



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° D'ordre :

THÈSE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**INTÉRÊT DE LA PEAU DU POISSON TILAPIA DANS LE
TRAITEMENT DES GRANDS BRULÉS**

Présenté par : Audrey BENARROCH

Soutenu le 10 février 2023 devant le jury constitué de :

Aurélie URBAIN, Présidente
Ludivine VALOIS, Directrice de thèse
Jonathan HUCK, Membre du jury
Marine SCHALL, Membre du jury

Approuvé par le Doyen et par le Président de l'Université de Strasbourg

Liste du personnel de la faculté de pharmacie

Doyen :	Jean-Pierre GIES
Directeurs-adjoints :	Esther KELLENBERGER (enseignement) Emilie SICK (enseignement) Pauline SOULAS-SPRAUEL (hôpital /recherche)
Étudiant :	Gauthier MARCOT

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR

Professeurs :

Philippe	ANDRÉ	Bactériologie
Philippe	BOUCHER	Physiologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Esther	KELLENBERGER	Bio-informatique
Marie-Claude	KILHOFFER	Biologie moléculaire
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Bioqualénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUO-SÉQUIER	Pharmacocinétique

PAST :

Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie bioqualénique
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Aurélié	BOURDERIQUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie bioqualénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia	LORDEL	Chimie analytique
Clarisse	MAEHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PÉROTEY	Parasitologie
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludvine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Marla	ZENIOU	Chimioéconomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques
Bruno	MICHEL	Pharmaco-économie

Assistants hospitaliers universitaires

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

REMERCIEMENTS

À Madame Ludivine VALOIS,

Je voulais en premier lieu vous remercier d'avoir acceptée d'être ma directrice de thèse et de m'avoir guidée tout au long de mon travail. Je vous remercie profondément pour votre écoute et vos conseils.

À Madame Aurélie URBAIN,

Il était très important pour moi de vous compter parmi mon jury de thèse. Merci de me faire l'honneur de le présider.

Vos cours de substances naturelles m'ont énormément appris et m'ont permis aujourd'hui de choisir un sujet de thèse si passionnant.

Au Docteur Jonathan HUCK,

Il était naturel pour moi de vous compter parmi les membres de mon jury. Merci pour toute l'aide que vous m'avez apporté durant mes deux années dans votre officine. Ce fût un grand plaisir de travailler à vos côtés.

Au Docteur Marine SCHALL,

Merci pour toute l'aide et tous les conseils que tu m'as apportés durant mes deux années à la pharmacie. Je suis très contente de pouvoir te compter parmi mes jurys.

À Monsieur Patrice RASSAM,

Je tenais à vous remercier tout particulièrement pour votre suivi durant mes 6 années de pharmacie. Merci pour vos conseils indispensables et votre aide si précieuse. Si je suis là où je suis aujourd'hui, c'est en partie grâce à vous. Merci.

À mes parents,

Ces quelques mots de remerciements n'arriveront jamais à exprimer toute ma reconnaissance envers vous.

Je vous remercie de m'avoir toujours poussé à être la meilleure de moi-même, de m'avoir écouté, guidé et conseillé depuis maintenant 23 ans. Merci d'avoir toujours cru en moi et en ce que je pouvais accomplir.

Si je suis là aujourd'hui c'est grâce à vous et à votre soutien infaillible.

Merci à toi maman de t'avoir toujours montrée disponible quand j'avais besoin d'aide, d'être de si bon conseils, et surtout, de m'avoir tant soutenue dans chacune de mes décisions.

Merci à toi papa de m'aider dans mes choix et de me pousser toujours plus loin. Je te remercie encore d'avoir passé des heures à relire ma thèse, cette soutenance c'est aussi la tienne.

Merci pour tout. Merci d'être là.

À mes sœurs,

Merci à vous, Karen et Alicia, d'avoir toujours été si fières de moi. Merci d'avoir été là quand j'en avais besoin et de m'avoir montré le chemin avec toujours trois années d'avance.

À Lena,

Merci pour toutes ces années auprès de toi, à ton amitié, ton soutien et à ta bienveillance. Je suis tellement heureuse de te compter parmi mes amis les plus proches. Merci pour tout.

À Ilan,

Merci pour ta présence continue à mes côtés, à ta générosité et à cette complicité que nous avons depuis si longtemps. Je tiens aussi à te remercier de m'avoir supporté durant tant d'années déjà et pour toutes les prochaines.

À Léa-Marie,

Merci d'avoir été à mes côtés durant toutes ces années d'amitiés. Tes conseils sont indispensables pour moi tout comme nos rendez-vous mensuels pour se raconter nos aventures.

À Selma,

Merci à toi pour ta présence et ton soutien durant toutes ces années d'études ensemble, et surtout, merci à toutes ces heures passées à corriger mes fautes d'orthographe, comment aurai-je fait sans toi ?

À Nayla, Tiphany et Eugenia,

Merci à vous trois de m'avoir soutenue et d'avoir subi tout mon stress et mes angoisses envers cette thèse sans jamais vous plaindre. Merci pour votre bonne humeur permanente et contagieuse. Vous êtes de vrais rayons de soleil.

À mes amis,

Merci à Chiara, Mariane, Jules, Lina, Yolène, Jeanne, Marie B., Angélique, Tamara, sans qui ces années d'études n'auraient pas été pareil.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABBRÉVIATIONS.....	8
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	9
Introduction	12
PARTIE 1 : LA PHYSIOLOGIE DE LA PEAU DANS LE CONTEXTE DES BRÛLURES	14
I. La structure cutanée	15
A. L'épiderme.....	15
1. Les kératinocytes.....	16
2. Les cellules de Langerhans	18
3. Les cellules de Merkel	18
4. Les mélanocytes	18
5. Le film cutané de surface	19
B. La jonction dermo-épidermique	19
C. Le derme.....	19
1. Les cellules résidentes du derme	20
2. La matrice extracellulaire	21
D. L'hypoderme.....	21
1. Les adipocytes matures	21
2. La fraction stroma-vasculaire	22
E. La vascularisation de la peau.....	22
F. L'innervation cutanée	23
II. La brûlure cutanée	23
A. Les différents degrés de brûlures cutanées	24
1. La brûlure du 1er degré.....	24
2. La brûlure du 2e degré	25
3. La brûlure du 3 ^e degré.....	25
4. La brûlure de 4 ^e degré.....	26
B. Les facteurs de gravités.....	26
1. L'étendue.....	26
2. La localisation	26
3. L'âge	27
4. Les pathologies préexistantes	27
III. La cicatrisation	27
A. Première étape : La phase vasculaire et inflammatoire	28
1. La phase vasculaire.....	28
2. La phase inflammatoire	29
B. Deuxième étape : la réparation tissulaire – réparation et prolifération	29
1. Réépithélialisation et prolifération	29
2. Néovascularisation/angiogenèse	30
3. Formation du tissu de granulation	30
C. Troisième étape : le remodelage	30
D. Les cicatrices	31
PARTIE 2 : LES TRAITEMENTS ACTUELS.....	32
I. Les antidouleurs.....	34
A. Paracétamol	34

B.	Tramadol	34
C.	Chlorhydrate de morphine	35
D.	Dipyronne	35
II.	Les traitements des brûlures superficielles	36
A.	Les topiques antibactériens	36
B.	Les pansements	36
III.	Les traitements des brûlures profondes	40
A.	La cicatrisation dirigée	40
B.	L'excision-greffe précoce.....	41
C.	Les greffes.....	42
1.	L'autogreffe	43
2.	L'allogreffe.....	43
3.	Les substituts dermiques.....	44
4.	Les xéno greffes.....	44
PARTIE 3 : L'INTÉRÊT DE LA PEAU DU POISSON TILAPIA DANS LA CICATRISATION DES BRÛLURES .. 48		
I.	Informations sur la peau du poisson Tilapia (Oreochromis niloticus)	51
A.	Le poisson tilapia du Nil	51
B.	Structure de la peau du tilapia du Nil	52
II.	Méthodes de stérilisations	53
A.	Étude du travail du docteur Ahmed Ibrahim et al.....	54
B.	Conclusion du travail du docteur Ahmed Ibrahim et al.....	55
1.	Évaluation microbiologique.....	55
2.	Évaluation histologique	56
III.	Techniques de stockage.....	59
3.	La glycérolisation.....	59
4.	La lyophilisation.....	60
IV.	Les essais cliniques	61
A.	Traitement innovant utilisant la peau de tilapia comme xéno greffe pour les brûlures d'épaisseur partielle après une explosion de poudre à canon	63
1.	Présentation du cas	63
2.	Préparation de la peau de Tilapia du Nil	63
3.	Application de la peau du poisson Tilapia	64
4.	Surveillance post-application	64
5.	Conclusions.....	65
B.	Traitement des brûlures pédiatriques en utilisant la peau de tilapia comme xéno greffe pour les plaies superficielles d'épaisseur partielle : Une étude pilote.....	66
1.	Protocole de l'essai clinique	66
2.	Préparation de la peau de Tilapia.....	66
3.	Déroulé de l'étude.....	66
4.	Résultats de l'étude.....	67
5.	Conclusion	70
C.	Traitement innovant des brûlures utilisant la peau de tilapia comme xéno greffe : Un essai contrôlé randomisé de phase II	70
1.	Protocole de l'essai clinique	71
2.	Préparation de la peau de tilapia	72
3.	Déroulé de l'étude.....	72
4.	Résultats de l'étude.....	74

5. Conclusion	76
D. Pansement à base de peau de poisson tilapia du Nil améliore la douleur et les coûts liés au traitement des brûlures superficielles d'épaisseur partielle : Un essai contrôlé randomisé de phase III	77
1. Protocole de l'essai clinique	77
2. Préparation de la peau de tilapia	77
3. Déroulé de l'étude.....	78
4. Résultats de l'étude.....	79
5. Analyse coût-efficacité	82
6. Conclusion	83
V. Récapitulatif.....	84
Conclusion	85
BIBLIOGRAPHIE	88

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

UBS : Unité de brûlure standard

ABSI : Abbreviated Burn Severity Index

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale α

IL-1 β : Interleukine-1 β

IL-6 : Interleukine-6

VEGF : Facteur de croissance vasculaire (Vascular Endothelial Growth Factor)

IL-8 : Interleukine-8

CMC : Carboxyméthylcellulose sodique

Ca²⁺ : Calcium

Na⁺ : Sodium

FDA : Food and Drug Association

MEC : Matrice extracellulaire

EGF : Facteur de croissance épidermique (Epidermal Growth Factor)

FGF : Facteur de croissance des fibroblastes (Fibroblast Growth Factor)

EPA : Acide eicosapentaénoïque

DHA : Acide docosahexaénoïque

CHG : Chlorhexidine gluconate 4%

PVP-I : Povidone iodée 10%

AgNPs : Nanoparticules d'argents

UFC : Unité formant colonies

Géloses PDA : gélose déxtrosée à la pomme de terre

CMEIAS : Center for Microbial Ecology Image Analysis Software

EVA : Échelle visuelle analogique

SPTB : Brûlures superficielles d'épaisseur partielle

TBSA : Surface brûlée corporelle totale

DPTB : Brûlures profondes d'épaisseur partielle

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

<i>Introduction</i>	12
<i>Figure 1 : Les différentes couches de l'épiderme</i> ⁸	17
<i>Figure 2 : Le processus de différenciation des kératinocytes à travers les différentes couches de l'épiderme</i>	18
<i>Figure 3: La jonction dermo-épidermique</i> ¹³	19
<i>Figure 4 : La vascularisation cutanée</i> ³	22
<i>Figure 5 : Brûlure du 1^{er} degré : coup de soleil</i> ¹⁸	24
<i>Figure 6 : Brûlure de 2^e degré superficielle</i> ¹⁹	25
<i>Figure 7 : Brûlure du 2^e degré profond de la main</i> ²⁰	25
<i>Figure 8 : Brûlure du 3^e degré du doigt</i> ²¹	25
<i>Figure 9 : Règle des 9 de Wallace en fonction de l'âge</i> ²²	26
<i>Figure 10 : Phases de la guérison des plaies</i> ²⁷	28
<i>Figure 11 : Paracétamol Biogaran 1g</i> ³¹	34
<i>Figure 12 : Tramadol Mylan 50mg</i> ³⁴	34
<i>Figure 13 : Morphine</i> ³⁶	35
<i>Figure 14 : Crème Flammazine (sulfadiazine argentique)</i> ⁴¹	36
<i>Figure 15 : Pansement Hydrocolloïde Hartmann HYDROCOLL®</i> ⁴⁵	37
<i>Figure 16 : Pansement hydrocellulaire B Braun Askina®</i> ⁴⁶	38
<i>Figure 17 : Pansement hydrofibre Covatec AQUACEL®</i> ⁴⁷	38
<i>Figure 18 : Pansement gras Urgo URGOTUL®</i> ⁴⁸	39
<i>Figure 19 : Pansement à l'argent Urgo URGOCLEAN Ag®</i> ⁴⁹	39
<i>Figure 20 : Pansement à l'alginate de calcium ALGOSTERIL</i> ⁵⁰	40
<i>Figure 21 : Évolution de la cicatrisation d'une brûlure d'épaisseur partielle avec une xélogreffe de peau de porc</i> ⁵⁸	45
<i>Figure 22 : Le collagène de type I</i> ⁶⁰	49
<i>Figure 24 : Oreochromis niloticus</i>	51
<i>Tableau 1 : Différences majeurs entre la structure de la peau du poisson et celle de l'Homme</i> ⁶⁴	52

<i>Tableau 2 : Les trois méthodes de stérilisation</i> ⁶⁶	54
<i>Tableau 3: Comptage microbien de la peau de poisson exprimé en UFC/cm²</i> ⁶⁶	56
<i>Figure 24 : Observation microscopique des bandes de peau de tilapia du groupe contrôle</i> ⁶⁶	57
<i>Figure 25 : Observation microscopique des bandes de peau de tilapia du groupe traité à la CHG</i> ⁶⁶ ..	57
<i>Figure 26 : Observation microscopique de bandes de peau de tilapia du groupe traité au PVP-I</i> ⁶⁶	58
<i>Figure 27 : Observation microscopique de bandes de peau de tilapia du groupe traité par AgNPs</i> ⁶⁶ ..	59
<i>Figure 28 : Le processus de lyophilisation</i>	60
<i>Tableau 4 : Résumé des quatre essais cliniques énoncées</i> ^{73,74,75,76,77}	62
<i>Figure 30 : Brûlure partielle profonde du membre supérieur gauche, après nettoyage de la lésion.</i> ⁷³	63
<i>Figure 29 : Brûlure partielle superficielle du membre supérieur droit, après nettoyage de la lésion</i> ⁷³	63
<i>Figure 31 : Processus d'élimination des tissus nécrotiques et fibrineux de la lésion</i> ⁷³	64
<i>Figure 32 : Aspect du membre supérieur gauche après application de la peau de tilapia.</i> ⁷³	64
<i>Figure 33 : Aspect du pansement au sixième jour de traitement.</i> ⁷³	64
<i>Figure 34 : Aspect de la lésion du membre supérieur droit après 12 jours</i> ⁷³	65
<i>Figure 35: Aspect de la lésion du membre supérieur gauche après retrait du pansement de peau de tilapia</i> ⁷³	65
<i>Figure 36 : Temps de réépithélialisation complète.</i>	67
<i>Tableau 5 : Évaluation du processus de réépithélialisation dans les deux bras de l'étude, en fonction du nombre de jours jusqu'à la réépithélialisation complète de la plaie et du taux de réépithélialisation, défini comme le rapport entre la surface totale brûlée (%) et le nombre de jours jusqu'à la complète réépithélialisation</i> ⁷⁴	68
<i>Figure 37 : Évolution de deux participants souffrant de brûlures d'épaisseur partielle causées par des brûlures.</i> ⁷⁴	68
<i>Figure 38 : Évaluation globale de la douleur chez les enfants traités par de la sulfadiazine argentique et par de la peau de tilapia (A) représentation graphique de l'AUC moyenne ; (B) valeurs moyennes et d'écart type de l'AUC</i> ⁷⁴	69
<i>Tableau 6 : Quantité de dipyrone et de kétamine nécessaire pour l'analgésie orale et les procédures d'anesthésie des enfants traités avec de la sulfadiazine d'argent ou de la peau de tilapia</i> ⁷⁴	70
<i>Figure 39 : Organigramme de l'inclusion et de la répartition des participants à la recherche dans les groupes d'étude.</i> ⁷⁵	72

<i>Figure 40 : Participants de chaque bras de l'étude A (a), B (b) et C (c), traités avec de la peau de tilapia avant, pendant et après le traitement. Le jour du traitement au cours duquel chaque photo a été prise est indiqué. ⁷⁵.....</i>	<i>74</i>
<i>Tableau 7 : Nombre de jours pour une réépithélialisation complète dans chaque bras de l'étude⁷⁵.....</i>	<i>74</i>
<i>Figure 41 : Évaluation temporelle de l'intensité de la douleur chez les patients traités avec de la sulfadiazine argentique et de la peau de tilapia, en tenant compte des bras A (A), B (B) et C (C) de l'étude. ⁷⁵.....</i>	<i>75</i>
<i>Tableau 8 : Nombre de changements de pansements tout au long du traitement chez les patients traités avec de la sulfadiazine argentique et de la peau de tilapia dans tous les bras de l'étude. ⁷⁵.....</i>	<i>76</i>
<i>Figure 42 : Évolution de brûlures superficielles du second degré traités avec de la peau de tilapia du Nil. ⁷⁶.....</i>	<i>78</i>
<i>Figure 43 : Courbes de temps jusqu'à la réépithélialisation complète de la plaie pour les groupes de sulfadiazine argentique et de peau de tilapia.....</i>	<i>79</i>
<i>Figure 44 : Système von Frey⁷⁶.....</i>	<i>80</i>
<i>Figure 45 : Évaluation de la douleur à l'aide de l'échelle visuelle analogique. ⁷⁶.....</i>	<i>81</i>
<i>Figure 46 : Évaluation de la douleur à l'aide du système von Frey. ⁷⁶.....</i>	<i>81</i>
<i>(Gauche) Représentation graphique de la différence entre les seuils de douleur mécaniques mesurés sur les côtés sains et blessés de la peau du patient (axe y) pour chaque jour de traitement (axe x), permettant de déterminer l'aire sous la courbe comme mesure de l'intensité globale de la douleur.....</i>	<i>81</i>
<i>Figure 47 : Quantité de dipyronne (en milligrammes) nécessaire pour l'analgésie chez les patients traités avec de la sulfadiazine argentique et de la peau de tilapia. ⁷⁶.....</i>	<i>82</i>
<i>Figure 48 : Anxiété liée aux procédures douloureuses chez les patients traités avec de la sulfadiazine argentique et de la peau de tilapia. ⁷⁶.....</i>	<i>82</i>

Introduction

La peau est l'organe le plus lourd et le plus étendu du corps humain, elle vient envelopper notre corps et le protège. C'est un tissu souple, lisse, résistant, extensible et imperméable. Composée de trois couche de tissus, la peau forme une barrière de protection de l'organisme contre les agressions du milieu extérieur : agressions physiques, chimiques, infectieuses, thermiques et ultraviolets.

La brûlure cutanée se définit comme la destruction de la peau et de ses tissus sous-jacents à la suite d'une exposition à la chaleur. Dans le cas de brûlures grave il peut y avoir des conséquences majeures sur l'organisme d'ordre physique et/ou psychologique. En effet, la peau lésée ne peut plus remplir son rôle protecteur et peut s'infecter plus facilement.

Le pronostic vital du patient peut être rapidement engagé, c'est pourquoi il est essentiel que les patients soient immédiatement pris en charge. Les facteurs de gravités, tels que la nature et l'étendue des brûlures, vont pouvoir indiquer au médecin le traitement à suivre afin d'optimiser la cicatrisation cutanée.

Les brûlures superficielles peuvent être prises en charges par de simples pansements gras contrairement aux brûlures profondes qui vont nécessiter des soins chirurgicaux comme la cicatrisation dirigée et la greffe de peau. Lors d'une atteinte profonde, la régénération cutanée spontanée est impossible puisque les cellules responsables de la cicatrisation ont été détruites.

Cela explique le recours aux greffes de peaux par le chirurgien comme l'autogreffe, l'allogreffe ou encore la xénogreffe.

Bien que l'autogreffe soit l'intervention la plus fiable et pratique, étant donné que le greffon ne sera pas rejeté par le système immunitaire du patient, elle n'est pas toujours possible. Par conséquence, l'allogreffe est l'alternative la plus utilisée, mais malheureusement les stocks dans les banques de peaux sont de plus en plus faibles dû aux difficultés spécifiques liées aux prélèvements de la peau (familles réticentes, prélèvement délabrant, risque de transmission de pathogènes, délai de prélèvement sur un cadavre très court...).

C'est pourquoi depuis quelques années la transplantation de la peau provenant d'une espèce différente du receveur a attiré l'attention des professionnels de santé. Principalement présent sur le marché comme xénogreffe de porc, d'autres possibilités sont recherchées afin de répondre au mieux aux besoins des patients brûlés.

Le Dr Edmar Maciel, spécialiste en chirurgie plastique à l'Institut José Frota de Fortaleza, au Brésil, a été le premier à avoir l'idée d'utiliser la peau du poisson Tilapia en tant que xéno greffe. Il a constaté que ce poisson remplissait tous les critères pour faire un bon pansement pour les brûlures. En effet, son équipe et lui ont réalisé plusieurs études démontrant que la peau de ce poisson d'eau douce contient plus de collagène de type I et III que les autres peaux, y compris la peau humaine. Ils ont également observé que la peau du poisson est plus résistante que la peau humaine, tout en affichant un degré d'humidité plus élevé. Le degré d'humidité est d'autant plus important car le processus de cicatrisation cutanée nécessite un environnement humide afin d'être le plus efficace.

Cette découverte permettra de réduire les coûts des soins apportés aux victimes de brûlures. Elle est utilisable sur les lésions de brûlures superficielles et profondes ce qui permet de diminuer non seulement le nombre de changements de pansement mais aussi le temps de guérison.

Ce manuscrit détaille dans un premier temps la structure cutanée avec les différentes couches qui peuvent être atteintes par suite de brûlures cutanées afin de mieux comprendre le processus de cicatrisation. Dans un deuxième temps, nous allons discuter des différents traitements actuels envisageables chez les patients brûlés dans le but d'indiquer les différents types de greffes possibles. Enfin, dans un troisième temps, nous allons nous intéresser aux différents essais cliniques utilisant la peau du poisson tilapia en tant que xéno greffe pour l'amélioration de la régénération cutanée afin de comprendre l'intérêt de cette découverte.

PARTIE 1 : LA PHYSIOLOGIE DE LA PEAU DANS LE CONTEXTE DES BRÛLURES

Plusieurs structures et cellules contenue dans les différentes couches de la peau ont des fonctions assistant à la cicatrisation cutanée. Il est nécessaire pour le professionnel de santé de connaître et différencier ses structures afin de choisir le meilleure traitement pour le patient brûlé.

Les brûlures cutanées sont évaluées en fonction de facteurs de gravités qui vont permettre aux professionnels d'orienter plus facilement les patients vers des hôpitaux classiques pour les brûlures de faible gravité et vers des centres pour grands brûlés pour les brûlures plus graves. Ces facteurs de gravités tels que l'étendue, l'âge, les pathologies préexistantes, vont aider à orienter la thérapeutique utilisée pour soigner le patient.

La cicatrisation cutanée peut être considérée comme une régénération qui permet la restauration de l'état et des fonctions des organes ou structures lésées.

Comme nous allons le voir dans cette partie, l'épiderme comprend plusieurs couches de cellules qui, dans les conditions normales, sont constamment renouvelées. Dans la situation d'une brûlure superficielle qui a détruit les structures supérieures de l'épiderme, la portion lésée sera régénérée grâce à une prolifération accélérée des cellules épidermiques basales.

Dans la situation d'une brûlure plus profonde, la majorité de l'épiderme et du derme sera détruit. Le processus de cicatrisation ici fera intervenir un plus grand nombre de types cellulaires afin de détruire les tissus nécrosés et réparer les pertes de substances. Le but ici est de retrouver l'intégrité des tissus cutanés et leurs fonctions.

I. La structure cutanée

La peau humaine est constituée de trois couches superposées : l'épiderme, le derme et l'hypoderme qui permettent, entre autres, la protection du corps humain.

Ces trois couches contiennent plusieurs types cellulaires dont certains jouent un rôle important et nécessaire dans la cicatrisation cutanée.

Nous allons voir plus en détails dans cette partie les différentes couches ainsi que les éléments essentiels dans la régénération tissulaire.

A. L'épiderme

L'épiderme est la couche superficielle de la peau. Cette couche relativement fine est en contact perpétuel avec le milieu extérieur et joue le rôle de protection de l'organisme.³ C'est cette couche qui sera immédiatement affectée en cas de brûlures. Elle est constituée d'un tissu épithélial pluristratifié pavimenteux kératinisé à renouvellement continu.⁴

Selon sa localisation, l'épiderme va être constitué de 4 à 5 couches cellulaires composées de quatre types de cellules^{3, 4, 5} :

- Les kératinocytes : ces cellules représentent 80 à 95% de la population cellulaire de l'épiderme. A la suite de leur différenciation, ces cellules peuvent fabriquer de la kératine grâce à un processus de kératinisation.
- Les mélanocytes : ce sont des cellules qui synthétisent la mélanine au sein de granules appelés mélanosomes. La mélanine est un pigment responsable de la coloration de la peau qui protège les cellules des dommages provenant des rayons ultraviolets sur l'ADN.
- Les cellules de Langerhans : ce sont des cellules qui participent au système immunitaire et qui défendent l'organisme lors des agressions extérieures.
- Les cellules de Merkel : ce sont des cellules jouant un rôle de récepteur sensoriel.

Il existe dans l'épiderme sain un équilibre important entre les processus de prolifération et de desquamation qui se traduit par un renouvellement complet de ses cellules tous les 28 jours environ.

L'épiderme n'est pas vascularisé mais des nutriments lui sont apportés par diffusion à partir du derme.

1. Les kératinocytes

Les kératinocytes sont des cellules nucléées qui constituent la majorité de la population cellulaire de l'épiderme. Ces cellules synthétisent et expriment plusieurs protéines et lipides de structure au cours de leur maturation, comme : des kératines, des cytokines et des protéines pour la communication intercellulaire.⁶

La kératine est une protéine fibreuse, insoluble dans l'eau participant à la fonction de protection de la peau. Cette protéine forme un réseau protéique fibreux filamentueux qui donne à la peau une certaine résistance vis-à-vis des frictions mécaniques qu'elle peut subir.

Nous pouvons distinguer sur la **Figure 1** ci-contre que les kératinocytes sont répartis en plusieurs couches, cela donne un caractère stratifié à l'épiderme⁷:

- La couche germinative (*Stratum germinativum*), est la couche la plus profonde et sera en contact avec la jonction dermo-épidermique. Elle contient des cellules épithéliales actives et est responsable de la régénération continue de la peau par division cellulaire.
- La couche épineuse (*Stratum mucosum*) aussi appelée couche du corps muqueux de Malpighi.
- La couche granuleuse (*Stratum granulosum*) . C'est à ce niveau que commence la kératinisation des kératinocytes et leurs évolution en cornéocytes.

- La couche claire (*Stratum lucidum*) est seulement présente au niveau de la peau plus épaisse comme c'est le cas au niveau de la plante des pieds ; elle est une couche de transition contenant plusieurs assises de cellules plates.
- La couche cornée (*Stratum corneum*). Elle est composée de cellules aplaties complètement kératinisées et de lipides permettent de lutter contre la perte d'eau et la pénétration de substances hydrosolubles ; cette couche agit comme une barrière de perméabilité.

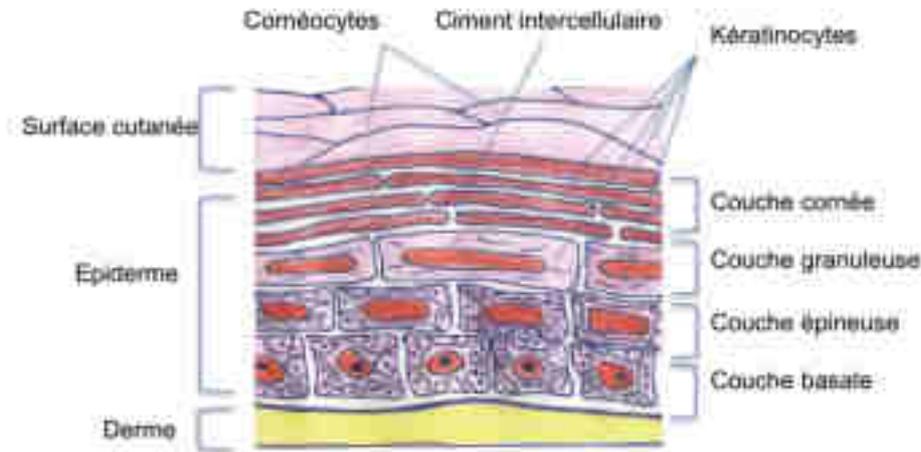


Figure 1 : Les différentes couches de l'épiderme⁸

Les différentes couches de l'épiderme sont formées en fonction des différents états de différenciation des kératinocytes. Nous pouvons observer les différentes étapes de différenciation des kératinocytes dans la **Figure 2** ci-après.

En effet, les kératinocytes produits en permanence à partir de la couche basale de l'épiderme vont entreprendre un processus de différenciation cellulaire afin de migrer à travers les différentes couches. Cependant, certaines cellules de la couche basale ne se différencieront pas, on les appelle les « cellules mères » ; elles vont permettre de reconstituer la population des kératinocytes lorsque cela est nécessaire. C'est ainsi qu'après une brûlure superficielle, les cellules mères vont entreprendre une prolifération accélérée afin de régénérer la peau lésée.

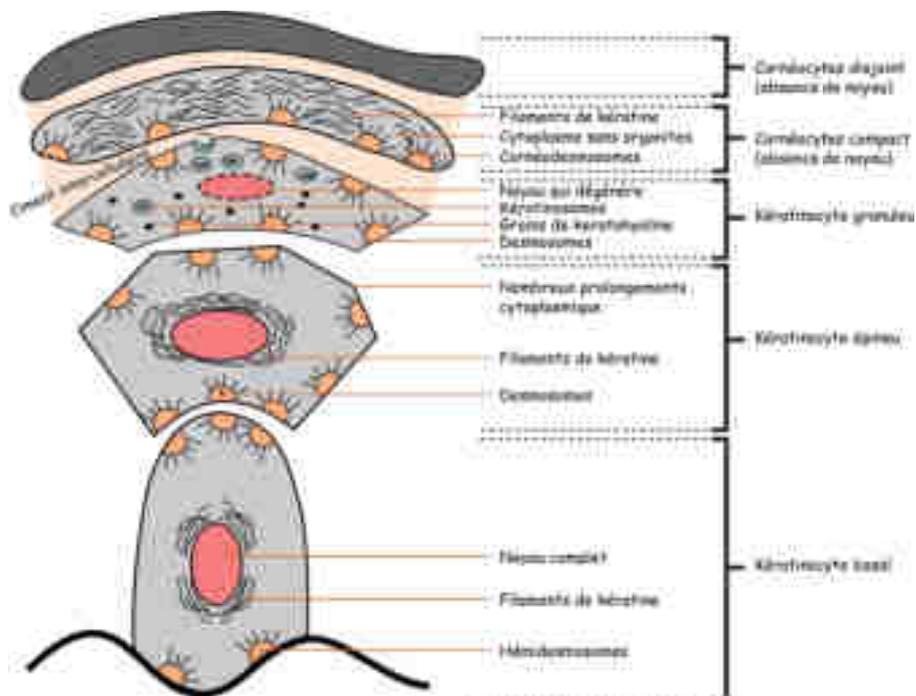


Figure 2 : Le processus de différenciation des kératinocytes à travers les différentes couches de l'épiderme

2. Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans sont des cellules dendritiques localisées dans la couche basale de l'épiderme ; elles recouvrent la totalité de la surface épidermique. Ce sont les dernières cellules à coloniser l'épiderme à la suite de l'étape de réépithélialisation lors de la cicatrisation d'une lésion. ^{9,10}

3. Les cellules de Merkel

Le pourcentage de cellules de Merkel dans l'épiderme, varie au cours de la vie et en fonction des régions du corps .

Les cellules de Merkel sont des mécanorécepteurs à adaptation lente de type 1 : ainsi elles sont responsables de la sensation tactile fine. ¹¹

4. Les mélanocytes

Les mélanocytes proviennent de la crête neurale et se situent dans la couche basale de l'épiderme avec une répartition assez hétérogène. Les mélanocytes sont eux aussi, avec les cellules de Langerhans, les dernières cellules à coloniser l'épiderme à la suite de la cicatrisation d'une lésion cutanée.

Ces cellules produisent des granules pigmentaires appelées mélanosomes contenant de la mélanine qui confère à la peau non seulement sa couleur mais aussi une protection contre les rayons ultraviolets. ¹²

5. Le film cutané de surface

Le film cutané de surface représente une fine pellicule qui recouvre la totalité de la surface de l'épiderme chez l'homme.

C'est un film hydrolipidique : la partie aqueuse est constituée de sueur (contenant des substances minérales et organiques) alors que la partie lipidique est constituée principalement de sébum et de lipides élaborés par les cellules épidermiques.^{12, 13}

Ce film est responsable de la qualité de la peau et forme une barrière de protection contre la pénétration de substance étrangère, il va venir renforcer le rôle de la couche cornée.

B. La jonction dermo-épidermique

Nous pouvons observer dans la **Figure 3** ci-contre la jonction entre la couche épidermique et la couche dermique. Ce sont les kératinocytes basaux et les fibroblastes dermiques qui séparent l'épiderme du derme.¹³

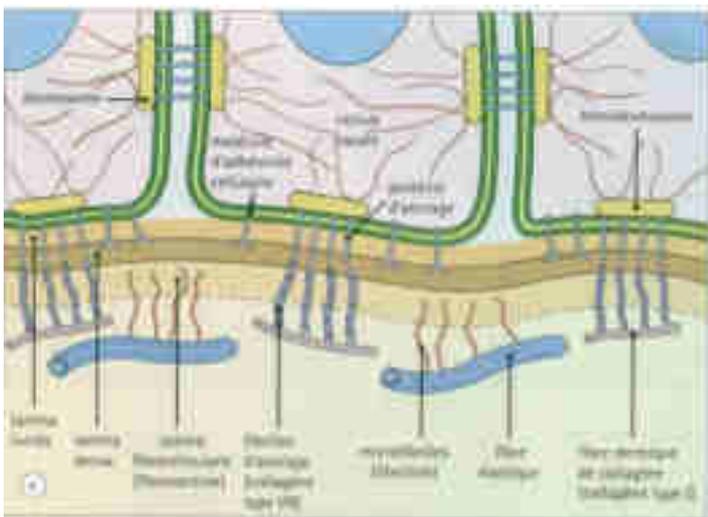


Figure 3: La jonction dermo-épidermique¹³

Cette jonction possède plusieurs couches de matrice extracellulaire qui permettent la régulation de la migration cellulaire lors d'un processus inflammatoire ou lors de la diffusion de nutriments via le derme vascularisé.

Par exemple, la réaction inflammatoire peut être activée par les cellules dendritiques présentes dans le derme à la suite d'un incident ou de brûlures.

C. Le derme

Le derme est une couche de tissu conjonctif fibreux élastique constitué de cellules appelées fibrocytes synthétisant des fibres de collagènes et d'élastines ; c'est un tissu de soutien et de nutrition de la peau. Il est dense et plus épais que l'épiderme (environ 2mm), ses fibres confèrent à la peau des qualités mécaniques de solidité et d'élasticité. Contrairement à l'épiderme, le derme est vascularisé et contient un réseau de vaisseaux lymphatiques.

Le derme contient de nombreuses cellules, dont des fibroblastes et des macrophages. Les fibroblastes sont responsables de la synthèse et du renouvellement de la matrice extracellulaire, tandis que les

macrophages contribuent à éliminer les corps étrangers et les portions de tissus endommagés par diverses agressions.

Le derme se divise en deux couches :

- **Le derme papillaire** (derme superficiel) est situé directement sous la jonction dermo-épidermique ; il est constitué de tissu conjonctif lâche, vascularisé, et riche en fibres de collagènes de type I et III orientées perpendiculairement à l'épiderme. Ce derme renferme de nombreux éléments tels que les papilles dermiques le reliant à l'épiderme, un réseau de fibres élastiques, les plexus sous-papillaires artériels, veineux et lymphatiques, et des terminaisons nerveuses. C'est dans cette couche que s'effectuent les échanges nutritifs avec le derme,
- **Le derme réticulaire** (derme profond et moyen), ou couche profonde du derme, constitue la majeure partie du derme. Il est formé de tissu conjonctif dense où les fibres de collagènes et les fibres élastiques sont grosses et s'entrecroisent orientées parallèlement à l'épiderme. Cette structure contient des vaisseaux sanguins reliant les plexus sous-papillaires aux plexus cutanés situés à la jonction dermo-hypodermique. Aussi, on y trouve des fibres de réticuline apportant de la résistance au derme, des fibres d'élastine et les sites d'implantation des annexes de la peau.

Le derme est une barrière cutanée très efficace contre les agressions traumatiques et thermiques.

1. Les cellules résidentes du derme

Nous observons deux grandes populations de cellules : d'une part les fibroblastes et les fibrocytes, produisant la matrice extracellulaire qui aide à la structure de base du derme, et d'autre part les cellules mobiles d'origine hématopoïétique, les cellules dendritiques, dermiques, les mastocytes et les macrophages qui jouent un rôle immunitaire.

Les fibroblastes, d'origine mésenchymateuse, sont les cellules principales du derme. Leur fonction principale est la synthèse du collagène, de l'élastine, de la substance fondamentale et des glycoprotéines de structure, mais aussi de collagénases et protéase afin de contribuer au remodelage permanent des tissus. ⁵ Ces cellules sont nécessaires lors du processus de cicatrisation des plaies cutanées.

Les cellules dendritiques dermiques sont des cellules présentatrices d'antigènes qui vont pouvoir déclencher des réponses immunitaires. Elles peuvent capturer des antigènes et migrer dans les ganglions lymphatiques afin de présenter l'antigène aux cellules T et B. Ce processus est important et est nécessaire durant des infections cutanées qui peuvent prendre place à la suite de brûlures cutanées.

2. La matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire est composée de matrice extrafibrillaire, de fibres élastiques et de fibres de collagène qui vont être responsables des propriétés élastiques et de l'intégrité tissulaire. Ainsi, la matrice extracellulaire confère à la peau une résistance importante aux attaques physiques et chimiques.

D. L'hypoderme

L'hypoderme est la couche la plus profonde, c'est un tissu conjonctif de réserve essentiellement constitué de tissu adipeux blanc. Cette couche est rattachée au derme par des expansions de fibres de collagènes et de fibres élastiques et est doté de nombreux capillaires sanguins et ramifications nerveuses.¹⁴

L'hypoderme assure plusieurs fonctions : métaboliques, sécrétoires, de production d'hormones ainsi que protecteur.

Le tissu adipeux est le plus grand réservoir énergétique de l'organisme grâce à son stockage de graisse. Les adipocytes sont capables de produire des molécules lipidiques et protéiques appelées adipokines. Ces molécules régulent le métabolisme énergétique et l'état inflammatoire de l'organisme. L'hypoderme assure une fonction protectrice en séparant la peau des membranes entourant les organes profonds tels que les muscles et les os. Il joue un rôle d'isolant thermique et mécanique. De plus il va contribuer à la plasticité du tissu cutané et permettra d'amortir un choc en cas d'accident.¹⁴

L'hypoderme est traversé par des fibres nerveuses et est irrigué par la circulation sanguine. Il est constitué principalement d'adipocytes matures qui sont des cellules sphériques contenant une vacuole remplie de triglycérides. Le tissu graisseux est divisé en lobules avec de petites cloisons conjonctives contenant des fibroblastes, des macrophages, des mastocytes et des fibrilles de collagènes.

Les cellules du tissu adipeux blanc peuvent être divisées en deux grandes populations : les adipocytes matures et la fraction stroma-vasculaire qui renferme plusieurs types cellulaires.

1. Les adipocytes matures

Les adipocytes matures sont des cellules sphériques contenant dans leur espace intracellulaire des vacuoles de triglycérides.

2. La fraction stroma-vasculaire

Il existe plusieurs types cellulaires à l'intérieur de la fraction stroma-vasculaire :

- Les cellules progénitrices : ce sont des cellules souches du tissu adipeux pouvant permettre la régénération et la revascularisation d'un tissu. C'est important lors de la cicatrisation des brûlures profondes
- Les préadipocytes,
- Les cellules endothéliales responsables de la néovascularisation du tissu adipeux et qui permettent le développement du réseau capillaire,
- Les lymphocytes et macrophages activés lors d'un processus inflammatoire,
- Les fibroblastes qui synthétisent du procollagène et de la proélastine (comme dans le derme).

E. La vascularisation de la peau

La **Figure 4** ci-après décrit la vascularisation cutanée qui permet de nourrir et d'oxygéner l'épiderme, le derme et l'hypoderme, ainsi que d'éliminer les déchets du métabolisme. Elle permet le maintien de l'homéostasie de l'organisme et joue un rôle de thermorégulation.^{6,9,14}

Comme vu précédemment, le réseau sanguin et lymphatique est uniquement présent dans le derme et l'hypoderme ; l'épiderme sera nourri grâce à un réseau capillaires de papilles dermiques.¹⁴

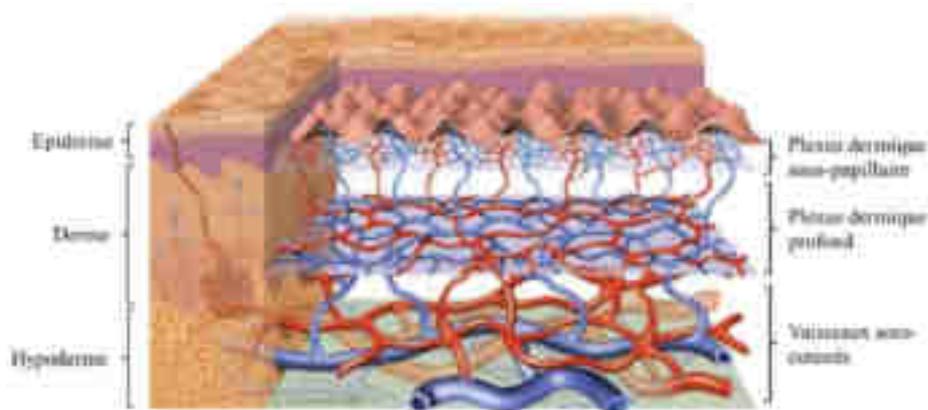


Figure 4 : La vascularisation cutanée³

Le système lymphatique est un réseau qui draine le liquide interstitiel présent en excès qui n'est pas recapté par les capillaires ; ce réseau suit parallèlement le réseau vasculaire. Ce liquide interstitiel est appelé la « lymphe » et est constitué d'eau, d'électrolytes, de protéines, de lipides et de lymphocytes.⁶

La lymphe a plusieurs fonctions dont la plus importante est la défense contre les agressions microbienne. En effet, le réseau lymphatique va assurer le transport des cellules immunitaires et dendritiques par

l'intermédiaire des lymphocytes B et T lors des agressions cutanées. Par conséquent, les cellules immunitaires contribuent à la défense contre les infections au niveaux des zones brûlés.

F. L'innervation cutanée

La peau est un organe sensitif qui permet la perception d'informations extérieurs : le chaud, le froid, le toucher et la douleur ; elle va capter des informations cognitives et va transmettre ces informations au cerveau qui pourra par la suite réagir et se défendre. ^{6,9}

Le système nerveux cutané est constitué d'une voie afférente et d'une voie efférente qui innervent les trois couches : hypoderme, derme, épiderme à l'exception de la couche cornée. Le système nerveux reçoit continuellement des stimuli physiques, chimiques, allergiques ou inflammatoires. ¹⁴

À la suite de brûlures cutanées sévères la peau y compris son innervation et vascularisation sont détruites. Les fibres nerveuses doivent retrouver leur places à la suite de la cicatrisation cutanée. Cependant cela est rarement le cas et les patients brûlés ont souvent une innervation défectueuse dans le tissu cicatriciel à la suite de leur incident.

II. La brûlure cutanée

La brûlure cutanée est définie par la destruction de la peau et de ses tissus sous-jacents par une agression qui est généralement thermique. Les brûlures peuvent être d'origine thermique, électrique, chimique et radioactive. ¹⁶

Plus ou moins douloureuses, les brûlures peuvent provoquer l'apparition de vésicules (cloques), de gonflement des tissus et une déshydratation. La peau ne remplit plus son rôle de barrière protectrice et peut s'infecter plus facilement. La nature et l'étendue des symptômes dépendent de la gravité de la brûlure.

Les brûlures vont être classées en brûlure de premier, deuxième ou troisième degré en fonction de la quantité et de la profondeur de la lésion tissulaire.

La surface atteinte et la localisation de la brûlure sont des informations importantes et sont utilisées dans plusieurs scores pronostic afin d'évaluer le pronostic vital du patient⁴:

- Le score de Baux tient compte de l'âge et de la surface cutanée brûlée totale
- Le score « unité de brûlure standard » (UBS) prend en compte la surface cutanée brûlée ainsi que la surface brûlée au troisième degré.

- Le score Abrégé de Gravité des Brûlures (Abbreviated Burn Severity index) (ABSI) va prendre en compte beaucoup plus de paramètres que les deux autres scores. Les éléments inclus sont le sexe, l'âge, les brûlures pulmonaire, la présence de brûlure de 3^e degré et la surface brûlée.

Le profil du patient (situation sociale, âge, pathologies préexistantes,...) et la qualité des soins réalisés sur le patient ne sont pas à négliger car ils ont un réel impact sur le pronostic du patient.

A. Les différents degrés de brûlures cutanées

En fonction de la profondeur des brûlures, le traitement dispensé au patient ne sera pas le même. En effet, les brûlures superficielles pourront être traitées avec un simple pansement gras et des topiques antibactériens, alors que les brûlures plus profondes devront bénéficier de greffes de peaux.

Pour pouvoir évaluer la profondeur d'une brûlure il faut observer la peau et l'aspect des lésions. Une brûlure peut atteindre différentes couches de la peau et être plus ou moins grave. On dénombre 4 degrés de brûlure^{16,17} :

- La brûlure du 1^{er} degré
- La brûlure du 2^e degré superficielle et profonde
- La brûlure du 3^e degré
- La brûlure du 4^e degré

1. La brûlure du 1er degré

Lors d'une brûlure du 1^{er} degré, la peau est sèche, déshydratée, rouge et douloureuse. La brûlure touche les couches superficielles de l'épiderme, surtout la couche cornée. Nous pouvons observer sur la **Figure 5** qu'il n'y a pas de destruction de la peau. La cicatrisation est spontanée en moins de 7 jours et sans séquelles (souvent cette cicatrisation se fait par desquamation). Exemple : « Les coups de soleils ».



Figure 5 : Brûlure du 1^{er} degré : coup de soleil¹⁸

2. La brûlure du 2e degré

a) La brûlure du 2^e degré superficielle

La brûlure du 2^e degré superficielle est encore plus rouge et plus douloureuse que celle du 1^{er} degré. Dans les 24 heures suivant l'accident, la peau suinte et va gonfler assez rapidement et se recouvrir de



Figure 6 : Brûlure de 2^e degré superficielle¹⁹

petites cloques transparentes appelées « phlyctène » comme nous pouvons l'apercevoir dans la **Figure 6** ci-contre. Ce type de brûlure va toucher l'épiderme avec une atteinte partielle de la membrane basale : cela signifie que les cellules basales vont pouvoir se multiplier pour reconstruire l'épiderme. La cicatrisation va être spontanée et se réaliser en moins de 12 jours. Des dyschromies pourront persister.

b) La brûlure du 2^e degré profonde

Dans ce cas, l'épiderme ainsi qu'une partie du derme seront concernés. La peau va être rouge et recouverte de phlyctènes. Nous pouvons voir sur la **Figure 7** ci-contre que sous ces cloques, la peau sera plutôt rose-pâle et peu sensible. Cela s'explique par le fait que les terminaisons nerveuses du derme sont touchées.

La cicatrisation sera difficile et pourra durer plus de 21 jours et nécessitera souvent une greffe.



Figure 7 : Brûlure du 2^e degré profond de la main²⁰

3. La brûlure du 3^e degré

Une brûlure du 3^e degré (exemple en **Figure 8**) signifie une atteinte de l'épiderme, du derme et de



Figure 8 : Brûlure du 3^e degré du doigt²¹

l'hypoderme. Au niveau de la lésion, on observe une plaie creuse blanche, rouge vif ou même noire qui ne sera pas douloureuse car les terminaisons nerveuses ont été affectées. D'autre part, la plaie ne saignera pas car les vaisseaux ont été endommagés. Les tissus voisins seront gonflés et douloureux. Lors de ce type de brûlure, la cicatrisation spontanée ne sera pas possible et le recours aux greffes cutanées sera nécessaire.

4. La brûlure de 4^e degré

Ce type de brûlure est aussi appelé « la carbonisation ». L'agression atteindra la peau mais aussi et surtout les niveaux plus profonds tels que la graisse, les muscles et même les os.

L'amputation pourra être envisagée, et souvent nécessaire.

B. Les facteurs de gravités

1. L'étendue

L'étendue de la brûlure est un des principaux facteurs de gravité car plus la surface de la brûlure est grande plus les effets seront généraux. L'étendue sera exprimée en pourcentage de surface corporelle totale en prenant en compte toutes les brûlures sauf celles de premier degré.

L'estimation de la surface brûlée est réalisée avec la règle des 9 de Wallace (**Figure 9**) qui permet d'obtenir une estimation rapide de la surface brûlée. Le médecin va diviser le corps en plusieurs zones qui vont représenter un pourcentage de la surface totale du corps^{20,22} :

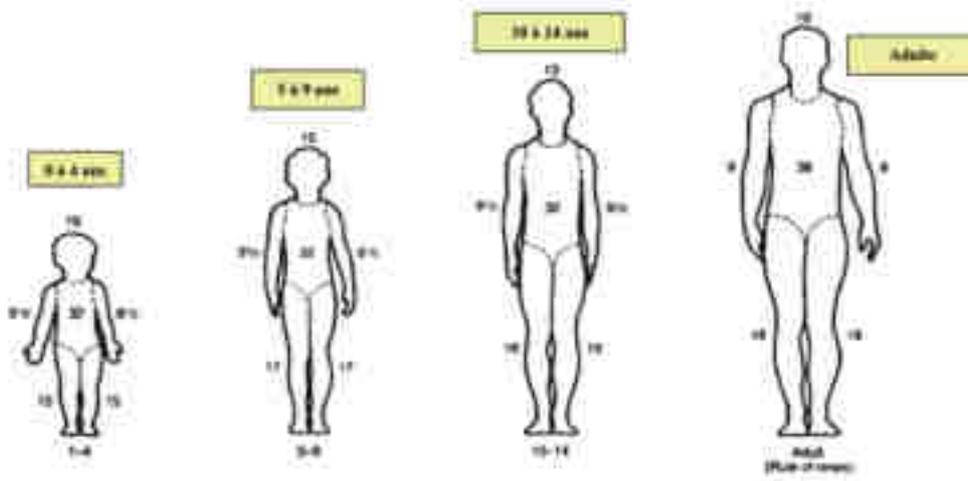


Figure 9 : Règle des 9 de Wallace en fonction de l'âge²²

Si l'on veut être plus précis on peut utiliser un tableau de Lund and Browder qui évalue la surface brûlée en fonction de différentes tranches d'âge et suivant sa localisation.⁴

A savoir, le pronostic vital est mis en jeu à partir de 15% de la surface brûlée chez l'adulte, 10% chez l'enfant et 5% chez le nourrisson.

2. La localisation

Afin d'évaluer le pronostic vital du patient il faut prendre en considération la localisation de la brûlure. En effet, certaines localisations vont être plus graves que d'autres et vont engendrer des risques différents, par exemple^{20,23}:

- Les brûlures de la face présentent des risques de formation d'œdèmes au niveau des voies respiratoires supérieures, pouvant entraîner des détresses respiratoires.
- Les brûlures des mains, des régions de flexions (mains, pied, cou, articulations, paupières) ou encore de la région faciale et buccales peuvent engendrer des risques fonctionnels car la peau se rétracte sur elle-même.
- Les brûlures au niveau de la région périnéale augmente le risque infectieux avec des problèmes urinaires et fécaux.
- Les brûlures circulaires peuvent engendrer des risques d'effets « garrot ».
- Les brûlures aux niveaux des organes sensoriels comme les yeux et les mains peuvent engendrer une diminution de la sensibilité nerveuse voir une cécité.

3. L'âge

Comme mentionnée précédemment, chez le nourrisson et le jeune enfant, le pronostic vital est mis en jeu dès 10% de la surface corporelle atteinte, alors que chez l'adulte il sera mis en jeu à partir de 15%. La personne âgée quant à elle est qualifiée d' « insuffisant potentiel », car les pathologies qui affectent la personne avant sa brûlure diminuent les capacités de défense contre les infections et ralentissent le processus de cicatrisation.²³

4. Les pathologies préexistantes

L'existence de maladies chroniques, ou la présence de pathologies préexistantes, augmentent le risque d'infection. Ceci aura pour conséquence d'engager le pronostic vital du brûlé.

- Les insuffisances cardiaque, respiratoire et rénale accentuent les problèmes liés au choc hypovolémique c'est-à-dire la survenue de tachycardie, polypnée, hypotension artérielle ...
- Le diabète favorise la survenue d'infection en retardant la cicatrisation en général. La brûlure entraînant un déséquilibre du diabète va encore augmenter ce phénomène.
- Le patient brûlé immunodéprimé est plus sujet aux infections.

III. La cicatrisation

La cicatrisation des plaies cutanées (notamment les brûlures superficielles et les brûlures de second degré) est un enchainement dynamique et hautement régulé de mécanismes cellulaires, humoraux et moléculaires qui commence immédiatement après la blessure et peut durer des années.^{24,25}

Ce processus de réparation des lésions cutanées permet de restaurer la barrière protectrice cutanée afin de protéger l'organisme contre les agressions extérieures.

Comme nous pouvons le voir dans la **Figure 10** ci-dessous, nous pouvons distinguer plusieurs étapes.^{24,25,26,27}

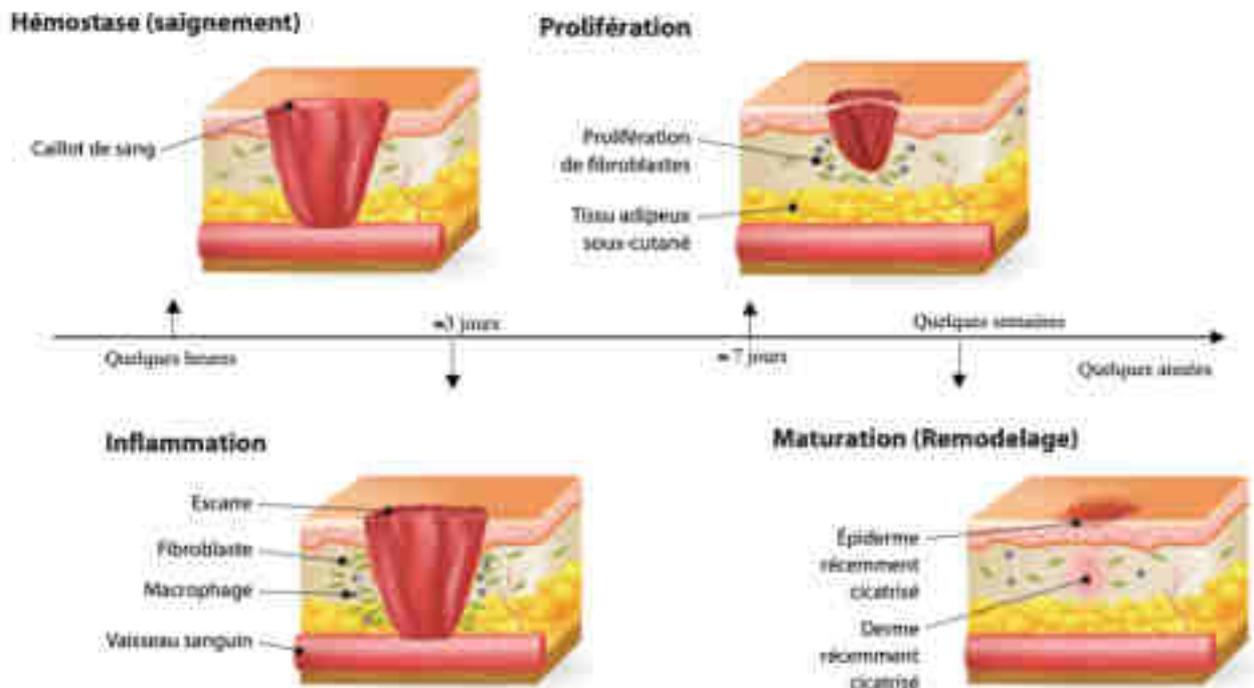


Figure 10 : Phases de la guérison des plaies ²⁷

A. Première étape : La phase vasculaire et inflammatoire

La première phase de la cicatrisation est dédiée à l'hémostase et à la formation d'une matrice provisoire pour la plaie, quelle que soit sa profondeur ; cette étape débute immédiatement après la blessure et dure quelques heures. C'est à ce moment que commence le processus inflammatoire avec le recrutement des macrophages, des facteurs de croissances, et tous les facteurs nécessaires au processus de cicatrisation.

1. La phase vasculaire

À la suite d'une blessure cutanée, les vaisseaux sanguins touchés vont subir une vasoconstriction artériolaire déclenchée par les plaquettes afin de diminuer la perte de sang. Cette vasoconstriction a pour but de créer un caillot sanguin composé de cytokines et de facteurs de croissance.

Le caillot constitué de fibrine, fibronectine, vitronectine et thrombospondines va former une matrice provisoire pour la migration des leucocytes, kératinocytes, fibroblastes et cellules endothéliale vers la plaie.

La vasoconstriction va être suivie par une vasodilatation et une vasoperméabilité capillaire au cours de laquelle les cellules sanguines et les composants plasmatiques (plaquettes et leucocytes) vont parvenir au niveau de la blessure. Ces derniers vont libérer des cytokines et des facteurs de croissance pour activer le processus inflammatoire, stimuler la synthèse du collagène, activer la transformation des fibroblastes en myofibroblastes, déclencher l'angiogenèse et également soutenir le processus de réépithélialisation.

2. La phase inflammatoire

Une réaction inflammatoire est définie par :

- Une rougeur et chaleur au niveau du tissu lésé résultant de la vasodilatation,
- La formation d'un œdème,
- Une douleur qui peut résulter d'une pression tissulaire entraîné par la formation de l'œdème,
- La réaction immunitaire qui permettra d'éliminer les bactéries et les résidus cellulaires.

Cette phase inflammatoire peut être divisée en une phase précoce avec le recrutement des neutrophiles et une phase tardive avec l'apparition et la différenciation des monocytes.

Les neutrophiles de la phase précoce sont présents au niveau du site de la blessure pendant 2 à 5 jours : leur présence est cruciale car ils vont phagocyter et sécréter des protéases pour tuer les bactéries locales et aider la dégradation des tissus nécrosés. Ces neutrophiles libèrent des médiateurs tels que le TNF- α , l'IL-1 β et l'IL-6 qui vont amplifier la réponse inflammatoire et stimuler le VEGF et l'IL-8 pour avoir une bonne réparation de la peau.²⁷

Trois jours après la blessure, les macrophages vont pénétrer la zone de la blessure et vont phagocyter des agents pathogènes et des débris cellulaires en plus de sécréter des facteurs de croissances, des chimiokines et des cytokines. Ils vont également activer l'étape suivante de la cicatrisation appelée la « phase proliférative ».²⁶

B. Deuxième étape : la réparation tissulaire – réparation et prolifération

1. Réépithélialisation et prolifération

Lors de la phase de prolifération (qui se passe 3 à 10 jours après le traumatisme) l'objectif principal est la restauration du réseau vasculaire et la formation d'un tissu de granulation.^{3,24}

Les cellules inflammatoires au niveau de la blessure vont diminuer au profit des cellules endothéliales et des fibroblastes qui vont permettre d'initier le processus de réépithélialisation. Les cellules endothéliales vont reconstruire la trame vasculaire et les fibroblastes avec les fibres de collagène vont permettre une contraction pour refermer la plaie.

Les kératinocytes et les cellules souches épithéliales présents sur le bord de la zone lésée vont migrer le long du caillot sanguin de fibrine vers le centre de la zone lésée jusqu'à ce que la surface de la plaie soit colonisée par les kératinocytes. Ces derniers se touchent et fusionnent afin de former des points de contacts d'adhérence intercellulaire pour recouvrir la plaie et former un nouvel épiderme.²⁶

2. Néovascularisation/angiogenèse

La restauration du système vasculaire de la peau est constituée de plusieurs événements cellulaires, humoraux et moléculaire qui permettent la reconstitution de la perfusion nutritive de l'épiderme.

La première étape de formation de nouveaux vaisseaux est la liaison des facteurs de croissance à leurs récepteurs sur les cellules endothéliales des vaisseaux préexistants. La cellule endothéliale activée va sécréter des enzymes protéolytiques qui vont dissoudre la lame basale afin de pouvoir proliférer et migrer dans la plaie : on appelle ce processus « la germination ». Les cellules endothéliales vont s'orienter sur les molécules d'adhésions superficielles et libérer des métalloprotéinases matricielles qui vont lyser le tissu environnant afin de laisser de la place pour la prolifération endothéliale en cours. Les germes nouvellement construits vont former des petits canaux tubulaires qui s'interconnectent afin de former une boucle de vaisseau. Les nouveaux vaisseaux vont se différencier en artères et en veinules et arriver à maturité.^{25,26}

3. Formation du tissu de granulation

La dernière étape de la phase de prolifération est le développement du tissu de granulation ; cela se passe en même temps que la phase de remodelage.

Le tissu de granulation est un tissu jeune, lâche et très vascularisé ; il vient combler la perte de substance dermique en remplaçant la matrice provisoire et permettre la formation d'une cicatrice lors de sa maturation.

Ce tissu est caractérisé par une forte densité de fibroblastes, de granulocytes, de macrophages, de capillaires et de faisceaux de collagène faiblement organisés. Les fibroblastes présents vont produire des collagènes et des substances de la matrice extracellulaire. Celle-ci est importante car elle va pouvoir aider l'adhésion cellulaire, le mouvement et la différenciation des cellules.^{25,26}

Les fibroblastes vont disparaître grâce à l'apoptose à la fin de cette phase.

C. Troisième étape : le remodelage

Le remodelage est la dernière phase de la cicatrisation et se produit du 21^e jour jusqu'à un an après la blessure. Comme dit précédemment le tissu de granulation se transforme par apoptose des cellules : une

plaie mature est donc caractérisée comme avasculaire et acellulaire. Au cours de la maturation de la plaie, les composants de la matrice extracellulaire subissent des changements. Les myofibroblastes provoquent des contractions de la plaie par leurs attachements multiples au collagène et contribuent à réduire la surface de la cicatrice en développement. Les processus angiogéniques diminuent, le flux sanguin de la plaie diminue et l'activité métabolique de la plaie aiguë ralentit et fini par s'arrêter.²⁶

D. Les cicatrices

La formation d'une cicatrice est le point final physiologique de la réparation des plaies. Différents événements pendant ce processus de réparation démontre le lien entre l'inflammation et l'étendue de la cicatrice.

La plupart des plaies qui ne cicatrisent pas correctement ne suivent pas les phases normales de réparation et demeurent dans un état inflammatoire chronique provoquant une réparation anormale. C'est également le cas pour la cicatrisation de diverses brûlures.

Les cicatrices résultant de brûlures vont être responsables d'atteintes fonctionnelles. La qualité et la rapidité du traitement initial exerce une influence déterminante sur l'importance et la gravité des séquelles.

Il existe des séquelles cutanées²⁸ et sous-cutanées liées à la profondeur initiale de la brûlure et de la destruction des tissus profonds. Elles engendrent des conséquences tendineuses et ostéoarticulaires : rétractions tendineuse, luxations, subluxations articulaires au niveau des mains et pieds.

Il existe des chirurgies réparatrices pour certaines séquelles cutanées, cependant ces dernières doivent être réalisées lorsque les cicatrices sont considérées comme matures et stables dans le temps.²⁸

De plus, la réparation à visée fonctionnelle est prioritaire sur l'esthétique. Suivant les cas, de nombreuses interventions minutieuses seront nécessaires pendant plusieurs années.

PARTIE 2 : LES TRAITEMENTS ACTUELS

Généralement, lorsque les brûlures ne sont pas profondes, les premiers soins des patients peuvent être dispensés en hôpital classique. Ces derniers vont pouvoir traiter les brûlures superficielles (1^{er} degré et 2^e degré) ayant une surface cutanée lésée inférieure à 10% de la surface corporelle totale²⁶.

Si les patients sont considérés comme graves, ils vont être orientés vers un centre spécialisé appelé Centre de Traitement des Brûlés où ils pourront bénéficier de soins et d'accompagnement spécifiques.

Il existe 11 centres de traitement des brûlés pour adultes et 8 pour enfants en France²⁷.

De manière générale, un patient est admis dans un Centre de Traitement des Brûlés dans les cas suivants²⁶ :

- Brûlure de 2^e degré profond ou de 3^e degré
- Brûlure non cicatrisée spontanément après 2 semaines
- Brûlure touchant le visage ou les mains,
- Brûlure de surface supérieure à 20% de la surface cutanée totale

Les centres de traitement des brûlés sont mieux équipés et vont pouvoir agir plus rapidement. Puisque la brûlure va entraîner des nécroses cutanées qui peuvent évoluer dans le temps, la rapidité de la mise en place de mesures thérapeutiques est très importante. En effet, un traumatisme local peut devenir général et porter atteinte à la vie du patient.

La douleur chez les patients est permanente et peut être aggravée par les actes thérapeutiques. Il est important de maîtriser la douleur chez les patients, pour leur confort, mais également pour ne pas entraver la cicatrisation (réduction de la résistance aux infections, facteur d'hypermétabolisme qui résulte en dénutrition, troubles psychiques).

Lorsque les fonctions vitales sont stables et que la profondeur des différentes brûlures est connue, le médecin ou l'infirmier va pouvoir effectuer les soins locaux.

Les vêtements adhérents au blessé seront retirés délicatement à l'aide de ciseaux. Ensuite, les zones brûlées seront nettoyées au sérum physiologique et au savon à l'aide de compresses, puis avec de la Bétadine dermique.

Les phlyctènes seront percées afin de favoriser leur drainage et les mettre à « plat ».

Les peaux mortes et croûtes seront retirées à la pince et aux ciseaux. De plus, les poils et cheveux présent au niveau des lésions et leurs périphéries seront rasés.

On appelle cela un « débridement ».

C'est seulement à ce stade que les pansements pourront être mis en place.

Si la brûlure est superficielle un topique antibactérien et un pansement hydrocolloïde ou gras seront suffisants mais pour les brûlures profondes, une prise en charge chirurgicale s'avère indispensable, car la régénération cellulaire de l'organisme est compromise.

I. Les antidouleurs

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle qui est subjective d'une personne à une autre. De plus, traiter la douleur chez le patient brûlé est essentielle car elle peut être très importante.

Les antalgiques, aussi appelés analgésiques, sont les médicaments prescrits contre la douleur et utilisés contre celles des brûlures. Il existe un classement créé par l'OMS pour guider la prescription.

Les antalgiques sont classés en trois niveaux :

- Niveau 1 : douleur légère à modérée : antalgiques antipyrétiques
- Niveau 2 : douleur modérée à sévère et/ou échec des antalgiques du niveau 1 : opioïdes faibles
- Niveau 3 : douleur intense et/ou échec des antalgiques du niveau 2 : opioïdes forts (stupéfiants)

En fonction de l'évaluation de la douleur du patient brûlé, le médecin va pouvoir prescrire des antidouleurs des trois niveaux de l'OMS.

A. Paracétamol

Le paracétamol (**Figure 11**) est un antalgique antipyrétique de niveau 1 utilisé pour les douleurs légères à modérées. Il est utilisable chez l'enfant comme chez l'adulte.⁰³⁰



Figure 11 : Paracétamol Biogaran 1g⁰³¹

La posologie utilisée lors du traitement de la douleur chez les brûlés est la posologie traditionnelle, c'est-à-dire 4g/j pour les adultes de plus de 50 kg et 3g/j pour les enfants et adultes qui se trouvent entre 40 et 50kg. Il est important de suivre les doses thérapeutiques recommandées car ce médicament peut engendrer des lésions du foie.

B. Tramadol

Le tramadol (**Figure 12**) est un antalgique de la famille des opioïdes utilisé en seconde intention pour les douleurs modérées à sévères et lorsque les antalgiques de niveau 1 n'ont pas suffi pour apaiser le patient.⁰³³

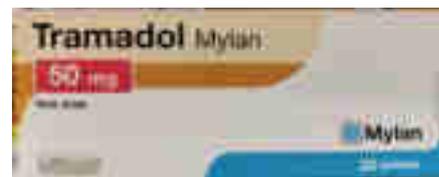


Figure 12 : Tramadol Mylan 50mg⁰³⁴

Par ailleurs, le tramadol peut être pris en association avec le paracétamol, il faut donc prendre garde à la spécialité prescrite pour éviter un surdosage.⁰³²

Ce médicament peut provoquer une accoutumance, il est important pour les patients brûlés de ne pas dépasser la dose et la durée prescrite⁰³²: la dose maximale est d'un comprimé deux fois par jours excepté si la réponse au traitement semble insuffisante. Dans ce cas-là le médecin peut augmenter les prises à deux comprimés deux fois par jour.

C. Chlorhydrate de morphine

Le chlorhydrate de morphine (**Figure 13**) est un antalgique de premier choix de niveau 3. Il est utilisé pour les douleurs intenses et lorsque les antalgiques de niveau 2 n'ont pas suffi. Ce sont des agonistes purs des récepteurs opioïdes qui agissent au niveau du cerveau.⁰³⁵



Figure 13 : Morphine⁰³⁶

Étant donné que la douleur des patients brûlés admis dans les centres de traitement est très importante voire insoutenable, la morphine est devenue la molécule de référence.

La posologie est habituellement strictement individuelle et adaptée progressivement par le médecin en fonction de l'intensité de la douleur et des médicaments éventuellement associés.

Lors de l'arrivée du patient au centre de traitements des brûlés, la morphine est fréquemment administrée en titration par bolus intraveineux de 3 mg (la dose efficace habituelle est proche de 0,1mg/kg).

Après son admission au centre et tout au long de son traitement, la morphine sera administrée per os ou en utilisant soit une seringue électrique soit une pompe d'autoanalgésie contrôlée pour que le patient puisse gérer lui-même son antidouleur.

La morphine est souvent associée à de la kétamine qui permet de diminuer les besoins de morphine. En effet, la kétamine est un anesthésique doté de propriétés analgésique.⁰³⁷

D. Dipyronne

La dipyronne est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien utilisé pour soulager la douleur post-opératoire notamment. Ce médicament est cependant interdit dans de nombreux pays (États-Unis, Japon, Royaume-Uni) car il a été associé à plusieurs cas d'agranulocytose.⁰³⁸

Ce médicament soulage la douleur pour une période de 4 à 6 heures, son administration peut être effectuée par voie orale, intraveineuse ou intramusculaire.

La dipyronne est un des anti-douleurs utilisés dans les essais cliniques que nous allons étudier dans ce manuscrit.

II. Les traitements des brûlures superficielles

A. Les topiques antibactériens

a) *La sulfadiazine argentique*

La sulfadiazine argentique (**Figure 14**) est le topique antimicrobien le plus utilisé dans le traitement des brûlures. C'est un sulfamide local antibactérien qui permet de retarder le développement des infections.⁰³⁹

Pendant son application, la sulfadiazine argentique libère peu à peu l'ion argent qui a un pouvoir bactéricide ainsi que de la sulfonamide qui a un pouvoir bactériostatique.⁰⁴⁰



Figure 14 : Crème Flammazine (sulfadiazine argentique)⁰⁴¹

Le topique doit être appliqué une fois par jour en couche épaisse et renouvelé tous les jours sur une peau nettoyée et séchée. S'il n'y a pas d'évolution et d'amélioration après deux semaines de traitement il est nécessaire de réévaluer l'utilisation du topique.

Les sulfamides étant des médicaments photosensibles, il faut obligatoirement recouvrir la couche de crème par un pansement occlusif.⁰³⁹

Les espèces résistantes à la crème de sulfadiazine argentiques sont les suivantes :

- Aérobies à Gram + : *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus* ;
- Autres : *Mycobacterium tuberculosis*.

b) *Le nitrate de cérium*

Le nitrate de cérium est un topique anti-infectieux utilisé en association avec la sulfadiazine argentique. Cette association permet l'apparition d'une croûte protectrice de la brûlure au niveau de l'application.⁴²

Ce topique est à appliquer en fine couche sur peau sèche et propre. Le traitement initial est une application par jour pendant une semaine, puis une application par jour tous les deux-trois jours lors de la cicatrisation.⁴²

Puisque le nitrate de cérium est à utiliser en association avec la sulfadiazine argentique, il y a ici aussi un risque de photosensibilisation.

B. Les pansements

L'objectif des pansements est de créer des conditions optimales pour une cicatrisation rapide et éviter les risques infectieux.

Le choix du pansement se fera en fonction de la plaie : importance de l'exsudat, localisation, taille, profondeur, hémorragique, malodorante, douloureuse, infectée, phase de cicatrisation... C'est pourquoi la plaie devrait être revue régulièrement pour adapter le pansement en fonction des stades de cicatrisation.

Pour les brûlures superficielles, le pansement doit faciliter la réépithélialisation en fournissant un environnement humide et propre. Pour les brûlures plus profondes qui nécessiteront une excision et une greffe, l'objectif du pansement est de réduire la colonisation bactérienne jusqu'à la greffe.^{43,44}

Avant la pose du pansement, les plaies sont rincées au sérum physiologique et séchées, il est important de ne jamais mettre d'antiseptique sur une plaie avec perte de substance car cela va détériorer la flore saprophyte de la peau qui a pour but de favoriser un système de réparation naturelle.

Les différentes étapes de la cicatrisation nécessitent différents types de pansements :

- La détersion : nécessitent des pansements qui maintiennent un milieu humide
- La granulation : nécessitent l'utilisation de pansements absorbant les exsudats sécrétés
- L'épidermisation : nécessite des pansements de protection

Les pansements sont souvent contre-indiqués pour les brûlures de 3^e degré car ces dernières atteignent toutes les couches de la peau ce qui rends la cicatrisation spontanée impossible. Les brûlures de 3^e degré nécessitent systématiquement un traitement chirurgical.

a) *Hydrocolloïdes*

Figure 15 : Pansement Hydrocolloïde Hartmann HYDROCOLL®⁰⁴⁵

Les pansements hydrocolloïdes (**Figure 15**) sont des pansements dits « actifs » qui vont venir se gélifier au contact des exsudats de la plaie afin de maintenir un milieu humide qui est plus propice à la cicatrisation. Ils utilisent un système de multicouches avec une couche interne et une couche externe^{43,44}:

- La couche interne est constituée d'une masse hydrocolloïdale (carboxyméthylcellulose sodique (CMC) ± gélatine ± pectine ± réseau d'élastomère). Ce composé hydrophile absorbant est dispersé dans une gomme adhésive et élastique.
- La couche superficielle ou externe est constituée d'un film polyuréthane élastique qui va être imperméable à l'eau et aux bactéries mais perméable aux échanges gazeux et à la vapeur d'eau.



Ce type de pansement est indiqué pour les brûlures de 1^{er} et 2^e degré ainsi que pour les sites de donneurs de greffes de peaux.

Les pansements hydrocolloïdes ont un caractère semi-occlusif qui est fortement contre-indiqué sur les brûlures de 3^e degré.

L'application du pansement hydrocolloïde doit se faire avec un dépassement de la plaie de 2-3cm sur la peau saine. Le changement du pansement se passe lorsque le précédent est à saturation, c'est-à-dire lorsqu'une opacification est visible grâce à la formation du gel, ou lors du décollement du pansement.

b) Hydrocellulaires

Figure 16 : Pansement hydrocellulaire B Braun Askina®⁰⁴⁶

Les pansements hydrocellulaires (**Figure 16**) sont aussi des pansements « actifs », ces derniers contiennent trois couches synthétiques :

- La couche interne est hydrophile et non adhérente au contact des exsudats (elle est constituée de polyuréthane).
- La couche intermédiaire est absorbante, c'est une couche hydrocellulaire à structure alvéolaire. Cette couche va pouvoir absorber les exsudat jusqu'à dix fois son poids. Elle va se gélifier afin de maintenir la plaie en milieu humide.
- La couche externe est constituée d'un film de polyuréthane qui la rends imperméable à l'eau et aux bactéries mais perméable aux échanges gazeux et à la vapeur d'eau.



Les pansements hydrocellulaires sont indiqués pour traiter les brûlures exsudatives après détersion soit au stade de granulation ou d'épidermisation. Ils sont contre-indiqués en cas de plaies profondes, de brûlures sèches et de brûlures du troisième degré.

Le renouvellement du pansement se fait à saturation, soit tous les 3 à 5 jours.

c) Hydrofibres

Les pansements hydrofibres sont des fibres non tissées d'hydrocolloïdes (carboxyméthylcellulose sodique) purs, c'est un pansement qui absorbe jusqu'à 30 à 40 fois son poids (**Figure 17**). Lorsque le matériau hydrofibre du pansement est en contact avec les exsudats, il va former un gel et cela va créer l'environnement optimal pour la guérison des plaies.



Figure 17 : Pansement hydrofibre Covatec AQUACEL®⁰⁴⁷

Ce type de pansement est aussi imperméable à l'eau et aux bactéries mais perméable aux échanges gazeux et à la vapeur d'eau.

Les hydrofibres sont souvent utilisés en phase de déterision lorsque les exsudats sont importants. Ils sont indiqués en cas de brûlures du second degré très exsudatives mais ne doivent pas être employés sur des brûlures du 3° degré.

L'application de ces pansements se fait en dépassant le pourtour de la plaie de plus de 1 cm et le retrait se fait à saturation.

d) Pansements gras

Les pansements gras sont constitués d'une base, tulle ou une gaze, avec maillage large et une imprégnation lipidique (de la vaseline, de l'huile de paraffine ou carboxyméthylcellulose sodique). Ces pansements (**Figure 18**) peuvent être imprégné de principes actifs tels que des antibiotiques, des corticoïdes,...



Figure 18 : Pansement gras Urgo URGOTUL®⁰⁴⁸

Ce ne sont pas des pansements absorbants. Ils sont perméables à l'oxygène et aux exsudats et favorisent le drainage de ces derniers. Le renouvellement se fait une fois par jours après chaque déterision mécanique. Il est possible de recouvrir le pansement d'un deuxième pansement.

Ces pansements sont adaptés pour les brûlures superficielles de 1^{er} et 2^e degrés en phase d'épidermisation.

e) Pansements à l'argent

Les ions argent contenu dans les pansements à l'argent perturbent la réplication de l'ADN et la chaîne de transport des électrons, ce qui entraîne une activité bactéricide contre un large spectre de micro-organismes, y compris les bactéries Gram positif et Gram négatif, les champignons et certains virus.

Plusieurs mécanismes sont disponibles mais le plus courant est utilisé chez Urgo avec URGOCLEAN Ag® (**Figure 19** ci-contre). Le pansement est absorbant et possède une matrice lipido-colloïde imprégnée d'argent.



Figure 19 : Pansement à l'argent Urgo URGOCLEAN Ag®⁰⁴⁹

Les pansements à l'argent permettent de prévenir une surinfection des brûlures. Ils ont une activité bactéricide comme le topique de sulfadiazine argentique.

Ces pansements sont indiqués pour les brûlures de 2^e degré superficiel et les plaies infectées.

f) Les alginates de calcium

Les alginates de calcium (**Figure 20**) sont des pansements à base de polysaccharides extraits d'algues brunes possédant des propriétés hémostatiques, d'absorption, de sécrétions et d'activation des macrophages. Ces propriétés sont intéressantes pour les brûlures très exsudatives et les prises de greffes de peaux hémorragiques.



Figure 20 : Pansement à l'alginate de calcium ALGOSTERIL^{o50}

Ces pansements peuvent absorber les exsudats jusqu'à dix à quinze fois leurs poids. Ils se gélifient et permettent un échanges ioniques (Ca^{2+} et Na^{+}) permettant l'hydratation des polymères, le maintien d'un milieu humide et l'activation plaquettaire par les ions Ca^{2+} de l'alginate de calcium.

Il est important de toujours imbiber le pansement de chlorure de sodium avant son emploi et de nettoyer la plaie avec du sérum physiologique. Il est nécessaire de recouvrir le tout d'un pansement secondaire pour augmenter la protection. Le renouvellement du pansement se fait en fonction des exsudats : renouvellement journaliers en phase de détersion puis tous les deux à trois jours en phase de granulation.

III. Les traitements des brûlures profondes

A. La cicatrisation dirigée

Les soins thérapeutiques vont concerner les brûlures de 2^e degré profond et de 3^e degré. Le chirurgien va effectuer ce qu'on appelle une « cicatrisation dirigée » afin de favoriser et optimiser les étapes de la réparation cutanée que nous avons vu dans la première partie.⁵¹

Le chirurgien va faire en sorte d'optimiser la première étape de cicatrisation en enlevant les nécroses cutanées avec des ciseaux, curettes et même de l'acide benzoïque. Cela a pour but d'accélérer la réaction immunitaire et d'enlever tous les résidus cellulaires qui sont normalement éliminés par les macrophages. Il est impératif que la prochaine étape de cicatrisation commence dans les 48 heures suivant le début de la cicatrisation dirigée.

L'étape suivante va être la formation du tissu de granulation qui vient combler la perte de substance dermique et qui permet la formation d'une cicatrice lors de sa maturation.

Cette étape importante nécessite un environnement humide : la plaie sera donc recouverte d'un pansement gras. Durant cette étape, le patient recevra un régime alimentaire avec un apport adéquat de calories, de protéines et de substances nutritives afin d'éviter l'arrêt possible de la formation du tissu de granulation.⁵²

L'étape de cicatrisation de l'épiderme (connu sous le nom de remodelage) est importante car c'est à ce moment que les cicatrices se forment.

C'est à ce stade que le chirurgien prendra la décision d'effectuer des greffes cutanées si les blessures n'ont pas cicatrisé spontanément.

Malheureusement, ce procédé de « cicatrisation dirigée » est lent et ne suffira pas chez les brûlés les plus graves. Dans ce cas il faudra faire appel à une excision-greffe précoce.

B. L'excision-greffe précoce

Le chirurgien a recours aux greffes (ou recouvrement cutané) précoces lorsque les brûlures sont profondes et ce dans les 8 premiers jours d'évolution.⁵⁴

Ce geste opératoire permettra de diminuer le temps nécessaire pour la guérison et donc diminue la durée d'hospitalisation.

Comme la guérison est plus rapide, les risques d'infections sont diminués et les cicatrices sont de meilleure qualité car le tissu conjonctif n'aura pas eu le temps de proliférer.⁴

Il existe plusieurs techniques chirurgicales pour les excisions de la peau lésée :

- Excision tangentielle : qui utilise un dermatome moteur dont l'épaisseur est calibrée afin d'enlever plan par plan des « tranches de peau » jusqu'à ce que la peau saine sous-jacente soit visible,⁴
- Avulsion cutanée : est réalisé avec un bistouri électrique et une pince afin d'enlever l'épaisseur de la peau jusqu'au tissu cellulograisieux sous-jacent,⁴
- Excision par dissection fine : l'excision du tissu brûlé se fait minutieusement avec des ciseaux ou un bistouri à lame. Dans ce cas, le but est de préserver les structures anatomiques fragiles. Les zones concernées sont le cou et les mains.⁴

A la suite d'une excision, il faut procéder au recouvrement cutané afin d'éviter des pertes liquidiennes.

Il existe deux types de greffe précoce :

- Greffe de sauvetage,
- Greffe fonctionnelle.

Les greffes précoces de sauvetage sont indiquées dans les brûlures graves de 3^e degré afin de sauver le patient. Cette méthode est contre-indiquée chez les personnes âgées ou lorsque l'état général du patient est précaire.

L'excision-greffe précoce à visée fonctionnelle est utilisée pour réduire les risques esthétiques et fonctionnels de la cicatrisation notamment pour la main, le cou, le périnée, les plis de flexion des membres et les pieds. Le but va être d'éviter ou réduire la formation du tissu de granulation pour prévenir l'apparition de brides et de rétractions cicatricielles.

Les zones excisées seront rapidement recouvertes afin d'éviter les pertes liquidiennes et de diminuer le risque infectieux.⁵³

C. Les greffes

Les greffes cutanées peuvent être de trois types :

- Greffe immédiate : l'excision et la greffe sont réalisées dans le même temps opératoire.
- Greffe différée : l'excision et la greffe ne sont pas réalisées le même jour afin de s'assurer de la viabilité des tissus ou de l'absence d'infection. En attendant, les surfaces excisées sont recouvertes par des pansements gras ou des allogreffes.
- Greffe tardive : c'est le principe de la cicatrisation dirigée, c'est-à-dire qu'on va attendre la troisième semaine (21 jours environ) pour greffer.

Afin d'optimiser la prise du greffon, le lit d'excision doit être correctement vascularisé et tous les tissus dévitalisés éliminés.

Il existe de nombreux moyens de recouvrements cutanés et le choix entre les différentes techniques se fera en fonction de la zone brûlée, sa profondeur, le reste de la peau saine et l'état général du patient ⁴:

- La greffe en filet ou « mesh graft » pour couvrir de grandes surfaces : les greffes en filet guérissent en prenant un aspect en grille, parfois avec une cicatrisation excessive.
- La greffe de peau totale pour les brûlures de la face et des mains (zones visibles),
- L'allogreffe, est une solution temporaire chez les patients brûlés gravement,
- La greffe en « sandwich » correspond à la superposition d'autogreffes en filet avec forte expansion et d'allogreffes,

- Les substituts dermiques type Integra® ou Matriderm®⁵⁴,
- La xénogreffe
- La culture de kératinocytes qui reste exceptionnelle : c'est un processus long (4 semaines), fragile et avec un coût élevé. L'avantage de cette technique est qu'un fragment de peau saine produit 1 m² d'épiderme.

1. L'autogreffe

L'autogreffe est la transplantation de la peau d'un site à un autre chez le même individu. La face, le cou et le dos de la main sont exclus des sites donneurs quelle que soit la situation.

Le prélèvement du greffon est réalisé au bloc opératoire avec un dermatome électrique équipé d'un dispositif de calibrage de l'épaisseur de coupe. Le même site donneur pourra servir de nouveau site donneur 8 à 10 jours après le premier prélèvement.⁵⁵

Pour optimiser la prise du greffon un pansement gras à l'aide de tulle gras sera posé sur le site opératoire en exerçant une légère pression.

Le tulle gras sera recouvert de compresses stériles qui absorberont les exsudats et éviteront toute infection.

Le rythme de changement des pansements recouvrant les greffes est de deux jours, et ce avec beaucoup de précaution.

Il ne faudra surtout pas arracher les greffes n'ayant pas encore adhéré.

Cette adhérence se fera au 6^{ème} jour environ avec inspection de la couleur de la greffe : si cette dernière ressemble à celle de la peau normale, c'est que la cicatrisation est en bonne voie.

En revanche l'apparition d'une zone blanchâtre ou croûteuse sera le signe d'un début de nécrose.

2. L'allogreffe

Les allogreffes sont prélevées sur un donneur humain différent du receveur et sont destinées à des patients gravement brûlés n'ayant pas suffisamment de surface de peau saine.

Le prélèvement est réalisé le plus souvent chez des patients en état de mort encéphalique ou à cœur arrêté dans le cadre de dons d'organes.⁵⁵

Les allogreffes provoquent une réaction de rejet par le système immunitaire environ 10 à 21 jours suivant la pose. Cette réaction est fortement atténuée chez les patients brûlés car les brûlures provoquent une baisse d'immunité.

Elles permettent d'assurer une protection temporaire permettant à la peau de guérir, et diminuent le risque métabolique ou infectieux de la peau lésée. De plus, l'allogreffe adhère à la zone brûlée aussi bien qu'une autogreffe.

La technique de la greffe en sandwich est souvent utilisée avec les allogreffes et consiste en la superposition d'une autogreffe de peau mince à mailles très larges et d'une allogreffe à mailles serrées. Sa fonction est de protéger l'autogreffe de la dessiccation (procédé d'élimination de l'eau du corps). Entre deux et trois semaines après, on assistera à un rejet immunitaire et c'est à ce moment que les allogreffes seront remplacées soit par de nouvelles allogreffes soit par une greffe définitive. Les allogreffes consistent donc une solution temporaire.

3. Les substituts dermiques

Les substituts dermiques sont utilisés dans les cas où une greffe classique (autogreffe ou allogreffe) n'est pas techniquement possible, ou présente d'important risques d'échec : surface brûlée trop importante ou absence de donneur.

Leur inconvénient majeur est le risque infectieux.

La greffe de derme artificiel permet de réduire les séquelles de cicatrisation en apportant un substrat capable de développer la même élasticité et le même support que le derme physiologique.

Il existe plusieurs types de derme artificiel ⁵⁴ :

- Alloderm® : matrice dermique acellulaire humaine facilitant le remplacement dermique avant la couverture avec une greffe de peau ultrafine. ⁵⁶
- Intégra® : superposition de dermes artificiels, ou biosynthétiques, constitué d'une couche « dermique » produite à partir d'une matrice de collagène bovin associée à une couche « épidermique » produite en membrane de silicone. La matrice de collagène bovin permet la création d'un néoderme et la membrane de silicone agit comme une barrière contre l'évaporation.
Les deux couches sont initialement solidaires et intimement collées l'une à l'autre. Le collagène bovin est progressivement détruit et remplacé par une matrice synthétisée par les fibroblastes du patient receveur. Après une durée de 3 à 4 semaines pendant laquelle la zone greffée a été immobilisée la membrane de silicone est retirée et remplacée par une autogreffe de peau mince. ⁵⁶
- Matriderm® : matrice de collagène et d'élastine de 1 ou 2 mm d'épaisseur, pouvant être recouverte d'une greffe dès sa mise en place (à la différence d'Intégra®).^{54,55}

4. Les xéno greffes

Les xéno greffes consistent en la transplantation d'un greffon (tissus ou organes) où le donneur est d'une espèce différente que le receveur. Lors d'une xéno greffe de peau les tissus transplantés sont temporaires et seront retirés à la fin de la cicatrisation cutanée complète.

Il est important de préciser que l'utilisation des matériaux dérivés de peaux d'animaux n'est pas exactement une xéno greffe dans le sens strict du terme. Bien que la peau de l'animal puisse devenir extrêmement adhérente et même parfois être "incorporée" dans la plaie cicatrisée, ce ne sont pas de véritables greffes. En effet, le terme de greffe désigne le fait d'implanter une portion de tissus vivant afin de former une union organique entre le greffon et le receveur. Ici le greffon ne se vascularise pas, on observe aucune croissance capillaire et aucune connexion de vaisseau à vaisseau. Nous pouvons tout de même noter une légère infiltration cellulaire à l'interface greffe-plaie.⁵⁸

Toutefois, les xéno greffes sont très intéressantes pour les traitements des brûlures cutanées car les stocks d'allogreffes dans les banques de peaux sont de plus en plus faibles. Cela entraîne une absence de rapidité dans l'approvisionnement d'allogreffes cutanées, et comme nous l'avons vu précédemment, la rapidité de la mise en place du traitement thérapeutique chez le patient brûlé est très importante.

La peau d'une grande variété d'espèces a été utilisée comme pansements biologiques depuis le début des recherches et développements des xéno greffes comme le poulet, le rat, le pigeon, le chat ou le chien.

La peau de porc est devenue populaire dans les années 1960 et est actuellement la xéno greffe la plus utilisée. L'avantage de la peau de porc est sa source facilement disponible et qui présente un degré remarquable de similitude histopathologique avec la peau humaine. De plus, les xéno greffes porcines accélèrent la cicatrisation des plaies produites expérimentalement de 14 à 8 jours et raccourcissent le temps de guérison chez les patients. Il existe toutefois des inquiétudes quant au risque théorique de zoonoses, en particulier de rétrovirus endogènes porcins.^{58, 59}

La peau de porc est spécialement traitée pour ne contenir que la couche dermique avant la greffe. Elle est principalement indiquée pour les brûlures d'épaisseur partielle propres pour une couverture temporaire.⁵⁷

Par ailleurs, pour certains groupes ethniques ou religieux la peau de porc ne peut pas être utilisée. Dans ce cas, la peau de mouton ou de bovin peut être proposée comme alternative.

Les xéno greffes en peau de porc adhèrent fermement aux plaies propres sans nécessiter d'agrafes ou de sutures.



Figure 21 : Évolution de la cicatrisation d'une brûlure d'épaisseur partielle avec une xéno greffe de peau de porc⁶⁵⁸

L'adhérence étroite à la plaie permet de réduire la densité bactérienne de la plaie et réduit leur prolifération.⁵⁸

Cette dernière assure une protection physique de la plaie en cours de réépithélialisation et diminue la dessiccation de la plaie.

Il est aussi observé une réduction de la douleur chez les patients, ce paramètre est important car les patients brûlés souffrent d'importantes douleurs qui peuvent ne pas répondre au traitement analgésique. Après avoir recouvert la peau lésée, le pansement devient adhérent après un jour environ. La xéno greffe peut soit rester en place jusqu'à ce que la réépithélialisation entraîne une séparation de la peau de porc (et qu'elle puisse être facilement décollée) ou alors elle peut être changée plus souvent : tous les jours, tous les deux jours ou tous les trois ou quatre jours.

La peau de porc peut être conservée soit par réfrigération/cryoconservation soit par lyophilisation ou déshydratation chimique avec du glycérol. La première méthode permet l'utilisation de la peau fraîche et potentiellement encore viable, alors que la deuxième méthode rend les tissus non viable. Néanmoins, le glycérol permet la conservation des tissus à une température de 4°C et possède des propriétés antivirales et antibactériennes qui sont intéressantes pour la conservation des xéno greffes.

La stérilisation est nécessaire pour l'utilisation de la peau porcine, et peut être réalisée avec un rayonnement gamma, de l'oxyde d'éthylène ou avec du peroxyde d'hydrogène.

Nous pouvons prendre en exemple la **Figure 22**, qui nous illustre une xéno greffe de peau de porc appliquée sur une brûlure d'épaisseur partielle. Des entailles ont été réalisées sur le pansement afin de permettre le drainage des exsudats. On peut noter après un jours la bonne adhérence du pansement sans avoir recours à des agrafes ou des sutures (photo A de la **Figure 22**).

La photo B de la **Figure 22** représente la xéno greffe un jour après son application et la photo C représente l'évolution après 4 jours. Après inspection, la peau de porc sera laissée en place jusqu'à ce que la réépithélialisation entraîne le décollement naturelle de la xéno greffe.

Les xéno greffes ont les mêmes propriétés que les allo greffes mais ne sont malheureusement pas aussi efficaces notamment en termes d'adhérence et de capacité d'élimination de bactéries. Cela reste cependant une alternative efficace.

Des solutions alternatives à la peau de porc sont actuellement recherchées par les médecins, et de nombreux projets et essais cliniques sont en développement.

C'est pourquoi en 2017 des docteurs brésiliens ont fait usage de peaux de poissons tilapia pour soigner des patients brûlés au 2° degré superficiel. Ces derniers ont récupéré en 9 à 11 jours en moyenne ce qui est plus efficace qu'avec le traitement habituel de sulfadiazine argentique.

Enfin, une société islandaise, appelé Kerecis[®], à développer une matrice cellulaire constituée d'écaillés de poissons traitées et riche en oméga-3. Cette matrice optimise la cicatrisation, réduit l'inflammation et prévient l'infection. C'est en 2021 que ce produit a été approuvé par la FDA afin d'être utilisé en chirurgie plastique et reconstructive.

La peau de poisson sera sûrement de plus en plus utilisée dans des applications cliniques à l'avenir, et deviendra probablement un concurrent de la peau de porc utilisée actuellement.

**PARTIE 3 : L'INTÉRÊT DE LA PEAU DU
POISSON TILAPIA DANS LA CICATRISATION
DES BRÛLURES**

Comme expliqué précédemment, l'objectif principal et essentiel du traitement des brûlures cutanées est de restaurer rapidement les fonctions de la peau en régénérant le tissu lésé. Cette reconstruction fait appel à plusieurs procédures :

- Inflammations aiguës et chroniques,
- Division, migration et différenciation des cellules,
- Dépôt de collagène,
- Néovascularisation.

Le collagène est une protéine naturellement présente dans l'organisme humain indispensable dans le processus de cicatrisation. C'est une molécule protéique unique à triple hélice, qui constitue une partie importante de la matrice dermique extracellulaire (MEC).

La fonction principale du collagène est de servir de structure de base aux tissus conjonctifs notamment sous ses formes de type I, II et III. Chacune des formes se distinguent par une structure propre et une localisation spécifique.

La molécule de collagène de type I est formée à partir de l'enroulement de trois chaînes polypeptidiques de collagène, deux chaînes $\alpha 1$ et une chaîne $\alpha 2$. C'est une protéine glycosylée asymétrique ayant une structure en triple hélice.

Chaque chaîne α (1 ou 2) constituant la triple hélice de la molécule de collagène est constituée d'une succession de peptides composée en grande majorité de résidus d'acides aminés glycine, proline, 4-hydroxyproline et 5-hydroxylysine. ⁶⁰

Dans la **Figure 22** ci-contre nous pouvons observer ⁶⁰:

- (a) La répétition de la séquence peptidique
- (b) La représentation atomique de l'hélice de collagène
- (c) Les trois chaînes α enroulées les unes autour des autres avec un sens de rotation de l'hélice à droite. La molécule résultante de l'association des trois chaînes est appelée tropocollagène.

Dans les plaies en phase de cicatrisation précoce, le collagène de type III sera déposé en premier, avec une proportion de collagène de type I qui augmente au fur et à mesure de la formation de la cicatrice et de son remodelage.

Le tissu cicatriciel collagénique final, qui est essentiellement de type I, sert à restaurer la continuité, la résistance et la fonction des tissus.

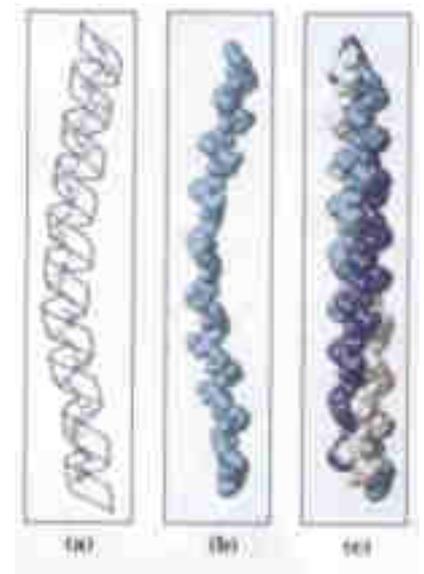


Figure 22 : Le collagène de type I⁶⁰

De plus, le collagène permet d'accélérer le processus de cicatrisation, c'est pourquoi ce dernier représente un axe de recherche essentiel lors du développement de méthodes d'optimisation de la cicatrisation et régénération des tissus lésés.

Le collagène du poisson tilapia (*Oreochromis niloticus*) a été identifié pour la première fois comme un biomatériau potentiel en 2009 lors de l'étude « Réponses biologiques *in vivo* et biorésorption du collagène d'écailles de tilapia comme biomatériau potentiel » par Hiroaki Sugiura et al.⁶¹: des éponges de collagène avec des structures microporeuses ont été fabriquées d'une part à partir des fibrilles de collagène reconstitué provenant de poissons tilapia et d'autre part avec des fibrilles de collagène de porc afin de comparer les deux.

Hiroaki Sugiura a pu observer dans son étude des taux de biorésorption et des réponses inflammatoires similaires entre les deux structures. Cela montre que le poisson tilapia pourrait potentiellement être utilisé de la même manière dans la cicatrisation que le porc.⁶¹

A l'heure actuelle, plusieurs études sur la peau d'*Oreochromis niloticus* proposent ce dernier comme xénogreffe potentielle pour le traitement des brûlures.

Dans cette dernière partie, nous allons voir pourquoi ce poisson a retenu l'attention des chercheurs et ainsi comprendre à travers quatre essais cliniques l'utilité de la xénogreffe de tilapia dans le traitement des patients brûlés.

Il existe à l'heure actuelle plusieurs publications scientifiques qui détaillent l'utilisation de la peau de poisson tilapia et ses effets sur la cicatrisation des plaies. Les chercheurs se sont penchés sur les conditions de préparation de la peau ainsi que le rôle du collagène dans le traitement des plaies notamment dans les brûlures de deuxième degré à deuxième degré profondes. Ce manuscrit va nous permettre d'étudier les informations importantes de ces publications.

Nous allons d'abord nous intéresser sur la description de la peau du poisson tilapia, puis l'analyse des études qui ont été menées pour déterminer les meilleures conditions de préparation de la peau comme xénogreffe et enfin l'analyse des cas cliniques.

I. Informations sur la peau du poisson Tilapia (*Oreochromis niloticus*)

A. Le poisson tilapia du Nil

Le tilapia du Nil (*Oreochromis niloticus*) appartient à la famille des cichlidés et est originaire du bassin du Nil en Afrique de l'Est. Sa présence est désormais répandue dans les régions tropicales et subtropicales du monde. (Figure 24)



Figure 24 : *Oreochromis niloticus*

Dans l'État du Ceara au Brésil, on le trouve en abondance dans les fermes piscicoles situées le long de la rivière Castanhao qui constitue l'un des principaux bassins hydrographiques de cet État.

À l'origine, la peau de tilapia était considérée comme un produit commercial noble après tannage. Son utilisation possible comme matériau de pansement biologique serait d'une disponibilité pratiquement illimitée, d'un faible coût et d'une excellente qualité.

La structure de la peau d'*Oreochromis niloticus* s'avère histologiquement très similaire à la peau humaine grâce à sa couche de tissu conjonctif fibreux dense.⁶²

Elle contient du collagène de type I et III en grande quantité qui, comme mentionné précédemment, favorise la cicatrisation des plaies. En effet, le collagène favorise l'expression de facteurs de croissance (EGF et FGF) qui stimulent la prolifération et la différenciation des kératinocytes. Le facteur de croissance des fibroblastes (FGF) peut accélérer la migration et la prolifération des fibroblastes, ainsi que la vascularisation, cela est un rôle très important lors de la cicatrisation.⁶³

De plus, la peau de tilapia possède un microbiote normal et non-infectieux ainsi qu'une résistance élevée à la traction et à la rupture.⁶²

Le tilapia du Nil a notamment attiré l'attention comme source de matériel biologique en raison de la température élevée de dénaturation de son collagène de type I (35°C) qui est la plus élevée parmi tous les collagènes des poissons étudiés. Une température de dénaturation élevée est essentielle pour éviter la dénaturation et l'altération du collagène pendant son traitement de stérilisation et de stockage, sinon cela pourrait diminuer son action cicatrisante.⁶²

La peau du tilapia du Nil serait donc un matériau de greffe similaire à d'autres xénogreffes qui fonctionnent comme une barrière antibactérienne, réduisant les pertes de liquide et de protéines de la plaie et contribuant à créer les conditions idéales pour que le processus de guérison progresse de manière satisfaisante.

B. Structure de la peau du tilapia du Nil

D'un point de vue histologique la peau de poisson n'est formée que de deux tissus : un épiderme et un derme. Ces deux tissus sont constitués de replis qui se recouvrent : ce sont ce qu'on appelle les écailles. Nous allons comparer la structure de la peau du poisson avec celle de l'Homme grâce au **Tableau 1** ci-après ⁶⁴:

Tableau 1 : Différences majeurs entre la structure de la peau du poisson et celle de l'Homme⁶⁴

	Structure du poisson	Structure de l'Homme
Épiderme	Stratifié non kératinisé	Pluristratifié pavimenteux kératinisé
Cellules épidermiques	Présence de : <ul style="list-style-type: none"> ○ Cellules épidermiques peu différenciées en majorité au niveau de la couche basale qui se multiplient pour renouveler les cellules éliminées à la surface de l'épiderme ○ Cellules à filaments ou kératinocytes dans l'épaisseur de l'épiderme (kératinisation exceptionnelle) 	Présence de : <ul style="list-style-type: none"> ○ Kératinocytes qui se différencient au travers des différentes couches pour se kératiniser et former la couche cornée ○ Mélanocytes ○ Cellules de Langerhans ○ Cellules de Merkel
Cellules glandulaires	Proviennent de l'évolution des cellules épidermiques peu différenciées de la couche basale. Il existe deux types : <ul style="list-style-type: none"> ○ Les cellules à mucus. Elles protègent l'organisme pour éviter les pertes ou les pénétrations d'eau et de sels minéraux. ○ Les cellules de chlorures. Elles vont intervenir dans le maintien de la composition minérale du derme. 	Présentes dans les glandes sudoripares apocrines et exocrines répartis sur la surface de la peau. Elles élaborent la sueur.
Derme	Axe osseux dermique entouré de tissu collagénique lâche. Il abrite un réseau de capillaire favorisant les échanges gazeux, et permettant la respiration cutanée.	Couche de tissu conjonctif fibreux élastique. Présence de capillaires.
Fibres conjonctives et élastiques	Riche en fibres qui sont superposés en couches à orientation orthogonale. Cet agencement de fibre va former des sortes de « rubans » enroulés en spirale autour du corps. Cette disposition va faciliter la déformation du poisson.	Présentes en grande quantité.
Écailles	Présentes grâce au repliements de l'épiderme et du derme.	Non présentes

Hypoderme	Non présent	Tissu conjonctif. C'est la couche la plus profonde.
------------------	-------------	---

II. Méthodes de stérilisations

La stérilisation des pansements avant leurs utilisations est essentielle pour éviter toute infection lors du processus de guérison de la plaie cutanée. Une méthode de stérilisation efficace doit éliminer toutes les populations microbiennes sans modifier la structure, la composition bioactive et la biocompatibilité des greffons cutanés. ⁶²

La propriété antibactérienne et antioxydante des poissons est due aux peptides de collagène et aux acides gras polyinsaturés oméga-3, notamment l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) présents dans leur peau. Il est donc peu probable qu'elle soit une source de maladie infectieuse.

Contrairement aux greffes de peau de mammifères, qui nécessitent une stérilisation chimique sévère, les greffes de peau de tilapia nécessitent une méthode de traitement douce car les échantillons étudiés de peau de tilapia confirment l'existence d'un microbiote normal et non infectieux. ⁶⁵

Cependant, malgré ce microbiote non infectieux, la peau de tilapia peut recevoir différents microorganismes de l'environnement aquatique. Par conséquent, le premier défi est de développer une méthode de stérilisation de la peau de tilapia qui doit être efficace sur la réduction microbienne sans altérer son contenu en collagène.

Il n'a pas été défini une méthode de stérilisation dédiée spécifiquement à la peau de poisson. Les processus utilisés sont ceux appliqués aux xénogreffes en général.

La majorité des études retiennent trois méthodes qui sont le plus souvent utilisées pour stériliser la peau du poisson tilapia, et qui utilisent les trois produits suivants :

- Chlorhexidine gluconate 4% (CHG)
- Povidone iodine 10% (PVP-I)
- Nanoparticules d'argents (AgNPs)

Le docteur Ahmed Ibrahim et al., dans son étude « Validation de trois méthodes de stérilisation différentes du pansement de peau de tilapia : impact sur le dénombrement microbiologique et la teneur en collagène », compare l'efficacité des trois méthodes par rapport à un groupe contrôle de solution saline normale. ⁶⁶

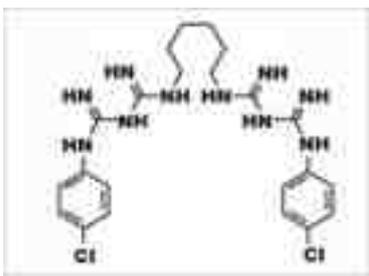
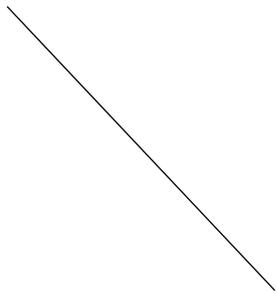
A. Étude du travail du docteur Ahmed Ibrahim et al.

Chaque groupe (CHG, PVP-I, AgNPs, contrôle) contient trois bandes de peau de tilapia qui ont été lavées avec une solution stérile d'eau saline, puis chaque bande est incubée dans les différentes solutions pour des durées croissantes de 5, 10 et 15 minutes.

Ces dernières sont ensuite soumises à une évaluation bactériologique et histologique après chaque traitement de stérilisation aux points de temps indiqués. Cela va nous permettre de choisir la meilleure méthode pour garder un maximum d'action thérapeutique dans la peau du poisson.

Nous pouvons comprendre dans le **Tableau 2** ci-après les différences des modes d'actions et des spectres d'activités des trois méthodes.

Tableau 2 : Les trois méthodes de stérilisation ⁶⁶

	CHG	PVP-I	AgNPs
Structure moléculaires	<p>Composé bisbiguanide</p> 		
Mode d'action	<p>Dissociation et libération d'un cation chlorhexidine chargé positivement.</p> <p>Ce cation se lie aux parois cellulaires bactériennes chargées négativement, entraînant une fuite du contenu cellulaire, la précipitation des composés intracellulaires et l'inhibition de l'adénosine triphosphate, ayant pour conséquence l'inactivation ou la destruction des bactéries.</p> <p>Le gluconate de chlorhexidine 4% détruit la quasi-totalité des membranes cellulaires.</p>	<p>Libération progressive d'iode sous forme d'iode libre.</p> <p>L'action antimicrobienne est obtenue par iodation des lipides et oxydation des composés cytoplasmiques et membranaires.</p> <p>La PVP a une grande affinité pour les membranes cellulaires, fournissant de l'iode libre directement à la cellule cible et contribuant à la destruction rapide des microbes.</p> <p>Elle va aussi détruire la cellule en détruisant la membrane cellulaire.</p>	<p>L'argent se lie aux composants chargés négativement des protéines et des acides nucléiques modifiant ainsi les structures des parois cellulaires, des membranes et des acides nucléiques des bactéries.</p> <p>On pense qu'il inhibe les protéines en se liant à leurs groupes thiol et en les dénaturant empêchant ainsi la réplication de l'ADN par sa condensation.</p>

Spectre d'activité	Large spectre d'activité contre les bactéries GRAM +, GRAM - et les champignons, même en présence de matières interférentes, comme le sang ou le sérum.	Large spectre contre les bactéries GRAM + et GRAM -, les champignons et les levures.	Large spectre d'activité contre les bactéries GRAM + et GRAM -, levures et moisissures.
---------------------------	---	--	---

B. Conclusion du travail du docteur Ahmed Ibrahim et al.

1. Évaluation microbiologique

Pour procéder au comptage microbien une surface de $3 \times 3 \text{ cm}^2$ de peau de poisson a été prélevée de manière aseptique. Différentes géloses ont été utilisées pour le dénombrement des bactéries totales viables, pour les staphylocoques, pour les coliformes, pour les levures et moisissures. Nous allons nous concentrer sur trois numérations :

- La numération des staphylocoques : étalée sur de la gélose au sel de mannitol à 37°C pendant 24 heures. Cette gélose est un milieu de culture sélectif permettant le développement des *Staphylococcus*. Ce milieu sélectionnera les organismes qui peuvent vivre dans des zones à forte concentration en sel et à la fermentation du mannitol.
- La numération des coliformes : étalée sur de la gélose MacConkey à 37°C pendant 18-24 heures. Cette gélose est un milieu de culture sélectif qui permet l'identification des bacilles.
- Les levures et les moisissures : étalées sur de la gélose PDA incubée à $28 \pm 2^\circ\text{C}$ pendant 24-72 heures. La gélose PDA ou gélose déxtrosée à la pomme de terre est un milieu de culture à usage général utilisé pour la culture de levure et moisissures.

Les colonies résultantes ont été exprimées en UFC/ml.

L'efficacité du gluconate de chlorhexidine à 4 %, de la povidone iodée à 10 % et des nanoparticules d'argent ($25\mu\text{g/mL}$) sur la numération microbienne de la peau du poisson aux trois différents points de temps de contact est résumée dans le **Tableau 3**.

Tableau 3: Comptage microbien de la peau de poisson exprimé en UFC/cm² 066

Treatment	Time (min)	Microbial counts of fish skin CFU/cm ² (Mean value ± S.E)							
		Aerobic bacterial count		Staphylococcal count		Coliform count		Yeast and mold count	
		Reduction %	Reduction %	Reduction %	Reduction %	Reduction %	Reduction %		
Control		$5 \times 10^7 \pm 1.32^a$	$1.8 \times 10^7 \pm 0.8^{ab}$	$2.2 \times 10^7 \pm 1.79^{abc}$	$1.2 \times 10^7 \pm 1.29^{cd}$				
Chlorhexidine gluconate (CHG)	5	$2.4 \times 10^7 \pm 0.92^b$	$7 \times 10^7 \pm 1.86^{cd}$	$1 \times 10^7 \pm 0.45^{de}$	$7 \times 10^7 \pm 0.11^{ef}$	52%	81.11%	54.54%	41.66%
	10	$6 \times 10^7 \pm 1.54^c$	$1 \times 10^7 \pm 1.02^{de}$	$2 \times 10^7 \pm 2.32^{ef}$	$2 \times 10^7 \pm 1.02^{fg}$	100%	94.44%	90.90%	83.33%
	15	$0.1 \times 10^7 \pm 1.82^d$	0.0 ± 0.0^{de}	$0.1 \times 10^7 \pm 0.82^{ef}$	0.0 ± 0.0^{fg}	99.90%	100%	99.54%	100%
Povidone-iodine (PVP-I)	5	$1 \times 10^7 \pm 0.92^b$	$6 \times 10^7 \pm 1.57^{cd}$	$4 \times 10^7 \pm 1.02^{de}$	$2 \times 10^7 \pm 1.02^{ef}$	60%	66.66%	81.81%	83.33%
	10	$1 \times 10^7 \pm 0.52^c$	$1 \times 10^7 \pm 0.38^{de}$	0.0 ± 0.0^{de}	0.0 ± 0.0^{fg}	98%	94.44%	100%	100%
	15	0.0 ± 0.0^d	0.0 ± 0.0^{de}	0.0 ± 0.0^{de}	0.0 ± 0.0^{fg}	100%	100%	100%	100%
Silver nanoparticles (AgNPs)	5	0.0 ± 0.0^d	0.0 ± 0.0^{de}	0.0 ± 0.0^{de}	0.0 ± 0.0^{fg}	100%	100%	100%	100%
	10	0.0 ± 0.0^d	0.0 ± 0.0^{de}	0.0 ± 0.0^{de}	0.0 ± 0.0^{fg}	100%	100%	100%	100%
	15	0.0 ± 0.0^d	0.0 ± 0.0^{de}	0.0 ± 0.0^{de}	0.0 ± 0.0^{fg}	100%	100%	100%	100%

a-f, ab, bc, cd, de, ef, gh, ijk, lmn, opq, r, s, t, u, v, w, x, y, z, and ABC values with no common superscript differ significantly (P < 0.05).

Résultats observés dans le Tableau 3 :

- Les nanoparticules d'argent (AgNPs) ont atteint un pourcentage de réduction de 100% contre les bactéries aérobies, les staphylocoques, les coliformes, les levures et les moisissures tout au long des points de temps de traitement.
- La povidone iodée a obtenu une réduction de 100 % des coliformes, des levures et des moisissures au bout de 10 minutes de contact, et des bactéries aérobies et des staphylocoques au bout de 15 minutes de contact.
- Le gluconate de chlorhexidine a obtenu une réduction de 100 % du nombre de staphylocoques, de levures et de moisissures après un temps de traitement de 15 minutes.

Les trois méthodes ont une action antibactérienne cependant la PVP-I et la CHG ont besoin d'un temps d'action (10-15min) pour atteindre la réduction à 100%, alors que les nanoparticules d'argent ont quant à eux atteint les 100% de réduction dans les premières 5 minutes.

2. Évaluation histologique

Deux colorations ont été utilisés afin de procéder à l'évaluation histologique :

- Coloration au rouge Sirius : cette coloration est utilisée pour évaluer le contenu en collagène. Le rouge Sirius vient se fixer de manière empirique sur les fibres de collagène et de réticuline. Le contenu en collagène est alors évalué en fonction de la pénétration dans le tissu de la couleur rouge.

- Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine : cette coloration bichromatique permet d'obtenir une vue très détaillée des tissus à observer. L'hématoxyline est un colorant basique qui va colorer les éléments cellulaires chargés négativement. L'éosine, quant à elle, est un colorant acide qui va colorer les éléments cellulaires chargés positivement (dits éosinophiles).

Les bandes de peau de tilapia ont aussi été étudiées en images négatives en utilisant la technique CMEIAS Segmentation qui est une technologie informatique permettant le traitement des images en couleurs en segmentant les pixels de l'objet d'arrière-plan de l'objet de premier plan. Cela rend cette technique particulièrement utile en raison de la couleur complexe qui existait pour cette analyse.

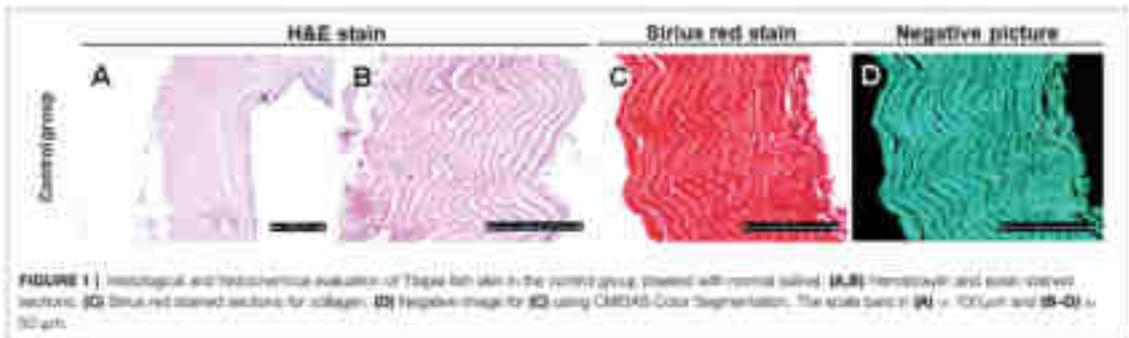


Figure 24 : Observation microscopique des bandes de peau de tilapia du groupe contrôle⁶⁶

- L'analyse histologique des échantillons de peau de poisson du groupe contrôle a montré des faisceaux de fibres de collagène disposés de manière compacte dans le derme. Les fibres de collagène étaient bien organisées et distribuées selon un modèle parallèle, sans aucun signe de désagrégation (Figures 1A, B de la figure 24).

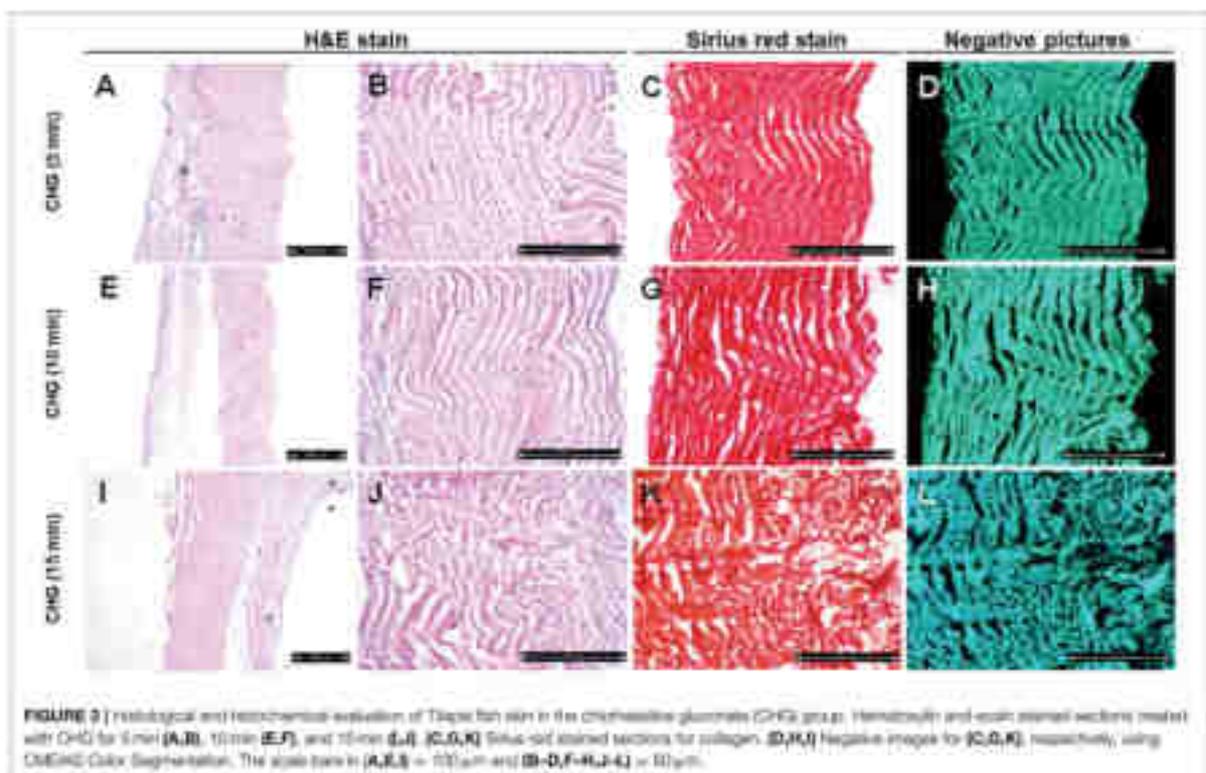


Figure 25 : Observation microscopique des bandes de peau de tilapia du groupe traité à la CHG⁶⁶

- La peau de poisson traitée à la CHG pendant 5 minutes présentait des fibres de collagène bien organisées et parallèles (**Figures 2A,B de la figure 25**), avec de légers changements dans les fibres de collagène après 10 minutes de traitement (**Figures 2E,F de la figure 25**). Cependant, des fibres de collagène désorganisées et désagrégées ont été observées après 15 minutes de traitement.

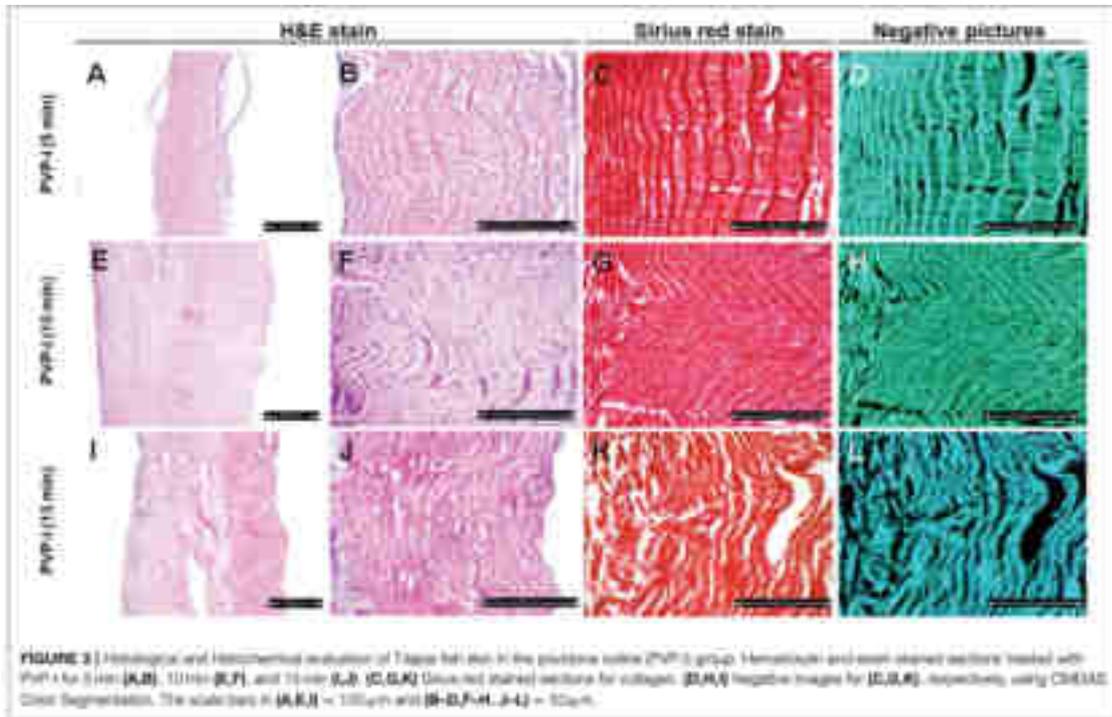


Figure 26 : Observation microscopique de bandes de peau de tilapia du groupe traité au PVP-I⁶⁶

- Dans le groupe traité au PVP-I, la structure des fibres de collagène n'a pas été modifiée après 5 minutes de traitement (**Figures 3A,B de la figure 26**). La désorganisation et la désagrégation des fibres de collagène ont été observées après 10 et 15 minutes de traitement et étaient plus importantes après 15 minutes de traitement (**Figures 3E,F,I,J,L de la figure 26**).

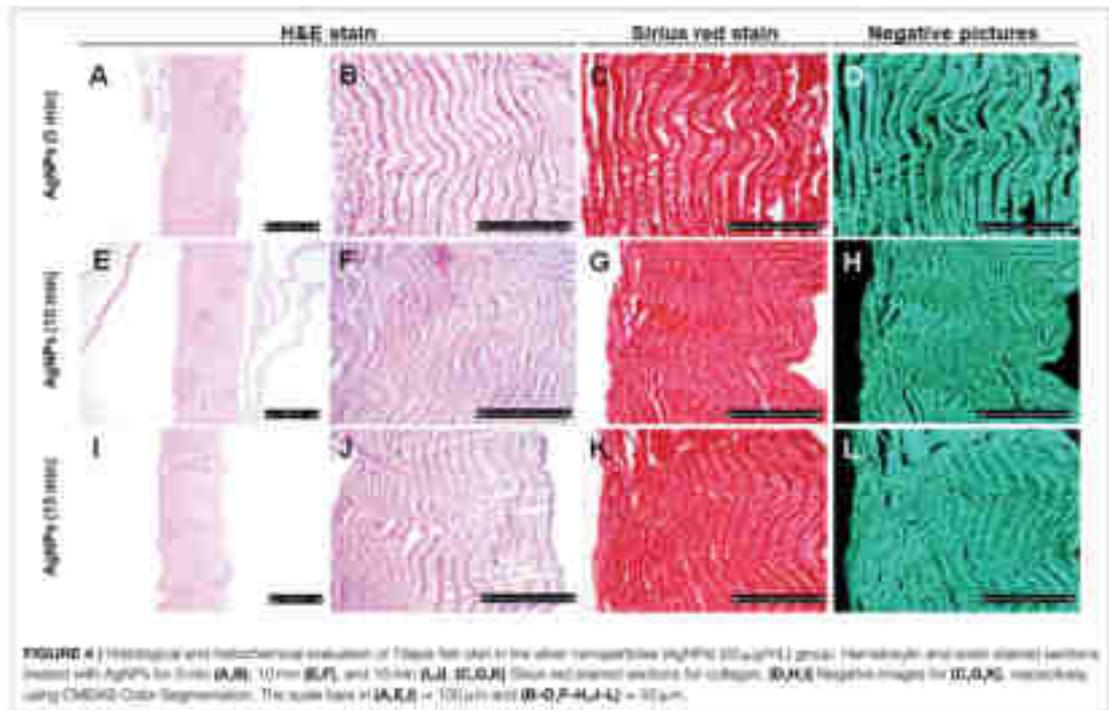


Figure 27 : Observation microscopique de bandes de peau de tilapia du groupe traité par AgNPs⁶⁶

- Dans le groupe traité par AgNPs les fibres de collagène restent bien organisées avec un changement non significatif de l'intensité du collagène indépendamment du temps de traitement (Figures 4A,B,E,F,I,J de la figure 27).

Les groupe AgNPs et contrôle sont les seuls groupes qui n'engendrent pas de changements de structure et d'organisation du collagène indépendamment du temps de traitement. Il est possible qu'une diminution d'action de la peau de poisson soit observé lors de l'utilisation des deux autres techniques (PVP-I et CHG).

Les trois techniques observées permettent une réduction efficace de la charge microbienne de la peau du poisson avec un effet bactéricide qui augmente avec le temps de contact.

III. Techniques de stockage

Les xélogreffes peuvent être conservées par déshydratation chimique (glycérol) ou par lyophilisation (séchage à froid).⁶⁷

3. La glycérolisation

La glycérolisation consiste à placer le tissu dans des concentrations croissantes de solution de glycérol afin de fixer l'eau libre dans l'espace intra- et extracellulaire.^{62,69}

La peau est d'abord lavée avec du sérum physiologique à 0,9 % et placée dans un récipient stérile contenant du gluconate de chlorhexidine à 2 % pendant 1 heure. Puis elle sera à nouveau lavée avec du sérum physiologique stérile à 0,9 % et placée dans un récipient stérile hermétiquement fermé contenant 75 % de glycérol et 25 % de sérum physiologique. Après une heure, le processus est répété puis la peau est placée dans une solution de glycérol à 100%.

Ensuite, la peau, toujours dans la solution de glycérol à 100%, est maintenue pendant 3 heures au bain-marie dans une centrifugeuse à 37°C et 15 tours/minute.

La glycérolisation est souvent suivi d'une irradiation afin de s'assurer qu'aucune croissance microbienne n'est possible durant le stockage.

La peau est alors emballée dans des enveloppes plastiques à double fermeture et conservée à 4°C pour une utilisation ultérieure. Elle peut être conservée jusqu'à 2 ans dans un emballage stérile réfrigéré. Cette conservation augmente potentiellement les coûts liés au stockage, à la distribution, et au transport.

4. La lyophilisation

Comparée à la glycérolisation, la lyophilisation est censée permettre un stockage prolongé de tissus stériles. Cette méthode consiste à éliminer plus de 95% de l'eau des tissus par congélation. Ainsi les

processus biochimiques microbiens s'arrêtent, ce qui permet un stockage sûr, à long terme et à température ambiante.⁷⁰⁷¹ Cette technique a été utilisée dans l'étude de Edmar Maciel Lima Júnior et al. : « La peau de tilapia lyophilisée comme xéno greffe pour les brûlures superficielles d'épaisseur partielle : une nouvelle technique de préparation et de stockage »⁷²

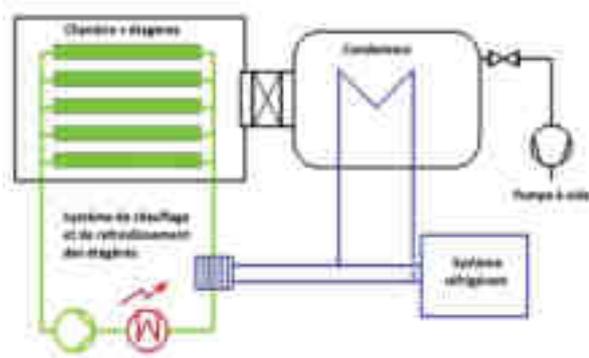


Figure 28 : Le processus de lyophilisation

La lyophilisation est un processus de déshydratation comprenant deux phases : une phase de congélation et une phase de sublimation. Dans la seconde phase, une pompe à vide est utilisée pour abaisser rapidement la pression de l'environnement autour du produit, ce qui permet à l'eau congelée de se sublimer. Après la lyophilisation, aucune altération de l'aspect morphologique et de la teneur totale en protéines des tissus ne se produit. (Figure 28)

Des tests de contrainte mécanique ont démontré que la performance élastique du derme lyophilisé est équivalente à celle du derme non traité.

Les tissus lyophilisés peuvent être conservés à température ambiante.

IV. Les essais cliniques

D'après l'OMS, les brûlures sont responsables de 180 000 décès par an, la majorité dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires.

La plupart des essais cliniques concernant le développement des méthodes de traitements des patients brûlés se passent au Brésil non seulement car c'est un pays à revenus intermédiaires, mais aussi car les élevages de poisson de tilapia et l'équipe de recherche se situe là-bas.

Dans chaque études, les pansements en peau de tilapia sont comparés à la crème de sulfadiazine argentique 1% qui est le traitement de première intention dans la majorité de ces pays-là.

Nous allons étudier dans cette partie l'efficacité de la peau du poisson tilapia dans le traitement des patients brûlés à l'aide de quatre études réalisé par Edmar Maciel Lima Júnior et al. au Brésil:

- « Traitement innovant utilisant la peau de tilapia comme xélogreffe pour les brûlures d'épaisseur partielle après une explosion de poudre à canon »⁷⁴
- « Traitement des brûlures pédiatriques en utilisant la peau de tilapia comme xélogreffe pour les plaies superficielles d'épaisseur partielle : une étude pilote »⁷⁵
- « Traitement innovant des brûlures utilisant la peau de tilapia comme xélogreffe : un essai contrôlé randomisé de phase II »⁷⁶
- « Le pansement à base de peau de poisson tilapia du Nil améliore la douleur et les coûts liés au traitement des brûlures superficielles d'épaisseur partielle : un essai contrôlé randomisé de phase III »⁷⁶

Afin d'évaluer l'efficacité de ce traitement, nous allons nous intéresser à quatre paramètres dans chaque essai clinique :

- Le temps de réépithélialisation de la plaie
- La douleur ressenti par les patients
- L'utilisation d'analgésiques et d'antidouleurs
- Le nombre de changements des pansements

Dans un premier temps, le **Tableau 4** ci-contre reprends les informations importantes de chaque études. Puis dans un second temps, nous détaillerons chaque essai clinique afin d'étudier l'intérêt de l'utilisation de cette nouvelle technique pour le traitement des patients brûlés.

Tableau 4 : Résumé des quatre essais cliniques énoncées^{o73,o74,o75,o76,o77}

	Brûlures après explosion	Étude pilote : brûlures pédiatriques	Essai contrôlé randomisé de phase II	Essai contrôlé randomisé de phase III
Protocole	/	Étude pilote ouverte, monocentrique et randomisée de phase II. <u>Groupe test</u> : peau de tilapia <u>Groupe contrôle</u> : crème de sulfadiazine argentique	Essai contrôlé randomisé, monocentrique, ouverte de phase II. <u>Groupe test</u> : peau de tilapia <u>Groupe contrôle</u> : crème de sulfadiazine argentique	Essai contrôlé randomisé de phase III. <u>Groupe test</u> : peau de tilapia <u>Groupe contrôle</u> : crème de sulfadiazine argentique
Préparation de la peau	Stérilisation chimique. Stockage par glycérolisation et irradiation.	Stérilisation par CHG. Stockage par glycérolisation et irradiation.	Stérilisation chimique. Stockage par glycérolisation et irradiation.	Trois lavages de la peau du poisson tilapia du Nil avec une solution saline à 0,9 % pendant 5 minutes.
Application	Avec anesthésie et analgésie. Une couverture d'au moins 1 cm de peau saine en bordure de la plaie et une superposition d'au moins 1 cm entre les pièces de bandes de peau de poisson.	Avec anesthésie et analgésie.	Bras B et C avec anesthésie.	Non renseigné
Retrait	Attente du détachement du pansement aux bords de la plaie.	Sans anesthésie ou analgésie. Attente du détachement du pansement aux bords de la plaie.	Sans anesthésie ou analgésie. Attente du détachement du pansement aux bords de la plaie.	Sans anesthésie ou analgésie. Attente du détachement du pansement aux bords de la plaie.
Temps de ré-épithélialisation	12 à 17 jours en fonction des brûlures	Pas de différence significative entre le groupe test et le groupe témoin.	Différence significative entre le groupe test et le groupe témoin.	Différence significative entre le groupe test et le groupe témoin.

Douleur	Réduction de la douleur chez le patient	Diminution de prise d'analgésie chez le groupe test.	Diminution significative dans le groupe test.	Diminution significative dans le groupe test.
Nombre de changements des pansements	Aucun changement de pansements	Non renseigné	Reduction significative dans le groupe test.	Reduction significative dans le groupe test.

Toutes les informations sur le calcul des données paramétriques et la signification statistique peuvent être trouvées dans l'**Annexe 1**.

A. Traitement innovant utilisant la peau de tilapia comme xéno greffe pour les brûlures d'épaisseur partielle après une explosion de poudre à canon

1. Présentation du cas

Un patient de 23 ans sans comorbidités est arrivé au centre des grands brûlés de Fortaleza au Brésil après avoir développé des brûlures cutanées par suite d'une exposition aux flammes d'une explosion de poudre à canon.

Des brûlures partielles superficielles sont présentes sur le membre supérieur droit et des brûlures partielles profondes sur le membre supérieur gauche (**Figure 29 et 30**) le visage et le thorax antérieur et postérieur.



Figure 29 : Brûlure partielle superficielle du membre supérieur droit, après nettoyage de la lésion⁰⁷³



Figure 30 : Brûlure partielle profonde du membre supérieur gauche, après nettoyage de la lésion.⁰⁷³

2. Préparation de la peau de Tilapia du Nil

La peau du poisson Tilapia utilisée a été soumise à un processus rigoureux de stérilisation chimique, de glycérolisation et d'irradiation. Le biomatériau a retrouvé sa consistance naturelle après le processus de réhydratation.

3. Application de la peau du poisson Tilapia

Pour appliquer le pansement en peau de tilapia, le patient a été soumis à une anesthésie et une analgésie avec de la kétamine, du midazolam et du tramadol.

Afin d'optimiser l'utilisation du biomatériau, la lésion a été nettoyée et les tissus nécrotiques et fibrineux ont été éliminés comme nous pouvons le voir dans la **Figure 31**. Cela fait partie de l'étape de la cicatrisation dirigée exécuté par le chirurgien.

Il est nécessaire de couvrir d'au moins 1 cm de peau saine en bordure de la plaie et superposer d'au moins 1 cm les pièces de bandes de peau de poisson afin de garantir que les mouvements éventuels des premiers jours de traitement n'entraîneront pas le décollement d'une zone de la brûlure.

En raison de la nature encore expérimentale du traitement avec la peau de poisson tilapia, de la crème de sulfadiazine argentique 1% a été appliquée en plus du biomatériau (**Figure 32**). Nous pouvons voir que l'application des pansements en peau de poisson ne nécessite pas d'agrafes ou de sutures.

Enfin, les plaies ont été fermement recouvertes de gaze et de bandage.



Figure 31 : Processus d'élimination des tissus nécrotiques et fibrineux de la lésion⁰⁷³



Figure 32 : Aspect du membre supérieur gauche après application de la peau de tilapia. ⁰⁷³

4. Surveillance post-application

Les signes vitaux et l'état clinique du patient sont restés stables.

La gaze et le bandage des membres supérieurs ont été déposés et reposés toutes les 72 heures pendant la première semaine de traitement pour évaluer l'adhérence des pansements en peau de Tilapia. (**Figure 33**)



Figure 33 : Aspect du pansement au sixième jour de traitement. ⁰⁷³

Le biomatériau a montré une bonne adhérence au lit de la plaie sans qu'il soit nécessaire de changer de pansement.

Au 12ème jour du traitement, la peau de poisson avait un aspect sec et dur et commençait à se détacher du membre supérieur droit du patient. Pour retirer les pansements de cette zone, le membre du patient a été placé sous une douche et la plaie a été imbibée d'eau afin de permettre le glissement des pansements et ainsi exposer la peau cicatrisée sous-jacente. (Figure 34)



Figure 34 : Aspect de la lésion du membre supérieur droit après 12 jours⁰⁷³

Au 17ème jour de traitement, un processus similaire a été effectué au niveau du membre supérieur gauche, permettant le retrait des pansements en peau de poisson. Aucun effet secondaire n'a été noté. (Figure 35)



Figure 35: Aspect de la lésion du membre supérieur gauche après retrait du pansement de peau de tilapia⁰⁷³

5. Conclusions

La réépithélialisation complète des plaies du membre supérieur droit et du membre supérieur gauche de ce patient a été obtenue en seulement 12 et 17 jours respectivement. Cela laisse supposer que les pansements en peau de tilapia ont une efficacité cicatricielle.

De plus, aucun changement de pansements n'a été nécessaire en raison de la bonne adhérence du biomatériau au lit de la plaie. Cela n'est pas le cas avec l'utilisation de la crème de sulfadiazine argentique 1% qui nécessite un changement journalier au début du traitement de brûlures cutanée.

Grâce à l'absence de changement régulier des pansements, nous pouvons assister à une réduction de la douleur dû aux gestes thérapeutiques chez ces patients. De plus, cette diminution de changements de

pansements engendre une réduction des coûts hospitaliers et de la charge de travail globale de l'équipe soignante.

B. Traitement des brûlures pédiatriques en utilisant la peau de tilapia comme xénogreffe pour les plaies superficielles d'épaisseur partielle : Une étude pilote

1. Protocole de l'essai clinique

Cet essai clinique est une étude pilote ouverte, monocentrique et randomisée de phase II menée à Fortaleza au Brésil de mai 2017 à mars 2018.

La population étudiée est composée de 30 enfants âgés de 2 à 12 ans présentant des brûlures superficielles "d'épaisseur partielle" et admis moins de 72 heures après la lésion thermique. Deux groupes sont ensuite constitués :

- Le groupe test : application de la peau de tilapia
- Le groupe contrôle : application d'une fine couche de crème de sulfadiazine argentique 1%

Les patients ont été exclus en cas de :

- Brûlure supérieure à 20 % de la surface corporelle totale,
- Présence d'un traitement antérieur pour la brûlure actuelle,
- Présence d'une brûlure chimique ou électrique,
- Présence d'autres maladies importantes pouvant avoir un impact sur la participation du volontaire à l'étude,
- Utilisation de médicaments pouvant avoir un impact sur la cicatrisation des plaies (par exemple des stéroïdes),
- Présence d'une hypersensibilité aux matériaux utilisés dans l'étude ou à des composés apparentés.

2. Préparation de la peau de Tilapia

Le biomatériau est soumis à un processus de glycérolisation et d'irradiation.

3. Déroulé de l'étude

a) Application des pansements et xénogreffe

Le débridement de la plaie chez les patients a été fait sous anesthésie afin d'éviter au patient une majoration de sa douleur. La peau de tilapia a ensuite été appliquée et recouverte de gaze et de bandage.

Les pansements seront changés uniquement si la peau du poisson n'adhère pas correctement au lit de la plaie.

Dans le groupe contrôle, la lésion est aussi nettoyée avec de l'eau du robinet et du gluconate de chlorhexidine à 2%, puis une fine couche de crème de sulfadiazine argentique à 1% est appliquée et recouverte de gaze et de bandage. Chez ces patients, les pansements sont changés quotidiennement.

b) Retrait des pansements et xénogreffe

Les médecins attendent un détachement significatif du biomatériau aux bords de la plaie avant de procéder au retrait du pansement. Ce détachement est un signe caractéristique d'une réépithélialisation complète de la plaie.

Le retrait du pansement en peau de tilapia est un processus simple et rapide consistant à placer le patient sous une douche afin de réhydrater la peau du poisson et ainsi provoquer le glissement de cette dernière. Ce processus ne nécessite pas d'analgésie ni d'anesthésie car il est indolore pour le patient.

4. Résultats de l'étude

a) Temps moyen de ré-épithélialisation

La **Figure 36** nous montre la probabilité de réépithélialisation complète de la lésion.

On peut y observer que la peau de tilapia permet une ré-épithélialisation de la peau lésée, tout comme la crème de sulfadiazine argentique.

La différence de jours moyens nécessaires jusqu'à la réépithélialisation nous montre une différence non significative entre les deux groupes ($10,47 \pm 0,74$ dans le groupe sulfadiazine argentique et $10,07 \pm 0,46$ dans le groupe peau de tilapia dans le **Tableau 5** ci-contre)

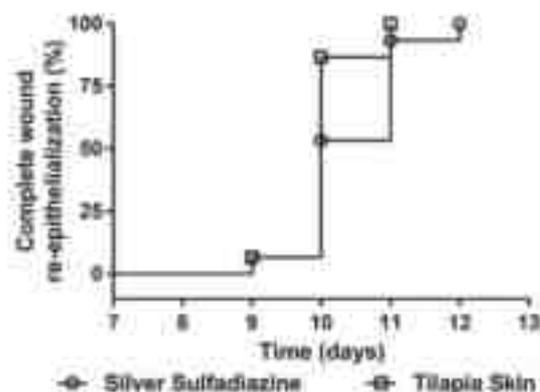


Figure 36 : Temps de réépithélialisation complète.

Les courbes sont tracées avec la méthode de Kaplan-Meier et comparé avec le test du log-rank⁶⁷⁴

Tableau 5 : Évaluation du processus de réépithélialisation dans les deux bras de l'étude, en fonction du nombre de jours jusqu'à la réépithélialisation complète de la plaie et du taux de réépithélialisation, défini comme le rapport entre la surface totale brûlée (%) et le nombre de jours jusqu'à la complète réépithélialisation⁰⁷⁴

Re-epithelialization Assessment	Silver Sulfadiazine Mean \pm SD	Tilapia Skin Mean \pm SD	Significance (unpaired t test)	Difference of Means	95% CI
Number of days until complete re-epithelialization	10.47 \pm 0.74	10.07 \pm 0.46	P = .0868	0.40	-0.06 to 0.86
Re-epithelialization rate	0.96 \pm 0.30	1.11 \pm 0.49	P = .3889	-0.15	-0.47 to 0.19

95% CI, 95% confidence interval of the difference of means; SD, standard deviation.

Nous pouvons voir dans la **Figure 37** le résultat de l'utilisation du pansement en peau de tilapia : 2A a eu une réépithélialisation complète dans les 10 jours avec deux pansements effectués et 2B a eu une réépithélialisation complète dans les 9 jours avec trois pansements effectués. Ici encore, l'application de la xénogreffe de peau de tilapia ne nécessite pas d'agrafes ou sutures. Le pansement adhère très bien à la peau de l'enfant.



Figure 37 : Évolution de deux participants souffrant de brûlures d'épaisseur partielle causées par des brûlures.⁰⁷⁴

b) *Évaluation de la douleur*

L'évaluation de la douleur a été réalisée grâce à une échelle analogique, soit par le patient lui-même s'il était âgé de 5 ans ou plus, soit par son soignant chez les patients de moins de 5 ans.

Dans la **Figure 38**, on peut évaluer la douleur globale chez les enfants en déterminant l'air sous la courbe de l'intensité de la douleur en fonction du jour

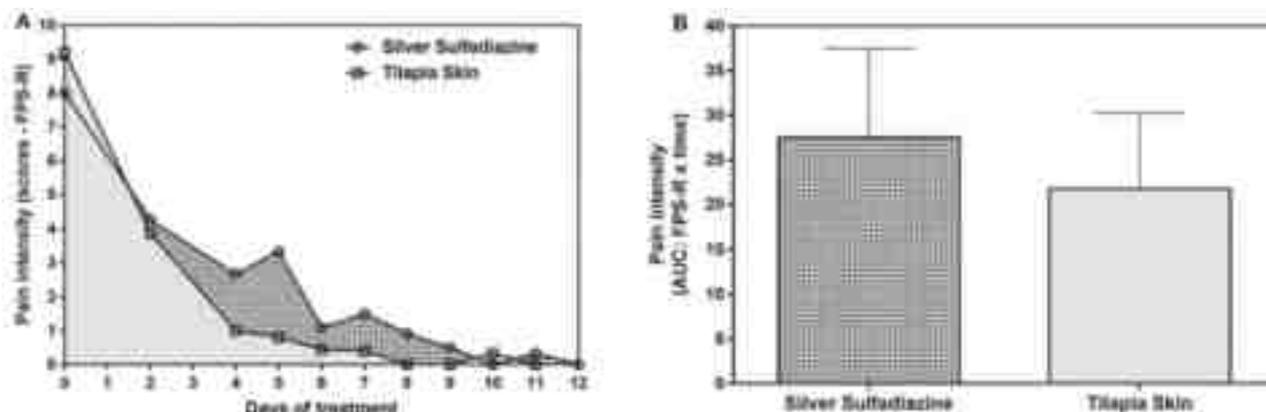


Figure 38 : Évaluation globale de la douleur chez les enfants traités par de la sulfadiazine argentique et par de la peau de tilapia (A) représentation graphique de l'AUC moyenne ; (B) valeurs moyennes et d'écart type de l'AUC⁰⁷⁴

En A, on voit une représentation graphique de l'AUC moyenne. En B, les données correspondent à la moyenne et à l'écart-type des mesures effectuées chez 15 patients de chaque groupe. On ne peut observer aucune différence statistiquement significative dans l'évaluation de la douleur entre les deux groupes car la différence entre les AUC (groupe peau de tilapia : $21,73 \pm 8,51$ et groupe sulfadiazine argentique : $27,47 \pm 10,00$) n'est pas assez significative (différence des moyennes de $-5,74$ avec un intervalle de confiance de 95 % de $-12,68$ à $1,21$).

c) *Utilisation d'analgésique et d'anti-douleurs*

La seule différence significative observée durant cette étude est sur la quantité de kétamine intraveineuses (**Tableau 6**). En effet, il a été administré une plus grande quantité de kétamine chez le groupe contrôle que le groupe test, respectivement $150,07 (\pm 70,14)$ mg et $76,73 (\pm 39,12)$ mg.

Tableau 6 : Quantité de dipyron et de kétamine nécessaire pour l'analgésie orale et les procédures d'anesthésie des enfants traités avec de la sulfadiazine d'argent ou de la peau de tilapia⁶⁷⁴

Analgesic/Anesthetic	Silver Sulfadiazine Mean ± SD	Tilapia Skin Mean ± SD	Significance (unpaired t test)	Difference of Means	95% CI
Dipyron (mg)	3246.67 ± 2247.83	3561.67 ± 2135.14	P = .6969	-315.00	-1954.71 to 1324.71
Ketamine (mg)	150.07 ± 70.14	76.73 ± 39.12	P = 0.0014	73.34	30.86 to 115.81

95% CI, 95% confidence interval of the difference of means; SD, standard deviation.
A significant decrease in the need of ketamine was seen in the Tilapia Skin group (P = .0014).

5. Conclusion

Habituellement, sans la xénogreffe de peau de tilapia, on observe que les changements de pansements sont douloureux, stressant et provoquent des démangeaisons qui entraînent un retard de cicatrisation.

Une diminution du nombre de pansements dû à la bonne adhérence au lit de la plaie par les pansements de tilapia peut donc améliorer le bien-être de l'enfant dans un environnement hospitalier qui est déjà anxiogène. Cela entraîne aussi une réduction du temps passé par les professionnels de santé à changer les pansements.

Un autre résultat important est la réduction de la nécessité de recourir à la kétamine, pendant le séjour des enfants à l'hôpital, cela réduit les coûts et les effets secondaires potentiels de ce médicament chez les patients traités avec la peau de tilapia.

Ainsi, la peau de tilapia peut être considérée comme une ressource supplémentaire peu coûteuse dans l'arsenal thérapeutique des brûlures pédiatriques superficielles d'épaisseur partielle.

C. Traitement innovant des brûlures utilisant la peau de tilapia comme xénogreffe : Un essai contrôlé randomisé de phase II

Cet essai contrôlé randomisé de phase II vise à évaluer l'efficacité de la peau de tilapia du Nil (*Oreochromis niloticus*) comme pansement occlusif de xénogreffe pour le traitement des brûlures chez l'homme.

Dans cette étude, la xénogreffe de peau de tilapia a montré une bonne efficacité en tant que pansement biologique occlusif pour le traitement des brûlures chez l'homme.

1. Protocole de l'essai clinique

Il s'agit d'une étude clinique de phase II randomisée, monocentrique, ouverte, menée à Fortaleza au Brésil, d'octobre 2016 à septembre 2017.

Les participants de l'étude ont été recrutés dans un centre local de traitement des brûlures. Les participants de sexe féminin et masculin ont été inclus.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Age ≥ 18 et ≤ 50 ans ;
- Présence de plaies dermatologiques causées par des brûlures superficielles d'épaisseur partielle (SPTB) affectant jusqu'à 20 % de la surface corporelle totale (TBSA), ou des brûlures profondes d'épaisseur partielle (DPTB) affectant 5 % à 15 % de la surface corporelle totale;
- Absence de traitement antérieur pour l'absence de traitement antérieur pour la brûlure actuelle
- Absence d'autres maladies importantes qui pourraient affecter la participation du volontaire à l'étude (maladie coronarienne, maladie vasculaire périphérique, cancer, diabète sucré, entre autres).

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Hypersensibilité aux matériaux utilisés dans l'étude ou aux composés apparentés ;
- Antécédents de réactions indésirables graves ;
- Toxicomanie, y compris l'alcool ;
- Utilisation de médicaments pouvant avoir un impact sur la cicatrisation des plaies (par exemple, stéroïdes) ;
- Grossesse, accouchement ou fausse couche dans les 12 semaines précédant le début prévu du traitement. Enfin, les patients présentant des brûlures au visage, au cou, aux organes génitaux, au périnée, aux aisselles, à l'aîne et aux fesses n'ont pas été inclus en raison de la difficulté associée à l'adhésion à la peau de tilapia dans ces régions.

L'étude a été divisée en trois bras. Les patients ont été répartis dans chacun des bras en fonction de la profondeur de la brûlure et de la surface corporelle totale affectée (**Figure 39**):

- Bras A : patients en soins ambulatoires atteints de brûlures superficielles d'épaisseur partielle impliquant moins de 10% de la surface corporelle totale;
- Bras B : patients hospitalisés atteints de brûlures superficielles d'épaisseur partielle impliquant 10% à 20% de la surface corporelle totale;
- Bras C : patients hospitalisé atteints de brûlures profondes d'épaisseur partielle impliquant 5% à 15% de la surface corporelle totale.

Les participants de chaque bras de l'étude ont été répartis au hasard dans les groupes de traitement suivants (**Figure 39**) :

- Groupe test : Peau de tilapia utilisé comme xénogreffe ;
- Groupe contrôle : traitement conventionnel avec la crème de sulfadiazine argentine 1% (SSDC).

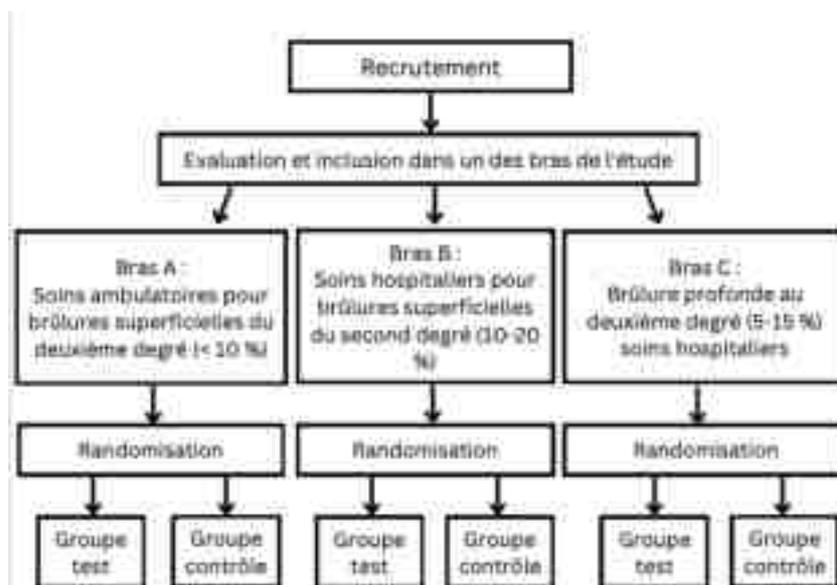


Figure 39 : Organigramme de l'inclusion et de la répartition des participants à la recherche dans les groupes d'étude.⁹⁷⁵

Au total 62 participants ont terminé l'étude : 23 ont été affectés au bras A (10 dans le groupe témoin et 13 dans le groupe test), 19 ont été affectés au bras B (10 dans le groupe témoin et 9 dans le groupe test), et 20 ont été affectés au bras C (10 dans le groupe témoin et 10 dans le groupe test).

2. Préparation de la peau de tilapia

La peau de tilapia a été soumise à une stérilisation chimique, et au processus de glycérolisation et d'irradiation.

3. Déroulé de l'étude

a) Application des pansements et xénogreffe

Dans le groupe contrôle, un changement de pansement a été défini comme l'acte de nettoyer la plaie et de réappliquer la crème de sulfadiazine argentine 1%, ce qui a été effectué quotidiennement (bras d'étude B et C) ou toutes les 48 heures (bras d'étude A).

Groupe test : la peau de tilapia qui a adhéré à la zone brûlée a été laissée sur le lit de la plaie jusqu'à la fin de la réépithélialisation. Dans certains cas, il était retiré, la zone était nettoyée, puis le biomatériau était appliqué à nouveau, généralement sous anesthésie.

b) Application du pansement en peau de poisson

Dans le groupe test de chaque bras de l'étude, après avoir éliminé de manière adéquate la peau détachée et les débris de la lésion à l'aide d'eau du robinet et de gluconate de chlorhexidine à 2%, le biomatériau a été appliqué et recouvert de gaze et de bandage.

Dans les bras d'étude B et C, le premier pansement du patient hospitalisé a été posé sous anesthésie avec de la kétamine et du midazolam, permettant un retrait indolore de la peau détachée et des débris.

c) Retrait du pansement en peau de poisson

Le retrait du pansement en peau de poisson a consisté en un processus rapide et simple, ne nécessitant ni analgésie ni anesthésie. Le processus est le même que l'étude B : « Traitement des brûlures pédiatriques en utilisant la peau de tilapia comme xénogreffe pour les plaies superficielles d'épaisseur partielle : Une étude pilote ». La peau de tilapia a également pu être retirée par séparation digitale du biomatériau du lit de la plaie à l'aide d'une gelée de pétrolatum.

d) Les pansements des groupes contrôles

Dans le groupe contrôle de chaque bras de l'étude, après avoir nettoyé la lésion avec de l'eau du robinet et du gluconate de chlorhexidine à 2 %, une fine couche de crème de sulfadiazine argentique 1% a été appliquée et recouverte de gaze et de bandage.

Les changements de pansements ont eu lieu toutes les 48 heures pour les patients du bras d'étude A (patients externes) et quotidiennement pour les patients des bras d'étude B et C (patients hospitalisés). De plus, dans les bras d'étude B et C, le premier pansement du patient hospitalisé a été préparé sous anesthésie à la kétamine et au midazolam, ce qui a permis de retirer correctement la peau détachée et les débris.

4. Résultats de l'étude



Figure 40 : Participants de chaque bras de l'étude A (a), B (b) et C (c), traités avec de la peau de tilapia avant, pendant et après le traitement. Le jour du traitement au cours duquel chaque photo a été prise est indiqué. ⁰⁷⁵

a) Temps moyen de ré-épithélialisation

La **Figure 40** nous montre l'évolution de la cicatrisation de la plaie des patient à des intervalles réguliers. On peut observer une bonne réépithélialisation complète que ce soit chez le participant du bras A, B ou C.

De plus, d'après le **Tableau 7**, le nombre de jours nécessaires à la réépithélialisation complète était significativement plus faible dans les groupes test que dans les groupes contrôle des différents bras de l'étude ($P = .0002$, $P = .0147$, et $P < .0001$, respectivement).

Ici, le pansement en peau de tilapia a montré de meilleurs résultats que l'utilisation de la crème de sulfadiazine argentine.

Tableau 7 : Nombre de jours pour une réépithélialisation complète dans chaque bras de l'étude⁰⁷⁵

Reepithelialization: (number of days)	Silver sulfadiazine Mean ± SD	Tilapia skin Mean ± SD	P	Means differences	CI 95%
ARM A	11.20 ± 0.83	9.77 ± 0.83	.0002	1.43	0.77-2.09
ARM B	11.70 ± 0.67	10.56 ± 1.13	.0147	1.14	0.25-2.03
ARM C	21.30 ± 3.42	18.10 ± 0.90	.0001	3.20	2.05-4.35

SD, standard deviation; CI 95%, confidence interval of 95% one of the means differences.

b) *Évaluation de la douleur*

Concernant l'évaluation de la douleur, après l'application du pansement, les participants ont été soumis à l'échelle visuelle analogique (EVA).

La mesure de la douleur a été effectuée immédiatement après le changement des pansements chez les sujets du groupe A (en ambulatoire). Chez les sujets hospitalisés (groupes B et C), l'application de l'échelle de douleur a été réalisée lorsqu'ils étaient éveillés, une heure après les changements de pansement.

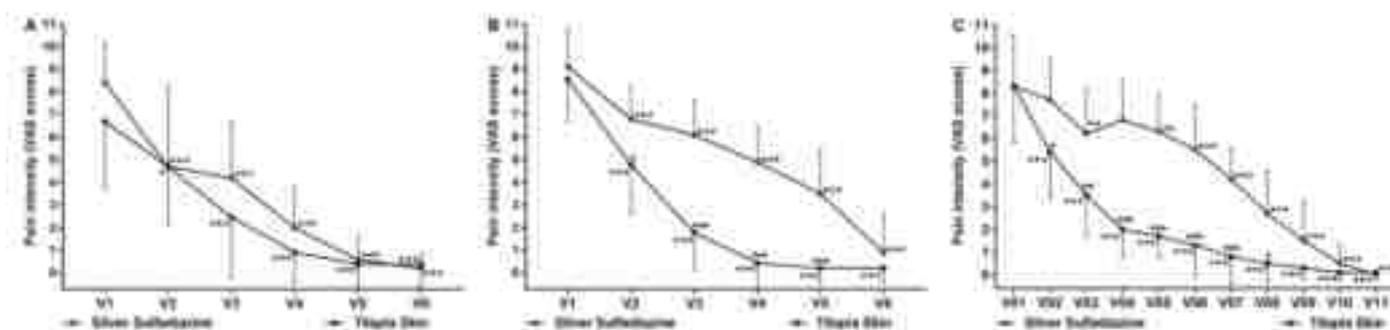


Figure 41 : Évaluation temporelle de l'intensité de la douleur chez les patients traités avec de la sulfadiazine argentique et de la peau de tilapia, en tenant compte des bras A (A), B (B) et C (C) de l'étude. ⁹⁷⁵

Dans les trois bras d'étude, à la fois dans les groupes de traitement contrôle et test, il y a eu une réduction significative de l'intensité de la douleur de la première (V1) à la deuxième visite (V2), en considérant les mesures à l'intérieur des groupes (**Figure 41**).

Cependant, dans les bras B et C de l'étude, il a été constaté que l'intensité de la douleur rapportée était significativement plus faible chez les patients traités par peau de poisson que chez ceux traités par sulfadiazine argentique à partir de la deuxième/troisième visites d'évaluation.

c) *Utilisation d'analgésique et d'anesthésique*

Afin de vérifier la prise de médicaments analgésiques et anesthésiques chez les sujets du bras A (patients externes), les participants à l'étude ont reçu une ordonnance de médicaments analgésiques et une carte d'enregistrement quotidien et ont reçu pour instruction de ne prendre le médicament qu'en cas de douleur et d'enregistrer la quantité de médicament prise et de noter la date sur la carte d'enregistrement quotidien. Dans les bras B et C de l'étude (patients hospitalisés), les infirmières ont enregistré tous les médicaments analgésiques et anesthésiques utilisés dans le dossier clinique du patient.

Dans le bras B de l'étude, les patients traités avec la peau de tilapia ont nécessité des doses significativement plus faibles de kétamine que les patients traité avec la crème de sulfadiazine argentique.

Dans le bras C de l'étude, les patients traités par la peau de tilapia ont aussi eu besoin d'une quantité significativement plus faible de dipyrone intraveineuse que ceux traités par la crème de sulfadiazine argentique.

De plus, les patients traités par peau de tilapia ont eu besoin de beaucoup moins de milligrammes de fentanyl et de kétamine que ceux traités par sulfadiazine argentique, mais la quantité de propofol ou de midazolam étaient similaire.

d) *Nombre de changements de pansements*

Dans chaque bras de l'étude, le nombre de changements de pansements effectués chez les patients tests était significativement plus faible que chez les patients contrôles. (**Tableau 8**).

Tableau 8 : Nombre de changements de pansements tout au long du traitement chez les patients traités avec de la sulfadiazine argentique et de la peau de tilapia dans tous les bras de l'étude. ⁶⁷⁵

Number of dressings	Silver Sulfadiazine Average	Tilapia Skin Average ± SD	P	Average differences	CI 95%
ARM A	5.80 ± 0.42	2.08 ± 0.28	.0001	3.72	3.43-4.03
ARM B	11.00 ± 0.47	2.33 ± 0.71	.0001	8.67	8.09-9.24
ARM C	20.20 ± 1.69	6.10 ± 2.02	.0001	14.10	12.15-15.85

SD, standard deviation; CI 95%, confidence interval of 95% out of the means differences.

5. Conclusion

Dans cet essai clinique, la xénogreffe a montré une bonne adhérence au lit de la plaie, favorisant le processus de cicatrisation, réduisant la perte de liquide et diminuant le nombre de changements de pansements nécessaires, avec un potentiel de réduction de l'incidence de la maladie.

Cet essai clinique prouve et confirme une nouvelle fois l'activité thérapeutique de la peau de tilapia et l'utilité du traitement chez les patients brûlés :

- Réduction du temps moyen de réépithélialisation
- Réduction de l'intensité de la douleur
- Réduction du nombre de changement de pansements: cela entraine un gain économique pour l'hôpital, un gain de temps pour les professionnels de santé ainsi qu'une réduction de la douleur éprouvé chez le patient durant les gestes de soins.

D. Pansement à base de peau de poisson tilapia du Nil améliore la douleur et les coûts liés au traitement des brûlures superficielles d'épaisseur partielle : Un essai contrôlé randomisé de phase III

1. Protocole de l'essai clinique

Cette dernière étude vise à évaluer plus précisément l'efficacité et le gain économique du traitement par la peau de poisson de tilapia du Nil pour les brûlures superficielles d'épaisseur partielle .

Cette technique de traitement pourrait être une alternative peu coûteuse pour accélérer la guérison et diminuer la douleur des patients brûlés.

Un essai contrôlé randomisé de phase III a été mené d'avril 2017 à octobre 2018 à Fortaleza au Brésil, et a inclus 115 patients ambulatoires âgés de 18 à 70 ans présentant des brûlures superficielles d'épaisseur partielle affectant 15 % ou moins de la surface corporelle et n'ayant reçu aucun traitement antérieur. Cinquante-sept patients ont été traités avec la peau de poisson et 58 avec la crème de sulfadiazine argentique 1%.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Âge compris entre 18 et 70 ans,
- Présence de brûlures superficielles d'épaisseur partielle affectant jusqu'à 10 % de la surface corporelle totale (déterminées sur la base d'une évaluation clinique au chevet du patient par un chirurgien plasticien expérimenté spécialiste des brûlures),
- 72 heures ou moins depuis la brûlure et absence de traitement antérieur pour la brûlure actuelle.

Les critères d'exclusion comprenaient :

- Le signalement par le patient d'une hypersensibilité aux matériaux utilisés dans l'étude ou à des composés apparentés,
- Des antécédents de réaction indésirable grave à un médicament ou à un matériau,
- L'utilisation de médicaments ayant un impact sur la cicatrisation des plaies dans les 3 mois précédant la participation à l'étude (par exemple, des stéroïdes),
- Des antécédents de toute maladie importante susceptible d'affecter les résultats du patient (par exemple, une maladie coronarienne, une maladie vasculaire périphérique, un cancer, un diabète sucré, un trouble de la consommation de substances).

2. Préparation de la peau de tilapia

Trois lavages de la peau du poisson tilapia du Nil avec une solution saline à 0,9 % pendant 5 minutes.

3. Déroulé de l'étude

a) Application des pansements et xénogreffe

Dans les deux groupes d'étude, l'équipe de recherche a d'abord procédé à l'élimination de la peau lâche et des débris de la plaie en utilisant de l'eau du robinet et du gluconate de chlorhexidine à 2 %. Pour les patients du groupe contrôle, une crème de sulfadiazine argentique à 1% a été appliquée et recouverte d'une gaze et d'un bandage. Ensuite, des changements de pansement ont été obligatoirement effectués toutes les 48 heures jusqu'à ce qu'une cicatrisation complète de la plaie soit détectée.

Groupe test : après avoir préparé la peau du poisson tilapia, le biomatériau a été appliqué et recouvert de gaze et de bandage. Tout au long du traitement, les pansements à base de peau de poisson tilapia du Nil n'ont été changés que si le produit n'adhérait pas correctement au lit de la plaie. Pour vérifier cette adhésion, les bandages étaient retirés toutes les 48 heures : si le pansement biologique avait bien adhéré, les bandages étaient simplement reposés.

L'évolution de deux patients traités avec de la peau de poisson de tilapia du Nil est présentée dans la **Figure 42**. Nous pouvons observer une réépithélialisation complète des sites lésés.



Figure 42 : Évolution de brûlures superficielles du second degré traités avec de la peau de tilapia du Nil. ⁰⁷⁶

La première photo de chaque individu (à gauche) correspond à la brûlure avant l'application de la peau de tilapia du Nil. La deuxième photo de chaque individu (deuxième à partir de la gauche) correspond à la brûlure juste après l'application de peau de poisson tilapia du Nil. La troisième photo de chaque individu (deuxième à partir de la droite) a été prise 4 jours après le début du traitement. La quatrième photo de chaque individu (à droite) correspond au dernier jour de traitement.

Pour les deux participants, une réépithélialisation complète s'est produite dans les 10 jours, avec un seul pansement à base de peau de tilapia du Nil nécessaire.

b) Surveillance des patients

Les patients ont été évalués cliniquement toutes les 48 heures jusqu'à la réépithélialisation complète de la plaie.

4. Résultats de l'étude

a) Temps de réépithélialisation

La **Figure 43** nous montre le temps de réépithélialisation complète pour les deux groupes. Nous pouvons observer une différence significative dans le nombre moyen de jours nécessaire à la réépithélialisation complète entre le groupe test et le groupe témoin (respectivement $9,7 (\pm 0,6)$ jours et $10,2 (\pm 0,9)$ jours).

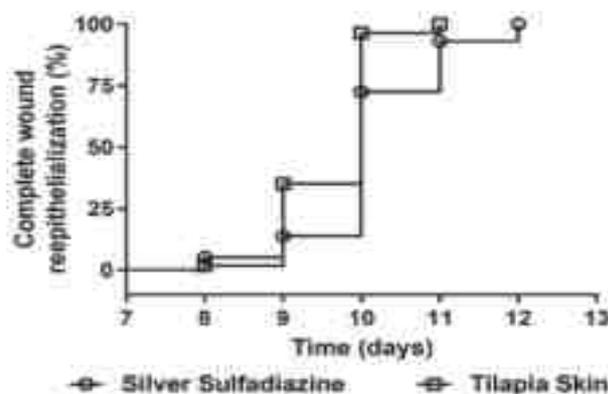


Figure 43 : Courbes de temps jusqu'à la réépithélialisation complète de la plaie pour les groupes de sulfadiazine argentique et de peau de tilapia. Les courbes ont été tracées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées à l'aide du test du log-rank ($p < 0,001$).⁰⁷⁶

Ici encore, l'étude nous montre l'efficacité de l'utilisation de la xénogreffe de peau de tilapia.

b) Évaluation de la douleur

Dans cette étude, l'évaluation de la douleur à encore fait appel à une échelle visuelle analogique. Cela a été utilisé en début de chaque visite ainsi qu'après le changement des pansements.

Pour vérifier la prise d'analgésiques, les patients avaient encore une fois une carte d'enregistrement quotidienne.

L'anxiété à la douleur a aussi été évaluée dans cette étude : une échelle de l'anxiété a été utilisée chez chaque patient 96 heures après le début du traitement.

Enfin, les mesures du seuil de douleur mécanique ont été déterminées à chaque visite à l'aide de l'échelle électronique de von Frey.

c) Le système von Frey

Le système von Frey (**Figure 44**) consiste à appliquer une pointe rigide de 0,7mm de diamètre au niveau de quatre points équidistants les uns des autres à 1cm du bord de la plaie. La pointe est appliquée perpendiculairement à la surface de la peau et les patients doivent faire un signe verbale lorsque la pression est désagréable. Le système affiche les résultats du test en grammes en fonction de la quantité de pression appliquée (de 0,1 à 1000 g).



La valeur affichée par l'électronique de von Frey lorsque le patient verbalise le malaise est enregistrée : la moyenne des quatre valeurs obtenues autour de la lésion est calculée et considérée comme le seuil de douleur mécanique de la zone.

Ce processus est répété dans une région similaire du côté sain controlatéral du corps, qui est utilisé comme contrôle. Ensuite, le seuil de douleur mécanique delta (changement du seuil de douleur mécanique = seuil de douleur mécanique de la zone témoin - seuil de douleur mécanique de la zone lésée) est calculé.

Afin de réduire la variabilité entre les patients, le seuil de douleur mécanique delta est utilisé comme mesure de l'intensité de la douleur. Chez les patients présentant des plaies multiples, la lésion la plus importante est choisie pour l'application électronique de von Frey.

d) Détermination de l'intensité de la douleur entre les deux groupes de traitement

L'intensité globale de la douleur des patients a été calculé en déterminant l'aire sous la courbe des scores sur l'échelle visuelle analogique en fonction du jour du traitement.

Nous pouvons constater une différence statistiquement significative de l'intensité de la douleur entre le groupe peau de poisson de tilapia du Nil ($20,5 \pm 8,4$) et le groupe crème de sulfadiazine argentine ($29,2 \pm 13,1$), avec une différence de moyennes de 8,6 (IC à 95 %, 4,6 à 12,7) (**Figure 45**). Les patients du groupe tests présentent une douleur diminuée grâce à l'utilisation de la peau de poisson.

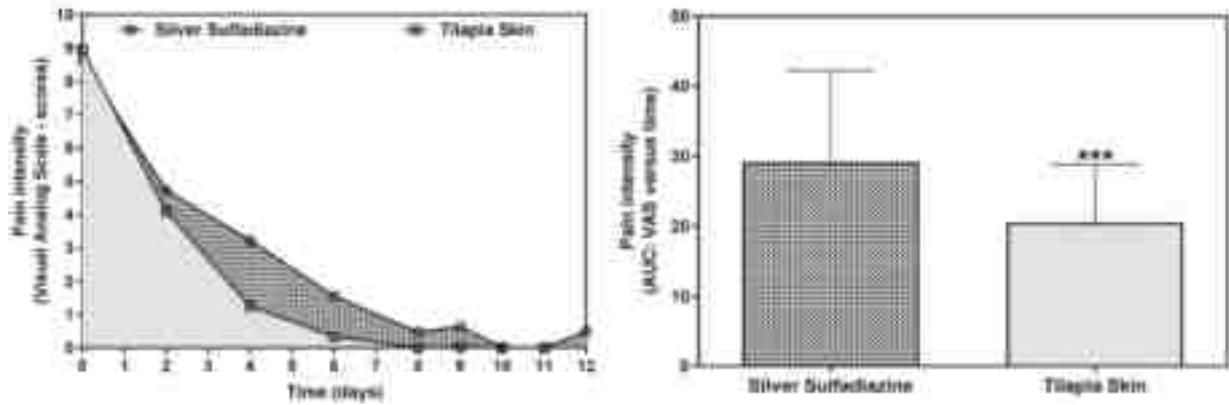


Figure 45 : Évaluation de la douleur à l'aide de l'échelle visuelle analogique.⁰⁷⁶

(À gauche) Représentation graphique des scores des patients (axe y) pour chaque jour de traitement (axe x), permettant de déterminer l'aire sous la courbe comme mesure de l'intensité globale de la douleur. (Droite) Aire sous la courbe (AUC) pour les patients traités avec de la sulfadiazine argentique (graphique de gauche) et de la peau de tilapia (graphique de droite). Le test t non apparié a été utilisé pour la comparaison (**p < 0,001). Les données représentées correspondent à la moyenne et à l'écart type des valeurs obtenues.

La **Figure 46** nous montre l'évaluation de la douleur à l'aide du système von Frey. Cette technique confirme les résultats obtenus avec l'évaluation de la douleur à l'aide des échelles visuelles analogiques de la douleur. Il y a bien une diminution significative de la douleur chez les patients traités avec la peau du poisson tilapia.

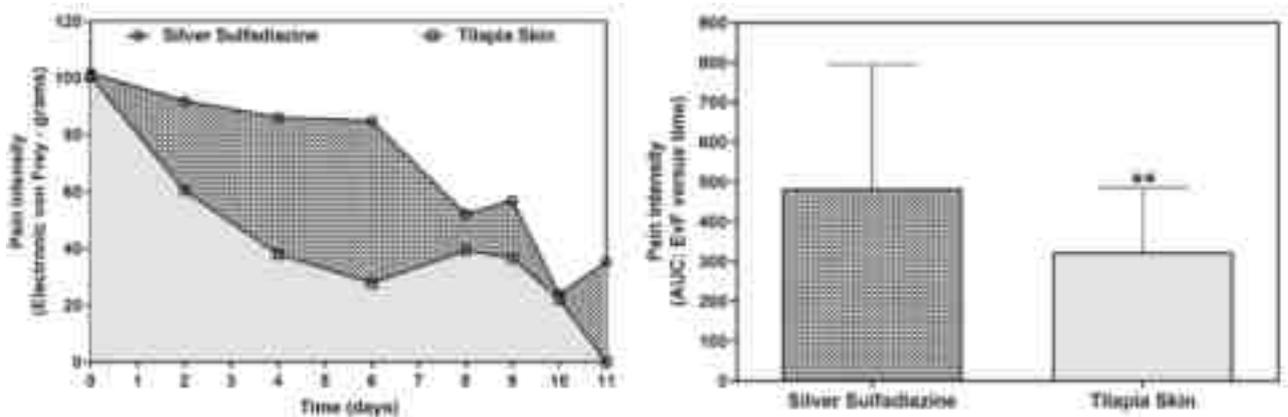


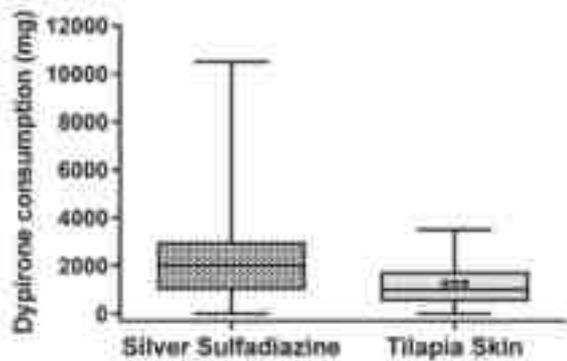
Figure 46 : Évaluation de la douleur à l'aide du système von Frey.⁰⁷⁶

(Gauche) Représentation graphique de la différence entre les seuils de douleur mécaniques mesurés sur les côtés sains et blessés de la peau du patient (axe y) pour chaque jour de traitement (axe x), permettant de déterminer l'aire sous la courbe comme mesure de l'intensité globale de la douleur .

Le test t non apparié a été utilisé à des fins de comparaison (**p = 0,003). Les données représentées correspondent à la moyenne et à l'écart-type des valeurs obtenues.

e) Utilisation d'analgésique et d'anesthésique

La **Figure 47** nous renseigne sur la quantité de dipyronne (en milligrammes) nécessaire à l'analgésie du patient tout au long du traitement de la brûlure. Cette quantité était significativement plus élevée dans le groupe de la crème de sulfadiazine argentine ($2000 \text{ mg} \pm 1000 \text{ mg}$) par rapport au groupe de la peau de



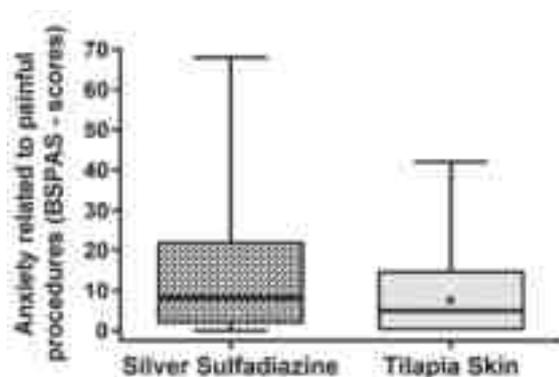
poisson de tilapia du Nil ($500 \text{ mg} < 1000 \text{ mg} < 1750 \text{ mg}$).

En revanche, aucune différence significative n'a été observée pour la quantité de tramadol (en milligrammes) nécessaire, cela peut s'expliquer par le fait que les participants n'ont pratiquement pas utilisé ce médicament (**Figure 47**).

Figure 47 : Quantité de dipyronne (en milligrammes) nécessaire pour l'analgésie chez les patients traités avec de la sulfadiazine argentine et de la peau de tilapia.⁰⁷⁶

Les données correspondent à la médiane, à l'intervalle interquartile et aux valeurs minimale et maximale de la consommation de dipyronne. Le test U de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les groupes de traitement (** $p < 0,001$).

f) Nombre de changements des pansements



Le nombre total de pansements a été significativement réduit (**Figure 48**) dans le groupe peau de poisson de tilapia du Nil ($1,6 \pm 0,7$) par rapport au groupe crème de sulfadiazine argentine ($4,9 \pm 0,5$).

Cela s'explique par le fait que pour le groupe test un changement de pansement est effectué seulement lorsque la peau du poisson à mal adhéré à la plaie.

Figure 48 : Anxiété liée aux procédures douloureuses chez les patients traités avec de la sulfadiazine argentine et de la peau de tilapia.⁰⁷⁶

L'évaluation a été effectuée lors de la troisième visite à l'aide de l'échelle d'anxiété liée à la douleur spécifique de Burns. Les données correspondent à la médiane, à l'intervalle interquartile et aux valeurs minimale et maximale des scores. Le test U de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les groupes de traitement (* $p = 0,035$).

5. Analyse coût-efficacité

Afin d'évaluer l'efficacité économique de ce traitement, la consommation de matériel de l'unité des grands brûlés a été contrôlée au moyen d'un formulaire spécifique rempli par le personnel infirmier à la fin de chaque visite du patient.

Les ressources consommées ont été divisées en trois catégories :

- Les produits utilisés pour le traitement des plaies (soit la peau de poisson de tilapia du Nil, soit la crème de sulfadiazine argentique) ;
- Le matériel hospitalier nécessaire à la préparation des pansements (tels que les gants stériles, la chlorhexidine, la gaze et le bandage) ;
- Les médicaments analgésiques nécessaires tout au long du traitement (dipyronne et/ou tramadol).

Les ressources humaines n'ont pas été évaluées dans la présente analyse. Ensuite, des valeurs monétaires ont été imputées à chaque ressource consommée et le coût total du traitement de chaque patient a été calculé.

Le coût unitaire de la peau de tilapia du Nil a été déterminé en tenant compte de l'ensemble du processus de préparation et de stérilisation. Les coûts ont été calculés en utilisant le réal brésilien (R\$) comme monnaie. En mars 2020, 1 réal brésilien équivalait à 0,19 dollar américain.

Le coût total du traitement pour les 57 patients traités avec la peau de tilapia du Nil était de 613 \$, avec un coût moyen de 11 \$ \pm 1 \$ par patient. En revanche, le coût total du traitement pour les 58 patients traités avec la crème à la sulfadiazine argentique était de 1123 \$, avec un coût moyen de 19 \$ \pm 1 \$ par patient. Par conséquent, les dépenses étaient significativement plus élevées dans le groupe de la crème à la sulfadiazine argentique, et l'utilisation de la peau de poisson de tilapia du Nil a permis de réduire de 42,1 % le coût moyen du traitement par patient.

Comparé au groupe contrôle, le groupe expérimental a également montré une réduction d'environ 50 % des coûts moyens pour chaque 1 % de surface corporelle totale (4 \$ pour la peau de poisson tilapia du Nil contre 8 \$ pour la crème à la sulfadiazine argentique) et pour chaque jour de traitement (1 \$ pour la peau de poisson tilapia du Nil contre 2 \$ pour la crème à la sulfadiazine argentique).

6. Conclusion

Outre la démonstration d'une diminution de la prise d'analgésiques et d'antalgiques pour les patients externes traités avec de la peau de poisson de tilapia du Nil, cette étude est la première à prouver les avantages économiques de l'utilisation de ce biomatériau dans le traitement des brûlures.

Comparée à la crème à base de sulfadiazine argentique, la peau de poisson de tilapia du Nil a permis de réduire de 42,1 % le coût moyen du traitement par patient (11\$ contre 19\$).

V. Récapitulatif

A travers chacun de ces essais cliniques nous pouvons observer l'efficacité de la peau du poisson Tilapia. Les résultats similaires observés entre les groupes contrôles et les groupes tests nous permettent d'affirmer que la peau du poisson Tilapia contient des effets cicatrisant similaires aux traitements actuels.

En effet, la forte adhérence de la xénogreffe et la présence de collagène permet une bonne cicatrisation des brûlures cutanées chez les patients.

Les paramètres observés : durée de réépithélialisation, douleurs, nombre de gestes chirurgicaux/soins hospitaliers, coût-efficacité, nous permettent de conclure que le traitement proposé est prometteur dans le domaine de la régénération cutanée.

Pour conclure, les essais étudiés permettent de montrer des résultats non négligeables sur l'utilité de ce traitement naturel pour la cicatrisation de blessures.

Conclusion

La rapidité de la prise en charge des patients brûlés est importante pour le bon déroulement de la cicatrisation cutanée afin d'assurer la réparation des lésions et de restaurer la barrière protectrice.

Cela signifie que les hôpitaux et centres de grands brûlés devraient disposer en permanence dans leurs réserves les traitements nécessaires à ces patients.

Les autogreffes et allogreffes de peaux sont les traitements de choix pour les patients grands brûlés. Cependant les autogreffes cutanées ne sont pas toujours possibles et les banques de peaux permettant d'effectuer les allogreffes présentes des réserves de plus en plus limitées.

En effet, les stocks dans les banques de peaux sont de plus en plus faibles dû aux difficultés spécifiques liées aux prélèvements de la peau (familles réticentes, prélèvement délabrant, risque de transmission de pathogènes, délai de prélèvement sur un cadavre très court...).

C'est pourquoi les xéno-greffes ou « pansements biologiques » sont des produits incontournables dans l'arsenal thérapeutique de ce type de lésions.

La plus utilisée reste la peau de porc bien que ce traitement ne puisse pas être utilisé systématiquement par tout le monde, et ce pour des raisons ethniques, religieuses, ou encore pour des risques de propagation de virus porcins.

La peau de tilapia quant à elle ne présente pas le même type de contre-indication pour les patients, sauf en cas d'allergie.

Constituée en grande partie par du collagène, et dotée d'un haut niveau d'humidité, elle présente également une résistance beaucoup plus importante que la peau humaine.

De plus, les bandes de peau de poissons adhèrent très bien aux plaies cutanées permettant ainsi de créer une barrière aux infections extérieures, d'empêcher les contaminations et de prévenir la sécheresse ainsi que la perte de protéines.

Comme vu précédemment, le traitement au tilapia permet également de réduire le temps de guérison de plusieurs jours et de diminuer l'utilisation d'analgésiques.

Ces caractéristiques permettent de classer la peau du poisson tilapia comme un substitut cutané idéal.

En effet, un substitut cutané doit posséder certaines propriétés essentielles tels que : l'adhérence du produit au receveur, une parfaite biocompatibilité, la facilité d'application avec une adaptabilité physique (extensible/flexible), l'absence de réactions douloureuses et inflammatoires et enfin une manipulation en toute sécurité (stérilité, stabilité,...).

Nous retrouvons toutes ces caractéristiques dans les bandages de peau de tilapia.

Chez les patients présentant des brûlures superficielles du second degré, les médecins appliquent une seule fois la peau de ce poisson sur la lésion jusqu'à ce que le patient cicatrise naturellement.

Pour les brûlures du second degré profondes qui attaquent l'épiderme et le derme, l'application des bandages de tilapia, malgré la nécessité de changements réguliers pour ce type de brûlures, permet tout de même de diminuer le nombre de gestes de soins et donc de réduire la douleur.

Comme vu dans les études précédentes, le temps de réépithélialisation, la prise d'antalgique et/ou d'anti-douleur sont réduits grâce à la peau du tilapia.

D'autre part le nombre de gestes des soins hospitaliers est réduit.

Le coût hospitalier est plus faible grâce à une diminution d'utilisation de matériel, de médicaments nécessaires pour le traitement des plaies du patient, sans oublier le coût des heures de travail du personnel hospitalier.

Cette méthode pourrait facilement être adoptée dans de nombreux établissements hospitaliers.

Outre le fait que cela générera des économies non négligeable, cela permettrait de mettre à disposition des soignants et des patients des volumes de peaux en grandes quantités : le tilapia se reproduit très facilement dans les bassins de pisciculture

ANNEXE 1

Pour chaque essai clinique, les données paramétriques et la signification statistique utilisent un intervalle de confiance à 95 %.

Les variables catégorielles ont été exprimées en fréquence absolue et relative, tandis que les variables ordinales ont été exprimées en médiane, intervalle interquartile et valeurs minimales et maximales. Les comparaisons des variables catégorielles entre les deux traitements ont été effectuées par le test du chi carré.

Dans toutes les analyses, des tests bilatéraux ont été utilisés, considérant une valeur P inférieure à 0,05 comme statistiquement significative.

La version 7.00 du logiciel GraphPad Prism (GraphPad Software, La Jolla, CA, 2016) a été utilisée pour les procédures statistiques et le développement des graphiques.

BIBLIOGRAPHIE

PARTIE 1 : La physiologie de la peau dans le contexte de brûlures cutanées

1. Brûlures [Internet]. [Cité 25 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/traumatismes/brulures>
2. Les brûlures [Internet]. [Cité 25 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.caducee.net/DossierSpecialises/dermatologie/brulure.asp>
3. Melissopoulos A, Levacher C. La peau : structure et physiologie. Paris : Éditions Tec & doc ; 2012.
4. Lafourcade D. « Prise en charge de la brûlure cutanée thermique: parcours-type du centre de traitement des brûlés jusqu'à celui de rééducation », s. d., 123.
5. Arda O, Göksügür N, Tüzün Y. Basic histological structure, and functions of facial skin. Clinics in Dermatology. 1 janv 2014;32(1):3-13.
6. Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimberteau JC, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. Experimental Dermatology. 2016;25(2):92-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26284579/>
7. Chambers ES, Vukmanovic-Stejic M. Skin barrier immunity and ageing. Immunology. 2020;160(2):116-25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31709535/>
8. Liperol. « Tout savoir sur le Cheveu : définition et composition ». Consulté le 31 juillet 2022. <https://www.liperol.fr/le-cuir-chevelu/le-cheveu/>.
9. TOOMEDICAL. La composition de la peau humaine : rôle et structure [Internet]. BLOG TOOMED. 2019 [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.toomed.com/blog/la-composition-de-la-peau-humaine-role-et-structure/>
10. Démarchez M. La cellule de Langerhans [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2019 [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article11>
11. Démarchez M. La cellule de Merkel [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2011 [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article13>

12. Mélanocytes humains Clinisciences [Internet]. [Cité 25 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.clinisciences.com/achat/cat-melanocytes-humains-344.html>
13. Abderrahmane Bouboual ResearchGate. « Figure 17 : Jonction Dermo-Épidermique ». Consulté le 31 juillet 2022. https://www.researchgate.net/figure/jonction-dermo-epidermique_fig14_303988656.
14. Démarchez M. Biologie de la peau [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2022 [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article29#outil_sommaire
15. Azzez K. Caractérisation et modélisation du comportement mécanique in vivo de la peau. 2019. https://www.researchgate.net/publication/342622254_Caracterisation_et_modelisation_du_comportement_mecanique_in_vivo_de_la_peau
16. Tout savoir sur les différents types de brûlures [Internet]. Pharmacien Giphar. [Cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmaciengiphar.com/maladies/maladies-peau/tout-savoir-sur-differents-types-brulures>
17. Différents degrés - Brûlure [Internet]. Brulure. [Cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.brulure.fr/generalites/differents-degres/>
18. Deluzarche, Céline. « Comment soigner un coup de soleil ? » Futura. Consulté le 2 septembre 2022. <https://www.futura-sciences.com/sante/questions-reponses/vie-soigner-coup-soleil-6714/>.
19. Duteille Franck « Les brûlures de la main - ScienceDirect ». Consulté le 8 septembre 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468911419300453>.
20. Fondation des brûlés, Brûlés. « Critères de Gravité ». Consulté le 8 septembre 2022. <https://www.brulures.be/fr/vivre-avec-ses-brulures/la-brulure/criteres-de-gravite>.
21. Carter Wilson Damien, Manuels MSD pour le grand public. « Brûlures - Lésions et intoxications ». Consulté le 8 septembre 2022. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/l%C3%A9sions-et-intoxications/br%C3%BBlures/br%C3%BBlures>

22. Haddad Kevin, Hôpitaux universitaires de Genève « Brûlures », mise à jour le 06.08.2015, consulté le 8 septembre 2022
https://www.hug.ch/sites/hde/files/structures/saup_professionnels/fichiers/brulures.pdf
23. Wassermann D. Critères de gravité des brûlures. *Épidémiologie, prévention, organisation de la prise en charge. Pathologie Biologie.* 1 mars 2002;50(2):65-73.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0369811401002711>
24. La cicatrisation expliquée par Urgo Medical, expert en cicatrisation [Internet]. Urgo. 2019 [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://urgomedical.fr/la-cicatrisation/>
25. Cicatrisation et brûlures Professeur Bichat [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: https://13bichat2017-2018.weebly.com/uploads/9/1/0/9/91095670/d1_ue10_cours_4a_cicatrisation_et_br%C3%BBlures_\ron%C3%A9o.pdf;kh
26. CICATRISATION Wound Repair and Regeneration - FullText - European Surgical Research 2012, Vol. 49, No. 1 - Karger Publishers [Internet]. [Cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/339613>
27. Orsted H, Keast D, Forest-Falande L, Kuhnke J, O'Sullivan-Drombolis D, Jin S, et al. La peau: anatomie, physiologie et cicatrisation des plaies [Internet]. [Cité 26 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.woundscanada.ca/docman/public/health-care-professional/bpr-workshop/1168-pratiques-exemplaires-la-peau-anatomie-physiologie-et-cicatrisation-des-plaies/file>
28. Chekaroua K, Foyatier JL. Traitement des séquelles de brûlures : généralités. *EMC - Chirurgie.* 1 avr 2005;2(2):153-61. <https://www.em-consulte.com/article/29181/traitement-des-sequelles-de-brulures-generalites>
29. CNRD : Résultats [Internet]. [Cité 1 déc 2022]. Disponible sur: https://www.cnr.fr/14/page/8739/anonymes_Rubrique_Evaluation.html
30. Bien utiliser le paracétamol [Internet]. VIDAL. [Cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains/paracetamol.html>

31. PARACETAMOL BIOGARAN 1000 mg 8 comprimés effervescents [Internet]. Pharma-Médicaments.com. [Cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.pharma-medicaments.com/boutique/medicaments/douleurs-fievre/paracetamol/paracetamol-biogaran-1000-mg-8-comprimes-effervescents/>
32. TRAMADOL TEVA [Internet]. VIDAL. [Cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/tramadol-teva-22055.html>
33. Marillier M. Gaulier J-M. Morphiniques : points essentiels de pharmacologies [cité 1 déc 2022]. EA 4483 – IMPECS – Impact de l’environnement chimique sur la santé humaine, Université de Lille, France Juin 2019
34. Boucherat C. Tramadol : les prescriptions sont limitées à 3 mois [Internet]. La Pharmacie du Cora de Livry Gargan. 2020 [cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <http://www.pharmacie-du-cora.com/tramadol-les-prescriptions-sont-limitees-a-3-mois/>
35. MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 0,1 mg/ml sol inj [Internet]. VIDAL. [Cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/morphine-chlorhydrate-aguettant-0-1-mg-ml-sol-inj-63792.html>
36. Morphine [Internet]. OFMA. [Cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/substance/morphine/>
37. Vinsonneau C, Benyamina M. Prise en charge initiale du grand brûlé. Réanimation. Déc 2009;18(8):679-86. Disponible sur : https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/11/0912-Reanimation-Vol18-N8-p679_686.pdf
38. Derry S, Faura C, Edwards J, McQuay HJ, Moore RA. Single dose dipyron for acute postoperative pain. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2010 [cité 6 janv 2023];(9). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003227.pub2/abstract/fr>
39. Sulfadiazine argentique : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [Cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/sulfadiazine-argentique-3383.html>

40. Acute Burn Care : Plastic and Reconstructive Surgery [Internet]. [Cité 1 déc 2022]. Disponible sur: https://journals-lww-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/plasreconsurg/Fulltext/2012/08000/Acute_Burn_Care.36.aspx
41. FLAMMAZINE 1% Crème - 50g [Internet]. Pharmacie de la Plage. [Cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://pharmaciedelaplage-cavalaire.fr/produit/flammazine-1-creme-50g/>
42. Cérium : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [Cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cerium-8904.html>
43. 190709_guide_de_pratique_en_soins_de_plaies.pdf [Internet]. [Cité 1 déc 2022]. Disponible sur: https://www.chumontreal.qc.ca/sites/default/files/2019-07/190709_guide_de_pratique_en_soins_de_plaies.pdf
44. Wasiak J., Cleland H. Burns: dressings - PMC [Internet]. [Cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.scd-rproxy.u-strasbg.fr/pmc/articles/PMC4501337/>
45. Hartmann Hydrocoll 10 pansements hydrocolloïdes Pharma GDD [Internet]. Pharma GDD. [Cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.pharma-gdd.com/fr/hydrocoll-10-pansements>
46. Askina[®] Derm [Internet]. [Cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.bbraun.fr/fr/products/b/askina-derm.html>
47. Cai J, Karam JA, Parvizi J, Smith EB, Sharkey PF. Aquacel Surgical Dressing Reduces the Rate of Acute PJI Following Total Joint Arthroplasty: A Case–Control Study. The Journal of Arthroplasty. juin 2014;29(6):1098-100. [cité 1 déc 2022].
48. Photo pansements gras Urgotul 10x10 cm| pansement interface cicatrisant [Internet]. [Cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.medisafe.fr/soins/antiseptiques-apaisants/anti-brulure/urgotul-10-x-10-cm.html>
49. Photo pansement argent : meSoigner - Urgoclean Ag Pansements 12x13cm B/16 [Internet]. [Cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.mesoigner.fr/medicament-produit-parapharmacie/147213-urgoclean-ag-pansements-12x13cm-b-16>

PARTIE 2 : Les traitements actuels

50. Photo pansement alginate : BROTHIER ALGOSTERIL 10 x 20 cm Bte/16 - Compresse Pansement à l' Alginate de Calcium - 3401077999407 [Internet]. Pharmacie du Centre Albert. [Cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmacie-du-centre-albert.fr/produit/algosteril-10-x-20-cm-compresse-pansement-a-l-alginate-de-calcium-hemostatique-cicatrisant-sterile-bte-16-brothier-1045010>
51. Kolimi P, Narala S, Nyavanandi D, Youssef AAA, Dudhipala N. Innovative Treatment Strategies to Accelerate Wound Healing: Trajectory and Recent Advancements. *Cells*. 6 août 2022;11(15):2439. [Cité 1 déc 2022]. <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.scd-rproxy.u-strasbg.fr/pmc/articles/PMC9367945/#B80-cells-11-02439>
52. Cicatrisation dirigée [Internet]. Laboratoires Brothier. [Cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.brothier.com/le-saviez-vous/cicatrisation/cicatrisation-dirigee/>
53. Krizek M., Robbe M., Bilterys L. Vanderbussche F. Cent mains brûlées traités par excision greffe précoce PII: S0753-9053(82)80068-9 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [Cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0753905382800689?token=0BCA4BCFD46FC2D6192D07788BC4DDF3715DA345AF73D3D22EED428D8F31568F50DD56FE78FC600A652143474256EEB1&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221201204039>
54. Matriderm integra : Goffinet L, Breton A, Gavillot C, Barbary S, Journeau P, Lascombes P, et al. Traitement chirurgical initial des brûlures de la main de l'enfant. *Revue. Ann Burns Fire Disasters*. 30 sept 2015;28(3):196-204. [Cité 1 déc 2022]. <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.scd-rproxy.u-strasbg.fr/pmc/articles/PMC4883605/>
55. Stone II R, Natesan S, Kowalczewski CJ, Mangum LH, Clay NE, Clohessy RM, et al. Advancements in Regenerative Strategies Through the Continuum of Burn Care. *Front Pharmacol*. 9 juill 2018;9:672. [Cité 1 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.scd-rproxy.u-strasbg.fr/pmc/articles/PMC6046385/>
56. Bezuahly M, Fish JS. Acute Burn Care. *Plastic and Reconstructive Surgery*. août 2012;130(2):349e. [cité 1 déc 2022]. Disponible sur : https://journals-lww-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/plasreconsurg/Fulltext/2012/08000/Acute_Burn_Care.36.aspx

57. Shores JT, Gabriel A, Gupta S. Skin Substitutes and Alternatives: A Review. *Advances in Skin & Wound Care*. sept 2007;20(9):493-508. [Cité 1 déc 2022]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17762218/>
58. Chiu T, Burd A. « Xenograft » dressing in the treatment of burns. *Clin Dermatol*. 2005;23(4):419-23. [Cité 1 déc 2022]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16023938/>
59. Kalsi R, Messner F, Brandacher G. Skin xenotransplantation: technological advances and future directions. *Curr Opin Organ Transplant*. Oct 2020;25(5):464-76. [Cité 1 déc 2022]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32773504/>

PARTIE 3 : L'intérêt de la peau de poisson tilapia dans la cicatrisation

60. Laplane T. « Intérêt du collagène dans les biomatériaux de régénération osseuse » [Thèse] [Cité le 13 déc] disponible sur <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01807938/document>
61. Sugiura H, Yunoki S, Kondo E, Ikoma T, Tanaka J, Yasuda K. In Vivo Biological Responses and Bioresorption of Tilapia Scale Collagen as a Potential Biomaterial. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 1 janv 2009;20(10):1353-68.
62. Lima Verde MEQ, Ferreira-Júnior AEC, de Barros-Silva PG, Miguel E de C, Mathor MB, Lima-Júnior EM, et al. Nile tilapia skin (*Oreochromis niloticus*) for burn treatment: ultrastructural analysis and quantitative assessment of collagen. *Acta Histochemica*. 1 sept 2021;123(6):151762. Cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0065128121000842?token=204A1B8600BFE4E1469977D25D564BEB6116D2268988DF37FEEF11EAAFF199ABC6C704AE5002A36EFC26736D56BBF16D&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221226151343>
63. Chen J, Gao K, Liu S, Wang S, Elango J, Bao B, et al. Fish Collagen Surgical Compress Repairing Characteristics on Wound Healing Process In Vivo. *Marine Drugs*. Janv 2019;17(1):33. [Internet]. [Cité 28 oct 2022] Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6357035/>
64. Hawkes JW. The structure of fish skin. I. General organization. *Cell Tissue Res*. 1974;149(2):147-58. [Cité 28 oct 2022] Disponible sur <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.scd-rproxy.u-strasbg.fr/4424315/>

65. Potaros T, Raksakulthai N, Runglerdkreangkrai J, Worawattanamateekul W. Characteristics of Collagen from Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*) Skin Isolated by Two Different Methods. [Internet]. [Cité 28 oct 2022] Disponible sur : <https://www.thaiscience.info/journals/Article/TKJN/10974304.pdf>
66. Ibrahim A, Hassan D, Kelany N, Kotb S, Soliman M. Validation of Three Different Sterilization Methods of Tilapia Skin Dressing: Impact on Microbiological Enumeration and Collagen Content. *Frontiers in Veterinary Science* [Internet]. 2020 [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2020.597751>
67. Takeda U, Izawa M, Koeda T, Shibata U. Laboratory Studies of Collagen Wound Dressing (cas). *The Journal of Dermatology*. 1983;10(5):475-86. [Cité 28 oct 2022] Disponible sur <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1346-8138.1983.tb01168.x?sid=nlm%3Apubmed>
68. Kearney JN. Guidelines on processing and clinical use of skin allografts. *Clin Dermatol*. 2005;23(4):357-64. [Cité 28 oct 2022] Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7125582/>
69. Serag Z., Samy E. Banking and use of glycerol preserved full-thickness skin allograft harvested from body contouring procedures | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [Cité 27 déc 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0305417913002817?token=A6ABDAE883F2FBCBE3AE7BB940249FC3DFC34582AC0C4DDBDDC6E15ED67A45B6048760EF8EA87B0123A909ADACD239AF&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221227091449>
70. Verlhac, Pierre. « Étude et optimisation des cycles de lyophilisation d'une souche probiotique modèle », 2019. [Cité 28 oct 2022] Disponible sur https://www.researchgate.net/figure/Schema-PID-dun-procede-de-lyophilisation_fig2_332406694
71. Feroz J, Alexeenko A., Bhambhani A., Sacha G, Zhu T, Tchessalov S. et al. Recommended Best Practices for Lyophilization Validation—2021 Part I: Process Design and Modeling - PMC [Internet]. [Cité 27 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8373746/>

72. Júnior EML, de Moraes Filho MO, Costa BA, Alves APNN, de Moraes MEA, do Nascimento Uchôa AM, et al. Lyophilised tilapia skin as a xenograft for superficial partial thickness burns: a novel preparation and storage technique. *J Wound Care*. 2 oct 2020;29(10):598-602. Cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33052795/>
73. Maciel Lima-Junior E., Odorico de Moraes F., Almeida Costa B., Vagnaldo Fechine F., de Moraes M., et al. « Innovative treatment using tilapia skin as a xenograft for partial thickness burns after a gunpowder explosion ». *Journal of Surgical Case Reports* 2019, n° 6 (14 juin 2019): rjz181. [Cité 28 oct 2022] Disponible sur <https://doi.org/10.1093/jscr/rjz181>
74. Maciel Lima Júnior E., Odorico de Moraes F., Jorge Forte A., Almeida Costa B., Vagnaldo Fechine F., et al. « Pediatric Burn Treatment Using Tilapia Skin as a Xenograft for Superficial Partial-Thickness Wounds: A Pilot Study ». *Journal of Burn Care & Research: Official Publication of the American Burn Association* 41, n° 2 (19 février 2020): 241-47. [Cité 28 oct 2022] Disponible sur <https://doi.org/10.1093/jbcr/irz149>.
75. Maciel Lima Júnior E., Odorico De Moraes F., Almeida Costa B., Vieira Pontes Rohleder A., Becker Sales Rocha M., et al. « Innovative Burn Treatment Using Tilapia Skin as a Xenograft: A Phase II Randomized Controlled Trial ». *Journal of Burn Care & Research* 41, n° 3 (2 mai 2020): 585-92. [Cité 28 oct 2022] Disponible sur <https://doi.org/10.1093/jbcr/irz205>.
76. Maciel Lima Júnior E., Odorico de Moraes F., Almeida Costa B., Vagnaldo Fechine F., Lima Vale M., B.Dent, Kely de Loyola Diógenes A., et al « Nile Tilapia Fish Skin-Based Wound Dressing Improves Pain and Treatment-Related Costs of Superficial Partial-Thickness Burns: A Phase III Randomized Controlled Trial - PubMed ». [Cité 26 oct 2022] Disponible sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33890902/>.
77. Costa BA, Maciel Lima Júnior E., Odorico de Moraes F., Fechine FV, de Moraes MEA, Silva Júnior FR, et al. Use of Tilapia Skin as a Xenograft for Pediatric Burn Treatment: A Case Report. *Journal of Burn Care & Research*. 14 août 2019;40(5):714-7. [Cité 26 oct 2022] Disponible sur : <https://doi.org/10.1093/jbcr/irz085>

Nom : Benarroch **Prénom** : Audrey

Née le : 09/03/1999 à Strasbourg

TITRE DE LA THÈSE :

**INTÉRÊT DE LA PEAU DU POISSON TILAPIA DANS LE TRAITEMENT DES GRANDS
BRÛLÉS**

Date et lieu de la soutenance : 10/02/2023 à la faculté de pharmacie de Strasbourg

N° d'ordre :

RÉSUMÉ :

Puisque la régénération cutanée spontanée est impossible pour les atteintes profondes à la suite de brûlures de 2^e et 3^e degré, les professionnels de santé ont pour habitude de recourir aux greffes cutanées. Depuis quelques années la transplantation de la peau provenant d'une espèce différente du receveur a attiré l'attention des scientifiques.

L'idée d'utiliser la peau du poisson tilapia vient d'une équipe de recherche du Brésil où les poissons tilapia y sont abondants. Les bandages en peau de tilapia sont appliqués une seule fois sur la lésion cutanée jusqu'à ce que le patient cicatrise naturellement.

La peau du tilapia du Nil serait un matériau de greffe similaire à d'autres xéno greffes qui adhère très bien aux plaies cutanées permettant ainsi de créer une barrière antibactérienne, d'empêcher les contaminations extérieures et de prévenir la sécheresse ainsi que la perte de protéines.

Cette découverte permet de réduire le temps de guérison, l'utilisation d'analgésique ainsi que les coûts des soins apportés aux victimes de brûlures.

MOTS-CLÉS :

Brûlures – Cicatrisation – Régénération cutanée – Xéno greffe – Poisson tilapia – Essais cliniques – Traitement