,19 et 27).

Il est difficile de conclure sur l'efficacité de l'électrostimulation via le dispositif Woundel® tel que nous l'utilisons en pratique clinique au centre hospitalier de La Rochelle. Néanmoins, la moitié des plaies traitées par le Woundel®, qui étaient en échec avec l'approche conventionnelle ont cicatrisé complétement. Seulement 3% ont eu une évolution défavorable. Une étude clinique « Electrostimulation System WoundEL for Leg Ulcers Healing (ELEXICA) » est en cours, conduite par le Dr Hervé Maillard du centre hospitalier du Mans. Il s'agit d'une étude de supériorité randomisée et contrôlée, ouverte avec évaluateur du résultat primaire en aveugle, multicentrique. Le critère de jugement principale sera le taux d'ulcères de jambe cicatrisés à la semaine 8. Les critères de jugement secondaire seront la douleur liée à

l'ulcère, la consommation d'antalgique, la qualité de vie, le stade de la cicatrisation de l'ulcère et la sécurité du système. La fin de l'étude est prévue pour décembre 2023. Les résultats pourraient permettre d'inclure l'électrostimulation dans l'arsenal thérapeutique français des plaies de jambes chroniques et/ou douloureuses (121).

Les patients ayant bénéficié du traitement par électrostimulation à l'hôpital de La Rochelle étaient surtout des femmes, âgées et en surpoids. L'âge des patients est cohérent avec la population de Leloup et al. (98) par contre, alors que leur sex-ratio était équilibré, nos patients étaient dans la grande majorité des femmes. Pourtant, les hommes âgés semblent souffrir d'un retard de cicatrisation plus important, par rapport aux femmes du même âge (16,18). Le surpoids, et l'obésité altèrent la cicatrisation par effet mécanique, hypoperfusion, diminution de la réponse immunitaire et surcroît d'inflammation (9,16,18). L'âge est un facteur de risque indépendant d'ulcères vasculaire puisque 7 % des personnes de plus de 65 ans souffrirons d'un ulcère vasculaire au cours de leur vie (39). De plus, l'âge altère la capacité de cicatrisation de la peau et ces modifications touchent toutes les phases de la réparation cutanée (16–18). L'âge complique également la prise en charge globale de ces patients qui ont souvent plusieurs comorbidités associées.

L'hospitalisation pour le soin des plaies et plus particulièrement le soin par électrostimulation, est à risque de dépendance lié à l'hospitalisation. Dans notre analyse, la durée moyenne d'hospitalisation nécessaire à la prise en charge de la plaie, y compris une éventuelle greffe de peau qui a suivi la grande majorité des séances d'électrostimulation, a été d'une durée moyenne de 20,63 jours alors que traitement par électrostimulation a duré en moyenne 10,35 jours. La dépendance liée à l'hospitalisation est définie par une perte fonctionnelle aux activités de base de la vie quotidienne entre l'entrée et la sortie d'hospitalisation. Son incidence chez les personnes âgées hospitalisées de 70 ans et plus, est de l'ordre de 30 à 60 %. Elle dépend de trois facteurs qui sont intriqués : d'une part, la pathologie ayant justifié l'hospitalisation, d'autre part l'état de base du patient à l'entrée et enfin l'environnement hospitalier et les différents soins qui ne répondent pas toujours aux besoins spécifiques des personnes âgées et qui sont à l'origine de la dépendance iatrogène liée à l'hospitalisation (122). Par exemple, l'hospitalisation en chambre double ou les modifications de la routine quotidienne peuvent entrainer des troubles du sommeil, une modification des habitudes alimentaires peut induire une dénutrition, le manque de mobilité, d'activités sociales

peuvent entrainer un syndrome dépressif… Toutes ces complications peuvent se surajoutées et grever le potentiel de cicatrisation (16,18).

Une des solutions pour prévenir les complications liées à l'hospitalisation est l'hospitalisation à domicile (HAD) , avec la réalisation des soins au domicile du patient, lui permettant de garder routines, repères et autonomie, et permettant d'alléger le fardeau économique des plaies chroniques (34–36). Le mode de prise en charge par la HAD correspond au MP 09 « Pansements complexes et soins spécifiques (stomies compliquées) concerne les patients souffrant de plaies complexes (escarres, ulcères variqueux étendus…) et/ou multiples, (…), nécessitant une intervention (soins et coordination) de l'équipe soignante pluriquotidienne ou supérieure à 30 minutes par jour en moyenne sur la durée de la prise en charge ou nécessitant une réévaluation régulière de la stratégie thérapeutique, y compris, le cas échéant, quand elle est réalisée à distance dans le cadre de la télémédecine. Dans certains cas (récidives, plaies chroniques, multiples échecs préalables…) il peut être justifié de poursuivre la prise en charge en HAD jusqu'à la cicatrisation. (…). Le MP 09 inclut le traitement des plaies par pression négative selon les recommandations de la Haute Autorité de santé » (123). Cependant, il existe une disparité de prise en charge nationale puisque seulement certaines HAD acceptent d'accueillir les patients traités par le dispositif Woundel®. Un des freins à l'absence de prise en charge par les HAD est le défaut de documents officiel mentionnant l'électrostimulation comme faisant partie des pansements complexes, alors qu'il y est clairement inclus la thérapie par pression négative. Un autre frein à l'utilisation du Woundel® en HAD est le coût de la prise en charge journalière, environ 200€ uniquement pour le matériel, ce qui reste élevé par rapport aux remboursements dans le cadre de la HAD. Il est difficile de généraliser car la valorisation de l'HAD se fait à la journée par un forfait journalier de séjour et de soins appelé groupe homogène de tarifs (GHT) dont le montant résulte des pondérations associées aux combinaisons de quatre variables : le mode de prise en charge principal (par exemple MP 09 : pansement complexes), un mode de prise en charge éventuellement associé, l'indice de Karnofsky (Échelle permettant d'évaluer le degré d'autonomie et de dépendance d'un patient. L'évaluation se fait en pourcentage, de 100 % (« normal, aucune plainte, aucun signe ou symptôme de maladie ») à 10 % (« moribond, processus fatal progressant rapidement »)(124)). A titre d'exemple, pour un patient pris en charge pour pansement complexes, sans comorbidité, la valorisation peut varier d'environ 310€ à 97€ en fonction de l'indice de Karnofsky et de la durée du séjour. Il existe de notre point de vu, une autre difficulté à la mise en place de l'électrostimulation en HAD. Il s'agit de la formation des équipes infirmiers qui interviennent au domicile des patients. Le soins des plaies est complexe et nécessite des ajustements réguliers qui requiert l'implication

d'infirmiers spécialement formés aux soins des plaies (82–85) ainsi qu'une collaboration étroite entre les médecins et les autres membres de l'équipe de soins.(50) Pour progresser dans le soins à domicile, le laboratoire Woundel® compte désormais parmi son équipe une infirmière spécialisée qui peut intervenir dans la formation de infirmiers libéraux et hospitaliers.

Les progrès de la science des matériaux, de la conception structurelle et de la technologie de fabrication ont créé un large espace de développement pour les dispositifs de traitement par stimulation électrique. Pour les applications cliniques, nous avons besoin de dispositifs plus intégrés et multifonctionnels pour améliorer l'efficacité du traitement.

Des chercheurs ont mis au point un pansement qui accélère la cicatrisation en exploitant l'énergie propre du corps. Le pansement utilise les mouvements du corps pour générer de légères impulsions électriques sur le site d'une blessure, favorisant ainsi la cicatrisation. Il est composé de nanogénérateurs qui convertissent les mouvements, tels que ceux provoqués par la respiration, en impulsions électriques. Les nanogénérateurs sont reliés à une bande portée autour du thorax du patient, les mouvements de la cage thoracique du porteur pendant la respiration alimentent les nanogénérateurs, qui délivrent ensuite des impulsions électriques de faible intensité à la zone blessée. Lors de tests en laboratoire, les rats dont les blessures ont été traitées avec le pansement électrique ont guéri en trois jours, alors que le processus normal de guérison est de deux semaines (17,120).

Les dispositifs de traitement par stimulation électrique pourraient inclure les fonctions de stimulation, de détection et de surveillance afin d'adapter la stimulation à l'état de la plaie.

Face à ces défis, les futures recherches sur la stimulation électrique pourraient s'associer aux technologies de pointe en science des matériaux, en électronique, en ingénierie mécanique et informatique pour proposer de meilleures méthodes de traitement des plaies. Outre l'accélération de la cicatrisation des plaies cutanées, l'électrostimulation pourrait permettre de réduire, voire d'éliminer, les séquelles, y compris les cicatrices, tout en offrant une sensation d'utilisation plus confortable (120).

V. Conclusion

La cicatrisation des plaies de jambes est un processus complexe et multifactoriel. L'électrostimulation a montré son efficacité dans le traitement des plaies de jambes chroniques et douloureuse mais son utilisation est encore limitée. Au centre hospitalier de La Rochelle, l'électrostimulation est majoritairement utilisée pour ses propriétés antalgique et cicatrisante,

comme méthode de préparation du lit de la plaie avant une greffe de peau dans les angiodermites nécrotiques, les ulcères mixtes et veineux. Nous voyons cette méthode comme un outils de prise en charge des plaies chroniques, en synergie avec les autres méthodes existantes. Cependant, cette technique doit encore prouver sa place dans la stratégie thérapeutique française du traitement des plaies chroniques.

REFERENCES

1. Nicoli Aldini N, Fini M, Giardino R. From Hippocrates to tissue engineering: surgical strategies in wound treatment. World J Surg. sept 2008;32(9):2114-21.
2. Venus M, Waterman J, McNab I. Basic physiology of the skin. 2010;
3. Dréno B. [Anatomy and physiology of skin and cutaneous annexes]. Ann Dermatol Venereol. oct 2009;136 Suppl 6:S247-251.
4. Ostrowski SM, Fisher DE. Biology of Melanoma. Hematol Oncol Clin North Am. févr 2021;35(1):29-56.
5. Jakob T. The changing faces of Langerhans cells. J Eur Acad Dermatol Venereol. nov 2017;31(11):1773.
6. Doebel T, Voisin B, Nagao K. Langerhans Cells - The Macrophage in Dendritic Cell Clothing. Trends Immunol. nov 2017;38(11):817-28.
7. Feng J, Hu H. A novel player in the field: Merkel disc in touch, itch and pain. Exp Dermatol. déc 2019;28(12):1412-5.
8. Bouvet R. Traitement des ulcérations cutanées par nanoencapsulation d'agents actifs. Mise au point et preuve de concept [Internet] [phdthesis]. Université Grenoble Alpes; 2019 [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02476378
9. Guerrero-Juarez CF, Plikus MV. Emerging nonmetabolic functions of skin fat. Nat Rev Endocrinol. mars 2018;14(3):163-73.
10. Rohrich RJ, Pessa JE. The fat compartments of the face: anatomy and clinical implications for cosmetic surgery. Plast Reconstr Surg. juin 2007;119(7):2219-27.
11. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. Open Biol. sept 2020;10(9):200223.
12. Garrett B. Re-epithelialisation. Journal of Wound Care. 2 juill 1998;7(7):358-9.
13. Takeo M, Lee W, Ito M. Wound healing and skin regeneration. Cold Spring Harb Perspect Med. 5 janv 2015;5(1):a023267.
14. Hwang S-M, Chung G, Kim YH, Park C-K. The Role of Maresins in Inflammatory Pain: Function of Macrophages in Wound Regeneration. Int J Mol Sci. 21 nov 2019;20(23):5849.
15. DiPietro LA, Wilgus TA, Koh TJ. Macrophages in Healing Wounds: Paradoxes and Paradigms. Int J Mol Sci. 19 janv 2021;22(2):950.
16. Beyene RT, Derryberry SL, Barbul A. The Effect of Comorbidities on Wound Healing. Surg Clin North Am. août 2020;100(4):695-705.
17. Bates M. The Future of Wound Care. IEEE Pulse. août 2020;11(4):22-5.
18. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. J Dent Res. mars 2010;89(3):219-29.
19. Holl J, Kowalewski C, Zimek Z, Fiedor P, Kaminski A, Oldak T, et al. Chronic Diabetic Wounds and Their Treatment with Skin Substitutes. Cells. 15 mars 2021;10(3):655.
20. Kikuchi K, Arita K, Tateishi Y, Onozawa M, Akiyama M, Shimizu H. Recurrence of hydroxyurea-induced leg ulcer after discontinuation of treatment. Acta Derm Venereol. mai 2011;91(3):373-4.
21. Rosa DF, Sarandy MM, Novaes RD, Freitas MB, do Carmo Gouveia Pelúzio M, Gonçalves RV. High-Fat Diet and Alcohol Intake Promotes Inflammation and Impairs Skin Wound Healing in Wistar Rats. Mediators Inflamm. 2018;2018:4658583.
22. Trevejo-Nunez G, Kolls JK, de Wit M. Alcohol Use As a Risk Factor in Infections and Healing: A Clinician's Perspective. Alcohol Res. 2015;37(2):177-84.
23. Jacobi J, Jang JJ, Sundram U, Dayoub H, Fajardo LF, Cooke JP. Nicotine accelerates angiogenesis and wound healing in genetically diabetic mice. Am J Pathol. juill

2002;161(1):97-104.
24. Grey JE, Enoch S, Harding KG. Wound assessment. BMJ. 4 févr 2006;332(7536):285-8.
25. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. APMIS Suppl. mai 2013;(136):1-51.
26. Goldberg SR, Diegelmann RF. What Makes Wounds Chronic. Surg Clin North Am. août 2020;100(4):681-93.
27. Monds RD, O'Toole GA. The developmental model of microbial biofilms: ten years of a paradigm up for review. Trends Microbiol. févr 2009;17(2):73-87.
28. Wolcott RD, Rhoads DD, Dowd SE. Biofilms and chronic wound inflammation. J Wound Care. août 2008;17(8):333-41.
29. Evelhoch SR. Biofilm and Chronic Nonhealing Wound Infections. Surgical Clinics of North America. 1 août 2020;100(4):727-32.
30. Harding KG, Moore K, Phillips TJ. Wound chronicity and fibroblast senescence--implications for treatment. Int Wound J. déc 2005;2(4):364-8.
31. Pulido T, Velarde MC, Alimirah F. The senescence-associated secretory phenotype: Fueling a wound that never heals. Mech Ageing Dev. oct 2021;199:111561.
32. Krishnaswamy VR, Mintz D, Sagi I. Matrix metalloproteinases: The sculptors of chronic cutaneous wounds. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. nov 2017;1864(11 Pt B):2220-7.
33. Ud-Din S, Bayat A. Electrical Stimulation and Cutaneous Wound Healing: A Review of Clinical Evidence. Healthcare (Basel). 27 oct 2014;2(4):445-67.
34. Augustin M, Brocatti LK, Rustenbach SJ, Schäfer I, Herberger K. Cost-of-illness of leg ulcers in the community. Int Wound J. juin 2014;11(3):283-92.
35. Phillips CJ, Humphreys I, Fletcher J, Harding K, Chamberlain G, Macey S. Estimating the costs associated with the management of patients with chronic wounds using linked routine data. Int Wound J. déc 2016;13(6):1193-7.
36. Rice JB, Desai U, Cummings AKG, Birnbaum HG, Skornicki M, Parsons N. Burden of venous leg ulcers in the United States. J Med Econ. mai 2014;17(5):347-56.
37. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis †. Ann Med. mars 2017;49(2):106-16.
38. Nussbaum SR, Carter MJ, Fife CE, DaVanzo J, Haught R, Nusgart M, et al. An Economic Evaluation of the Impact, Cost, and Medicare Policy Implications of Chronic Nonhealing Wounds. Value Health. janv 2018;21(1):27-32.
39. 2019 - Prise en charge des infections cutanées bactérienn.pdf [Internet]. [cité 5 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/prise_en_charge_des_infections_cutanees_bacteriennes_courantes_argumentaire.pdf
40. Gethin G, Vellinga A, Tawfick W, O'Loughlin A, McIntosh C, Mac Gilchrist C, et al. The profile of patients with venous leg ulcers: A systematic review and global perspective. J Tissue Viability. févr 2021;30(1):78-88.
41. Schneider C, Stratman S, Kirsner RS. Lower Extremity Ulcers. Med Clin North Am. juill 2021;105(4):663-79.
42. Sprigle S, McNair D, Sonenblum S. Pressure Ulcer Risk Factors in Persons with Mobility-Related Disabilities. Adv Skin Wound Care. mars 2020;33(3):146-54.
43. Edsberg LE, Black JM, Goldberg M, McNichol L, Moore L, Sieggreen M. Revised National Pressure Ulcer Advisory Panel Pressure Injury Staging System. J Wound Ostomy Continence Nurs. nov 2016;43(6):585-97.
44. Thakral G, Kim PJ, LaFontaine J, Menzies R, Najafi B, Lavery LA. Electrical stimulation as an adjunctive treatment of painful and sensory diabetic neuropathy. J Diabetes Sci Technol. 1 sept 2013;7(5):1202-9.

45. Lorette G. Peut-on encore parler d'angiodermite nécrotique ? Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. mai 2012;139(5):344-5.
46. Vuerstaek JDD, Reeder SWI, Henquet CJM, Neumann H a. M. Arteriolosclerotic ulcer of Martorell. J Eur Acad Dermatol Venereol. août 2010;24(8):867-74.
47. Deinsberger J, Brugger J, Tschandl P, Meier-Schiesser B, Anzengruber F, Bossart S, et al. Differentiating Arteriolosclerotic Ulcers of Martorell from Other Types of Leg Ulcers Based on Vascular Histomorphology. Acta Derm Venereol. 4 mai 2021;101(5):adv00449.
48. Mouës CM, Heule F, Legerstee R, Hovius SER. Five millennia of wound care products--what is new? A literature review. Ostomy Wound Manage. mars 2009;55(3):16-8, 20, 22 passim.
49. Freiberg JA. The mythos of laudable pus along with an explanation for its origin. J Community Hosp Intern Med Perspect. juill 2017;7(3):196-8.
50. Brocke T, Barr J. The History of Wound Healing. Surg Clin North Am. août 2020;100(4):787-806.
51. Winter GD. Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. Nature. 20 janv 1962;193:293-4.
52. Hinman CD, Maibach H. EFFECT OF AIR EXPOSURE AND OCCLUSION ON EXPERIMENTAL HUMAN SKIN WOUNDS. Nature. 26 oct 1963;200:377-8.
53. pansements_synthese_rapport.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-01/pansements_synthese_rapport.pdf
54. Dereure O, Czubek M, Combemale P. Efficacy and safety of hyaluronic acid in treatment of leg ulcers: a double-blind RCT. J Wound Care. mars 2012;21(3):131-2, 134-6, 138-9.
55. Chaby G, Senet P, Vaneau M, Martel P, Guillaume J-C, Meaume S, et al. Dressings for acute and chronic wounds: a systematic review. Arch Dermatol. oct 2007;143(10):1297-304.
56. Edmonds M, Lázaro-Martínez JL, Alfayate-García JM, Martini J, Petit J-M, Rayman G, et al. Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. mars 2018;6(3):186-96.
57. Dissemond J, Lützkendorf S, Dietlein M, Neßeler I, Becker E, Möller U, et al. Clinical evaluation of polyabsorbent TLC-NOSF dressings on chronic wounds: a prospective, observational, multicentre study of 1140 patients. J Wound Care. 2 juin 2020;29(6):350-61.
58. Meaume S, Truchetet F, Cambazard F, Lok C, Debure C, Dalac S, et al. A randomized, controlled, double-blind prospective trial with a Lipido-Colloid Technology-Nano-OligoSaccharide Factor wound dressing in the local management of venous leg ulcers. Wound Repair Regen. août 2012;20(4):500-11.
59. Simões D, Miguel SP, Ribeiro MP, Coutinho P, Mendonça AG, Correia IJ. Recent advances on antimicrobial wound dressing: A review. Eur J Pharm Biopharm. juin 2018;127:130-41.
60. Liu J, Ko JH, Secretov E, Huang E, Chukwu C, West J, et al. Comparing the hydrosurgery system to conventional debridement techniques for the treatment of delayed healing wounds: a prospective, randomised clinical trial to investigate clinical efficacy and cost-effectiveness. Int Wound J. août 2015;12(4):456-61.
61. Fraccalvieri M, Serra R, Ruka E, Zingarelli E, Antoniotti U, Robbiano F, et al. Surgical debridement with VERSAJET: an analysis of bacteria load of the wound bed pre- and post-treatment and skin graft taken. A preliminary pilot study. Int Wound J. avr 2011;8(2):155-61.
62. Hong CC, Nather A, Lee JKX, Mao HT. Hydrosurgery is Effective for Debridement

of Diabetic Foot Wounds. Ann Acad Med Singap. août 2014;43(8):395-9.
63. Vanwijck R, Kaba L, Boland S, Gonzales y Azero M, Delange A, Tourbach S. Immediate skin grafting of sub-acute and chronic wounds debrided by hydrosurgery. J Plast Reconstr Aesthet Surg. mars 2010;63(3):544-9.
64. Mosti G, Iabichella ML, Picerni P, Magliaro A, Mattaliano V. The debridement of hard to heal leg ulcers by means of a new device based on Fluidjet technology. Int Wound J. déc 2005;2(4):307-14.
65. Caputo WJ, Beggs DJ, DeFede JL, Simm L, Dharma H. A prospective randomised controlled clinical trial comparing hydrosurgery debridement with conventional surgical debridement in lower extremity ulcers. Int Wound J. juin 2008;5(2):288-94.
66. Swoboda L. Mechanical negative pressure wound therapy: real-world effectiveness in challenging patient presentations. Wounds. déc 2021;33(12):E85-9.
67. Anderson CA, Hare MA, Perdrizet GA. Wound Healing Devices Brief Vignettes. Adv Wound Care (New Rochelle). 1 avr 2016;5(4):185-90.
68. Fourgeaud C, Mouloise G, Michon-Pasturel U, Bonhomme S, Lazareth I, Meaume S, et al. [Interest of punch skin grafting for the treatment of painful ulcers]. J Mal Vasc. sept 2016;41(5):323-8.
69. Hachach-Haram N, Bystrzonowski N, Kanapathy M, Smith O, Harding K, Mosahebi A, et al. A prospective, multicentre study on the use of epidermal grafts to optimise outpatient wound management. Int Wound J. févr 2017;14(1):241-9.
70. Osborne SN, Schmidt MA, Derrick K, Harper JR. Epidermal micrografts produced via an automated and minimally invasive tool form at the dermal/epidermal junction and contain proliferative cells that secrete wound healing growth factors. Adv Skin Wound Care. sept 2015;28(9):397-405.
71. Shetty R, Giridhar BS, Potphode A. Role of ultrathin skin graft in early healing of diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial in comparison with conventional methods. Wounds. févr 2022;33(2):57-67.
72. Abdo J, Ortman H. Biologic and Synthetic Cellular and/or Tissue-Based Products and Smart Wound Dressings/Coverings. Surg Clin North Am. août 2020;100(4):741-56.
73. Kirsner RS, Marston WA, Snyder RJ, Lee TD, Cargill DI, Slade HB. Spray-applied cell therapy with human allogeneic fibroblasts and keratinocytes for the treatment of chronic venous leg ulcers: a phase 2, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 15 sept 2012;380(9846):977-85.
74. Mcheik JN, Barrault C, Levard G, Morel F, Bernard F-X, Lecron J-C. Epidermal healing in burns: autologous keratinocyte transplantation as a standard procedure: update and perspective. Plast Reconstr Surg Glob Open. sept 2014;2(9):e218.
75. Mcheik JN, Barrault C, Pedretti N, Garnier J, Juchaux F, Levard G, et al. Foreskin-isolated keratinocytes provide successful extemporaneous autologous paediatric skin grafts. J Tissue Eng Regen Med. mars 2016;10(3):252-60.
76. Lalieu RC, Brouwer RJ, Ubbink DT, Hoencamp R, Bol Raap R, van Hulst RA. Hyperbaric oxygen therapy for nonischemic diabetic ulcers: A systematic review. Wound Repair Regen. mars 2020;28(2):266-75.
77. Tejada S, Batle JM, Ferrer MD, Busquets-Cortés C, Monserrat-Mesquida M, Nabavi SM, et al. Therapeutic Effects of Hyperbaric Oxygen in the Process of Wound Healing. Curr Pharm Des. 2019;25(15):1682-93.
78. Ennis WJ, Foremann P, Mozen N, Massey J, Conner-Kerr T, Meneses P. Ultrasound therapy for recalcitrant diabetic foot ulcers: results of a randomized, double-blind, controlled, multicenter study. Ostomy Wound Manage. août 2005;51(8):24-39.
79. Bosanquet DC, Ivins N, Jones N, Harding KG. Microcirculatory Flux and Pulsatility in Arterial Leg Ulcers is Increased by Intermittent Neuromuscular Electrostimulation of the

Common Peroneal Nerve. Ann Vasc Surg. févr 2021;71:308-14.
80. Lagoumintzis G, Zagoriti Z, Jensen MS, Argyrakos T, Koutsojannis C, Poulas K. Wireless Direct Microampere Current in Wound Healing: Clinical and Immunohistological Data from Two Single Case Reports. Biosensors (Basel). 5 sept 2019;9(3):E107.
81. Nair HKR. Microcurrent as an adjunct therapy to accelerate chronic wound healing and reduce patient pain. J Wound Care. 2 mai 2018;27(5):296-306.
82. Corbett LQ. Wound Care Nursing: Professional Issues and Opportunities. Adv Wound Care (New Rochelle). oct 2012;1(5):189-93.
83. Westra BL, Bliss DZ, Savik K, Hou Y, Borchert A. Effectiveness of wound, ostomy, and continence nurses on agency-level wound and incontinence outcomes in home care. J Wound Ostomy Continence Nurs. févr 2013;40(1):25-53.
84. Jiménez-García JF, Aguilera-Manrique G, Arboledas-Bellón J, Gutiérrez-García M, González-Jiménez F, Lafuente-Robles N, et al. The Effectiveness of Advanced Practice Nurses with Respect to Complex Chronic Wounds in the Management of Venous Ulcers. Int J Environ Res Public Health. 11 déc 2019;16(24):E5037.
85. Sibbald RG, Elliott JA, Persaud-Jaimangal R, Goodman L, Armstrong DG, Harley C, et al. Wound Bed Preparation 2021. Adv Skin Wound Care. 1 avr 2021;34(4):183-95.
86. Kump K. Role of the APRN Wound Care Clinician in the Management of Lower Extremity Arterial Disease Wounds. J Wound Ostomy Continence Nurs. févr 2018;45(1):87-9.
87. Phua QH, Han HA, Soh B-S. Translational stem cell therapy: vascularized skin grafts in skin repair and regeneration. J Transl Med. 18 févr 2021;19(1):83.
88. Wi YM, Patel R. Understanding Biofilms and Novel Approaches to the Diagnosis, Prevention, and Treatment of Medical Device-Associated Infections. Infect Dis Clin North Am. déc 2018;32(4):915-29.
89. Kambouris ME, Zagoriti Z, Lagoumintzis G, Poulas K. From therapeutic Electrotherapy to Electroceuticals: Formats, Applications and Prospects of Electrostimulation. Annual Research & Review in Biology. 31 mai 2014;3054-70.
90. Koel G, Houghton PE. Electrostimulation: Current Status, Strength of Evidence Guidelines, and Meta-Analysis. Adv Wound Care (New Rochelle). 1 févr 2014;3(2):118-26.
91. Foulds IS, Barker AT. Human skin battery potentials and their possible role in wound healing. Br J Dermatol. nov 1983;109(5):515-22.
92. Moulin VJ, Dubé J, Rochette-Drouin O, Lévesque P, Gauvin R, Roberge CJ, et al. Electric Potential Across Epidermis and Its Role During Wound Healing Can Be Studied by Using an In Vitro Reconstructed Human Skin. Adv Wound Care (New Rochelle). avr 2012;1(2):81-7.
93. Tai G, Tai M, Zhao M. Electrically stimulated cell migration and its contribution to wound healing. Burns Trauma. 9 juill 2018;6:20.
94. Kambouris M, Zagoriti Z, Lagoumintzis G, Poulas K. From therapeutic Electrotherapy to Electroceuticals: Formats, Applications and Prospects of Electrostimulation. 31 mai 2014;
95. Farber PL, Isoldi FC, Ferreira LM. Electric Factors in Wound Healing. Adv Wound Care (New Rochelle). août 2021;10(8):461-76.
96. Isseroff RR, Dahle SE. Electrical Stimulation Therapy and Wound Healing: Where Are We Now? Adv Wound Care (New Rochelle). déc 2012;1(6):238-43.
97. Zhao M, Penninger J, Isseroff RR. Electrical Activation of Wound-Healing Pathways. Adv Skin Wound Care. 1 janv 2010;1:567-73.
98. Leloup P, Toussaint P, Lembelembe J-P, Célérier P, Maillard H. The analgesic effect of electrostimulation (WoundEL®) in the treatment of leg ulcers. Int Wound J. déc 2015;12(6):706-9.
99. Khan SI, Blumrosen G, Vecchio D, Golberg A, McCormack MC, Yarmush ML, et al.

Eradication of multidrug-resistant pseudomonas biofilm with pulsed electric fields. Biotechnol Bioeng. mars 2016;113(3):643-50.
100. Sultana ST, Babauta JT, Beyenal H. Electrochemical biofilm control: a review. Biofouling. 2015;31(9-10):745-58.
101. Ashrafi M, Baguneid M, Alonso-Rasgado T, Rautemaa-Richardson R, Bayat A. Cutaneous wound biofilm and the potential for electrical stimulation in management of the microbiome. Future Microbiol. mars 2017;12:337-57.
102. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. Nature. 15 mai 2008;453(7193):314-21.
103. Kloth LC. Electrical stimulation for wound healing: a review of evidence from in vitro studies, animal experiments, and clinical trials. Int J Low Extrem Wounds. mars 2005;4(1):23-44.
104. Jünger M, Arnold A, Zuder D, Stahl H-W, Heising S. Local therapy and treatment costs of chronic, venous leg ulcers with electrical stimulation (Dermapulse): a prospective, placebo controlled, double blind trial. Wound Repair Regen. août 2008;16(4):480-7.
105. Petrofsky JS, Lawson D, Berk L, Suh H. Enhanced healing of diabetic foot ulcers using local heat and electrical stimulation for 30 min three times per week. J Diabetes. mars 2010;2(1):41-6.
106. Ojingwa JC, Isseroff RR. Electrical stimulation of wound healing. J Invest Dermatol. juill 2003;121(1):1-12.
107. McCaig CD, Rajnicek AM, Song B, Zhao M. Controlling cell behavior electrically: current views and future potential. Physiol Rev. juill 2005;85(3):943-78.
108. Nemeth KA, Harrison MB, Graham ID, Burke S. Pain in pure and mixed aetiology venous leg ulcers: a three-phase point prevalence study. J Wound Care. oct 2003;12(9):336-40.
109. Hofman D, Ryan TJ, Arnold F, Cherry GW, Lindholm C, Bjellerup M, et al. Pain in venous leg ulcers. J Wound Care. mai 1997;6(5):222-4.
110. Briggs M, Bennett MI, Closs SJ, Cocks K. Painful leg ulceration: a prospective, longitudinal cohort study. Wound Repair Regen. avr 2007;15(2):186-91.
111. Husband LL. Venous ulceration: the pattern of pain and the paradox. Clinical Effectiveness in Nursing. 2001;1(5):35-40.
112. Hyland ME, Ley A, Thomson B. Quality of life of leg ulcer patients: questionnaire and preliminary findings. J Wound Care. 2 sept 1994;3(6):294-8.
113. Houghton PE. Electrical stimulation therapy to promote healing of chronic wounds: a review of reviews. CWCMR. 25 janv 2017;4:25-44.
114. Thakral G, Lafontaine J, Najafi B, Talal TK, Kim P, Lavery LA. Electrical stimulation to accelerate wound healing. Diabet Foot Ankle. 16 sept 2013;4.
115. Khouri C, Kotzki S, Roustit M, Blaise S, Gueyffier F, Cracowski J-L. Hierarchical evaluation of electrical stimulation protocols for chronic wound healing: An effect size meta-analysis. Wound Repair Regen. sept 2017;25(5):883-91.
116. Thérapie d'électrostimulation des plaies | WoundEL® [Internet]. Woundel. [cité 24 févr 2022]. Disponible sur: https://www.woundel.com/fr/
117. Maillard H. [Innovative therapy for leg ulcers: Electrostimulation]. Ann Dermatol Venereol. sept 2015;142(8-9):493-7.
118. Meza-Torres B, Carinci F, Heiss C, Joy M, de Lusignan S. Health service organisation impact on lower extremity amputations in people with type 2 diabetes with foot ulcers: systematic review and meta-analysis. Acta Diabetol. juin 2021;58(6):735-47.
119. CCPdia : une prise en charge rapide et spécialisée du pied diabétique [Internet]. Hôpital européen Georges-Pompidou. 2013 [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: http://hopital-georgespompidou.aphp.fr/ccpdia-une-prise-en-charge-rapide-specialisee-du-

pied-diabetique/
120. Luo R, Dai J, Zhang J, Li Z. Accelerated Skin Wound Healing by Electrical Stimulation. Adv Healthc Mater. août 2021;10(16):e2100557.
121. CEN Biotech. Randomized, Third-blind, Controlled Trial of Superiority (Versus Sequential Dressings Recommended by the HAS) of an Electrode Dressing (WoundEL® Electrostimulation Device) on the Healing of Venous Ulcers [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 juill [cité 10 mars 2022]. Report No.: study/NCT04980898. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04980898
122. prevenir_la_dependance_iatrogene_liee_a_lhospitalisation_chez_les_personnes_agees_-_fiche_points_cles.pdf [Internet]. [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/prevenir_la_dependance_iatrogene_liee_a_lhospitalisation_chez_les_personnes_agees_-_fiche_points_cles.pdf
123. 2021.7bis.bos_.pdf [Internet]. [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/4009/2021.7bis.bos_.pdf
124. Définition indice de Karnofsky [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/I/indice-de-Karnofsky

Annexe 1: Tableau récapitulatif des données

Patient	Année naissance	Age	IMC	sexe	Durée d'hospitalisation	Type plaie	Durée d'évolution	Pansement avant ES	Greffe avant ES	Antalgique Avant ES	Durée du traitement	Greffe après ES	Pansement après	Antalgie après ES	Evolution
1	1920	95	NC	F	35 jours	Angiodermite nécrotique	15 jours	Jelonet	non	Paracétamol Oxynorm	10 jours puis 15 jours autre jambe	Filet + Pastilles	Tulle gras	Paracétamol	Cicatrisation complète
2	1923	92	21,6	F	24 jours	Ulcères veineux +Angiodermite nécrotique	1 an	Tulle gras	Non	Paracétamol +Lyrica	9 jours	Pastille	Tulle gras	Paracétamol + Lyrica	A 6 mois Bourgeonnement mais œdème cardiaque important empêchant la cicatrisation complète.
3	1956	59	40	F	18 jours	Ulcère veineux + SAPL	3 ans	Urgostart/ Mepitel/ Algosteril	Pastilles	Paracétamol + Oxycontin	6 jours	pastilles	Mepitel	Oxycontin Lyrica	Cicatrisation, récidives à distances malgré traitement SAPL
4	1931	84	21,6	F	23 jours	Angiodermite nécrotique	18 mois	Urgostart/Urgotul/ Algosteril	Pastilles	Lamaline	12 jours	Pastilles	Urgostart	Paracétamol	Pas de cicatrisation complète mais sédation des douleurs
5	1927	88	24,5	F	16 jours	Angiodermite nécrotique	1 mois	Urgoclean	Non	Oxynorm	9 jours	Pastilles x2	Mepitel	Lamaline	Cicatrisation mais récidive à distance
					23 jours	Récidive à distance Angiodermite nécrotique	15 jours	NC	Non	Lamaline	6 jours	NON cause échec ES	Algosteril	Lamaline	NC
6	1937	77	NC	F	12 jours	Angiodermite nécrotique	10 mois	Adaptic	Pastilles	Durogesic	3 jours	Pastilles	Adaptic	Durogesic	Cicatrisation complète
7	1927	86	NC	F	25 jours	Angiodermite nécrotique	2 mois	NC	Non	Durogesic	18 jours	Pastilles	Adaptic	Durogesic	Cicatrisation complète mais récidive à distance
					22 jours	Récidive à distance Angiodermite	5 semaines	Adaptic	Non	Durogesic	15 jours	Pastilles	Mepitel	Paracétamol	Cicatrisation complète mais récidive

						e nécrotique									à distance
8	1922	93	NC	F	22 jours	Angiodermite nécrotiques	2 mois	Algosteril	Non	Paracétamol + Lyrica	10 jours	Filet	Urgotul Absorb + Urgoclean	Paracétamol + Lyrica	Sédation de la douleur malgré dégradation initiale puis amélioration progressive.
9	1946	68	28,7	H	21 jours	Ulcères artériels	4 ans	Ialuset plus	Pastilles	Durogesic + paracétamol+ Lyrica + Actiskenan	NC	Non	Aquacel	Durogesic + paracétamol + Lyrica + Actiskenan	Sédation des douleurs sans amélioration clinique ;
10	1936	78	32,8	F	22 jours	Angiodermite nécrotiques	2 mois	Aquacel	Non	Oxynormoro + paracétamol	15 jours	Pastilles	Adaptic	Lyrica + paracétamol + Oxynormoro	Cicatrisation complète
11	1922	92	19	F	52 jours	Angiodermite nécrotiques	1 mois	Tulle Bétadine + Biatain	Non	Paracétamol	NC	Pastille	Adaptic	Décès pendant l'hospitalisation.	Non concerné
12	1933	81	26,29	F	13 jours	Ulcères veineux	5 mois	Aquacel Foam	Non	Ixprim	10 jours	non	Urgoclean	Lamaline	Cicatrisation complète
13	1928	86	NC	F	33 jours	Angiodermite nécrotiques	5 mois	NC	Non	Lyrica + Oxynorm + paracétamol	21 jours	Non	Urgostart	Lyrica + Oxynorm + paracétamol	NC
14	1943	72	22,63	H	24 jours	Ulcère nécrotique post vascularite	4 mois	NC	Non	Lyrica + Tramadol	21 jours	Pastilles (autre hospitalisation)	Biatain + Adaptic	Lyrica	Cicatrisation complète mais récidive à distance
15	1944	74	21,5	F	NC	Angiodermite nécrotique	1 an	Algosteril	Non	Oxynormoro + paracétamol	NC	Filet + pastille	Adaptic	Oxynormoro + paracétamol	NC
16	1931	88	30,3	F	26 jours	Angiodermite nécrotiques	1 mois	NC	Non	Lyrica + Ixprim + paracétamol	7 jours	Pastilles + filet	Urgotul	Lyrica + Oxynorm +	Cicatrisation complète
17	1934	85 et 88 ans	21,3	F	18 jours	Ulcères à l'Hydrea	3 ans	VAC thérapie puis Urgoclean	Non	Paracétamol + Oxycontin + Oxynorm	6 jours	Filet	Urgotul	Paracétamol	Cicatrisation partielle
					14 jours	Ulcères à l'Hydrea et	>1 an	VAC thérapie	non	Xylocaïne locale +	6 jours	Filet	Adaptic	paracétamol	Cicatrisation partielle

						veineux				Oxynormoro + Oxycontin					
18	1926	93	18,8	F	24 jours	Angiodermite nécrotique + ulcère artériel	3 mois	NC	Non	Paracétamol	15 jours	Filet	Urgotul	Paracétamol + Oxynormoro	Cicatrisation complète mais récidive a distance d'un ulcère artériel
19	1960	70	NC	H	16 jours	Post traumatique (pas AOMI, pas Insuff veineuse)	2 ans	VAC thérapie Urgoclean Urgostart	Filet + Peau synthétique	Aucun	9 jours	Pastilles	Urgotul	Aucun	NC
20	1956	74	23	H	9 jours	Ulcère artériel + diabète	5 mois	Algosteril, Urgostart	non	Tramadol+ Oxynormoro	3 jours	Pastilles	Urgotul	Paracétamol + Tramadol	NC
21	1935	85	29	F	20 jours	Angiodermite nécrotique	1 mois	Urgotul	non	Paracétamol	6 jours	Non, échec ES (douleurs)	Purillon + Urgotul	Paracétamol + Oxynormoro	Cicatrisation complète
22	1967	53	NC	F	15 jours	Vascularite cutané	5 mois	Urgoclean	Non	Paracétamol + Oxycontin + Oxynormoro	10 jours	Pastilles	Urgotul	Paracétamol + Oxycontin	Évolution favorable
23	1955	65	52	F	7 jours	Ulcères veineux	10 ans	Urgoclean	Pastilles x 2	Oxycontin + Oxynormoro	6 jours	Non (refus patiente)	Urgoclean + Urgotul	Oxycontin + Oxynormoro	NC
24	1934 1934	85 85	30,5 30,5	F F	23 jours	Angiodermite nécrotique	3 mois	Urgotul	non	Oxynormoro + Acupan	15 jours	Filet	Urgotul	Oxycontin + Oxynormoro	Cicatrisation puis récidive locale et a distance
					24 jours	Récidive locale + a distance d'angiodermite nécrotique	1 mois	Urgotul	Filet	Oxycontin + Oxynormoro	15 jours	Filet	Urgotul	Oxycontin + Oxynormoro + paracétamol	Cicatrisation quasi complète
25	1935	84	28	F	21 jours	Récidive d'Angiodermite nécrotiques	11 mois	NC	Pastilles	Oxycontin + Oxynormoro + Paracétamol	3 jours	Échec ES, détertion mécanique puis Filet	Urgotul	Oxycontin + Oxynormoro + Paracétamol	Cicatrisation 75%
26	1929	90	24,8	H	24 jours	Angiodermit	8 mois	Flammazine +	Non	Skenan +	15 jours	Filet	Urgotul	Skenan +	NC

						e nécrotique		Urgotul		Actiskenan + Hypnovel + meopa				Actiskenan + Neurontin	
27	1942	77	23	F	14 jours	Ulcères sclérodermie	29 mois	VAC thérapie, Mepitel one, Algosteril, Urgostart	Pastilles x 4	Durogesic	3 jours	Filet	Urgotul	Durogesic	Lentement favorable mais récidive à distance
28	1967	52	29	H	14 jours	Ulcères veineux + post injection Subutex	5 ans	Urgoclean, Urgotul	Pastilles x 5	Aucun	12 jours	Pastilles	Urgotul	Durogesic	Cicatrisation complète
29	1939	76	33,5	F	14 jours	Angiodermite nécrotique	4 mois	Adaptic	non	Ixprim	8 jours	Filet	Urgotul	Ixprim	Cicatrisation complète
30	1957	58	NC	F	13 jours	Ulcère sur panniculite	3 mois	Algosteril	non	Paracétamol + Lyrica	12 jours	Pastilles	Urgotul	Paracétamol + Lyrica	Cicatrisation complète

RESUME

Mots clés - Ulcères de jambes, électrostimulation, cicatrisation, douleur, WoundEL®.

Introduction - La cicatrisation cutanée est un processus finement régulé pouvant être déstabilisé par de nombreux paramètres. Les plaies chroniques sont une pathologie multifactorielle dont la prise en charge est complexe nécessitant le support d'une équipe de soins pluridisciplinaire et d'outils d'aide à la cicatrisation de plus en plus nombreux et sophistiqués. Les étiologies des ulcères de jambes sont multiples, souvent associées à de nombreuses comorbidités, chez des patients de plus en plus âgés à risque de complications et de douleurs. Le traitement des ulcères de jambe est un lourd fardeau pour la santé publique, particulièrement au regard du coût des hospitalisations prolongées ou de la prise en charge des patients en ambulatoire et du temps de personnel soignant nécessaire. L'électrostimulation par l'appareil Woundel® est une technique efficace pour relancer la cicatrisation des plaies chroniques et soulager les plaies douloureuses. Cependant il s'agit d'une technique encore peu utilisée, qui doit encore faire sa place dans l'arsenal thérapeutique des plaies.

Objectif - Analyser les pratiques de traitement des plaies chroniques et/ou douloureuses par électrostimulation en hospitalisation dans le service de dermatologie du centre hospitalier de la Rochelle.

Matériel et méthode - Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, unicentrique, réalisée de janvier 2015 à mai 2020 à partir des données biomédicales du service de dermatologie de l'hôpital de La Rochelle. Nous avons analysé la prise en charge des patients hospitalisés dans le service de dermatologie de l'hôpital de la Rochelle ayant bénéficié d'au moins une séance d'électrostimulation pour une plaie de jambe au cours de la période étudiée. (N=30).

Résultats - Trente patients ont été inclus dans cette analyse pour un total de 34 plaies traitées. Parmi les patients, il y avait 5 hommes pour 25 femmes. L'âge moyen était de 78,87 ans, L'IMC moyen était de 30,33kg/m^2. Parmi les plaies, les étiologies étaient : 55,88% d'angiodermites nécrotiques, 14,71 % d'ulcères mixtes, 8,82% d'ulcères veineux, 5,88% de vascularites, 2,94% d'ulcères à l'Hydrea, 2,94% d'ulcères artériel, 2,94% d'ulcères sclérodermiques, 2,94% d'ulcères sur panniculite et 2,94% d'ulcères post-traumatique. La durée d'évolution moyenne des plaies était de 14,3 mois. 29,4% des plaies étudiées avaient bénéficié de greffes de peau avant le traitement et 82,35% des plaies ont bénéficié d'une greffe à la suite de l'électrostimulation. L'hospitalisation nécessaire à la prise en charge de la plaie a été d'une durée moyenne de 20,63 jours et le traitement par électrostimulation a duré en moyenne 10,35 jours. Avant le traitement les pansements majoritaires étaient les pansements au TLC-NOSF (32,35%) et les interfaces étaient les pansements majoritaires après le traitement (70,59%). A l'issu du traitement par électrostimulation, 47% des plaies ont guéries.

Discussion et conclusion – La majorité des plaies prises en charge étaient des angiodermites nécrotiques chez des femmes âgées et en surpoids. Notre utilisation via le dispositif Woundel® de l'électrostimulation dans le traitement des plaies de jambes s'intègre dans une stratégie globale de prise en charge et repose sur la synergie des effets des multiples outils à notre disposition. L'électrostimulation nécessite de prouver sa place dans l'arsenal thérapeutique français et une utilisation via l'HAD pourrait permettre de limiter les coûts et la morbidité d'une hospitalisation longue.

SERMENT

⚜⌖⚜⌖⚜

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

⚜⌖⚜⌖⚜

RESUME

Mots clés - Ulcères de jambes, électrostimulation, cicatrisation, douleur, WoundEL®.

Introduction - La cicatrisation cutanée est un processus finement régulé pouvant être déstabilisé par de nombreux paramètres. Les plaies chroniques sont une pathologie multifactorielle dont la prise en charge est complexe nécessitant le support d'une équipe de soins pluridisciplinaire et d'outils d'aide à la cicatrisation de plus en plus nombreux et sophistiqués. Les étiologies des ulcères de jambes sont multiples, souvent associées à de nombreuses comorbidités, chez des patients de plus en plus âgés à risque de complications et de douleurs. Le traitement des ulcères de jambe est un lourd fardeau pour la santé publique, particulièrement au regard du coût des hospitalisations prolongées ou de la prise en charge des patients en ambulatoire et du temps de personnel soignant nécessaire. L'électrostimulation par l'appareil Woundel® est une technique efficace pour relancer la cicatrisation des plaies chroniques et soulager les plaies douloureuses. Cependant il s'agit d'une technique encore peu utilisée, qui doit encore faire sa place dans l'arsenal thérapeutique des plaies.

Objectif - Analyser les pratiques de traitement des plaies chroniques et/ou douloureuses par électrostimulation en hospitalisation dans le service de dermatologie du centre hospitalier de la Rochelle.

Matériel et méthode - Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, unicentrique, réalisée de janvier 2015 à mai 2020 à partir des données biomédicales du service de dermatologie de l'hôpital de La Rochelle. Nous avons analysé la prise en charge des patients hospitalisés dans le service de dermatologie de l'hôpital de la Rochelle ayant bénéficié d'au moins une séance d'électrostimulation pour une plaie de jambe au cours de la période étudiée. (N=30).

Résultats - Trente patients ont été inclus dans cette analyse pour un total de 34 plaies traitées. Parmi les patients, il y avait 5 hommes pour 25 femmes. L'âge moyen était de 78,87 ans, L'IMC moyen était de 30,33kg/m^2. Parmi les plaies, les étiologies étaient : 55,88% d'angiodermites nécrotiques, 14,71 % d'ulcères mixtes, 8,82% d'ulcères veineux, 5,88% de vascularites, 2,94% d'ulcères à l'Hydrea, 2,94% d'ulcères artériel, 2,94% d'ulcères sclérodermiques, 2,94% d'ulcères sur panniculite et 2,94% d'ulcères post-traumatique. La durée d'évolution moyenne des plaies était de 14,3 mois. 29,4% des plaies étudiées avaient bénéficié de greffes de peau avant le traitement et 82,35% des plaies ont bénéficié d'une greffe à la suite de l'électrostimulation. L'hospitalisation nécessaire à la prise en charge de la plaie a été d'une durée moyenne de 20,63 jours et le traitement par électrostimulation a duré en moyenne 10,35 jours. Avant le traitement les pansements majoritaires étaient les pansements au TLC-NOSF (32,35%) et les interfaces étaient les pansements majoritaires après le traitement (70,59%). A l'issu du traitement par électrostimulation, 47% des plaies ont guéries.

Discussion et conclusion – La majorité des plaies prises en charge étaient des angiodermites nécrotiques chez des femmes âgées et en surpoids. Notre utilisation via le dispositif Woundel® de l'électrostimulation dans le traitement des plaies de jambes s'intègre dans une stratégie globale de prise en charge et repose sur la synergie des effets des multiples outils à notre disposition. L'électrostimulation nécessite de prouver sa place dans l'arsenal thérapeutique français et une utilisation via l'HAD pourrait permettre de limiter les coûts et la morbidité d'une hospitalisation longue.