



HAL
open science

Wound Environment Controlled Therapy (WECTM Therapy), un nouveau concept thérapeutique dans le traitement des plaies complexes

Arthur Klein

► **To cite this version:**

Arthur Klein. Wound Environment Controlled Therapy (WECTM Therapy), un nouveau concept thérapeutique dans le traitement des plaies complexes. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03016657

HAL Id: dumas-03016657

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03016657v1>

Submitted on 20 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Wound Environment Controlled Therapy (WEC™ Therapy),
un nouveau concept thérapeutique
dans le traitement des plaies complexes.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 19 Octobre 2020

Par Monsieur Arthur KLEIN

Né le 18 juin 1989 à Paris 14^{ème} (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de CHIRURGIE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur CASANOVA Dominique

Président

Monsieur le Professeur LEGRÉ Régis

Assesseur

Monsieur le Professeur BERBIS Philippe

Assesseur

Monsieur le Docteur BERTRAND Baptiste

Assesseur

Madame le Docteur PHILANDRIANOS Cécile

Assesseur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Wound Environment Controlled Therapy (WEC™ Therapy),
un nouveau concept thérapeutique
dans le traitement des plaies complexes.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 19 Octobre 2020

Par Monsieur Arthur KLEIN

Né le 18 juin 1989 à Paris 14^{ème} (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de CHIRURGIE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur CASANOVA Dominique

Président

Monsieur le Professeur LEGRÉ Régis

Assesseur

Monsieur le Professeur BERBIS Philippe

Assesseur

Monsieur le Docteur BERTRAND Baptiste

Assesseur

Madame le Docteur PHILANDRIANOS Cécile

Assesseur



FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

| | |
|--|---------------------------------|
| Doyen | 1 - Pr. Georges LEONETTI |
| Vice-Doyen aux affaires générales | 2 - Pr. Patrick DESSI |
| Vice-Doyen aux professions paramédicales Conseiller | 3 - Pr. Philippe BERBIS |
| | 4 - Pr. Patrick VILLANI |

Assesseurs :

| | | |
|--|----------|-------------------------------|
| aux études à la recherche | : | Pr. Kathia CHAUMOITRE |
| à l'unité mixte de formation continue en santé pour le secteur NORD | : | Pr. Jean-Louis MEGE |
| Groupements Hospitaliers de territoire aux masters | : | Pr. Justin MICHEL |
| | : | Pr. Stéphane BERDAH |
| | : | Pr. Jean-Noël ARGENSON |
| | : | Pr. Pascal ADALIAN |

Chargés de mission :

| | | |
|---|----------|--------------------------------|
| sciences humaines et sociales | : | Pr. Pierre LE COZ |
| relations internationales | : | Pr. Stéphane RANQUE |
| DU/DIU | : | Pr. Véronique VITTON |
| DPC, disciplines médicales & biologiques | : | Pr. Frédéric CASTINETTI |
| DPC, disciplines chirurgicales | : | Dr. Thomas GRAILLON |

ÉCOLE DE MEDECINE

| | | |
|------------------|----------|------------------------------|
| Directeur | : | Pr. Jean-Michel VITON |
|------------------|----------|------------------------------|

Chargés de mission

| | | |
|--------------------------------|----------|------------------------------------|
| PACES – Post-PACES | : | Pr. Régis GUIEU |
| DFGSM | : | Pr. Anne-Laure PELISSIER |
| DFASM | : | Pr. Marie-Aleth RICHARD |
| DFASM | : | Pr. Marc BARTHET |
| Préparation aux ECN | : | Dr Aurélie DAUMAS |
| DES spécialités | : | Pr. Pierre-Edouard FOURNIER |
| DES stages hospitaliers | : | Pr. Benjamin BLONDEL |
| DES MG | : | Pr. Christophe BARTOLI |
| Démographie médicale | : | Dr. Noémie RESSEGUIER |
| Etudiant | : | Elise DOMINJON |

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

1er cycle : **Madame Estelle**
2ème cycle : **BOISSIER Madame**
Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : **Madame Béatrice CAORS**
Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : **Madame Joannie HENRY**
Mutualisation des enseignements : **Madame Géraldine DEPRES**

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

Chargée de mission : **Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES**
Chargé de mission : **Monsieur Christophe ROMAN**

PROFESSEURS HONORAIRES

| | | | |
|----|--|----|---|
| MM | AGOSTINI Serge ALDIGHIERI René ALESSANDRINI Pierre ALLIEZ Bernard AQUARON Robert ARGEME Maxime ASSADOURIAN Robert AUFFRAY Jean-Pierre AUTILLO-TOUATI Amapola AZORIN Jean-Michel BAILLE Yves BARDOT Jacques BARDOT André BERARD Pierre BERGOIN Maurice BERLAND Yvon BERNARD Dominique BERNARD Jean-Louis BERNARD Pierre-Marie BERTRAND Edmond BISSET Jean-Pierre BLANC Bernard BLANC Jean-Louis BOLLINI Gérard BONGRAND Pierre BONNEAU Henri BONNOIT Jean BORY Michel BOTTA Alain BOURGEADE Augustin BOUVENOT Gilles BOUYALA Jean-Marie BREMONT Georges BRICOT René BRUNET Christian BUREAU Henri CAMBOULIVES Jean CANNONI Maurice CARTOUZOU Guy CAU Pierre CHABOT Jean-Michel CHAMLIAN Albert CHARPIN Denis CHARREL Michel CHAUVEL Patrick CHOUX Maurice CIANFARANI François CLAVERIE Jean-Michel CLEMENT Robert COMBALBERT André CONTE-DEVOLX Bernard CORRIOL Jacques COULANGE Christian DALMAS Henri DE MICO Philippe DESSEIN Alain DELARQUE Alain DEVIN Robert DEVRED Philippe DJIANE Pierre DONNET Vincent DUCASSOU Jacques DUFOR Michel DUMON Henri ENJALBERT Alain | MM | FAVRE Roger FIECHI Marius FARNARIER Georges FIGARELLA Jacques FONTES Michel FRANCES Yves FRANCOIS Georges FUENTES Pierre GABRIEL Bernard GALINIER Louis GALLAIS Hervé GAMERRE Marc GARCIN Michel GARNIER Jean-Marc GAUTHIER André GERARD Raymond GEROLAMI-SANTANDREA André GIUDICELLI Roger GIUDICELLI Sébastien GOUDARD Alain GOUIN François GRILLO Jean-Marie GRISOLI François GROULIER Pierre HADIDA/SAYAG Jacqueline HASSOUN Jacques HEIM Marc HOUEL Jean HUGUET Jean-François JAQUET Philippe JAMMES Yves JOUVE Paulette JUHAN Claude JUN Pierre KAPHAN Gérard KASBARIAN Michel KLEISBAUER Jean-Pierre LACHARD Jean LAFFARGUE Pierre LAUGIER René LE TREUT Yves LEVY Samuel LOUCHET Edmond LOUIS René LUCIANI Jean-Marie MAGALON Guy MAGNAN Jacques MALLAN- MANCINI Josette MALMEJAC Claude MARANINCHI Dominique MARTIN Claude MATTEI Jean-François MERCIER Claude METGE Paul MICHOTEY Georges MILLET Yves MIRANDA François MONFORT Gérard MONGES André MONGIN Maurice MONTIES Jean-Raoul NAZARIAN Serge NICOLI René |
|----|--|----|---|

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT**2008**

| | | |
|-------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | LEVY Samuel | 31/08/2011 |
| Mme le Professeur | JUHAN-VAGUE Irène | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | PONCET Michel | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | KASBARIAN Michel | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | ROBERTOUX Pierre | 31/08/2011 |

2009

| | | |
|------------------|-----------------|------------|
| M. le Professeur | DJIANE Pierre | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2012 |

2010

| | | |
|------------------|----------------|------------|
| M. le Professeur | MAGNAN Jacques | 31/12/2014 |
|------------------|----------------|------------|

2011

| | | |
|------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | DI MARINO Vincent | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MARTIN Pierre | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | METRAS Dominique | 31/08/2015 |

2012

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | AUBANIAC Jean-Manuel | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | CAMBOULIVES Jean | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2015 |

2013

| | | |
|------------------|----------------------------|------------|
| M. le Professeur | BRANCHEREAU Alain | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | CARAYON Pierre | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | HENRY Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | LE GUICHAOUA Marie-Roberte | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | RUF0 Marcel | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard | 31/08/2016 |

2014

| | | |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | FUENTES Pierre | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | GAMERRE Marc | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | PERAGUT Jean-Claude | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2017 |

2015

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | COULANGE Christian | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | COURAND François | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2016 |

2016

| | | |
|------------------|-------------------|------------|
| M. le Professeur | BONGRAND Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | BRUNET Christian | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | CAU Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | JAMMES Yves | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | POITOUT Dominique | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | VIALETTE Bernard | 31/08/2019 |

2017

| | | |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | ALESSANDRINI Pierre | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | CHAUVEL Patrick | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | SEBBAHOUN Gérard | 31/08/2018 |

2018

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | MARANINCHI Dominique | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2019 |

2019

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| M. le Professeur | BERLAND Yvon | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CHARPIN Denis | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CLAVERIE Jean-Michel | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | FRANCES Yves | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CAU Pierre | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2020 |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|---|--------------------------------------|---------------------------------------|
| AGOSTINI FERRANDES Aubert | CHOSSEGROS Cyrille | GUEDJ Eric |
| ALBANESE Jacques | COLLART Frédéric | GUIEU Régis |
| ALIMI Yves | COSTELLO Régis | GUIS Sandrine |
| AMABILE Philippe | COURBIERE Blandine | GUYE Maxime |
| AMBROSI Pierre | COWEN Didier | GUYOT Laurent |
| ANDRE Nicolas | CRAVELLO Ludovic | <i>GUY'S Jean-Michel Surnombre</i> |
| ARGENSON Jean-Noël | CUISSET Thomas | HABIB Gilbert |
| ASTOUL Philippe | <i>CURVALE Georges Surnombre</i> | HARDWIGSEN Jean |
| ATTARIAN Shahram | DA FONSECA David | HARLE Jean-Robert |
| AUDOUIN Bertrand | DAHAN-ALCARAZ Laetitia | <i>HOFFART Louis Disponibilité</i> |
| AUQUIER Pascal | DANIEL Laurent | HOUVENAEGHEL Gilles |
| AVIERINOS Jean-François | DARMON Patrice | JACQUIER Alexis |
| AZULAY Jean-Philippe | D'ERCOLE Claude | JOURDE-CHICHE Noémie |
| BAILLY Daniel | D'JOURNO Xavier | JOUVE Jean-Luc |
| BARLESI Fabrice | DEHARO Jean-Claude | KAPLANSKI Gilles |
| BARLIER-SETTI Anne | DELAPORTE Emmanuel | KARSENTY Gilles |
| BARTHET Marc | <i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i> | <i>KERBAUL François Détachement</i> |
| BARTOLI Christophe | DENIS Danièle | KRAHN Martin |
| BARTOLI Jean-Michel | DISDIER Patrick | LAFFORGUE Pierre |
| BARTOLI Michel | DODDOLI Christophe | LAGIER Jean-Christophe |
| BARTOLOMEI Fabrice | DRANCOURT Michel | LAMBAUDIE Eric |
| BASTIDE Cyrille | DUBUS Jean-Christophe | LANÇON Christophe |
| BENSOUSSAN Laurent | DUFFAUD Florence | LA SCOLA Bernard |
| BERBIS Philippe | DUFOUR Henry | LAUNAY Franck |
| BERDAH Stéphane | DURAND Jean-Marc | LAVIEILLE Jean-Pierre |
| <i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i> | DUSSOL Bertrand | LE CORROLLER Thomas |
| BEROUD Christophe | EBBO Mikaël | LECHEVALLIER Eric |
| BERTUCCI François | EUSEBIO Alexandre | LEGRE Régis |
| BLAISE Didier | FAKHRY Nicolas | LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale |
| BLIN Olivier | <i>FAUGERE Gérard Surnombre</i> | LEONE Marc |
| BLONDEL Benjamin | FELICIAN Olivier | LEONETTI Georges |
| BONIN/GUILLAUME Sylvie | FENOLLAR Florence | LEPIDI Hubert |
| BONELLO Laurent | FIGARELLA/BRANGER Dominique | LEVY Nicolas |
| BONNET Jean-Louis | FLECHER Xavier | MACE Loïc |
| <i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i> | FOURNIER Pierre-Edouard | MAGNAN Pierre-Edouard |
| <i>BOUBLI Léon Surnombre</i> | FRANCESCHI Frédéric | MANCINI Julien |
| BOUFI Mourad | FUENTES Stéphane | <i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i> |
| BOYER Laurent | GABERT Jean | MEGE Jean-Louis |
| BREGEON Fabienne | GABORIT Bénédicte | MERROT Thierry |
| BRETELLE Florence | GAINNIER Marc | METZLER/GUILLEMAIN Catherine |
| BROUQUI Philippe | GARCIA Stéphane | MEYER/DUTOUR Anne |
| BRUDER Nicolas | GARIBOLDI Vlad | MICCALEF/ROLL Joëlle |
| BRUE Thierry | GAUDART Jean | MICHEL Fabrice |
| BRUNET Philippe | GAUDY-MARQUESTE Caroline | MICHEL Gérard |
| BURTEY Stéphane | GENTILE Stéphanie | MICHEL Justin |
| CARCOPINO-TUSOLI Xavier | GERBEAUX Patrick | MICHELET Pierre |
| CASANOVA Dominique | GEROLAMI/SANTANDREA René | MILH Mathieu |
| CASTINETTI Frédéric | GILBERT/ALESSI Marie-Christine | MILLION Matthieu |
| CECCALDI Mathieu | GIORGI Roch | MOAL Valérie |
| CHAGNAUD Christophe | GIOVANNI Antoine | MORANGE Pierre-Emmanuel |
| CHAMBOST Hervé | GIRARD Nadine | MOULIN Guy |
| CHAMPSAUR Pierre | GIRAUD/CHABROL Brigitte | MOUTARDIER Vincent |
| CHANEZ Pascal | GONCALVES Anthony | <i>MUNDLER Olivier Surnombre</i> |
| CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle | GRANEL/REY Brigitte | NAUDIN Jean |
| CHARREL Rémi | GRANVAL Philippe | NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier |
| CHAUMOITRE Kathia | GREILLIER Laurent | NICOLLAS Richard |
| CHIARONI Jacques | GRIMAUD Jean-Charles | OLIVE Daniel |
| CHINOT Olivier | GROB Jean-Jacques | OUAFIK L'Houcine |
| | | OVAERT-REGGIO Caroline |

| | | |
|---|--------------------------------|----------------------------|
| PAGANELLI Franck | ROCH Antoine | TREBUCHON-DA FONSECA Agnès |
| PANUEL Michel | ROCHWERGER Richard | TRIGLIA Jean-Michel |
| PAPAZIAN Laurent | ROLL Patrice | TROPIANO Patrick |
| PAROLA Philippe | ROSSI Dominique | TSIMARATOS Michel |
| <i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i> | ROSSI Pascal | TURRINI Olivier |
| PELISSIER-ALICOT Anne-Laure | ROUDIER Jean | VALERO René |
| PELLETIER Jean | SALAS Sébastien | VAROQUAUX Arthur Damien |
| PERRIN Jeanne | <i>SAMBUC Roland Surnombre</i> | VELLY Lionel |
| PETIT Philippe | SARLES Jacques | VEY Norbert |
| PHAM Thao | SARLES/PHILIP Nicole | VIDAL Vincent |
| PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique | SARLON-BARTOLI Gabrielle | VIENS Patrice |
| PIQUET Philippe | SCAVARDA Didier | VILLANI Patrick |
| PIRRO Nicolas | SCHLEINITZ Nicolas | VITON Jean-Michel |
| POINSO François | SEBAG Frédéric | VITTON Véronique |
| RACCAH Denis | SEITZ Jean-François | VIEHWEGER Heide Elke |
| RANQUE Stéphane | SIELEZNEFF Igor | VIVIER Eric |
| RAOULT Didier | SIMON Nicolas | XERRI Luc |
| REGIS Jean | STEIN Andréas | |
| REYNAUD/GAUBERT Martine | TAIEB David | |
| REYNAUD Rachel | THIRION Xavier | |
| RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth | THOMAS Pascal | |
| ROCHE Pierre-Hugues | THUNY Franck | |

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

| | | |
|--|------------------------------------|---------------------------------------|
| AHERFI Sarah | DEVILLIER Raynier | LOOSVELD Marie |
| ANGELAKIS Emmanouïl (<i>disponibilité</i>) | DUBOURG Grégory | MAAROUF Adil |
| ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>) | DUCONSEIL Pauline | MACAGNO Nicolas |
| BARTHELEMY Pierre | DUFOUR Jean-Charles | MAUES DE PAULA André |
| BEGE Thierry | ELDIN Carole | MOTTOLA GHIGO Giovanna |
| BELIARD Sophie | FABRE Alexandre | NGUYEN PHONG Karine |
| BENYAMINE Audrey | FAURE Alice | NINOVE Laetitia |
| BERGE-LEFRANC Jean-Louis | FOLETTI Jean-Marc | NOUGAIREDE Antoine |
| BERTRAND Baptiste | FOUILLOUX Virginie | OLLIVIER Matthieu |
| BEYER-BERJOT Laura | FRANKEL Diane | PAULMYER/LACROIX Odile |
| BIRNBAUM David | FROMNOT Julien | PESENTI Sébastien |
| BONINI Francesca | GASTALDI Marguerite | RADULESCO Thomas |
| BOUCRAUT Joseph | GELSI/BOYER Véronique | RESSEGUIER Noémie |
| BOULAMERY Audrey | GIUSIANO Bernard | ROBERT Philippe |
| BOULLU/CIOCCA Sandrine | GIUSIANO COURCAMBECK Sophie | ROMANET Pauline |
| BOUSSEN Salah Michel | GONZALEZ Jean-Michel | SABATIER Renaud |
| BUFFAT Christophe | GOURIET Frédérique | SARI-MINODIER Irène |
| CAMILLERI Serge | GRAILLON Thomas | SAVEANU Alexandru |
| CARRON Romain | GUERIN Carole | <i>SECQ Véronique (disponibilité)</i> |
| CASSAGNE Carole | GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné | STELLMANN Jan-Patrick |
| CERMOLACCE Michel | GUIDON Catherine | SUCHON Pierre |
| CHAUDET Hervé | GUIVARCH Jokthan | TABOURET Emeline |
| CHRETIEN Anne-Sophie | HAUTIER/KRAHN Aurélie | TOGA Caroline |
| COZE Carole | HRAIECH Sami | TOGA Isabelle |
| CUNY Thomas | KASPI-PEZZOLI Elise | TOMASINI Pascale |
| <i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i> | L'OLLIVIER Coralie | TOSELLO Barthélémy |
| DALES Jean-Philippe | LABIT-BOUVIER Corinne | TROUSSE Delphine |
| DAUMAS Aurélie | LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina | TUCHTAN-TORRENTS Lucile |
| DEGEORGES/VITTE Joëlle | <i>LAGIER Aude (disponibilité)</i> | VELY Frédéric |
| DELLIAUX Stéphane | LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude | VION-DURY Jean |
| DESPLAT/JEGO Sophie | LEVY/MOZZICONACCI Annie | ZATTARA/CANNONI Hélène |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

| | | |
|------------------------------|------------------------------|----------------|
| ABU ZAINEH Mohammad | DEGIOANNI/SALLE Anna | POUGET Benoît |
| BARBACARU/PERLES T. A. | DESNUES Benoît | RUEL Jérôme |
| BERLAND/BENHAIM Caroline | MARANINCHI Marie | THOLLON Lionel |
| BOUCAULT/GARROUSTE Françoise | MERHEJ/CHAUVEAU Vicky | THIRION Sylvie |
| BOYER Sylvie | MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte | VERNA Emeline |
| COLSON Sébastien | POGGI Marjorie | |

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

| |
|---|
| BARGIER Jacques |
| BONNET Pierre-André CALVET-MONTREDON Céline |
| JANCZEWSKI Aurélie |
| NUSSILI Nicolas |
| ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle |
| THIERY Didier (nomination au 01/10/2019) |

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

| |
|---------------------------|
| BOURRIQUEN Maryline |
| EVANS-VIALLAT Catherine |
| LUCAS Guillaume |
| MATHIEU Marion |
| MAYENS-RODRIGUES Sandrine |
| MELLINAS Marie |
| REVIS Joana |
| ROMAN Christophe |
| TRINQUET Laure |

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
DELPERO Jean-Robert (PU-PH) Surnombre
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*
 FLECHER Xavier (PU PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) Retraite au 25/11/2019
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)
 BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héliène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)
 ELDIN Carole (MCU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303**MEDECINE D'URGENCE 4805**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

NEPHROLOGIE 5203

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) (nomination au 01/10/2019)

BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

NEUROLOGIE 4901**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
 FELICIAN Olivier (PU-PH)
 PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)
 GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)
 CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)
 MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 OVAERT Caroline (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANÇON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001**UROLOGIE 5204**

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

Table des matières

| | | |
|-------|---|-----|
| I. | Introduction | 2 |
| II. | Histoire du pansement..... | 5 |
| III. | La physiologie de la cicatrisation..... | 15 |
| IV. | Les paramètres physiques environnementaux | 24 |
| V. | Les plaies chroniques ou complexes et leur prise en charge à l'heure actuelle | 30 |
| VI. | La Thérapie des Plaies en Environnement Contrôlé (WEC™ Therapy)..... | 74 |
| VII. | Cas cliniques | 83 |
| VIII. | Discussion..... | 92 |
| IX. | Conclusion | 107 |
| X. | Annexe | 108 |
| XI. | Bibliographie | 140 |

I. Introduction

Depuis 4000 ans les hommes pansent les plaies en y appliquant diverses substances dans l'objectif d'en accélérer la cicatrisation. Les premiers écrits décrivant ces procédés révèlent l'utilisation de cataplasmes de plantes et des charpies, ces procédés vont peu évoluer pendant des millénaires et relèvent principalement de la tradition tout en laissant une part mystique dans la guérison. C'est avec l'avènement de la médecine finalement érigée en véritable science au 18ème siècle que la réflexion et l'adaptation des protocoles de soins entrent en jeu. Puis durant la deuxième moitié du 20ème siècle, la compréhension et la diffusion de la physiologie de la cicatrisation et de ses mécanismes moléculaires couplées à l'industrialisation pharmaceutique fait entrer la prise en charge de la plaie et la confection des pansements dans une nouvelle ère.

Les plaies chroniques représentent aujourd'hui un enjeu de santé publique en raison de leur coût socio-économique et des multiples acteurs médicaux et paramédicaux qu'elles impliquent.(1) Environ 1% de la population européenne en est victime et la prise en charge de ces lésions représente 2% du budget de la santé en Europe.(2)

Nous assistons ainsi depuis quelques années à l'émergence de centres spécialisés dans la prise en charge de ces pathologies complexes. (3)

La cicatrisation cutanée nécessite une séquence d'événements cellulaires et moléculaires parfaitement coordonnés mettant en jeu de nombreux processus comme la prolifération, la différenciation, la migration cellulaire et la synthèse de nombreuses macromolécules de la matrice extra-cellulaire.(4) Elle implique différents types cellulaires avec, notamment, les cellules épidermiques et les cellules mésenchymateuses. Ces deux populations cellulaires essentielles dans le procédé de

la cicatrisation sont modulées par divers acteurs tels que les plaquettes accompagnées de leurs facteurs de croissance (PDGF, TGF β , IGF1, EGF, TGF α) et les cellules de l'inflammation (PNN, macrophages, lymphocytes) régulées par les cytokines et les protéines inflammatoires (protéinases).

La cicatrisation normale se déroule en trois étapes : la phase vasculaire et inflammatoire, la phase proliférative et, enfin, la phase de remodelage. Une plaie chronique se trouve piégée en stagnation dans une de ces phases, très classiquement : la phase inflammatoire.

Le déroulement des étapes de la cicatrisation physiologique peut être influencé par des paramètres physiques tels que la température, l'hygrométrie, la composition des gaz et en particulier la teneur en oxygène ainsi que sa pression, le pH et la lumière. Ces paramètres extrinsèques à la plaie ont une influence majeure sur la cicatrisation et l'infection. Ainsi, à chacune des phases de la cicatrisation correspond un état optimal de l'atmosphère environnante de la plaie.

Le contrôle de ces facteurs extrinsèques impose une isolation de la plaie. Déjà, dans les années 1970, Burgess(5), Redhead(6) et Kaufman (7) avaient évoqué le principe d'un isolateur, permettant un « traitement par environnement contrôlé » et de « chambres microclimatiques ». D'abord utilisés chez les animaux, pour évaluer l'intérêt des facteurs environnants dans la cicatrisation cutanée, ces isolateurs ont ensuite été utilisés en pratique clinique dans le traitement des œdèmes et des plaies des membres.

Plusieurs innovations ont vu le jour par la suite. Durant les années 1980, l'industrie pharmaceutique prend son essor et développe des pansements modernes, se penchant notamment sur l'hygrométrie, reprenant les travaux de Winter initiés en

1962, qui développa le concept de « Moist Wound Environment » en développant des interfaces semi-occlusives et absorbantes.(8)

En 1995, la Thérapie par pression négative (TPN) marque le seul tournant médico-industriel dans la prise en charge des plaies depuis ces vingt dernières années.(9)

De manière concomitante, à Marseille, dans notre équipe, le Pr Magalon met au point le pansement « bulle », maintenant la plaie dans un environnement stérile, la protégeant ainsi des germes venant du milieu extérieur.(10)

Depuis, les réelles innovations cliniques sont rares malgré les avancées importantes observées depuis le début des années 2000 avec l'arrivée de la thérapie cellulaire et de la thérapie physique avec notamment la « Topical Oxygen Therapy ».(11) (12)

Toutes ces innovations reprennent partiellement le concept de contrôle de l'environnement de la plaie qui peut être défini par le terme WEC Therapy : « *Wound Environment Control* ».

Ainsi, dans un premier temps, après avoir brièvement repris l'histoire du pansement à travers les âges, nous rappellerons les grands principes physiologiques de la cicatrisation à l'échelle moléculaire afin d'en identifier les différents acteurs puis nous détaillerons l'impact des paramètres physiques environnementaux sur les étapes clés de celle-ci. Nous exposerons ensuite les grandes étiologies des plaies chroniques dans l'objectif d'en identifier les défaillances moléculaires compromettant la cicatrisation et nous détaillerons les nombreux moyens à disposition dans l'arsenal thérapeutique actuel afin de les traiter.

Dans une seconde partie, nous introduirons la théorie du WEC et proposerons une place pour cette notion nouvelle dans la prise en charge des plaies complexes en présentant un dispositif médical innovant répondant à ces impératifs : le VistaCare®. Enfin, l'analyse intermédiaire de l'étude de ce dispositif détaillera les résultats que nous avons obtenus après avoir traité 10 patients à l'aide de celui-ci et nous vous présenterons des cas cliniques afin d'en illustrer son utilisation et son efficacité.

II. Histoire du pansement

L'histoire du pansement est longue de plus de 4 millénaires, le pansement a évolué avec les guerres, l'essor de la chirurgie et l'industrialisation pharmaceutique en se superposant à la mutation conceptuelle et idéologique de la médecine. Les grands noms de nos plus illustres anciens se succèdent au fil de l'évolution des techniques et des pratiques. Ainsi, des Egyptiens à Auguste Lumière en passant par Hippocrate et Ambroise Paré, l'histoire du pansement suit l'histoire des Hommes. Très visuel par définition, l'art de panser et d'observer les plaies a donné lieu aux premières études comparatives scientifiques permettant l'adaptation des pratiques aux constats reproductibles et objectifs. La science du pansement a été une étape majeure dans la pensée scientifique en dévoilant de manière insoupçonnée les prémices de l'*evidence based medicine* sans pour autant parvenir à se défaire totalement des carcans religieux ou dogmatiques des différentes époques. C'est après la 1^{ère} guerre mondiale que les pratiques se sont véritablement uniformisées avec l'arrivée de la photographie médicale et la multiplication des communications scientifiques.

1. Le soin des plaies en Egypte antique : sutures, interfaces et bandages

Les Egyptiens étaient capables de réaliser une suture, un pansement clos et d'appliquer une interface en fonction du stade de la plaie lorsque celle-ci était laissée en cicatrisation dirigée. Ainsi, les premiers jours, de la viande fraîche servait de cataplasme apaisant puis celle-ci était ensuite remplacée par du miel qui, grâce à son pH acide (3-4) était utilisé, à juste titre, comme un puissant antiseptique, lorsque l'évolution se faisait vers l'inflammation, ou simplement de la cire d'abeille, plus neutre et adaptée à une plaie non inflammatoire, afin d'éviter l'adhérence des bandelettes de lin appliquées en guise de bandage, particulièrement bien conçus du fait de la tradition de momification(13). Ces observations ont été retrouvées dans le papyrus d'Edwin Smith, traité médical très complet évalué à 1500 avant J.-C, 48 techniques chirurgicales y sont répertoriées, la première apparition historique de la suture y est retrouvée.(14)

La suture disparaît ensuite des traités hippocratiques 1000 ans plus tard mais deux nouveaux concepts sont introduits par Hippocrate qui fera office de référence pendant deux millénaires : l'utilisation de l'eau de mer pour nettoyer les plaies, précédant ainsi le sérum physiologique, et l'idée de l'avivement de la plaie qui doit être irriguée par du sang pour pouvoir cicatriser.

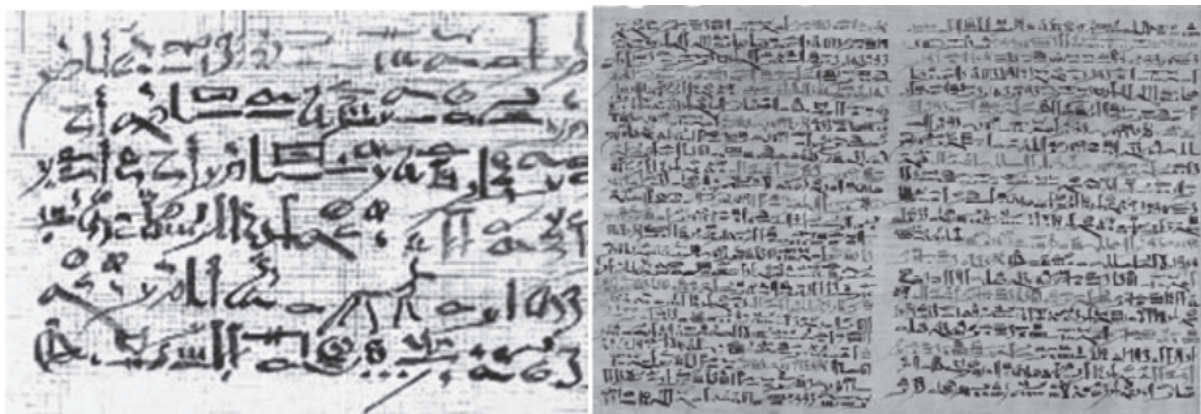


Figure 1: les papyrus d'Edwin Smith

2. Hippocrate et sa théorie erronée de la suppuration, persistant à travers les siècles

Avec l'omission de la technique de la suture, Hippocrate formule une seconde erreur qui restera prégnante pendant des siècles : la « suppuration » est identifiée comme un procédé normal et souhaité, favorisant la cicatrisation, il faut donc l'entretenir sans appliquer d'agent irritant. Il préconise l'application de divers mélanges de plantes bouillies en interface, associée à un régime alimentaire strict, interdisant la viande et le vin ainsi que l'immobilisation du membre concerné (15).

Ses enseignements seront ensuite repris sous l'empire byzantin et les travaux d'Avicennes avec l'avènement de la médecine arabe, nouvelle référence alors que la science occidentale marque un long coup d'arrêt pendant l'obscurantisme Moyenâgeux.

Il faut attendre les premières universités de médecine italienne à Bologne et Salerne pour qu'un clivage avec les principes hippocratiques apparaisse. L'initiative de Theodoricus, évêque de Cervia (1205-1320) et de Henri de Mondeville (1260-1320) est d'aller à l'encontre de la théorie de la suppuration. Il en ressort trois nouveaux principes : Si une plaie est simple, la nature tend à la faire cicatriser spontanément, il n'est pas nécessaire d'employer des cataplasmes herbacés, un régime ou une saignée(16,17). Si une interface doit être utilisée, c'est pour éviter la suppuration, et celle-ci doit être alcoolisée, par du vin chaud à l'époque. Enfin, la suture refait son apparition, celle-ci doit être encadrée par un pansement antiseptique et réalisée suffisamment tôt pour ne pas exposer la plaie à l'air trop longtemps. Theodoricus s'intéresse au traitement des plaies chroniques et traite les ulcères simplement avec de l'eau de mer pour réaliser la détersion et les assécher. Cependant, les découvertes majeures de ces deux chirurgiens n'ont pas l'écho mérité et les principes hippocratiques persistent pendant encore plusieurs siècles.

3. Les plaies par armes à feu : nouvelles blessures, nouvelles prises en charge

En 1460, on relève dans la littérature médicale le premier rapport de blessure par arme à feu, le case report est l'œuvre d'un chirurgien allemand Heinrich von Pfohlsprundt. Les chirurgiens pensent alors qu'il existe un poison qui se répand dans la plaie à la suite d'une blessure par balle, empêchant la cicatrisation. Afin d'éradiquer ce supposé agent toxique, ils entreprennent alors d'appliquer de l'huile bouillante sur les plaies fraîches (18). Ce procédé sera poursuivi pendant 200 ans, jusqu'à l'avènement d'Ambroise Paré (1509-1590).

Sur le champ de bataille, le chirurgien royal traite alors lui aussi les plaies de la même manière et il va se rendre compte de son erreur en réalisant malgré lui une étude comparative entre deux groupes : alors qu'il panse les blessures à la chaîne sur le champ de bataille, il tombe en panne de matériel et poursuit ses soins en changeant le protocole, l'huile bouillante et la mélasse étant remplacées par de l'eau de rose, du jaune d'œuf et de la térébenthine offrant des propriétés antiseptiques encore méconnues.

Le lendemain il observe une différence notable entre les deux groupes : le premier, traité par la méthode orthodoxe, exprime une douleur intense alors que les patients traités par la mixture improvisée sont confortables et présentent des plaies ayant un aspect plus satisfaisant.

Il abandonne alors l'ancienne technique et change de pratique en s'adaptant à son observation. Cependant, ses célèbres paroles « Je le pensais, Dieu le guérit » mettent en exergue l'humilité du médecin mais surtout la place encore prépondérante de l'Église, inhibant la véritable réflexion scientifique qui permettrait de trouver une raison à ces constats(19).

Par la suite, à partir du 18^{ème} siècle, la médecine devient une science et se penche sur la physiologie. Puis, John Hunter remet au goût du jour les théories de De Mondeville et Theodoricus : laisser faire la nature lorsque les plaies sont banales. Il reconnaît que les plaies « suppurantes », qu'il décrit comme un processus pathologique, le deviennent après une exposition prolongée à l'air et que cet état inflammatoire est aggravé par la présence de matériel externe, des fils de suture notamment.

Il reprend notamment les travaux réalisés un siècle auparavant par Cesaris Magati, partisan du laisser-faire naturel dans la prise en charge des plaies en élaborant sa théorie : « *De rara medicatione vulnerum, seu de vulneribus raro tractandis* » (traduisible par « Le soin parcimonieux des plaies ou les plaies qu'il faut rarement traiter. »). Magati déclare alors que les plaies cicatrisent plus rapidement lorsqu'elles sont prises en charge par un chirurgien passif et peu interventionniste. Pour appuyer sa théorie il se base sur son expérience personnelle ainsi que celle de ses confrères de Rome qu'il a d'abord observés avant de prendre en charge des plaies. Ainsi, il rapporte que son idée lui est venue alors qu'il réalisait un pansement laborieux sur un ulcère de jambe d'une jeune fille une à deux fois par jour sans observer d'amélioration. Par paresse et dépit, il change le rythme de réfection du pansement qu'il ne réalise que tous les deux puis tous les trois jours et c'est alors que la plaie finit par cicatriser, son expérience positive se réitère ensuite très fréquemment. Dans son ouvrage, il précise ensuite : « C'est la nature et non le médecin avec ses médicaments qui soigne la plaie, car c'est la nature qui draine le pus, régénère la peau, répare les fractures, forme et résorbe les sécrétions », puis : « En gardant la plaie couverte et quiescente, la sécrétion est minimale, le danger du saignement disparaît et il n'y a pas de douleur ».

Magati incarne de plus une véritable pensée scientifique méthodique, inédite à l'époque. Dans son écrit : *De rara medicatione vulnerum*, on trouve : « Quand une doctrine est opposée à une observation et qu'il y a un contraste entre les deux, il est conseillé de suivre l'observation ». Ainsi, en 1616 lorsque son traité est édité, il donne naissance aux prémices de l'*evidence based medicine* moderne et pose les fondements de cette nouvelle méthode en appliquant celle-ci à la cicatrisation(20).

4. Identification des micro-organismes : éviction de l'air et antiseptiques

La deuxième moitié du 19ème siècle, avec la célèbre étude comparative du gynécologue Viennois Semmelweiss (1818-1865) sur la transmission des germes et la généralisation du microscope, marque un tournant dans la prise en charge des plaies, les pansements se développant parallèlement à la généralisation de l'asepsie. Pirigoff (1810-1881), chirurgien russe exerçant lors de la guerre de Crimée entre 1853 et 1855 note que la surinfection d'une plaie survient presque exclusivement chez un malade hospitalisé, les lésions occasionnant moins de décès lorsque les blessés étaient pris en charge à domicile. Il entreprend alors d'isoler les malades lorsqu'ils présentent des plaies infectées et interdit les éponges nécessaires au soins locaux, passées successivement d'une plaie à une autre. Il préconise plutôt la déterision au jet d'eau. (21)

La découverte de Pasteur est révolutionnaire : non seulement il identifie les bactéries, mais il est aussi capable d'établir qu'elles sont transportées de manière aérienne ou manuportée, qu'elles adhèrent aux corps solides vivants, qu'elles se multiplient en milieu chaud et humide et que celles-ci sont destructibles par la chaleur

(stérilisation) ou filtrables par du coton ou de la laine à maillage fin (pansement hermétique).

Lister (1827-1912), un chirurgien britannique, transpose en 1867 les trouvailles du chimiste français sur les plaies et développe un antiseptique à base d'acide carbolique, un élément organique de la famille des phénols, qu'il applique directement sur toutes les plaies rapidement après le traumatisme initial en guise de prophylaxie ou bien sur les plaies infectées dans l'optique d'éradiquer les micro-organismes responsables de l'inflammation. Il utilise la même solution pour laver ses instruments ainsi que ses mains, il néglige cependant le procédé de stérilisation par la chaleur. (22) Avec son nouvel antiseptique, il divise par deux la mortalité post opératoire dans son service de chirurgie.

Sa découverte n'aura pas l'écho mérité en Europe mais un industriel américain, en quête de l'idée qui le rendra riche et célèbre, est attentif aux trouvailles du britannique : Robert Wood Johnson. Avec ses deux frères James et Edwards, il dirige la petite entreprise pharmaceutique Johnson & Johnson qui peine à se faire un nom. En 1876 Robert Johnson assiste à une conférence de Lister, venu détailler les résultats de ses travaux sur le sol américain, présentant ainsi son concept nouveau de l'asepsie péri-opératoire. L'industriel est séduit par cette théorie et saisit l'occasion ; la charpie utilisée depuis deux millénaires disparaît au profit de bandages à usage unique, stériles, composés de coton cardé pour ses propriétés hydrophobes absorbantes et d'un maillage étroit protégeant la plaie du milieu extérieur. Johnson & Johnson vend les premières compresses stériles en 1886, cette société emploie 14 personnes dans le New Jersey. En 2019 l'entreprise compte 180 000 employés dans 60 pays et dégage 18 Mds \$ de chiffre d'affaires.

Durant la 1ère guerre mondiale, la complexité des nouvelles blessures de guerre mène à de nouvelles découvertes avec notamment la prise en charge institutionnalisée des Gueules Cassées faisant réaliser d'énormes progrès au domaine de la chirurgie réparatrice.

Sir Almroth Wright et Alexander Fleming remarquent que l'application de l'antiseptique à base d'acide carbolique de Lister n'est pas capable d'éradiquer l'infection d'une plaie et que son caractère corrosif est d'autant plus néfaste que la plaie est inflammatoire, la solution étant trop agressive au contact de tissus pathologiques et de toute façon inefficace en présence d'exsudat. Wright tente alors une approche plus physiologique et entreprend d'irriguer les plaies infectées par de grandes quantités de sérum salé stérile hypertonique. Cette méthode rencontre un franc succès et, de manière concomitante, Alexis Carrel, un chirurgien français tente d'élaborer une solution antiseptique n'endommageant pas les tissus : en collaborant avec Henry Drysdale Dakin, un chimiste britannique, ils mettent au point la solution de Carrel-Dakin en 1914. Cette nouvelle solution bénéficie de la notoriété d'Alexis Carrel, qui a reçu le prix Nobel de médecine deux ans auparavant « en reconnaissance de ses travaux sur la suture vasculaire et la transplantation de cellules sanguines et d'organes ». En effet, le chirurgien vasculaire a publié de nombreux articles ; pionnier dans le domaine des anastomoses vasculaires, il réalisa la première auto-transplantation de rein chez le chien ainsi que le premier pontage cardiaque en 1910. (23) (24) Mais Carrel est aussi un personnage politique et si la solution qu'il mise au point ne porte plus aujourd'hui son nom c'est parce que l'industrie a préféré effacer les traces de sa contribution. En effet, en 1914, fort de sa notoriété scientifique planétaire, il se lie d'amitié avec Philippe Pétain, et, tout en poursuivant ses recherches médicales, il se transforme en militant

eugéniste, justifiant l'euthanasie pure et simple des enfants handicapés. En 1940 il adhère au Parti Populaire Français de Jacques Doriot, un parti fasciste.

Une découverte majeure va voir le jour pendant la seconde guerre mondiale : la théorie du parage, portée par Charles et Milligan, tout particulièrement appliquée aux plaies par arme à feu. L'excision systématique des tissus endommagés permet un meilleur drainage, une diminution drastique du taux d'infection ainsi qu'une cicatrisation plus rapide, le parage devant être éventuellement répété.

5. Le « Pansement traitement » industrialisé

Alors qu'à la fin de la guerre les grands principes de la prise en charge aiguë des plaies traumatiques lourdes semblent acquis, un dernier dogme doit être combattu : les médecins ont toujours pensé qu'une plaie sèche cicatrisait mieux. C'est un acteur inattendu qui va être au premier plan pour remettre en cause cette théorie erronée : Auguste Lumière.

Avec son frère Louis, il a déjà présenté le 28 décembre 1895 le 1^{er} film de l'histoire et, le co-inventeur du cinéma, déjà mondialement reconnu, se tourne par la suite vers la médecine pour y consacrer le reste de sa vie, aidé par son ami Léon Bérard, à Lyon, dès 1914.

Très préoccupé par la souffrance mentale et surtout physique des blessés de guerre, il constate avec effarement les cris de douleur dans les salles de soin lors des réfections de pansement sec ainsi que l'odeur qui s'en dégage. Ainsi, le 15 avril 1915 il présente son « pansement traitement » : pansement semi-occlusif constitué de tulle à mailles de 2mm et non adhérent, imprégné de vaseline, de baume du Pérou et d'huile de foie de flétan. Le tulle est disposé dans une boîte en métal et stérilisé à l'autoclave.

Il conçoit la réfection du pansement telle qu'elle est encore pratiquée de nos jours : antiseptie (si nécessaire) avec un mélange d'iode et d'alcool finement appliqué, mise en place de façon stérile du tulle gras puis fermeture par un bandage stérile lui aussi. Le « Tulle Lumière » rencontre un succès mondial, Auguste Lumière en organise l'élaboration en usine et la commercialisation. La gamme s'élargit avec le corticotulle et l'antibiotulle.

Libéré des carcans religieux, en écho à la formule d'Ambroise Paré, Auguste Lumière s'approprie la « Sainte trinité » : eau du robinet, savon de Marseille et tulle gras. Pour prouver sa théorie il réalise une étude prospective interventionnelle sur des blessés de guerre et publie en 1922 « les lois de la cicatrisation des plaies cutanées ». Il détermine les règles d'un bon pansement : celui-ci doit être changé tous les jours puis un jour sur deux, l'emploi du tulle lumière permettant de réduire de 30% la durée de cicatrisation, et rappelle que l'utilisation d'un antiseptique ne doit pas être systématique⁽²⁵⁾, ⁽²⁶⁾.

Par la suite, l'essor pharmaceutique dans ce domaine a connu un temps d'arrêt de plusieurs décennies, la priorité étant donnée à la compréhension des mécanismes physiologiques de la cicatrisation. Une fois ceux-ci maîtrisés, l'industrie du pansement a multiplié les nouveautés comme nous le verrons par la suite.

III. La physiologie de la cicatrisation.

1. La phase vasculaire et inflammatoire

Le but de cette phase est de mettre fin au processus hémorragique, d'éradiquer les agents pathogènes nuisibles ainsi que les corps étrangers et de circonscrire le phénomène cicatriciel à une zone donnée. Elle s'initie lors du traumatisme et prend fin en 4 à 6 jours.

Lors d'une effraction cutanée, après l'hémorragie initiale stoppée par la vasoconstriction et l'activation des facteurs de la coagulation, une croûte fibrineuse se forme, croûte constituée de collagène, plaquettes, thrombine, fibronectine et fibrinogène. Le clou plaquettaire permet le recrutement des cellules de l'inflammation, cytokines et facteurs de croissance notamment. L'extravasation sanguine, favorisée par la vasodilatation accrue une fois l'inflammation initiée, amène au niveau de la plaie des polynucléaires, monocytes, fibroblastes et des macrophages. Leur intégration au processus cicatriciel local est favorisée par le clou plaquettaire servant alors de matrice.

a. Le rôle des plaquettes

Les plaquettes activées s'agrègent et vont adhérer à différentes molécules dont la fibronectine. Elles entraînent une activation de la coagulation qui s'accompagne de la libération des cytokines qui vont induire les processus cellulaires initiaux de la cicatrisation, permettant, en particulier, la transformation des monocytes en macrophages.

Ainsi, les plaquettes piégées dans le thrombus relâchent :

- La fibrine permettant la coagulation, le chimiotaxisme et l'adhésion des cellules migrantes.
- Les effecteurs du complément initiant ainsi l'activité antimicrobienne et favorisant le chimiotaxisme.
- La fibronectine, formant une matrice précoce et fournissant les ligands nécessaires à l'agrégation plaquettaire.
- Le thromboxane A2 via COX-1 permettant la vasoconstriction nécessaire à l'hémostase, l'agrégation plaquettaire et le chimiotaxisme.
- La sérotonine, induisant une perméabilité vasculaire et recrutant les neutrophiles.
- Le facteur IV plaquettaire, chimiotactique pour les fibroblastes et les monocytes, inhibant les collagénases.
- Secondairement, une heure après l'initiation du processus, la voie enzymatique endothéliale COX-2 est activée afin de synthétiser les prostaglandines, causant vasodilatation et désagrégation plaquettaire ainsi que les leucotriènes augmentant la perméabilité vasculaire, le chimiotaxisme et l'adhésion des leucocytes ainsi que leur diapédèse vers le site lésionnel, initiant la phase véritablement inflammatoire.

De manière concomitante, les plaquettes libèrent leurs granules contenant de nombreux facteurs de croissance :

- *Facteur de croissance plaquettaire (platelet derived growth factor PDGF)*

Il est chimiotactique pour les macrophages et les fibroblastes, mitogène pour les fibroblastes et les cellules endothéliales. Il stimule la synthèse de collagène et participe

au remodelage de la matrice extra- cellulaire néosynthétisée, via la stimulation de collagénases.

- *Facteur de croissance transformant β (transforming growth factors TGF β)*

Le facteur transformant β est une protéine produite par les plaquettes mais aussi par de nombreux types cellulaires, dont plusieurs sont impliqués dans la cicatrisation cutanée (macrophages, fibroblastes, lymphocytes, cellules, endothéliales, kératinocytes). Principalement, il stimulation la prolifération des fibroblastes et des cellules endothéliales ainsi que la synthèse de la matrice extracellulaire

- *Facteur de croissance insuline-like (insuline-like growth factor : IGF-1).*

Puissant chimiotactique pour les cellules endothéliales vasculaires, il joue un rôle important dans l'angiogenèse associée à la réparation cutanée. Il a une action mitogène pour les fibroblastes et les cellules épithéliales.

- *Facteur de croissance épidermique (epidermal growth factor : EGF)*

Le facteur épidermique est mitogène pour la plupart des cellules épithéliales, dont les kératinocytes, mais également pour les fibroblastes et les cellules endothéliales.

- *Facteur de croissance transformant α (transforming growth factor : TGF α)*

Le facteur de croissance transformant α est produit par des macrophages, par les polynucléaires éosinophiles et les kératinocytes.

b. Les cellules inflammatoires

- *Les polynucléaires neutrophiles (PNN)*

Recrutés par IL-1, TNF α , TGF et PF4 et voyant leur progression facilitée par la vasodilatation provoquée par l'inflammation et les prostaglandines, ce sont les premières cellules immunitaires à arriver sur le site lésionnel avec un pic de concentration à la 24^{ème} heure. Ils adhèrent à l'endothélium à proximité de la plaie en se liant à leurs sélectines, c'est la margination. Ils s'extraient ensuite du capillaire par le procédé de diapédèse puis se lient à la matrice extracellulaire par l'intermédiaire de leurs récepteurs à intégrines.

Présents dès la 6^{ème} heure, ils ont un rôle anti-infectieux et produisent plusieurs enzymes protéolytiques (élastases, collagénases, métalloprotéase), formant des radicaux libres permettant une activité bactéricide au niveau de la matrice extracellulaire lésée et envahie de micro-organismes extérieurs (détersion), ils sont aussi capables de phagocytose. (27) Les enzymes protéolytiques détruisent la matrice extracellulaire préexistante permettant la formation de la nouvelle, propice aux phénomènes inflammatoires et cicatrisants. Ils laissent rapidement la place aux macrophages. Ils ont un rôle accessoire, la cicatrisation pouvant se produire en leur absence.

- *Les macrophages*

Les monocytes préalablement recrutés se transforment en macrophages en 48h. Le macrophage est souvent désigné comme étant le « chef d'orchestre » de la cicatrisation.

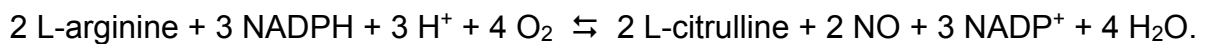
Ils finissent le travail initié par les neutrophiles en participant, eux aussi, au débridement cicatriciel par la production et la libération de protéases, d'élastases et

de collagénases et concluent la réponse inflammatoire en relâchant cytokines et facteurs de croissances.

Ils sont attirés vers la matrice extracellulaire par leurs chimioattractants relâchés par les plaquettes et le clou : TGFb, PDGF, PF4, IL-1.

Les cellules endothéliales synthétisent elle-même IL-1 stimulant les macrophages lors d'un rétrocontrôle positif, à produire leur propres chimioattractant. Ainsi, une fois recrutés, les macrophages relâchent PDGF, TNFa, IL-6, G-CSF et GM-CSF afin de recruter davantage de macrophages et de fibroblastes qui eux-mêmes élaborent IL-6, G-CSF et GM-CSF, formant ainsi une boucle activatrice. Les fibroblastes synthétisent IFN- γ , provoquant la transformation des monocytes, préalablement recrutés localement, en macrophages.

L'afflux local de IL-1 et TNFa active la voie iNOS : Oxyde Nitrique Synthase endothéliale qui est une oxydoréductase catalysant la réaction suivante :



Le monoxyde d'azote ainsi formé, en présence de protons (H^+) d'oxygène, a une action bactéricide, en particulier sur le staphylocoque aureus ainsi qu'une activité virostatique, il est un immunorégulateur essentiel. Cette réaction est facilitée en milieu acide (pour les ions H^+) et oxygéné (O_2).

IL-1 et TNFa induisent les métalloprotéinases (MMP) durant toute la cicatrisation. Les MMP permettent la détersion de la matrice extracellulaire et favorisent la migration cellulaire sur cette matrice. Ces protéinases spécifiques permettent en outre le remodelage de la matrice.

En synthétisant VEGF et FGF, les macrophages permettent l'initiation de l'angiogenèse, processus prépondérant de la phase proliférative.

Enfin, les macrophages phagocytent les neutrophiles apoptotiques, les débris cellulaires ainsi que les bactéries.

- *Les lymphocytes*

Les lymphocytes ont pour rôle de favoriser la prolifération fibroblastique, directement ou par l'intermédiaire des macrophages dont ils influencent l'activité.

2. La phase proliférative

Lorsque la détersion est achevée, le tissu de granulation va apparaître. Les boucles vasculaires hypodermiques vont proliférer et s'entourer de fibroblastes et de myofibroblastes pour créer une néo-substance fondamentale : le bourgeon.(28)

Cette phase se caractérise par la prolifération et la migration des différentes populations cellulaires de la peau notamment des fibroblastes, des cellules endothéliales et des kératinocytes. La réparation de la jonction dermo-épidermique s'effectuera de manière concomitante.

a. La réparation dermique

La migration fibroblastique s'effectue dès la 48^{ème} heure. Les fibroblastes produisent du collagène de type 2 et 3, des protéoglycanes, de la fibronectine et une collagénase. Ces phénomènes de migration et prolifération fibroblastique sont sous la dépendance des cytokines libérées par les différentes populations cellulaires, en particulier IL-1, TNF α , PDGF et FGF (fibroblast growth factor). Les fibroblastes recrutés produisent et sécrètent KGF (kératinocyte growth factor) 1 et 2 ainsi que IL-6 stimulant la migration kératinocytaire.

La néoangiogénèse est un phénomène indispensable à la cicatrisation. La migration des cellules endothéliales depuis les vaisseaux intacts vers la néo matrice extracellulaire nettoyée de ses débris inflammatoires est favorisée par VEGF, qui est principalement sécrété par les kératinocytes sains en périphérie de la lésion ainsi que par les macrophages, les fibroblastes et les plaquettes. L'hypoxie siégeant au site lésionnel active eNOS (endothelial nitric oxide synthase) permettant la production de monoxyde d'azote par les cellules endothéliales. Le NO stimule la production de VEGF, formant ainsi une boucle de rétrocontrôle positif. Il a aussi la propriété de favoriser la vasodilatation et de diminuer les effets cytotoxiques du syndrome « ischémie-reperfusion ».(29)

La contraction de la plaie est dû aux myofibroblastes, nombreux dans le tissu de granulation et dont le réseau d'actine est très développé. Les myofibroblastes sont des fibroblastes transformés par l'action de TGF β 1 sécrété par les macrophages. TGF β 1, dont le pic est entre le 7^{ème} et le 14^{ème} jour, permet à la néomatrice d'entrer en phase proliférante en favorisant la synthèse du collagène 1 par les fibroblastes, en diminuant la synthèse des MMP et favorisant la synthèse des inhibiteurs de MMP. Ces protéinases, nécessaires durant la phase inflammatoire de détersion afin de préserver la matrice des agressions microbienne et de la nettoyer de ses débris, sont, par la suite, régulées, voire inhibées afin de permettre le bourgeonnement en évitant ainsi une dégradation précoce de la fibronectine, des collagènes et des facteurs de croissance.(30)

La contraction est un phénomène majeur de la cicatrisation. Durant ce processus, la peau saine péri-lésionnelle est attirée vers la plaie, la recouvrant partiellement. Ainsi, ce processus a une résultante qualitative et quantitative sur la cicatrisation. D'une part, celle-ci est accélérée car la perte de substance est ainsi réduite, d'autre part, la qualité

trophique finale est améliorée devant une cicatrice de plus petite taille. En effet, lors de la réparation cutanée, le tissu nouvellement formé, la cicatrice, a des propriétés différentes de celles de la peau originale. En particulier, l'orientation, l'empilement des fibres de collagène et les liaisons covalentes entre celles-ci lui confèrent une élasticité moindre, la vascularisation est plus pauvre et le compte cellulaire total est diminué.(31)

b. Réparation épidermique

L'épidermisation commence après l'apparition d'un tissu de granulation. Elle se déroule en 3 phases successives :

- Migration des kératinocytes à partir des berges de la plaie jusqu'au recouvrement de la zone lésionnelle sous l'influence des fibroblastes. La migration sur la matrice extra cellulaire est facilité par le collagène de type I et IV ainsi que la fibronectine.
- Prolifération des kératinocytes, stimulée par EGF et TGF α eux-mêmes produits par les plaquettes activées et les macrophages.
- Maturation et différenciation de l'épiderme néoformé.

La reconstitution de la jonction épidermique s'effectue de manière concomitante. Les kératinocytes migrent sur la matrice extra-cellulaire provisoire constitué de fibrine, de fibronectine, de collagène 1, de collagène 4, de thrombospondine et d'héparane sulfate. Une fois la plaie fermée, la migration des kératinocytes s'arrête et ils acquièrent alors leur caractère de différenciation. L'apparition des mélanocytes et des cellules de Langeras dans l'épiderme est un phénomène secondaire.

3. Le remodelage de la cicatrice

Cette dernière phase va durer plusieurs mois : du 8ème jour à un an. Elle se caractérise par des modifications progressives de la composition et de la structure de la matrice extra-cellulaire et en particulier de l'agencement des fibres de collagènes entre elles.

La fibronectine présente dès les phases initiales est nécessaire au recrutement des différents types cellulaires, pour la contraction de la plaie et l'organisation de la trame collagénique. Avec la fibrine, ce sont les deux éléments principaux de la néomatrice durant les premiers jours de la cicatrisation, ils ont été recrutés lors de la phase inflammatoire. Puis les glycosaminoglycanes, protéoglycanes et autres protéines sont synthétisés à leur tour par les fibroblastes formant alors une matrice temporaire.

Ultérieurement, ce sont les collagènes, s'ajoutant aux protéoglycanes, qui constitueront une matrice résistante.

Dans la peau saine, on retrouve 80-90% de collagène de type I et II et 10-20% de type III. Dans le tissu de granulation, le type III est présent pour 30% du collagène, pour ensuite redescendre à 10% dans le tissu cicatriciel. Le collagène cicatriciel est biochimiquement différent du collagène natif, morphologiquement plus fin. Il ne parvient pas à s'organiser comme celui de la peau saine, même très à distance, il reste parallèle à la peau alors que le collagène sain est organisé en mailles.

Ainsi, la solidité de la cicatrice ne retourne jamais à son état antérieur : à 1 semaine, la cicatrice possède 3% de sa solidité finale, 30% à 3 semaines et 80% après 3 mois, restant stable à ce taux par la suite.

IV. Les paramètres physiques environnementaux

Une variété de facteurs, intrinsèques et extrinsèques, peuvent influencer les étapes de la cicatrisation. Les facteurs extrinsèques sont de nature environnementale et la possibilité de modulation de ces facteurs par le praticien permet de définir un nouveau concept de prise en charge des plaies : « *Thérapie des Plaies en Environnement Contrôlé* » ou « *Wound Environment Controlled Therapy (WEC™ Therapy)* ». (32) Ce concept vise à rétablir une atmosphère physiologique adaptée à l'étiologie ainsi qu'à la phase de cicatrisation concernée. Ces paramètres physiques extrinsèques (O², hygrométrie, température, pH...) sont intimement liés et interdépendants.

1. Place de l'oxygène dans la cicatrisation cutanée

La cicatrisation requiert des besoins en oxygène afin de permettre l'intégration des cytokines au processus ainsi qu'une différenciation cellulaire intensive grâce la production d'ATP par l'intermédiaire de la phosphorylation oxydative dans les mitochondries. L'oxygène est aussi un effecteur au stress oxydatif des neutrophiles. Ainsi, l'oxygène joue un rôle central dans le processus de cicatrisation et le taux relevé au lit de la plaie varie en fonction de l'étiologie.

Deux notions sont à prendre en compte :

- L'oxymétrie environnante
- La pression partielle en oxygène transcutanée de la plaie (TcPO₂).

Une pression en oxygène de 20mmHg à 35mmHg dans la plaie est un prérequis à la cicatrisation physiologique, les plaies présentant une TcPO₂ <20mmHg ne cicatrisant pas. (33) (34) En comparaison, la pression partielle en oxygène en périphérie de la

plaie est de l'ordre de 60mmHg alors que celle relevée dans le sang artériel est aux alentours de 100mmHg.

Ainsi, La zone centrale d'une plaie chronique est le siège d'une hypoxie profonde. (35)

Cette hypoxie est expliquée par le déséquilibre existant entre un apport limité d'oxygène, par diminution de la perfusion locale, et une consommation accrue, du fait des phénomènes inflammatoires, de la prolifération cellulaire et de la présence de bactéries consommatrices.

Un moyen simple d'augmenter la TcPO₂ d'une plaie est d'enrichir l'air environnant en oxygène en milieu humide, sans pour autant en modifier sa pression. Le transfert s'effectuant par diffusion, processus facilité par une hygrométrie importante.(36).

L'hypoxie, quand elle est maîtrisée, alternant avec des phases d'hyperoxie, peut avoir un effet bénéfique sur la cicatrisation, à la phase du bourgeonnement, une fois la détersion effectuée, en permettant la migration des kératinocytes. (37)

En outre, l'oxygène permet :

- Une augmentation du métabolisme cellulaire et de la production d'énergie (ATP et NADPH Oxygénase)(38) (39) (40) (41) (42)
- Une prolifération fibroblastique et protéique accrue et donc une réépithélialisation centripète plus rapide. L'hyperoxie permet en outre de recruter les progéniteurs endothéliaux et de les faire migrer vers la surface de la plaie (43) (44) (45) (46) (47)
- La synthèse du collagène, composant la peau à 70% (deshydratée), clé de voute de l'architecture de la matrice extra cellulaire, lui assurant souplesse et solidité.
- Une activité antibactérienne grâce à l'explosion oxydative et à la production de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS), (48) (49) (50) (51) (52) (53) (54) nécessaires

aux leucocytes et aux macrophages pour leurs activités bactéricides et détersives (55)

- Une angiogenèse qualitative et quantitative de par son activité sur le collagène, principal constituant endothélial assurant solidité aux vaisseaux. (56) (57) La néovascularisation étant directement proportionnelle à la quantité d'oxygène disponible. (58)
- Une promotion du signal de transduction des facteurs de croissance grâce aux dérivés réactifs ROS activant notamment VEGF et PDGF. (59) (60) (61) (52)

2. Place de l'hygrométrie

L'exsudat joue un rôle capital dans la cicatrisation, il doit être respecté mais surtout maîtrisé. Ainsi, Winter, en 1962, initie les travaux concernant la place de l'hygrométrie dans la cicatrisation et développe la théorie du « *Moist Wound Healing* ». (8) Il montre que l'humidité joue un rôle favorable dans l'épidermisation. Cependant, 10 ans plus tard, Fisher soulève une ambivalence : bien que les pansements occlusifs hermétiques entretiennent un environnement humide favorisant la cicatrisation, ils entretiennent aussi un milieu pauvre en oxygène, néfaste à ce processus. (62)

Cependant, le « *Moist Wound Healing* » est, aujourd'hui, un concept central dans la cicatrisation, ayant révolutionné les pratiques car offrant un environnement propice à la migration et à la différenciation cellulaire.(63) (64) (65)

En outre, il a été montré que :

- Dans des conditions humides, le passage transcutané d'oxygène est facilité. (36)
- Dans des conditions hygrométriques accrues, le collagène est plus dense et l'épithélialisation plus rapide.(62) (7) (66)

- L'exsudat de la plaie contient des métalloprotéases, des enzymes protéolytiques et des facteurs de croissances. (67) Ces éléments doivent être, durant la phase inflammatoire, laissés en place, à la surface de la plaie mais la quantité doit être maîtrisée afin de permettre une détersion organique ainsi qu'une prolifération fibroblastique et endothéliale.(68)(69)
- Paradoxalement, les pansements occlusifs permettant de maintenir un environnement humide, ne sont pas responsables d'un taux d'infection accru malgré une colonisation majorée. (70)(71)

3. Place de la température

La température cutanée dépend de phénomènes physiologiques comme le flux sanguin ou l'état métabolique ainsi que de facteurs environnementaux tels que la température ambiante, l'humidité ou la zone anatomique concernée. Elle est plus basse que la température corporelle.

En 1922, Ebeling étudie l'influence de la température ambiante sur la cicatrisation du crocodile : l'épidermisation est plus rapide dans le groupe exposé à 38° que dans celui à 23°.(72) Le même constat est ensuite fait sur le rat qui cicatrise plus rapidement à 30° qu'à 20°.(73)

Au niveau moléculaire, l'hypothermie provoque un retard de cicatrisation expliqué par une synthèse collagénique diminuée et une prolifération fibroblastique effondrée, la phase tardive de l'inflammation étant inhibée.

In vitro, la température de 33° est le seuil minimum en dessous duquel la prolifération fibroblastique et endothéliale se voit diminuée.(74)

En revanche, la prolifération fibroblastique est accrue lorsque la température est d'au moins 34°.(75)

In vivo, en chauffant localement une plaie à 36°, Ikeda montre une augmentation significative de la pression sous cutanée en oxygène, principalement du fait de la vasodilatation artériolaire. (76)

Ainsi, la température idéale permettant une cicatrisation optimale semble se situer aux alentours de 34°. Elle ne doit, dans tous les cas, pas descendre en dessous de 32°, la normothermie et l'hyperthermie devant être préférées à une hypothermie, clairement péjorative.

4. Place du pH

Dans les conditions physiologiques normales, le pH, qui évolue en fonction de l'âge, a une incidence sur la cicatrisation et le contrôle de l'infection.

A la surface d'une plaie chronique, le pH varie de 7.15 à 8.9. (77) (78) In vivo, les plaies alcalines cicatrisent plus lentement que les plaies ayant un pH plus neutre. (79) (80) Lengheden montre qu'une augmentation du pH (au-dessus de 7.8) entraîne une diminution linéaire et significative de la migration cellulaire, de la synthèse d'ADN et de la croissance des fibroblastes. (81) Une autre explication justifiant la nécessité d'un pH acide afin d'optimiser la cicatrisation vient de l'étroite relation entre ce paramètre et le CO₂. En effet, lorsque les pansements sont occlusifs, le CO₂ est piégé au contact de la plaie, faisant ainsi diminuer le pH. (82)

De plus, comme le montre Varghese, un milieu acide retarde la croissance bactérienne et conserve une population polynucléaire viable et fonctionnelle. (83) Cette variable est au premier plan dans la justification de l'application de miel sur les plaies (pH = 3,5). (84)

Enfin, concernant la phase d'épidermisation, un pH 6 semble être le plus favorable, cette valeur correspond d'ailleurs au pH relevé sur un épiderme sain et cicatrisé. (78)

5. Place de la lumière.

Il est maintenant établi qu'une cicatrice en phase de remodelage doit être tenue à distance du soleil pendant 18 mois. Cependant, les effets des ondes lumineuses sur une plaie non épithélialisée ont été étudiés.

Ainsi, l'effet moléculaire des rayons ultras violet (UV) sur les fibroblastes humains est expliqué in vitro par Klotz. (85)

Puis, plus récemment, dans une étude expérimentale concernant des brûlures de lapin exposées sporadiquement à des rayons de longueur d'onde de 180-280nm (UV), Rasulov montre que le groupe exposé cicatrise plus rapidement et présente un taux d'infection moindre.(86) Cependant, il a été montré que les UVA et UVB présentent une dose d'exposition seuil au-delà de laquelle est induite une apoptose des fibroblastes et des kératinocytes humains.(87)

Enfin, Depuydt et Monstreys notent les effets bénéfiques sur la cicatrisation des rayonnements polarisés dans une étude clinique. (88) Il semblerait ainsi qu'une plaie soumise à un éclairage par lumière polarisée bénéficie d'un relargage de cytokines et de facteurs de croissance stimulant le processus cicatriciel. Il existerait par ailleurs une activation des macrophages et des polynucléaires expliquant les bons résultats obtenus dans certains cas d'infections cutanées. Ainsi, le groupe exposé a montré une épithélialisation plus rapide, un tissu de granulation de meilleure qualité, une cicatrice plus souple et moins inflammatoire.

V. Les plaies chroniques ou complexes et leur prise en charge à l'heure actuelle

1. Les étiologies

Classiquement, les plaies chroniques (principalement : ulcère diabétique, veineux ou artériels et escarres) résultent des complications d'une autre pathologie. Ces maladies chroniques détériorent le processus de cicatrisation à l'échelle biochimique, lors de la formation de la matrice extra cellulaire ou lors de la migration cellulaire.

- Ulcère diabétique :

La prévalence chez le patient diabétique est de 10-25% C'est la première cause d'amputation non traumatique.(89) La physiopathologie de l'ulcère diabétique est connue : elle résulte de la combinaison des comorbidités liées à la neuropathie, l'insuffisance vasculaire, le déficit immunitaire, l'infection et les traumatismes.(90) En l'absence d'une prise en charge pluridisciplinaire adaptée, la cicatrisation de ces ulcères est peu probable.

A l'échelle locale, les désordres biochimiques engendrés par cette cascade pathologique ont été mis en évidences ;

- L'hyperglycémie aiguë semble inhiber la formation de la matrice extra cellulaire car elle favorise la production de $TNF\alpha$ et d'interleukines engendrant une hyperactivité des métalloprotéases.
- Lorsqu'elle est prolongée, l'hyperglycémie dérègle l'équilibre entre les ROS et les antioxydants et il existe aussi une prolifération diminuée des fibroblastes.(91)
- Ces lésions présentent en outre une migration des kératinocytes défailante et un déficit fonctionnel leucocytaire, favorisant les infections.

- Enfin, le déficit en phosphate non organique inhérent à la maladie engendre un taux plus bas d'ATP ; le tout mimant une hypoxie relative locale et retardant la réponse immunitaire, la plaie stagnant alors en phase inflammatoire.(92)
- A l'échelle vasculaire, le diabète induit une atteinte macrovasculaire avec une athérosclérose diffuse, en particulier en distalité, ainsi que des lésions microvasculaires par épaissement de la membrane basale intravasculaire interférant avec le transport des nutriments et de l'oxygène. (93)

Ainsi, un ulcère diabétique chronique du membre inférieur est une plaie quiescente au stade inflammatoire, ayant une activité protéolytique accrue, hypoxique et très sujette aux infections (94).

- Ulcères veineux

Dans les pays développés, la prévalence de l'ulcère veineux est de 0,2 à 1%.(95)
 Ils constituent 80% des plaies chroniques complexes de jambes.(69)
 50% des ulcères veineux persistent 1 an et 8% durant 5 ans.(96).
 Ils associent insuffisance circulatoire et hypertension veineuse prédominant aux membres inférieurs.

- L'œdème est majeur, la peau péri-lésionnelle est fragilisée du fait de l'infiltrat et de la fibrose dermique, le processus menant *in fine* à la lipodermatosclérose.
- L'ulcère est superficiel, peu douloureux, et est constitué de tissu de granulation fibreux et inerte avec un exsudat majeur.
- Histologiquement, on observe une accumulation de collagène et des populations cellulaires inflammatoires (MMP, TNF α , IL1 et 6) qui sont par ailleurs retrouvées en grande quantité dans l'exsudat.(97)

- Les vaisseaux dermiques sont engainés dans un tissu collagénique interfèrent avec les échanges sanguins.(98)

La physiopathologie de l'ulcération veineuse est toujours sujette à débats.

L'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs menant à une ulcération typique est une pathologie macrovasculaire, comparable à une AOMI. Les varices, traduisant une atteinte plus modérée de l'insuffisance veineuse, sont le reflet d'une insuffisance microcirculatoire.

Cependant, il a été mis en évidence que les patient victimes d'une insuffisance veineuse profonde et marquée présentent des plages cutanées hypoxiques et très circonscrite, relevées par mesure de la pression transcutanée en oxygène (TcPO₂) correspondant aux zones ulcérées ou présentant une atrophie blanche ou une dermatosclérose. (99) A l'opposée, les patients présentant un AOMI ont une variation beaucoup plus graduelle de la TcPO₂, diminuant progressivement de proximal en distal, physiopathologiquement justifiable.

Dès lors, comment expliquer l'hypoxie observée dans le cadre d'une pathologie épargnant à priori l'arbre artériolaire ?

Burnand émet l'hypothèse de la « *fibrin cuff theory* » : l'hyperpression des axes veineux profonds cause la fuite de fibrine des capillaires vers l'espace péricapillaire. Cette fibrine forme alors un manteau engainant les capillaires. Du collagène de type IV a aussi été retrouvé dans ces manchons fibrineux qui agiraient en tant que barrière, s'opposant ainsi à la diffusion d'oxygène. (98)(99)(100)

Cette théorie, longtemps relayée, a ses détracteurs, arguant notamment que le manteau fibrineux est poreux et qu'il ne saurait être imperméable aux petites molécules d'oxygènes. (101) Ainsi, Neumann montre que la TcPO₂ est abaissée chez tous les patients porteurs d'une insuffisance veineuse marquée, que l'histologie révèle

des dépôts fibrino-collagéniques péri-capillaires, ou non. Comparativement, il montre que des patients atteints de porphyrie cutanea tarda (maladie rare hématologique à retentissement cutané dont la physiopathologie implique un dépôt de fibrine péri-capillaire) présentent des valeurs de TcPO₂ normales malgré les dépôts.

C'est pourquoi Neumann considère les dépôts fibrineux péri-capillaires d'avantage comme un indicateur d'une défaillance microcirculatoire que comme la cause de la TcPO₂ abaissée.(102)

En revanche, Franzeck montre une corrélation linéaire directe entre TcPO₂ et densité capillaire.(99)

Il a de plus été montré qu'il existait différents moyens d'améliorer la TcPO₂ dans ce cadre :

- la thérapie compressive pour prise en charge de l'œdème (102),
- le traitement chirurgical des varices, au stade de la lipodermatosclérose (103)
- l'urokinase IV (104).

Ainsi, Neuman propose un modèle pertinent permettant d'expliquer l'hypoxie majeure et circonscrite siégeant à la surface des lésions cutanées entraînées par une insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs

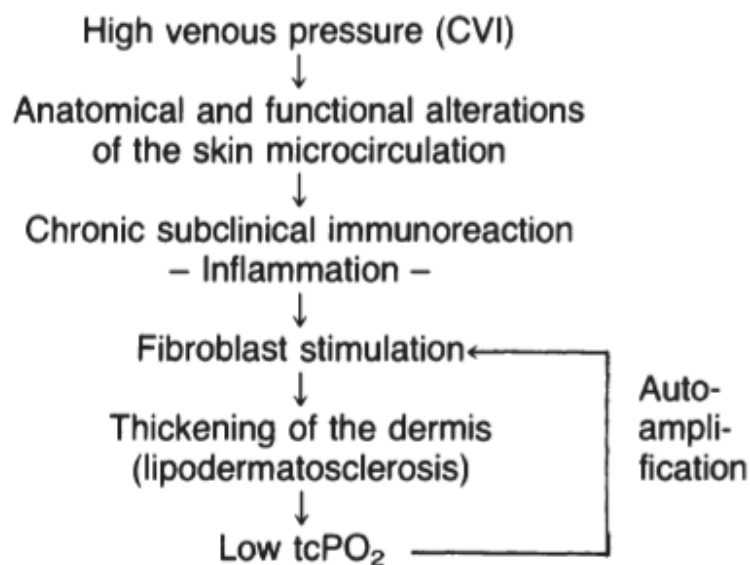


Figure 2 model physiopathologique de l'ulcère veineux selon Neuman

Contrairement aux ulcères de pressions (escarres) ou artériels, les ulcères veineux sont volontiers superficiels sauf lorsqu'ils sont le siège d'une infection durable et marquée. Ainsi, un ulcère veineux chronique en échec de cicatrisation semble impliquer d'avantage la croissance défailante des kératinocytes à partir des berges que le remodelage du bourgeon (souvent déjà présent mais atone) dont l'abondance varie peu mais dont la qualité évolue vers une rougeur tributaire de sa bonne revascularisation.

Krueger réalise des biopsies aux berges d'ulcères veineux chroniques non traités puis traitées par un pansement occlusif hydrocolloïde (Duoderm) ainsi que des plaies aiguës de même profondeur. Il note tout d'abord que la zone de régénération épidermique est de 1mm centripètement à partir des berges lorsqu'une plaie est aiguë et que cette zone s'étend jusqu'à 6mm dans le cadre des ulcères veineux chroniques(105). L'himmunohistochimie du Ki67, reflétant l'activité mitotique, confirme ces mesures et il en conclut que l'épiderme adjacent à ces lésions chroniques est le siège d'une régénération intense et d'une prolifération kératinocytaire majorée.

Par la suite il relève des taux plus importants de TGF α , IGF1, IL6 dans les mêmes zones périphériques acanthosiques.

Ce n'est donc pas la quantité de kératinocytes mais leur répartition qui dysfonctionne ici.

Il réalise ensuite des biopsies après 2 semaines de traitement par pansement occlusif et observe que la zone hyperplasique périphérique régresse nettement pour retrouver des valeurs superposables à celles des plaies aiguës. La réduction progressive de l'acanthose épidermique pendant la phase de cicatrisation est strictement superposable à la réduction de l'hyperprolifération des kératinocytes, favorisé par le pansement occlusif. Il conclut ses observations ainsi :

- Les ulcères veineux présentent une prolifération kératinocytaire accrue et anarchique
- Dans ce cadre pathologique, la migration kératinocytaire est défailante
- L'exsudat retenu par les pansements occlusif contient des facteurs de croissance favorisant la migration cellulaire.

Au total, l'ulcère veineux est donc une plaie chronique stagnant au stade inflammatoire, présentant une activité autolytique importante majorée par la composition de l'exsudat produit en quantité abondante et inadaptée, souffrant d'une hypoxie relative, encadrée par une peau péri lésionnelle scléreuse et fragile aux apports sanguins diminués réalisant un effet de rétention kératinocytaire aux berges.

- Ulcère artériel et angiodermite nécrotique

L'insuffisance artérielle est le plus fréquemment due à une artériopathie oblitérante des membres inférieures (AOMI), expression de l'athérosclérose, directement dépendantes des facteurs de risque cardio-vasculaire. (106) L'ulcère apparaît après un traumatisme minime lorsque l'artériopathie est installée mais, à un stade moins sévère, la perfusion tissulaire diminuée peut participer à la chronicisation d'une plaie ayant une autre étiologie. (107)

Classiquement, l'ulcère apparaît au stade de l'ischémie d'effort avec claudication intermittente ou au stade d'ischémie permanente avec des douleurs de décubitus.

- L'ischémie tissulaire est la conséquence de la réduction de la perfusion. (108)
- La réponse initiale à l'ischémie est l'angiogenèse et la vasodilatation, mécanismes de compensation insuffisants pour permettre une revascularisation spontanée et donc une cicatrisation. Un geste de chirurgie vasculaire étant nécessaire afin de reperméabiliser les grands axes de jambe.

- Au niveau histologique, l'ischémie provoque des lésions endothéliales et une production de radicaux libres recrutant les leucocytes formant des microthrombi et une hyperviscosité sanguine.
- L'ulcère artériel typique est extrêmement douloureux, profond, creusant avec une peau péri ulcéreuse ischémique, froide et cyanosée (109).

Dans un cadre nosologique semblable, l'angiodermite nécrotique, due à une artériosclérose occlusive des artérioles, provoque une ischémie tissulaire localisée. Elle est systématiquement liée à une hypertension marquée, souvent associée au diabète. (110) L'ulcère est très douloureux et nécrotique, superficiel et présente une évolution extensive.

Ces deux types d'ulcères, macro et micro angiopathiques, ont pour point commun une douleur intense, permanente, insomnante et majorée lors de la réfection des pansements. La douleur chronique, difficile à prendre en charge, présente une composante triple : nociceptive, neuropathique et émotionnelle. (111)

Une fois la pathologie de fond traitée (AOMI, hypertension), la cicatrisation est compromise en l'absence d'une détersion mécanique efficace et régulière, la plaie stagnant en phase inflammatoire. Les patients ayant une prise en charge antalgique adaptée cicatrisent mieux, ainsi, la douleur lors de la détersion est véritablement le paramètre principal de la prise en charge de ces lésions. (112) En effet, à l'échelle biologique, la douleur est responsable d'une décharge catécholaminergique et d'une stimulation cortisolique, modulant le tonus vasculaire et les protéines médiatrices de l'inflammation (cytokines en particulier).(113) Cette imprégnation chronique due à une douleur ignorée par le corps médical ou à la peur de l'addiction aux antalgiques de la

part du patient, est responsable d'un cercle vicieux retardant la cicatrisation.(114)
(115)

- Escarres

Ces ulcères de pression se développent lorsque le tissu cutané subit cisaillement ou compression. C'est véritablement l'alternance de courtes phases ischémie-reperfusion qui est à l'origine de la lésion (116)

En effet, si un tissu ischémique a tendance à réduire son métabolisme afin de préserver sa fonction, l'apparition d'épisodes de reperfusion brefs augmente la nécrose cutanée et la souffrance dermique par afflux de radicaux libres dépassant les mécanismes de recapture et causant un effet cytotoxique. (117) (118)

- Ainsi, l'inflammation est causée par un recrutement de leucocytes, monocytes et macrophages par les cellules endothéliales qui sont fragilisées et perméables, engendrant l'extravasation des cellules inflammatoires.(119)
- Les lésions microvasculaires causées par les forces de cisaillements sont aggravées par l'afflux leucocytaire obstruant les vaisseaux, expliquant l'hypoperfusion observée autour des zones nécrotiques, confirmée par la mesure de la pression partielle en oxygène périphérique.
- De plus, l'exsudat présente une hyperconcentration en MMP, aussi observé pour les ulcères veineux, lui conférant un caractère protéolytique empêchant la synthèse de la néomatrice extracellulaire ainsi qu'une activité inhibitrice sur les facteurs de croissance nécessaire à la néoangiogénèse.
- Cette hyperconcentration d'éléments inflammatoire est réversible et diminue lorsque les conditions locales s'améliorent, une fois la détersion exécutée.(120)
(121) (97)

-

- Plaies aiguës complexes

Concernant les plaies aiguës complexes avec délabrement, l'enjeu est d'en empêcher la chronicisation. En effet, lors d'un traumatisme grave avec perte de substance tissulaire, il existe une hypoxie du fait des lésions vasculaires, une rupture de la barrière cutanée faisant le lit des infections profondes, une exposition à l'air sec des éléments nobles osseux, nerveux ou tendineux faisant obstacle à la formation du bourgeon de granulation.

2. Les moyens de prise en charge des plaies chronique à l'heure actuelle.

Chaque étape de la cicatrisation peut être concernée par un processus pathologique, aboutissant à une plaie chronique. Les conséquences, aux composantes multiples, sont lourdes. Au cours des dernières années les moyens mis en œuvre pour la prise en charge des plaies chroniques ont considérablement évolué.(122)

- La détersion

Quel que soit le pansement utilisé par la suite, devant toute plaie aiguë ou chronique, une détersion des tissus est nécessaire afin de d'exposer un sous-sol sain et vascularisé.

La détersion d'une plaie chronique classique concerne :

- Les tissus nécrotiques
- Les berges acanthosiques témoins d'une stagnation de kératinocytes proliférant mais ayant perdu leur capacité de migration,

- L'exsudat et la fibrine composés, entre autres, de métalloprotéases empêchant la phase proliférative par destruction fibroblastique et collagénique et inhibition des facteurs de croissance.
- Le biofilm ; témoin d'une contamination bactérienne chronique, celles-ci s'agencent entre elles et forment un épais manteau polysaccharidique imperméable à la plus-part des antibiotiques systémiques ou locaux. 60% des plaies chroniques et 8% des plaies aiguës en sont recouvertes de manière plus ou moins partielle.(123)

Ce débridement peut être manuel (mécanique et/ou chirurgical) ou enzymatique. Les procédés enzymatiques sont souvent insuffisants lorsqu'une excision de tissus nécrotiques est nécessaire. Certaines équipes préconisent l'utilisation de larves ou asticots permettant un débridement à la fois mécanique et chimique par le biais d'enzymes présentes dans la salive de l'insecte: les tissus sont mécaniquement digérés et la prolifération fibroblastique est accélérée par l'action enzymatique salivaire.(124)

- Les pansements classiques

Bien connus, (relativement) peu onéreux et facilement accessibles sur le marché, ils ont l'avantage d'être simples d'utilisation. Cependant, la multiplicité des composants disponibles égare parfois le praticien peu expérimenté. De nombreux pansements ont été développés afin d'une part de protéger la plaie, et d'autre part d'en favoriser la cicatrisation. Schématiquement, on retrouve quatre fonctions de pansements et le raisonnement doit être le suivant : une plaie sèche doit être hydratée, un exsudat excessif doit être absorbé, une plaie fibrineuse et/ou nécrotique doit bénéficier d'une détersion, une infection sera traitée par un antibiotique adapté. Ainsi, Sood décrit les caractéristiques du pansement idéal :(125)

- Création d'un environnement humide, propre et chaud
- Hydratation si la plaie est sèche
- Absorption de l'exsudat en excès
- Atraumatique
- Protection de la peau péri-lésionnelle
- Permet les échanges gazeux
- Imperméable aux micro-organismes
- Ne contient pas de particules irritantes ou d'agents toxiques
- Se conforme à la plaie
- N'est pas douloureux à l'application ou au retrait
- Facilité d'utilisation
- Prix raisonnable

Ainsi, le praticien devant une plaie doit dans un premier temps en comprendre les caractéristiques qui lui sont propres et prendre en compte l'ensemble des pansements disponibles, ce n'est qu'ensuite qu'il prendra sa décision thérapeutique, en tentant de se rapprocher du pansement « idéal ».

a. Les compresses

Présentes de manière industrielle depuis le début du 20^{ème} siècle, stériles, tissées ou non tissées, elles sont très absorbantes, perméables et non occlusives. Utilisées aujourd'hui comme pansement secondaire, elles sont aussi employées en interface, directement au contact de la plaie, notamment dans le cadre d'un méchage ou dans le procédé du *wet to dry gauze*, initié durant la seconde guerre mondiale en raison d'un coût supposé moindre et surtout d'une absence d'alternative. Une compresse humide était alors appliquée directement sur une plaie nécessitant une

détersion puis laissée en place jusqu'à son assèchement. Lors du retrait de la compresse désormais sèche, un effet de débridement mécanique est attendu, au prix d'une douleur majeure, d'un traumatisme local non sélectif et de la persistance de résidus de compresse sur le site lésionnel faisant le lit de formations granulomateuses ou d'infection. De plus, le processus d'évaporation lors de l'assèchement du tissu provoque localement une baisse de la température et donc une vasoconstriction engendrant une hypoxie transitoire.

Il a aussi été montré que les bactéries pénètrent la compresse aisément, d'où un taux d'infection significativement plus élevé lorsque la gaze est utilisée en interface qu'avec des hydrocolloïde ou un film imperméable.

Ce procédé est répété à plusieurs reprises dans la journée, classiquement 3 fois, augmentant le coût d'une telle prise en charge qui, bien que composée de produits peu onéreux (compresses, sérum), voit son prix final gonflé du fait du travail infirmier requis et de la consommation d'antalgiques, le tout devenant plus cher qu'une prise en charge avec un pansement moderne occlusif.(126), (127)

Malgré tous ces aspects négatifs, le *wet to dry gauze* est un pansement encore très répandu.

En 2004 Armonstrong envoie un questionnaire comportant de photos de plaies de tout genre à plus de 150 chirurgiens américains qui devaient alors choisir le pansement le plus approprié parmi un choix de 4, le *wet to dry gauze* fut sélectionné dans plus de 50% des cas, pour toutes les étiologies proposées.(128) En 2009, Cowan montre que le *wet to dry gauze* est le pansement le plus prescrit en Floride concernant les plaies en cicatrisation dirigée et qu'il est majoritairement prescrit par des chirurgiens.(129)

En outre, Ubbink montre dans un essai randomisé que des plaies aiguës post opératoires non suturables ne cicatrisent pas mieux lorsqu'un pansement occlusif est appliqué comparativement à une compresse sèche.(130)

b. Les compresses imprégnées

Utilisées quotidiennement, elles ont pour propriété principale l'absence d'adhérence à la plaie. Le maillage large de la compresse, allié à l'encombrement relatif de la substance imprégnée, leur offre les propriétés d'un pansement semi-occlusif ; ainsi, l'environnement est modérément humide et chaud et le drainage est possible par capillarité au travers des compresses sèches appliquées en pansement secondaire.

La composition de l'imprégnation varie selon deux grands cadres :

- Les compresses imprégnées de paraffine : le JELONET® : classiquement utilisé sur les greffes de peau et les brûlures il peut aussi être appliqué sur des plaies en phase de bourgeonnement ou des incisions opératoires. L'interface est totalement inerte, le maillage large favorise le drainage des exsudats, il majore la macération et est contre indiqué dans les plaies cavitaires. La présence de phénol lui confère une faible activité bactéricide.
- Les compresses imprégnées de povidone iodée (BETADINE TULLE 10%®) : indiqué dans les plaies susceptibles de se surinfecter ou inflammatoires. Les propriétés bactéricides de l'iode ont été découvertes en 1873 par Casimir Davaine, médecin de campagne s'intéressant à la maladie du charbon et à la septicémie du bétail. C'est le premier à démontrer le rôle d'un microbe, la « bactérie charbonneuse » (*Bacillus anthracis* ou Anthrax) dans l'étiologie d'une maladie infectieuse, en l'occurrence une anthroponose provoquant

chez l'homme une fièvre pustuleuse mortelle. Il maîtrise l'inflammation locale des pustules en y appliquant de l'iode iodurée en solution.(131) La bétadine telle que nous l'utilisons aujourd'hui, sous forme de polyvinylpyrrolidone iodée a été élaborée par la NASA et utilisée pour la première fois sur Apollo 11 lors d'un voyage spatial en 1969. L'agent découvert n'étant pas stérilisant, il ne fait que réduire temporairement le nombre de micro-organismes, il est bactéricide sur les gram positifs et négatifs ainsi que sur les mycobactéries et offre une activité fongicide. (132) L'iode est cytotoxique in vitro sur les fibroblastes et les kératinocytes, le tulle imprégné permet de réaliser une détersion, néanmoins il ne doit pas être employé sur le long terme et provoque une irritation cutanée, son application peut parfois être douloureuse sur un bourgeon étendu. (133) Le service médical rendu est jugé « faible ».

c. Les interfaces non adhérentes

Dans un champ d'action relativement proche de celui des compresses imprégnées, moins macérantes, plus inertes et totalement neutres, on retrouve les interfaces non grasses et antiadhérentes. 2 types d'interfaces sont principalement employés : les interfaces de type trame en gel de silicone (MEPITEL®) et les interface de type trame imprégnée d'une émulsion vaselinée (ADAPTIC®).

Celles-ci diffèrent des compresses imprégnées et du tulle gras en particulier, par leur adhérence faible, n'augmentant pas avec le temps au contact direct de la plaie, la substance imprégnée ou enveloppant l'interface ne migrant pas et ne s'évaporant pas. La protection de la plaie est maximale lors de l'ablation de l'interface, ne créant aucun micro-traumatisme et minimisant la douleur tout en maintenant un environnement humide et adapté.

En 2007, l'HAS est chargée d'un rapport évaluant l'effet thérapeutique de ces pansements. L'analyse de la littérature permet de retenir 6 essais cliniques comparatifs randomisés destinés à montrer leur supériorité dans la prise en charge des plaies chroniques et aiguës, portant sur un total de 359 patients.

En ne sélectionnant que les 2 études de niveau de preuve 2 et écartant les 4 études de niveau de preuve 4, l'HAS conclue ainsi : « Les informations disponibles sont d'un niveau de preuve insuffisant pour apprécier l'indication des interfaces dans le traitement des plaies chroniques ou aiguës. »

Malgré tout, ces interfaces sont très répandues en pratiques courante, principalement sur des plaies classiques, non pathologiques : sur un bourgeon sain en cicatrisation dirigée ou en attente de greffe ou sur une cicatrice post opératoire. Elles sont quotidiennement employées en chirurgie de la main, les plaies étant alors volontiers macérées du fait de la sudation, le tulle gras étant alors fortement déconseillé dans ce cas.

d. Les alginates

Entrés dans l'arsenal thérapeutique dans les années 80, composés d'acides alginiques (acide mannuronique et guluronique) et de fibres non tissées provenant d'algues brunes (*Laminaria spp*, principalement récoltées sur la côte ouest de l'Écosse(134)) puis recouverts d'ions calcium, ils sont très absorbants, biodégradables et forment un gel hydrophile lorsqu'ils sont mis au contact de la plaie : les ions calcium du pansement réalisant une réaction avec les ions sodium de la plaie ou du sérum physiologique, facilitant son retrait et lui conférant, tant que la plaie est humide, un caractère peu adhérent et auto-entretenant l'humidité environnante favorable au processus de cicatrisation.(135) (136)

Les alginates ont la capacité d'absorber 20 fois leur poids, ils sont volontiers employés dans les plaies très exsudatives ou pour mécher des cavités. Ils sont disponibles en plaquette, mèches ou rubans.

Ils sont aussi dotés d'une capacité hémostatique modérée, démontrée in vitro, du fait de l'apport d'ions calcium sur un site hémorragique, favorisant le procédé d'hémostase secondaire par l'intermédiaire du facteur IV et l'activation plaquettaire.(137) In vivo, les propriétés hémostatiques sont difficilement prouvables en l'absence d'évaluation reproductible. Les études divergent : Après prélèvement au scalp d'une greffe de peau, à J2, l'observation du saignement à travers le pansement composé d'alginate ou de Jélonet suivant le groupe, permet à Pannier de montrer que l'alginate est significativement plus hémostatique que le tulle gras puisque visiblement moins « saturé », dans une étude prospective randomisée concernant 67 enfants. (138) Peut-être est-ce dû à une simple différence de capillarité. De même, Groves, en 1985, procède à la comparaison alginate VS compresses en les appliquant sur un site donneur de peau chez 20 patients. Après avoir laissé en place durant 5 minutes sur le site prélèvement l'un ou l'autre, il procède à une pesée et constate que l'alginate retient 3 fois plus de sang que la compresse et que celui-ci est composé d'un « coagulum ». Il conclut, par un raccourci, au pouvoir hémostatique significatif des alginates.(139) D'autres études, en particulier dans le cadre des saignements de la sphère ORL, montrent des résultats contradictoires : Milford compare les pertes sanguines per opératoires lors d'adénectomies chez 72 patients : l'application d'une compresse ou d'un alginate sur le saignement ne montre aucune différence sur le sang recueilli dans l'aspiration. (140)

O'Donoghue compare Alginate et tulle gras sur les sites donneurs de peau lors d'une greffe et montre que la cicatrisation est significativement plus rapide dans le groupe

alginate, les pansement étant de plus moins douloureux puisque laissé en place jusqu'à leur désagrégation et leur transformation en gel.(141)

Évalués dans le cadre du méchage d'une cavité, les alginates ont été comparés de manière prospective et randomisée à des compresses chez 50 patients post hémorroïdectomie en packing anal. Aucune différence concernant le saignement n'a été mise en évidence et les séjours hospitaliers ont été comparables dans la durée. La douleur à la réfection du pansement était en revanche significativement plus faible chez les patients traités par alginate (142). Une étude de plus faible effectif (n=34), confirmait les mêmes résultats dans le cadre d'abcès anaux.(143)

Très répandus et implantés dans l'arsenal thérapeutique, les alginates ont souvent été évalués mais la significativité des résultats, aussi bien sur ses supposées capacités hémostatiques que sur l'humidité environnante qu'ils permettraient d'entretenir, est relativement décevante malgré une théorie séduisante.

Ainsi, Pirone se penche sur l'interface secondaire appliquée sur un alginate et montre que celle-ci a aussi son importance. En effet, il compare des plaies porcines pansées avec un alginate recouvert d'un film en polyuréthane imperméable et des plaies recouvertes par un alginate sur lequel reposent des compresses et une bande. La rapidité de la cicatrisation est directement corrélée à l'interface secondaire, les compresses ayant elles aussi un pouvoir absorbant et n'étant pas occlusives, les plaies recouvertes d'alginates et de compresses ont été plus longues à cicatriser car moins humides. (144)

Enfin, la HAS, dans son rapport de 2007, après une méta-analyse de 23 études comparatives regroupant plus de 1400 patients conclut ainsi :

« Deux études montrent la supériorité des alginates par rapport à d'autres pansements modernes dans la cicatrisation des plaies chroniques en voie de détersion. (145) (146)

Les données sont insuffisantes pour évaluer l'intérêt des alginates dans la prise en charge des plaies aiguës. Le niveau de preuve des essais est insuffisant pour conclure au bénéfice éventuel apporté par les alginates sur l'hémostase.

Par ailleurs, il n'existe pas de données publiées montrant l'intérêt des alginates dans des situations particulières, comme la prévention de l'infection des plaies ou le traitement des plaies infectées. »

e. Les hydrofibres

Apparus à la fin des années 1990, composés de fibres sodées de carboxyméthylcellulose (CMC), ils interagissent avec le sérum ou l'exsudat pour former un gel et sont réputés pour leur propriété hyperabsorbantes. Le plus répandu est l'AQUACEL[®]. Ils sont structurellement semblables aux alginates et possèdent des propriétés comparables rendant leurs indications proches. Ils sont confortables et leur retrait se fait sans douleur. Ils sont employés comme des « éponges » pour les plaies extrêmement exsudatives, préservant ainsi le bourgeon d'une surcharge en MMP et bactéries et protégeant la peau péri-lésionnelle de l'exsudat, ainsi, leur pouvoir de « captation » de ces particules inflammatoire est significativement supérieur à celui des alginates.(147)

Robinson réalise une étude contrôlée randomisée multicentrique avec 132 patients présentant des ulcères de jambes sur 3 mois de suivi. Il compare hydrofibres (Aquacel[®]) et alginates (Sorbsan[®]). L'Aquacel a été jugé plus facile à appliquer et à retirer, l'intervalle entre les pansements était plus long pour le groupe Aquacel, réduisant ainsi les coûts. Aucune différence sur la rapidité de l'évolution de la plaie n'a

été notée. (148) De manière contradictoire, une autre étude sérieuse portant sur 100 patients et comparant alginates et hydrofibres ne montre aucune différence sur l'efficacité locale, le confort du patient et la facilité de réfection du pansement.(149) Enfin, une étude comparant des pansements hydrofibres à des compresses « *wet to dry* » n'a pas montré de différence sur la durée de cicatrisation de plaies en cicatrisation dirigées.(150)

f. Les films transparents

Ils sont fins, flexible et adhésifs et composé de polyuréthane. Classés parmi les pansements « semi-occlusifs », ils sont perméables à l'oxygène, à la vapeur d'eau et au dioxyde de carbone mais imperméables à l'eau et aux bactéries. Les plus rependus sont le Tegaderm® et l'Opsite®. Ils favorisent ainsi l'environnement humide et la température adaptée, produisant un débridement, mais n'ont aucune capacité absorbante contre indiquant leur utilisation pour les plaies exsudatives ou infectées. Ils permettent au patient de se laver en gardant le pansement en place. Ils sont principalement utilisés sur une plaie post opératoire propre. Ainsi, Rubio applique durant 8 ans, sur 3600 incisions opératoires, un film transparent. Il considère alors que la cicatrisation est plus vite atteinte, que la douleur est moindre, la cicatrice plus fine et que ce procédé permet la surveillance permanente de la plaie et promeut la mobilité et l'hygiène du patient.(151)

g. Les mousses hydrofibres

Composé d'un film en polyuréthane et d'une éponge centrale, classiquement un élastomère de silicone, ils sont dotés des mêmes capacités semi-occlusives que

les films seuls mais ont en plus une forte capacité absorbante en raison de leurs caractéristiques hydrophiles de la compresse centrale, ils peuvent ainsi capter 10 fois leur poids. Ils sont indiqués dans les plaies exsudatives, pouvant être laissés en place plusieurs jours et sont atraumatiques au retrait. La compresse centrale est inerte et ne forme pas de gel, elle agit comme une éponge. Allevyn® et Biatain® sont les 2 principales marques retrouvées. Ils ont été comparés par Andersen sur 118 patients. Biatain est plus absorbant et permet de plus espacer les pansements que son concurrent. En outre, les coûts entraînés sont divisés par 2 comparativement à Allevyn.(152)

h. Les hydrocolloïdes

Ils sont minces et composés de 2 couches semblant n'en former qu'une : la plus profonde, auto-adhésive, directement au contact de la plaie est composée d'une matrice hydrophobe contenant des particules hydrophiles et colloïdes telles que le CMC, adjointe à de la pectine ou de la gélatine, absorbant l'exsudat et formant un gel propice au maintien de l'humidité. La couche supérieure est un film ou une mousse, visant à protéger la plaie de l'environnement extérieur selon leurs propriétés précédemment décrites. La superposition des deux couches rend le pansement occlusif. Les plus connus sont le Comfeel® et le duoderm®.

Un colloïde est la suspension d'une ou plusieurs substances, dispersées régulièrement dans une autre substance, formant un système à deux phases séparées. Le lait par exemple, est une suspension colloïdale de lipides dans de l'eau, de même que le pastis lorsqu'on le mélange avec de l'eau. Le mélange est ainsi stable car la taille des particules colloïdales, allant du nanomètre (taille en dessous de laquelle on a une dissolution formant une solution vraie) et le micromètre (au-dessus

duquel on a une suspension) ne permet pas la précipitation ou la dissolution de celles-ci.

Ces pansements maintiennent l'environnement humide et la température adéquate et ne nécessitent pas de pansement secondaire. Les particules de CMC se liquéfient et forment un gel tapissant le fond de la plaie en laissant une substance odorante similaire en apparence à du pus. Ils sont modérément absorbants, adhèrent à la peau saine mais pas à la plaie, ils résistent à la douche et son changement est indolore lorsqu'il est laissé en place jusqu'à gélification.

Ces pansements ne sont pas indiqués dans les plaies très exsudatives et les plaies infectées, le caractère occlusif ne laissant pas sortir les micro-organismes, ceux-ci se multipliant volontiers dans cet environnement chaud et humide.(153) Ils peuvent être maintenus en place jusqu'à une semaine en cas de sécrétions modérées réduisant drastiquement les coûts d'utilisation et de soins infirmiers ainsi que les traumatismes locaux dus aux réfections. Le matelassage relatif du Duoderm ainsi que sa longue durée de vie le rendent particulièrement utile dans l'indication des ulcères d'appuis, et plus spécifiquement dans le cadre des EPHAD où le manque criant de moyens et d'effectifs infirmiers laisse peu de place à une réfection lourde et quotidienne de pansements ainsi qu'à la surveillance des points d'appuis.

En 2004, Singh réalise une méta analyse comparant le taux de cicatrisation complète obtenue sous hydrocolloïde VS pansement conventionnel (compresse humide, pansement gras ou compresse sèche) sur des plaies chroniques. Celle-ci regroupe 12 études contrôlées randomisées incluant 683 patients et les auteurs concluent à la supériorité significative des hydrocolloïdes.(154)

Le mécanisme d'action de ces pansements occlusifs est donc relativement similaire aux film transparents (semi-occlusifs), ainsi, Varghese compare l'environnement d'une plaie chronique traitée par hydrocolloïdes et celui d'une plaie de même nature traitée par un film (Duoderm VS Opsite) en recueillant des exsudats et en relevant les taux d'oxygène sous les pansements. Les auteurs notent que la pO_2 est très faible dans les 2 cas malgré la supposé perméabilité à l'oxygène extérieures des films. Ces valeurs étaient proches ou égales à 0. Le pH recueilli dans l'exsudat sous l'hydrocolloïde était plus acide et les plaies comportaient moins de bactérie lorsque traitées par ce pansement. Les neutrophiles étaient cependant plus viables et plus nombreux lorsque la plaie était recouverte d'un film. (83)

i. Les lipido-colloïdes

Les pansements lipido-colloïdes sont constitués d'une trame vaselinée imprégnée de particules hydrocolloïdes. C'est un pansement relativement gras, semi occlusif et ayant les caractéristiques propres aux colloïdes, le fer de lance est l'Urgotul[®], à mi-chemin entre le Jelonet et le Duoderm, l'objectif étant de contrer l'effet hypoxémiant des hydrocolloïdes imperméables tout en diminuant l'effet macérant des pansements gras. Ils sont présents sous l'appellation TLC dans la littérature (Technologie Lipido-Colloïde).

In vitro, les TLC favorisent la migration des fibroblastes et la synthèses des composants de la matrice extra cellulaire.(155)

Dans une étude randomisée incluant 91 patients présentant des petits ulcères veineux, ils ont été comparés à un hydrocolloïde (Duoderm). La durée de cicatrisation n'était pas significativement différente mais le pansement Urgotul a été jugé supérieur

concernant les critères de macération, d'odeur, de douleur au retrait et de facilité de pose et de retrait.(156)

j. Les TLC-NOSF

Composés d'une interface TLC imprégnée de nano-oligosaccharide factor (NOSF), ils visent à éradiquer les métalloprotéases matricielles (MMP) retrouvées en excès dans les exsudats des plaies chroniques. Comme décrit précédemment, ces protéinases sont impliquées dans la persistance de l'inflammation locale (et donc de la chronicisation de la plaie) et responsables de la dégradation des facteurs de croissance et des composants nécessaires à l'élaboration de la nouvelle matrice extracellulaire requise pour le bourgeonnement. Ils sont vendus sous forme d'interface fine ou de mousse composé de CMC pour les plaies plus exsudatives.

Plus spécifiquement, in vitro, les pansement TLC-NOSF réduisent l'activité des gélatinases (MMP-2 et MMP-9) et des collagénases (MMP-1 et MMP-8) sur des équivalents dermiques.(157)

En 2012, lors d'un essai clinique multicentrique randomisé en double aveugle, étude « *Challenge* », sponsorisée par les laboratoires Urgo® (détenteurs des brevets des topiques étudiés), TLC-NOSF et TLC ont été comparés sur 187 patients présentant des ulcères veineux, en adjonction à une pressothérapie durant 8 semaines de traitement (Urgostart VS Urgotull absorb). Les ulcères traités par NOSF ont significativement mieux cicatrisé, l'effet relatif était d'autant plus fort quand les plaies étaient jugées comme ayant un pronostic défavorable. La qualité de vie a aussi été évaluée selon un questionnaire et une différence significative, en faveur du groupe NOSF, a été notée pour les items « douleur et inconfort » et « anxiété et dépression ».(158) Les auteurs notent en préambule qu'une revue systématique de

la littérature réalisée en 2007 concernant les pansements en traitement d'ulcère veineux n'avait pas permis de montrer une quelconque supériorité comparativement aux compresses humides ; le seul paramètre déterminant et significatif étant la pressothérapie, peu importe l'interface interposée entre les bandes de contention et la plaie.(159)

Fort des résultats encourageants mis en exergue par cette étude méthodologiquement solide (RCT en double aveugle, exceptionnel dans la littérature du pansement), une seconde étude, intitulée *Reality*, regroupant les données d'études observationnelles de large effectif concernant les TLC NOSF appliqués sur 10 022 plaies chroniques (escarres, ulcères diabétiques, veineux) (6 études françaises, 2 allemandes) a été établie en 2017. Les données suggèrent que le TLC-NOSF est plus efficace que les autres pansements lorsqu'il est utilisé en première intention. Il perd son avantage lorsqu'il est appliqué en seconde intention.(160)

Malgré son coût élevé (250€ la boîte de 16 interfaces), l'efficience médico-économique a été jugée favorable, faisant réaliser une économie de 322€ par patient durant l'ensemble du traitement.(161) En 2018, l'HAS a jugé le service rendu « suffisant ».

Il est conseillé de garder le pansement en place au moins 48h et de ne le changer que lorsque celui-ci arrive à saturation.

k. Les hydrogels

Constitué de polymères hydrophiles et de 90% d'eau, leur forme gélifiée requiert un pansement secondaire. Ils existent aussi sous forme de plaques souples. Ils permettent d'hydrater une plaie sèche tout en étant perméable à l'air et à la vapeur d'eau, conférant à la plaie un environnement humide favorable à la détersion. Ils peuvent être utilisés sur un bourgeon propre, une plaie en phase d'épithélialisation ou

une nécrose sèche afin de la ramollir et d'en faciliter la détersion. Ils sont contre-indiqués sur une plaie infectée ou exsudative.

Ils engendrent une macération importante sur la peau péri-lésionnelle qui doit être protégée.

Darkovitch compare un hydrogel (BioFilm®) avec le Duoderm dans un essai contrôlé randomisé concernant 129 escarres débutant, de stade I et II, durant 60 jours. Dans les deux cas, une franche amélioration a été mise en évidence jusqu'au 60eme jour (90% pour l'hydrogel, 78% pour l'hydrocolloïde) et la cicatrisation complète (acquise au-delà du suivi) a été supérieure pour le groupe hydrogel (43% vs 24%). La différence constitutionnelle des deux matériaux porte principalement sur leur perméabilité à l'oxygène (nulle pour l'hydrocolloïde).(162)

Dans une autre étude, concernant encore une fois des escarres, les hydrogels ont montré leur supériorité comparativement aux compresses humides pour acquérir une cicatrisation complète, de plus, la détersion a été moins fréquemment nécessaire dans ce groupe.(163)

I. L'argent

Déjà utilisé durant l'antiquité en tant qu'antiseptique et mentionné pour la première fois en 1617 par John Woodall, l'argent est un antibiotique large spectre actif sur les bactéries, les champignons, les virus et les levures.(164) (165) (166) Il est bactériostatique ou bactéricide selon sa concentration. Il ne pénètre pas la profondeur de la plaie et n'est, en théorie, actif qu'en surface ; en particulier, l'argent semble incapable de franchir un biofilm, les ions Ag⁺ se liant à celui-ci (composé d'une matrice polysaccharidique) plutôt qu'aux bactéries.(167)(168)

En effet, bien que les études in vitro lui confèrent indubitablement un effet antibiotique significatif, son intérêt en pratique clinique est plus que discutable d'après une revue des données Cochrane regroupant 847 patients dans 3 études randomisées contrôlées concernant des plaies aiguës ou chroniques contaminées ou infectées traitées par de l'argent. Aucune différence n'a été mise en évidence concernant la durée de la cicatrisation, la douleur, la satisfaction du patient, la durée du séjour hospitalier ou le coût du traitement.(169) De plus, les auteurs de la revue systématique Cochrane concluent leur discussion en soulignant qu'il est difficile de convaincre les lecteurs lorsque les études sont financées par une enseigne pharmaceutique, ce qui était le cas pour les 3 études sélectionnées. Un biais évident, trop largement répandu dans la littérature du pansement.

En outre, il semblerait que son effet ne soit pas spécifique aux bactéries et autres micro-organismes, il cible toutes les protéines et, en absence d'une quantité conséquente de bactéries monopolisant son action, la destruction des particules hôtes saines qu'il engendrerait serait néfaste.(170) L'effet toxique n'est pas à négliger, les ions argents sont exceptionnellement responsable d'argyrisme, une coloration cutanée globale et indélébile dont la toxicité générale reste à déterminer.(171)

En pratique, il est incorporé à toutes sortes de formes de pansement, hydrocolloïdes, hydrogels, mousses ou interfaces neutres ; la libération des ions Ag⁺, qui pénètrent les bactéries et se lient à leur ADN, diffère selon la galénique.(172) (173)

Associés à un sulfamide, les sels d'argents composent la Flammazine[®], quotidiennement employée dans les brûlures. Lorsqu'elle est comparée in vivo, sur un modèle de brûlure, à du miel, son activité bactéricide lui est supérieure mais la durée de cicatrisation est plus longue lorsque la Flammazine est employée.(174)

Le rapport de 2007 de l'HAS conclut à une absence d'indication des pansements à l'argent dans le traitement des plaies aiguës ou chroniques et en particulier dans le traitement des plaies infectées devant un niveau de preuve insuffisant des études sélectionnées dans la littérature.

m. Les biguanides

Le polyhexaméthylène biguanide (PHMB), à une concentration de 0,3%, est un antiseptique peu cytotoxique et non irritant, actif sur un large spectre d'agents pathogènes, il ne semble pas créer de résistance. Il est intégré à des pansements sous forme de mousse ou de compresses imprégnées.(175)

Eberlein compare la charge bactérienne de plaies, colonisées ou infectées, traitées par PHMB et pansements à l'argent. Les plaies traitées par biguanides ont vu leur charge bactérienne réduite de manière significativement plus importante que celles traitées par l'argent. La durée de cicatrisation n'a pas été comparée.(176) Cette différence n'a été remarquée qu'à la dernière évaluation, au 28ème jour de traitement. Le marché est représenté par ActivHeal® ou Kerlix AMD®.

Notons qu'une étude in vitro comparant argent, PHMB, doxycycline topique et l'iode sous 2 formes (povidone iodine (Bétadine®) et un cadexomère iodé (Iodosorb®)) vis-à-vis de leur capacité de pénétration et d'éradication d'un biofilm de *pseudomonas aeruginosa* présent sur une peau porcine a été menée en 2009. L'iode est le topique le plus efficace sur le biofilm et en particulier sous sa forme de cadexomère iodé. Le PHMB et l'argent, ainsi que la doxycycline n'ont pas eu d'effet significatif. En outre, les pansements maintenant l'humidité environnante, et en particulier les alginates, favorisent le développement du biofilm déjà en place lorsque comparés à un modèle de peau porcine présentant un biofilm et traitée sans pansement.(177)

En somme, un pansement occlusif va entretenir l'humidité et favoriser la phase inflammatoire en créant un stress hypoxique ainsi qu'en retenant une quantité maîtrisée de l'exsudat, permettant ainsi le débridement enzymatique.

Des pansements secs traditionnels dégradent ce phénomène et causent des traumatismes cellulaires lors de l'ablation de celui-ci.

Les pansements faiblement adhérents et semi-perméables (Tégaderm) semblent idéaux pour les plaies post opératoires basiques, en offrant une imperméabilité aux liquides et microbes extérieurs tout en permettant un passage de l'air et de la vapeur d'eau.

Les hydrocolloïdes et les hydrogels présentent des caractéristiques hydrophiles et permettent l'absorption d'une certaine quantité d'exsudat tout en conférant un environnement humide à la plaie, favorable à la détersion. Les hydrocolloïdes sont, de plus, imperméables à l'air et ont une durée de vie importante. Cette caractéristique imperméable rend leur utilisation non indiquée dans les plaies principalement exsudatives. Les hydrogels permettent ainsi d'humidifier une plaie sèche.

En outre, certains de ces pansements peuvent être associés à des agents anti-infectieux tels que l'argent ou des biguanides pour le traitement de plaies à risque de surinfection.

Malgré la richesse de la littérature, les faits significatifs sont rares, comment alors définir les indications précises de ces différents pansements ?

- Les indications

Au terme de son rapport de 2007 d'évaluation des pansements, la haute autorité de santé réalise une synthèse des indications des pansements au vu des données de la littérature. Cette synthèse ne tient compte que des études ayant un niveau de preuve jugé suffisant, en l'occurrence un niveau 2.

| Classification des indications des pansements | | Pansements recommandés |
|--|--|--|
| Phase de cicatrisation | Type de plaie | Données de la littérature (niveau de preuve 2) |
| Sans distinction (aucune phase en particulier) | Chronique | Hydrocolloïdes |
| | Aiguë | Hydrocellulaires Fibres de carboxyméthylcellulose (CMC) |
| Détersion | Chronique | Alginates |
| | Aiguë | aucun en particulier |
| Bourgeonnement | Chronique | aucun en particulier |
| | Aiguë | aucun en particulier |
| Épidermisation | Chronique | aucun en particulier |
| | Aiguë | aucun en particulier |
| Cas particuliers | Étiologies | Données de la littérature (niveau de preuve 2) |
| Peau fragile | maladies bulleuses | aucun en particulier |
| Prévention de l'infection | quelle que soit l'étiologie | aucun en particulier |
| Plaie infectée | quelle que soit l'étiologie | aucun en particulier |
| Plaie hémorragique | toutes, et toujours la prise de greffe | aucun en particulier |
| Plaie malodorante | Cancers (principalement ORL, peau et sein) | aucun en particulier |

En 2007, les TLC-NOSF n'étaient pas encore évalués car récemment mis sur le marché.

Notons que la HAS ne détermine pas d'indication en fonction de l'étiologie de la plaie mais préfère s'orienter, à juste titre, vers une vision d'ensemble plus large en proposant des indications relatives à l'état et au stade de la plaie.

Devant la pauvreté des données de la littérature, l'autorité publique organise un consensus formalisé d'experts issus de 15 sociétés savantes concernées par les problématiques de cicatrisation. 13 experts sont sélectionnés pour le groupe « plaies

aiguës » et 14 autres pour le groupe « plaies chroniques ». Des questionnaires comportant 250 propositions à coter leur ont été envoyés, les experts ont été invités à y répondre en se basant sur leur expérience clinique, tout en restant en adéquation avec les données de la littérature. L'accord professionnel fort a été attribué lorsque les experts avaient sélectionné majoritairement un pansement en répondant à la proposition « *il est le plus souvent approprié d'utiliser les pansements primaires des types suivants [...] pour telle ou telle situation* ». Lorsqu'il n'y avait ni consensus, ni données de littérature suffisamment robustes, aucun pansement n'a été indiqué.

Au terme de la synthèse du consensus formalisé d'experts, la HAS émet un nouveau tableau regroupant les indications en adéquation avec les recommandations du groupe de travail :

| Phase de cicatrisation | Type de plaie | Données de la littérature (niveau de preuve 2) | Accord professionnel fort (consensus formalisé d'experts) | Synthèse du groupe |
|--|--|--|---|--|
| Sans distinction (aucune phase en particulier) | Chronique [†] | Hydrocolloïdes | - | Hydrocolloïdes |
| | Aiguë [‡] | Hydrocellulaires Fibres de CMC | - | Hydrocellulaires Fibres de CMC |
| Détersion* | Chronique [†] | Alginates | Hydrogels | Alginates Hydrogels |
| | Aiguë [‡] | aucun en particulier | - | aucun en particulier : idem pansements sans distinction de phase |
| Bourgeonnement* | Chronique [†] | aucun en particulier | Interfaces Hydrocellulaires | Interfaces Hydrocellulaires |
| | Aiguë [‡] | aucun en particulier | - | aucun en particulier : idem pansements sans distinction de phase |
| Épidermisation* | Chronique [†] | aucun en particulier | Interfaces Hydrocolloïdes | Interfaces Hydrocolloïdes |
| | Aiguë [‡] | aucun en particulier | Interfaces | Interfaces |
| Cas particuliers | Étiologies | | | |
| Peau fragile | maladies bulleuses | aucun en particulier | Interfaces | Interfaces |
| Prévention de l'infection | quelle que soit l'étiologie | aucun en particulier | - | pas de pansement spécifique reconnu à ce jour |
| Plaie infectée | quelle que soit l'étiologie | aucun en particulier | - | pas de pansement spécifique reconnu à ce jour |
| Plaie hémorragique | toutes, et toujours la prise de greffe | aucun en particulier | Alginates | Alginates |
| Plaie malodorante | Cancers (ORL, peau et sein principalement) | aucun en particulier | Au charbon | Au charbon |

* : Si traitement séquentiel.

† : Plaie chronique : plaie dont le délai de cicatrisation est allongé en raison de la présence d'une ou plusieurs causes de retard de cicatrisation. Selon l'étiologie, une plaie est considérée comme chronique après 4 à 6 semaines d'évolution. Les étiologies incluent notamment les ulcères de jambe, les escarres, les plaies diabétiques, les moignons d'amputation et les brûlures étendues en cas d'allongement des délais de cicatrisation.

‡ : Plaie aiguë : plaie dont le délai envisagé de cicatrisation est supposé normal c'est-à-dire sans cause locale ou générale pouvant retarder la cicatrisation. Les étiologies incluent notamment les brûlures, greffes, prises de greffe et plaies à cicatrisation dirigée postchirurgicale, morsures, abcès et abcès du sinus pilonidal (kyste sacrococcygien opéré), gelures, dermabrasions profondes.

Bien qu'ils aient des propriétés adaptées aux caractéristiques de la plaie (exsudative, hémorragique, malodorante, infectée, en phase d'épidermisation...) ces pansements ne prennent pas en compte l'ensemble des paramètres physiques environnementaux. De plus, malgré leur adéquation à l'état de la plaie et à sa phase de cicatrisation au moment de la réfection du pansement, ils sont en pratique clinique changés à heure fixe de façon relativement empirique et ne permettent ni le suivi rapproché ni l'adaptation à l'évolution naturelle de la plaie. En outre, il a été décrit dans la littérature que plus de 50% des pansements étaient en réalité changés en dehors de la période optimale lors des soins courants. (178)

D'autre part, Winter a montré que de nombreux pansements « non adhérents » adhéraient en fait à la surface de la plaie et pouvaient piéger les kératinocytes en migration. (179)

- Les Thérapies Innovantes

Les thérapies innovantes constituent de nouvelles avancées dans la maîtrise du corps humain. Elles regroupent la thérapie génique, la thérapie cellulaire et l'ingénierie tissulaire et représentent les innovations technologiques modernes. Elles ont par définition un mécanisme d'action singulier ou proposent une nouvelle stratégie de prise en charge.(180) Les thérapies innovantes que nous allons détailler ont montré leur efficacité relative ou en tout cas théorique, mais ont des difficultés à s'implanter sur le marché et ne sont pas encore, pour la grande majorité, utilisés en pratique courante.

Ces nouvelles technologies sont onéreuses, mais il a été mis en évidence que la diminution du temps d'hospitalisation et de prise en charge chez les patients porteurs de plaies chroniques permettaient de réaliser des économies à long terme.(181)

- Les thérapies cellulaires et tissulaires

Une plaie chronique présente un déficit en facteur de croissance, en particulier : EGF, FGF, TGF- β , PDGF, VEGF.(182) Ainsi, il semble tout particulièrement intéressant de chercher à réintroduire ces facteurs manquants. C'est pourquoi la thérapie cellulaire a pris une place considérable dans l'étude de la cicatrisation. Cependant, seul le PDGF recombiné (Becaplermine) semble avoir fait la preuve (modeste) de son efficacité clinique dans la cicatrisation des plaies chroniques, dans une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée.(183)

En effet, lorsque toutes ces voies de signalisation sont défailantes, n'en traiter qu'une seule ne semble pas être une solution. Pour preuve, le Becaplermine est aujourd'hui abandonné.

- Les substituts dermiques

Basées sur des treillis incluant des cellules souches de moelle osseuses, des fibroblastes, kératinocytes ou cellules souches dérivées de la graisse ; les substituts dermiques délivrent ensuite différentes cytokines, chimiokines et facteurs de croissance sur le lit de la plaie. Les treillis peuvent être issus de substituts cutanés, d'allogreffes ou de xéno-greffes, de cellules placentaires ou être recréés par bio-ingénierie. L'Integra[®], par exemple, est une matrice dermique acellulaire composée de collagène, glycosaminoglycanes et de chondroïtine sulfate. Il vise à remplacer la matrice extracellulaire défailante et ainsi promouvoir la régénération dermique et la néoangiogénèse.(184) Il est classiquement utilisé dans le cadre des brûlures profondes, sa couche superficielle jouant le rôle d'un épiderme, protégeant ainsi la plaie des micro-organismes extérieurs et des pertes thermiques, est retirée à J14-J21, lorsque la matrice sous-jacente a été colonisée par le néoderme.(185)

Il peut aussi être utilisé dans d'autres indications, dans le cadre des ulcères du pied diabétique, l'Integra a été comparé à un gel de chlorure de sodium et a fait la preuve de son efficacité dans une étude financée par le laboratoire Integra comportant 300 patients avec des ulcères propres. (186) En effet, la matrice extra cellulaire de ces ulcères porte les stigmates de l'inflammation prolongée et empêche la cicatrisation. Ainsi, une matrice acellulaire de remplacement semble théoriquement séduisante afin de réduire l'activité protéolytique. (187) En outre, les matrices acellulaires (matriderm[®], integra[®]) produisent moins d'inflammation que les matrices cellulaires (dermagraft[®]). (188)

- Les technologies intelligentes

Cette entité regroupe les dispositifs médicaux connectés via des applications sur smartphones, les dispositifs faisant appel à l'intelligence artificielles ainsi que les pansements modernes incluant des capteurs de mesure. Très à la mode et appréciés des patients jeunes, ces applications et dispositifs médicaux sont amenés à se développer. Il existe notamment des capteurs hygrométriques (178) (189), des bandelettes réactives au pH, utilisables en routine (190), des oxymètres transcutanés (12) ainsi que des thermomètres miniaturisés. La connaissance de ces paramètres physiques permet d'adapter la prise en charge en introduisant le concept de la télémédecine dans la prise en charge des plaies chroniques.

- Les thérapies dites physiques

Celles-ci se réfèrent à l'interaction entre la plaie et un système physique. Parmi elles nous pouvons citer la thérapie extracorporelle par ondes de choc, les débrideurs à ultrasons, les nanotechnologies, l'utilisation des champs magnétiques, l'utilisation

des thérapies par pression négative et positive ainsi que l'utilisation des thérapies par l'oxygène regroupant différentes techniques : (180)

- Le caisson hyperbare

Il permet une prolifération fibroblastique accrue, une amélioration des fonctions immunitaires, une stimulation de l'angiogenèse et une action anti bactérienne particulièrement efficace sur les germes anaérobies.(191) Cependant les contraintes et effets secondaires sont non négligeables : toxicité de l'oxygène, piégeage d'air au niveau pulmonaire, traumatismes de l'oreille interne. De plus, l'effet est différent puisque l'oxygène hyperbare entraîne une augmentation de l'oxygène sanguin dissous. Si la majorité de l'oxygène utilisé dans la cicatrisation provient de la circulation sanguine locale dans des conditions physiologiques normales, une partie non négligeable vient de l'air environnant, par diffusion transcutanée.(192)

Cette part d'oxygénation provenant du milieu environnant est d'autant plus importante lorsque les conditions locales d'acheminement de l'oxygène circulant sont perturbées par des lésions microvasculaires, en particulier dans le cadre d'ulcère artériels ou veineux, pathologies pour lesquelles l'utilisation du caisson hyperbare n'a pas démontré son efficacité. Dans ces cas de figures, il semblerait préférable, afin d'augmenter la pression partielle en oxygène locale, au niveau de la plaie, de miser sur la diffusion de l'oxygène environnant, celle-ci augmentant proportionnellement avec l'oxymétrie, à condition de maintenir une hygrométrie élevée.(193)

- Les thérapies délivrant de l'oxygène de façon localisée

Celles-ci ont l'avantage d'avoir un coût et une organisation moins lourde pour le patient. Différents systèmes ont été mis au point et ont montré leur efficacité : la

délivrance continue d'oxygène non pressurisé (194), les variations cycliques de pression en oxygène (195), une délivrance via le pansement lui-même ou à travers des gels (196), les sprays d'hémoglobine porcine permettant d'augmenter localement au niveau de la plaie les transporteurs de l'oxygène et donc sa diffusion au sein des tissus (197).

Développé par AOTI en 2008 aux états unis, le Cyclical Topical Wound Oxygen Therapy (TWO2[®]) est un système se rapprochant du Vistacare mais il centre son action sur l'augmentation de la pression en oxygène qui varie cycliquement de 5 à 50 millibars, en plus de la pression atmosphérique, le membre reposant dans une enceinte souple et hermétique, sur des sessions quotidiennes de 90 minutes. Il est remboursé par medicare et a des indications identiques au Vistacare, il est utilisable en ambulatoire. D'après une étude internationale, randomisée, en double aveugle, contre placebo, il diminue significativement le temps de cicatrisation des ulcères diabétiques ayant été jugés « susceptible de cicatriser », sur 73 plaies réparties en 2 groupes. En France, c'est le service de Luc Téot, à Montpellier qui était chargé des inclusions. (198)



Figure 3 TWO2 de AOTI

- Les thérapies par pression négative (TPN)

Les travaux sont initiés par un chirurgien Russe, Bagaoutdinov durant la guerre d'Afghanistan en 1985 et ensuite repris par Chariker en 1989 (199) puis concrétisés par Morykwas en 1997(9). Aujourd'hui, la thérapie par pression négative est répandue mondialement et est utilisée en pratique courante, mise en place aussi bien au lit du malade qu'au bloc opératoire.

Elle implique une pression négative contrôlée par un moteur appliqué par l'intermédiaire d'un tube d'évacuation sur une mousse en polyuréthane ou polyvinyl directement sur la surface de la plaie, le tout recouvert par un film semi-occlusif tel que ceux précédemment décrits.

Cette pratique permet une accélération de la cicatrisation via différents mécanismes : la réduction de l'œdème, l'accélération du flux sanguin au niveau de la plaie, l'isolement de la plaie du milieu extérieur et la diminution de la contamination bactérienne.(9) Celle-ci permettent, en outre, de maintenir un environnement humide tout en évacuant les exsudats, protégeant ainsi la peau péri-lésionnelle. Elle favorise le bourgeonnement en stimulant la prolifération cellulaire. (200) De plus, la TPN permet d'accroître la contraction de la plaie en appliquant sur celle-ci une dépression, habituellement de -125mmHg à -80 mmHg. Ce pansement diminue le recours au débridement chirurgical sans pour autant se substituer à cette indication et est changé tous les 3 jours.

La TPN a des indications multiples mais elle est particulièrement efficace lorsqu'elle est appliquée sur une désunion post opératoire ou sur une plaie aiguë traumatique, cas dans lequel une accélération de la cicatrisation et une diminution des coûts ont été mis en évidence lorsque la TPN est appliquée précocement. (201)(202)

Cependant aucune recommandation claire n'existe concernant leur utilisation, hormis celles énoncées par un comité international d'experts dans une conférence de consensus financée par KCI (leader mondial de la TPN, propriétaire du VAC®) ; le débat reste ouvert, car, si certaines équipes décrivent de bons résultats, une étude récente, financée par les laboratoires Brothier® (Algostéril) remet en question leur supériorité vis-à-vis de l'alginate. (203)(204)(205)

La TPN est contre-indiquée face aux plaies présentant un saignement actif, une fistule non exclue, une plaie tumorale ou une infection non contrôlée, la présence de tissus nécrotiques, et pour les membres inférieurs : une insuffisance artérielle non revascularisée.

Son prix est d'une trentaine d'euros par jour d'utilisation.

3. Analyse critique de la littérature étudiée

Dans le domaine de la cicatrisation, et plus précisément celui du pansement, la littérature est abondante mais les preuves telles que la science moderne l'entend sont rares ; alors que la recherche biomédicale, durant ces 20 dernières années, a indubitablement progressé vers toujours plus d'élégance et de rigueur scientifique, comment dès lors, évaluer un phénomène aussi complexe que la cicatrisation par des moyens objectifs fiables et reproductibles ?

Une approche moléculaire, réductrice mais néanmoins nécessaire, visant à fractionner ce vaste problème en de multiples éléments plus petits principalement étudiés in vitro, semble souffrir de contraintes artificielles ne reflétant pas la complexité des interactions retrouvées in vivo. Néanmoins, cette approche procure des données

robustes et exploitables, en particulier à l'heure de l'*evidence based medicine* (EBM) toute puissante. Ces pistes moléculaires sont essentielles à une réflexion globale.

En comparaison, une approche holistique de la question ayant des critères d'évaluations plus pragmatiques tels que le temps de cicatrisation complète semble avoir une implication clinique beaucoup plus concrète. Cependant, c'est précisément dans ce cas de figure que les moyens objectifs manquent.

D'une part, les essais cliniques prospectifs contrôlés randomisés de rang 2 d'effectifs conséquents sont rares comparativement aux études observationnelles rétrospectives étudiant de larges cohortes. Cela est particulièrement imputable à la durée de suivi nécessaire pour observer une cicatrisation complète, lorsque cela correspond au critère d'évaluation. En effet, l'étude des plaies chroniques implique du temps ; plus une plaie est ancienne, plus sa cicatrisation sera longue, ce paramètre est, avec la taille de la lésion, le facteur pronostic principal dans la cicatrisation des plaies chroniques.(206)(207) Ainsi, il n'est pas rare que les études répertoriées ici aient exclues les plaies ayant une antériorité jugée trop importante, qu'elles soient prospectives ou rétrospectives ; probablement par peur de l'échec, car il a été suggéré par modélisation informatique qu'un ulcère veineux ne cicatrisera vraisemblablement pas, lorsqu'il est traité de manière conventionnelle, une fois le plateau de 100 semaines atteint.(208) Or cette antériorité de 2 ans concerne 20% des ulcères veineux.

En outre, il est fréquent d'observer que, par manque de temps dû à des impératifs de publication ou, plus simplement, de lacunes conceptuelles (volontaires ou non), le critère de cicatrisation complète est remplacé par un critère de réduction de taille relative, beaucoup plus commode lorsque les auteurs sont pressés par le temps. Cette

extrapolation semble au mieux cliniquement peu fiable, au pire malhonnête, pour tout praticien habitué au suivi des plaies chroniques ; une lésion ayant finalement acquis une épithélialisation presque totale mais présentant un petit pertuis avec un écoulement persistant ne saurait être légitimement assimilée à une cicatrisation complète quand bien même la cicatrisation semblait initialement convaincante aux premières semaines du suivi. Il est de plus important de s'enquérir de la manière dont cette réduction relative de la superficie lésionnelle a été évaluée ; était-ce par un calque ? par une photo présentée à des praticiens ? par des mesures assistées informatiquement ? Par qui ? Là encore il n'existe pas de consensus d'évaluation.

D'autre part, toujours dans le champ de la critique méthodologique, parmi les 200 citations de ce travail, seules 3 études comportent un double insu et une seule implique un placebo. Bien qu'il soit conceptuellement compliqué de transposer cette rigueur méthodologique, propre aux sciences dites « dures », à notre champ d'étude, il est tout de même surprenant de constater l'absence quasi-totale de travaux de ce type dans la littérature.

Un autre artifice a parfois été retrouvé : les études prospectives et comparatives ont tendances à sélectionner les plaies jugées « soignables ». Pour ce faire, après la première inclusion et avant randomisation, les plaies sont toutes observées et traitées par un pansement conventionnel pendant un intervalle de temps prédéfini. Au terme de cette période, seules les plaies ayant bénéficié d'une réduction relative de leur surface définie préalablement (par exemple 30% au bout de 4 semaine), se voient sélectionnées pour participer définitivement à l'étude. L'étude TWO2, à grosse puissance méthodologique puisque randomisée contrôlée contre placebo, en double aveugle, fait partie de celles-ci.(198)

Les autres principaux biais méthodologiques retrouvés étaient : des critères d'inclusion imprécis concernant le stade évolutif de la plaie ou de son étiologie, avec des ulcères étiquetés veineux ou artériels sans documentation doppler, des objectifs secondaires ayant des méthodes d'évaluation non validés comme la facilité d'utilisation du pansement, le respect de la peau péri-lésionnelle, ou encore la définition souvent objective d'une plaie dite « infectée ».

Chaque plaie est unique ; son environnement, sa composition en micro-organismes pathogènes ou organiques, le patient derrière la plaie, tous ces éléments rendent les plaies par définition incomparables et les groupes de comparaisons, bien qu'étant scientifiquement détaillés et jugés « comparables » en préambule de ces études, sont souvent loin de l'être en pratique clinique.

Un axe d'étude pertinent semble avoir été envisagé par le service du Pr Desgranges, en chirurgie Vasculaire à l'hôpital Henri Mondor de Paris. Réalisant régulièrement des amputation trans-métatarsiennes sur des pieds diabétiques avec un protocole de cicatrisation séquencé et stéréotypé, il propose d'utiliser cette population lésionnelle pour effectuer des comparaisons.

Dans ce cadre nosologique, la littérature laisse deux possibilités thérapeutiques : la fermeture directe et la cicatrisation dirigée, le service parisien ayant opté pour la seconde possibilité devant des désunions et des infections trop fréquentes lorsque la suture est employée.

Ainsi, en utilisant séquentiellement, après passage de l'orage hémorragique post opératoire immédiat, un VAC pendant 3 semaines puis des pansements modernes, la cicatrisation dure classiquement de 4 à 6 mois.

Dans une étude publiée par le Lancet en 2005, le VAC a été comparé aux pansements modernes dans cette indication. Il a été utilisé jusqu'à cicatrisation, avec une durée d'étude maximale de 112 jours. Il a été significativement plus efficace pour parvenir à une plaie cicatrisée ou à un bourgeon satisfaisant.(209)

Ce champ d'étude semble particulièrement séduisant car :

- Nous bénéficierons d'une population comparable avec des lésions stéréotypées et un protocole standardisé à priori.
- Le temps très long de cicatrisation attendu nous permettra de mettre en évidence une différence significative relativement facilement d'un point de vue statistique si elle existe, et ce même si elle est faible.

En 2019, le marché mondial du soin de plaies est évalué à 19,8 milliards de dollars, il est en croissance exponentielle et est classé 7^{ème} après la cardiologie et l'orthopédie dans l'économie médicale. Les plus grosses entreprises pharmaceutiques s'y intéressent et tentent de s'emparer de ce marché longtemps négligé. Ainsi, comme dans tout autre domaine scientifique, le conflit d'intérêt est un danger face auquel il convient de rester en alerte, et ce d'autant plus que le champ de travail nous concernant manque profondément de critères d'évaluation objectifs et fiables. Ainsi, les études les plus méthodologiquement robustes détaillées dans ce travail sont principalement financées par des laboratoires privés (étude Challenge et Reality pour Urgo, étude ATEC pour Brothier, étude TWO2 pour AOTI...). Ces études ont un impact fort car scientifiquement recevables et significatives mais il est primordial de garder à l'esprit l'origine de leur financement. Il en va de même pour les conférences de

consensus sponsorisées comprenant des sommités internationales leur assurant une diffusion très large.

Dans le cas de ce présent travail, il serait tout particulièrement hypocrite de notre part de blâmer les études financées, travaillant nous-mêmes avec un industriel pour la publication d'un essai clinique relatif à ces recherches.

Face à l'ensemble de ces critiques, souvent malheureusement inhérentes à notre champ d'étude, mais parfois attribuables à une tendance à la facilité de la recherche scientifique en elle-même ; comment dès lors interpréter l'ensemble de ces travaux ? Le praticien doit-il appliquer une compresse sur toutes les plaies car, après tout, rien d'autre ne semble fonctionner ? N'y a-t-il véritablement rien d'efficace ou est-ce juste que nous n'en n'avons pas la preuve car $p > 0,05$? On peut légitimement se demander quelle place l'*evidence based medicine* doit prendre dans le monde de la cicatrisation.

Jusqu'à ce que de nouvelles preuves émergent, une éducation sur les produits disponibles et une pensée clinique logique doivent prévaloir. En intégrant la compréhension des mécanismes biomoléculaires de la cicatrisation à une prise en charge holistique du patient, chaque plaie doit individuellement être évaluée, catégorisée et traitée par le moyen que le praticien a pu juger le plus approprié au terme de son expérience clinique personnelle en s'aidant des pistes disponibles dans la littérature.

Alors que nous entrons dans une période où la sophistication de l'analyse méthodologique dépasse généralement le champ de la cicatrisation, nos efforts intellectuels doivent se diriger vers la conception de techniques d'évaluation fiables,

validés et reproductibles et surtout vers l'identification des paramètres pertinents pour évaluer ce concept hétérogène et complexe qu'est la cicatrisation.

Mais si la science n'a jamais véritablement réussi à prouver l'intérêt des pansements modernes dans la prise en charge des plaies chroniques c'est aussi peut-être car la réflexion est fondamentalement erronée et qu'en effet, rien ou presque ne fonctionne. Peut-être que l'objectif n'est pas de trouver quelle substance extrinsèque appliquer sur la plaie mais plus simplement de n'en appliquer aucune et de rétablir un environnement favorable à la reprise du cours des choses, tout patient étant intrinsèquement apte à cicatriser pour peu que tous les paramètres soient ajustés. Voltaire, qui avait une piètre opinion des médecins, avait peut être vu juste, tout du moins dans le domaine des plaies chroniques, en déclarant « l'art de la médecine consiste à distraire le malade pendant que la nature le guérit ».

VI. La Thérapie des Plaies en Environnement Contrôlé (WEC™ Therapy)

La technologie moderne nous offre aujourd'hui l'opportunité de contrôler les paramètres physiques jouant un rôle clé dans la cicatrisation. Il semble intéressant de s'emparer de ces outils et de définir un nouveau concept. En effet, si les thérapies cicatrisantes innovantes permettent de contrôler ces facteurs extrinsèques au cas par cas (gestion de l'exsudat pour les pansements modernes, oxygénation pour les systèmes à délivrance d'oxygène, facteurs de croissances pour les thérapies cellulaires, pression atmosphérique pour les VAC et le caisson hyperbare), la maîtrise de ces paramètres combinés est aujourd'hui-possible.

1. Modulation des facteurs physiques extrinsèques

En ce qui concerne les plaies chroniques décrites précédemment, bien que les mécanismes menant à la chronicisation de celles-ci soient différents qu'il s'agisse d'un ulcère diabétique, veineux, artériel ou de pression ; les plaies en résultant possèdent des caractéristiques biochimiques relativement comparables une fois les comorbidités traitées.

C'est pourquoi, la prise en charge moderne de ces lésions doit tout d'abord se pencher sur les pathologies de fond pour ensuite optimiser tous les facteurs extrinsèques de la plaie afin de restaurer l'homéostasie nécessaire à la bonne cicatrisation.

Comme il est dit précédemment, chaque acteur de la cicatrisation répond à des facteurs environnants différents et l'étude de la physiologie a permis de mettre en évidence qu'il existe pour chacune des phases de la cicatrisation un état d'homéostasie optimal des paramètres principaux que sont la température, l'oxymétrie et l'hygrométrie.

- Ainsi, durant la phase inflammatoire la priorité doit être donnée à la détersion. Les valeurs d'hygrométrie requises sont maximales, supérieures à 80%. La teneur en oxygène est également élevée (40-50%) devant des besoins majorés. La température ambiante est maintenue entre 32°C et 34°C. En appliquant ces paramètres à une plaie chronique, l'hypoxie est traitée et la détersion favorisée, l'objectif étant de maîtriser l'inflammation afin de permettre un bourgeonnement.
- Pour la phase de bourgeonnement, durant laquelle un stress cellulaire est nécessaire, des variations brutales de la teneur en oxygène chargée en hygrométrie provoquent des phases d'hypoxie et d'hyperoxie accélérant la migration des kératinocytes. Les valeurs d'hygrométrie sont définies pour maximiser la pénétration de l'oxygène et maintenir une hydratation optimale de la plaie. La température ambiante est maintenue entre 32°C et 34°C.
- Concernant la phase d'épithélialisation ; la température reste constante (32-34°C) mais l'hygrométrie optimale diminue afin de faciliter l'épithélialisation sans pour autant assécher la plaie. Les besoins en oxygène de la plaie diminuent également afin de favoriser la migration des kératinocytes.

Ainsi, de nombreux paramètres influencent la cicatrisation et il semble intéressant d'élaborer un dispositif permettant de moduler l'environnement d'une plaie afin d'en optimiser la cicatrisation.

2. Le dispositif VistaCare®

Le dispositif médical VistaCare One a été élaboré dans l'optique du contrôle environnemental des plaies. Développé en France par DTAMedical™ depuis 2007, VistaCare® est le seul dispositif médical permettant de traiter une plaie en appliquant les principes précédemment décrits du WEC™.

- VistaCare® : Le principe

VistaCare (Fig. 4) est composé d'un générateur (Fig 5) connecté à une enceinte hermétique jetable mono patient (Fig 6), isolée par des filtres antibactériens, dans laquelle repose la plaie sans pansement. La plaie est directement visible par l'intermédiaire d'un hublot présent sur l'enceinte.

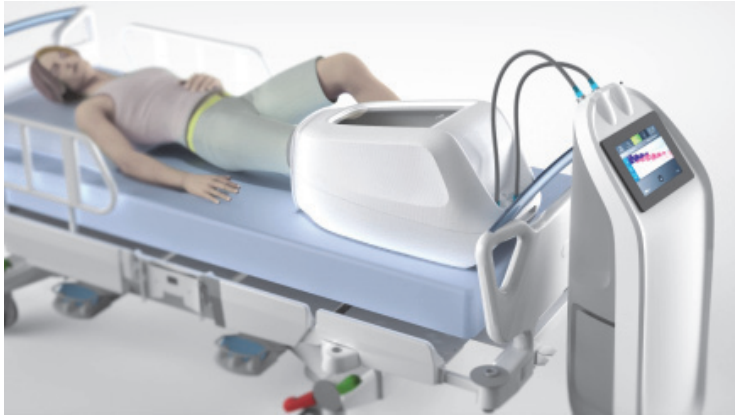


Figure 4: Patient en court de traitement par VistaCare.

Sur le générateur figure un tableau de commande permettant de moduler les 3 paramètres clés de la cicatrisation en circuit fermé : la température varie de 32 à 34°C, l'hygrométrie de 40% à 85%, l'oxymétrie de 21% à 50%

Le thérapeute intervient sur le générateur à tout moment pour sélectionner un programme adapté à la phase de cicatrisation de la plaie. Les 3 grandes étapes étant : A pour la phase inflammatoire/déterSION, B pour le bourgeonnement et C pour l'épithélialisation.

En fonction de la phase, les valeurs des 3 variables physiques programmées par le générateur sont les suivantes :

A. Traitement phase A (Phase inflammatoire). Objectif : détersion.

- **Hygrométrie** : 80% ± 10% avec variation entre les deux extrêmes.
- **O²** : valeur maximale (50%). La valeur moyenne est de 40% ± 10% pour la variation. Cette variation d'O₂ est progressive.
- **Température** : 32°C – 34°C

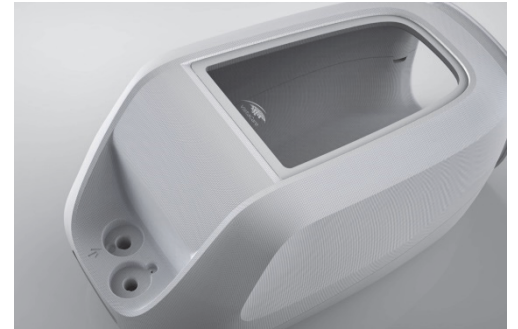


Figure 6 Enceinte mono-patient jetable et biodégradable. Utilisable pour 15 jours de traitement



Figure 5 Générateur VistaCare et son écran de commande

- **Traitement phase B (Phase de bourgeonnement). Objectif : stress cellulaire.**
 - **Hygrométrie** : 60% ± 20% avec variation entre les deux extrêmes.
 - **O²** : valeur maximale : 50% valeur minimale : 20%. Cette variation d'O² est brutale et cyclique.
 - **Température** : 32°C – 34°C.

- **Traitement phase C (Phase d'épithélialisation)**
 - **Hygrométrie** : 50% ± 10% avec variation entre les deux extrêmes.
 - **O²** : la valeur moyenne sera 30% ± 10% pour la variation. Cette variation d'O² est progressive.
 - **Température** : 32°C- 34°C.

8 programmes (Figure 7), résultant de la combinaison de ces 3 phases de base, sont proposés au thérapeute qui sélectionne alors le traitement pour les 24h à venir, par un simple regard à travers le hublot de l'enceinte, au moyen de l'interface simple et didactique sur l'écran du générateur.

Les 8 programmes disponibles sont les suivants :

- A++++ :100% A Traitement A en continu
- A+++B+ :75% A, 25% B 9h de traitement A, et 3h de traitement B
- A++B++ :50% A, 50% B 3h de traitement A, et 3h de traitement B
- A+B+++ :25% A, 75% B, 3h de traitement A, et 9h de traitement B
- B+++C+ :75% B, 25% C 9h de traitement B, et 3h de traitement C
- B++C++ :50% B, 50% C 3h de traitement B, et 3h de traitement C



Figure 7 Choix parmi les 8 programmes disponibles du VistaCare

- B+C+++ :25% B, 75% C 3h de traitement B, et 9h de traitement C
- C++++ : 100% C Traitement C en continu

Le traitement sélectionné est un cycle de 12h, celui-ci se répète jusqu'à intervention du personnel.

Par l'intermédiaire de capteurs au sein de la chambre hermétique, les valeurs des 3 paramètres physiques sont relevés en permanence et accessibles sur l'écran de contrôle en temps réel. Ces données sont enregistrées et permettent une traçabilité (Fig.8)



Figure 8 : Courbes de variation des paramètres affichables sur l'écran du générateur et compilées pour chaque patient.

L'intervention du personnel paramédical en charge du soin de la plaie peut se produire à la demande, en totale autonomie. Après avoir mis en pause l'appareil (figure 9), le personnel peut intervenir directement sur la plaie (soins) ou sur le patient (toilette, extraction de l'enceinte), après une phase de décontamination de l'atmosphère

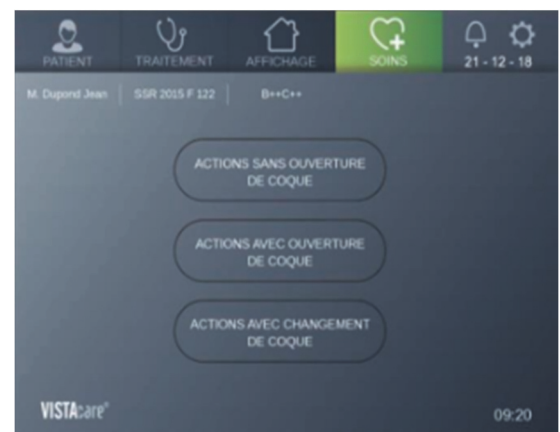


Figure 9: Choix d'action pour le personnel paramédical

dans l'enceinte, sans que cela ne change les paramètres indiqués par le médecin.

Après intervention de l'infirmière, le générateur reprend son cycle là où il l'avait interrompu.

Cette approche moderne de la prise en charge des plaies permet d'associer les avantages des pansements occlusifs (humidité) et non occlusifs (passage de l'air et de l'oxygène) et de diminuer leurs inconvénients (détérioration de la peau péri-lésionnelle, macération, plaies exsudatives, risque augmenté d'infection et surveillance difficile).

L'adaptation du traitement au stade lésionnel, par un contrôle visuel permanent permet à l'équipe soignante (médecin, personnel para médical) de réagir rapidement, de faire un suivi instantané et de faciliter les décisions stratégiques.

Les bénéfices d'un tel dispositif sont multiples :

- La douleur : l'absence de réfection de pansement supprime la douleur liée aux soins, le membre reposant nue dans l'enceinte. La peau péri-lésionnelle est, de la même façon, épargnée et l'allodynie disparaît. Une diminution de la prise d'antalgique est attendue devant une détersion aisée, rendue possible par une hygrométrie environnante favorable.
- L'exsudat : il est récupéré sur une alaise type Absorbex® sur laquelle repose le membre. L'exsudat, composé de protéases, nécessaire à la phase inflammatoire puis néfaste par la suite, n'est plus bloqué dans un pansement mais s'écoule suivant la gravité, limitant ainsi la macération, en particulier aux berges et en peau péri-lésionnelle.
- L'inflammation : nécessaire à la phase initiale de la cicatrisation, celle-ci doit par la suite être maîtrisée afin de ne pas retarder le passage au

bourgeonnement. La gestion de l'exsudat permet de limiter les effets néfastes d'une macération et donc d'une inflammation prolongée. Ces effets sont par ailleurs contrés par une oxygénation spécifiquement adaptée à l'évolution de la plaie.

- L'infection : le débridement non douloureux, et donc correctement effectué, allié à une bonne gestion de l'exsudat et une oxygénation adéquate permet de réduire le risque d'infection et ce, d'autant plus que l'enceinte est un système clos faisant barrière aux contaminations exogènes.
- La préservation du bourgeon : En l'absence de pansement, les micro-traumatismes répétés de la réfection régulière sont évités, le bourgeon est préservé.
- La surveillance : la plaie n'étant plus cachée par un pansement, sa visualisation permanente permet au personnel soignant de réagir en adaptant le protocole de soin plus rapidement et au patient de mieux s'approprier sa lésion, l'éducation thérapeutique est favorisée, le monitoring par téléconsultation est envisageable. En outre, la luminothérapie est envisageable.
- L'enceinte close : elle permettrait, en plus de diffuser de l'oxygène, de nébuliser des principes actifs issus de la thérapie cellulaire, des antibiotiques ou bien du CO₂ afin de moduler le pH. La pression atmosphérique pourrait être aussi un paramètre modulable.
- Le travail paramédical : sans réfection de pansement et devant une détersion moins douloureuse et donc plus rapide, la charge de travail infirmière est réduite.

- VistaCare® : les indications

Spécifiquement pensé pour traiter les plaies chroniques, le dispositif actuellement disponible ne permet de traiter que des plaies localisées sur les jambes ou les avants bras pour des raisons de conception du caisson.

Les indications envisageables sont vastes :

- Plaies en général
- Fasciites nécrosantes et plaies chirurgicales de décharge
- Optimisation/sauvetage de lambeaux et greffes cutanées
- Grandes plaies délabrantes aiguës en attente de chirurgie
- Plaies présentant une contre-indication à la thérapie par pression négative (plaies fragiles, expositions d'éléments nobles, plaies hémorragiques, plaies cancéreuses)
- La taille de l'enceinte permet de plus d'accueillir des fixateurs externes.

- VistaCare® : étude en cours

VistaCare One®, dispositif médical, actuellement utilisé en soins courants dans 4 services hospitaliers en France, est en cours d'étude post market multicentrique. Cette étude intitulée « Évaluation en ouvert des effets du traitement VistaCare® en pratique courante chez des patients souffrant de plaies aiguës et chroniques de la jambe – VistaCare® OPEN PMCF » est coordonnée par notre équipe et propose d'évaluer l'efficacité. Les inclusions sont à l'heure actuelle toujours en cours et ont fait l'objet d'un rapport d'analyse intermédiaire avec des résultats encourageants bien que non significatifs du fait du faible nombre de patient. Cette analyse intermédiaire est disponible en annexe.

Prise en charge de plaies complexes chez une patiente fragile

Auteurs: Prof Casanova, Dr Klein, Plastic and Reconstructive Surgery, University Hospital La Conception / APHM – Marseille – France.
Email: dominique.casanova@ap-hm.fr



Histoire des lésions

Femme de 95 ans, diabétique de type 2, obèse, AOMI, ACFA et démence. Grabatisation avec absence de marche depuis 15 ans, déplacement en fauteuil roulant. Traitements (non exhaustifs) : Insuline, anticoagulants, diurétique, Tiapridal. Lésions : multiples, sur les 2 jambes, depuis plusieurs années avec traitement par pansements à domicile. Un épisode de décompensation infectieuse de ces lésions mène les proches à conduire la patiente aux urgences en décembre 2018.

Traitements précédemment entrepris

Un érysipèle y est diagnostiqué aux urgences, celui-ci concerne le membre inférieur gauche, présence d'un intertrigo et plaie surinfectée. Une antibiothérapie large spectre intra veineuse est administrée, la patiente est transférée en service d'infectiologie et des pansements aux alginate sont réalisés.

La patiente nous est adressée 3 semaines plus tard devant une mauvaise évolution locale mais une amélioration de l'état général. La plaie principale, en distalité de la face dorsale du pied gauche, est nécrotique, purulente et une collection sous cutanée cloisonnée est palpée.

Un parage chirurgical est entrepris à son admission, il en résulte :

- Une exposition sous cutanée à la face interne du mollet droit
- Une exposition des tendons extenseurs des 2ème et 3ème orteils
- Une exposition de l'aponévrose plantaire du pied gauche
- Une plaie profonde du talon gauche exposant le calcaneum.

Une fois le parage réalisé, la patiente est traitée par Vistacare dans l'objectif d'éviter un second passage au bloc pour cette patiente fragile.

Pendant le traitement par Vistacare

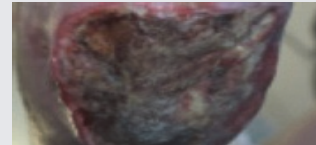
La douche est réalisée quotidiennement, directement sur la plaie. Une détersion quotidienne au lit du malade est réalisée au sérum physiologique. La patiente est extraite de la machine 1h, 2 fois par jour afin d'éviter les ulcères de pression et d'éviter l'approfondissement de la grabatisation. Elle bénéficie d'une prise en charge diététique et kinésithérapeutique.



Conclusion

Le vistacare a très significativement amélioré l'état local des lésions et le bourgeon satisfaisant obtenu après 8 jours de traitement nous a permis de réaliser une greffe de peau mince sur l'ensemble des plaies sauf la localisation talonnière, trop profonde et exposant l'os. 1 semaine après la greffe la patiente quitte le service devant une prise satisfaisante. La visite à J30 fait constater la cicatrisation complète de toutes les zones greffées

Evolution sous Vistacare™



J0: Talon: exposition calcanéenne



J0: Aponévrose plantaire exposée en regard de la voute



J0: Plaie dorsale avec exposition tendineuse des 2 et 3èmes rayons

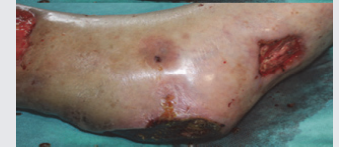
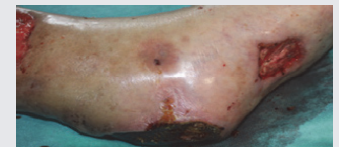


J0: Ulcère face latérale jambe

J0: Il a été décidé de traiter la patiente par Vistacare. Les plaies étaient malodorantes, couvertes de fibrine sale, la quantité d'exsudat est modérée, la peau péri-lésionnelle est inflammatoire. Le programme sélectionné est A+++/B+ afin d'accélérer la détersion



J4: Après 4 jours de traitement par le même programme, les lésions s'améliorent toutes sauf la plaie du talon gauche. La peau péri-lésionnelle est moins inflammatoire, la quantité de fibrine a nettement diminué et est facilement retirable à la compresse, la quantité d'exsudat est moindre et on observe l'apparition d'un tissu de granulation propre. Devant l'amélioration locale, un changement de programme est entrepris afin d'améliorer le bourgeonnement tout en maintenant un environnement humide. Choix du programme à partir de J4 : (A+++/B++).



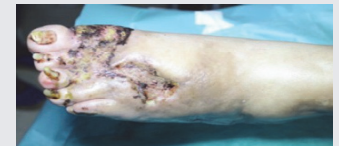
Au 7ème jour l'amélioration locale permet d'envisager la greffe de peau mince pour l'ensemble des localisations, sauf pour l'ascarre talonnière. La fibrine est éliminée et le bourgeonnement très satisfaisant à permis de couvrir l'exposition tendineuse.



J1 post greffe: La patiente n'est plus traitée par vistacare, le protocole de pansement post greffe classique est entrepris : tulle gras, vaseline et attelle d'immobilisation durant 5 jours.

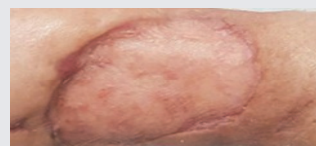


Prise de greffe à J10



Prise de greffe à J10

Il a été possible d'entreprendre une greffe de peau et d'obtenir une cicatrisation chez cette patiente âgée et poly-pathologique, présentant un risque opératoire non négligeable, n'ayant été paré qu'une seule fois.



Ci contre, l'aspect à J44 d'une lésion greffée.

Echec du Vistacare sur un ulcère d'origine indéterminée

Auteurs: Prof Casanova, Dr Klein, Dr Blayney. Plastic and Reconstructive Surgery, University Hospital La Conception / APMH – Marseille – France. Email: dominique.casanova@ap-hm.fr

Anamnèse lésionnelle

Femme de 75 ans obèse et hypertendue ayant présenté en 2003 une fracture des 2 os de la jambe gauche traitée par ostéosynthèse par plaque. Plaque malléolaire externe retirée 2 ans plus tard. En 2010, apparition d'une lésion en regard de la cicatrice externe progressant sur une durée de 9 ans

Traitements antérieurs

Il n'y avait pas d'ostéite, les prélèvements réalisés au préalable étant revenus stériles. La patiente a été traitée par une équipe d'infectiologues par antibiothérapie systémique et soins locaux, sans succès.

Elle est vue en consultation dans notre unité en février 2018 et un traitement local par algostérid puis flammazine est entrepris pendant 1 mois. Le protocole est ensuite allégé avec de la vaseline et du tulle gras. En mai la peau péri-lésionnelle est inflammatoire et de l'éosine est ajouté au protocole alternant hydrocoloïde et tulle gras. En septembre 2018 une greffe de peau est réalisée par nos soins avec prise initiale puis lyse secondaire. Nous tentons ensuite un traitement par urgostart et une contention veineuse malgré un doppler des membres inférieurs interprété comme normal.

En février 2019 nous l'incluons dans le protocole vistacare

Conclusion:

Le Vistacare a permis l'obtention d'un tissu de granulation a priori favorable et adapté à la greffe de peau sur une plaie complexe et vieille de 10 ans chez une patiente obèse.

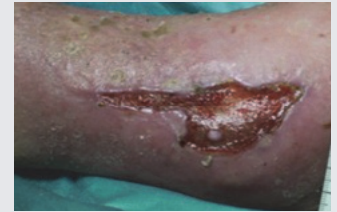
Les possibles raisons de cet échec de greffe sur une peau fragile et cicatricielle présentant un biofilm sont :

- Une greffe réalisée trop tôt
- Des soins inadaptés à domicile ou une mauvaise observance vis-à-vis d'une hygiène stricte ou du port de l'attelle
- L'absence de la poursuite du Vistacare en post-greffe qui aurait pu, sur le mode C, augmenter les chances de réussite.

Evolution



J0: Malléole externe droite avec fibrine douloureuse au retrait exsudat important et peau péri-lésionnelle présentant une inflammation importante. Nous optons pour un programme facilitant la détersion : A+++/B+



J3: Amélioration locale on observe moins de fibrine et un exsudat moindre. Changement de programme pour favoriser le bourgeonnement : A+/B+++



J7: Etat stationnaire. La fibrine se retire facilement à la compresse mais nous n'observons pas d'amélioration du bourgeon qui semble toujours atone. Nous rétrocedons le programme vers A++/B++

Au 10ème jour, la plaie s'est améliorée, la peau périlésionnelle est saine et nous entreprenons une greffe de peau avec le protocole post opératoire habituel.

A J8 post greffe la prise est bonne les agrafes sont retirées et la patiente quitte l'hôpital devant les suites satisfaisantes. Elle est suivie en consultation pour la suite de la prise en charge et a pour consigne de poursuivre le port de l'attelle.



J15 post greffe: Echec total de la greffe de peau qui avait initialement prise, la fibrine est présente en grande quantité

Prise en charge d'une plaie aiguë traumatique négligée à l'aide du Vistacare.

Auteurs: Prof Casanova, Dr Klein, Plastic and Reconstructive Surgery, University Hospital La Conception / APHM – Marseille – France.
Email: dominique.casanova@ap-hm.fr

Histoire de la lésion

Homme de 75 ans ayant pour antécédents une hypertrophie bénigne de la prostate et une hypertension artérielle non traitée. Patient non tabagique.

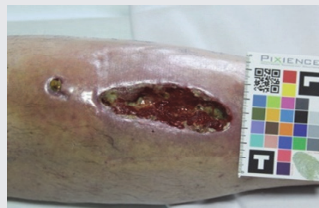
Traumatisme face antérieure de jambe gauche, 1/3 moyen, en regard de la crête tibiale avec hématome et nécrose cutanée dans les suites, 3 mois précédant l'inclusion.

Evolution sous VistaCare™



J0: la plaie est malodorante, très fibrineuse, avec un exsudat modéré et une peau péri-lésionnelle inflammatoire. L'objectif du traitement est de lui épargner un parage chirurgical et de préparer le bourgeon afin d'accueillir la greffe de peau.

Le programme choisi est A+++/B+ afin d'obtenir une humidité environnante élevée permettant la détersion approfondie de cette plaie inflammatoire et fibrineuse



J3: Au 3^{ème} jour on remarque une nette amélioration locale avec apparition d'un bourgeon propre, l'exsudat diminue et la cavité se comble par la profondeur.

Au 4^{ème} jour, nous optons pour un changement de programme vers A++/B++ afin de favoriser d'avantage le bourgeonnement tout en poursuivant la détersion.



J7 : Après une semaine de traitement le bourgeon est à la surface et la perte de substance est réduite, le programme est changé pour permettre un bourgeonnement accéléré, la détersion étant maintenant devenue accessoire, nous optons pour B+++/C+

L'exsudat est inexistant, la plaie n'est plus malodorante alors qu'une légère inflammation péri-lésionnelle subsiste.



J12 : Disparition complète de l'inflammation, bourgeon propre, décision de greffe de peau le jour même. Le patient est définitivement extrait du Vistacare.

Traitements précédents

- Le patient réalise des soins lui-même, de manière approximative, mais permettant néanmoins la chute de l'escarre.
- Devant l'écoulement et l'odeur il se présente spontanément à l'hôpital, 3 mois après le traumatisme.
- En consultation, un parage complémentaire de surface laisse entrevoir une perte de substance sale de 3x9cm n'exposant pas d'éléments nobles. Des pansements modernes sont prescrits, sans amélioration.
- Le patient est hospitalisé pour initier un traitement par Vistacare.



Dès son arrivée, le patient prend la douche, plaie à l'air, quotidiennement et la détersion au sérum physiologique et à la compresse est réalisée par l'équipe infirmière tous les jours, après la douche. Il est extrait de l'enceinte 2 fois 1h par jour pour maintenir son autonomie. Il bénéficie d'une anticoagulation préventive.



J2 post greffe, le patient n'est plus traité par Vistacare et le protocole de pansement gras habituel est appliqué en post opératoire, il est immobilisé par une attelle plâtrée pendant 5 jours. Le résultat à J2 est satisfaisant et le patient quitte le service au 20^{ème} jour d'hospitalisation, J8 post greffe.



J13 post greffe: Prise totale, peau péri-lésionnelle calme, pansement hydratant.

Conclusion : La Vistacare a permis une accélération du processus de bourgeonnement en autorisant une détersion efficace. La préparation du bourgeon a pris moins de 2 semaines, le patient quitte l'hôpital satisfait et cicatrisé.

Plaie chronique et complexe chez un jeune patient

Authors: Prof Casanova, Dr Klein, Plastic and Reconstructive Surgery, University Hospital La Conception / APHM – Marseille – France.
Email: dominique.casanova@ap-hm.fr

Histoire médicale

Homme de 44 ans avec pour antécédants un syndrome de la queue de cheval, une ménisectomie du genou droit et des migraines, victime d'un AVP en juillet 2017 avec perte de substance cutanée du membre inférieur gauche traité dans une autre région. Persistent 2 plaies en echec de cicatrisation depuis 20 mois.

Traitements antérieurs

Plus d'une dizaine de parage chirurgicaux puis mise en place de TPN et décision 1 mois après l'accident de réaliser des greffes de peau mince. Lyse de la greffe en regard des 2 lésions persistantes le jour de son inclusion : en regard du genou et en face médiale du creux poplité. 20 séances de caisson hyperbare, antibiothérapie locale et systémique ainsi que toute la gamme des pansements modernes ont été tenté par nos confrères de Besançon : sans succès. Présence d'un biofilm documenté. Localement, le bourgeon est inerte, la fibrine tenace et l'exsudat est modéré. La peau péri-lésionnelle présente une irritation majeure.

Le patient nous est adressé, découragé et fatigué, en avril 2019 devant ces multiples échecs. Ingénieur de formation et originaire de Franche-Comté où a été conçu le Vistacare, il connaît le dispositif et est très demandeur d'une tentative de soin par celui-ci.

Traitement par Vistacare

protocole que les patients précédents : douche quotidienne, détersion mécanique au sérum physiologique. Il bénéficie d'une extraction de la machine 2 fois 1h par jour pour marcher et éviter les complications du décubitus. Il est anticoagulé de manière préventive.

Conclusion

Après pratiquement 2 ans de traitement avec pansements modernes et dispositifs tels que la TPN et HBOT la cicatrisation n'a jamais été obtenue chez ce patient éprouvant des signes de fatigue morale avancée à son arrivée dans notre unité. Ingénieur de formation et très curieux, il a expressément demandé à être inclus et traité par Vistacare. Après 3 semaines de préparation par le dispositif, la plaie a été greffée avec un succès relatif initialement pour finalement dévoiler une cicatrisation totale. Le biofilm présent à la surface ainsi que la localisation défavorable en pleine zone mobile en font une plaie particulièrement complexe à traiter malgré l'état général très bien conservé de ce patient modèle, jeune, non-fumeur et investi.



J50 post greffe, le patient ne porte plus l'attelle. Cicatrisation quasi complete, reprise de l'activité professionnelle.

Evolution sous VistaCare™

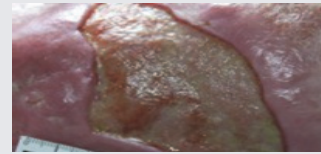


Fig 1

Fig 1: J0: la lésion la plus large, face antérieure du genou. Fibrine tenace et peau péri-lésionnelle (composée de greffes de peau) irritée et très inflammatoire.

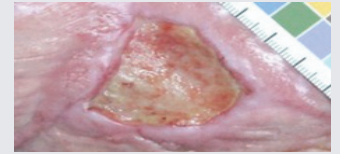


Fig 2

Fig 2: J0: 2^{ème} lésion, plus petite, face postéro-médiale du genou. Aspect identique.

Le programme choisi est A+++/B+ afin de permettre une détersion de cette fibrine et un soin du biofilm en surface.

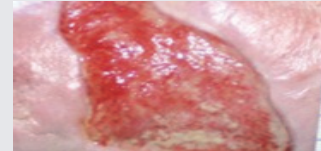


Fig 3

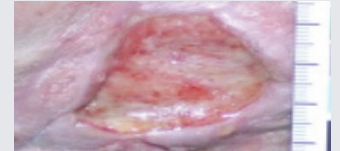


Fig 4

Fig 3 et 4: J1 Après juste un jour on observe un tissu de granulation plus sain sous la fibrine qui se retire facilement et sans douleur. Le programme est changé pour favoriser davantage le bourgeonnement : A++/B++

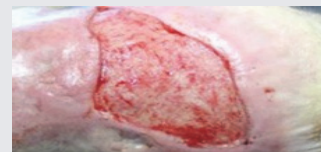


Fig 5

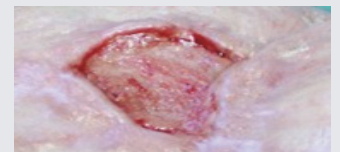


Fig 6

Fig 5 et 6: J7 : La fibrine se redépose en surface quotidiennement nécessitant un débridement à la curette quotidien. Le même programme est maintenu : A++/B++

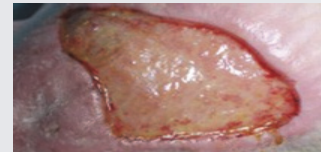


Fig 7



Fig 8

Fig 7 et 8: J15 Aggravation : la fibrine est toujours présente, nous rétroçédons le programme pour faciliter la détersion devant cette accumulation. La peau péri-lésionnelle en revanche montre des signes de récupération. Programme A+++/B+

A J21 nous entreprenons de tenter la greffe de peau en réalisant une détersion plus agressive au bloc opératoire dans le meme temps. LE patient quitte le vistacare pour bénéficier du protocole de pansement gras classique post greffe de peau. Il est immobilisé dans une attelle de Zimmer.



Fig 9



Fig 10

Fig 9 et Fig 10: J6 post greffe

Bonne prise de greffe.

Le patient quitte l'hôpital a J17 post greffe, soit 38j après son arrivée, avec pour consigne de maintenir le port de l'attelle jusqu'à cicatrisation.



Fig 11



Fig 12

Fig 11 – Fig 12: J38 post greffe: 80% de prise de greffe sur la face antérieure, résultat moins satisfaisant sur la lésion postérieure mais signes dépidérmission cependant visibles. La peau péri-lésionnelle est moins inflammatoire.

Succès partiel sur une angiodermite nécrotique

Authors: Prof Casanova, Dr Klein, Plastic and Reconstructive Surgery, University Hospital La Conception / APHM – Marseille – France.
Email: dominique.casanova@ap-hm.fr

Histoire médicale

Patient masculin de 69 ans avec pour antécédant une hypertension, un diabète équilibré et une dyslipidémie. Apparition en Aout 2018 de 2 lésions du membre inférieur droit, sans traumatisme retrouvé. La première apparue étant localisée en regard du tendon d'achille alors que la seconde, survenue quelques jours après, siégeait en face latérale de la jambe, au-dessus de la malléole externe. Un doppler des membres inférieurs réalisé en octobre de la même année ne montrait pas d'anomalies aussi bien artériel que veineuse sur les axes jambiers. Son dermatologue pose le diagnostic d'angiodermite nécrotique.

Traitements antérieurs

Après avoir tenté l'ensemble de la gamme des pansements modernes, y compris l'argent, le patient avait précédemment bénéficié de 30 séances de caisson hyperbare sans aucune amélioration. Il nous est adressé fin novembre 2018, 4 mois après l'apparition des lésions qui n'ont montré aucun signe d'amélioration. Il bénéficie d'un parage au bloc opératoire puis d'une greffe de peau mince dans notre unité une quinzaine de jour après. La greffe, initialement satisfaisante, lyse par la suite. Devant la douleur majeure, les soins infirmiers à domicile sont compliqués et le patient nous est réadressé en mars 2019 devant ce premier échec de greffe et l'absence d'amélioration locale malgré la tentative de soin par de multiples topiques.

Conclusion

Vistacare a permis la bonne préparation de la plaie en 7 jours. Il a été plus efficace que 30 sessions de caisson hyperbare et l'ensemble des pansements modernes. Après seulement 2 jours d'utilisation du dispositif le patient ne ressentait plus aucune douleur alors qu'auparavant les réfections de pansements à domicile l'avait mené à consommer des morphiniques. Sa qualité de vie a été grandement améliorée et la nouvelle greffe, bien qu'offrant un résultat incomplet, a tout de même eu plus de succès que la première tentative qui objectivait alors une lyse totale.

Evolution sous VistaCare™

J 0

A son arrivée, nous constatons une douleur intense lors de la détersion, un exsudat modéré, une peau péri-lésionnelle très inflammatoire. Le tendon d'achille n'est pas exposé. La fibrine est présente en quantité modérée mais l'ablation de celle-ci est compliquée du fait de la douleur. Le patient est inclus dans le protocole vistacare et nous sélectionnons un programme mixte afin de faciliter la détersion et le bourgeonnement : A++/B++. Il s'astreint au protocole classique : douche quotidienne et détersion mécanique au sérum physiologique. Il bénéficie d'une anticoagulation préventive et est invité à s'extraire de l'enceinte 2 fois 1h par jour pour éviter la perte d'autonomie. Son traitement morphinique est reconduit à l'admission.

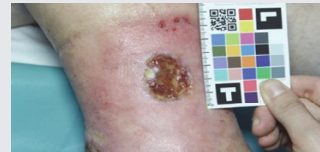


Fig 1: J0 – Plaie malléolaire externe

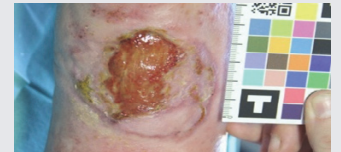


Fig 2: J0– Plaie achilléenne

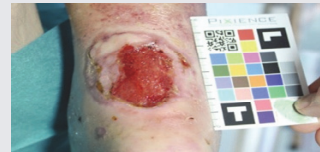


Fig 3 and 4: J3– La plaie est le siège d'un bourgeonnement satisfaisant, l'inflammation péri-lésionnelle ainsi que celle de la plaie sont en franche diminution. La détersion s'effectue beaucoup plus aisément, la douleur étant drastiquement diminuée, les morphiniques sont sevrés. Changement de programme devant cette amélioration franche afin de favoriser le bourgeonnement : A+/B+++

Au 7eme jour les lésions sont propre et les conditions locales satisfaisantes motivent la réalisation de la greffe de peau. Le patient est définitivement extrait de l'enceinte et bénéficie du même protocole de pansement gras post greffe qu'habituellement. Il est immobilisé dans une attelle.



Fig 5 et 6: J3 post greffe: 1ère refection du pansement gras.

A J8 post greffe, J15 de son inclusion, le patient est sortant devant un aspect local satisfaisant. Le même traitement lui est prescrit à domicile : interface grasse et pansement simple, éosine en périphérie de la lésion et poursuite du port de l'attelle. Le patient était alors très reconnaissant du fait de la disparition complète des douleurs et de l'amélioration locale.

Au 13eme jour post greffe le patient est revu en consultation et nous constatons une prise de greffe finalement incomplète malgré un bon résultat initial.

La plus large plaie est cicatrisée à 80% et celle de la malléole offre un rendu moins satisfaisant, nous observons néanmoins des îlots épidermiques.



Fig 7 et 8: J 13 post greffe.

Prise en charge d'une large plaie post AVP avec VistaCare™

Auteurs: Prof Casanova, Dr Blayney Plastic and Reconstructive Surgery, University Hospital La Conception / APMH – Marseille – France.
Email: dominique.casanova@ap-hm.fr

Histoire médicale:

Femme de 75 ans traitée pour une hypothyroïdie, souffrant de dépression et allergique à la pénicilline, victime d'un AVP. Il en résulte de multiples plaies du membre inférieur gauche avec perte de substance cutanée sur une vaste surface concernant environ les 2/3 de la jambe. La première plaie concerne la face antéro-latérale du membre 30x6cm et l'autre, plus médiale et postérieure de la même profondeur : 25x6cm. Il n'existait pas de fracture sous-jacente et l'os n'est pas exposé.

La jambe controlatérale est relativement épargnée, les dermabrasions sont superficielles et ne nécessitent pas de greffe de peau ou de parage.

Précédents traitements:

Avant d'être admise dans notre unité, la patiente a bénéficié d'un parage de la peau dégantée et dévitalisée aux urgences d'un autre établissement, sans anesthésie, le jour de son accident, des pansements gras lui ont ensuite été prodigués.

A son arrivée, il persiste des zones nécrotiques avec un exsudat modéré, du tissu hypodermique grasseux non bourgeonnant est exposé sur de larges plages. La peau péri-lésionnelle est le siège de dermabrasions superficielles non inflammatoires. La réfection des pansements est très douloureuse.

Une supplémentation diététique est prescrite et un soutien psychologique est nécessaire.

Conclusion:

Nous avons ici observé une remarquable réduction de la douleur après seulement 24h de traitement. Ce phénomène a souvent été retrouvé dans notre expérience, la plaie n'étant plus enfermée dans un pansement qui peut avoir des effets de frottement douloureux, elle repose dans une enceinte ou l'atmosphère tiède et humide est souvent décrite comme agréable par les patients.

La plaie a rapidement été préparée à la greffe chez une patiente fragile, lui épargnant un parage chirurgical plus agressif au bloc opératoire et diminuant le recours aux opiacés.

Evolution sous Vistacare

Fig 1 et Fig 2: J0

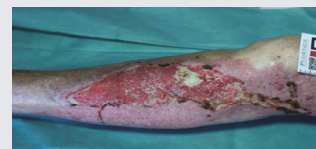


La patiente est incluse dans le protocole vistacare, le programme choisi est axé sur la détersion : A++++. L'antalgie préalablement prescrite est reconduite devant ses plaintes et une anxiété majeure. Elle est anticoagulée de manière préventive, elle prend la douche quotidiennement et la machine est arrêtée 2 fois 1h par jour pour éviter la perte d'autonomie. La détersion, douce, à la compresse est réalisée quotidiennement au sérum physiologique.

Après 24h de traitement par Vistacare nous observons une amélioration très franche des douleurs, la patiente rapportant spécifiquement que l'atmosphère chaude et humide régnant dans l'enceinte est agréable comparée aux pansements qu'elle supportait mal avant son inclusion. Cette remarque a été entendue dans d'autres cas cliniques.

A J8 l'amélioration locale nous permet de changer de programme afin de permettre un bourgeonnement plus rapide tout en poursuivant la détersion: A++/B++. Puis, 48h après ce changement de mode nous observons une nouvelle amélioration nous motivant à opter pour un programme d'avantage axé sur le bourgeonnement : A+/B+++.

Fig 3 et 4: J14



Au 14eme jour, la patiente ne décrit plus de douleurs, la plaie montre un tissu de granulation sain et la décision d'entreprendre une greffe de peau est prise ; la peau péri-lésionnelle s'est épidermée, la zone restant à greffer étant à présent bien délimitée.

Elle quitte donc le vistacare et bénéficie du protocole de pansement classique post greffe : pansement gras et immobilisation dans une attelle jusqu'à prise totale de la greffe



Fig 5 et 6: J10 post greffe

A J10 post greffe, J25 post admission, la patiente est entièrement cicatrisée, elle déambule et est très satisfaite, elle quitte l'hôpital sans attelle ni antalgique, la prise de greffe est totale.

Traitement VistaCare™ d'une plaie chimio-induite

Auteurs: Klein MD, Blayney MD, Casanova Prof, MD, Plastic and Reconstructive Surgery, University Hospital La Conception / APHM – Marseille – France. Email: dominique.casanova@ap-hm.fr



Histoire de la lésion

Homme de 75 ans présentant une AOMI stentée, une hypertension, une ACFA, un diabète insulino dépendant et un mésothéliome pleural a été admis dans notre unité en octobre 2019. Il présentait une plaie datant d'un mois, en regard de la malléole externe droite, consécutive à la chimiothérapie pour sa pathologie pleurale. La lésion a rapidement progressé et devant la mauvaise évolution locale, ses oncologues ont préconisé l'arrêt de la chimiothérapie. Il nous est adressé avec pour objectif d'obtenir une cicatrisation rapide afin de pouvoir reprendre la chimiothérapie.

Initialement suivi en consultation, devant l'absence d'amélioration sous pansement gras puis alginates, il est hospitalisé rapidement pour initier le traitement par Vistacare.

A J0 : Le tendon d'achille est exposé sur 2cm, l'exsudat est modéré, la plaie est relativement propre, peu douloureuse mais fibrineuse et totalement atone. Le patient, non fumeur et artériopathe est par ailleurs dénutri.

Il bénéficie d'une prise en charge diététique, d'une anticoagulation préventive et s'astreint au protocole Vistacare précédemment décrit : douche, plages de sortie du caissons, détersion quotidienne au sérum physiologique. Nous optons pour un programme avec une oxygénation et une hygrométrie importante afin de favoriser la phase inflammatoire.

Conclusion:

Ce patient dénutri, artériopathe, insulino dépendant et immunodéprimé présentant une plaie, complexe aux vues du terrain, avec exposition tendineuse en distalité de membre inférieur a pu bénéficier d'une greffe de peau satisfaisante après simplement 14 jours de préparation, l'autorisant à reprendre rapidement sa chimiothérapie.

Evolution sous VistaCare™

Le patient est inclus le 7/10/2019 devant l'absence d'évolution de la plaie malgré des soins optimum prodigués en consultations



Fig 1. J0. Programme A+++/B+ devant un exsudat modéré mais un bourgeon totalement atone.

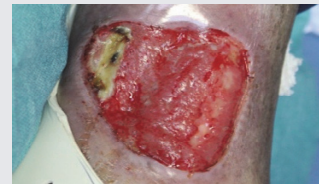


Fig 2 J2: Après seulement 48h de traitement, la lésion s'améliore spectaculairement, on observe un bourgeon bien oxygéné et une fibrine qui se retire facilement. Nous choisissons alors un programme A+/B+++

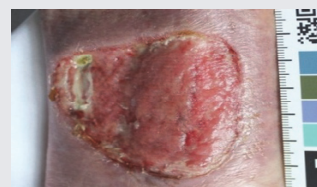


Fig3. J8: La plaie continue son évolution favorable, la surface d'exposition tendineuse diminue progressivement, le bourgeon recouvrant celui-ci. Nous changeons le programme afin de favoriser le bourgeonnement : B+++/C+



Fig4. J11: Les berges de la plaie se contractent, diminuant la surface de celle-ci et le bourgeonnement se poursuit. Le même programme est maintenu.



Fig 5: J14: le tendon est pratiquement totalement recouvert, les berges sont saines, nous programons la greffe de peau pour le jour même. Le patient bénéficie du protocole classique post greffe.

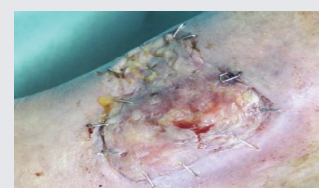


Fig 6: J4 post greffe : Prise de greffe satisfaisante, le patient pourra reprendre la chimiothérapie 15j plus tard, totalement cicatrisé.

Cicatrisation d'un ulcère veineux chez une patiente diabétique non observante

Authors: Dr Gauthier Lagarde, Dr Raphaëlle Billon, Dr Oana Hermeziu, Prof Jean-Paul Meningaud; Plastic and Reconstructive Surgery, University Hospital Henri Mondor / APHP – Créteil – France Email: meningaud@me.com

Histoire lésionnelle

Femme de 66 ans présentant un diabète non insulino requérant et une insuffisance veineuse. Patiente à l'hygiène précaire et non observante, traitée par diurétiques et metformine, et, localement, par une pommade antifongique ainsi qu'un dermocorticoïde.

La plaie

Présence d'un ulcère veineux sur la face antero-interne de la jambe droite depuis 10 mois.

Exsudat présent en grande quantité, bourgeon atone et fibrineux. La peau péri-lésionnelle est le siège d'une dermatose importante due à la macération engendrée par les pansements hydrofibres. Une contamination fongique péri-lésionnelle est traitée par pommade. La détersion est très douloureuse et les soins de plaie consistent en une détersion mécanique quotidienne, un tulle gras, du Diprosone.

Traitement par VistaCare™

Quotidiennement, la patiente bénéficie de l'extraction du caisson pour s'astreindre à 3h de kinésithérapie. La toilette à la douche est elle aussi quotidienne.

Conclusion

Le traitement a été un succès à plusieurs égards: en 2 jours la patiente ne ressentait plus de douleur et la plaie, présente depuis 10 mois, a parfaitement cicatrisée après 1 semaine de préparation à la greffe.

De J0 à J8 le programme sélectionné était A++++ afin de maximiser l'oxygénation de cette plaie atone.



Fig 1: J0

Au 4eme jour, l'amélioration est franche, la douleur a disparu et l'exsudat est diminué et la peau péri-lésionnelle n'est plus inflammatoire.

Au 7eme jour le bourgeon est satisfaisant et la greffe est envisageable. Elle est réalisée au 9eme jour.



Fig 2: J4



Fig 3: J7: bourgeon greffable

La prise de greffe est totale. La patiente quitte l'hôpital cicatrisée, une semaine après la greffe de peau.



Fig 4 and 5: J7 post greffe.

Sauvetage d'un membre brûlé par traitement séquentiel alliant chirurgie, Vistacare et TPN

Auteur: Prof F. Duteille, Email: franck.duteille@chu-nantes.fr

Histoire de la lésion

Patient de 57 ans présentant une brûlure de la jambe droite dans les suites d'un endormissement dans son lit avec cigarette allumée. Patient gros fumeur et utilisateur de drogues.

2/3 de la surface de la jambe sont concernées par cette brûlure du 3ème degré, le tibia et le jambier antérieur sont exposés. A son arrivée aux urgences, l'amputation est envisagée mais il est décidé d'attendre. Il est transporté en soins intensifs puis au bloc opératoire pour parage extensif. Lors de son séjour post opératoire en soins intensifs, des soins à la flammazine lui sont appliqués avec pansement EZ-derm. Après quelques jours il est transféré en service conventionnel et le vistacare lui est proposé afin de faire bourgeonner la plaie et de préparer à un geste de couverture.

Conclusion

Vistacare a permis de préparer la plaie au lambeau et à la greffe de peau. La brûlure, initialement catastrophique, laissait craindre l'amputation.

L'utilisation combinée du vistacare et de la TPN ont permis un sauvetage de ce membre chez un patient fumeur, toxicomane et non compliant.



Fig 1: J0: aspect initial

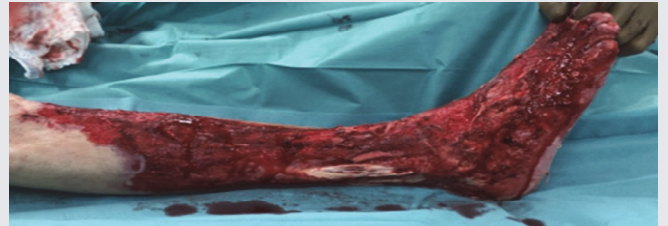


Fig 2: J12 du traitement par vistacare

Exposition tendineuse et osseuse, fibrine majeure, douleur intense. Le programme sélectionné initialement est A+++/B+ avec déterision **mécanique quotidienne**.

Au 4ème jour devant l'évolution très favorable, le programme est changé pour **A++/B++**.

Au 12ème jour, Devant l'aspect satisfaisant, décision de réaliser un lambeau de couverture pour l'exposition tibial : lambeau musculaire soléaire. Le lambeau est par la suite protégé par la thérapie par pression négative pendant 8 jours.



Fig 3. J8 post Lambeau. Bourgeon satisfaisant, décision de réaliser une greffe de peau sur le reste des lésions.



Fig4: J40 post greffe, cicatrisation totale.

VIII. Discussion

1. Retour d'expérience après une douzaine de cas dans nos 2 centres marseillais

Utilisé depuis pratiquement 2 ans, le Vistacare a été confronté à toutes sortes de plaies. Nous avons volontairement recruté des plaies dites « challenging » et réputées difficiles à soigner, aussi bien par leur ancienneté que par leurs étiologies, ainsi que quelques plaies plus simples, aiguës, afin de pouvoir observer l'action du dispositif sur l'ensemble des lésions rencontrées en pratique courante. Forts de nos premiers résultats encourageants, une modification du protocole a été rapidement demandée au promoteur afin de pouvoir inclure des patients diabétiques équilibrés dans le but de coller toujours plus à notre pratique clinique.

En effet, bien que les critères d'inclusions aient été conçus comme étant relativement larges, nous permettant ainsi d'inclure des patients ayant de nombreuses comorbidités et étant ainsi en adéquation avec le prototype clinique typique du patient porteur d'une plaie chronique, le diabète était initialement un critère d'exclusion. Il nous semblait ainsi essentiel de pouvoir étudier cette population particulièrement sujette aux plaies complexes.

Le dispositif a été jugé satisfaisant, voire très satisfaisant, à plusieurs égards :

- Concernant son efficacité :

L'étude en cours prévoit une utilisation du caisson de 15 jours maximum. Dans l'échelle du temps d'une plaie chronique, ces deux semaines paraissent très courtes. Elles ont néanmoins été suffisantes pour préparer le bourgeon à la greffe dans l'ensemble des cas étudiés et ce y compris pour les cas présentant une plaie depuis plus d'un an avec utilisation antérieure de l'ensemble de la gamme des pansements modernes, sans jamais être parvenu à un bourgeon greffable au préalable. Ce

bourgeon greffable a été obtenu après un intervalle compris entre 6 et 16 jours d'utilisation.

Les effets les plus marquants sont probablement :

a. La facilité de la détersion

Après seulement 24h d'utilisation, sur un programme détersif, lors du premier nettoyage quotidien (sérum physiologique et compresse), la fibrine se retire systématiquement comme du « beurre mou » laissant apparaître un bourgeon visiblement mieux oxygéné, moins atone. Cette détersion extrêmement efficace se fait de plus sans douleur, la consommation d'antalgique étant diminuée voire abolie dès les premiers jours d'utilisation, y compris pour les ulcères artériels et les angiодermites, réputés plus douloureux et requérant souvent des morphiniques.

La détersion à la compresse a été globalement suffisante, un débridement plus approfondi à la curette a néanmoins été parfois nécessaire. Ce « curetage », connu et redouté par les patients porteurs d'une plaie chronique, était appréhendé très négativement, certains sujets portant les stigmates psychologiques d'un geste traumatisant car hautement douloureux et auparavant inenvisageable sans une prémédication ou une anesthésie locale. Il a été réalisé, lorsque nécessaire, sans aucune antalgie annexe et s'est déroulé strictement sans douleur, à la grande surprise des équipes soignantes et surtout des patients.

Le protocole d'étude stipulait que les patients inclus ne relevaient plus d'une détersion chirurgicale, au bloc opératoire. Celle-ci n'a, en effet, jamais été jugée nécessaire.

Notons qu'en déplaçant le curseur de la « détersion » (programme A) vers le « bourgeonnement » (programme B), la détersion n'était plus aussi aisée et l'aspect « fibrine molle » disparaissait alors progressivement au fur et à mesure que l'humidité diminuait et que l'oxymétrie alternait de plus en plus avec des phases hypoxiques brusques (inhérente au programme B).

Cette détersion très efficace, car non douloureuse, a véritablement été l'effet le plus remarquable relevé par notre équipe. Avec le recul, c'est d'ailleurs l'effet nécessaire et probablement suffisant que nous sommes en droit d'espérer d'un tel dispositif. Les plaies chroniques étant bloquées en phase inflammatoire, s'extraire de ce stade doit être l'objectif clé de la prise en charge de ces lésions et cela ne peut pas se faire sans une détersion organique, et surtout manuelle, efficace et donc non douloureuse.

b. La mise au repos de la peau péri-lésionnelle

La majorité des patients porteurs de plaies chroniques présente une peau péri-lésionnelle abimée : eczématisée, irritée, kératosique ou plus généralement inflammatoire, celle-ci porte les stigmates d'application de colles, d'occlusion engendrée par les pansements ou de macération due à un exsudat mal contenu. Cette peau, à l'origine saine, est donc le siège d'une iatrogénie majeure retardant la cicatrisation de la plaie d'intérêt. Par effet boule de neige, une peau péri-lésionnelle devenant elle aussi le siège d'une inflammation et d'une hypoxie devient à son tour pathologique et interrompt les échanges avec la plaie.

Conceptuellement, une plaie chronique ne peut pas cicatriser si son environnement cutané adjacent n'est pas lui aussi pris en compte et soigné.

En bénéficiant d'un traitement par Vistacare, le patient est débarrassé des pansements et l'ensemble du membre est mis à nu dans l'enceinte. Le passage transcutané de l'oxygène, l'évacuation de l'exsudat selon la force de la gravité, le maintien d'une hygrométrie hydratante et une température conséquente occasionnant une vasodilatation capillaire sont autant de facteurs permettant un soin prolongé et maintenu de la peau péri-lésionnelle qui retrouve un aspect normal ou subnormal très rapidement.

Ce concept de soin péri-lésionnel, essentiel à nos yeux, est globalement négligé dans la prise en charge des plaies chroniques et le Vistacare a permis, de manière spectaculaire, d'y remédier après quelques jours d'utilisation.

- Concernant sa facilité d'utilisation

La mise en place initiale du dispositif ne prend pas plus de 15 minutes et ne nécessite pas de présence médicale. Les infirmières, globalement intéressées et motivées par cette innovation leur épargnant un temps de pansement, ont rapidement fait preuve d'autonomie. L'interface, permettant de sélectionner les programmes et de mettre en pause la machine, est simple d'utilisation et ne laisse planer aucune ambiguïté, aussi bien pour le médecin que pour le corps infirmier. Techniquement, nous avons rencontré peu d'obstacle avec une ingénierie semblant fiable et ne comportant que peu d'aléas. Les patients les plus dégourdis peuvent eux même interagir avec le dispositif, le mettre en pause et s'extraire du caisson, ne requérant ainsi aucune intervention paramédicale. Pour les patients plus dépendants, les aides-soignants ont eux aussi rapidement pris en main le dispositif et n'ont pas rencontré d'obstacle à la toilette, au change ou à la mobilisation.

Le dispositif, imposant et intimidant de prime abord, doit être banalisé par un membre de l'équipe plus habitué afin que le personnel naïf de son utilisation puisse lui aussi le prendre en main afin de ne pas négliger les patients bénéficiant du traitement.

2. Limites du dispositif

Le dispositif que nous avons pu utiliser a bénéficié du marquage CE et est un dispositif médical agréé, aux normes donc, et utilisable en l'état. Néanmoins, les concepteurs travaillent toujours à l'amélioration de celui-ci, à juste titre, certains aspects, bien que n'étant pas rédhibitoires, méritent une réflexion approfondie.

- Le bruit

L'oxygène est pulsé dans le caisson par l'intermédiaire d'un détendeur. Ce phénomène engendre un bruit de 45dB, rythmique mais permanent, à intervalle plus ou moins régulier suivant le programme sélectionné. Il a été nécessaire de prévenir en amont les patients du bruit attendu afin qu'ils puissent s'équiper de boules quiès dans l'optique de conserver un sommeil satisfaisant. Lorsqu'ils n'en n'avaient pas, des benzodiazépines hypnotiques légers ont parfois été nécessaires dans un premier temps mais ce procédé iatrogénique a par la suite été abandonné et nous avons d'avantage insisté sur l'importance de venir en service avec un matériel anti-bruit. Certains patients, environ la moitié, n'ont eu besoin ni d'hypnotique, ni de boules quiès, soit parce qu'ils jugeaient que le bruit rythmique les berçait, soit parce qu'ils ne le trouvaient pas si gênant que ça. C'est aussi pour cette raison que les patients bénéficiant d'un traitement par Vistacare ont été placés en chambre seule, denrée rare avec la limitation toujours plus drastique des lits voulue par la politique managériale actuelle de « l'hôpital entreprise »...

Ainsi, aussi bien pour le confort d'éventuels voisins que pour celui du patient qui, pour cicatriser, a besoin d'un sommeil réparateur afin d'optimiser son métabolisme, une réduction du bruit semble indispensable. En effet, durant le sommeil, il a été observé une augmentation de la synthèse protéique, de la division cellulaire et de la synthèse des facteurs de croissance.(210) En outre, la privation de sommeil chez le rat engendre des ulcérations cutanées et une tendance à l'hyperkératose, sans que ce processus soit expliqué.(211) Chez l'humain, il a été mis en évidence une augmentation de la synthèse des protéines de l'inflammation lorsque de jeunes femmes saines ont été mises dans une situation de privation de sommeil.(212)

- L'alitement

Le dispositif actuel implique un alitement prolongé car le caisson n'est pas compatible avec une utilisation en position assise ou ambulatoire. Ainsi, l'ensemble de nos patients a bénéficié d'une thromboprophylaxie durant la durée du traitement. Le Vistacare est efficace lorsqu'il est utilisé sur une plage horaire conséquente, ainsi il ne saurait être indiqué dans le cadre d'une utilisation sporadique de quelques heures par jour. C'est pourquoi nous avons opté pour une utilisation de celui-ci sans interruption, du déjeuner au petit déjeuner, soit environ 20h/24h afin que le patient puisse maintenir son autonomie vis-à-vis de la déambulation lorsque celle-ci était possible, actionner ainsi sa pompe veineuse et limiter les risques de thrombose, bénéficier d'un repos sonore, et garder le moral.

Notons que pendant ces phases d'extraction, la plaie était simplement protégée par un pansement non adhérent de type Adaptic.

L'alitement durant 15 jours peut avoir des effets dévastateurs sur un patient déjà en perte d'autonomie, ainsi, nous avons pris le parti d'éviter de proposer ce traitement à cette catégorie de patient. En revanche, lorsque l'autonomie était déjà perdue (cas n°1) le traitement nous a semblé indiqué.

Pour les patients actifs, comme pour les sujets grabataires, une prise en charge par notre équipe de kinésithérapeutes a été systématiquement proposée afin d'éviter la fonte musculaire. Une alimentation enrichie en protéines a aussi été proposée lorsque l'équipe de diététiciens le préconisait, elle a systématiquement été sollicitée, aussi bien pour optimiser le métabolisme de régénération tissulaire que pour préserver la masse musculaire.

Dans notre série, aucun changement péjoratif concernant le statut d'autonomie n'a été à déplorer.

Concernant le risque de phlébite et d'embolie pulmonaire consécutives à l'alitement ; nous n'avons pas eu à déplorer de cas mais la prophylaxie doit, selon nous, être systématiquement prescrite, peu importe l'âge ou la condition physique.

Le risque d'escarre doit lui aussi être pris en compte : aussi bien dans le lit ; raison pour laquelle nous avons volontiers privilégiés les matelas anti-escarre pneumatiques lorsque les patients étaient relativement âgés ; ainsi que dans le caisson conçu en polypropylène (recyclable), non matelassé, présentant lui aussi un risque non négligeable de pression aux points d'appuis distaux. Pour cette raison, les concepteurs prévoient, pour chaque kit à usage unique, 2 mousses coussins recouvertes d'un film imperméable (afin d'éviter un effet d'engorgement dû à l'atmosphère humide), placés dans le caisson.

Là encore nous n'avons pas eu de lésion cutanées secondaires iatrogéniques à déplorer.

En outre, en l'état actuel des choses, le Vistacare est utilisable uniquement en hospitalier. Afin de réduire les coûts et de diffuser son utilisation, il nous semble nécessaire de miniaturiser le dispositif afin de renoncer à l'alitement qu'il implique et de permettre ainsi une fonction ambulatoire, au propre comme au figuré, debout et hors des murs de l'hôpital.

- Le système d'étanchéité

A la différence d'une TPN nécessitant une étanchéité totale et stricte afin de maintenir le vide, le Vistacare ne requiert pas les mêmes précautions pour être efficace. En effet, la pression atmosphérique ne variant pas dans le modèle proposé actuellement par rapport à l'environnement à l'extérieur du caisson, l'étanchéité nécessaire au traitement est toute relative ; l'objectif étant alors simplement de juguler la fuite de l'atmosphère artificiellement recréée. Pour ce faire, les concepteurs ont opté

pour une plaque fine et souple en alliage polyester/polyuréthane faisant office de « joint » entre la cuisse du patient et l'orifice d'entrée du caisson, par un artifice de pliage et de collage de celle-ci. Ce système est optimisable car il nécessite un « rafistolage » de la jupe en tissu à chaque extraction, elle doit être repliée et recollée avec du sparadrap, un procédé prenant quelques minutes pour être effectué correctement. Il est en revanche efficace car, à moins d'avoir un sommeil particulièrement agité ou d'avoir mal réalisé le montage, les alarmes ne s'activent que rarement en pratique, l'environnement restant donc adapté d'après les capteurs installés dans l'enceinte, et ce malgré les mouvements du patient dans le caisson.

On pourrait imaginer un système élastique (sans pour autant constituer un garrot) ou une mousse conformable adaptée à différentes morphologies, l'objectif étant d'avoir un patient autonome avec sa machine et la possibilité pour lui d'y entrer et d'en sortir aisément.

- Les programmes autres que A

En pratique, d'après nous, le dispositif trouve son indication principale dans les plaies chroniques. Ces plaies sont majoritairement « bloquées » en phase inflammatoire. Par conséquent, nous avons systématiquement initié nos traitements par un programme A plus ou moins appuyé. En l'occurrence A++++, A+++/B+, A++/B++ ou A+/B+++.

Assez rapidement, le programme C, recréant un environnement favorisant l'épithélialisation, nous a semblé inutile ou, au mieux, éloigné de nos indications car, étant chirurgiens, l'objectif est d'amener nos patients à un bourgeon greffable. Une plaie nécessitant une aide à l'épithélialisation n'est plus une plaie à problème car elle est alors théoriquement sortie de la spirale inflammatoire de la chronicité. Nous n'avons donc pas utilisé le programme C qui, pour rappel, procure une hygrométrie de 30% (contre 60% pour B et 80% pour A) et une oxymétrie à 30% (contre des variation

brusque entre 20-50% pour B et 50% pour A). En effet, bien qu'une plaie nécessitant une détersion et présentant un exsudat majeur puisse bénéficier d'un environnement à hygrométrie relativement plus faibles que les valeurs maximales proposées par le dispositif dans les autres programmes, l'oxymétrie relativement abaissée ne saurait être justifiée dans une phase de détersion. En outre, l'utilisation du programme C est tout à fait envisageable en dehors d'une nécessité d'épithélialisation, car ce n'est pas l'objectif théorique qui importe mais la valeur des variables sélectionnées qui doivent être en adéquation avec l'effet désiré. Le dispositif est « souple » et doit être utilisé comme tel : avec souplesse, adaptation et intelligence, quitte à sortir des schémas préétablis nécessaires à sa conception.

De plus, pour le programme B, bien que la variation hypoxie/hyperoxie nous semble en théorie tout à fait bénéfique pour permettre une néo-angiogenèse et donc un bourgeonnement satisfaisant, l'hygrométrie relativement plus faible que celle de la phase A nous a empêchés de nous affranchir totalement de cette phase, pour les soins de plaies chroniques tout du moins. En pratique, il nous a semblé qu'une fois que nous avons obtenu une détersion satisfaisante en utilisant majoritairement A, après être passés, pour une même plaie chronique, vers les programmes centrés sur B, la fibrine réapparaissait et n'était plus aussi aisée à retirer. Il semblerait que ce programme doive être réservé aux plaies aiguës.

Ainsi, dans notre recrutement et dans l'utilisation que nous avons fait de la machine, ce n'est pas l'efficacité des programmes B et C qui est ici remise en question mais leur utilité dans le cadre de la prise en charge des plaies chroniques.

- La pressothérapie

Comme il est dit précédemment, la pressothérapie est le seul soin significativement efficace pour traiter un ulcère veineux, peu importe l'interface sous les bandes (ou la chaussette) de compression.(159) Or, traiter un patient par Vistacare c'est renoncer à

ce traitement. Aucune solution vis à vis de la conception du dispositif ne semble envisageable. Nous sommes malgré tout parvenus à traiter des ulcères veineux avec le Vistacare.

3. Les biais potentiels de l'étude et de notre appréciation

Dans notre utilisation courante, devant des résultats très encourageants, nous devons néanmoins prendre en compte deux voire trois biais potentiels.

- La douche

Le procédé de nettoyage de la plaie implique l'application d'un fluide non toxique afin d'évacuer l'exsudat et la fibrine de la plaie ainsi que la sueur et les débris de la peau péri-lésionnelle. Le temps de la détersion antiseptique systématique est révolu depuis des années devant des études prouvant le caractère péjoratif de ce procédé archaïque et pourtant encore trop largement répandu. (213) (214)

Ainsi, une revue de la littérature Cochrane réalisée en 2007 et actualisée en 2012 montre clairement que, aussi bien pour une plaie chronique n'exposant pas d'éléments nobles que pour une plaie aiguë, un nettoyage à l'eau du robinet ne produit pas plus d'infection qu'un nettoyage au sérum physiologique stérile.(215)

Ainsi, dans notre unité d'hospitalisation comme dans notre centre de consultation, tous les patients porteurs de plaies, excluant les post opératoire immédiates, sont enjoins à doucher quotidiennement leur plaie, en préambule de la détersion infirmière, elle aussi, quotidienne (sérum physiologique et compresses).

Il est fréquent d'être mis face à un patient surpris voire réticent à cette pratique, la population générale et une écrasante majorité de nos confrères gardant en tête un adage datant d'un autre temps voulant qu'une plaie doit être à tout prix protégée de l'eau qui agirait comme un poison sur celle-ci. Les plus méfiant sont généralement les patients porteurs des plaies les plus sales avec une hygiène de tout le membre

inférieur déplorable et une peau péri-lésionnelle dans un état catastrophique, victime malgré eux d'un formatage de pensée totalement erroné, imputable aussi bien au corps infirmier qu'au corps médical.

Ainsi, chez un patient porteur d'une plaie chronique ayant tenu sa lésion à l'écart de l'eau depuis des années, l'effet de la douche est immédiat et absolument majeur :

- Sur l'antalgie et la diminution de l'allodynie de la peau péri-lésionnelle,
- Sur l'effet détersif mécanique dû à la pression d'eau dans le pommeau, souvent moins douloureuse mais tout aussi efficace qu'une détersion à la compresse
- Sur l'hydratation globale du membre et de la plaie que les grandes quantités d'eau déversées procurent ; car, pour un nettoyage efficace, aussi bien dans les tâches ménagères que pour des soins de plaie, ce n'est pas la nature du produit qui importe mais sa quantité.
- Sur le moral ; le rituel souvent fastidieux de l'emballage du membre dans du film alimentaire voire dans un sac poubelle étant, à terme, fortement péjoratif voire humiliant en l'absence de matériel médical dédié et adapté.

Il est évident que le passage à la douche, qui est souvent initié dès le premier jour d'inclusion lors d'un traitement Vistacare si le patient n'a pas été suivi en consultation par nos soins au préalable, a un impact majeur dans l'effet que nous attribuons au dispositif. L'étude de cette pratique doit être approfondie et son effet scientifiquement isolé.

- Placebo

En 1988, Hashish et Harris mettent en évidence la puissance de l'effet placebo sur des plaies post-opératoire d'extraction dentaire. En comparant 3 groupes, le premier bénéficiant de soins post-opératoire par ultrason, le second d'un placebo

d'ultrason, le troisième étant le groupe contrôle ne recevant aucun traitement. Les deux groupes ayant bénéficié des ultrasons, présentés comme « innovants », ont montré une douleur significativement moindre, un écoulement diminué et une CRP abaissée, et ce dans les mêmes proportions, que les ultrasons aient été simulés ou non, comparativement au groupe contrôle.(216) L'effet placebo semblerait donc avoir un effet objectivable sur les protéines de l'inflammation.

Par la suite, le conditionnement, la suggestion verbale et les liens de confiance médecin-patient ont montré leur forte implication dans la construction d'un effet placebo.(217) De plus, l'impact de la galénique sur cet effet a aussi largement été étudié : plus un placebo est invasif, plus son effet est marqué (antalgie plus efficace pour un placebo en injection intra articulaire ou sous cutané ou en application topique que pour un placebo per os)(218) et la couleur rouge des comprimés est elle aussi interprétée comme étant un marqueur d'efficacité.(219)

En outre, l'anxiété retarde la cicatrisation.(220)

Ainsi, à la lumière de l'ensemble de ces résultats antérieurs, on peut supposer qu'un patient porteur de plaie chronique, en échec de tous les traitements modernes, et ce depuis plusieurs années, a probablement bénéficié d'un fort effet placebo lorsque lui a été proposé ce nouveau traitement ; devant sa « galénique » plus imposante qu'un simple pansement, son caractère innovant et son inclusion dans un essai clinique.

Les liens médecin-patients, renforcés dans ces cas précis, par la signature d'un consentement et l'explication approfondie du fonctionnement de la machine, et par l'attention toute particulière que l'équipe médicale et infirmière ont apporté au patient (visites probablement plus fréquentes que pour un patient lambda afin de régler la machine, de l'extraire du caisson, de prendre les photos à intervalles réguliers, de remplir les questionnaires relatifs à la douleur et au confort, la pédagogie permanente entourant cet épisode de soin), ont probablement participé à redonner de l'espoir à

des patients souvent initialement résignés et ainsi à mobiliser des ressources psychosomatiques difficilement évaluables.

- Plus généralement : le biais de la plaie chronique traitée en hospitalisation

En hospitalisant un patient porteur de plaie chronique, sa prise en charge globale est immédiatement améliorée.

Comme il est mentionné précédemment, la très grande majorité de nos patients a bénéficié d'une évaluation par l'équipe de diététiciens. Il a été montré que 27% des patients présentant un ulcère veineux étaient victime d'une malnutrition, et en particulier d'une hypoprotidémie, contre 2% dans la population générale. Parmi les patients présentant une malnutrition, la même étude retrouve que 55% d'entre eux présentent un syndrome inflammatoire biologique.(221)

De même, pour les escarres, le facteur nutritionnel a là aussi été largement étudié et la prise en charge de celui-ci est directement corrélé aux taux de cicatrisation et à la survenue de récives.(222) En consultation standard, ce facteur nutritionnel est occulté, par manque de temps ou manque de considération pour ces paramètres jugés accessoires par nos esprits « chirurgicaux ».

De plus, les patients ont bénéficié de soins infirmiers adaptés, par une équipe ultra spécialisée, rodée face aux plaies complexes.

Les plaies, par l'intermédiaire du hublot placé sur le caisson, était vues tous les matins par l'ensemble des chirurgiens du service, réalisant ainsi une surveillance optimum et un suivi scrupuleux.

La kinésithérapie a aussi systématiquement été sollicitée, aussi bien pour des massages drainants, que pour une aide à la déambulation ou la confection d'attelles (portées durant les plages horaires à l'extérieur du caisson) ou un maintien du tonus musculaire.

Dans quelques cas la psychologue a, elle aussi, dispensé des soins.

En raison du caractère universitaire de notre établissement, l'ensemble des spécialités est à notre porté, mobilisable immédiatement, et nos collègues ont été sollicités afin d'équilibrer les éventuelles comorbidités lorsque cela était nécessaire.

En somme, nous avons pris en charge ces patients comme dans un « *wound center* », structure hospitalière multidisciplinaire, encore trop peu implantée en France, ayant montré sa pertinence et son efficacité significative dans la prise en charge des plaies chroniques, dans les pays scandinaves ou britanniques principalement.(223)

4. Confrontation de ce nouveau dispositif face à l'arsenal thérapeutique disponible

Les 8 programmes du Vistacare lui permettent d'avoir des indications extrêmement larges, pour tous types de plaies, avec ou sans perte de substance. Ce dispositif nous semble tout particulièrement pertinent pour les plaies chroniques complexes en échec de traitement, par l'intermédiaire de ses programmes A qui se sont révélés très efficaces dans ce cadre.

Il voit aussi une indication certaine dans les pertes de substances aiguës et propres, avec pour objectif d'empêcher la chronicisation de la plaie en lui prodiguant un environnement adapté.

Enfin, il serait intéressant de l'utiliser dans l'optimisation des lambeaux, libres ou locaux, en particulier pour le membre inférieur où le taux d'échec est plus important qu'ailleurs sur le corps, à cause d'un retour veineux plus difficile et d'une vascularisation parfois capricieuse en distalité. Dans ce cadre, son utilisation systématique semble pertinente, le risque relatif étant de dévoiler une souffrance à l'interruption du traitement, le lambeau s'étant habitué à un environnement favorable mais artificiel et donc temporaire.

Nous ne l'avons pas utilisé en post opératoire d'une greffe de peau par peur de frottements et de lyse mécanique, la greffe, très fragile, n'étant alors plus protégée par

Un nouveau design du caisson pourrait, une fois reconçu sous forme d'une ventouse, nous permettre de l'appliquer sur d'autres sites anatomiques.

La présence de la poche d'eau permettant d'obtenir une hygrométrie accrue nous permet éventuellement d'y mélanger diverses substances qui seraient ensuite pulvérisées dans l'atmosphère artificiellement recréée. Seraient envisageable, l'utilisation : de facteurs de croissance, de PRP, de NOSF, d'antiseptiques... Pour peut que la taille des particules diffusées soit adaptée aux filtres.

IX. Conclusion

La physiologie de la cicatrisation ainsi que les différents paramètres l'influençant sont aujourd'hui maîtrisés. Dans ce cadre nous devons repenser la prise en charge des plaies, notamment chroniques et complexes, en y intégrant le concept de la WEC Therapy. Cette nouvelle approche de la plaie par son contrôle, son isolement et sa surveillance se base sur la thérapie en environnement contrôlé, sans pansement appliqué. Il permet le contrôle des paramètres critiques de la cicatrisation : température, oxymétrie et hygrométrie.

Le Vistacare semble être l'outil adapté à l'application clinique de ce nouveau concept thérapeutique, ses différents programmes lui permettant de s'inscrire dans un large panel d'indications, concernant tout type de plaies.

L'étude Vistacare open CMF, en cours de finalisation, devrait nous permettre d'étudier son efficacité. Cet essai clinique comporte malheureusement une relative fragilité méthodologique, inhérente à l'évaluation des pansements selon *l'evidence based medicine* faisant loi dans le cadre de la science médicale moderne. Notre expérience clinique initiale alliée à la connaissance de la physiopathologie des plaies complexes font cependant de ce nouveau dispositif un potentiel acteur central dans le cadre de la prise en charge de ces pathologies ; et, si les alginates et les tulle gras ont su

s'imposer dans l'arsenal thérapeutique actuel sans vraiment avoir fait la preuve de leur efficacité selon les critères modernes, le Vistacare mérite probablement de survivre lui aussi au potentiel couperet de l'analyse scientifique en cours.

En outre et en dernière analyse, le praticien moderne devra certainement intégrer à sa démarche thérapeutique ce nouveau concept et réaliser enfin que si nous avons aussi longtemps cherché le pansement idéal, c'est peut-être car il n'existe pas ; pour venir à bout d'une plaie complexe nous devons même être amenés à nous priver de tout pansement.

X. Annexe

1 Analyse intermédiaire de l'essai clinique Vistacare open CMF



RAPPORT INTERMÉDIAIRE DE SÉCURITÉ
D'UNE INVESTIGATION CLINIQUE

RCB n° 2018-A01452-53

N° interne: VISTACARE® OPEN PMCF

Titre de l'étude :

Évaluation en ouvert des effets du traitement VistaCare® en pratique courante chez des patients souffrant de plaies aiguës et chroniques de la jambe – VistaCare® OPEN PMCF

Protocole v7 – 06/11/2019

Dispositif médical à l'étude: VistaCare® (Certificat de Marquage CE N° 33890 rev.0)

Investigateur coordonnateur: Professeur Dominique Casanova
Service de Chirurgie Plastique et
Réparatrice Hôpital de la Conception
147 Boulevard Baille
13385 Marseille Cedex 05
Tél. 04 91 38 35 55
Fax 04 91 38 28 57
dominique.casanova@ap-hm.fr

Promoteur : DTAMedical
5 Impasse du
Finistère 39300
Loulle
Contact :
François Dufay,
Président Tel : 06 10
48 34 26
francois.dufay@dtamedical.com

1. Liste des Intervenants et des sites d'investigation :

| INVESTIGATEUR COORDONNATEUR |
|---|
| Pr Dominique Casanova Service de Chirurgie Plastique et Réparatrice et Esthétique Hôpital de la Conception 147 Boulevard Baille - 13385 Marseille Cedex 05 |
| INVESTIGATEURS PRINCIPAUX |
| Pr Régis Legré Service de Chirurgie Plastique Réparatrice des Membres Hôpital de la Timone 264 rue saint pierre - 13005 Marseille |
| Pr Pierre-Édouard Magnan Service de Chirurgie Vasculaire Hôpital de la Timone 264 rue saint pierre - 13005 Marseille |
| Pr Pascal Desgranges Service de Chirurgie Vasculaire et Endocrinienne CHU Henri Mondor 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil |
| Pr Franck Duteille Service de Chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique Centre des Brulés Immeuble Jean Monnet CHU de Nantes Hôtel Dieu 44093 Nantes Cedex 01 |
| CRO |
| Clinical Research Consultants Contact principal : Myra Daridan, Présidente 8 rue de Duras, 75008 Paris Tél. 06 21 03 09 46 Fax 01 73 76 65 90 Email : mdaridan@clinicalres.com |
| DATA MANAGEMENT ET ANALYSE STATISTIQUES |
| EVAMED Contact Principal : Thomas Bouveau, Statisticien, Data Manager 1240 Rue Léon Foucault 14200 Hérouville-Saint-Clair Tel : +33 (0)2 31 93 21 18 Fax : + 33 (0)2 61 53 04 45 Email : thomas.bouveau@evamed.fr |

2. Sommaire

| | |
|--|----|
| 1. Liste des Intervenants et des sites d'investigation | 2 |
| 2. Sommaire | 3 |
| 3. Résumé | 5 |
| 4. Introduction | 7 |
| 5. Dispositif sous investigation et méthodes | 7 |
| 1. Description du dispositif sous investigation | 7 |
| 2. Utilisation prévue du dispositif sous investigation; | 7 |
| 3. Conditions de stockage, | 7 |
| 4. Instructions d'utilisation, | 8 |
| 5. Plan d'investigation clinique | 8 |
| 6. Résultats | 16 |
| 1. Date de lancement de l'investigation clinique | 16 |
| 2. Date de fin ou de suspension de l'investigation clinique | 16 |
| 3. Répartition des sujets et des dispositifs sous investigation | 16 |
| 4. Caractéristiques démographiques des sujets | 16 |
| 5. Conformité au plan d'investigation clinique | 17 |
| 6. Analyse Intermédiaire de Sécurité et de Performance | 18 |
| A. Analyse de sécurité prévue dans le plan d'investigation clinique | 18 |
| B. Analyse de performance prévue dans le plan d'investigation clinique | 22 |
| 7. Discussion et conclusions générales | 25 |
| 1. Résultats relatifs à la sécurité ou à la performance et tout autre critère de jugement | 25 |
| 2. Evaluation des risques et des bénéfices | 27 |
| 3. Discussion de la pertinence clinique et de l'importance des résultats à la lumière des autres données disponibles | 27 |
| 4. Bénéfice spécifique ou toute précaution particulière exigés pour des sujets individuels ou des groupes à risque | 27 |
| 5. Implication pour la conduite des futures investigations cliniques | 28 |
| 6. Limites à l'investigation clinique | 28 |
| 8. Abréviations et définitions | 29 |
| 9. Éthique et Réglementation | 29 |
| 10. Investigateurs et structure administrative de l'investigation clinique | 30 |
| 11. Références | 30 |
| 12. Page de signatures | 31 |
| 13. Annexes au rapport | 32 |

Liste des annexes

- a) Plan d'investigation clinique au jour de l'analyse, comprenant ses amendements;
- b) Instructions d'utilisation du dispositif VistaCare;
- c) Rapport d'Analyse Statistique Intermédiaire du 19 décembre 2019;
- d) Tableaux de tous les ensembles de données pertinentes.

3. Résumé

L'essai intitulé "Évaluation en ouvert des effets du traitement VistaCare® en pratique courante chez des patients souffrant de plaies aiguës et chroniques de la jambe – VistaCare® OPEN PMCF" avait pour objectif principal l'évaluation de la performance et de la sécurité d'utilisation du dispositif VistaCare® en pratique courante chez des patients présentant des plaies aiguës ou chroniques de la jambe.

Les objectifs secondaires incluent l'évaluation du temps de décision vers un type de traitement : geste de couverture (greffe, lambeaux), pansement ou aucune intervention particulière, l'évaluation de la qualité du bourgeon par colorimétrie, l'évaluation de la tolérance par le recueil des événements indésirables, l'évolution de la TcPO2 chez un sous-groupe de patients et l'observation, chez ce sous-groupe de patients de la corrélation éventuelle entre la mesure de TcPO2 et l'état de la plaie, le temps moyen quotidien d'interruption de traitement VistaCare®, le recueil du nombre de jours d'hospitalisation, l'évaluation de la douleur et du confort des patients et l'évaluation de la facilité d'utilisation pour le soignant.

Le présent rapport concerne principalement l'objectif principal d'évaluation de la performance et de la sécurité d'utilisation du dispositif, par l'analyse des critères principaux d'évaluation, notamment la sécurité d'utilisation du dispositif, par le recueil des événements indésirables, et l'analyse de la performance, par l'évaluation visuelle de l'état de bourgeonnement de la plaie, et de son évolution, à l'inclusion dans l'étude et à 3, 7, 15 et 30 jours après début d'utilisation du dispositif VistaCare® et à l'arrêt d'utilisation du dispositif VistaCare® à tout moment entre J0 et J30.

L'état de la plaie est noté en fonction de son stade lors de chaque visite de suivi (Phase A stade nécrotique ou inflammatoire, Phase B stade de bourgeonnement, Phase C stade d'épithélialisation, et leurs 8 combinaisons).

Le présent rapport n'inclut pas les mesures de la TCPO2 car aucun des patients inclus ne l'a été dans le seul site clinique pratiquant cette mesure en soins courants. Le rapport n'inclut pas non plus l'analyse standardisée des photos de la plaie, analyse qui sera fournie dans le rapport final de l'essai, de même que le sera l'évaluation de la facilité d'utilisation du dispositif par les médecins et par les infirmiers.

Le premier patient a été inclus à l'essai et a débuté le traitement en date du 18 février 2019.

Au jour de rédaction du présent rapport, 12 patients avaient été traités dans le cadre de l'étude et l'étude se poursuit conformément au protocole approuvé. Il est prévu au total l'inclusion d'un maximum de 30 patients, visant à obtenir 25 patients conformes au protocole.

Résultats :

Au jour de rédaction du présent rapport, 12 patients ont été inclus à l'essai, tous étant à ce jour sortis d'étude. Les 12 patients inclus à ce jour sont répartis comme suit : 7 patients dans le centre coordonnateur du Pr Casanova, tous inclus à la présente analyse, 1 patient dans le centre secondaire du Pr Magnan, non inclus à l'analyse car données non finalisées lors du gel de base de données, et 4 patients dans le centre secondaire du Pr Desgranges, dont 3 inclus au présent rapport et un patient non inclus car en cours de traitement lors du gel de base de données. Tous les patients seront inclus lors de l'analyse finale des données à la clôture de l'étude.

Sur les 10 patients concernés par le présent rapport, 6 ont complété les 30 jours de suivi maximal dans le cadre de l'essai, et 4 sont sortis prématurément dont 2 pour amélioration significative ne justifiant pas le maintien dans l'essai, un pour désadaptation de la machine en période de canicule, et un pour échec de la greffe faisant suite au traitement VistaCare par ailleurs jugé satisfaisant (dernière évaluation globale de la plaie avant sortie d'étude jugée en "amélioration").

Aucun Événement Indésirable Grave (EIG), ni événement grave inattendu (EIGI), ni Dysfonctionnement (DD), ni Fait Nouveau n'ont été signalés à ce jour dans l'essai concernant les 12 patients traités et plus particulièrement les 10 patients concernés par le présent rapport intermédiaire.

Un total de 7 Événements Indésirables (EI) non graves ont été reportés chez 6 patients, le plus fréquent (3 événements) étant les troubles du sommeil potentiellement liés au bruit de la machine. Les autres événements recensés comprennent un pic d'hyperglycémie, une constipation ponctuelle, une sensation de brûlure et un épisode de fièvre. Tous les événements reportés ont été résolus sans séquelles pour chaque patient concerné.

Concernant l'évaluation globale de la plaie selon le jugement de l'investigateur, lors de la sortie d'étude, un seul patient sur les dix patients inclus dans la présente analyse a démontré une aggravation de la plaie après l'échec de la greffe néanmoins réalisée, alors que 6 patients ont démontré une amélioration et un patient un état statique.

Concernant l'évaluation du stade de la plaie, une évolution vers les stades de cicatrisation est notée. A l'inclusion, l'ensemble des 10 patients était en Phase A (inflammatoire), alors qu'à 30 jours ou fin d'étude seuls 2 patients restaient en Phase A (inflammation), 5 patients étaient en Phase B (bourgeonnement) et 1 patient en Phase C (épithélialisation).

La décision de traitement a été prise en moyenne à 10.9 jours après initiation du traitement VistaCare, dont 7 jours après initiation du traitement pour 3 patients et 15 jours après initiation du traitement pour 5 patients. Cette décision était un geste de couverture pour 5 patients et un pansement pour 3 patients.

L'évaluation du Confort mesuré par une Échelle Visuelle Analogique (EVA) a démontré une évolution constante vers un confort accru sur la durée de l'étude. L'évaluation similaire de la douleur a démontré des baisses de niveau de la douleur à sortie d'étude par rapport à l'inclusion. L'évolution de ces deux éléments ne peut être considérée comme concluante du fait de la faiblesse de l'effectif et de la dispersion des scores.

Conclusion :

A ce jour, les résultats de l'étude démontrent que l'utilisation du dispositif VistaCare dans son indication de marquage ne présente aucun risque particulier de sécurité et est conforme aux attentes en matière de performance, notamment en ce qui concerne l'évolution favorable de la plaie en attente de geste de couverture.

Sur les 10 patients concernés par le présent rapport, 6 patients ont vu leur plaie jugée en Amélioration à la sortie d'étude, 1 en Aggravation après échec de la greffe néanmoins réalisée et 1 en État Statique au bout d'un traitement d'une durée maximale de 15 jours sous VistaCare, alors que 7 de ces plaies étaient chroniques, dont 3 avec une ancienneté de plus d'un an.

4. Introduction

Le dispositif VistaCare[®], objet de la présente recherche, a pour objectif d'améliorer le temps de cicatrisation et ainsi de réduire le temps de décision vers un traitement optimal de la plaie par greffe, lambeau ou pansement. Le dispositif se compose d'une enceinte de confinement reliée à un générateur qui module différents paramètres : hygrométrie, oxygène et température, permettant de créer une atmosphère favorable à la cicatrisation. Ce dispositif vise à améliorer le temps de cicatrisation des plaies, tout en protégeant des infections nosocomiales. Outre le confort du patient et une meilleure cicatrisation des plaies, le dispositif VistaCare[®] devrait permettre une diminution du temps et donc des coûts des traitements des plaies aiguës et chroniques.

Le dispositif VistaCare[®] a obtenu le marquage CE dans l'indication de la présente étude (Certificat de Marquage CE N° 33890 rev.0). Cette étude vise à confirmer les effets du traitement en pratique médicale courante après commercialisation du dispositif (étude PMCF).

5. Dispositif sous investigation et méthodes

1. Description du dispositif sous investigation

VistaCare[®] (Dispositif de traitement des plaies de la jambe en atmosphère modifiable) – Certificat de marquage CE N° 33890 rev. 0

2. Utilisation prévue du dispositif sous investigation;

Le dispositif VistaCare® était utilisé dans le cadre de cette étude en soins courants conformément à son indication de marquage CE et de sa notice d'utilisation, sans aucune modification quant à ses composantes techniques par rapport au dispositif approuvé.

3. Conditions de stockage,

Le dispositif était fourni à titre gratuit par le Promoteur pour la durée de l'étude et stocké dans les unités de soin respectives participant à l'essai. Une maintenance était directement assurée par le Promoteur tout au long de l'essai.

4. Instructions d'utilisation,

Les Notices d'utilisation de l'unité centrale, de la coque et des kits de soin figurent en annexe.

5. Plan d'investigation clinique

Cette étude observationnelle en soins courant de type RIPH2 avait été initialement approuvée avec 3 investigateurs : le Pr Casanova à La Conception et les Prs Legré et Magnan à La Timone. La soumission initiale date du 12 juillet 2018, et l'avis favorable du CPP Sud-Méditerranée IV avait été obtenu le 11 septembre 2018.

Une première Modification Substantielle MS001 avait été soumise pour rajout du site Henri Mondor le 23 octobre 2018, et un avis favorable obtenu le 21 novembre 2018. Une seconde Modification Substantielle MS002 avait été soumise pour rajout du site de Nantes, prolongation de la durée de recrutement et élargissement de l'inclusion aux patients diabétiques contrôlés le 6 novembre 2019, et un avis favorable obtenu le 10 décembre 2019.

Le premier patient avait été inclus à La Conception le 18 février 2019. A la date du présent rapport, un total de 12 patients ont été inclus (7 à La Conception, 1 à La Timone, 4 à Henri Mondor).

La présente analyse intermédiaire porte sur 10 patients (7 à La Conception et 3 à Henri Mondor).

Synopsis de l'Étude :

| | |
|--|---|
| Titre | Évaluation en ouvert des effets du traitement VistaCare® en pratique courante chez des patients souffrant de plaies aiguës et chroniques de la jambe – VistaCare® OPEN PMCF |
| Investigateurs/Lieux de l'étude | <ul style="list-style-type: none">- Hôpital de la Conception, Marseille, Service de Chirurgie Plastique, Réparatrice et Esthétique, Pr Dominique Casanova (Investigateur Principal)- Hôpital La Timone, Marseille, Service de Chirurgie Orthopédique, Pr Legré- Hôpital de La Timone, Marseille, Service de Chirurgie Vasculaire, Pr Magnan- CHU Henri Mondor, Créteil, Service de Chirurgie Vasculaire et Endocrinienne, Pr Desgranges- CHU de Nantes - Hôtel Dieu, Service de Chirurgie Plastique, Centre des Brûlés, Pr Duteille |
| Objectifs de l'étude | <p><u>Objectif principal :</u> Évaluation de la performance et de la sécurité d'utilisation du dispositif VistaCare® en pratique courante chez des patients présentant des plaies aiguës ou chroniques de la jambe.</p> |
| | <p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Évaluation du temps de décision vers un type de traitement : geste de couverture (greffe, lambeaux), pansement ou aucune intervention particulière,• Évaluation de la qualité du bourgeon par colorimétrie• Évaluation de la tolérance par le recueil des événements indésirables,• Évolution de la TcPO2 en début à J0 (avec étalonnage de la machine sur tissus sain de la même jambe), à J15 et en fin de période d'observation à J30 ou à tout moment à l'interruption de traitement. La mesure de la TcPO2 ne sera effectuée que chez un sous-groupe de patients traités par l'un des trois investigateurs (Pr Magnan) qui effectue ce test en pratique courante.• Observation, chez le sous-groupe de patients concerné, de la corrélation éventuelle entre la mesure de TcPO2 et l'état de la plaie• Temps moyen quotidien d'interruption de traitement VistaCare®• Recueil du nombre de jours d'hospitalisation,• Évaluation de la douleur et du confort des patients• Évaluation de la facilité d'utilisation pour le soignant |

| | |
|---|--|
| Design de l'étude | Étude prospective, ouverte, multicentrique, évaluant la performance et la sécurité d'utilisation du dispositif de cicatrisation VistaCare® en pratique courante (<i>Post-Market Clinical Follow-up</i>). |
| Population de l'étude Critères d'inclusion | <p>Les modalités d'utilisation du dispositif VistaCare® seront conformes à la notice d'utilisation du dispositif objet du marquage CE. Les critères d'inclusion et de non-inclusion des patients sont adaptés afin de minimiser tout biais non attribuable au dispositif à l'essai, cependant, les modalités de suivi dans le cadre de l'étude clinique restent conformes à la pratique médicale courante.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient homme ou femme - Majeur (âgé de 18 ans ou plus) et apte à fournir un consentement éclairé et volontaire. - Patient présentant une ou des plaies aiguës, chroniques, traumatiques ou chirurgicales de jambe (hors exérèse tumorale), avec ou sans perte de substance cutanée, avec ou sans fixateurs externes. Ces plaies peuvent être des brûlures, après parage chirurgical si nécessaire. - Patient ne présentant aucune pathologie intercurrente pouvant interférer avec la capacité de cicatrisation. - Patient ayant donné son consentement écrit, libre et éclairé, daté et signé - Patient affilié à un régime de sécurité sociale - Patient capable et engagé à se conformer aux exigences du protocole - Patient dont la plaie à étudier est localisée à un endroit compatible avec l'utilisation de VistaCare®, notamment la jambe incluant le genou mais à l'exclusion du haut de la cuisse - Patient dont la plaie a une surface minimale de 10 cm² <p>Patient dont la plaie ne nécessite pas de détersion chirurgicale après l'inclusion (si une détersion chirurgicale est nécessaire, elle doit être réalisée avant l'inclusion dans l'étude)</p> |

Critères de non inclusion

- Femme enceinte ou allaitante
 - Femmes en âge de procréer n'utilisant pas un moyen contraceptif efficace (oestroprogestatif, stérilet). Pour documenter l'absence de grossesse, un test urinaire de grossesse sera réalisé et le résultat obtenu avant le début du traitement
 - Patient incapable de comprendre la teneur de l'information préalable ou les consignes de soin de l'essai
 - Patient présentant un ou plusieurs facteurs de risque associés tels que :
 - tabagisme au-delà de 10 cigarettes par jour sauf si le patient accepte d'utiliser des patchs (fournis par le promoteur) d'un dosage de 14mg/j (dosage maximum autorisé) et d'arrêter sa consommation de tabac durant l'étude sous contrôle de l'investigateur/du centre,
 - diabète non contrôlé,
 - maladie auto-immune.
 - Patients avec comme traitement en cours ou dans le mois précédant l'inclusion dans l'étude : corticoïdes par voie générale au long cours, corticoïdes locaux au niveau de la plaie, immunosuppresseurs, chimiothérapie ou radiothérapie
 - Patient dont la plaie à étudier est localisée à un endroit non compatible avec l'utilisation de VistaCare®
 - Patient présentant des signes généraux d'infection au moment de l'inclusion (fièvre, lymphangite, pus ...).
 - Patient dont la plaie présente un saignement important (hémorragie non jugulée) actif au moment de l'inclusion.
 - Patient présentant une plaie dont la surface est inférieure à 10 cm²
 - Participation antérieure à cet essai
 - Patient en période d'exclusion d'un autre essai clinique ou ayant participé à un essai clinique dans le mois précédant l'inclusion
 - Patient dont la plaie a été traitée par caisson hyperbare
 - Patient sous mesure de sauvegarde de justice ; tutelle ou curatelle
 - Patient privé de liberté par une décision judiciaire ou administrative
 - Patient faisant l'objet de soins psychiatriques non consentis
 - Patient admis dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche
- Patient dans une situation d'urgence qui ne permet pas de recueillir le consentement préalablement au démarrage de la recherche

| | |
|---|---|
| Nombre de patients | Jusqu'à 30 patients inclus pour atteindre 25 patients évaluable |
| Nombre de centres | 4 centres en France |
| Dispositifs à l'étude | VistaCare® (Dispositif de traitement des plaies de la jambe en atmosphère modifiable) – Certificat de marquage CE N° 33890 rev. 0 |
| Critères d'évaluations Critère principal | <p><u>Critère Principal de Performance :</u> Évaluation visuelle de l'état de bourgeonnement de la plaie, et de son évolution, à l'inclusion dans l'étude et à 3, 7, 15 et 30 jours après début d'utilisation du dispositif VistaCare® et à l'arrêt d'utilisation du dispositif VistaCare® à tout moment entre J0 et J30. L'état de la plaie sera noté en fonction de son stade lors de chaque visite de suivi (Phase A stade nécrotique ou inflammatoire, Phase B stade de bourgeonnement, Phase C stade d'épithélialisation, et leurs 8 combinaisons).</p> <p><u>Critère Principal de Sécurité :</u> Recueil des événements indésirables entre J0 et J30 ou jusqu'à sortie d'étude.</p> |

| | |
|--------------------------------------|---|
| <p>Critères secondaires</p> | <p><u>Efficacité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Évaluation de la douleur au moment des soins, évaluation par une Échelle Visuelle Analogique (EVA), - Évaluation du confort global, évaluation par une Échelle Visuelle Analogique (EVA), - Évaluation colorimétrique de l'état de la plaie, mesure de l'aire de la plaie sur photo, - Temps moyen quotidien d'interruption du traitement VistaCare[®], enregistré aux jours de visites, - Mesure de la TcPO₂ chez le sous-groupe de patients concernés, - Corrélation entre la mesure TcPO₂ (mmHg) et l'état de la plaie chez le même sous-groupe (Phase A stade nécrotique ou inflammatoire, Phase B stade de bourgeonnement, Phase C stade d'épithélialisation, et leurs 8 combinaisons, cf. Analyse du Critère Principal), - Évaluation du temps de décision pour gérer de manière optimale la phase critique d'une plaie. Cette décision peut être un geste de couverture (greffe, lambeaux), un pansement ou aucune intervention particulière. <p><u>Sécurité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Douleur inhabituelle - Consommation d'antalgiques - Signes généraux d'infection : lymphangite, température - Aggravation clinique de la plaie (évaluation clinique globale côtée en amélioration/état statique/aggravation, en fonction de l'ensemble des critères incluant le stade de la plaie, la présence/absence d'infection, l'aire de la plaie et la mesure TcPO₂ si applicable, selon le jugement de l'investigateur) - Apparition d'une phlébite - Facilité d'utilisation pour le soignant (questionnaire) - Durée d'hospitalisation totale |
| <p>Calendrier des visites</p> | <p>Patients hospitalisés, a minima jusqu'à 5 jours post-couverture si indiquée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - J0 : Consentement, bilan initial comprenant historique médical et examen clinique, examen de la plaie, inclusion, photographie standardisée, évaluation de la douleur et du confort par EVA puis début du traitement et pour un sous-groupe de patients mesure de la TCPO₂ sur peau saine pour étalonnage et sur pourtour de la |

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>plaie selon la pratique usuelle</p> <ul style="list-style-type: none"> - J3 : Examen clinique, photographie standardisée, évaluation de la douleur et du confort par EVA - J7 et J15 : Item décisionnel en fonction de l'évolution de la plaie : geste de couverture (greffe ou lambeaux), sortie avec pansement ou bien poursuite du traitement VistaCare® par tranches de 24h, examen clinique, photographie standardisée, évaluation de la douleur et du confort par EVA, à J15 uniquement mesure de la TcPO2 pour le sous-groupe de patients concerné - Le délai de retrait maximal du dispositif VistaCare® est fixé à 15 ± 1 jours, avec au moment du retrait un examen clinique, une photographie standardisée, évaluation de la douleur et du confort par EVA et mesure de la TcPO2 pour le sous-groupe de patients concerné. Sur décision médicale spécifique l'investigateur peut décider d'une prolongation de traitement VistaCare® jusqu'au geste de couverture en utilisant une nouvelle coque. - Jour de la couverture/pansement et 5 jours après geste de couverture (JC+5) : examen clinique, photographie standardisée. - J30 ± 5 jours ou sortie d'étude si préalable à 30 jours : Examen clinique, photographie standardisée, mesure de la TcPO2 pour le sous-groupe de patients concerné, évaluation de la douleur et du confort par EVA et bilan de fin d'étude. <p>Lors de chaque visite de suivi, les événements indésirables seront recueillis ainsi que les traitements concomitants éventuels, impactant ou liés à la plaie. Si retrait du dispositif préalable à J15, les examens prévus à la visite J30 seront entrepris.</p> <p>Entre les visites obligatoires dans le cadre du protocole, la plaie sera observée quotidiennement et si une décision de couverture et d'arrêt du dispositif VistaCare® était prise entre les visites du protocole une visite additionnelle sera conduite sur le modèle de la visite à J30.</p> <p>L'étude étant en pratique courante, si le médecin investigateur jugeait que l'amélioration de la plaie entre J15 et J30 ne justifiait pas le maintien du patient dans l'étude, tous les examens et évaluations prévus à J30 seront conduits au moment de la sortie d'étude et cette visite considérée comme finale avec bilan de fin d'étude. Dans ce cas, le patient sera considéré en adéquation avec le protocole.</p> |
| Nombre de patients | L'étude étant en ouvert et en pratique médicale courante, |

| | |
|-------------------------------------|---|
| | <p>l'hypothèse statistique n'est pas pertinente pour cette étude de faisabilité.</p> <p>Le nombre de patients évaluable a été estimé au minimum à 25 cas. Pour tenir compte des éventuelles sorties d'essai (20%), 30 patients pourront être présélectionnés et inclus, l'arrêt des inclusions se faisant dès que le nombre de 25 patients évaluables est atteint.</p> |
| <p>Analyses Statistiques</p> | <p>Deux analyses statistiques seront réalisées : une analyse intermédiaire à 10 patients complétés et une analyse finale comprenant l'ensemble des patients inclus et suivis jusqu'à sortie d'étude.</p> <p>L'analyse intermédiaire présentera les caractéristiques à l'inclusion, le critère principal et les critères secondaires seront présentés, ainsi que les éventuels effets indésirables apparus. L'analyse intermédiaire sera essentiellement descriptive. Les tests statistiques seront réalisés lors de l'analyse finale.</p> <p><u>Populations d'analyse :</u></p> <p>La population ITT (Intention To Treat) est définie par tout patient inclus dans l'étude, respectant les critères d'éligibilité et ayant reçu un traitement avec le dispositif VistaCare® quelle qu'en soit la durée.</p> <p>La population PP (Per Protocol) est définie par l'ensemble des patients de la population ITT ayant eu au moins 5 jours de traitement VistaCare® et sans déviation majeure au Protocole (retrait de consentement, donnée(s) manquante(s) sur l'un des critères principaux, visite effectuée hors des bornes prévues, sortie d'étude prématurée..).</p> <p>La population Safety est définie par l'ensemble des patients ayant utilisé au moins une fois le dispositif VistaCare® quelle qu'en soit la durée.</p> <p><u>Analyse du critère principal de performance :</u></p> <p>L'analyse du critère principal de performance sera réalisée sur les populations ITT et PP.</p> <p>Les stades et combinaisons de stades seront résumées à l'aide des indicateurs descriptifs usuels à l'inclusion puis à chaque visite de suivi afin d'en mesurer l'évolution dans le temps. Des tests appariés comparant les taux à l'inclusion et à J15, puis à l'inclusion et à J30 pourront être effectués pour chaque stade d'évolution de la plaie, Phase A (stade nécrotique ou inflammatoire), Phase B (stade de bourgeonnement) et Phase C (stade d'épithélialisation) et leurs 8 combinaisons.</p> <p>Si la sortie d'étude du patient est antérieure à J30, le dernier stade et la dernière combinaison de stade</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>évalués seront pris en compte dans les analyses.</p> <p><u>Analyse du critère principal de sécurité :</u> L'analyse du critère principal de sécurité sera réalisée sur la population <i>Safety</i>. Les événements indésirables seront recensés avec la description, le délai d'apparition, la gravité, l'évolution, la durée et l'imputabilité au dispositif VistaCare®. Les indicateurs descriptifs usuels seront présentés et le nombre ainsi que le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable seront calculés. Ces résultats seront également présentés par type d'événement (grave ou non grave, lié ou non lié, attendu ou inattendu, ainsi que pour les éventuels faits nouveaux et dysfonctionnements du dispositif).</p> <p><u>Analyse des critères secondaires :</u> Les analyses des critères secondaires de performance et de sécurité seront réalisées sur les populations ITT et PP. Les données seront résumées à l'aide des indicateurs descriptifs usuels à l'inclusion puis à chaque visite de suivi (selon le type de variable analysée). Selon les critères, des tests appariés pourront être réalisés pour comparer les données à l'inclusion et à J30 ou à sortie d'étude si préalable à J30. Un test de corrélation entre la mesure TcPO2 et l'état de la plaie sera réalisé dans le sous-groupe pour lequel la TcPO2 sera mesurée. Les gestes de couverture seront présentés à l'aide d'un diagramme en barres. Les taux cumulés de gestes de couverture seront représentés à chaque visite de suivi.</p> |
| <p>Durée de l'étude par patient</p> | <p>30 jours ± 5 au maximum</p> |

6. Résultats

1. Date de lancement de l'investigation clinique :

L'investigation clinique a été approuvée par le CPP Sud-Méditerranée IV le 11 septembre 2018, et le premier patient inclus le 18 février 2019.

2. Date de fin ou de suspension de l'investigation clinique :

N/A - l'étude se poursuit actuellement avec inclusion de patients conformément au protocole.

3. Répartition des sujets et des dispositifs sous investigation :

A ce jour, tous les centres investigateurs disposent d'un dispositif VistaCare sauf le centre du CHU de Nantes ayant fait l'objet d'un avis favorable du CPP en décembre 2019 et dont l'initiation administrative est en cours.

Les patients inclus à ce jour sont distribués comme suit :

- 7 patients dans le site de La Conception (Pr Casanova)
- 1 patient dans le site de La Timone (Pr Magnan)
- 4 patients dans le site Henri Mondor (Pr Desgranges)

Conformément au Plan d'Investigation Clinique, seuls 10 patients complétés et dont les données étaient disponibles au jour de l'analyse sont inclus dans le présent rapport intermédiaire, soit 7 patients à La Conception et 3 patients à Henri Mondor. Les données d'un patient à La Timone n'étaient pas finalisées et 1 patient était toujours en cours de traitement à Henri Mondor lors du gel de base pour la présente analyse.

La répartition schématique des patients et de leur durée d'inclusion est disponible dans le rapport statistique présenté en Annexe.

4. Caractéristiques démographiques des sujets :

Les dix patients objet du présent rapport ont été inclus à l'étude entre le 18/02/2019 et le 14/10/2019. Cette population incluait 4 femmes et 6 hommes, avec un âge médian de 73 ans (Min-Max 45 - 82). L'indice de masse corporelle médian était de 28.7 kg/m² (Min-Max 21.5 - 33.5). Deux des patients étaient fumeurs, dont un avec plus de 10 cigarettes/jour. Le Promoteur avait fourni des patchs pour la durée de l'étude. Un seul des patients présentait des signes d'infection à l'inclusion et 4 étaient sous traitement anticoagulant, poursuivi durant l'essai.

A l'inclusion, 3 patients présentaient des plaies aiguës et 7 des plaies chroniques, et 8 des patients présentaient des plaies jugées par l'investigateur comme étant "difficiles".

Les dimensions de la plaie évaluée dans le cadre de l'étude étaient une longueur médiane de 95mm (Min-Max 50.0-300.0), une largeur médiane de 47.5mm (Min- Max 25.0-100.0) et une profondeur estimée à "profonde" pour 5 patients et "Superficielle" pour 5 autres.

Pour 6 des patients inclus, une détersion de la plaie avait déjà été pratiquée avant inclusion à l'essai.

L'ensemble des 10 patients présentait une plaie de Phase A (inflammatoire). 5 des 10 patients présentaient un Stade A+++B+ soit à 75% A (inflammatoire) et 25% B (bourgeonnement).

L'ancienneté des plaies étudiées était de plus d'un an pour 3 des 10 patients analysés et de plus d'un mois pour 5 autres, avec une évaluation de la plaie à l'inclusion comme suit :

| Patient | Date d'Apparition de la Plaie | Description de la Plaie à l'Inclusion | Date d'Inclusion à l'Essai | Durée entre Apparition de la Plaie et Inclusion |
|---------|-------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---|
| 01-001 | 01/08/2003 | Chronique, difficile | 18/02/2019 | 16 ans |
| 01-002 | 15/01/2019 | Aiguë, facile | 14/03/2019 | 2 mois |
| 01-003 | 22/07/2017 | Chronique, facile | 09/04/2019 | 21 mois |
| 01-004 | 17/08/2018 | Chronique, difficile | 30/04/2019 | 8 mois |
| 01-005 | 24/05/2019 | Aiguë, difficile | 29/05/2019 | 5 jours |
| 01-006 | 01/04/2019 | Chronique, difficile | 13/06/2019 | 2.5 mois |
| 01-007 | 01/05/2019 | Chronique, difficile | 07/10/2019 | 5 mois |
| 04-001 | 08/02/2019 | Aiguë, difficile | 04/03/2019 | 1 mois |
| 04-002 | 01/01/2016 | Chronique, difficile | 27/06/2019 | 3.5 ans |
| 04-003 | 01/02/2019 | Chronique, difficile | 14/10/2019 | 8 mois |

3 patients présentaient une comorbidité de diabète contrôlé et 9 patients des comorbidités diverses notamment cardiovasculaires.

8 des 10 patients avaient au moins un antécédent médical ou chirurgical impactant ou lié à la plaie, dont 17 mentions de chirurgies, retraits de matériel, greffes ou parages de la plaie concernée chez 6 patients et 5 pontages ou angioplasties poplitées ou fémorales chez 3 patients sur la jambe traitée.

A l'inclusion, le niveau de douleur mesuré par EVA était à un niveau médian de 14.0 sur une échelle allant de 0 à 100mm (Min-Max 0.0-80.0), et le niveau de confort à un niveau médian de 91.0 (Min-Max 27.0-99.0).

5. Conformité au plan d'investigation clinique :

Un des dix patients inclus dans la présente analyse n'était pas en conformité avec le plan d'investigation clinique, ce patient n'ayant pas complété au moins 5 jours de traitement VistaCare. Ce même patient, du fait de sa discontinuation de l'étude n'avait pas complété les évaluations requises par le protocole sur 3 des visites de

suivi préconisées, ce patient est donc considéré comme présentant une déviation majeure au protocole.

Les déviations mineures au protocole concernaient 8 patients, notamment 12 visites effectuées en dehors des bornes prévues au protocole. Ces déviations sont considérées mineures du fait que les écarts des bornes de visites oscillent entre +1 jour pour la visite à J3, ± 1 jour pour la visite à J7, - 4 jours pour la visite à J15, et que la visite à J30 ou sortie d'étude n'était effectuée à la date précise de $30 \pm$ jours que si le patient poursuivait l'étude jusqu'à son terme ce qui n'était pas le cas pour les 6 patients concernés par ces écarts à J30 du fait d'une sortie prématurée. Ces déviations au protocole concernant la visite à J30 étaient permises au protocole car il était entendu que le patient soit discontinué prématurément si amélioration significative ne justifiait plus le maintien dans l'étude. Pour cette étude en pratique médicale courante, les données ne peuvent être disqualifiées du seul fait d'un écart mineur par rapport aux dates de visites préconisées.

6. Analyse Intermédiaire de Sécurité et de Performance:

Pour ce rapport intermédiaire, étant donné l'effectif réduit, l'analyse des critères de Sécurité est effectuée sur la population de Sécurité (tout patient ayant utilisé au moins une fois le dispositif VistaCare® quelle qu'en soit la durée) et l'analyse des critères de performance est effectuée uniquement sur la population ITT (tout patient inclus dans l'étude, respectant les critères d'éligibilité et ayant reçu un traitement avec le dispositif VistaCare® quelle qu'en soit la durée) conformément au Plan d'Analyse Statistique.

La présente analyse porte donc sur 10 patients traités (population de Sécurité et dans le cas présent également population ITT), dont 9 sont considérés Per Protocole (PP), un patient ayant été exclu de l'étude après seulement 2 jours de traitement VistaCare et considéré en conséquence en déviation majeure au protocole.

A. Analyse de sécurité prévue dans le plan d'investigation clinique :

Aucune occurrence de phlébite, de lymphangite ou de douleur inhabituelle n'a été relevée chez les 10 patients concernés par le présent rapport. Un patient a eu un épisode de fièvre modérée résolu en 24h sans séquelles et sans traitement particulier.

Un total de 6 patients a eu un événement indésirable en cours de suivi, aucun de ces événements ne présentant un critère de gravité ou n'étant inattendu. L'ensemble des 7 événements recensés a été résolu sans séquelles. Ces événements comportaient 3 troubles du sommeil, 1 constipation, 1 hyperglycémie, 1 sensation de brûlure en cours de canicule, et un épisode de fièvre. 4 de ces 7 événements ont nécessité un traitement médicamenteux.

Résumé de tous les événements indésirables et effets indésirables du dispositif, y compris une analyse de la gravité, du traitement nécessaire, de la résolution et du jugement pertinent de l'investigateur principal concernant la relation causale avec les dispositifs sous investigation ou la procédure :

Le tableau de narratifs ci-dessous recense l'ensemble des événements reportés, leur gravité, traitement et relation causale avec le dispositif VistaCare.

Narratif des Événements Indésirables (EI) :

| Patient | EI | Narratif |
|---------|---------------------|---|
| 01-001 | Troubles du Sommeil | Patient de sexe féminin, âgée de 75 ans, antécédents précédente greffe de peau sur la plaie traitée, obésité, plaie traitée de type chronique et difficile, datant de près de 16 ans, événement ayant débuté 3 jours après début de traitement VistaCare, durée de l'événement 15 jours, D'intensité légère, de fréquence intermittente, événement résolu sans séquelles avec traitement médicamenteux (Lormetazepam 1mg/jour). Imputabilité au dispositif jugée probable par l'investigateur mais très attendu dans le contexte. Bilan final aggravation post-greffe, et sortie prématurée d'étude pour échec de greffe. |
| 01-004 | Troubles du Sommeil | Patient de sexe masculin, âgé de 69 ans, antécédents de diabète contrôlé, précédent parage et greffe de la plaie traitée, plaie traitée de type chronique et difficile, datant de 8 mois, événement ayant débuté 2 jours après début de traitement VistaCare, durée de l'événement 2 jours, D'intensité légère, de fréquence épisodique, événement résolu sans séquelles avec traitement médicamenteux (Lormetazepam). Imputabilité au dispositif jugée probable par l'investigateur. Bilan final amélioration et sortie prématurée d'étude pour amélioration significative. |
| 01-005 | Constipation | Patient de sexe féminin, âgée de 73 ans, antécédents d'hypothyroïdie et troubles de l'humeur, plaie traitée de type aigu et difficile, datant de 5 jours, événement ayant débuté 1 jour après début de traitement VistaCare, épisode ponctuel, D'intensité modérée, de fréquence épisodique, événement résolu sans séquelles avec traitement médicamenteux (Duphalac). Imputabilité au dispositif jugée possible par l'investigateur. Bilan final amélioration, patient ayant complété l'étude à 30 jours avec greffe réussie. |

| | | |
|--------|---|--|
| 01-007 | <p>Troubles du Sommeil</p> <p>Hyperglycémie</p> | <p>Patient de sexe masculin, âgé de 75 ans, antécédents de diabète contrôlé, HTA, chimiothérapie pour mésothéliome et précédent parage de la plaie, plaie traitée de type chronique et difficile, datant de 5 mois. L'événement troubles du sommeil ayant débuté 1 jour après début de traitement VistaCare, durée de l'événement 10 jours, D'intensité sévère, de fréquence intermittente, événement résolu sans séquelles et sans traitement avec utilisation de boules Quiès. Imputabilité au dispositif jugée probable par l'investigateur.</p> <p>L'événement Hyperglycémie ayant débuté 14 jours après début de traitement VistaCare, durée de l'événement moins d'un jour, D'intensité légère, de fréquence épisodique, événement résolu sans séquelles avec traitement médicamenteux (Novorapide). Imputabilité au dispositif jugée exclue par l'investigateur. Bilan final amélioration, patient ayant complété l'étude à 30 jours avec greffe réussie.</p> |
| 04-001 | Fièvre 38.5° | <p>Patient de sexe féminin, âgée de 73 ans, antécédents HTA, arythmie, bronchite chronique, ischémie aigüe et pontage fémoral poplité de la jambe traitée, plaie traitée de type aigu et difficile, datant de près de 1 mois, événement ayant débuté 2 jours après début de traitement VistaCare, durée de l'événement 1 jour, D'intensité modérée, de fréquence épisodique, événement résolu sans séquelles et sans traitement. Imputabilité au dispositif jugée inconnue par l'investigateur. Sortie d'étude prématurée pour amélioration significative, avec pansement.</p> |
| 04-002 | Sensation de brûlure | <p>Patient de sexe masculin, âgé de 64 ans, antécédents de cardiopathie ischémique, précédente greffe et pontage fémoro-poplité de la jambe traitée et angioplastie fémoro-poplité de la jambe controlatérale, plaie traitée de type chronique et difficile, datant de plus de 3 ans, événement ayant débuté 3 jours après inclusion du patient et 1 jour après début de traitement VistaCare, durée de l'événement 12 heures, D'intensité modérée, de fréquence épisodique, événement résolu spontanément sans séquelles et sans traitement médicamenteux, patient sorti d'étude avec décharge hospitalière le surlendemain de l'événement. Imputabilité au dispositif jugée possible par l'investigateur. Sortie d'étude prématurée pour canicule avec désadaptation de la machine.</p> |

Tableau de toutes les déficiences du dispositif observées qui auraient pu entraîner un effet indésirable grave du dispositif et toute action corrective prise durant l'investigation clinique, le cas échéant :

N/A aucune déficence du dispositif n'avait été reportée au cours de l'étude au jour de la présente analyse. La question s'est posée pour le cas du patient 04-002 sorti d'étude pour "canicule avec désadaptation de la machine", cependant toute déficence du dispositif a été écartée après discussion du cas avec l'investigateur. En effet, ce patient a uniquement supporté un jour de traitement VistaCare durant un épisode de canicule. Le lendemain de l'initiation du traitement VistaCare, le patient s'est plaint de sensation de brûlure modérée, sans néanmoins présenter de brûlures effectives. Le traitement VistaCare a été immédiatement interrompu et le patient sorti d'étude. Aucun EIG n'a été reporté pour ce patient, ni prolongation d'hospitalisation, et aucun traitement n'a été nécessaire dans le cadre de cet EI résolu spontanément le même jour. Le patient a quitté l'hôpital 3 jours après sa discontinuation de l'étude et 2 jours après la date de début de l'événement. Il est à noter qu'il est bien mentionné sur l'étiquette signalétique sur chaque machine, que les températures externes d'utilisation doivent être comprises entre 18 et 30°C. Lors de la canicule, des températures de plus de 33°C ont été enregistrées dans les chambres.

Note : après gel de base pour la présente analyse, une déficence du dispositif sans conséquence aucune sur un patient a été notifiée (patient 04-005 le 6 janvier 2020), notamment l'impossibilité d'adapter l'hygrométrie. L'intervention d'un technicien a permis de remettre le dispositif en marche correctement avant reprise de tout traitement.

Analyse de l'évolution de l'état global de la plaie :

L'état global de la plaie était analysé lors de chaque visite et coté par l'investigateur en Aggravation, État Statique ou Amélioration, prenant en compte l'ensemble des critères incluant le stade de la plaie, la présence/absence d'infection et l'étendue de la plaie, selon le jugement de l'investigateur. Le détail des évaluations lors de chaque visite est présenté dans le rapport statistique joint en Tableaux 32 et 33.

Pour la présente analyse intermédiaire, il est intéressant de recenser ces quotations à J30 ou sortie d'étude, elles se présentent comme suit :

| Patient | Description de la Plaie à l'Inclusion | Ancienneté de la Plaie | Évaluations en Fin d'Étude |
|---------|---------------------------------------|------------------------|---|
| 01-001 | Chronique, difficile | 16 ans | Aggravation post-greffe , sortie d'étude prématurée à Greffe +5 jours pour échec de greffe |
| 01-002 | Aiguë, facile | 2 mois | Amélioration à J30, patient ayant complété l'étude, greffe |

| | | | |
|--------|----------------------|----------|---|
| 01-003 | Chronique, facile | 21 mois | Amélioration à J30, patient ayant complété l'étude, greffe |
| 01-004 | Chronique, difficile | 8 mois | Amélioration , sortie d'étude prématurée pour amélioration significative |
| 01-005 | Aiguë, difficile | 5 jours | Amélioration , patient ayant complété l'étude, greffe |
| 01-006 | Chronique, difficile | 2.5 mois | État statique , patient ayant complété l'étude, pansement |
| 01-007 | Chronique, difficile | 5 mois | Amélioration , patient ayant complété l'étude, greffe |
| 04-001 | Aiguë, difficile | 1 mois | Sortie d'étude prématurée pour amélioration significative , pansement |
| 04-002 | Chronique, difficile | 3.5 ans | N/A - sortie d'étude prématurée pour canicule avec désadaptation de la machine |
| 04-003 | Chronique, difficile | 8 mois | Amélioration à J30, patient ayant complété l'étude, pansement |

Sur les 10 patients concernés par la présente analyse, 6 patients ont terminé l'étude avec une Amélioration de l'état global de leur plaie, 1 patient a démontré une Aggravation, un patient a démontré un État Statique, alors que pour deux patients la quotation n'a pas été concluante en raison d'une sortie prématurée.

L'analyse de consommation d'antalgiques n'a pas été formellement entreprise du fait de l'effectif trop réduit de cette analyse intermédiaire, mais le tableau des traitements concomitants joint en annexe démontre que seuls 2 des 10 patients ont eu une prescription d'antalgiques durant le cours de leur participation à l'étude.

B. Analyse de performance prévue dans le plan d'investigation clinique :

Évaluation du Stade de la Plaie :

L'évaluation du critère principal de performance portait sur l'état visuel de bourgeonnement de la plaie défini en trois stades d'évolution (phases A, B et

C) ainsi que leurs 8 combinaisons, à l'inclusion puis à 3, 7, 15 et 30 jours après début d'utilisation du dispositif VistaCare®.

Les phases A, B et C sont associées aux 8 combinaisons suivantes de la plaie comme suit :

| Stades | Combinaisons de stades |
|---|-----------------------------------|
| Traitement phase A (Phase inflammatoire) | A++++ / A+++B+ / A++B++ / A+B+++C |

| | |
|---|--------------------------|
| Traitement phase B (Phase de bourgeonnement) | B+++C+ / B++C++ / B+C+++ |
| Traitement phase C (Phase d'épithélialisation) | C++++ |

L'objectif du traitement de la plaie est d'évoluer vers la phase C d'épithélialisation, notamment de faire progresser la plaie vers un tissu de granulation propice à un geste de couverture (lambeau ou greffe) ou d'atteindre une épithélialisation qui permette de poursuivre le traitement par un simple pansement.

A l'inclusion, l'ensemble des 10 patients était en Phase A (inflammatoire), alors qu'à 30 jours ou fin d'étude seuls 2 patients restaient en Phase A (inflammation), 5 patients étaient en Phase B (bourgeonnement) et 1 patient en Phase C (épithélialisation). L'évaluation n'était pas concluante pour 2 patients du fait de leur sortie prématurée de l'étude. Les 2 patients en Phase A et les 5 patients en Phase B en fin d'étude étaient à la limite de la Phase suivante, notamment en stade A+B+++C et B+C+++ respectivement.

L'analyse détaillée des Phases et Stades est présentée dans le rapport statistique en tableau 13 et 14.

Évaluation du Confort et de la Douleur :

L'évaluation du confort du patient tout au long de l'étude était effectuée par le biais d'une Échelle Visuelle Analogique (EVA) sur des grades allant de 0 mm (absence de confort) à 100 mm (confort optimal).

En visite de sélection (J0), le confort se situait à une valeur médiane pour 9 patients de 91mm (min 27 - max 99mm). Un creux était observé en J3 après les premiers jours de traitement VistaCare avec une valeur médiane de 28mm (min 1-max 74) pour les 7 patients quotés. Le seul patient quoté à J15 et à J30 du fait de sorties prématurées a vu son score remonter en J15 et J30/sortie d'étude à respectivement 93 et 98mm. Toute conclusion est néanmoins impossible du fait de la faiblesse de l'effectif et de la dispersion des quotations, et seule une tendance favorable peut en être déduite.

Il en va de même pour l'évaluation de la douleur effectuée par l'Échelle Visuelle Analogique (EVA) sur des grades allant de 0mm (aucune douleur) à 100 mm (douleur maximale imaginable).

En visite de sélection (J0), le niveau de douleur se situait à une valeur médiane pour 9 patients de 14mm (min 0 - max 80 mm). Une baisse du niveau de douleur était observée en J3 après les premiers jours de traitement VistaCare avec une valeur médiane de 6mm (min 1-max 53) pour les 7 patients quotés. Les deux seuls patients quotés à J30 du fait de sorties prématurées ont vu leur score de douleur baisser à 0.5 mm (min 0 - max

1mm). Toute conclusion est néanmoins impossible du fait de la faiblesse de l'effectif et de la dispersion des quotations, et seule une tendance favorable peut en être déduite.

L'analyse détaillée du confort et de la douleur sont présentés dans le rapport statistique en tableaux 18 à 21.

Durée Quotidienne d'Interruption de Traitement :

Il est intéressant de noter que l'ensemble de ces résultats favorables ont été atteints malgré une interruption quotidienne de traitement VistaCare, pour cause de soins, de toilette ou de confort, allant de 60 à 300 minutes par jour dans un cas, soit une médiane constante de 120 minutes d'interruption de traitement par jour.

La durée d'hospitalisation totale de l'épisode de soins concerné allait de 7 à 58 jours pour les 8 patients évalués pour ce critère (médiane 31 jours). Il est à préciser que la plupart des patients ont bénéficié d'une greffe grâce à l'obtention du tissu de bourgeonnement avec VistaCare, et leur sortie d'hôpital n'a été possible que lorsque l'état de la greffe le permettait, et permettait une remobilisation du malade compatible avec une sortie de l'hôpital.

Évaluation du Temps de Décision :

Le temps nécessaire à une prise de décision optimale de traitement a été analysée chez les 9 patients évaluables à ce critère, 1 patient ayant été discontinué avant les 5 jours de traitement VistaCare minimal préconisé par le protocole. Le traitement après utilisation de VistaCare était soit un geste de couverture (greffe, lambeau) soit une pose de pansement, soit aucun traitement.

Sur les 9 patients analysés, 5 patients ont bénéficié d'une greffe, 3 patients d'un pansement et 1 patient n'a eu aucun traitement autre que VistaCare en fin d'étude. Le temps moyen pour atteindre la décision optimale de traitement était de 10.9 ± 3.9 jours (min 6 max 16 jours) pour 8 patients analysés. Deux des décisions de couverture ont été prises à 7 jours et 3 à 15 jours, alors qu'une décision de pansement a été prise à 7 jours et 2 à 15 jours.

Les tableaux 28 à 31 de l'analyse statistique jointe en annexe détaillent décision finale et temps de décision.

Analyse de sous-groupe pour des populations particulières :

N/A - le présent rapport n'inclut pas l'analyse du sous-groupe de patients pour lesquels un test de TcPO2 a été effectué, du fait qu'aucun patient n'ait été inclus dans le seul centre pratiquant cet examen pour l'étude (La Timone, Pr Magnan).

Décompte de tous les sujets avec une description de la façon dont, lors de l'analyse, les données manquantes ou le ou les écarts ont été traités :

Pour la présente analyse intermédiaire, la comptabilité des patients avec leur statut dans l'étude est présentée au sein du rapport statistique joint en Annexe.

Sur les 10 patients inclus à l'analyse, 6 ont complété l'étude jusque J30 et 4 sont sortis prématurément, dont 2 pour amélioration significative, 1 pour échec de greffe et 1 pour canicule avec désadaptation de la machine.

Les données manquantes sont systématiquement indiquées dans les tableaux d'analyse pour chaque item dans le rapport statistique joint en Annexe et dans les tableaux de données en Annexe de ce dernier.

- Patients ne satisfaisant pas aux critères de présélection : à ce jour, aucun patient n'a été inclus qui ne satisfaisait pas aux critères d'inclusion, les 3 patients diabétiques inclus présentant un diabète contrôlé, cette précision au protocole ayant été validée par un amendement au protocole.
- Patients perdus de vue : aucun patient n'a été perdu de vue dans cette étude à ce jour.
- Patients qui se sont retirés de l'investigation clinique ou ont interrompu leur participation, et les raisons invoquées : 4 patients ont interrompu leur participation à l'étude de manière prématurée, tous sur décision de l'investigateur, dont 2 pour amélioration significative n justifiant pas leur maintien dans l'étude (patients 01-004 et 04-001) et 2 pour des raisons autres (patient 04-002 pour canicule avec désadaptation de la machine, et patient 01-001 pour échec de greffe).

7. Discussion et conclusions générales

1. Résultats relatifs à la sécurité ou à la performance et tout autre critère de jugement :

A ce jour, les résultats de l'étude démontrent que l'utilisation du dispositif VistaCare dans son indication de marquage ne présente aucun risque particulier de sécurité et est conforme aux attentes en matière de performance, notamment en ce qui concerne l'évolution favorable de la plaie en attente de geste de couverture. En effet, sur les 10 patients concernés par le présent rapport, 9 patients ont pu, grâce au traitement VistaCare, bénéficier d'une décision de

traitement plus rapide, et le traitement par VistaCare a permis d'obtenir un tissu de bourgeonnement suffisamment satisfaisant pour permettre la poursuite du traitement en vue d'une cicatrisation ultérieure. Le traitement VistaCare a permis d'aboutir à une décision de traitement (geste de couverture ou pansement) pour 8 des 10 patients en 6 à 16 jours après début de traitement VistaCare.

Sur les 10 patients concernés par le présent rapport, 6 patients ont vu leur plaie jugée en Amélioration à la sortie d'étude, 1 en Aggravation après l'échec de la greffe effectuée et 1 en État Statique au bout d'un traitement d'une durée maximale de 15 jours sous VistaCare, alors que 7 de ces plaies étaient chroniques, dont 3 avec une ancienneté de plus d'un an. Le patient jugé en État Statique avait néanmoins développé une granulation de la plaie à J15 permettant une greffe, que le patient a refusée.

Aucun Événement Indésirable Grave (EIG), ni événement grave inattendu (EIGI), ni Dysfonctionnement (DD), ni Fait Nouveau n'ont été signalés à ce jour dans l'essai concernant les 12 patients traités et plus particulièrement les 10 patients concernés par le présent rapport intermédiaire.

Un total de 7 Événements Indésirables (EI) non graves ont été reportés chez 6 patients, le plus fréquent (3 événements) étant les troubles du sommeil potentiellement liés au bruit de la machine. Les autres événements recensés comprennent un pic d'hyperglycémie, une constipation ponctuelle, une sensation de brûlure et un épisode de fièvre. Tous les événements reportés ont été résolus sans séquelles pour chaque patient concerné.

Concernant l'évaluation globale de la plaie selon le jugement de l'investigateur, lors de la sortie d'étude, un seul patient sur les dix patients inclus dans la présente analyse a démontré une aggravation de la plaie lors de l'évaluation en fin d'étude, alors que 6 patients ont démontré une amélioration et un patient un état statique. Le patient ayant été jugé en Aggravation lors de sa sortie d'étude avait néanmoins été jugé en Amélioration jusqu'au 5e jour suivant la greffe, néanmoins la greffe n'a pas pris d'où aggravation finale du cas, sans que cette aggravation ne soit directement imputable au traitement VistaCare.

Concernant l'évaluation du stade de la plaie, une évolution vers les stades de cicatrisation est notée. A l'inclusion, l'ensemble des 10 patients était en Phase A (inflammatoire), alors qu'à 30 jours ou fin d'étude seuls 2 patients restaient en Phase A (inflammation), 5 patients étaient en Phase B (bourgeonnement) et 1 patient en Phase C (épithélialisation).

La décision de traitement a été prise en moyenne à 10.9 jours après initiation du traitement VistaCare, dont 7 jours après initiation du traitement pour 3 patients et 15 jours après initiation du traitement pour 5 patients. Cette décision était un geste de couverture pour 5 patients et un pansement pour 3 patients.

L'évaluation du Confort mesuré par une Échelle Visuelle Analogique (EVA)

a démontré une évolution constante vers un confort accru sur la durée de l'étude. L'évaluation similaire de la douleur a démontré des baisses de niveau de la douleur à sortie d'étude par rapport à l'inclusion. L'évolution de ces deux éléments ne peut être considérée comme concluante du fait de la faiblesse de l'effectif et de la dispersion des scores.

2. Évaluation des risques et des bénéfices :

Au vu des résultats intermédiaires exposés dans le présent rapport, les bénéfices du traitement VistaCare, notamment l'amélioration de la plaie en attente de décision de traitement, de même que l'optimisation du temps nécessaire à la prise de décision de traitement sont favorables au regard de l'absence de tout événement indésirable grave et de la légèreté des événements non graves. La balance bénéfique/risque est donc favorable au traitement VistaCare en pratique courante à ce jour.

3. Discussion de la pertinence clinique et de l'importance des résultats à la lumière des autres données disponibles :

Il existe peu, sinon pas de données disponibles dans la littérature concernant le critère spécifique de l'amélioration du temps de décision de traitement des plaies. D'autre part, le type de plaie, les antécédents, la surface et profondeur de la plaie, déterminent largement les perspectives de cicatrisation et limitent toute comparaison pertinente. Il en ressort donc que l'évaluation la plus pertinente reste le jugement global du soignant quant à ses attentes de traitement. Dans le cas présent, et sur l'effectif limité de l'analyse intermédiaire, une amélioration a été prouvée chez 6 patients sur les 9 évaluables, en moyenne à 11 jours après initiation du traitement VistaCare. Pour des patients ayant en majorité des plaies chroniques, ceci semble démontrer une tendance très positive des potentialités de la technologie.

4. Bénéfice spécifique ou toute précaution particulière exigés pour des sujets individuels ou des groupes à risque :

Initialement, les patients diabétiques avaient été écartés de la participation à l'étude, le diabète étant jugé comme un biais potentiellement négatif dans le cadre d'une évaluation portant sur un effectif réduit. Néanmoins, ce critère a été assoupli en cours d'étude, permettant l'inclusion de patients diabétiques dont le diabète était contrôlé.

3 patients porteurs d'un diabète contrôlé ont été inclus parmi les 10 patients évalués dans le cadre de cette analyse. Ces patients, 01-004, 01-007 et 04-003 avaient des plaies chroniques jugées difficiles, d'une ancienneté respective de 8 mois, 5 mois et 8 mois. Tous trois ont démontré à leur sortie d'étude une amélioration de l'état global de leur plaie, le patient 01-004 ayant même été sorti d'étude prématurément pour amélioration significative. Un bénéfice spécifique pourrait donc être dégagé pour ce groupe de patients si

cette tendance se confirmait lors de l'analyse finale.

Par ailleurs, 7 des 10 patients traités à ce jour présentaient des plaies chroniques, dont 3 datant de plus d'un an. Sur ces 7 patients à plaies chroniques, 4 ont démontré une amélioration en fin d'étude. Cela ouvre des perspectives potentielles de traitement spécifique des plaies chroniques, voire d'escarres, si toutefois cette tendance était confirmée par l'analyse finale.

5. Implication pour la conduite des futures investigations cliniques :

Les conclusions de cette analyse intermédiaire permettent de confirmer que l'inclusion de patients porteurs de plaies aiguës de même que chroniques est la bonne stratégie. De plus, l'inclusion de patients diabétiques contrôlés et le bénéfice potentiel à de tels patients est suggérée par ces résultats préliminaires. Il est également important de noter qu'en période de canicule, le traitement VistaCare n'est pas indiqué, le seul patient ayant été exclu avant 5 jours de traitement l'ayant été justement dans ce cadre. La notice d'utilisation de la technologie comporte déjà cette exclusion, notamment "L'utilisation de l'ensemble VISTACARE® est conçu pour une utilisation à température ambiante, entre 18°C et 30°C." Cette mention est également portée sur l'étiquette de signalisation de chacun des appareils.

6. Limites à l'investigation clinique :

Il est évident que le nombre de patients inclus à l'analyse actuelle (10 patients dont 9 évaluables) ne suffit pas à dégager de conclusions suffisamment solides, et qu'il faille attendre le résultat final avant de pouvoir conclure de manière plus adéquate. Cependant, cette analyse permet déjà de poser un préalable quant à l'innocuité du traitement en utilisation médicale courante et de confirmer une hypothèse de performance.

Seul un registre en soins courants portant sur un effectif plus important de patients successifs issus de traitement en pratique courante permettra de consolider ces hypothèses.

Par ailleurs, l'idée une étude comparative, toujours très attrayante, serait dans ce cas précis difficile à mettre en œuvre du fait des multiples sous-groupes potentiels, et serait limitée par la multitude de facteurs influençant la cicatrisation de la plaie et incluant son ancienneté, sa surface, sa profondeur, les antécédents de traitement de la plaie et ceux du patient globalement, ainsi que la bonne adhésion du patient au traitement du fait de la nécessité de garder la jambe en atmosphère confinée pour une durée optimale durant la période de traitement.

Tous ces facteurs sont en défaveur d'une étude comparative et conduisent à la conclusion que les limites de la présente investigation sont dans le nombre d'inclus et non pas dans le schéma d'étude en soi.

8. Abréviations et définitions

| | |
|-------------------|---|
| CRF | Case Report Form |
| CRO | Contract Research Organization |
| DHM | Data Handling Manual |
| eCRF | electronic Case Report Form (logiciel <i>Evamed-Etudes</i> pour la saisie électronique des CRFs papier) |
| EI | Événement Indésirable |
| EIG | Événement Indésirable Grave |
| EVA | Échelle Visuelle Analogique |
| ICH | International Conference on Harmonization |
| IMC | Indice de Masse Corporelle |
| ITT | Intention To Trait |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| NA | Non Applicable |
| PIC | Plan d'Investigation Clinique |
| PMCF | Post-Market Clinical Follow-up |
| PP | Per Protocol |
| TcPO2 | Mesure transcutanée de la pression en oxygène |
| TPN | Traitement par Pression Négative |
| VistaCare® | Dispositif de Traitement en Atmosphère Modifiée |

9. Éthique et Réglementation

Comité d'éthique consulté :

CPP Sud
Méditerranée IV
Hôpital St. Eloi,
34295 MONTPELLIER CEDEX 5

L'ANSM a été dûment notifié de l'initiation et des amendements apportés au Plan d'Investigation Clinique.

L'investigation clinique est conduite conformément aux principes de la "Déclaration d'Helsinki" dans sa dernière version (Brésil, 2013), aux recommandations de bonnes pratiques cliniques internationales, ICH-BPC E6(R2) 2016, à la norme FR EN ISO 14155:2011, à la Directive Européenne 2007/47/EC, à la législation française relative aux bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des produits à usage humain, notamment Loi n° 2012-300 datée du 5 Mars 2012 (Loi Jardé, RIPH), modifiée par l'ordonnance n° 2016-800 datée du 16 juin 2016 et le Décret d'Application n° 2016-1537 daté du 16 novembre 2016), aux règles de notification des événements indésirables selon la MEDDEV 2.7/3 rev 3 et au Règlement Général sur la Protection des Données n° 2016/679 (RGPD).

10. Investigateurs et structure administrative de l'investigation clinique

Cet essai RIPH2 est conduit dans 5 services cliniques situés dans 4 établissements hospitaliers dont la liste figure sous le paragraphe 1) du présent rapport. Le Promoteur en a confié la gestion opérationnelle à la CRO Clinical research Consultants et la saisie et analyse des données à la société EVAMED. L'analyse centralisée des images a été confiée à la société Pixence et gérée directement par le Promoteur. Le présent rapport intermédiaire de sécurité ne comprend pas l'analyse des images qui sera adjointe au rapport clinique final de l'essai.

XI. Bibliographie

1. Posnett J, Gottrup F, Lundgren H, Saal G. The resource impact of wounds on health-care providers in Europe. *J Wound Care*. avr 2009;18(4):154- 61.
2. Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF. Impaired wound healing. *Clin Dermatol*. 2007;25(1):19- 25.
3. Sholar AD, Wong LK, Culpepper JW, Sargent LA. The specialized wound care center: a 7-year experience at a tertiary care hospital. *Ann Plast Surg*. 2007;58(3):279- 84.
4. Ortonne JP, Clévy JP. Physiologie de la cicatrisation cutanée. *Ver Prat* 1994; 44(13): 1733-4.
5. Burgess EM, Pedegana LR. Controlled environment treatment for limb surgery and trauma (a preliminary repo T) a. *Bull Prosthet Res*. 1977;42.
6. Redhead RG, Snowdon C. A new approach to the management of wounds of the extremities controlled environment treatment and its derivatives. *Prosthet Orthot Int*. 1 déc 1978;2(3):148- 56.
7. T K, Ka B, Jw A, Bg M. The microclimate chamber: morphological aspects of experimental deep burns treated topically with continuous humidified oxygen. *Ann Plast Surg*. 1 mars 1983;10(3):218- 23.
8. Winter GD. Formation of the Scab and the Rate of Epithelization of Superficial Wounds in the Skin of the Young Domestic Pig. *Nature*. janv 1962;193(4812):293- 4.
9. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg*. juin 1997;38(6):553- 62.
10. BALI D. Etude clinique et experimentale du pansement bulle: methode de cicatrisation et d'isolement des plaies des membres par isolateur local biosafe*(des chirurgie generale). 1999.
11. Kalliainen LK, Gordillo GM, Schlanger R, Sen CK. Topical oxygen as an adjunct to wound healing: a clinical case series. *Pathophysiology*. 1 janv 2003;9(2):81- 7.
12. Gordillo GM, Roy S, Khanna S, Schlanger R, Khandelwal S, Phillips G, et al. Topical Oxygen Therapy Induces Vascular Endothelial Growth Factor Expression and Improves Closure of Clinically Presented Chronic Wounds. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35(8):957- 64.
13. Buchheim L. Der „Fleischverband “im alten Ägypten. *Sudhoffs Arch Für Gesch Med Naturwissenschaften*. 1958;(H. 2):97- 116.
14. Westendorf W. Papyrus Edwin Smith. Bern/Stuttgart. 1966;107- 11.
15. Hippocrates, Littré E. Œuvres complètes d'Hippocrate. Paris: J.B. Baillière; 1839.
16. Campbell E, Colton Jr JB. *The Surgery of Theodoric*, transi from Latin, Vol 1, Books I and II. N Y Appleton-Century Crofts. 1955;
17. von Mondeville H. *Die Chirurgie des Heinrich von Mondeville (Hermondaville) nach dem Berliner und drei Pariser Codices zum ersten Male herausgegeben von Dr. med. Julius Leopold Pagel*. Aug. Hirschwald; 1890.

18. von Gerdorff H. Feldtbuch der wundartzney. Schott; 1976.
19. Paré A. Les oeuvres d'Ambroise Paré... chez Pierre Rigaud; 1962.
20. Aldini NN, Fini M, Giavaresi G, Giardino R. De rara medicatione vulnerum: An Historical Approach to Wound Care. In: Wound Healing and Skin Physiology. Springer; 1995. p. 19- 24.
21. Voloshin I, Bernini PM. Nickolay Ivanovich Pirogoff: innovative scientist and clinician. Spine. 1998;23(19):2143- 6.
22. Lister J. On a new method of treating compound fracture, abscess, etc.: with observations on the conditions of suppuration. The Lancet. 1867;89(2272):326- 9.
23. Carrel A. Transplantation in mass of the kidneys. J Exp Med. 1908;10(1):98- 140.
24. Carrel A, Guthrie CC. ANASTOMOSIS OF BLOOD VESSELS BY THE PATCHING METHOD AND TRANSPLANTATION OF THE KIDNEY. J Am Med Assoc. 1906;47(20):1648- 51.
25. Vigne P. L'oeuvre scientifique de Auguste Lumière dans le domaine de la biologie et de la médecine. L. Sézanne; 1931.
26. Salazard B, Casanova D, Zuleta J, Desouches C, Magalon G. Auguste Lumière, pionnier de la cicatrisation moderne. Ann Chir Plast Esthét. 1 juin 2003;48(3):194- 9.
27. Yager DR, Nwomeh BC. The proteolytic environment of chronic wounds. Wound Repair Regen. 1999;7(6):433- 41.
28. MITZ V. La cicatrisation dirigée : Cicatrisation cutanée. Cicatrisation Dirigée Cicatrisation Cutanée. 1994;44(13):1743- 50.
29. Witte MB, Barbul A. Role of nitric oxide in wound repair. Am J Surg. 1 avr 2002;183(4):406- 12.
30. Dabiri G, DiPersio CM. Matrix metalloproteinases (MMPs). BASIC Clin Dermatol. 2005;33:49.
31. Ehrlich HP. The Role of the Connective Tissue Matrix in Wound Healing: Fibroblast and Collagen Interactions. In: Altmeyer P, Hoffmann K, el Gammal S, Hutchinson J, éditeurs. Wound Healing and Skin Physiology. Berlin, Heidelberg: Springer; 1995. p. 89- 104.
32. Pollack SV. Wound Healing: A Review: II. Environmental Factors Affecting Wound Healing. J Dermatol Surg Oncol. 1979;5(6):477- 81.
33. Hunt TK, Hopf HW. WOUND HEALING AND WOUND INFECTION: What Surgeons and Anesthesiologists Can Do. Surg Clin North Am. 1 juin 1997;77(3):587- 606.
34. Davis JC, Hunt TK. Problem wounds: the role of oxygen. Elsevier Publishing Company; 1988.
35. Silver IA. The Measurement of Oxygen Tension in Healing Tissue. Oxyg Press Rec Gases Fluids Tissues. 1969;3:124- 35.
36. Lübbers DW. Microcirculation and O₂ Exchange through the Skin Surface: A Theoretical Analysis. In: Hogan MC, Mathieu-Costello O, Poole DC, Wagner PD, éditeurs. Oxygen Transport to Tissue XVI [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1994 [cité 1 mars 2020]. p. 51- 8. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1875-4_6

37. Yan T, Zhang J, Tang D, Zhang X, Jiang X, Zhao L, et al. Hypoxia Regulates mTORC1-Mediated Keratinocyte Motility and Migration via the AMPK Pathway. Cao C, éditeur. PLOS ONE. 9 janv 2017;12(1):e0169155.
38. Ichioka S, Ando T, Shibata M, Sekiya N, Nakatsuka T. Oxygen Consumption of Keloids and Hypertrophic Scars. *Ann Plast Surg.* févr 2008;60(2):194–197.
39. Gupta A, Raghur R. Energy metabolism in the granulation tissue of diabetic rats during cutaneous wound healing. *Mol Cell Biochem.* 1 févr 2005;270(1):71–7.
40. Hohn DC, Ponce B, Burton RW, Hunt TK. Antimicrobial systems of the surgical wound: I. A comparison of oxidative metabolism and microbicidal capacity of phagocytes from wounds and from peripheral blood. *Am J Surg.* 1 mai 1977;133(5):597–600.
41. Matsuda T, Clark N, Hariyani GD, Bryant RS, Hanumadass ML, Kagan RJ. The Effect of Burn Wound Size on Resting Energy Expenditure: *J Trauma Inj Infect Crit Care.* févr 1987;27(2):115–8.
42. Im MJC, Hoopes JE. Energy metabolism in healing skin wounds. *J Surg Res.* 1 oct 1970;10(10):459–64.
43. Pandit AS, Feldman DS. Effect of oxygen treatment and dressing oxygen permeability on wound healing. *Wound Repair Regen.* 1994;2(2):130–7.
44. Gallagher KA, Liu Z-J, Xiao M, Chen H, Goldstein LJ, Buerk DG, et al. Diabetic impairments in NO-mediated endothelial progenitor cell mobilization and homing are reversed by hyperoxia and SDF-1 α . *J Clin Invest.* 1 mai 2007;117(5):1249–59.
45. Goldstein LJ, Gallagher KA, Bauer SM, Bauer RJ, Baireddy V, Liu Z-J, et al. Endothelial Progenitor Cell Release into Circulation Is Triggered by Hyperoxia-Induced Increases in Bone Marrow Nitric Oxide. *STEM CELLS.* 2006;24(10):2309–18.
46. Gallagher KA, Goldstein LJ, Thom SR, Velazquez OC. Hyperbaric Oxygen and Bone Marrow–Derived Endothelial Progenitor Cells in Diabetic Wound Healing. *Vascular.* 1 nov 2006;14(6):328–37.
47. Thom SR, Bhopale VM, Velazquez OC, Goldstein LJ, Thom LH, Buerk DG. Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 1 avr 2006;290(4):H1378–86.
48. Knighton DR, Halliday B, Hunt TK. Oxygen as an antibiotic. The effect of inspired oxygen on infection. *Arch Surg Chic Ill 1960.* févr 1984;119(2):199–204.
49. Knighton DR, Halliday B, Hunt TK. Oxygen as an antibiotic. A comparison of the effects of inspired oxygen concentration and antibiotic administration on in vivo bacterial clearance. *Arch Surg Chic Ill 1960.* févr 1986;121(2):191–5.
50. Hunt TK, Zederfeldt B, Goldstick TK. Oxygen and healing. *Am J Surg.* 1 oct 1969;118(4):521–5.
51. Jonsson K, Jensen JA, Goodson WH, Scheuenstuhl H, West J, Hopf HW, et al. Tissue Oxygenation, Anemia, and Perfusion in Relation to Wound Healing in Surgical Patients: *Ann Surg.* nov 1991;214(5):605–13.

52. Gordillo GM, Sen CK. Revisiting the essential role of oxygen in wound healing. *Am J Surg.* 1 sept 2003;186(3):259- 63.
53. Babior BM. Oxygen-Dependent Microbial Killing by Phagocytes. *N Engl J Med.* 23 mars 1978;298(12):659- 68.
54. Allen DB, Maguire JJ, Mahdavian M, Wicke C, Marcocci L, Scheuenstuhl H, et al. Wound Hypoxia and Acidosis Limit Neutrophil Bacterial Killing Mechanisms. *Arch Surg.* 1 sept 1997;132(9):991- 6.
55. Brown JR, Goldblatt D, Buddle J, Morton L, Thrasher AJ. Diminished production of anti-inflammatory mediators during neutrophil apoptosis and macrophage phagocytosis in chronic granulomatous disease (CGD). *J Leukoc Biol.* 2003;73(5):591- 9.
56. Berthod F, Germain L, Tremblay N, Auger FA. Extracellular matrix deposition by fibroblasts is necessary to promote capillary-like tube formation in vitro. *J Cell Physiol.* 2006;207(2):491- 8.
57. Hopf HW, Gibson JJ, Angeles AP, Constant JS, Feng JJ, Rollins MD, et al. Hyperoxia and angiogenesis. *Wound Repair Regen.* 2005;13(6):558- 64.
58. Hunt TK, Aslam RS, Beckert S, Wagner S, Ghani QP, Hussain MZ, et al. Aerobically Derived Lactate Stimulates Revascularization and Tissue Repair via Redox Mechanisms. *Antioxid Redox Signal.* 13 juin 2007;9(8):1115- 24.
59. Sundaresan M, Yu Z-X, Ferrans VJ, Sulciner DJ, Gutkind S, Irani KJ, et al. Regulation of reactive-oxygen-species generation in fibroblasts by Rac 1. *Biochem J.* 1 sept 1996;318(2):379- 82.
60. Sen CK. Wound healing essentials: Let there be oxygen. *Wound Repair Regen.* janv 2009;17(1):1- 18.
61. Cho M, Hunt TK, Hussain MZ. Hydrogen peroxide stimulates macrophage vascular endothelial growth factor release. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 1 mai 2001;280(5):H2357- 63.
62. Fisher LB, Maibach HI. Physical Occlusion Controlling Epidermal Mitosis. *J Invest Dermatol.* 1 juill 1972;59(1):106- 8.
63. Dyson M, Young S, Pendle CL, Webster DF, Lang SM. Comparison of the effects of moist and dry conditions on dermal repair. *J Invest Dermatol.* nov 1988;91(5):434- 9.
64. Bryan J. Moist wound healing: a concept that changed our practice. *J Wound Care.* 1 juin 2004;13(6):227- 8.
65. Ousey K, Cutting KF, Rogers AA, Rippon MG. The importance of hydration in wound healing: reinvigorating the clinical perspective. *J Wound Care.* 2 mars 2016;25(3):122- 30.
66. Beam JW. Occlusive Dressings and the Healing of Standardized Abrasions. *J Athl Train.* 1 nov 2008;43(6):600- 7.
67. Chen WYJ, Rogers AA, Lydon MJ. Characterization of Biologic Properties of Wound Fluid Collected During Early Stages of Wound Healing. *J Invest Dermatol.* 1 nov 1992;99(5):559- 64.

68. Gray D, White R, Cooper P, Kingsley A. Applied wound management and using the wound healing continuum in practice. :8.
69. Katz MH, Alvarez AF, Kirsner RS, Eaglstein WH, Falanga V. Human wound fluid from acute wounds stimulates fibroblast and endothelial cell growth. *J Am Acad Dermatol*. 1 déc 1991;25(6):1054- 8.
70. Hutchinson JJ, Lawrence JC. Wound infection under occlusive dressings. *J Hosp Infect*. 1 févr 1991;17(2):83- 94.
71. Kannon GA, Garrett AB. Moist Wound Healing with Occlusive Dressings. *Dermatol Surg*. 1995;21(7):583- 90.
72. Ebeling AH. Cicatrization of wounds xiii. the temperature coefficient. *J Exp Med*. 1 mai 1922;35(5):657- 9.
73. Cuthbertson DP, Tilstone WJ. Effect of Environmental Temperature on the Closure of Full Thickness Skin Wounds in the Rat. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci*. 1967;52(3):249- 57.
74. Yang QR, Vanden Berghe D. Effect of temperature on in vitro proliferative activity of human umbilical vein endothelial cells. *Experientia*. 1 févr 1995;51(2):126- 32.
75. Xia Z, Sato A, Hughes MA, Cherry GW. Stimulation of fibroblast growth in vitro by intermittent radiant warming. *Wound Repair Regen*. avr 2000;8(2):138- 44.
76. Ikeda T, Tayefeh F, Sessler DI, Kurz A, Plattner O, Petschnigg B, et al. Local Radiant Heating Increases Subcutaneous Oxygen Tension. *Am J Surg*. 1 janv 1998;175(1):33- 7.
77. WILSON I, IAI W, M H, RD Q, PJ B. The pH of varicose ulcer surfaces and its relationship to healing. *ph varicose ulcer Surf ITS Relatsh Heal*. 1979;
78. TSUKADA K. The pH changes of pressure ulcers related headling process of wound. *Wounds*. 1992;4:16- 20.
79. Leveen HH, Falk G, Borek B, Diaz C, Lynfield Y, Wynkoop BJ, et al. Chemical acidification of wounds. An adjuvant to healing and the unfavorable action of alkalinity and ammonia. *Ann Surg*. déc 1973;178(6):745- 53.
80. ROBERTS G. Physical changes in dermal tissues around leg ulcers. *Proc 7th Eur Conf Wound Manag*. 1997;104- 5.
81. Lengheden A, Jansson L. PH effects on experimental wound healing of human fibroblasts in vitro. *Eur J Oral Sci*. juin 1995;103(3):148- 55.
82. Ather S, Harding K. Wound management and dressings. In: *Advanced Textiles for Wound Care*. 2009. p. 3- 19.
83. Varghese MC, Balin AK, Carter DM, Caldwell D. Local Environment of Chronic Wounds Under Synthetic Dressings. *Arch Dermatol*. 1 janv 1986;122(1):52- 7.
84. Gethin GT, Cowman S, Conroy RM. The impact of Manuka honey dressings on the surface pH of chronic wounds. *Int Wound J*. juin 2008;5(2):185- 94.
85. Klotz L-O, Briviba K, Sies H. Singlet oxygen mediates the activation of JNK by UVA radiation in human skin fibroblasts. *FEBS Lett*. 26 mai 1997;408(3):289- 91.

86. Mm R, Ig M, Gg Y, Vv I, Na M, Og S, et al. [The influence of short wavelength ultraviolet radiation on the healing of thermal wounds (an experimental study)]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 1 janv 2016;93(5):38- 42.
87. Matta JL, Ramos JM, Armstrong RA, D'Antoni H. Environmental UV-A and UV-B Threshold Doses for Apoptosis and Necrosis in Humans Fibroblasts¶. *Photochem Photobiol.* 2005;81(3):563- 8.
88. Monstrey S, Hoeksema H, Depuydt K, Van Maele G, Van Landuyt K, Blondeel P. The effect of polarized light on wound healing. *Eur J Plast Surg.* févr 2002;24(8):377- 82.
89. Margolis DJ, Hoffstad O, Nafash J, Leonard CE, Freeman CP, Hennessy S, et al. Location, Location, Location: Geographic Clustering of Lower-Extremity Amputation Among Medicare Beneficiaries With Diabetes. *Diabetes Care.* 1 nov 2011;34(11):2363- 7.
90. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *The Lancet.* nov 2005;366(9498):1736- 43.
91. Dreifke MB, Jayasuriya AA, Jayasuriya AC. Current wound healing procedures and potential care. *Mater Sci Eng C.* mars 2015;48:651- 62.
92. Lev-Tov H, Li C-S, Dahle S, Isseroff RR. Cellular versus acellular matrix devices in treatment of diabetic foot ulcers: study protocol for a comparative efficacy randomized controlled trial. *Trials.* 9 janv 2013;14(1):8.
93. Jeffcoate WJ, Price P, Harding KG, On behalf of members of the International Working Group on Wound Healing and Treatments for People with Diabetic Foot Ulcers. Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev.* mai 2004;20(S1):S78- 89.
94. Medina A, Scott PG, Ghahary A, Tredget EE. Pathophysiology of Chronic Nonhealing Wounds: *J Burn Care Rehabil.* juill 2005;26(4):306- 19.
95. Simka M, Majewski E. The Social and Economic Burden of Venous Leg Ulcers. *Am J Clin Dermatol.* 1 août 2003;4(8):573- 81.
96. Sieggreen MY, Kline RA. Recognizing and Managing Venous Leg Ulcers. *Adv Skin Wound Care.* août 2004;17(6):302-311.
97. Trengove NJ, Stacey MC, Macauley S, Bennett N, Gibson J, Burslem F, et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen.* nov 1999;7(6):442- 52.
98. Burnand KG, Whimster I, Naidoo A, Browse NL. Pericapillary fibrin in the ulcer-bearing skin of the leg: the cause of lipodermatosclerosis and venous ulceration. *Br Med J Clin Res Ed.* 16 oct 1982;285(6348):1071- 2.
99. Franzeck U K, Bollinger A, Huch R, Huch A. Transcutaneous oxygen tension and capillary morphologic characteristics and density in patients with chronic venous incompetence. *Circulation.* 1 nov 1984;70(5):806- 11.
100. Ha N, Mj V den B. Increased collagen IV layer in the basal membrane area of the capillaries in severe chronic venous insufficiency. *VASA Z Gefasskrankheiten.* 1 janv 1991;20(1):26- 9.

101. Michel CC. Oxygen Diffusion in Oedematous Tissue and through Pericapillary Cuffs. *Phlebology*. 1 déc 1990;5(4):223- 30.
102. Neumann HAM. Measurement of Microcirculation. In: Altmeyer P, Hoffmann K, el Gammal S, Hutchinson J, éditeurs. *Wound Healing and Skin Physiology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1995. p. 115- 26.
103. Travers JP, Berridge DC, Makin GS. Surgical Enhancement of Skin Oxygenation in Patients with Venous Lipodermatosclerosis. *Phlebology*. 1 juin 1990;5(2):129- 33.
104. Ehrly AM, Schenk J, Bromberger U. Mikrozirkulationsstörungen bei Ulcus cruris venosum: niedrigdosierte systemische Langzeittherapie mit Urokinase. *Phlebol Proktol*. 1989;18:166- 8.
105. Krueger JG, Staiano-Coico L, Smoller B, Anzilotti M, Vallat VP, Gilleaudeau P, et al. Endogenous Growth Factor Pathways May Regulate Epidermal Hyperplasia in Chronic Venous Wounds: Modulation by Hydrocolloid Dressings. In: Altmeyer P, Hoffmann K, el Gammal S, Hutchinson J, éditeurs. *Wound Healing and Skin Physiology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1995. p. 285- 302.
106. Tisserand G, Zenati N, Seinturier C, Blaise S, Pernod G. Prevalence and severity of peripheral arterial disease among patient with heel pressure ulcer: a retrospective study of 42 patients. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement*. sept 2017;15(3):242- 6.
107. Rühling V, Gunnarsson U, Dahlstrand U, Sandblom G. Wound Healing Following Open Groin Hernia Surgery: The Impact of Comorbidity. *World J Surg*. oct 2015;39(10):2392- 9.
108. Varu VN, Hogg ME, Kibbe MR. Critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. janv 2010;51(1):230- 41.
109. Léger P, Forgues F. Retentissement de la pathologie vasculaire sur la cicatrisation. *Rev Francoph Cicatrisation*. mars 2018;2(2):10- 4.
110. Price P, Fogh K, Glynn C, Krasner DL, Osterbrink J, Sibbald RG. Managing painful chronic wounds: the Wound Pain Management Model. *Int Wound J*. mars 2007;4(s1):4- 15.
111. Schaible H-G, Richter F. Pathophysiology of pain. *Langenbecks Arch Surg*. août 2004;389(4):237- 43.
112. Edwards H, Courtney M, Finlayson K, Lindsay E, Lewis C, Shuter P, et al. Chronic venous leg ulcers: effect of a community nursing intervention on pain and healing. *Nurs Stand R Coll Nurs G B* 1987. 7 sept 2005;19(52):47- 54.
113. Woo KY. Meeting the challenges of wound-associated pain: anticipatory pain, anxiety, stress, and wound healing. *Ostomy Wound Manage*. sept 2008;54(9):10- 2.
114. Woo KY, Sibbald RG. Chronic Wound Pain: A Conceptual Model. *Adv Skin Wound Care*. avr 2008;21(4):175-188.
115. Woo KY. Exploring the Effects of Pain and Stress on Wound Healing. *Adv Skin Wound Care*. janv 2012;25(1):38-44.
116. Peirce SM, Skalak TC, Rodeheaver GT. Ischemia-reperfusion injury in chronic pressure ulcer formation: A skin model in the rat. *Wound Repair Regen*. 9 oct 2008;8(1):68- 76.

117. Kubes P. Nitric Oxide Affects Microvascular Permeability in the Intact and Inflamed Vasculature. *Microcirculation*. janv 1995;2(3):235- 44.
118. Pretto EA. Reperfusion injury of the liver. *Transplantation proceedings*. 1991 Jan 1;23(3):1912-1914.
119. Hourmant M, Vasse N, le Mauff B, Soulillou JP. The role of adhesion molecules in ischaemia-reperfusion injury of renal transplants. *Nephrol Dial Transplant*. 1 déc 1997;12(12):2485- 7.
120. Ladwig GP, Robson MC, Liu R, Kuhn MA, Muir DF, Schultz GS. Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers. *Wound Repair Regen*. janv 2002;10(1):26- 37.
121. Yager DR, Zhang L-Y, Liang H-X, Diegelmann RF, Cohen IK. Wound Fluids from Human Pressure Ulcers Contain Elevated Matrix Metalloproteinase Levels and Activity Compared to Surgical Wound Fluids. *J Invest Dermatol*. nov 1996;107(5):743- 8.
122. Han G, Ceilley R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther*. mars 2017;34(3):599- 610.
123. James GA, Swogger E, Wolcott R, Pulcini E deLancey, Secor P, Sestrich J, et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2008;16(1):37- 44.
124. Szczepanowski Z, Tukiendorf A, Krasowski G. Further Data on Wound Healing Rates After Application of *Lucilia sericata*. *Int J Low Extrem Wounds*. 19 sept 2019;1534734619876840.
125. Sood A, Granick MS, Tomaselli NL. Wound Dressings and Comparative Effectiveness Data. *Adv Wound Care*. août 2014;3(8):511- 29.
126. Capasso VA, Munro BH. The Cost and Efficacy of Two Wound Treatments. *AORN J*. 1 mai 2003;77(5):984- 1004.
127. Jc C, Md F, Jp T. A comparison of the efficacy and cost-effectiveness of two methods of managing pressure ulcers. *Decubitus*. 1 juill 1993;6(4):28- 36.
128. Wet-to-Dry Gauze Dressings: Fact and Fiction [Internet]. *Wounds Research*. [cité 10 août 2020]. Disponible sur: <https://www.woundsresearch.com/article/2284>
129. Cowan LJ, Stechmiller J. Prevalence of Wet-to-Dry Dressings in Wound Care. *Adv Skin Wound Care*. déc 2009;22(12):567-573.
130. Ubbink DT, Vermeulen H, Goossens A, Kelner RB, Schreuder SM, Lubbers MJ. Occlusive vs Gauze Dressings for Local Wound Care in Surgical Patients. *ARCH SURG*. 2008;143(10):6.
131. Davaine MC. Recherches sur le traitement des maladies charbonneuses chez l'homme. *Bull Acad Med Paris Ser*. 1880;2(9):757- 81.
132. Juhász I. Experiences with the Use of Povidone-Iodine-Containing Local Therapeutics in Dermatological Surgery and in the Treatment of Burns: Testing for Allergic Sensitization in Postsurgery Patients. *Dermatology*. 2002;204(1):52- 8.
133. Damour O, Zhi Hua S, Lasne F, Villain M, Rousselle P, Collombel C. Cytotoxicity evaluation of antiseptics and antibiotics on cultured human fibroblasts and keratinocytes. *Burns*. 1 déc 1992;18(6):479- 85.

134. Martin M. A Description of the Western Islands of Scotland: 1716.
135. Timmons J. Alginates and hydrofibre dressings. *Prof Nurse Lond Engl.* 1999;14(7):496.
136. Heenan A. Frequently asked questions: hydrocolloid dressings. *World Wide Wounds.* 1998;
137. Jarvis PM, Galvin D a. J, Blair SD, McCollum CN. How does calcium alginate achieve haemostasis in surgery? In: *Thrombosis and Haemostasis [Internet].* Schattauer GmbH; 1987 [cité 15 août 2020]. p. 275. Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1643074>
138. Pannier M, Martinot V, Castède JC, Guitard J, Robert M, Le Touze A, et al. Évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'Algostéril® (compresse d'alginate de calcium) versus Jelonet® (Gaze Paraffinée) dans le traitement du site donneur de greffe dermo-épidermique du cuir chevelu. Résultats d'un essai pédiatrique. *Ann Chir Plast Esthét.* 1 août 2002;47(4):285- 90.
139. Groves AR, Lawrence JC. Alginate dressing as a donor site haemostat. *Ann R Coll Surg Engl.* janv 1986;68(1):27- 8.
140. Milford CA, Sudderick RM, Bleach NR, O'flynn PE, Mugliston TA, Hadley J. The influence of calcium alginate haemostatic swabs upon operative blood loss in adenotonsillectomy. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1990;15(4):303- 6.
141. O'Donoghue JM, O'Sullivan ST, Beausang ES, Panchal JI, O'Shaughnessy M, O'Connor TP. Calcium alginate dressings promote healing of split skin graft donor sites. *Acta Chir Plast.* 1997;39(2):53- 5.
142. Ingram M, Wright TA, Ingoldby CJ. A prospective randomized study of calcium alginate (Sorbsan) versus standard gauze packing following haemorrhoidectomy. *J R Coll Surg Edinb.* 1998;43(5):308- 9.
143. Dawson C, Armstrong MW, Fulford SC, Faruqi RM, Galland RB. Use of calcium alginate to pack abscess cavities: a controlled clinical trial. *J R Coll Surg Edinb.* 1992;37(3):177- 9.
144. Pirone LA, Bolton LL, Monte KA, Shannon RJ. Effect of calcium alginate dressings on partial-thickness wounds in swine. *J Invest Surg.* 1992;5(2):149- 53.
145. Belmin J, Meaume S, Rabus M-T, Bohbot S, Sores FTI of the ST of the E with P. Sequential Treatment with Calcium Alginate Dressings and Hydrocolloid Dressings Accelerates Pressure Ulcer Healing in Older Subjects: A Multicenter Randomized Trial of Sequential versus Nonsequential Treatment with Hydrocolloid Dressings Alone. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(2):269- 74.
146. Sayag J, Meaume S, Bohbot S. Healing properties of calcium alginate dressings. *J Wound Care.* sept 1996;5(8):357- 62.
147. Walker M, Hobot JA, Newman GR, Bowler PG. Scanning electron microscopic examination of bacterial immobilisation in a carboxymethyl cellulose (AQUACEL®) and alginate dressings. *Biomaterials.* 2003;24(5):883- 90.
148. Robinson B j. The use of a hydrofibre dressing in wound management. *J Wound Care.* 1 janv 2000;9(1):32- 4.

149. Foster L, Moore P, Clark S. A comparison of hydrofibre and alginate dressings on open acute surgical wounds. *J Wound Care*. 2000;9(9):442- 5.
150. Cohn SM, Lopez PP, Brown M, Namias N, Jackowski J, Li P, et al. Open surgical wounds: how does Aquacel compare with wet-to-dry gauze? *J Wound Care*. 2004;13(1):10- 2.
151. Rubio PA. Use of semioclusive, transparent film dressings for surgical wound protection: experience in 3637 cases. *Int Surg*. 1991;76(4):253- 4.
152. Andersen KE. A randomized, controlled study to compare the effectiveness of two foam dressings in the management of lower leg ulcers. *Ostomy - Wound Manag*. 2002;48:34- 41.
153. Barnes HR. Wound care: fact and fiction about hydrocolloid dressings. *J Gerontol Nurs*. 1993;19(6):23- 6.
154. Singh A, Halder S, Chumber S, Misra MC, Sharma LK, Srivastava A, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on hydrocolloid occlusive dressing versus conventional gauze dressing in the healing of chronic wounds. *Asian J Surg*. 2004;27(4):326- 32.
155. Bernard FX, Barrault C, Juchaux F, Laurensou C, Apert L. Stimulation of the proliferation of human dermal fibroblasts in vitro by a lipidocolloid dressing. *J Wound Care*. 2005;14(5):215- 20.
156. Lazareth I. Hydrocolloïdes versus lipidocolloïdes : résultats d'une étude contrôlée, randomisée dans le traitement local des ulcères de jambe à prédominance veineuse. *J Mal Vasc*. 1 mars 2005;30:39.
157. COULOMB B. A NOSF (Nano-Oligosaccharide Factor) lipido-colloid dressing inhibits MMP in an in vitro dermal equivalent model. *Wound Rep Reg*. 2008;16:A66- 82.
158. Lazareth I, Meaume S, Blaise S, Santacreu M, Bura-Rivière A, Léger P, et al. Évaluation d'un pansement hydrocellulaire actif, dans la prise en charge locale des ulcères de jambe d'origine veineuse: résultats de l'étude clinique randomisée Challenge, menée en double insu. *J Mal Vasc*. 2012;37(2):88.
159. Palfreyman S, Nelson EA, Michaels JA. Dressings for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 4 août 2007;335(7613):244.
160. Münter KC, Meaume S, Augustin M, Senet P, Kérihuel JC. The reality of routine practice: a pooled data analysis on chronic wounds treated with TLC-NOSF wound dressings. *J Wound Care*. 2017;26(Sup2):S4- 15.
161. Minetti V, Maunoury F, Fortin S. Efficience médico-économique d'un pansement TLC-NOSF par rapport à un pansement neutre pour le traitement des ulcères de jambe veineux en France. *JMV-J Médecine Vasc*. 1 mars 2020;45:S47- 8.
162. Darkovich SL, Brown-Etris M, Spencer M. Biofilm hydrogel dressing: a clinical evaluation in the treatment of pressure sores. *Ostomy Wound Manage*. août 1990;29:47- 60.
163. Matzen S, Peschardt A, Alsbjörn B. A new amorphous hydrocolloid for the treatment of pressure sores: a randomised controlled study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1999;33(1):13- 5.
164. Russell AD, Hugo WB. 7 antimicrobial activity and action of silver. In: *Progress in medicinal chemistry*. Elsevier; 1994. p. 351- 70.

165. Klasen HJ. Historical review of the use of silver in the treatment of burns. I. Early uses. *Burns*. mars 2000;26(2):117- 30.
166. Warriner R, Burrell R. Infection and the chronic wound: a focus on silver. *Adv Skin Wound Care*. oct 2005;18 Suppl 1:2- 12.
167. Tomaselli N. The Role of Topical Silver Preparations in Wound Healing. *J Wound Ostomy Contenance Nurs*. août 2006;33(4):367-378.
168. Mertz PM. Cutaneous biofilms: friend or foe? *Wounds*. 2003;15:129- 32.
169. Vermeulen H, van Hattem JM, Storm-Versloot MN, Ubbink DT. Topical silver for treating infected wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 24 janv 2007;(1):CD005486.
170. Innes ME, Umraw N, Fish JS, Gomez M, Cartotto RC. The use of silver coated dressings on donor site wounds: a prospective, controlled matched pair study. *Burns*. sept 2001;27(6):621- 7.
171. Lansdown ABG. Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. *Curr Probl Dermatol*. 2006;33:17- 34.
172. Lansdown ABG. Silver. I: Its antibacterial properties and mechanism of action. *J Wound Care*. avr 2002;11(4):125- 30.
173. Ovington L. Bacterial toxins and wound healing. *Ostomy Wound Manage*. juill 2003;49(7A Suppl):8- 12.
174. Boekema BKHL, Pool L, Ulrich MMW. The effect of a honey based gel and silver sulphadiazine on bacterial infections of in vitro burn wounds. *Burns*. 1 juin 2013;39(4):754- 9.
175. Dissemond J, Gerber V, Kramer A, Riepe G, Strohal R, Vassel-Biergans A, et al. A practice-oriented recommendation for treatment of critically colonised and locally infected wounds using polihexanide. *J Tissue Viability*. 1 août 2010;19(3):106- 15.
176. Eberlein T, Haemmerle G, Signer M, Gruber Moesenbacher U, Traber J, Mittlboeck M, et al. Comparison of PHMB-containing dressing and silver dressings in patients with critically colonised or locally infected wounds. *J Wound Care*. janv 2012;21(1):12, 14- 6, 18- 20.
177. Phillips PL, Yang QP, Sampson EM, Schultz GS. Microbicidal effects of wound dressings on mature bacterial biofilm on porcine skin explants. *Poster Present EWMA*. 2009;
178. Milne SD, Seoudi I, Al Hamad H, Talal TK, Anoop AA, Allahverdi N, et al. A wearable wound moisture sensor as an indicator for wound dressing change: an observational study of wound moisture and status: A wearable wound moisture sensor as an indicator for wound dressing change. *Int Wound J*. déc 2016;13(6):1309- 14.
179. Winter GD. A note on wound healing under dressings with special reference to perforated-film dressings. *J Invest Dermatol*. oct 1965;45(4):299- 302.
180. Piaggese A, Lăuchli S, Bassetto F, Biedermann T, Marques A, Najafi B, et al. Advanced therapies in wound management: cell and tissue based therapies, physical and bio-physical therapies smart and IT based technologies. *J Wound Care*. 1 juin 2018;27(Sup6a):S1- 137.

181. Langer A, Rogowski W. Systematic review of economic evaluations of human cell-derived wound care products for the treatment of venous leg and diabetic foot ulcers. *BMC Health Serv Res.* 10 juill 2009;9(1):115.
182. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc.* oct 2008;16(5):585- 601.
183. Smiell JM, Wieman TJ, Steed DL, Perry BH, Sampson AR, Schwab BH. Efficacy and safety of becaplermin (recombinant human platelet-derived growth factor-BB) in patients with nonhealing, lower extremity diabetic ulcers: a combined analysis of four randomized studies. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc.* oct 1999;7(5):335- 46.
184. Moiemens NS, Staiano JJ, Ojeh NO, Thway Y, Frame JD. Reconstructive surgery with a dermal regeneration template: clinical and histologic study. *Plast Reconstr Surg.* juill 2001;108(1):93- 103.
185. Heimbach DM, Warden GD, Luterman A, Jordan MH, Ozobia N, Ryan CM, et al. Multicenter postapproval clinical trial of Integra dermal regeneration template for burn treatment. *J Burn Care Rehabil.* févr 2003;24(1):42- 8.
186. Driver VR, Lavery LA, Reyzelman AM, Dutra TG, Dove CR, Kotsis SV, et al. A clinical trial of Integra Template for diabetic foot ulcer treatment. *Wound Repair Regen.* 2015;23(6):891- 900.
187. Ulrich D, Smeets R, Unglaub F, Wöltje M, Pallua N. Effect of oxidized regenerated cellulose/collagen matrix on proteases in wound exudate of patients with diabetic foot ulcers. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2011;38(5):522- 8.
188. Rizzi SC, Upton Z, Bott K, Dargaville TR. Recent advances in dermal wound healing: biomedical device approaches. *Expert Rev Med Devices.* 2010;7(1):143- 54.
189. McColl D, Cartlidge B, Connolly P. Real-time monitoring of moisture levels in wound dressings in vitro: An experimental study. *Int J Surg.* oct 2007;5(5):316- 22.
190. Ono S, Imai R, Ida Y, Shibata D, Komiya T, Matsumura H. Increased wound pH as an indicator of local wound infection in second degree burns. *Burns.* 1 juin 2015;41(4):820- 4.
191. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE, Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Wounds Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 24 juin 2015 [cité 1 mars 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004123.pub4>
192. Stücker M, Struk A, Altmeyer P, Herde M, Baumgärtl H, Lübbers DW. The cutaneous uptake of atmospheric oxygen contributes significantly to the oxygen supply of human dermis and epidermis. *J Physiol.* 1 févr 2002;538(Pt 3):985- 94.
193. Tawfick W, Sultan S. Does Topical Wound Oxygen (TWO2) Offer an Improved Outcome Over Conventional Compression Dressings (CCD) in the Management of Refractory Venous Ulcers (RVU)? A Parallel Observational Comparative Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* juill 2009;38(1):125- 32.

194. Niederauer MQ, Michalek JE, Armstrong DG. A Prospective, Randomized, Double-Blind Multicenter Study Comparing Continuous Diffusion of Oxygen Therapy to Sham Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *J Diabetes Sci Technol.* 1 sept 2017;11(5):883- 91.
195. Tawfick WA, Sultan S. Technical and Clinical Outcome of Topical Wound Oxygen in Comparison to Conventional Compression Dressings in the Management of Refractory Nonhealing Venous Ulcers. *Vasc Endovascular Surg.* janv 2013;47(1):30- 7.
196. Ahmed EM. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *J Adv Res.* 1 mars 2015;6(2):105- 21.
197. Tickle J, Bateman SD. Use of a topical haemoglobin spray for oxygenating pressure ulcers: healing outcomes. *Br J Community Nurs.* 1 déc 2015;20(Sup12):S14- 21.
198. Frykberg RG, Franks PJ, Edmonds M, Brantley JN, Téot L, Wild T, et al. A Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Cyclical Topical Wound Oxygen (TWO2) Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers: The TWO2 Study. *Diabetes Care.* 1 mars 2020;43(3):616- 24.
199. CHARIKER ME. Effective management of incisional and cutaneous fistulae with closed suction wound drainage. *Contemp Surg.* 1989;34:59- 63.
200. Webb LX. New techniques in wound management: vacuum-assisted wound closure. *JAAOS- J Am Acad Orthop Surg.* 2002;10(5):303- 11.
201. Venturi ML, Attinger CE, Mesbahi AN, Hess CL, Graw KS. Mechanisms and clinical applications of the vacuum-assisted closure (VAC) Device: a review. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(3):185- 94.
202. Kaplan M, Daly D, Stemkowski S. Early Intervention of Negative Pressure Wound Therapy Using Vacuum-Assisted Closure in Trauma Patients: Impact on Hospital Length of Stay and Cost. *Adv Skin Wound Care.* mars 2009;22(3):128–132.
203. Apelqvist J, Armstrong DG, Augustin M, Baharestani M, Banwell P, Paola LD, et al. Vacuum assisted closure: Recommendations for use - A consensus document. *Int Wound J.* 1 sept 2008;5(SUPPL.4):iii- 19.
204. Rys P, Borys S, Hohendorff J, Zapala A, Witek P, Monica M, et al. NPWT in diabetic foot wounds—a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Endocrine [Internet].* 9 janv 2020 [cité 1 mars 2020]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02164-9>
205. Barthelemy I, Revol M, Atlan M, Bertheuil N, Braye F, Bruant-Rodier C, et al. Etude clinique randomisée de non-infériorité : Algosteril® vs la Thérapie par Pression Négative. :1.
206. Bosanquet DC, Harding KG. Wound duration and healing rates: Cause or effect? *Wound Repair Regen.* 2014;22(2):143- 50.
207. Margolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA. Diabetic neuropathic foot ulcers: predicting which ones will not heal. *Am J Med.* 1 déc 2003;115(8):627- 31.
208. Rippon M, Davies P, White R, Bosanquet N. The Economic Impact of Hard-to-Heal Leg Ulcers. *Wounds UK [Internet].* 2007 [cité 22 août 2020];3(2). Disponible sur:

<http://www.wounds-uk.com/article.php?issueid=313&contentid=147&articleid=9130&page=1>

209. Armstrong DG, Lavery LA. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 12 nov 2005;366(9498):1704- 10.
210. Adam K, Oswald IAN. Protein synthesis, bodily renewal and the sleep-wake cycle. *Clin Sci*. 1983;65(6):561- 7.
211. Kushida CA, Everson CA, Suthipinittharm P, Sloan J, Soltani K, Bartnicke B, et al. Sleep deprivation in the rat: VI. Skin changes. *Sleep*. 1989;12(1):42- 6.
212. Altemus M, Rao B, Dhabhar FS, Ding W, Granstein RD. Stress-induced changes in skin barrier function in healthy women. *J Invest Dermatol*. 2001;117(2):309- 17.
213. Brennan SS, Leaper DJ. The effect of antiseptics on the healing wound: a study using the rabbit ear chamber. *Br J Surg*. oct 1985;72(10):780- 2.
214. Hellewell TB, Major DA, Foresman PA, Rodeheaver GT. A cytotoxicity evaluation of antimicrobial and non-antimicrobial wound cleansers. *Wounds- Compend Clin Res Pract*. 1997;9(1):15- 20.
215. Fernandez R, Griffiths R. Water for wound cleansing. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 [cité 24 août 2020];(2). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003861.pub3/full>
216. Hashish I, Ho Kee Hai, Harvey W, Feinmann C, Harris M. Reduction of postoperative pain and swelling by ultrasound treatment: a placebo effect. *Pain*. 1 juin 1988;33(3):303- 11.
217. Ader R, Mercurio MG, Walton J, James D, Davis M, Ojha V, et al. Conditioned Pharmacotherapeutic Effects: A Preliminary Study. *Psychosom Med*. févr 2010;72(2):192- 7.
218. R. Bannuru R, E. McAlindon T, C. Sullivan M, B. Wong J, M. Kent D, H. Schmid C. Effectiveness and Implications of Alternative Placebo Treatments. *Ann Intern Med* [Internet]. 7 mars 2020 [cité 25 août 2020]; Disponible sur: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/M15-0623>
219. de Craen AJ, Roos PJ, de Vries AL, Kleijnen J. Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. *BMJ*. 21 déc 1996;313(7072):1624- 6.
220. Cole-King A, Harding KG. Psychological Factors and Delayed Healing in Chronic Wounds. *Psychosom Med*. avr 2001;63(2):216-220.
221. Legendre C, Debure C, Meaume S, Lok C, Golmard JL, Senet P. Impact of protein deficiency on venous ulcer healing. *J Vasc Surg*. 2008;48(3):688- 93.
222. Schols JM, Heyman H, Meijer EP. Nutritional support in the treatment and prevention of pressure ulcers: an overview of studies with an arginine enriched oral nutritional supplement. *J Tissue Viability*. 2009;18(3):72- 9.
223. Gottrup F. A specialized wound-healing center concept: importance of a multidisciplinary department structure and surgical treatment facilities in the treatment of chronic wounds. *Am J Surg*. 1 mai 2004;187(5, Supplement 1):S38- 43.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé

Les plaies dites difficiles représentent un réel sujet de santé publique du fait de leur coût et de la mobilisation de multiples acteurs médicaux et paramédicaux qu'elles impliquent.

La cicatrisation cutanée implique une séquence d'événements cellulaires et moléculaires parfaitement coordonnées mettant en jeu de nombreux processus comme la prolifération, la différenciation et la migration cellulaire.

Ces différents acteurs de la cicatrisation répondent à des facteurs environnants tels que la température, l'hygrométrie, la composition des gaz et en particulier la teneur en oxygène ainsi que sa pression, le pH et la lumière. Ces éléments extrinsèques à la plaie ont une influence majeure sur la cicatrisation et l'infection. A chacune des phases de la cicatrisation correspond un état optimal de l'environnement de la plaie.

Après avoir revu l'ensemble de la littérature concernant la cicatrisation physiologique et avoir étudié l'impact de chacun de ces paramètres extrinsèques sur ce processus, nous avons répertorié les principales étiologies des plaies chroniques et complexes et mis en exergues les défaillances desdits paramètres physiques dans ces cas pathologiques.

Notre travail montre qu'il existe un état d'homéostasie optimale des facteurs extrinsèques que sont la température, l'oxymétrie et l'hygrométrie pour chacune des phases de la cicatrisation. Ceux-ci peuvent être modifiés par le clinicien, donnant ainsi naissance au concept de cicatrisation par environnement contrôlé (Wound Environment Controlled Therapy, WEC Therapy). Ce concept a pour objectif de recréer une atmosphère physiologique appropriée à l'étiologie ainsi qu'à la phase de la cicatrisation défaillante.

Vistacare est le seul dispositif médical permettant de traiter une plaie en y appliquant les principes de la WEC. Cette approche moderne de la prise en charge des plaies combine l'avantage des pansements occlusifs (humidité), non occlusifs (passage de l'oxygène) tout en diminuant leurs inconvénients (détérioration de la peau péri-lésionnelle, macération, plaies exsudatives, risque augmenté d'infection et surveillance difficile). L'adaptation du traitement au stade lésionnel, par un contrôle visuel permanent permet à l'équipe soignante (médecin, personnel para médical) de réagir rapidement, de faire un suivi instantané et de faciliter les décisions stratégiques.

Mots-clés : cicatrisation, ulcère, Wound Environment Controlled Therapy, WEC Therapy, cicatrisation par environnement contrôlé, plaies chroniques, plaies complexes.