



HAL
open science

L'asticothérapie dans la prise en charge des plaies chroniques du sujet diabétique

Jean-Christophe Pons

► **To cite this version:**

Jean-Christophe Pons. L'asticothérapie dans la prise en charge des plaies chroniques du sujet diabétique. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03022916

HAL Id: dumas-03022916

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03022916>

Submitted on 25 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.

THÈSE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 20 Novembre 2020

PAR

M. PONS JEAN-CHRISTOPHE

Né le 13 Juillet 1991 à MARSEILLE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**L'ASTICOTHERAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PLAIES
CHRONIQUES DU SUJET DIABÉTIQUE**

JURY :

Président : **Mme DI GIORGIO Carole**, Maître de conférence, Laboratoire de parasitologie, Faculté de pharmacie, Marseille

Membres : **Mr HACHE Guillaume**, Laboratoire de Pharmacodynamie, Faculté de Pharmacie, Marseille
Mme BRUNNER Brigitte, Docteur en Pharmacie, Pharmacien adjoint, Metz

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

Remerciements

A mon maître et président de thèse,

Madame DI GIORGIO Carole,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de me suivre dans la réalisation de ce travail de longue haleine et de prendre la présidence de ce jury de thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon sincère respect.

À mes juges,

Monsieur HACHE Guillaume,

Je souhaite vous présenter mes remerciements les plus assurés dans votre participation à ce jury de thèse.

À toi Brigitte,

Je souhaite que tu trouves, dans la réalisation de cette thèse, l'expression de ma plus profonde gratitude et de mon éternel respect envers la personne que tu es, toi qui as su me montrer la voie des sciences pharmaceutiques et des possibilités qu'elles pouvaient offrir autant humainement que professionnellement. Mes remerciements les plus sincères, chère future consœur.

À mes amis,

Mehdi, Julien, Héloïse, vous que je considère comme mes frères et sœurs depuis toujours, merci de partager ma vie depuis ces nombreuses années et d'avoir toujours cru en moi. Vous avez su me donner la force nécessaire pour repousser chaque fois un peu plus mes limites notamment dans les moments les plus difficiles. Vous êtes mon oxygène. Je vous aime.

À ma famille,

À toi maman, la première femme de ma vie, toi qui as toujours été présente à mes côtés durant ces nombreuses années d'étude, plus difficiles les unes que les autres. Tu as toujours cru en moi et en ma volonté de toujours aller de l'avant, malgré les nombreux obstacles rencontrés sur cette route semée d'embûches. Tes encouragements remplis d'amour et de soutien m'ont insufflé la force nécessaire pour surmonter les nombreuses épreuves que nous réserve la vie. Je souhaite que tu saches tout l'amour que j'éprouve pour toi. Merci d'être ma maman.

À toi papa, je te serai éternellement reconnaissant pour toute la gentillesse et l'amour que tu as su éprouver à mon égard. Ta patience et ton soutien quotidiens ont été essentiels pour moi et m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même dans la réussite de mes études années après années. Je n'oublierai jamais tout ce que tu as fait pour moi. Je t'aime.

À mes sœurs, pour qui je serai éternellement le petit dernier de la famille. Je ne vous remercierai jamais assez pour toute votre affection et votre soutien malgré la distance. Vos encouragements m'ont toujours poussé à me surpasser malgré les épreuves. Je suis fier que vous soyez mes grandes sœurs. Je vous aime.

À vous Marie-Reine, je souhaite vous remercier pour toute votre gentillesse, votre patience, ainsi que vos sincères pensées à mon égard qui ont profondément participé à la rédaction de ce travail. Je vous embrasse.

À la femme de ma vie,

Elodie,

Toi qui partage ma vie depuis maintenant plus de six ans, ta sincérité et ta force de caractère m'ont permis d'en arriver là où je suis aujourd'hui. Les multiples obstacles que l'on a su franchir à deux n'ont fait que renforcer notre lien, tellement puissant et débordant d'affection, que rien ne pourra jamais l'ébranler. Notre amour si profond l'un envers l'autre viendra à bout de toutes les difficultés auxquelles la vie nous confrontera certainement. Je ne saurais te dire à quel point je suis heureux de vivre chaque jour à tes côtés. Je t'aime du plus profond de mon cœur.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

Liste des figures.....	8
Liste des tableaux.....	11
Glossaire.....	12
Introduction.....	17
1^{ère} Partie : Le Diabète, une pathologie prépondérante au 21^è siècle	19
I. Généralités.....	19
II. Le Diabète de type 1 (DT1)	20
1. Définition.....	20
2. Epidémiologie.....	20
3. Physiopathologie.....	22
4. Signes cliniques	24
5. Traitement.....	25
5.1. Introduction	25
5.2. Les Insulines rapides	28
5.3. Les Analogues rapides et ultrarapides	29
5.4. Les Insulines d'action intermédiaire	29
5.5. Les Analogues lents et ultralents	30
5.6. Les insulines mixtes ou bi-phasiques	31
5.7. Schéma posologique	32
5.8. Les Pompes à Insuline	33
III. Le Diabète de type 2 (DT2)	37
1. Définition.....	37
2. Epidémiologie.....	37
3. Physiopathologie.....	40
4. Signes Cliniques	44
5. Traitement.....	44
5.1. Les Biguanides	45
5.2. Les Sulfamides Hypoglycémiantes	46
5.3. Les Glinides	47
5.4. Les Inhibiteurs des α -Glucosidases	48
5.5. Les Inhibiteurs de la DPP-4 (ou incrétinopotentiateurs)	48
5.6. Les Analogues du GLP-1 (ou incrétinomimétiques).....	50
5.7. Les Inhibiteurs du SGLT2 (ou i-SGLT2)	51
5.8. L'insulinothérapie dans le DT2	53
IV. Quelques notions sur le diabète gestationnel.....	58
V. Les Complications du Diabète	60

1. Complications aiguës.....	60
1.1. L'Hypoglycémie.....	60
1.2. L'Acidocétose.....	61
1.3. Le Coma Hyperosmolaire.....	61
2. Complications chroniques	62
2.1. Microangiopathies	62
2.2. Macroangiopathies.....	64
3. Le « Pied diabétique », un véritable problème de santé publique	65
2^{ème} Partie : Une larve de mouche dans le traitement des plaies cutanées	70
I. Présentation du contexte actuel	70
II. La Peau.....	70
1. Exploration histologique du tissu cutané.....	71
1.1. L'Épiderme.....	71
1.2. Le Derme	73
1.3. L'Hypoderme.....	75
1.4. Vascularisation et Innervation de la peau.....	78
1.4.1. Vascularisation.....	78
1.4.2. Innervation	80
2. La Cicatrisation cutanée	84
2.1. Phase Vasculo-Détersivo-Inflammatoire.....	84
2.2. Phase de Prolifération (ou de bourgeonnement).....	86
2.3. Phase d'Epithélialisation (ou d'Epidermisation)	88
2.4. Phase de Remodelage	89
2.5. Cicatrisation pathologique d'une plaie	90
2.5.1. Classification des cicatrices pathologiques ou défectueuses	92
2.5.2. Traitement des cicatrices pathologiques	95
2.5.2.1. Traitement des CH	98
2.5.2.2. Traitement des CC.....	100
III. La prise en charge des plaies cutanées	102
1. L'Histoire du pansement.....	102
2. Rôle des antiseptiques dans la prise en charge des plaies cutanées.....	106
2.1. Introduction	106
2.2. Les différentes familles d'antiseptiques cutanés	107
2.2.1. Les antiseptiques à base d'alcool	107
2.2.2. L'eau oxygénée (H ₂ O ₂).....	108
2.2.3. La Chlorhexidine.....	109
2.2.4. L'Hexamidine	109
2.2.5. Les dérivés chlorés.....	110
2.2.6. Les dérivés iodés	110
2.2.7. Les ammoniums quaternaires.....	111
2.2.8. Les colorants	113
2.3. En pratique.....	113

2.3.1. Désinfection de la peau saine.....	113
2.3.2. Désinfection de la peau lésée.....	114
3. Les Pansements disponibles sur le marché de nos jours.....	116
3.1. Les Pansements Gras et Interfaces.....	116
3.2. Les Pansements Hydrocolloïdes.....	117
3.3. Les Pansements Hydrocellulaires.....	118
3.4. Les Hydrogels.....	119
3.5. Les Alginate.....	120
3.6. Les Hydrofibres.....	121
3.7. Les Pansements au charbon.....	121
3.8. Les Films de polyuréthane.....	122
3.9. Les Pansements à l'argent.....	123
3.10. Les Pansements Adhésifs et Compresse.....	124
3.11. Les Sets de soins.....	125
3.11.1. Les sets de pansements post-opératoires.....	127
3.11.2. Les sets de pansements standards.....	127
3.11.3. Les sets de pansements pour plaies cavitaires.....	128
3.11.4. Les sets de pansements pour détersion.....	129
IV. Les Origines de l'Asticothérapie.....	131
1. Des larves d'intérêt thérapeutique majeur.....	132
1.1. Les espèces concernées.....	132
1.2. Les myiases humaines et animales.....	133
1.3. Classification des diptères.....	135
2. Cycle de vie des diptères Calliphoridae.....	138
2.1. L'oviposition.....	138
2.2. Les larves L1.....	139
2.3. Les larves L2.....	140
2.4. Les Larves L3.....	141
2.5. La Nymphe.....	143
2.6. L'Imago.....	144
2.6.1. La Tête.....	145
2.6.2. Le Thorax.....	147
2.6.3. L'Abdomen.....	151
2.7. Conclusion sur les diptères.....	154
3. Utilisation des larves nécrophages en médecine légale.....	155

3^{ème} Partie : Mise en application de l'Asticothérapie dans la prise en charge des plaies chroniques résistantes du sujet diabétique..... 156

I. La Conception du médicament.....	156
1. Introduction.....	156
2. Législation.....	157
3. Production.....	159
3.1. Culture des œufs.....	159

3.2. Désinfection des œufs.....	161
3.3. Conditionnement des larves.....	162
3.3.1. En flacons stériles	162
3.3.2. En sachets stériles ou BioBag®	164
II. Mécanisme d'action de la Larvothérapie.....	167
1. La Détersion des plaies	167
1.1. Détersion mécanique	168
1.2. Détersion biochimique.....	169
2. La Désinfection des plaies	170
3. Promotion du tissu de granulation	172
III. L'Asticothérapie appliquée aux plaies chroniques du sujet diabétique.....	174
1. Les Indications.....	175
1.1. Les ulcérations du pied.....	175
1.1.1. Les ulcères veineux	175
1.1.2. Les ulcères artériels.....	177
1.1.3. Les ulcères mixtes	179
1.2. Le mal perforant plantaire	180
1.3. Les plaies d'amputation.....	182
2. Analyse d'article : Étude de l'efficacité de l'asticothérapie comparée aux thérapies conventionnelles dans le traitement des plaies chroniques du sujet diabétique	185
2.1. Recrutement des patients	186
2.2. Méthode	187
2.3. Résultats	190
2.4. Conclusion de l'étude	193
IV. Effets Indésirables de la Larvothérapie	195
1. La douleur	195
2. Les atteintes cutanées	196
3. Le risque infectieux	196
4. Les odeurs	196
5. Les risques liés à l'utilisation de produits vivants	197
5.1. Le risque d'échappement des larves.....	197
5.2. Le temps de livraison.....	197
V. Contre-Indications de la Larvothérapie.....	198
1. Le risque allergique	198
2. Les plaies cavitaires	198
3. Les troubles de la coagulation	199
Conclusion	200
Bibliographie	202
Annexes	211
Serment de Galien.....	216

Liste des figures

Figure 1. Taux d'incidence régionaux du diabète de type 1 chez les enfants en France de 2013 à 2015 (6)	21
Figure 2. Signes cliniques retrouvés chez le diabétique de type 1 (8).....	25
Figure 3. Structure globale de l'insuline humaine (En bleu, les acides aminés formant l'insuline bovine et en vert ceux de l'insuline porcine) (10)	27
Figure 4. Schémas des plasmides portant les gènes des chaînes A (PMYW-A) et B (PMYW-B) de l'insuline recombinante (λ -PL = gène promoteur du bactériophage ; Mut3sYA = gène muté codant pour le γ -interféron ; t1 et t2 = séquence terminatrice de transcription ; Amp = gène de résistance à l'Ampicilline ; c1857 = gène de résistance à la température ; EcoRI = gène codant pour l'enzyme de restriction d'Escherichia Coli ; Ori = Origine du gène à cloner) (11)	28
Figure 5. Structure primaire de l'insuline Dégludec (TRESIBA®) (12)	31
Figure 6. Exemples de protocole d'injections insuliniques (7)	32
Figure 7. Exemples de pompes à insuline externe (14)	35
Figure 8. Prise en charge du diabète de type 1 (15).....	36
Figure 9. Taux de prévalence des diabétiques traités en 2005 en France en fonction de l'âge et du sexe (20)	38
Figure 10. Prévalence du diabète de type 2 traité en France et en Outre-mer en 2012 (22).....	40
Figure 11. Evolution de la sécrétion de l'insuline au cours du DT2 (23).....	43
Figure 12. Schéma récapitulatif de la cible d'action des médicaments antidiabétiques hors insuline (31)	52
Figure 13. Stratégie de prise en charge du diabète de type 2 (A), en cas de contre-indications aux biguanides (B), ou aux sulfamides hypoglycémiantes (C) (33)	57
Figure 14. Facteurs favorisant le pied diabétique et le mal perforant plantaire (37).....	68
Figure 15. Schéma récapitulatif des complications du diabète (18)	69
Figure 16. Coupe schématique de l'épiderme (1. Mélanocyte ; 2. Kératinocyte de la lame basale ; 3. Kératinocyte de la couche épineuse ; 4. Cellule de Langerhans ; 5. Desmosomes ; 6. Kératinocyte de la couche granuleuse ; 7. Cornéocyte ; a. Lame basale ; b. Couche basale ; c. Couche épineuse ; d. Couche granuleuse ; e. Couche cornée) (45).....	73
Figure 17. Coupe histologique de l'hypoderme (45)	75
Figure 18. Morphologie d'un adipocyte du tissu adipeux blanc (49).....	76
Figure 19. Coupe histologique générale du tissu cutané (50).....	77
Figure 20. Vascularisation cutanée (a.Épiderme ; b.Derme ; c.Hypoderme ; 1.Vaisseaux sous-cutanés ; 2.Plexus vasculaire du derme profond ; 3.Plexus vasculaire du derme superficiel ; 4.Anse vasculaire papillaire ; 5.Glomus de Masson ; 6.Artère sous-cutanée ; 7.Veine sous-cutanée) (45)	79
Figure 21. Innervation sensitive de la peau glabre (A) et de la peau poilue (B) (1.Couche cornée ; 2.Couche granuleuse ; 3.Couche épineuse ; 4.Couche basale ; 5.Corpuscule de Pacini ; 6.Corpuscule de Ruffini ; 7.Corpuscule de Meissner ; 8.Fibres nerveuses libres ; 9.Dôme	

<i>tactile ; 10.Cellules de Merkel ; 11.Terminaisons nerveuses circonférentielles ; 12.Fibres nerveuses Aβ ; 13.Fibres nerveuses Aδ ; 14.Fibres nerveuses C) (53)</i>	82
<i>Figure 22. Innervation végétative de la peau (1.Fibre nerveuse du muscle arrecteur du poil ; 2.Fibre nerveuse périfolliculaire ; 3.Fibre nerveuse périvasculaire ; 4.Fibre nerveuse d'une glande sudoripare ; 5.Glande sébacée) (53)</i>	83
<i>Figure 23. Phase vasculaire et inflammatoire de la cicatrisation (57).....</i>	86
<i>Figure 24. Ulcère veineux lors des phases de détersion (A) et de bourgeonnement (B) (58).....</i>	87
<i>Figure 25. Plaie en phase d'épidermisation (59).....</i>	88
<i>Figure 26. Brides axillaire et cervicale secondaires à une brûlure (60).....</i>	92
<i>Figure 27. Adhérences du talon d'Achille postchirurgicale (60).....</i>	93
<i>Figure 28. Hypertrophie cicatricielle de la cuisse (60).....</i>	94
<i>Figure 29. Chéloïde cervicale suite à une brûlure de la région du cou (60).....</i>	94
<i>Figure 30. Chéloïde de l'oreille gauche avant (A) et après traitement par injection de Bléomycine (B) (62)</i>	100
<i>Figure 31. Prise en charge des CH et CC (61).....</i>	101
<i>Figure 32. Structure de la Chlorhexidine (65)</i>	109
<i>Figure 33. Structure de l'Hexamidine (65)</i>	110
<i>Figure 34. Structure du chlorure de Benzalkonium (R = groupement alkyle de C₈H₁₇ à C₁₈H₃₇) (65).....</i>	112
<i>Figure 35. Spectre d'action des différents produits désinfectants à visée cutanée (1 : Alcools ; 2: Eau oxygénée ; 3: Chlorhexidine ; 4 : Hexamidine ; 5 : Dérivés chlorés ; 6 : Dérivés iodés ; 7 : Ammoniums quaternaires ; 8 : Colorants ; +/- : Produit plus ou moins actif ou dépendant de la souche) (64)</i>	115
<i>Figure 36. Exemple de sets de pansements (79)</i>	126
<i>Figure 37. Ambroise Paré (1590-1651).....</i>	131
<i>Figure 38. Myiase cutanée à larves de Lucilia sericata (86)</i>	134
<i>Figure 39. Superfamille des Muscoidea et Oestroidea (A : myiase accidentelle ; F : myiase facultative ; O : myiase obligatoire) (86)</i>	137
<i>Figure 40. Œufs de Lucilia sericata en amas (88)</i>	138
<i>Figure 41. Larve de diptère au stade L1 à respiration métapneustique (87).....</i>	140
<i>Figure 42. Larve de diptère au stade L2 à respiration amphipneustique (87).....</i>	141
<i>Figure 43. Larve acéphale de diptère cyclorrhaphe de stade L3 en vue latérale (a) et postérieure (b) (87)</i>	142
<i>Figure 44. Larve L3 de L. sericata corps entier (A) et en vue postérieure (au centre, les stigmates postérieurs) (B) (90)</i>	142
<i>Figure 45. Pupa de Lucilia sericata (91).....</i>	143
<i>Figure 46. Respiration de type péripneustique (87)</i>	144
<i>Figure 47. Imago de L. sericata (92).....</i>	145
<i>Figure 48. Représentation générale de la face d'un diptère cyclorrhaphe (86).....</i>	146
<i>Figure 49. Thorax des insectes de la famille des Calliphoridae cyclorrhaphes (87).....</i>	147
<i>Figure 50. Exemple d'aile de diptères (les repères entourés d'un rond bleu correspondent aux cellules alaires correspondant aux nervures) (nervation primitive) (87).....</i>	149
<i>Figure 51. Aile de L. sericata (M : nervure médiane ; CuA1 : première nervure cubitale-anale) (95).....</i>	149

<i>Figure 52. Représentation schématique d'une patte d'insecte (93)</i>	150
<i>Figure 53. Schéma général des pièces génitales d'un insecte mâle en vue latérale (a) et postérieure (b) (T : tergites ; St : sternites) (87)</i>	152
<i>Figure 54. Schéma général de l'ovipositeur femelle chez les insectes cyclorhaphes (87)</i>	153
<i>Figure 55. Femelle L. sericata avec son ovipositeur (96)</i>	153
<i>Figure 56. Cycle de vie général des diptères myiasigènes cyclorhaphes (86)</i>	154
<i>Figure 57. Principales escouades d'insectes à l'origine d'une datation long terme (cadavre exposé à l'air libre) (92)</i>	155
<i>Figure 58. Cycle de vie des œufs de Lucilia sericata destinés à l'utilisation chez l'Homme (105)</i>	160
<i>Figure 59. Exemple d'unité de production d'œufs en laboratoire (Zoobiotic Ltd) (105)</i>	161
<i>Figure 60. Mise en place des larves libres au sein d'une plaie cavitaire (96)</i>	163
<i>Figure 61. Exemple de flacon utilisé en larvothérapie (96)</i>	163
<i>Figure 62. Mise en place de BioBag® sur une plaie ulcérée (96)</i>	164
<i>Figure 63. BioBag® (Inresa Pharma) (101)</i>	165
<i>Figure 64. Procédé de fabrication des BioBag® (A : Isolement d'un nombre défini d'œufs ; B : Développement des œufs sur gélose stérile ; C : Remplissage du sachet avec les larves ; D : Fermeture du sachet) (Laboratoire BioMonde®) (108)</i>	166
<i>Figure 65. Vue au microscope électronique des crochets (a) et spicules (b) d'une larve (96,109)</i>	168
<i>Figure 66. Lésion ulcéreuse veineuse avant (a) et après 6 cycles de Larvothérapie (b) (les parties blanchâtres après traitement correspondent à des tendons nécrosés mis à nu par les larves) (88)</i>	170
<i>Figure 67. Structure interne des larves de L. sericata (88)</i>	171
<i>Figure 68. Schéma récapitulatif du mécanisme d'action de la Larvothérapie (109)</i>	173
<i>Figure 69. Ulcère veineux malléolaire à fond fibrineux (115)</i>	177
<i>Figure 70. Ulcère artériel fibrineux (115)</i>	179
<i>Figure 71. Développement d'un mal perforant plantaire au niveau de la tête du troisième métatarse (117)</i>	181
<i>Figure 72. Mal perforant plantaire lié à l'hyperkératose de la tête des métatarses et à la déformation ostéoarticulaire du pied (118)</i>	182
<i>Figure 73. Gangrène distale du pied avec atteinte du second orteil (118)</i>	183
<i>Figure 74. Exemple d'angiographie artérielle des membres inférieurs (118)</i>	184
<i>Figure 75. Plaie d'amputation du pied chez un patient diabétique liée à une nécrose du gros orteil (96)</i>	185
<i>Figure 76. Confection d'un pansement de larvothérapie "libre" (88)</i>	188
<i>Figure 77. Surface du tissu nécrotique au niveau des plaies (cm²) des patients du groupe 1 (ronds blancs) et du groupe 2 (ronds noirs) en fonction du temps (semaines) (119)</i>	191
<i>Figure 78. Proportion de tissu de granulation au niveau des plaies des patients du premier (ronds blancs) et du second groupe (ronds noirs) en fonction du temps (semaines) (119)</i>	193

Liste des tableaux

<i>Tableau 1. Taux de risque de DT1 dans la population française (7)</i>	<i>23</i>
<i>Tableau 2. Taux estimés d'apparition du DT2 dans la population française (23)</i>	<i>41</i>
<i>Tableau 3. Les différents phénotypes de MODY rencontrés dans la population générale (IPF : Insulin Promoting factor ; SHN : Sulfonylurées) (24).....</i>	<i>43</i>
<i>Tableau 4. Principaux facteurs de risque de rétinopathie (37)</i>	<i>62</i>
<i>Tableau 5. Risque podologique associé au pied diabétique (37)</i>	<i>66</i>
<i>Tableau 6. Principales différences entre CH et CC (52).....</i>	<i>95</i>
<i>Tableau 7. Echelle de Vancouver (VSS) (62).....</i>	<i>96</i>
<i>Tableau 8. Echelle POSAS destinée à l'observateur (62).....</i>	<i>97</i>
<i>Tableau 9. Echelle POSAS destinée au patient (62).....</i>	<i>97</i>
<i>Tableau 10. Tableau récapitulatif des principales indications des différentes familles de pansements (59)</i>	<i>130</i>
<i>Tableau 11. Durée totale attribuée à chaque stade de développement de L. sericata en fonction de la Température (exprimée en heures) (89).....</i>	<i>139</i>
<i>Tableau 12. Critères pronostiques associés aux ulcères (113)</i>	<i>180</i>
<i>Tableau 13. Tableau résumé des caractéristiques des patients inclus dans l'étude (119)</i>	<i>187</i>
<i>Tableau 14. Tableau récapitulatif des résultats obtenus après traitement conventionnel ou larvothérapie (en vert : les paramètres dont les valeurs sont les plus significatives entre les deux groupes) (119).....</i>	<i>190</i>

Glossaire

5-FU : 5-Fluorouracile

ACh : Acétylcholine

ADA : American Diabetes Association

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AEG : Altération de l'Etat Général

Afnor : Association Française de Normalisation

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

Ag : Argent métallique

Ag⁺ : Ion Argent

AG : Acides Gras

AGE : Produits avancés de la Glycation

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AIS : Anti-Inflammatoires Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ATUc : Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

ATUn : Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anticoagulants Antivitamine K

bFGF : basic Fibroblast Growth Factor (Facteur de croissance basique des fibroblastes)

C : Carbone

CC : Cicatrice Chéloïde

CEED : Centre Européen d'Etude du Diabète

CH : Cicatrice Hypertrophique

CHUP : Chaussures Thérapeutiques à Usage Prolongé

CHUT : Chaussures Thérapeutiques à Usage Temporaire

CIVD : Coagulation Intra Vasculaire Disséminée

Cl⁻ : Ions Chlorure

Cm : centimètre

CMC : CarboxyMéthylCellulose

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

Cnamts : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CSP : Code de la Santé Publique

CT : Commission de Transparence

DASRI : Déchet d'Activités de Soins à Risques Infectieux

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DID : Diabète Insulino-Dépendant

DNase : Désoxyribonucléase

DNID : Diabète non Insulino-Dépendant

DOM : Département d'Outre Mer

DPP-4 : Dipeptidyl peptidase-4

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

EGF : Epidermal Growth Factor (Facteur de croissance épidermique)

ENTRED : Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques

Ex. : Exemple

FO : Fond d'Œil

F/O : Facultative/Obligatoire

GAD : Glutamic Acid Decarboxylase

GAG : Glycosaminoglycanes

GH : Growth Hormone (ou Hormone de Croissance)

GIP : Glucose Dependent Insulinotropic Peptide

GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1

GM : Guerre Mondiale

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HGPO : Hyperglycémie provoquée par Voie Orale

HLA : Human Leukocytes Antigen

HLP : Hormone Lactogène Placentaire

HNF : Hepatocyte Nuclear Factor (Facteur Nucléaire Hépatocytaire)

IA2 : Islet Antigen Number 2

ICA : Islet Cell Antibodies

IMC : Indice de Masse Corporelle (poids(kg)/taille(m)²)

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

IPM : Intervalle Post-Mortem

IPS : Index de Pression Systolique

IPZ : Insulin Protamine Zinc

JDE : Jonction dermo-épidermique

JO : Journal Officiel

KGF : Keratinocyte Growth Factor (Facteur de croissance des kératinocytes)

LADA : Latent Autoimmune Diabetes in Adults

LASER : Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation (Amplification de la lumière par émission stimulée de radiation)

LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

MDT : Maggot Debridement Therapy (Larvothérapie)

MEC : Matrice Extracellulaire

MIDD : Maternally Inherited Diabetes and Deafness (« Diabète et Surdité hérités de la Mère »)

MmHg : millimètre de Mercure (unité de compression)

MMP : Métalloprotéases Matricielles

MODY : Maturity Onset Diabetes of the Young (« Diabète de début de maturité chez les Jeunes »)

NA : Noradrénaline

NaCl : Chlorure de sodium (ou Sérum physiologique)

Nm : nanomètre

NPH : Neutral Protamine Hagedorn

OCT : Tomographie de Cohérence Optique

OMS : Organisme Mondial de la Santé

PA : Pression Artérielle

PAS : Pression Artérielle Systolique

PACA : Provence-Alpes-Côte d'Azur

PDGF : Platelet Derived Growth Factor (Facteur de croissance dérivé des plaquettes)

PF-4 : Platelet factor-4 (Facteur-4 plaquettaire)

PGE2 : Prostaglandines de type E2

PMN : Polynucléaires Neutrophiles

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PO : Per Os (Signification latine de « Voie Orale »)

POSAS : Patient and Observer Scar Assessment Scale (Echelle de mesure des cicatrices par le patient et l'observateur)

PUT : Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SA : Semaine d'Aménorrhée

SARM : Staphylococcus aureus Résistant à la Méthicilline

SASM : Staphylococcus aureus Sensible à la Méthicilline

SC : Voie Sous-cutanée

SGA : Streptocoque du groupe A

SGLT2 : Cotransporteur Sodium-Glucose de type 2

SN : Système Nerveux

SNA : Système Nerveux Autonome

SNDS : Système National des Données de Santé

SNIIRAM : Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie

SS : Sécurité Sociale

T_{1/2} : Demi-vie des médicaments (exprimée en heures)

TcPO2 : Pression systolique Transcutanée

TGF α , β : Transforming Growth Factor α and β (Facteur de croissance transformant α et β)

TIMP : Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (Inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases)

TXA2 : Thromboxane A2

UK : United Kingdom (Angleterre)

UVC : Rayons Ultraviolet de type C

VSS : Vancouver Scar Scale (Echelle d'évaluation cicatricielle de Vancouver)

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

VVP : Voie Veineuse Périphérique

Introduction

Depuis l'entrée dans le 21^e siècle, les différents organismes de santé nationaux et internationaux ont noté une très nette augmentation de la prévalence des maladies métaboliques et cardiovasculaires, notamment au sein des populations provenant de milieu socio-économique défavorisé et des pays en voie de développement. L'accroissement des comportements de vie de plus en plus sédentaires et des régimes alimentaires préférant les produits ultratransformés hyper salés, hyper sucrés et riches en graisses nocifs pour la santé représentent les principales causes de ce constat alarmant.

Parmi elles, le diabète fait partie des maladies dont la prévalence a explosé depuis une vingtaine d'année et reste à l'origine de nombreux décès et/ou hospitalisations chaque année en France.

Dans la population française, on estime à plus de 5% la prévalence de patients diabétiques en 2016 (les hommes étant plus touchés que les femmes) et ce chiffre est en constante progression, notamment dans la population âgée. (1)

Parmi les sujets diabétiques, les patients atteints de diabète de type 2 (ou diabète non insulino-dépendant (DNID)) représentent 90% de la population diabétique, contre 10% pour les personnes touchées par un diabète insulino-dépendant (DID) ou de type 1. (2)

De nombreuses thérapeutiques existent dans la prise en charge et la cicatrisation d'une complication fréquemment retrouvée chez le patient diabétique qu'est le mal perforant plantaire ou le pied diabétique. Mais une technique quasiment inconnue ou sinon oubliée par les différentes équipes soignantes actuelles, rencontre des résultats étonnants notamment en cas d'échec des pratiques conventionnelles. Celle-ci se caractérise par l'application au niveau des plaies de larves vivantes « mangeuses » de tissus morts : c'est l'Asticothérapie. Nous verrons en détail dans ce travail en quoi consiste cette approche thérapeutique aux résultats très prometteurs.

Une mauvaise prise en charge et/ou cicatrisation des plaies peut être à l'origine d'amputations des membres, très redoutées que ce soit pour le personnel soignant ou les patients eux-mêmes. Néanmoins, celles-ci sont en constante progression chaque année, notamment chez les patients les moins observants à leur traitement ou chez des sujets diabétiques n'ayant pas connaissance de leur pathologie.

Ainsi, nous nous consacrerons au cours de cette thèse à rappeler, au cours d'un premier chapitre, la définition, la physiopathologie, les signes cliniques, les complications mais aussi les différents traitements disponibles dans la prise en charge des diabètes de type 1 et 2. Nous aborderons dans une seconde partie les différents aspects de la peau avec, en fonction des lésions rencontrées, les différentes méthodes thérapeutiques conventionnelles, suivie d'une description et d'une mise en lumière de l'insecte à l'origine de l'asticothérapie. Enfin, le dernier chapitre se concentrera sur la mise en application de l'asticothérapie dans le cadre de la prise en charge des plaies résistantes du sujet diabétique à risque de complications.

1^{ère} Partie : Le Diabète, une pathologie prépondérante au 21^e siècle

I. Généralités

Le terme « diabète » vient du grec ancien signifiant « *passer au travers* ». En effet, des médecins grecs tels que Arétée de Cappadoce, seraient les premiers à décrire les symptômes du diabète et à nommer le diabète comme « la maladie de la soif » vers 130 après J.C. : *«Le diabète est une affection grave, peu fréquente, qui se caractérise par une fonte musculaire importante des membres dans l'urine. Le patient n'arrête pas d'uriner et ce flux est incessant comme un aqueduc qui se vide [...]»* (3). Une maladie semblable au diabète, caractérisée par une soif et des urines abondantes, fut mentionnée pour la première fois en Chine 4000 ans avant J.C. Mais c'est en 1550 avant J.C. que la première référence au diabète sucré fut écrite dans le papyrus d'Ebers, par deux éminents médecins égyptiens que sont Imhotep et Thot, et faisait mention par exemple, de remèdes contre la polyurie.

La définition officielle du diabète a été écrite par L'OMS (Organisme Mondial de la Santé) et est la suivante :

« Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Il en résulte une concentration accrue de glucose dans le sang (hyperglycémie).

Le diabète de type 1 (connu auparavant sous le nom de diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile) se caractérise par une production d'insuline insuffisante.

Le diabète de type 2 (appelé jadis diabète non insulino-dépendant ou diabète adulte) résulte de l'utilisation inadéquate de l'insuline par l'organisme. Il est souvent la conséquence d'un excès pondéral et de l'inactivité physique.

Le diabète gestationnel est l'hyperglycémie qui est détectée pendant la grossesse. » (4)

II. Le Diabète de type 1 (DT1)

1. Définition

Le diabète de type 1, anciennement dénommé diabète insulino-dépendant (DID), provient de la destruction des cellules pancréatiques bêta des îlots de Langerhans spécialisées dans la production d'insuline, par des auto-anticorps. Ce qui fait de cette maladie une pathologie auto-immune. En résulte une forte diminution puis, à terme, une absence de sécrétion de l'insuline par ces cellules et donc une hyperglycémie chronique à l'origine des nombreuses complications imputables à cette maladie.

Le DT1 apparaît généralement durant l'enfance ou l'adolescence, ce qui lui a valu le nom de diabète « juvénile ».

2. Epidémiologie

Le diabète de type 1 est une des pathologies les plus fréquemment retrouvées durant l'enfance et l'adolescence. Il représente environ 10% des patients atteints de diabète en France et dans le monde, 50% des cas se manifestant avant l'âge de 20 ans. D'après L'Inserm, la prévalence actuelle du DT1 dans notre pays est de 13,5 cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans, soit 0,0135%. Ce chiffre étant en nette augmentation chaque année en France mais aussi en Europe, avec une prévalence record pour la Finlande de 65 enfants diabétiques pour 100 000 (0,065 %). (5)

D'après l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS), le DT1a été diagnostiqué chez environ 500 000 enfants de moins de 15 ans en 2013 dans le monde, avec 80 000 nouveaux cas chaque année. En Europe, il a été relevé un gradient Nord-Sud et Ouest-Est selon les résultats de l'étude EURODIAB, avec les pays du Nord et Nord-Ouest les plus touchés. Cas particulier de la Sardaigne qui présente un taux d'incidence conséquent de 37,8 cas pour 100 000 habitants, bien plus élevé que celui de ces voisins. (6)

Au niveau national, une estimation du taux d'incidence du DT1 dans une population d'enfants âgés de 6 mois à 14 ans de chaque région a été réalisée entre 2013 et 2015. Les données

nécessaires à l'étude ont été récoltées à partir du Système National des Données de Santé (SNDS), du Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) et du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). En conclusion, 6424 enfants ont été recensés comme nouveaux diabétiques de type 1 : 3411 garçons contre 3013 filles. Les taux d'incidence obtenus ont été en moyenne de 18 cas pour 100 000 personnes-années tous sexes confondus (18,6 en moyenne chez les garçons et 17,3 pour les filles) avec un ratio garçon/fille de 1,13. (6)

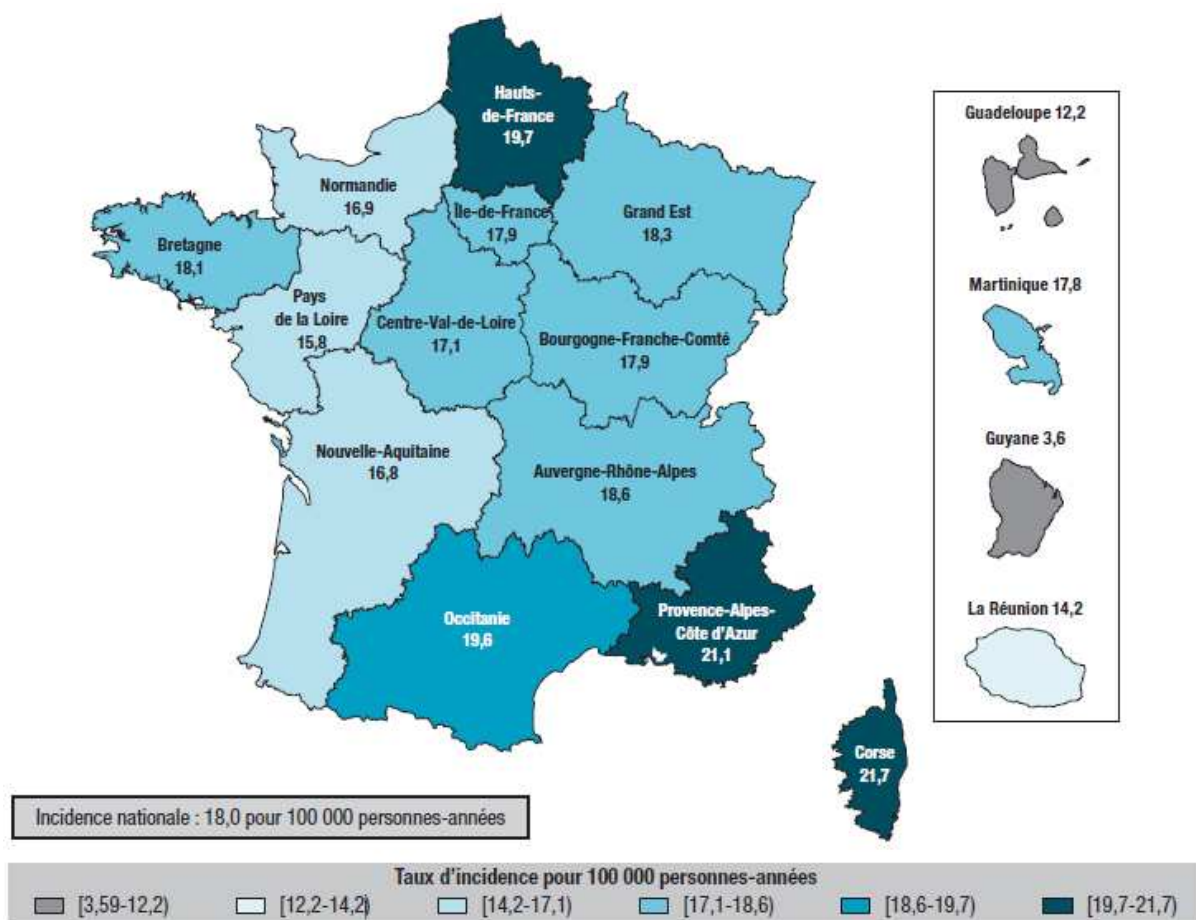


Figure 1. Taux d'incidence régionaux du diabète de type 1 chez les enfants en France de 2013 à 2015 (6)

A noter que les taux d'incidence les plus élevés sont observés en Corse, en PACA et en Hauts-de-France. Au contraire, les taux les plus faibles sont relevés en Guyane, en Guadeloupe et à La Réunion pour les DOM, et dans les Pays de la Loire, en Nouvelle Aquitaine et en Normandie pour la métropole.

En France, le diagnostic de DT1 est le plus souvent posé lors de l'hospitalisation de l'enfant du fait de l'apparition brutale des symptômes et, par la suite, le traitement substitutif par insuline est alors initié. (6)

Ces études sont donc toutes en accord avec l'augmentation croissante du nombre d'enfants touchés par un diabète de type 1 notamment dans les classes d'âge 0-5 ans et 10-14 ans.

3. Physiopathologie (7)

Le diabète de type 1 est défini par une carence absolue en hormone hypoglycémiante qu'est l'insuline. Cette hormone permet l'intégration du glucose à l'intérieur des cellules, le glucose étant la principale source d'énergie de ces dernières. Cette carence est due à la destruction des cellules bêta pancréatiques par un mécanisme auto-immun spécifique d'organe à médiation cellulaire, à l'origine d'une insulite pancréatique. Les symptômes du diabète se manifestent lorsque environ 80 à 90% des cellules bêta sont détruites.

L'association américaine du diabète ou ADA, qui fait office de référence à l'échelle internationale, distingue deux types de diabète de type 1 :

- le diabète de type 1a auto-immun, le plus répandu (90%), incluant le diabète de type 1 lent (ou LADA) ;
- le diabète de type 1b idiopathique, caractérisé par l'absence d'anticorps dirigés contre les cellules pancréatiques, incluant le diabète cétosique du sujet noir originaire d'Afrique subsaharienne et le diabète suraigu japonais, ou les diabètes de type 1 sans origine immunologique avérée.

La prédisposition génétique est une notion à prendre en compte dans le DT1, même si l'on sait qu'il n'existe pas dans la majorité des cas (85%) d'antécédents familiaux avérés.

Les principaux gènes mis en évidence chez les patients malades appartiennent au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), plus précisément au système HLA de classe II : les plus identifiés étant HLA-DR3 et DR4, DQB1*0201 et DQB1*0302.

Les différents taux de risque de développer un diabète de type 1, en France, sont regroupés dans le tableau suivant :

Population	Risque estimé
Générale	0,4 %
Apparenté au 1 ^{er} degré	5 %
Deux parents diabétiques	30 %
Apparenté au 1 ^{er} degré identifié HLA	12 %
Apparenté au 1 ^{er} degré HLA et HLA-DR3 ou DR4	16 %
Jumeaux	50 %
Jumeaux + HLA-DR3 ou DR4	70 %

Tableau 1. Taux de risque de DT1 dans la population française (7)

La susceptibilité génétique étant à l'origine d'une part mineure dans le développement du diabète de type 1, les facteurs environnementaux seraient donc prédominants dans le déclenchement du système de destruction des cellules bêta pancréatiques. De nombreux virus ont été suspectés, notamment des entérovirus tels que le cytomégalovirus, le virus de la rubéole ou celui des oreillons, ou encore des produits alimentaires (tels que les protéines de lait de vache) introduits trop tôt dans l'alimentation. L'implication de ces éléments dans le DT1 n'ayant pas été prouvée de façon formelle, ils ne peuvent donc être considérés que comme des facteurs favorisants. Elle aussi incriminée, la théorie « hygiéniste » d'un monde « trop propre », « trop protégé », passant par des mesures hygiéniques « trop strictes » et la vaccination, serait à l'origine d'un développement anormal du système immunitaire et favoriserait ainsi la survenue des maladies atopiques et auto-immunes.

Chez le diabétique de type 1, le processus auto-immun est à l'origine d'une insulite pancréatique, correspondant à l'inflammation des îlots de Langerhans par infiltration cellulaire immune. La destruction de ces îlots résulte de l'activation des lymphocytes TCD4, initiant la réponse immunitaire, puis par l'effet destructeur des lymphocytes TCD8 cytotoxiques. Le mécanisme humoral de la réponse immunitaire a permis de recenser dans la majorité des cas de DT1 (97%), les auto-anticorps suivants :

- les anticorps anti-îlots (anti ICA), spécifiques du diabète de type 1 du sujet jeune mais disparaissant par la suite chez la plupart des patients ;
- les anticorps anti-GAD (décarboxylase de l'acide glutamique), présents chez 85% des patients atteints et persistants durant toute la durée de l'évolution de la maladie ;
- les anticorps anti-insuline, essentiellement retrouvés chez les enfants de moins de 15 ans ;
- les anticorps anti-IA2, dirigés contre une tyrosine phosphatase et témoins du développement de la pathologie.

A noter que la recherche et la détermination de ces auto-anticorps sont essentielles pour poser le diagnostic de diabète de type 1.

4. Signes Cliniques

Le DT1 apparaît généralement de façon brutale et symptomatique chez le sujet jeune en quelques semaines, avec le développement des principaux signes cliniques représentés par le syndrome cardinal :

- Polyurie (mictions fréquentes dues à une glycosurie majorée) ;
- Polydipsie (hydratation supérieure à 2 litres par jour causée par la polyurie) ;
- Amaigrissement, lié à une fonte musculaire marquée ;
- Polyphagie, secondaire à la perte de poids.

A cela s'ajoute les troubles visuels transitoires, la fonte musculaire, une dyspnée et une odeur cétonique de l'haleine (présence de corps cétoniques dans l'organisme). Mais le signe clinique majeur est l'hyperglycémie, résultante de l'insulinopénie, supérieure à 1,26 g/l à jeun ou supérieure à 2,0 g/l en phase post prandiale (cf. annexe 1), avec la mise en évidence d'une glycosurie et surtout d'une cétonurie à la bandelette urinaire. Ces paramètres définissent les critères majeurs pour le diagnostic. (7)

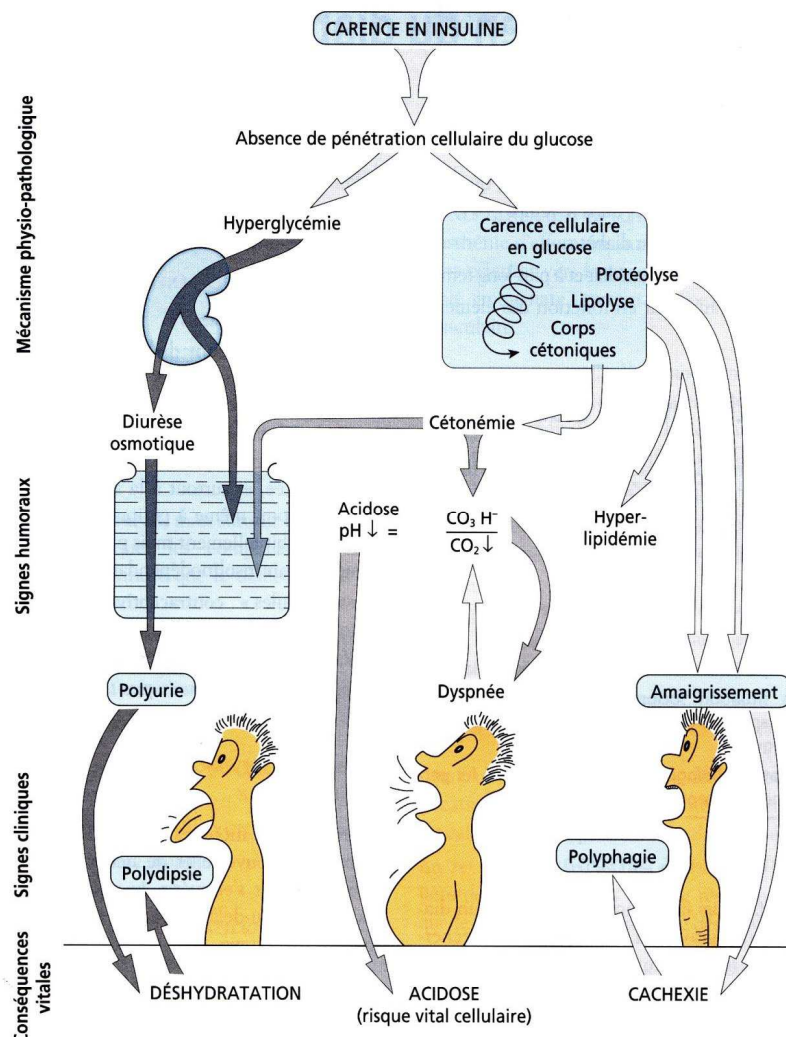


Figure 2. Signes cliniques retrouvés chez le diabétique de type 1 (8)

5. Traitement (7)

5.1. Introduction

Le traitement du DT1 est exclusivement basé, en absence d'alternative thérapeutique, sur la supplémentation insulinaire. Au point de vue physiologique, l'insuline est une hormone hypoglycémisante à l'origine de l'apport en glucose, et donc en énergie, aux cellules de l'organisme. Celle-ci est alors administrée de manière exogène par voie sous cutanée et sera prolongée durant toute la vie du patient du fait de l'absence totale de sécrétion d'insuline par le pancréas liée au mécanisme auto-immun en présence. Le patient devra être préalablement bien

formé afin de devenir rapidement autonome lors des autoinjections qui seront fonctions du protocole prescrit par son médecin. L'éducation thérapeutique du patient est donc une étape clé et indispensable dans la prise en charge de sa pathologie, que ce soit dans la réalisation des injections mais aussi dans l'adaptation des doses en fonction des activités quotidiennes, qu'elles soient physiques ou non. De plus, la rééducation alimentaire et le respect d'un mode de vie sain représentent une part importante dans la thérapeutique du diabète.

La découverte de l'insuline est attribuée au biologiste et anatomo-pathologiste allemand Paul Langerhans (1847-1888) qui, en 1869, découvrit que le pancréas contenait en plus des cellules sécrétrices de suc pancréatique, des cellules regroupées en îlots. Ces amas cellulaires seront nommés en 1893 « îlots de Langerhans » par Edouard Laguesse (1861-1927), anatomiste et histologiste français, professeur à la faculté de médecine de Lille. Il sera notamment à l'origine du terme « endocrine », utilisé pour désigner les sécrétions hormonales internes. Le rôle de l'insuline au niveau du métabolisme glucidique sera mis en évidence en 1922 par les travaux de Frederik Grant Banting (1891-1941), médecin canadien, aidé par un jeune étudiant en médecine Charles Best (1899-1978) et par le biochimiste James Bertram Collip (1892-1965). Ils obtinrent leur premier succès thérapeutique en injectant chez un garçon de 14 ans diabétique de type 1, au stade de coma acidocétosique, des extraits pancréatiques purifiés. (9)

Les différentes propriétés de l'insuline ont depuis été largement décrites :

- Au niveau du métabolisme *glucidique*, l'insuline inhibe la néoglucogénèse hépatique et favorise la glycogénogénèse hépatique et musculaire. Elle favorise la captation du glucose par les cellules, principalement les cellules musculaires et adipeuses qui représentent les réserves en énergie de l'organisme sous forme de glycogène. Ces deux mécanismes permettent de qualifier l'insuline d'hormone hypoglycémiante ;
- Au niveau du métabolisme des *graisses*, l'insuline favorise l'accumulation des lipides grâce au mécanisme de lipogénèse du tissu adipeux (mise en réserve des acides gras sous forme de triglycérides) et inhibe la lipolyse ;
- Au niveau *protidique*, l'insuline permet l'accumulation des acides aminés (action anabolisante) et inhibe le catabolisme des protéines de l'organisme.

L'insuline humaine physiologique est une protéine constituée de deux chaînes polypeptidiques (A et B), composées respectivement de 21 acides aminés pour la chaîne A et de 30 pour la chaîne B. Ces chaînes sont reliées entre elles par deux ponts disulfures interchaînes, ainsi qu'un pont disulfure intrachaîne situé entre les acides aminés 6 et 11 de la chaîne A. La présence de ces

différents ponts confère à l'insuline une configuration spatiale déterminée, à l'origine de sa fixation au niveau de ses récepteurs cellulaires spécifiques et de leur activation. Les premières insulines utilisées chez l'homme étaient extraites du porc ou du bœuf puis étaient purifiées par chromatographie échangeuse d'anions afin de minimiser les risques allergéniques et antigéniques.

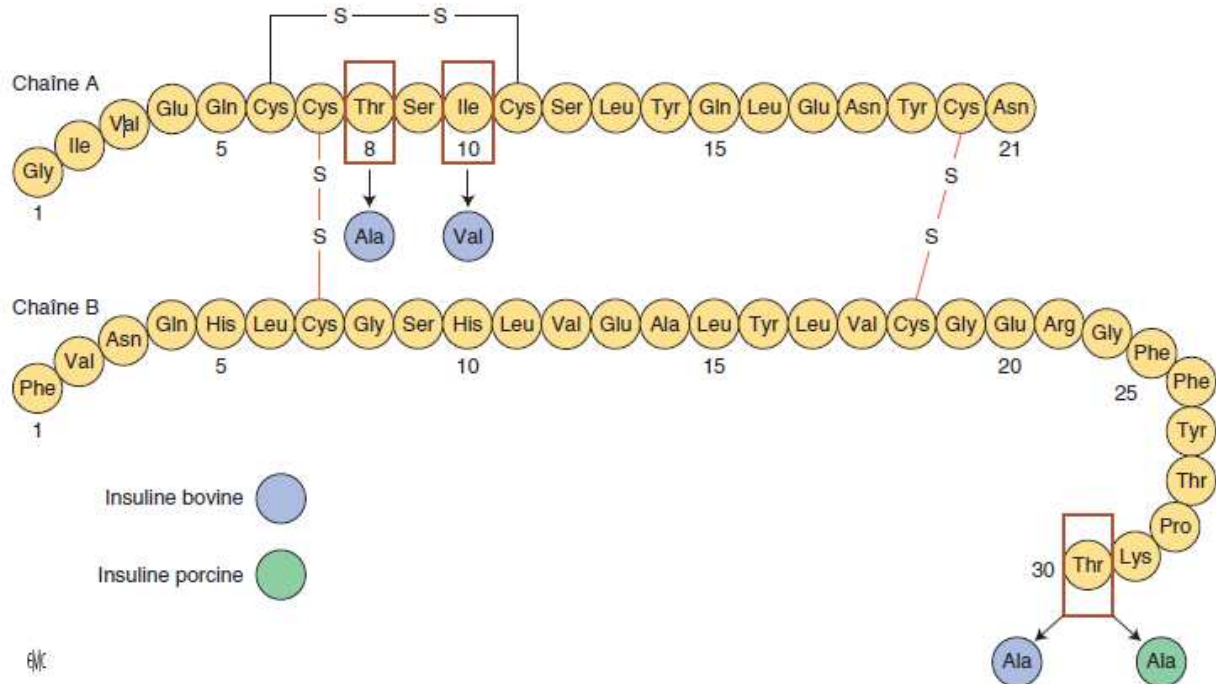


Figure 3. Structure globale de l'insuline humaine (En bleu, les acides aminés formant l'insuline bovine et en vert ceux de l'insuline porcine) (10)

Plusieurs types d'insuline sont disponibles sur le marché pour répondre à la demande des prescripteurs (médecins généralistes ou spécialistes) mais surtout à celle des patients pour permettre une meilleure observance et donc une prise en charge optimale de leur pathologie. Ces différentes insulines se distinguent par leurs structures chimiques spécifiques à l'origine de leurs propriétés thérapeutiques. Le conditionnement en stylo prérempli de la plupart des insulines présentes sur le marché permet l'amélioration de l'observance mais avant tout de l'autonomie du patient face à sa pathologie (cf. Annexe 2).

5.2. Les Insulines rapides (11)

Les *insulines humaines rapides* sont obtenues selon une technique révolutionnaire basée sur le génie génétique (ou technique de l'ADN recombinant), et instaurée par les laboratoires Lilly en association avec la société Genentech (San Francisco, Usa) en 1982. En effet, les différents gènes codant pour les chaînes A et B de l'insuline humaine sont isolés et intégrés dans le génome d'une bactérie (généralement *Escherichia Coli*) par le biais d'un plasmide, séquence nucléotidique de forme circulaire transportant les gènes codant pour les chaînes insuliniques. L'arrangement particulier des acides nucléiques permet l'intégration de ces plasmides au sein du génome d'intérêt.

La multiplication bactérienne est ainsi à l'origine de la synthèse en nombre très important de chaînes A et B d'insuline humaine, qui feront par la suite l'objet de nombreux procédés de combinaison et de purification par chromatographie afin d'aboutir à la protéine d'insuline recombinante finale. Cette technique innovante a pris le pas sur le procédé de fabrication « ancestral » des insulines hémi-synthétiques, obtenues après purification d'insuline d'origine porcine très proche de l'insuline humaine (fig. 3), et conversion enzymatique (transpeptidation).

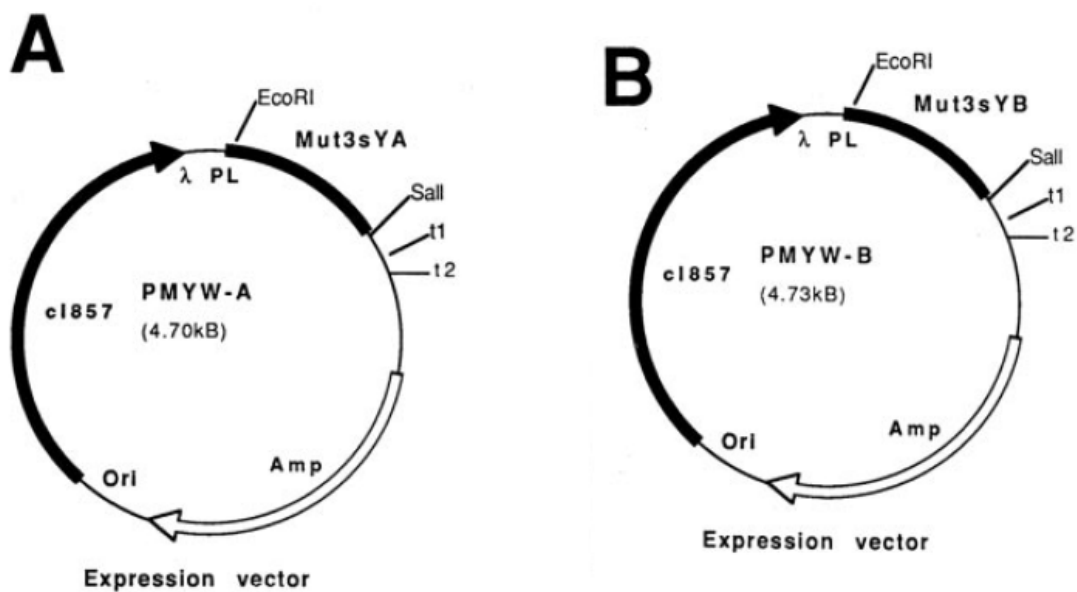


Figure 4. Schémas des plasmides portant les gènes des chaînes A (PMYW-A) et B (PMYW-B) de l'insuline recombinante (λ -PL = gène promoteur du bactériophage ; Mut3sYA = gène muté codant pour le γ -interféron ; t1 et t2 = séquence terminatrice de transcription ; Amp = gène de résistance à l'Ampicilline ; c1857 = gène de résistance à la température ; EcoRI = gène codant pour l'enzyme de restriction d'*Escherichia Coli* ; Ori = Origine du gène à cloner)

(11)

Malgré leur composition identique à l'insuline endogène, les insulines recombinantes sont néanmoins à l'origine de nombreux évènements allergiques locaux ou généraux, voire de chocs anaphylactiques, leur conférant une absence quasi-totale au sein des protocoles d'injections couramment utilisés, notamment en médecine de ville. Les insulines rapides humanisées sont commercialisées sous les noms de spécialité suivants : ACTRAPID® (Laboratoires NovoNordisk), UMULINE RAPIDE® (Lilly France), ou encore INSUMAN® par les laboratoires Sanofi, et sont conditionnées en cartouche, en flacons ou encore en stylos pré remplis. En revanche, leur profil cinétique leur confère une bonne rapidité d'action estimée entre 30 minutes et une heure pour une durée pouvant atteindre au maximum 8 heures après l'injection.

5.3. Les Analogues rapides et ultrarapides

Les *analogues rapides et ultrarapides* de l'insuline sont obtenus par modification des acides aminés de la chaîne B en position 28 (proline) et 29 (lysine). Ainsi, l'insuline **Lispro** est acquise par inversion des acides aminés précédents (HUMALOG®), l'insuline **Asparte** par remplacement de la proline en B28 par de l'acide aspartique (NOVORAPID®, FIASP®), ou encore l'insuline **Glulisine** par substitution de la lysine en position B29 par de l'acide glutamique (APIDRA®). Ces modifications structurelles permettent un passage systémique accéléré après l'injection sous-cutanée de l'analogue, à l'origine de sa rapidité d'action avec un délai d'action quasi instantané et une durée d'action d'environ 3-4 heures.

5.4. Les Insulines d'action intermédiaire

Les *insulines à action intermédiaire* sont principalement représentées par l'insuline humaine NPH (Neutral Protamine Hagedorn) obtenue par la technique de l'ADN recombinant en 1936 par Hans Christian Hagedorn, en ajoutant à la molécule d'insuline humaine de la protamine. Cette protéine de haut poids moléculaire forme avec l'insuline un complexe se libérant de manière progressive, après injection, par réaction enzymatique. En 1939, Scott de Toronto utilisa les travaux de Hans Christian Hagedorn afin de créer l'IPZ ou *Insulin Protamine Zinc*, avec l'adjonction de zinc ainsi qu'une teneur plus élevée en protamine par rapport à l'insuline NPH. Ces insulines ont une durée d'action estimée à environ une demi-journée, l'IPZ ayant la durée d'action la plus importante (12 à 24 heures). L'insuline NPH (ou isophane) seule

est commercialisée sous les spécialités UMULINE NPH® (Lilly France) ou INSULATARD® (NovoNordisk) en France.

5.5. *Les Analogues lents et ultralents*

Les *analogues lents et ultralents* de l'insuline sont actuellement au nombre de trois sur le marché :

- l'insuline **Détémir** (LEVEMIR®), obtenue par l'ajout d'une chaîne carbonée sur la lysine en position B29 de l'insuline (acylation). Cette nouvelle conformation permet à l'insuline de se fixer à l'albumine plasmatique et ainsi de se libérer dans la circulation systémique de façon retardée. Sa durée d'action estimée entre 12 et 20 heures sera à l'origine d'une à deux injections sous-cutanées par jour ;
- l'insuline **Glargine** (LANTUS®, ABASAGLAR®, TOUJEO®), dont l'effet prolongé est obtenu par ajout de deux acides aminés (arginine) en bout de chaîne B (B31 et B32). Cette addition est à l'origine d'une modification du point isoélectrique de l'insuline la rendant électriquement neutre avec un pHi proche du pH de la peau, diminuant ainsi sa dissolution dans l'organisme. On estime la durée d'action de l'insuline glargine à 24 heures, permettant aux patients une seule injection d'insuline basale par jour ;
- l'insuline **Dégludec** (TRESIBA®), contraction de **DesB30-LysB29(Nε-γgluhexadecandioyl)** (12), est obtenue à la suite de deux modifications majeures par rapport à l'insuline humaine : suppression de l'acide aminé Thréonine (T) en position B30 et greffe d'un acide gras à 16 atomes de C sur la Lysine (K) en B29 (fig.5). Du fait de la présence de phénol dans la solution, cette nouvelle insuline s'assemble en multi-hexamères après injection, à l'origine du passage systémique lent des monomères d'insuline après dissolution dans le tissu adipeux sous-cutané. L'effet retardé de cette nouvelle insuline est, de plus, majoré par sa fixation au niveau de l'albumine plasmatique grâce à la chaîne carbonée positionnée en B29. L'insuline dégludec possède la couverture basale la plus importante, supérieure à 24 heures, à l'origine de son surnom d'insuline « ultra-lente ».

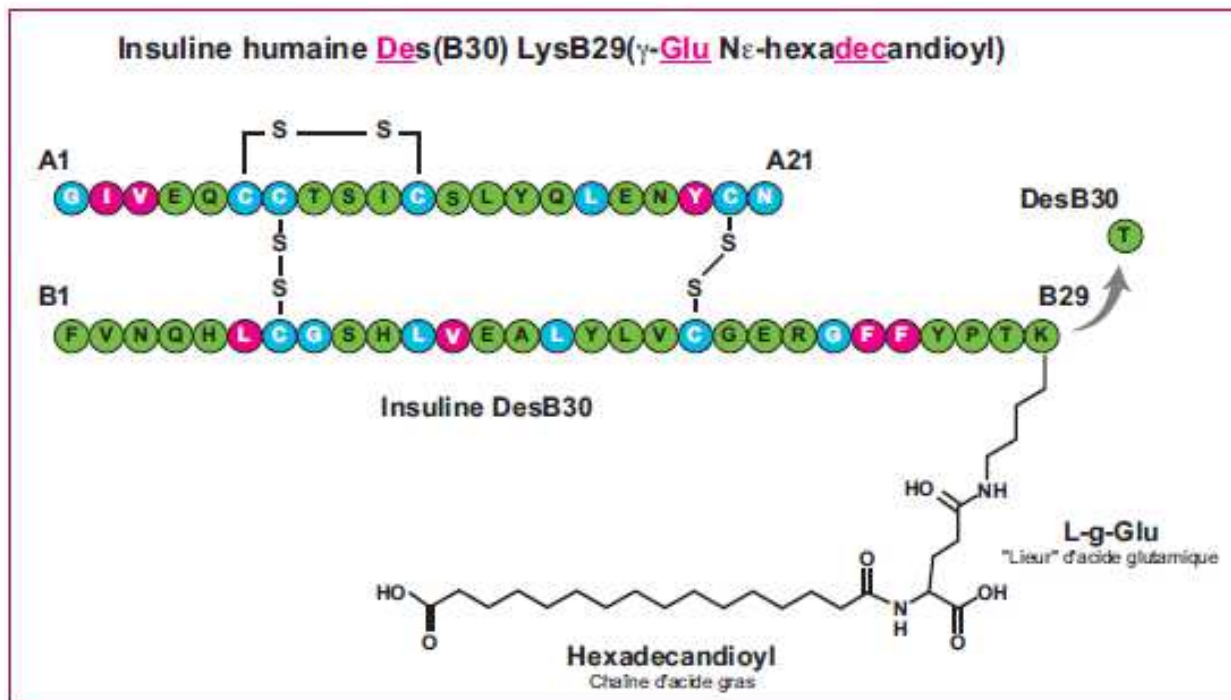


Figure 5. Structure primaire de l'insuline Dégludec (TRESIBA®) (12)

5.6. Les Insulines mixtes ou bi-phasiques

Les insulines *bi-phasiques* prémélangées sont composées d'un mélange d'insuline rapide ou analogue rapide/ultrarapide ainsi que d'une insuline intermédiaire (généralement NPH ou isophane) à administrer le soir, environ 30 minutes avant le dîner (délai d'action de l'analogue rapide) pour une prise en charge de la glycémie optimale durant la nuit. Différentes spécialités mixtes à base d'insuline isophane sont commercialisées, dont le nom commercial est généralement suivi d'un nombre représentant la quantité (en pourcentage) d'insuline rapide ou d'analogue présente dans la spécialité. Par exemple, l'HUMALOG MIX 25® des laboratoires Lilly France, est composée de 25% d'insuline lispro, ou encore la spécialité NOVOMIX 30® fabriquée par les laboratoires Novo Nordisk contient 30% d'insuline asparte. Les spécialités d'insulines bi-phasiques à base d'insuline humaine rapide sont commercialisées sous les noms MIXTARD® (Novo Nordisk) ou UMULINE PROFIL® (Lilly France), composées toutes les deux de 30% d'insuline recombinante.

A noter que, dans le cas des insulines mixtes prémélangées, le délai d'action correspond à celui de l'insuline ou de l'analogue rapide (15 ou 30 minutes), alors que la durée d'action est celle de l'insuline NPH intermédiaire (environ 12 heures).

5.7. Schéma posologique

Le schéma insulinique adopté dépendra du type d'insuline utilisée. De plus, il sera choisi en fonction de l'acceptation du patient et de son autonomisation, mais aussi en fonction des objectifs thérapeutiques définis avec le praticien prescripteur. Pour cela, différents protocoles ont été élaborés :

- Schéma de type « *basal-bolus* » (le plus utilisé), incluant une ou deux injections (le matin) d'analogues lents couvrant 24h associé à une insuline rapide ou ultrarapide, avec des injections intermittentes d'insuline rapide ou ultrarapide 15 à 30 minutes avant les principaux repas ;
- Schéma en « *4 injections* », comportant trois injections d'insuline rapide ou ultrarapide avant les repas, puis l'injection d'une insuline NPH (Neutral Protamine Hagedorn) ou d'un analogue lent le soir pour couvrir la nuit ;
- Schéma en « *3 injections* », composé d'injections d'insuline rapide ou ultrarapide le matin et le midi, et d'insuline bi-phasique (ou mixte) le soir.

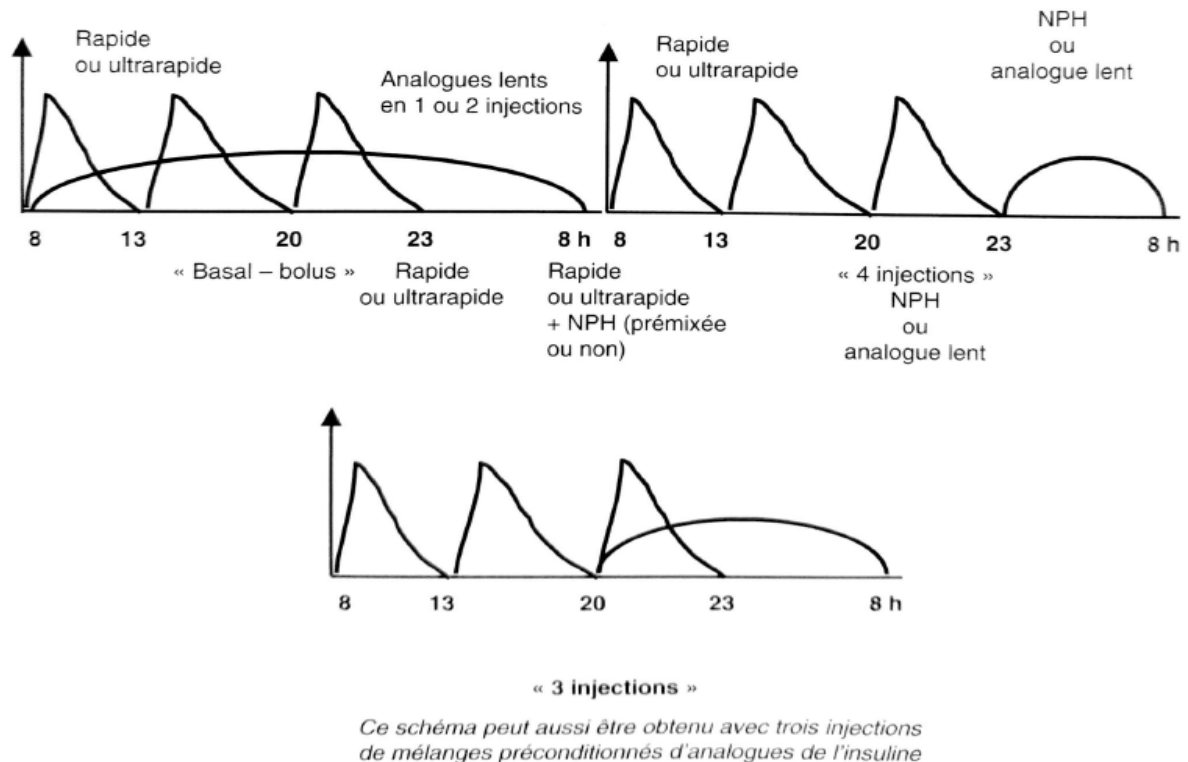


Figure 6. Exemples de protocole d'injections insuliniqes (7)

5.8. *Les Pompes à Insuline* (13)

Les pompes à insuline sont des dispositifs médicaux d'injection continue d'insuline par voie exogène sous-cutanée. Elles représentent la dernière ligne de traitement chez un diabétique de type 1, en cas d'absence de stabilisation de sa pathologie, et ce malgré la mise en place de protocole d'injections insuliniques quotidien rigoureusement suivi.

Ces appareils d'administration continue d'insuline, portés de façon quasi permanente par le patient, se présentent sous la forme d'un petit boîtier relié à un cathéter cutané via une tubulure. Ils sont, de plus, munis d'un moteur permettant la délivrance d'un débit constant d'analogue rapide de l'insuline (lispro, asparte ou glulisine) par voie SC, appelé « débit de base » (13), et exprimé en unité par heure (U/h). La valeur de ce débit aura été discutée en amont en concertation avec un médecin spécialiste en endocrinologie ou en diabétologie en centre hospitalier ou spécialisé, à l'origine de la prescription initial de cette pompe à insuline.

Le site de pose des pompes à insuline sera principalement observé au niveau de l'abdomen, en tant que région plane et de surface idéale pour l'installation du système. Néanmoins, le site d'injection devra être régulièrement changé afin de prévenir des risques de lipodystrophies cutanées.

Afin de respecter au plus près le schéma « basal-bolus » (13) du pancréas, le patient devra de lui-même programmer une dose supplémentaire en analogue rapide en phase préprandiale, ou bolus, en fonction de sa glycémie capillaire préalablement mesurée.

Le principal danger nécessitant une surveillance particulière chez un patient diabétique utilisant une pompe à insuline réside dans l'augmentation du risque d'apparition d'épisodes de cétose (ou acidocétose) ou d'hyperglycémie. En effet, des accidents céto-siques ou hyperglycémiques peuvent survenir du fait de dysfonctions pouvant survenir lors de l'utilisation de l'appareil, que ce soit des problèmes d'origine électronique ou mécanique, des fuites, des occlusions, ou même des ruptures de réservoir en principe actif. Des alarmes ont ainsi été ajoutées à ces dispositifs afin de prévenir le patient en cas de pannes survenant au cours de la délivrance en insuline par l'appareil. Le patient devra s'assurer de disposer rapidement d'un stylo d'analogue ultrarapide de l'insuline si sa glycémie devait dépasser les 2,50 g/l ou en cas d'acidocétose notable, afin de normaliser dans un délai relativement court cette dernière.

Comme pour tout traitement basé sur la supplémentation insulinique par voie exogène, le patient devra rester néanmoins vigilant en cas d'apparition potentielle d'épisodes d'hypoglycémie, nécessitant la mise en place de mesures correctives ou d'adaptation de doses en cas d'injection d'un bolus en période préprandiale. Cependant, peu d'épisodes d'hypoglycémie de patients porteurs de pompe à insuline sont recensés au sein des centres hospitaliers spécialisés du fait généralement d'une bonne éducation thérapeutique de ces derniers et d'une bonne connaissance de leur pathologie, issue généralement d'une longue expérience acquise après de nombreuses années d'autoinjections insuliniques.

Actuellement, trois pompes à insuline sont présentes sur le marché, dont les caractéristiques restent néanmoins quasiment similaires : la *Paradigm RT*® 522/722, la *Spirit*® et l'*Animas*®. Un logiciel informatique permet de sauvegarder en format numérique la mémoire des différentes pompes afin de visualiser et stocker les divers événements, notamment hypoglycémiques, enregistrés par ces dernières.

Ces dispositifs n'en sont néanmoins qu'à leurs prémices. En effet, de nombreuses perspectives d'évolution sont étudiées afin d'améliorer, voire de perfectionner, la prise en charge des patients sous pompes à insuline, en vue de faire de ces dispositifs de véritables « pancréas artificiels ». Une intégration des mesures glycémiques permettraient de suivre tout au long du nyctémère les variations glycémiques nécessitant une correction des doses d'insuline durant la nuit. De plus, des alternatives aux pompes à insuline externes ont été mises au point en cas d'échec de cette dernière dans la prise en charge d'un diabète :

- Les pompes implantables, délivrant l'insuline directement dans la région intra péritonéale ;
- Ou, en ultime recours, la greffe directe d'ilots de Langerhans, dont les dangers et les risques d'échecs demeurant particulièrement élevés, sont à l'origine d'une absence quasi-totale de recours à cette technique.



Figure 7. Exemples de pompes à insuline externe (14)

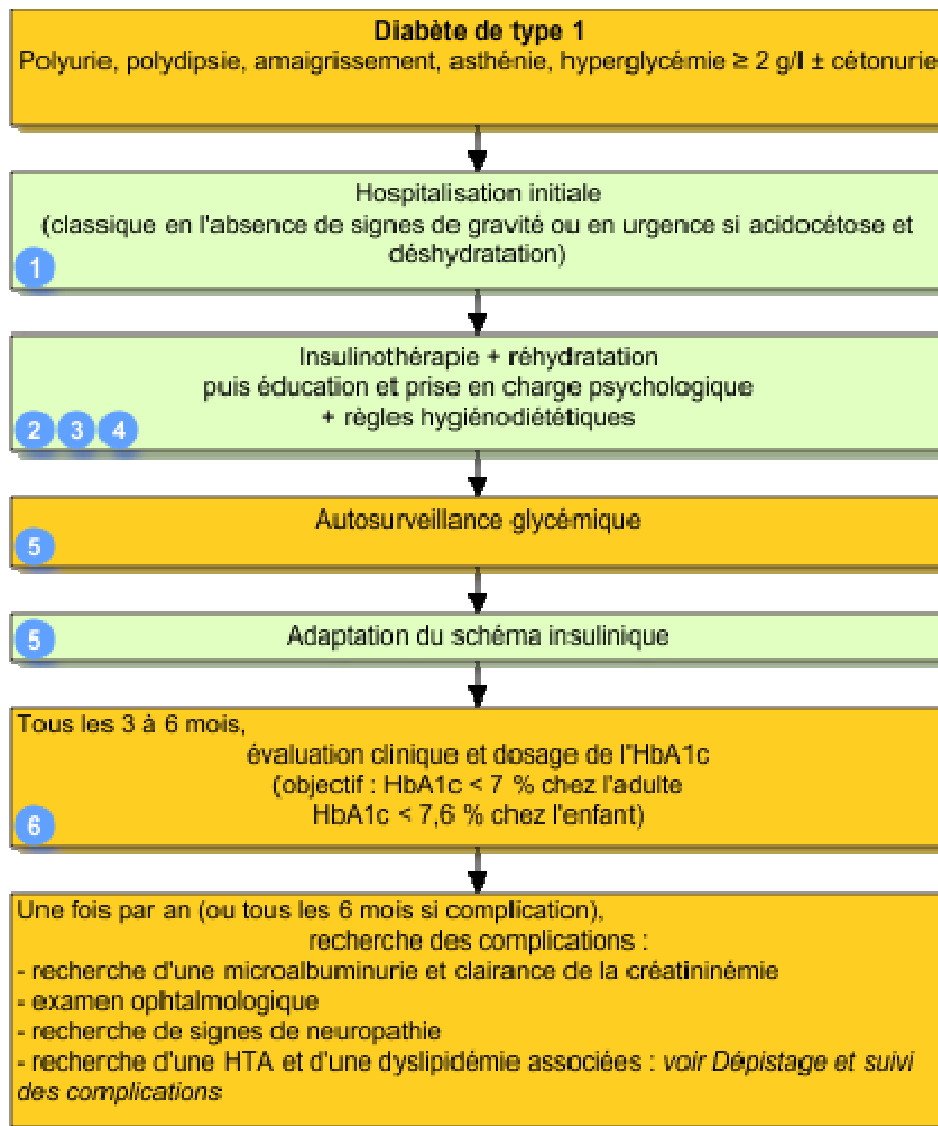


Figure 8. Prise en charge du diabète de type 1 (15)

III. Le Diabète de type 2 (DT2)

1. Définition

Le diabète de type 2 fut dénommé pendant longtemps et à tort diabète non insulino-dépendant (DNID) afin de le distinguer du diabète de type 1 « insulino-dépendant » du fait de son unique traitement basé sur la supplémentation insulinique. À l'inverse de ce dernier, le DT2 se manifeste dans la majorité des cas chez le patient adulte d'âge « avancé » et touche davantage les personnes obèses ou en surpoids, ce qui lui a valu surnom de diabète gras. Ce diabète apparaît à terme du fait de l'installation progressive d'une insulino-résistance des tissus périphériques ou une diminution de la sécrétion d'insuline par le pancréas, avec une baisse continue de l'efficacité de l'hormone endogène. En conséquence, une hyperglycémie chronique se met en place et avec elle le risque de développement des complications associées à cette pathologie.

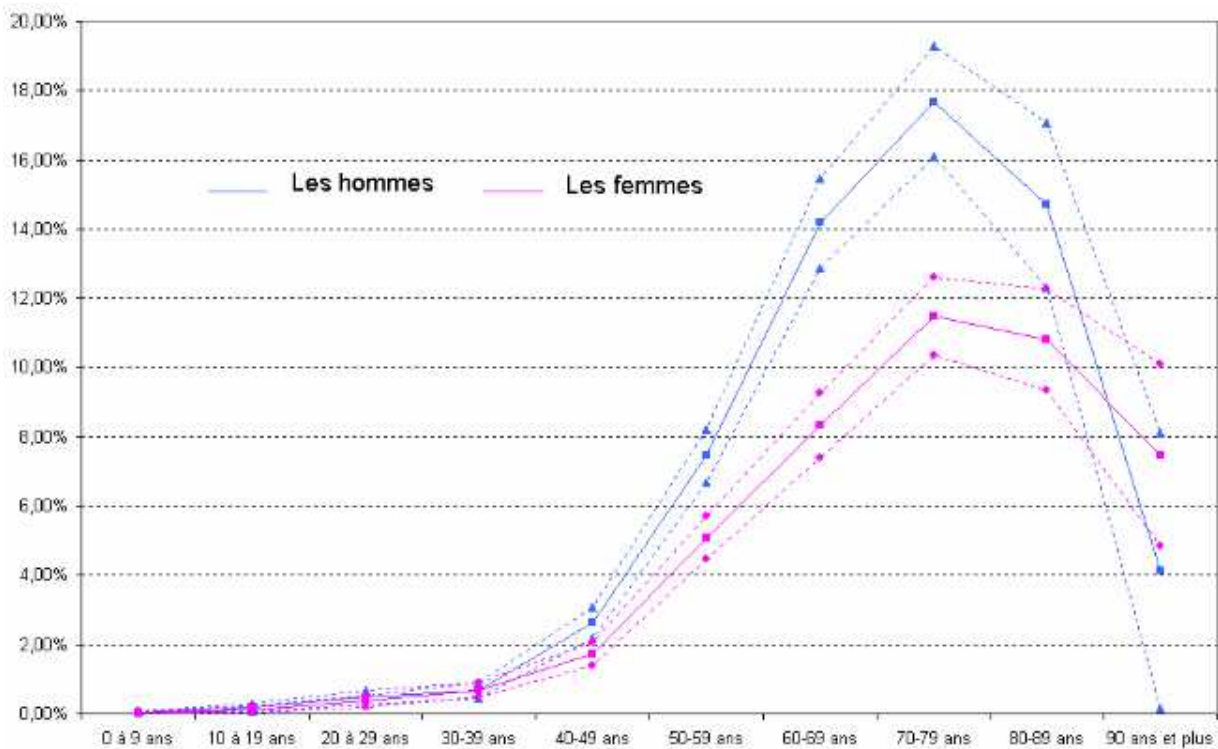
2. Epidémiologie

Le diabète de type 2 représente la majorité des patients diabétiques avec 90% de cas répertoriés au sein de la population diabétique européenne (environ 92% pour la France (16)).

D'après le Centre Européen d'Etude du Diabète (CEED), la prévalence du diabète de type 2 en France s'élève à environ 4,5% soit près de 3 millions de personnes touchées (17). Cependant ces chiffres ne prennent pas en compte les sujets diabétiques s'ignorant (non diagnostiqués) du fait de l'absence de signes cliniques durant de nombreuses années (le diabète de type 2 étant une pathologie à caractère silencieux), ainsi que les personnes en absence thérapeutique ou encore celles sorties du système de santé. Une estimation de cette part de cas non diagnostiqués a été proposée par l'Inserm à hauteur de 20 à 30%, celle-ci diminuant avec l'âge et tombant à 13% chez les 55-74 ans. (18)

Le DT2 se manifeste dans la majorité des cas après 40 ans et son incidence augmente avec l'âge pour atteindre un pic vers 75-79 ans (l'âge moyen du diagnostic étant environ 65 ans). L'augmentation de la prévalence du diabète et plus précisément du type 2 au sein de la

population aussi bien française (plus de 6% par an soit une incidence de 180 000 patients chaque année (17)) que mondiale (essentiellement au sein des pays en voie de développement) est principalement due, depuis plusieurs décennies, à une hygiène de vie de plus en plus sédentarisée et à l'accentuation des déséquilibres nutritionnels avec une alimentation de plus en plus portée sur les matières grasses et le sucre en abondance. Cette dernière étant à l'origine de l'explosion du nombre de sujets en état de surpoids ou d'obésité dans le monde. Néanmoins, la présence de prédisposition génétique ou d'antécédents familiaux, le sexe (les hommes étant plus touchés que les femmes), l'augmentation globale de l'espérance de vie de la population (85,3 ans pour les femmes contre 79,4 ans pour les hommes en France (19)), les inégalités territoriales et socio-économiques, ou encore la prise médicaments diabétogènes sont aussi des facteurs participant à cette épidémie.



Source : CNAMTS – Direction de la Stratégie, des Etudes et des Statistiques
 Les courbes en pointillés représentent les intervalles de confiance à 95%.

Figure 9. Taux de prévalence des diabétiques traités en 2005 en France en fonction de l'âge et du sexe (20)

A noter qu'en France les régions les plus touchées sont les départements et territoires d'outre-mer avec pour exemple une prévalence de 9,12% pour la Guadeloupe ou de 10,21% à l'île de la Réunion, ainsi que les régions du Nord et de l'Est (la prévalence dans les Hauts de France atteint 6,23%). En revanche, les taux de prévalence les plus faibles sont retrouvés à l'Ouest du pays (seulement 3,33% en Bretagne). (2)

Une étude descriptive d'ampleur nationale a été réalisée de 2007 à 2010 et avait pour but l'approfondissement des connaissances sur l'état de santé des personnes diabétiques dans notre société : leur prise en charge médicale, leur qualité de vie, leurs besoins en terme d'éducation (alimentation, thérapeutique, hygiène de vie...), ainsi que le coût engendré par leur pathologie. Cette étude, nommée ENTRED (Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques), portait sur un échantillon randomisé de 10 705 personnes diabétiques provenant de la métropole ou des régions d'outre-mer. Elle permit de mettre en évidence une augmentation drastique des personnes touchées par le diabète, principalement de type 2, avec une médiane d'âge de 66 ans. Cela a été d'autant plus vrai au sein des populations d'un niveau socio-économique plus faible par rapport à la population générale. De plus, les complications liées à la pathologie ont légèrement augmenté en fréquence certainement du fait d'une augmentation de l'espérance de vie dans la population la plus âgée. Tout ceci étant en accord avec une augmentation des coûts dans cette population, notamment en cas de contrôle glycémique insatisfaisant (41% des patients diabétiques) à l'origine du développement des complications et ce malgré l'intensification thérapeutique apportée (mono- puis bi- voire trithérapie orale ou encore insulinothérapie). (21)

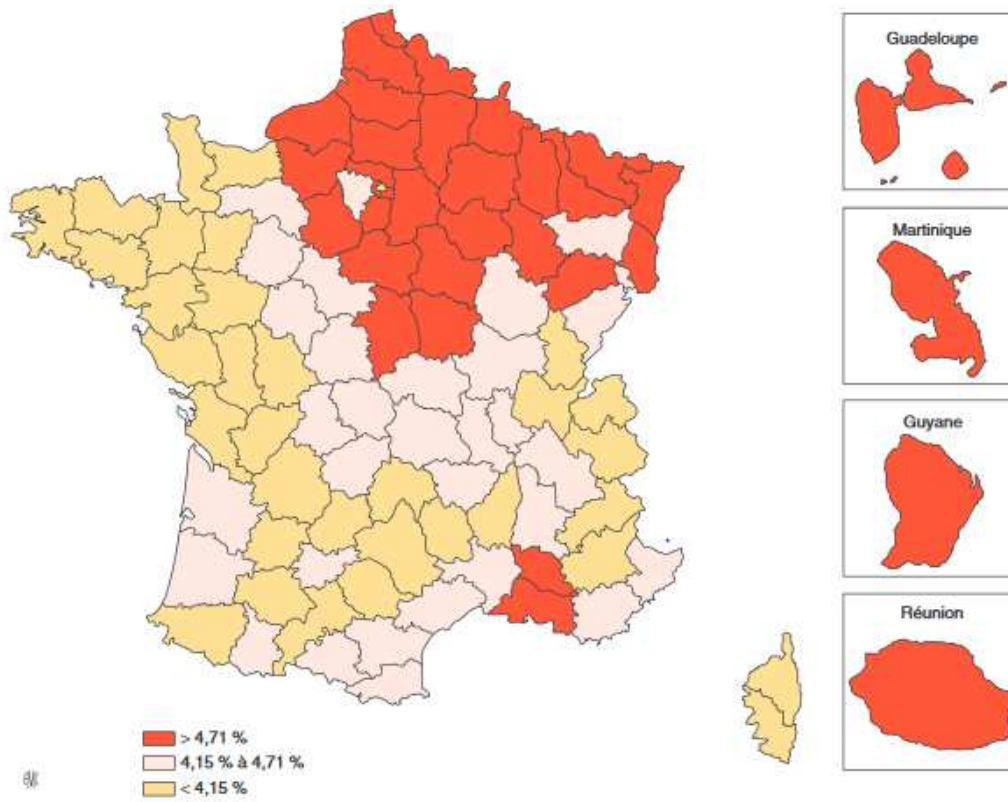


Figure 10. Prévalence du diabète de type 2 traité en France et en Outre-mer en 2012 (22)

3. Physiopathologie

La physiopathologie du diabète de type 2 est caractérisée par une résistance progressive de l'organisme à l'insuline, essentiellement au niveau des organes demandeurs en substrat glucidique que sont les muscles, le foie et le tissu adipeux. L'insulinorésistance est définie comme l'absence de réponse optimale des organes cibles après fixation de l'insuline sur ses récepteurs et aboutissant ainsi :

- Au niveau musculaire, à un défaut de captation du glucose et donc de mise en réserve énergétique ;
- Au niveau du foie, à une glycogénogénèse hépatique de moindre efficacité, à l'origine de l'hyperglycémie chronique à jeun supérieure à 1,2 g/l ;
- Au niveau adipeux, à une lipolyse exacerbée, à l'origine d'une hypercholestérolémie nécessaire aux cellules pour palier l'absence de glucose après bêta oxydation des acides

gras circulants et formation des corps cétoniques utilisés comme substituts énergétiques (acétone, acétylacétate, bêta-hydroxybutyrate).

Dans le DT2 communément retrouvé au sein de la population, cette insulino-résistance est fréquemment corrélée au développement des comportements sédentaires à risque ainsi que l'augmentation des habitudes alimentaires enrichies en graisse saturées et en sucres rapides à l'origine de l'explosion des cas d'obésité et de surpoids notamment dans les pays riches occidentaux ou les pays en cours de développement. Tout ceci est, de plus, associé au vieillissement général de la population avec l'altération des fonctions organiques, à l'origine des déficiences insuliniques. Mais la part génétique ne doit pas être négligée dans le développement du DT2, comme nous l'indique le tableau suivant :

Population	Taux estimé
Générale	2-4 %
Jumeaux vrais	90-100 %
Deux parents diabétiques	30-60 %
Un apparenté diabétique (1 ^{er} degré)	10-30 %

Tableau 2. Taux estimés d'apparition du DT2 dans la population française (23)

De nombreux gènes de susceptibilité, dont l'expression est intimement liée à l'environnement et notamment l'alimentation, ont été mis en évidence dans le développement de l'insulino-résistance et ainsi du diabète. Parmi eux, le gène TCF7L2 a été d'ores et déjà caractérisé chez la plupart des patients diabétiques depuis de nombreuses années. (23)

Ainsi, différentes formes de DT2 ont été identifiées selon le génotype exprimé. On distingue donc : (24)

- Les formes **monogéniques**, minoritaires (entre 5 et 10%) mais régulièrement les plus bruyantes parmi les DT2, liées à la mutation sur un seul gène et à l'origine d'un déficit « isolé » en sécrétion d'insuline. Deux principaux types de DT2 monogéniques ont été reconnus :
 - En premier lieu, le *Maturity Onset Diabetes of the Young* (ou MODY), caractérisé par une transmission autosomique dominante. Ce diabète est fréquemment retrouvé chez une personne jeune (généralement avant 25 ans) de

poids « normal » (IMC compris entre 20 et 25 Kg/m²), ce qui peut le faire confondre avec un DT1, constituant son principal diagnostic différentiel. La diversité des phénotypes de MODY, au nombre total de six, s'explique par la présence de mutations de gènes au niveau de différents organes en dehors du pancréas. Celles-ci sont principalement représentées par des mutations du gène TCF codant pour un facteur de transcription nucléaire retrouvé au niveau du foie, du rein ou encore de l'intestin appelé *HNF* (ou Hepatocyte Nuclear Factor) et intervenant dans le développement de ces derniers (cf. tableau 3) ;

- Le second type de diabète monogénique, intitulé *Maternally Inherited Diabetes and Deafness* (ou MIDD), est caractérisé par une mutation d'un gène de l'ADN mitochondrial en position 3243 (A > G) correspondant au gène de transcription de l'ARN de transfert de l'acide aminé Leucine. La transmission de la mutation est d'origine maternelle étant donné que l'ADN mitochondrial provient de la mère. Ce type de diabète insulino-réquant se manifeste chez une personne relativement jeune (généralement moins de 35 ans) dont l'IMC adopte des valeurs normales voire basses (inférieures à 20 Kg/m²). Des atteintes multi-organes spécifiques telles que la surdité (100%) ou des troubles oculaires pigmentaires et maculaires (85%) permettent de poser le diagnostic de diabète MIDD et d'éliminer d'éventuels diagnostics différentiels tels que le DT1 ou d'autres formes de DT2 monogéniques ;
- Les formes **polygéniques**, ou en d'autres termes le DT2 « commun », touchant 90 à 95% des patients diabétiques de type 2, et d'origine multifactorielle : héréditaire et environnementale. La grande majorité des diabétiques de type 2 (80%) présentent un surpoids ou une obésité (IMC supérieur à 25 voire 30 Kg/m²) ainsi que de nombreux facteurs cardio-vasculaires associés (principalement une HTA chronique et une hyperlipidémie).

	MODY 1	MODY 2	MODY 3	MODY 4	MODY 5	MODY 6	MODY X
Gènes mutés	HNF-4 α	Glucokinase	HNF-1 α	IPF 1	HNF-1 β	NeuroD1	?
Âge de début	Adolescent, adulte jeune	Enfant	Adulte jeune	Adulte jeune	Adolescent	Adolescent, adulte jeune	Variable
Particularités cliniques, atteintes associées		Diabète néonatal (homozygote)	\(\searrow\) seuil rénal du glucose, sensibilité aux SHN, adénomes hépatiques	Agénésie du pancréas (homozygote)	Anomalies rénales (kystes) et génitales insuffisance rénale		
Microangiopathie (rétinopathie, néphropathie)	Fréquente	Rare	Fréquente	?	?	Variable	Variable
Traitement	SHN, insuline	Régime, exercice, SHN	SHN, insuline	SHN, insuline	Insuline	Insuline	Variable
Fréquence (France)	<1 %	60 %	20 %	<1 %	<1 %	<1 %	15 %

Tableau 3. Les différents phénotypes de MODY rencontrés dans la population générale (IPF : Insulin Promoting factor ; SHN : Sulfonylurées) (24)

L'insulinodéficience puis, à terme, l'insulinopénie est la conséquence d'une hypersécrétion insuliniq ue de la part du pancréas pendant plusieurs années, afin de prendre en charge l'hyperglycémie secondaire à l'insulinorésistance périphérique. En effet, l'organisme va produire de l'insuline en quantité plus importante afin de répondre à la demande des organes cibles. Ce qui aboutira par la suite à la perte de l'efficacité de l'hormone et au développement de l'hyperglycémie chronique spécifique du DT2.

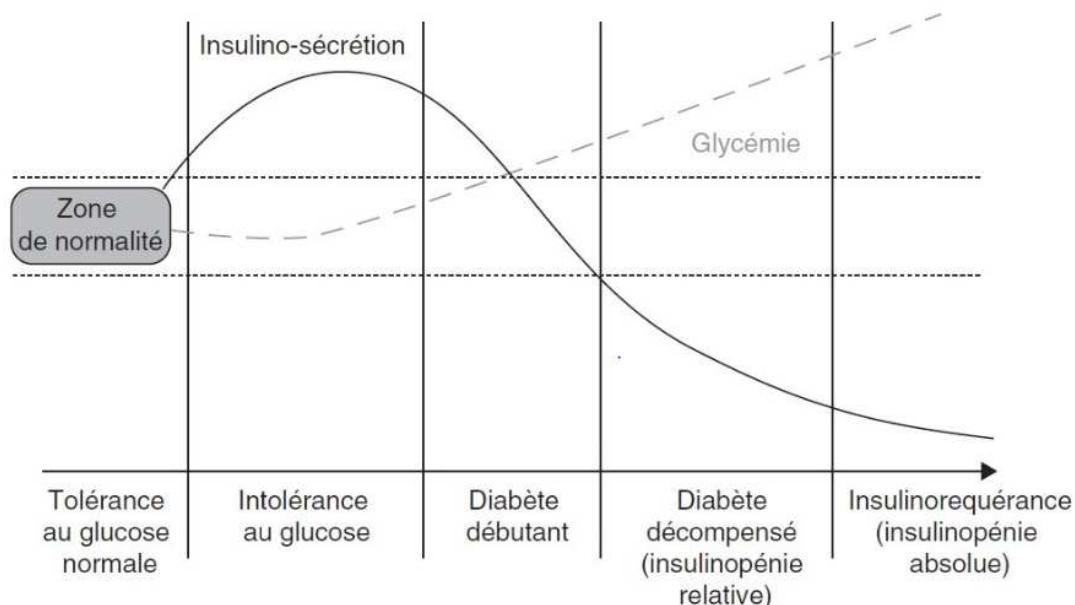


Figure 11. Evolution de la sécrétion de l'insuline au cours du DT2 (23)

4. Signes Cliniques

À l'inverse du diabète de type 1 d'apparition précoce et bruyante, le DT2 « commun » se manifeste après plusieurs années voire plusieurs décennies d'intolérance glucidique, de façon progressive et lente. Les signes cliniques étant secondaires à l'hyperglycémie chronique, les symptômes retrouvés sont ceux du DT1 après décompensation de l'organisme. On retrouve ainsi le syndrome cardinal caractéristique du diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement, polyphagie), une haleine cétonique, mais aussi une sensibilité aux infections notamment urinaires, un prurit vulvaire chez la femme...

L'hyperglycémie s'installe également de façon progressive et concomitante aux signes cliniques généraux de la pathologie du fait de l'insulinorésistance des organes périphériques. Le diagnostic de diabète est posé après la réalisation de deux dosages de la glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l. L'hyperglycémie chronique une fois installée, devient le principal acteur dans l'augmentation du risque de développement des complications notamment cardiaque avec la détection fréquente d'une hypertension artérielle nécessitant une thérapeutique adaptée. De plus, l'accélération de la lipolyse est à l'origine de l'élévation de la concentration en acides gras libres circulants et donc une cholestérolémie au dessus des valeurs normales est constatée lors de la réalisation d'un bilan lipidique. La mise en place d'un traitement adapté hypocholestérolémiant sera à discuter en fonction de l'élévation du taux de LDL-C et/ou de triglycérides sanguins.

5. Traitement

Dans la prise en charge du DT2, la première thérapeutique à instaurer chez tout patient présentant une hyperglycémie chronique est la mise en place de mesures hygiéno-diététiques strictes à respecter pendant une durée minimale de trois mois comportant :

- La pratique d'une activité sportive régulière, adaptée au patient (en général minimum 30 minutes de marche par jour) ;
- Un régime alimentaire hypocalorique et normosodé (maximum 4-5 grammes de sel par jour) ;

- La correction des risques cardiovasculaires évitables, comme une consommation d'alcool limitée à trois verres de vin par jour (deux verres maximum chez une femme) ainsi que la diminution voire, de préférence, l'arrêt du tabac.

Cette première prise en charge a pour but le contrôle de la glycémie et de l'insulinorésistance, mais aussi la normalisation de l'hémoglobine glyquée (notée HbA1c) inférieure à 7% (dépendant du profil médical de chaque patient), marqueur essentiel dans la surveillance du traitement et l'évaluation du risque de développement des complications. Celle-ci, comme pour la glycémie, est obtenue après dosage sanguin en laboratoire. Elle est définie comme la fraction de l'hémoglobine capable de se lier avec une molécule de glucose de façon stable sur une période de deux à trois mois précédant le prélèvement.

Une fois la période d'instauration des règles hygiéno-diététiques écoulée, un nouveau dosage de la glycémie ainsi que de l'HbA1c permettent une réévaluation du traitement. En fonction du résultat, deux situations se présentent au praticien :

- Les taux glycémiques à jeun et d'HbA1c se sont normalisés : le praticien préconisera alors une poursuite des mesures avec une surveillance semestrielle ;
- Les règles hygiéno-diététiques n'ont eu que peu, voire aucune incidence sur la glycémie à jeun et le taux d'HbA1c : dans ce cas une thérapeutique basée sur un antidiabétique par voie orale sera initiée par le médecin parmi l'arsenal thérapeutique dont il dispose, en fonction du profil de son patient.

Nous verrons dans la suite de ce travail les différentes molécules antidiabétiques par voie orale présentes sur le marché selon leur classe thérapeutique. (25)

5.1. Les Biguanides

L'unique représentant de cette classe thérapeutique est la *Metformine* (GLUCOPHAGE®, STAGID®). Cette molécule correspond au traitement de 1ère intention chez un patient diagnostiqué diabétique de type 2 résistant aux mesures hygiéno-diététiques bien suivies, en absence d'insuffisance rénale. Son action réside dans l'amélioration de la sensibilité des cellules à l'insuline notamment les cellules hépatiques selon les mécanismes suivants :

- Inhibition de la néoglucogenèse
- Inhibition de l'activité de la glucose-6-phosphatase

- Inhibition de l'oxydation des acides gras (AG) libres

La *Metformine* permet de plus une amélioration de l'utilisation périphérique du glucose au niveau de son transporteur GLUT1 et retarde l'absorption des glucides en phase postprandiale au niveau intestinal.

La *Metformine* est généralement instaurée chez un patient dont l'Indice de Masse Corporelle (IMC) est supérieur à 25 kg/m² du fait de son effet anorexigène. L'intolérance digestive causait par ce principe actif est à l'origine d'une prise de préférence prandiale selon les posologies prescrites par le praticien.

Contrairement aux autres thérapeutiques que nous allons voir par la suite, la *Metformine* n'induit pas d'hypoglycémie puisqu'elle agit seulement en augmentant la sensibilité des organes cibles à l'insuline (insulinosensibilisateur) et est ainsi qualifiée de molécule « normoglycémiante ». (23)

Les biguanides sont les composés antidiabétiques avec l'impact le plus fort sur l'HbA1c, avec une baisse estimée entre 1 et 2%, démontrant d'autant plus leur intérêt dans la prise en charge du DT2 en 1^{ère} intention en absence de contre-indications.

5.2. Les Sulfamides Hypoglycémiants

Cette famille de molécule rentre en deuxième ligne chez le patient diabétique traité par biguanides en monothérapie dont le contrôle glycémique n'a pas été obtenu après prélèvement sanguin à jeun ou en cas de contre-indication de ces derniers.

Les sulfamides à visée antidiabétique, dont la nomenclature se compose du préfixe « gli- », permettent une potentialisation de la sécrétion de l'insuline par le pancréas du fait de leur action au niveau des cellules β des îlots de Langerhans. Leur fixation à la sous-unité SUR-1 des canaux potassiques ATP-dépendants induit une dépolarisation de la membrane cellulaire à l'origine de l'ouverture de canaux calciques voltage dépendants. L'entrée massive d'ions calcium à l'intérieur des cellules potentialise la libération d'insuline dans la circulation systémique.

Les différents sulfamides hypoglycémiants mis sur le marché sont regroupés en fonction de leur demi-vie ($t_{1/2}$) dans l'organisme. La demi-vie d'un médicament correspond au temps au bout duquel la moitié de sa concentration initiale a été éliminée par l'organisme. On estime que 5 à 7

$t_{1/2}$ sont nécessaires afin d'éliminer la quasi-totalité du médicament (97-99%), que son élimination soit hépatique ou rénale:

- $T_{1/2}$ courte : *Glipizide* (MINIDIAB®)
- $T_{1/2}$ longue : *Glimépiride* (AMAREL®)
Glibenclamide (DAONIL®)
Gliclazide (DIAMICRON®)
- $T_{1/2}$ très longue : *Glipizide LP* (OZIDIA®)

Le risque d'hypoglycémie majoré par la prise de sulfamides antidiabétiques, notamment ceux possédant une $t_{1/2}$ allongée, doit être pris en compte par le patient. Une prise 15 à 30 minutes avant un repas est donc recommandée, selon les posologies prescrites. Le patient devra être préalablement éduqué afin de reconnaître les signes cliniques pouvant l'alerter en cas d'hypoglycémie. Une glycémie capillaire peut être réalisée afin de confirmer la diminution du taux de sucre dans le sang.

Les sulfamides hypoglycémiantes peuvent être utilisés en association avec un autre antidiabétique oral (généralement la *Metformine*) ou en monothérapie en cas d'intolérance ou de contre indication aux biguanides. Ils possèdent une capacité importante de réduction de l'hémoglobine glyquée, estimée à 1%.

5.3. *Les Glinides*

La classe thérapeutique des glinides est représentée par un unique principe actif qu'est le *Répaglinide* (NOVONORM®). Son action au niveau du pancréas est similaire à celle des sulfamides hypoglycémiantes à la différence que le *Répaglinide* possède un site d'action distinct de ces derniers.

Étant également un insulinosécréteur, le risque d'hypoglycémie chez le patient diabétique est à prendre en compte et sa prise devra s'effectuer 15 à 30 minutes avant chaque repas.

Le *Répaglinide* peut être utilisé en monothérapie mais est généralement associé aux biguanides dans la prise en charge du diabète de type 2 en cas d'intolérance aux sulfamides hypoglycémiantes. En revanche, une bithérapie composée d'un glinide et d'un sulfamide

hypoglycémiant n'a pas sa place dans le traitement du diabète de type 2 du fait d'un risque d'hypoglycémie nettement majoré et donc à risque pour le patient.

Du fait de son métabolisme principalement hépatique, ce composé pourra être proposé chez un patient atteint d'insuffisance rénale grave (DFG inférieur à 30 ml/min (cf. Annexe 3)), contrairement aux classes thérapeutiques précédemment citées.

Enfin, son impact sur l'HbA1c est estimé à près de 1 point.

5.4. Les Inhibiteurs des α -Glucosidases

Les α -glucosidases représentent un groupe d'enzymes intestinales à l'origine de la transformation des glucides complexes (ex. amidon) en glucides simples (glucose, fructose, galactose...) absorbables par l'organisme. L'inhibition compétitive de ces enzymes permet ainsi une diminution de l'absorption des sucres rapides lors de la phase prandiale et lutte ainsi contre l'augmentation de la glycémie en postprandial. Deux molécules sont actuellement mises sur le marché :

- L'*Acarbose* (GLUCOR®), tétrasaccharide de synthèse, le plus utilisé dans la pratique ;
- Le *Miglitol* (DIASTABOL®), monosaccharide de synthèse.

Leur mécanisme d'action est en faveur d'une prise avant chaque repas, associé à un autre antidiabétique oral (*Metformine* ou Sulfamides) utilisé en synergie. Un réajustement du traitement pourra être envisagé avec le praticien en fonction de la tolérance digestive du patient (les principaux troubles rapportés sont des flatulences, du météorisme ou encore de la dyspepsie), ainsi qu'en fonction de la réduction de l'hémoglobine glyquée (estimée entre 0,5 et 1%). L'avantage de ces molécules est que le risque d'hypoglycémie est inexistant du fait de leur action principalement digestive locale. De plus, ils ne possèdent pas d'effet sur la sécrétion d'insuline ou sur les hormones incrétines (GLP-1 et GIP). Ils pourront ainsi être utilisés avec toutes les autres classes thérapeutiques sur le marché.

5.5. Les Inhibiteurs de la DPP-4 (ou incrétinopotentiateurs)

La classe des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) se différencie des autres antidiabétiques oraux par le suffixe « -gliptine ». Leur mécanisme d'action consiste en l'inhibition de l'enzyme à l'origine de la dégradation des incrétines, hormones intestinales dont les effets au niveau du métabolisme glucidique ont été identifiés à différents niveaux : (26)

- Potentialisation de la sécrétion d'insuline par le pancréas ;
- Inhibition de la sécrétion de glucagon par le pancréas (hormone antagoniste de l'insuline) ;
- Ralentissement de la vidange gastrique et diminution de la prise alimentaire.

Trois molécules sont actuellement mises sur le marché :

- Le *Sitagliptine*, commercialisé seul (JANUVIA®, XELEVIA®) ou associé à la *Metformine* (JANUMET®, VELMETIA®) ;
- Le *Vildagliptine*, seul (GALVUS®) ou en association avec la *Metformine* (EUCREAS®) ;
- Le *Saxagliptine*, seul (ONGLYZA®) ou en bithérapie avec la *Metformine* (KOMBOGLYZE®).

Ces composés sont décrits comme étant des « incrétinopotentiateurs » puisqu'ils sont à l'origine d'une augmentation du taux d'incrétines dans l'organisme et ainsi d'une action antidiabétique remarquable. De ce fait, le risque hypoglycémique est à prendre en compte, notamment en cas d'association avec un antidiabétique hypoglycémiant.

Ils sont exclusivement utilisés en bithérapie avec un autre antidiabétique oral, que ce soit un biguanide ou un sulfamide hypoglycémiant, en cas de contrôle glycémique insuffisant. Ils améliorent l'HbA1c d'environ 0,7% et sont à prendre une fois par jour pendant ou en dehors du repas. Associés à la *Metformine* (JANUMET®, VELMETIA®, EUCREAS®, KOMBOGLYZE®), leur administration est doublée avec une prise matin et soir, pendant ou en dehors des repas.

5.6. Les Analogues du GLP-1 (ou incrétinomimétiques)

Les incrétinomimétiques font partie des classes médicamenteuses récemment apparues dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 avec, pour exemple, la commercialisation en 2019 du quatrième principe actif de cette famille qu'est le *Sémaglutide* (OZEMPIC®). Leur analogie avec le GLP-1 leur confère des propriétés antidiabétiques très intéressantes. En effet, les hormones incrétines stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas, à l'origine de l'action sur la glycémie (cf. paragraphe précédent). La particularité de ces composés réside dans leur voie d'administration parentérale sous-cutanée (SC), dont la posologie sera dépendante du principe actif injecté. Les molécules actuellement sur le marché sont conditionnées en stylo prérempli pour la voie SC :

- *L'Exenatide*, commercialisé sous le nom BYETTA® dans sa forme à libération non modifiée (injection quotidienne), et BYDUREON® dans sa forme LP (injection hebdomadaire) ;
- Le *Liraglutide* (VICTOZA®), dont la posologie est de maximum 1,2 mg par injection, une fois par jour ;
- Le *Dulaglutide* (TRULICITY®), en injection sous-cutanée hebdomadaire de 0,75 ou 1,5 mg, en fonction du profil du patient ;
- Le *Sémaglutide* (OZEMPIC®), également en injection hebdomadaire. Les trois dosages actuellement sur le marché (0,25, 0,5 ou 1.0mg) permettront une adaptation optimale du traitement en fonction de chaque patient.

Les principaux effets indésirables rapportés sont principalement d'ordre digestif avec apparition de nausées, vomissements et diarrhées, amaigrissement par diminution de l'appétit, ballonnements...

Le risque d'insuffisance rénale doit être pris en compte lors de l'administration de ce type de composés, avec si besoin un réajustement des doses ou du dosage en fonction de l'atteinte rénale du patient.

Du fait de leur mécanisme d'action, le risque d'hypoglycémie majeure reste à surveiller, notamment en cas de prise associée à un antidiabétique hypoglycémiant.

Les incrétinomimétiques rentrent généralement en troisième ligne dans la prise en charge du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une bithérapie par voie orale. Ils ne sont jamais employés seuls et leur impact sur l'hémoglobine glyquée est estimé à 1%.

5.7. *Les Inhibiteurs du SGLT2 (ou i-SGLT2)*

Cette nouvelle classe de médicaments, surnommée les « gliflozines » du fait de leur terminologie commune, ne fait pas encore l'unanimité en France puisque seule la commercialisation du *Dapagliflozine* a été accordée sur notre territoire, constituant ainsi l'unique représentant de cette nouvelle classe thérapeutique dans notre pays (27). En effet, la Haute Autorité de Santé (ou HAS) a autorisé la mise sur le marché de cette molécule après l'avis favorable de la Commission de Transparence (CT) chargée de l'évaluation de l'efficacité des médicaments en France et la parution de l'arrêté du 24 mars 2020 au Journal Officiel (JO) du 1^{er} avril 2020 (28).

Leur mécanisme d'action diffère des familles précédentes puisqu'ils agissent au niveau du cortex rénal en diminuant la réabsorption du glucose par inhibition du cotransporteur sodium-glucose de type 2 tubulaire (SGLT2). En résulte une augmentation de l'élimination du glucose dans les urines et ainsi une amélioration du contrôle glycémique à jeun et postprandial. La perte énergétique induite par l'excrétion forcée du glucose peut être à l'origine d'une perte de poids estimée entre 2 et 3 kg. (29)

Trois gliflozines ont été néanmoins préalablement approuvés en Europe, et ce depuis plusieurs années. Ainsi, on retrouve: (30)

- Le *Dapagliflozine* seul (FORXIGA®), ou en association avec la *Metformine* (XIGDUO®),
- L'*Empagliflozine* (JARDIANCE®),
- Le *Canagliflozine* (INVOKANA®, VOKANAMET®).

Leur mécanisme d'action particulier permet une association thérapeutique avec la plupart des autres antidiabétiques oraux, notamment les hypoglycémisants tels que les sulfamides, ou encore avec l'insuline exogène. Le risque hypoglycémique restera malgré tout à surveiller par le patient lui-même ainsi que le professionnel de santé. Mais encore, une surveillance rénale sera nécessaire et ce d'autant plus en cas d'association avec des principes actifs dont l'atteinte rénale a été prouvée comme les biguanides.

Néanmoins, il a été démontré que les gliflozines n'avaient qu'un faible impact sur l'HbA1c, avec une amélioration estimée de seulement 0,5-0,7%. De plus, cette classe médicamenteuse reste fortement démentie, notamment dans notre pays, puisque leur action sur la glycémie serait équivalente à un régime d'environ 200 calories glucidique par jour. D'autant plus qu'ils sont

considérés comme inutiles à partir du stade d'insuffisance rénale modérée (DFG inférieur à 60 ml/min).

L'augmentation de la concentration de glucose dans les urines (ou glycosurie), inhérent à mécanisme d'action, favoriserait au contraire le développement de micro-organismes, à l'origine de différentes infections urinaires bactériennes ou encore de mycoses gynécologiques pouvant porter atteinte à la qualité de vie des patients.

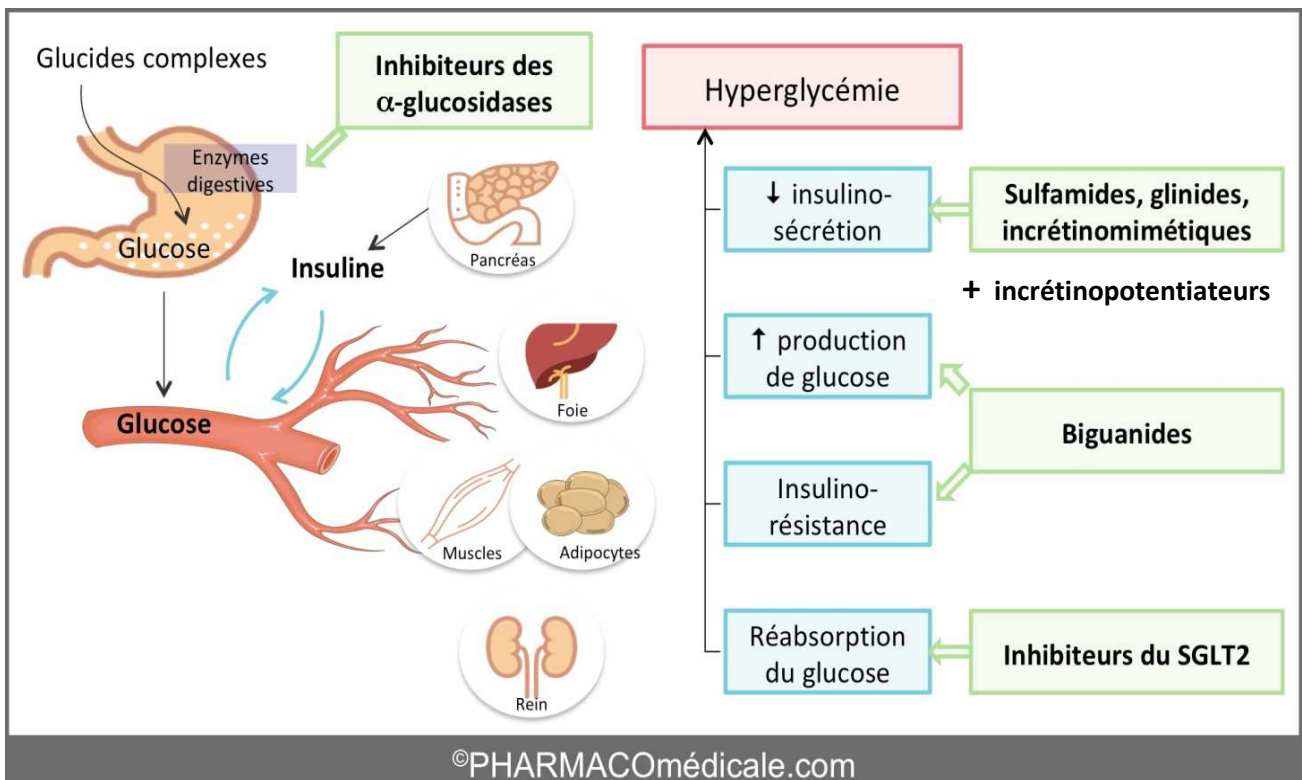


Figure 12. Schéma récapitulatif de la cible d'action des médicaments antidiabétiques hors insuline (31)

5.8. L'insulinothérapie dans le DT2

La mise en place d'un traitement par insuline chez un patient diabétique de type 2 survient lorsque la réponse par antidiabétiques oraux ou injectables n'est plus satisfaisante, avec une absence de normalisation des glycémies pré et postprandiales. En effet, du fait d'une diminution progressive de l'insulinosécrétion basale avec le temps (cf. fig.11), les traitements per os n'auront qu'une action faible voire nulle puisque leur efficacité est fonction de l'insuline résiduelle endogène sécrétée par le pancréas. A terme, ce dernier ne produit plus suffisamment d'insuline (insulinopénie relative puis absolue) et la supplémentation insulinique devient donc indispensable.

Le premier objectif de l'insulinothérapie sera la prise en charge et la normalisation de la glycémie basale et préprandiale par l'instauration d'un analogue lent, dont l'administration sera fonction du profil pharmacocinétique du produit prescrit :

- Soit une insuline à action intermédiaire, avec une injection matin et soir ($t_{1/2}=12h$) ;
- Soit un analogue lent, avec une injection unique le soir avant le repas ($t_{1/2}=24h$).

En cas d'absence de contrôle glycémique malgré la mise en place d'une insuline basale, un analogue rapide voire ultrarapide pourra être proposé en supplément (avec un schéma de prise de type basal-bolus), ou encore une insuline mix. Celui-ci sera administré de façon pluriquotidienne, en accord avec les besoins du patient (on notera l'analogie avec une prise en charge du diabétique de type 1 insulinotraité).

Dans certains cas, en absence de contre-indications, le traitement par insuline peut être associé à un antidiabétique per os en synergie d'action. En effet, l'instauration d'une insuline basale se fera à dose bien inférieure à celle que l'on pourrait administrer chez un patient diabétique de type 1 (de l'ordre de 0,3 U/kg vs 0,5-1,0 U/kg dans le DT1). Les associations insuline-antidiabétiques PO possibles sont les suivantes : (32)

- Association **insuline-insulinosensibilisateur** : cette synergie est la plus répandue chez le diabétique de type 2 insulinotraité, et ce depuis de nombreuses années, notamment l'association insuline-*Metformine*. L'utilisation de biguanides permet de réduire l'insulinorésistance périphérique et ainsi d'améliorer l'action de l'insuline. En effet, la potentialisation de l'insuline par cette molécule permet une diminution des doses injectées et limite ainsi les risques hypoglycémiques. Il a été montré une réduction de l'HbA1c en moyenne de 1,0 à 2,0%, prouvant d'autant plus l'intérêt de

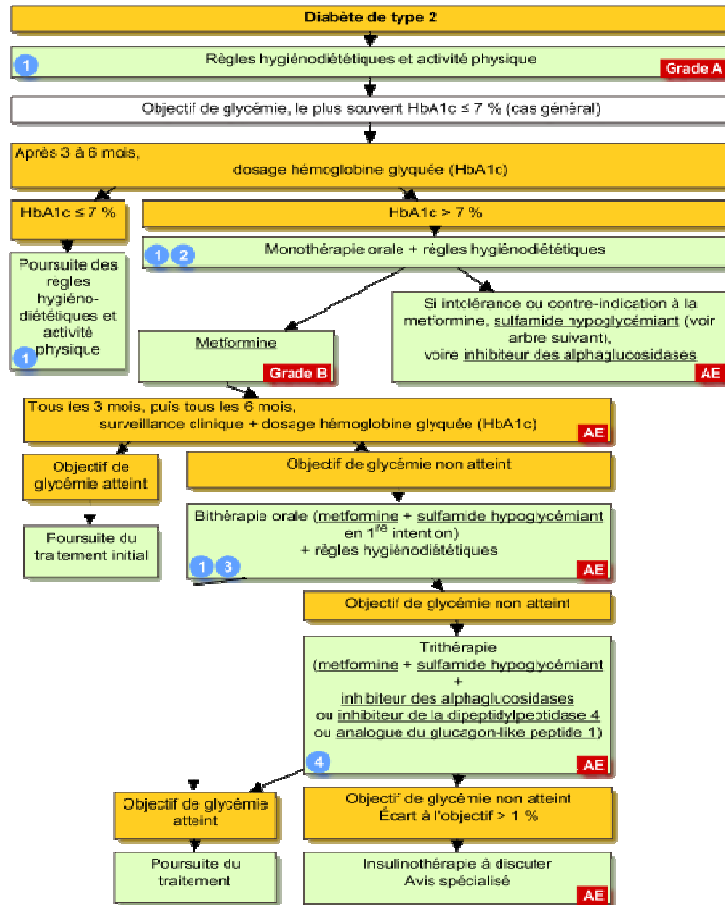
la mise en place de ce type de combinaison dans la prise en charge du DT2 résistant aux thérapeutiques orales seules.

- Association ***insuline-inhibiteurs des α -glucosidases*** (l'*Acarbose* sera le seul composé utilisé dans ce cas là) : les effets de cette association permettent essentiellement le contrôle des hyperglycémies postprandiales chez les patients dont la glycémie basale est principalement impactée par la prise alimentaire. De plus, cette association ne participe pas de manière efficace à la réduction de l'hémoglobine glyquée (baisse de l'ordre de 0,4%).
- Association ***insuline-sulfamides/glinides*** : cette association trouve son intérêt dans la diminution de la synthèse hépatique de glucose. En effet, l'insuline exogène injectée par voie SC n'aura principalement d'effets que sur la mise en réserve du glucose au niveau périphérique contrairement à l'insuline endogène, stimulée par la prise d'insulinosécrétagogues. Le foie sera davantage sensible à l'insuline sécrétée par le pancréas du fait d'une atteinte plus rapide du système porte en lien direct avec celui-ci. De plus, il a été montré que ces associations permettaient une diminution notable de la dose d'insuline exogène, et ainsi du risque d'hypoglycémie, majoré par la mise en place de cette combinaison thérapeutique. L'impact sur l'HbA1c est très intéressant avec une réduction en moyenne de 1,1 point.
- Association ***insuline-incrétinopotentiateurs*** : les gliptines étant également des insulinosécrétagogues, leur intérêt est semblable à celui de l'association précédente. Mais il est à noter qu'à la différence des sulfamides hypoglycémisants et glinides, les antidiabétiques agissant par la voie des hormones incrétines possèdent un effet dit glucagonostatique (contrôle de l'action du glucagon sur la glycémie), participant à la réduction de l'insulinorésistance périphérique. Malgré cela, les études ne montrent qu'un gain modeste sur l'HbA1c, respectivement de 0,5 % pour l'association insuline-*Vildagliptine* (GALVUS®) et de 0,6 % pour insuline + *Sitagliptine* (JANUVIA®).
- Association ***insuline-incrétinomimétiques*** : les agonistes du GLP-1 représentent généralement la dernière option thérapeutique chez un patient diabétique de type 2 en association en absence de contrôle glycémique avant l'insulinothérapie. Néanmoins, malgré leur efficacité incontestable dans la prise en charge du DT2, ils ne se substituent pas à une insuline basale lorsque celle-ci est nécessaire. La principale étude mettant en évidence l'intérêt de l'association insuline + analogue du GLP-1 fut réalisée par Buse et al. en 2011, et associait l'*Exenatide* à 10 μ g deux fois par jour

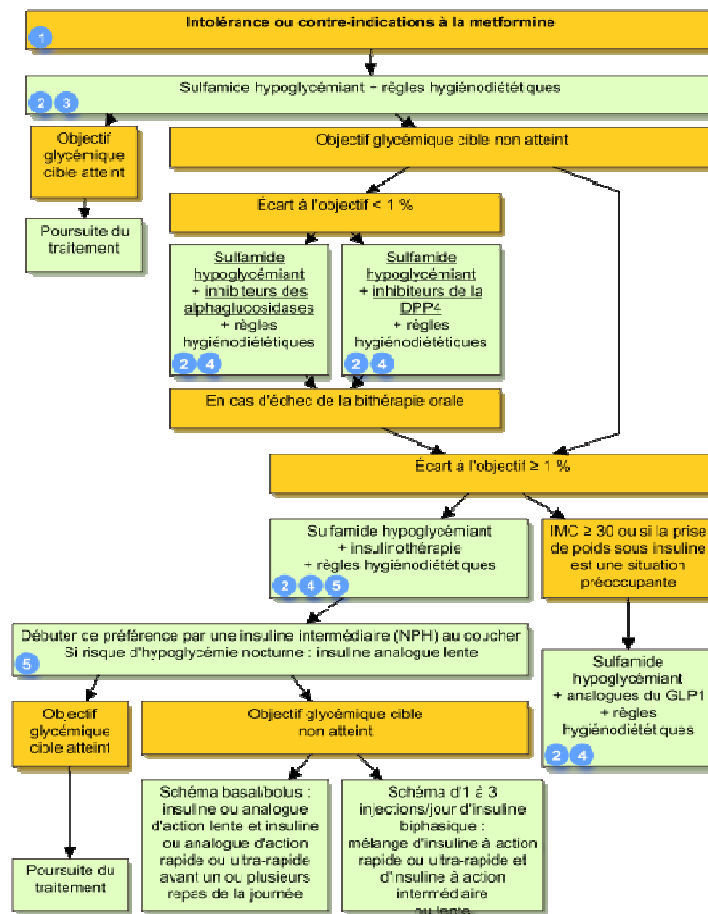
(BYETTA®), à l'insuline glargine (LANTUS®) dosée à plus de 20 unités par jour. Celle-ci montre une différence notable en terme de réduction d'HbA1c de 0,7 % par rapport à l'insuline seule (6,70 +/- 0,09 % vs 7,41 +/- 0,09 %). De plus, cette bithérapie permet une diminution des besoins en insuline, malgré une augmentation inévitable des doses à terme afin d'obtenir l'équilibre glycémique. Par ailleurs, une spécialité combinant de l'insuline *dégludec* à du *Liraglutide* (XULTOPHY®) a été autorisée dans la prise en charge du diabète de type 2 résistant aux autres spécialités en synergie en une seule injection par jour.

Tout comme pour le DT1, les patients diabétiques de type 2 insulinotraités devront être sensibilisés mais surtout autonomisés par rapport à leur traitement injectable et les effets indésirables qui en découlent, notamment en cas d'association thérapeutique à fort risque hypoglycémique. L'éducation thérapeutique du patient sera dans ce cas d'une importance capitale afin de palier à toute problématique pouvant donner lieu à une hospitalisation évitable.

A



B



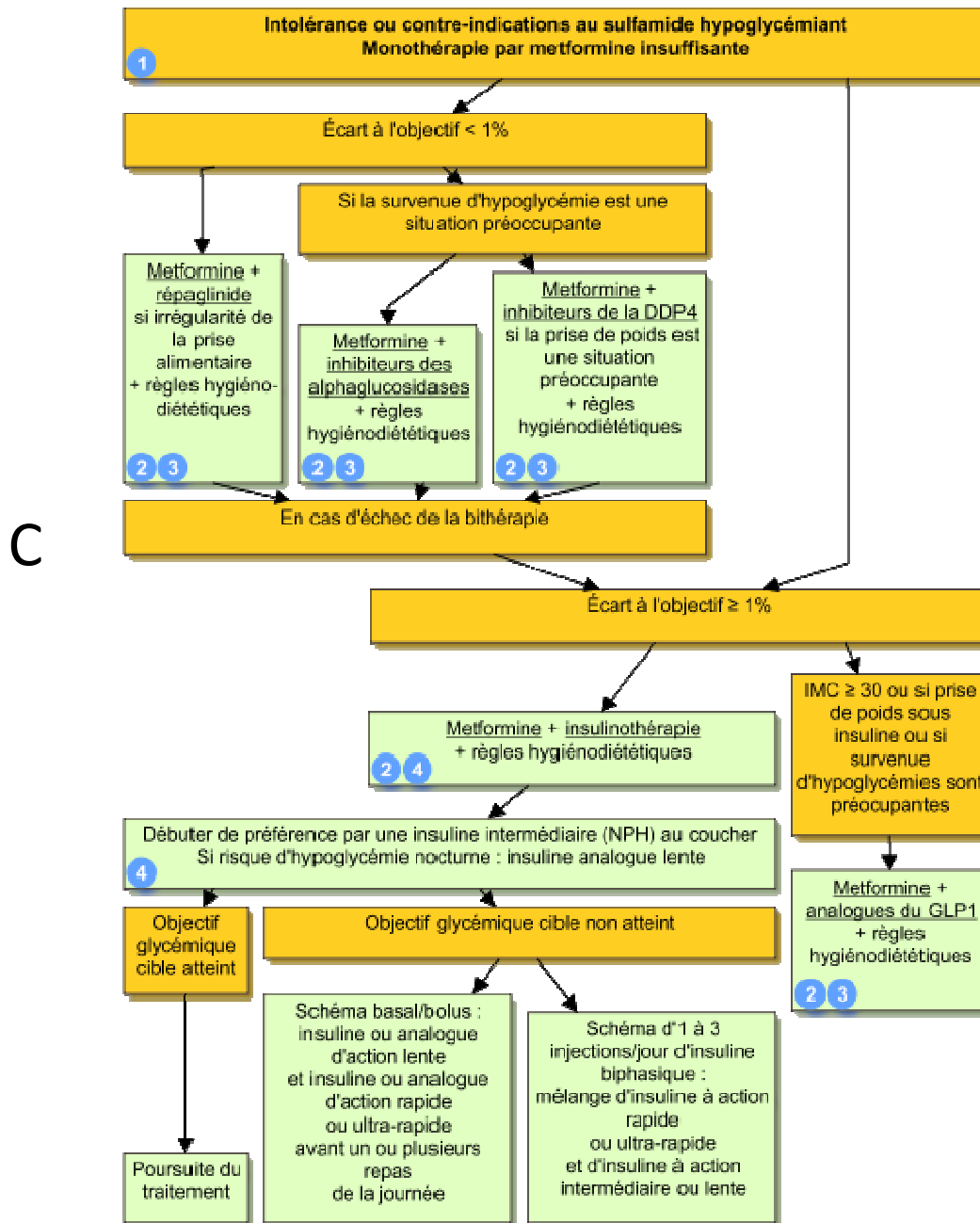


Figure 13. Stratégie de prise en charge du diabète de type 2 (A), en cas de contre-indications aux biguanides (B), ou aux sulfamides hypoglycémiants (C) (33)

IV. Quelques notions sur le diabète gestationnel (34)

Le diabète gestationnel représente un trouble du métabolisme glucidique se déclarant au cours de la grossesse chez une femme non diagnostiquée diabétique préalablement à la conception. Cette affection est à différencier du diabète prégestationnel, qui lui est connu ou apparu (en cas d'absence de diagnostic) antérieurement au projet de grossesse.

Il apparaît généralement au cours de la période fœtale, c'est à dire bien après la formation des organes (ou organogénèse) qui se déroule en première partie de grossesse. De ce fait, l'augmentation de la glycémie basale n'aura pas ou peu d'incidence sur la croissance du fœtus, en fonction des facteurs de risque que présentait la mère durant la gestation. Sa prévalence en Europe est estimée entre 3 et 6 %.

La régulation de la glycémie au cours de la grossesse est subdivisée en deux périodes distinctes :

- Au cours de la première moitié (jusqu'à la 20^e SA), il est observé une augmentation de l'insulinémie et de l'insulinosensibilité afin de favoriser le développement du fœtus (phase d'anabolisme) : des hypoglycémies surviennent chez la mère essentiellement au cours de la nuit et en début de matinée ;
- Au cours de la seconde moitié (à partir de la 20^e SA), l'augmentation du taux des hormones placentaires (progestérone et HPL) et maternelles (cortisol, leptine, GH) favorise l'apparition d'une insulino-résistance et ainsi l'augmentation de la glycémie basale chez la maman puis le fœtus.

Les complications fœtales redoutées en cas de diabète gestationnel non pris en charge est premièrement la macrosomie, avec un poids de naissance supérieur à 4,0 kg du fait (le glucose passe à travers la barrière foeto-placentaire et induit un hyperinsulinisme chez le fœtus), et secondairement le risque d'hypoglycémie néonatale.

Des complications existent aussi chez la patiente gestante et sont essentiellement représentées par une augmentation des risques de prééclampsie (trouble associant une hypertension artérielle supérieure à 140/90 mmHg et une protéinurie) ou encore un risque accru de césarienne.

Les principaux facteurs de risque de développement d'un diabète gestationnel sont les suivants :
(35)

- Le surpoids ($IMC \geq 25\text{kg/m}^2$),
- L'âge (> 35 ans),
- Les antécédents familiaux de DT2 au 1^{er} degré,
- Les antécédents personnels de diabète gestationnel et/ou de macrosomie,
- Le syndrome des ovaires polykystiques.

Le dépistage systématique du diabète gestationnel se réalise donc au cours de la seconde partie de la grossesse (entre 24 et 28 SA) chez toutes les femmes enceintes, et dès la 1^{ere} consultation gynécologique chez les patientes présentant au moins l'un des facteurs de risque cités précédemment.

Chez les patientes à risque, le dépistage débutera par la réalisation d'une glycémie à jeun au cours du premier trimestre. En cas d'obtention d'une glycémie $< 0,92$ g/l, une hyperglycémie provoquée par voie orale (ou HGPO) sera effectuée par la prise de 75g de sucre entre la 24^e et la 28^e SA. Une mesure de la glycémie à T0, puis 1h et 2h suivant l'HGPO permettra l'évaluation de la présence ou non d'un trouble glucidique. Les résultats de glycémie $> 0,92$ g/l lors du 1^{er} dosage glycémique nécessiteront la mise en place de consultations spécialisées afin de prévenir les complications associées à l'hyperglycémie chronique. Dans un premier temps, l'initiation d'une hygiène nutritionnelle et physique strictes à respecter sera essentielle ou alors, en cas d'absence d'amélioration, une insulinothérapie sera envisagée (les antidiabétiques oraux étant contre-indiqués au cours de la grossesse). Le type d'insuline injecté sera fonction du profil de chaque patiente.

V. Les Complications du Diabète

Les complications retrouvées, quel que soit le type de diabète, sont classées en deux catégories distinctes :

- Les complications *aiguës*, généralement attribuées aux traitements, notamment l'insulinothérapie ;
- Les complications *chroniques*, en cas d'absence de prise en charge de la pathologie (amenant les patients à consulter et permettant le diagnostic), ou encore témoignant d'une mauvaise observance du patient.

1. Complications aiguës (36)

1.1. L'Hypoglycémie

L'hypoglycémie se définit par un taux de sucre dans le sang inférieur à 0,7 g/l. Elle est principalement due à un apport glucidique insuffisant ou encore à une pratique physique inhabituelle à l'origine d'une consommation rapide des glucides par l'organisme. Les principaux symptômes de l'hypoglycémie sont :

- Tremblements,
- Sueurs,
- Palpitations,
- Troubles de la parole,
- Vertiges,
- Faim,
- Irritabilité, nervosité, anxiété,
- Fatigue,
- Nausées,
- ...

En cas d'hypoglycémie sévère, une perte de connaissance peut survenir et mettre en danger le patient notamment en cas de conduite de véhicule. Une hypoglycémie sévère peut entraîner une

perte de connaissance ou encore un coma témoignant d'une souffrance cérébrale. Dans ce cas, l'hospitalisation du patient devient une urgence vitale. Les patients atteints de diabète traités par insuline sont généralement au fait de ces symptômes et peuvent corriger leur glycémie par l'apport de glucides exogènes approprié (il est souvent conseillé aux patients de porter avec eux des morceaux de sucres ou une boisson sucrée en cas de nécessité).

1.2. L'Acidocétose

L'acidocétose représente un trouble aigu sévère se définissant par une production importante et anormale de corps cétoniques (acétone, β -hydroxybutyrate, acéto-acétate), utilisés par les cellules en absence d'apports de glucose, représentant la principale source énergétique de ces dernières. En cas de crise, la glycémie peut dépasser 2,5 g/l de sang et l'activation de la bêta-oxydation des acides gras stockés sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux se réalise pour alimenter les cellules de l'organisme et notamment celles du cerveau. En résulte une acidification du sang, une odeur cétonique de l'haleine, des troubles digestifs plus ou moins intenses (nausées, vomissements, crampes...), une dyspnée caractéristique (dyspnée de Kussmaul), ainsi qu'une altération de la conscience. Le risque de coma est fortement majoré en cas d'absence de prise en charge adaptée : une injection précoce d'insuline étant le traitement de choix dans ce cas.

1.3. Le Coma Hyperosmolaire

L'hyperosmolarité désigne une quantité de molécules osmotiquement actives dans le sang supérieure à la moyenne, à l'origine de mouvements hydriques intercompartimentaux. Une déshydratation intracellulaire s'installe pour compenser ce déséquilibre osmolaire. En cas d'hyperglycémie majeure, une intense soif est ainsi ressentie chez les patients du fait de la déshydratation et de la glycosurie massive. Des pertes de conscience peuvent être observés et dans les cas les plus extrêmes un coma avec hospitalisation du patient en urgence.

2. Complications chroniques

2.1. *Microangiopathies* (37)

Le terme « microangiopathie » regroupe différents types de complications au niveau de la microcirculation. Sont principalement touchés : la rétine, les reins et le système nerveux périphérique. L'hyperglycémie chronique induit sur la microcirculation un stress oxydatif majeur, notamment au niveau des cellules endothéliales, dont les fonctions principales sont ainsi modifiées (altération des membranes basales, troubles de la perméabilité vasculaire...).

Cette agression cellulaire permanente favorise à terme l'ischémie microvasculaire et les complications qui en découlent :

- La **rétinopathie diabétique**, d'évolution lente et progressive, est la complication diabétique dont on peut prévenir le mieux les conséquences cliniques, notamment la cécité, par un examen ophtalmologique bien suivi appelé fond d'œil (FO) et un contrôle glycémique optimal. Le FO permet de mettre en évidence la présence de microanévrismes au niveau des capillaires rétiens, à l'origine d'éventuelles hémorragies intravitréennes, d'ischémies rétiniennes, de néovascularisations, ou encore d'exsudats lipidiques jaunâtres. Un œdème maculaire peut aussi survenir et ainsi participer à la baisse de l'acuité visuelle, lié à l'accumulation de liquide extracellulaire et identifié par angiographie à la fluorescéine ou par tomographie de cohérence optique (OCT). Cet examen aide à l'évaluation de l'épaisseur et de la structure de la rétine. Le traitement de référence de cette complication est la photocoagulation rétinienne au laser.

Facteurs modifiables	Facteurs non modifiables	Situations à risque
Contrôle glycémique PA Tabagisme Dyslipidémie Protéinurie	Durée du diabète Age Prédisposition génétique	Puberté Grossesse Amélioration rapide de la glycémie

Tableau 4. Principaux facteurs de risque de rétinopathie (37)

- La **néphropathie diabétique**, également d'évolution lente et progressive, touche environ 30% des patients diabétiques de type 1 après 20 ans d'évolution et 15% des diabétiques de type 2 (8). Elle représente la première cause d'insuffisance rénale terminale en Europe. On estime que 10% des patients dialysés sont diabétiques. Cette complication est la conséquence d'une augmentation de pression au niveau glomérulaire avec un afflux massif de protéines, entraînant ainsi une altération des glomérules rénaux par excès de filtration (hyperfiltration glomérulaire). En résulte une protéinurie détectable à la bandelette urinaire (la microalbuminurie étant le signe clinique le plus précoce de néphropathie diabétique après 5 ans de diabète), ainsi qu'une hypertension artérielle nécessitant une thérapeutique adaptée, notamment dans la prévention des complications cardiovasculaires (macroangiopathie). Un contrôle satisfaisant de la tension artérielle, un bon équilibre glycémique ainsi qu'un suivi de la protéinurie annuelle permettra au patient diabétique de prévenir au mieux le risque d'apparition de cette complication.

- La **neuropathie diabétique** apparaît chez la majorité des patients après 10-20 ans de diabète et représente probablement la complication la plus courante chez le patient diabétique. Elle est principalement due à une accumulation de produits avancés de la glycation (AGE), à l'origine d'une dégradation des glycoprotéines du système nerveux (SN) et d'un épaississement de la lame basale. A terme, on retrouve une dégénérescence axonale ainsi qu'une démyélinisation progressive, atteignant initialement les membres inférieurs. On distingue trois grands types de neuropathies : (8)
 - Les *polynévrites*, les plus fréquentes (80%), majoritairement représentées par un déficit de la sensibilité profonde (diminution de la perception de la douleur, de la sensibilité thermique et des vibrations), des paresthésies essentiellement nocturnes (fourmillements, engourdissements...), des douleurs de type brûlures ou écrasement, ou encore une perte de la sensibilité tactile périphérique ;
 - Les *mononeuropathies multiples*, avec atteinte des nerfs crâniens oculomoteurs et faciaux, ainsi que des nerfs spinaux, avec des manifestations de type cruralgies ou sciatalgies ;
 - Les *neuropathies végétatives*, touchant différents organes appartenant au système nerveux autonome (SNA) dont : le système digestif (gastroparésie

de type ballonnements, dyspepsie...), l'appareil urogénital (dysfonction érectile, troubles mictionnels, incontinence...), le système cardiovasculaire (risque d'hypotension orthostatique, d'ischémie et d'infarctus du myocarde silencieux...), les glandes sudoripares (hypersudation généralisée)...

2.2. *Macroangiopathies*

La macroangiopathie diabétique renvoie à l'atteinte des artères de gros et moyen calibre de l'organisme de diamètre supérieur à 200 µm, et est caractérisée par deux mécanismes distincts :

- L'**artériosclérose**, définie par une prolifération endothéliale et une dégénérescence de la média des vaisseaux, aboutissant à la médiacalcosé (phénomène de vieillissement accéléré de la paroi artérielle) ;
- L'**athérosclérose**, représentée par une accumulation lipidique au niveau de l'intima, sous forme de plaques d'athérome. Ce phénomène aboutit au rétrécissement de la lumière vasculaire et à la diminution de la perfusion des vaisseaux et organes en aval de l'ischémie. (38)

A terme, les complications de la macroangiopathie diabétique sont essentiellement :

- Les *accidents vasculaires cérébraux* (AVC), plus fréquents chez les patients diabétiques par rapport à la population normale d'un facteur 1,5 à 2, favorisés par une hypertension artérielle (HTA) ;
- L'*ischémie du myocarde*, de manifestation silencieuse du fait de la neuropathie sous-jacente, avec un risque multiplié par 3 par rapport à une personne non diabétique ;
- L'*artériopathie oblitérante des membres inférieurs* (ou AOMI), également silencieuse, avec un risque multiplié par 10 d'obstruction des artères des membres inférieurs en cas de diabète, et un risque majoré de gangrène et d'amputation en cas d'absence de prise en charge adaptée (diagnostic par écho-doppler ou artériographie des membres inférieurs).

Une prise en charge adaptée et de qualité de la pathologie permettra la prévention ou du moins l'apparition retardée de ces complications, ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des

patients, passant notamment par la mise en place d'une thérapeutique appropriée et de règles hygiéno-diététiques strictement suivies et nécessaires à la stabilisation de la pathologie.

3. Le « *Pied diabétique* », un véritable problème de santé publique (8)

La majorité des hospitalisations des sujets diabétiques font suite à une plaie au niveau du pied ou des membres inférieurs, non ou mal prise en charge. Le terme de « pied diabétique » regroupe l'ensemble de pathologies cicatricielles se développant au niveau des pieds du sujet diabétique du fait notamment des complications artérielles (artériopathies) et neurologiques (neuropathies) décrites au cours des paragraphes précédents. Il s'agit généralement d'une plaie découverte de façon fortuite par le patient dont l'absence d'hygiène stricte de ses pieds ne lui permet pas de prévenir de façon optimale l'apparition de ce type d'affection. Les patients diabétiques pratiquant une activité sportive de haut niveau sont généralement sensibilisés à ces risques du fait des traumatismes réguliers engendrés par cette pratique intensive. La prévalence nationale du pied diabétique reste difficile à interpréter du fait du manque important d'études à ce sujet et de l'échappement de nombreux diabétiques ne se sachant pas malades et ne se rendant pas dans les établissements de santé adaptés.

Le magazine spécialisé en pratiques pharmaceutiques qu'est *le Moniteur des Pharmacies*, en donne une définition générale dans son numéro du 9 mai 2009 : « On entend par « pied diabétique » l'ensemble des lésions cutanées et ostéoarticulaires localisées au niveau du pied chez un patient diabétique : mal perforant plantaire, lésions ischémiques aiguës s'accompagnant d'un risque élevé d'amputation... ». (39)

On estime que 5 à 10% des patients diabétiques subiront un jour une amputation, ce taux étant nettement supérieur pour les personnes de plus de 65 ans, généralement polypathologiques. Chaque année dans notre pays, près de 9000 diabétiques sont amputés à la suite d'une plaie mal soignée, dont au moins la moitié auraient pu être évitées notamment chez les patients à « haut risque podologique » (patients souffrant d'artérite des membres inférieurs, sportifs de haut niveau, militaires ou encore personnes à mobilité réduite ou souffrant d'obésité sévère).

Les principaux facteurs mis en évidence dans l'apparition de ces plaies sont majoritairement inhérents à la pathologie diabétique elle-même :

- La **neuropathie diabétique**, à l'origine d'une perte de sensibilité au niveau des extrémités et donc de l'absence de douleur en cas de plaie cutanée ;
- Les **traumatismes locaux répétés**, notamment en cas de défaut d'hygiène stricte et/ou de port de chaussures inadaptées ;
- L'**artérite des membres inférieurs**, à l'origine d'un rétrécissement de la lumière vasculaire (voire d'une ischémie (sub)totale), pouvant aboutir à une absence de perfusion de la partie distale des membres inférieurs et donc un risque accru de nécrose et de gangrène de ces derniers.

Le terme « pied diabétique » regroupe ainsi différentes affections, dont la gravité varie en fonction du développement de la plaie à traiter :

- Le « *pied à risque* », présentant plusieurs foyers d'hyperkératose (callosités, cors ou durillons), témoins de frottements excessifs au niveau des zones d'appui ;
- Le *mal perforant plantaire*, conséquence du creusement progressif des cors, durillons ou callosités, avec un risque majoré de surinfection ;
- L'*ulcère neurovasculaire*, lié à l'artérite, présentant également un risque élevé de surinfection ;
- La *gangrène*, trouvant également son origine au niveau vasculaire (artérite) et bien trop souvent à l'origine d'amputations de membres ou de partie de membres chaque année au sein de cette population.

Risque podologique	Affection associée
Grade 0	Absence de neuropathie sensitive ou d'artériopathie
Grade 1	Neuropathie sensitive isolée
Grade 2	Neuropathie et artériopathie installées avec déformation de membres
Grade 3	Antécédents d'ulcération et/ou d'amputation

Tableau 5. Risque podologique associé au pied diabétique (37)

Un test global de réalisation simple et standardisée permet le diagnostic de pied diabétique à tendance neuropathique, appelé test au monofilament. Ce test consiste en l'application d'un stylo muni d'un fil rigide de nylon au niveau des principales zones d'appui du pied (têtes des métatarsiens, styloïde du 5^e métatarsien, talon). La pression du stylo s'exerce jusqu'à pliure du fil et le résultat est coté en fonction du nombre d'applications détectées par le patient. (37)

Le dépistage du pied diabétique chez le patient sensibilisé permettra une diminution du nombre d'hospitalisations dues à cette complication, avec notamment un nombre d'amputations traumatisantes réalisées chaque année revu à la baisse dans cette population en France.

Ainsi, l'éducation thérapeutique et hygiénique du patient diabétique est essentielle dans la prise en charge de sa pathologie et principalement dans la prévention de ces complications. Il devra donc être rappelé à chaque patient diabétique l'importance du respect des gestes visant à maintenir sa qualité de vie tels que : (39)

- L'inspection régulière de ses pieds avec une hygiène rigoureuse au savon doux et un séchage soigneux de ces derniers ;
- L'éviction de tout risque de traumatismes évitables par le port de chaussures adaptées, notamment en cas de pratique sportive régulière et intensive ;
- Un soin rigoureux des pieds en cas d'apparition d'hyperkératose ou de fissures par l'utilisation de crèmes adaptées (crèmes émoullientes à l'urée) ;
- L'éviction de l'emploi de matériels coupant ou tranchant en cas d'apparition de cors ;
- Le recours à un professionnel qualifié en cas de développement d'ongles incarnés (pédicure-podologue) ;
- Le traitement rapide et adapté de toute infection survenue au niveau des membres inférieurs ;
- La réalisation d'orthèses plantaires adaptées, confectionnées sur mesures par un professionnel spécialisé en orthopédie (Code LPP (pointures supérieures à 37) : 2140455 = 14.43€ l'unité, soit 28.86€ remboursés par la SS pour une paire (40)) ;
- Le cas échéant, le port de chaussures thérapeutiques à usage temporaire (CHUT) ou prolongé (CHUP) s'adaptant à tous les types de pieds : l'absence de coutures internes permet l'éviction de toutes contraintes ou excès de frottement au niveau des points d'appui plantaires (Code LPP (CHUT) : 2166740 = 27.51€ l'unité (41) ; code LPP (CHUP) : 2112217 = 71.65€ la paire (42)).

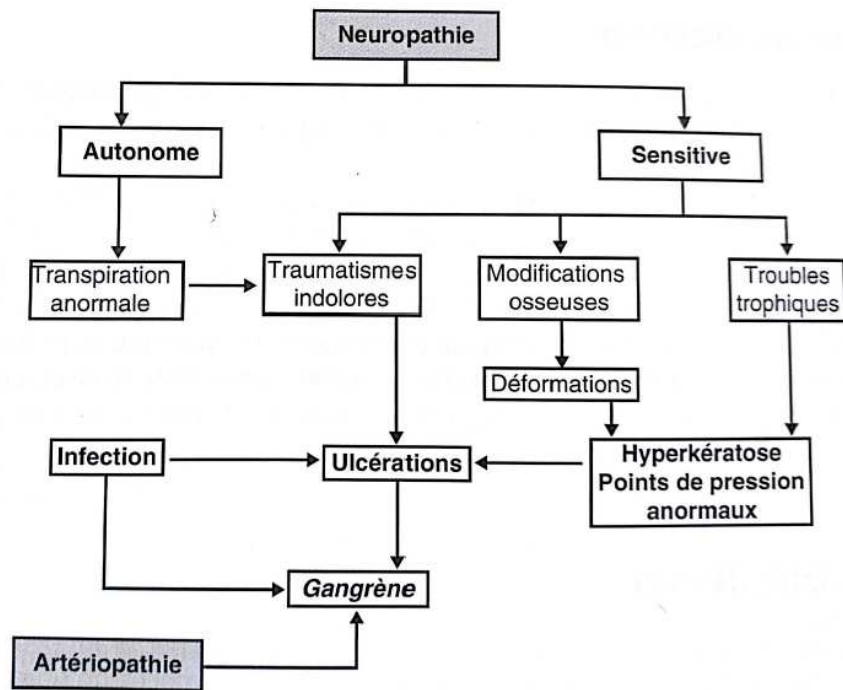


Figure 14. Facteurs favorisant du pied diabétique et du mal perforant plantaire (37)

**Diabète de type 2,
des complications graves à long terme**

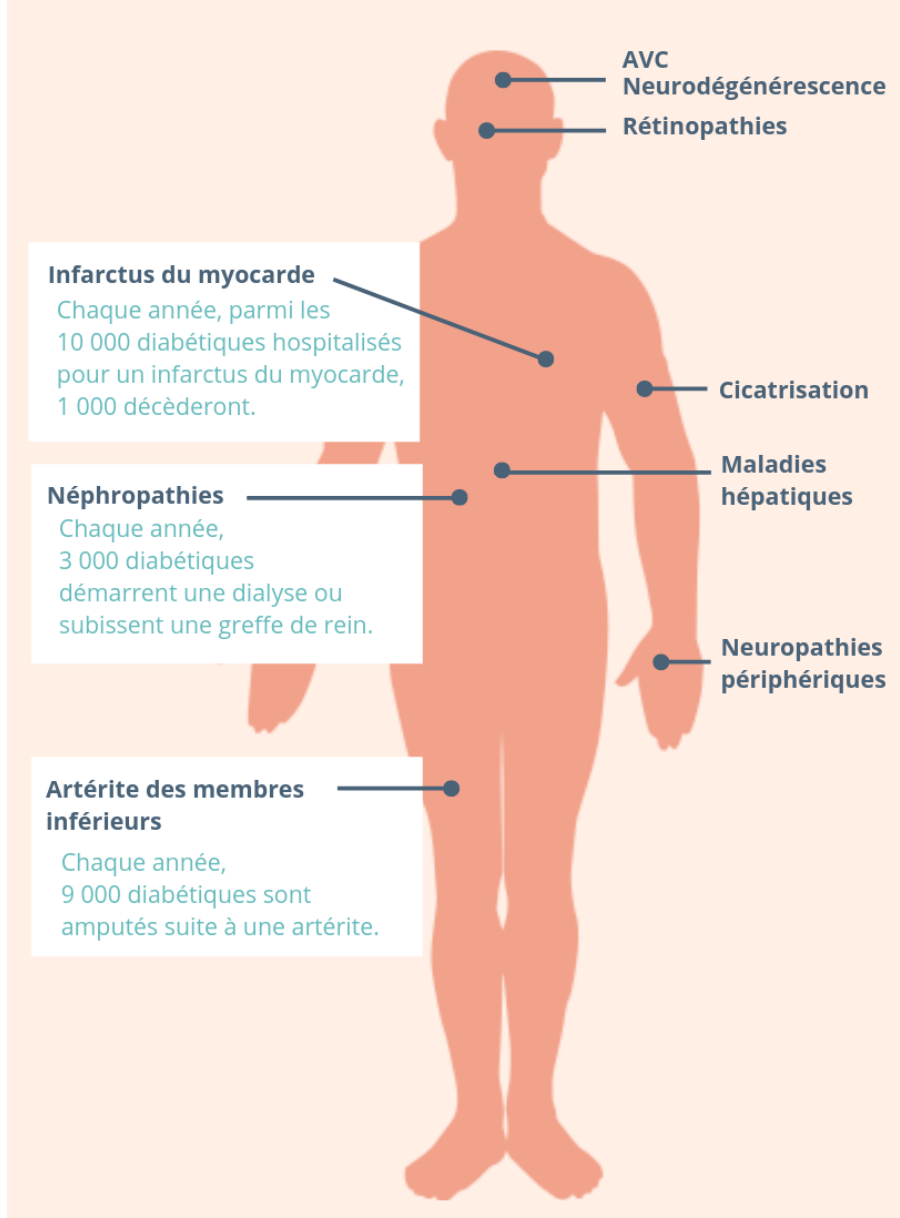


Figure 15. Schéma récapitulatif des complications du diabète (18)

2^{ème} Partie : Une larve de mouche dans le traitement des plaies cutanées

I. Présentation du contexte actuel

L'augmentation croissante des résistances bactériennes aux différents antibiotiques disponibles sur le marché oblige les chercheurs à se tourner vers des méthodes anciennes, voire ancestrales, dans la lutte contre les plaies chroniques surinfectées, notamment chez les patients diabétiques à risque. Parmi ces méthodes, l'utilisation de larves de mouches, ou l'*asticothérapie*, donne des résultats étonnants dans l'amélioration de la cicatrisation et dans certains cas, bien supérieurs par rapport aux méthodes conventionnelles de cicatrisation. Nous allons voir par la suite, après un rappel exhaustif concernant la composition de la peau et le phénomène de cicatrisation, comment l'utilisation de ces larves, dans la prise en charge des plaies chroniques multirésistantes, a-t-elle été découverte et mise au point.

II. La Peau

La peau, ainsi que ses annexes composées principalement des phanères (ongles, poils et cheveux), représente l'organe principal du corps humain tant par sa surface, estimée à environ 2m² chez l'adulte, que par sa participation au poids corporel (environ un tiers du poids total). En tant que barrière contre les différentes agressions présentes dans l'environnement (pollution, microorganismes, rayons du soleil, ...), son intégrité est indispensable au bon fonctionnement du corps humain. Le phénomène de cicatrisation est donc une nécessité vitale afin de garantir la pérennité de l'organisme. Voyons comment est constitué cet organe si important pour notre santé.

1. Exploration histologique du tissu cutané (43)

1.1. L'Épiderme

L'épiderme représente la couche la plus superficielle du tissu cutané et se compose de quatre types de cellules distincts les uns des autres. On dit de l'épiderme qu'il est stratifié, pavimenteux (superposition de plusieurs feuillets cellulaires) et kératinisé. Son épaisseur est de l'ordre du millimètre. De plus, il est à noter l'absence de vascularisation au sein de cet épithélium.

Les *kératinocytes* constituent en très grande majorité l'épiderme (80-90 %) et sont à l'origine des caractéristiques morphologiques de ce dernier. Ils lui assurent une disposition en différentes strates, chacune possédant une fonction spécifique : (44)

- La *couche basale* (stratum basale), la plus profonde, en rapport avec la jonction entre le derme et l'épiderme formant la lame basale. Elle comprend les cellules souches à l'origine du renouvellement cutané, notamment en cas d'effractions de ce dernier. Cette couche n'est constituée que d'une seule travée de cellules de forme cylindrique ;
- La *couche épineuse* (stratum spinosum), dont les kératinocytes paraissent agrémentés d'« épines » au microscope, correspondant aux desmosomes reliant les kératinocytes entre eux et assurant ainsi la cohésion de l'épiderme ;
- La *couche granuleuse* (stratum granulosum), composée de kératinocytes aplatis dont le cytoplasme contient des granules basophiles (appelés grains de kératohyaline et grains lamellés), donnant son nom à cette couche. Les granulations sont à l'origine de la synthèse du *ciment intercellulaire* (élément renforçant la disposition complexe de l'épiderme et essentiellement constitué de lipides), mais aussi de la différenciation des kératinocytes par l'intermédiaire d'une molécule appelée « loricrine » (44) ;
- La *couche cornée* (stratum corneum), en contact direct avec le milieu extérieur dont les kératinocytes, devenus cornéocytes, participent à la formation de la « peau morte » desquamante à la surface de la peau. Ils sont principalement impliqués dans le phénomène de barrière et de protection de l'épithélium cutané notamment grâce au film hydrolipidique semi-perméable (imperméable à l'eau mais perméable aux molécules de petite taille telles que les médicaments à visée

cutanée). Ils apparaissent aplatis et sans noyau, autrement dit « sans vie », au microscope électronique. Enfin, cette couche représente l'étape finale de migration et de différenciation des kératinocytes depuis la lame basale jusqu'à la surface dont la durée moyenne est estimée à environ 4 semaines.

Les autres populations cellulaires retrouvées de façon minoritaire au sein du tissu épidermique (10-20%), mais néanmoins d'importance majeure, sont :

- Les **mélanocytes**, cellules de forme arrondie possédant plusieurs prolongements (appelés dendrites), au contact de la lame basale, dont le rôle principal réside dans la synthèse des différentes mélanines à l'origine de la pigmentation de la peau : la phéomélanine (coloration jaune-rouge) et l'eumélanine (coloration brune-noire). La teinte de la peau est dépendante du taux de présence de ces deux types de mélanines. En effet, une personne de peau noire possède de façon majoritaire des mélanosomes (éléments synthétisant la mélanine) à eumélanine de volume plus important par rapport à une personne de peau blanche, alors que le nombre de mélanocytes reste identique d'un individu à l'autre. Il est à noter le rôle de l'eumélanine dans la protection contre les rayons solaires nocifs pour la santé, contrairement à la phéomélanine.
- Les **cellules de Langerhans** (ou macrophages intraépidermiques), synthétisées au niveau des organes hématopoïétiques - tels que la moelle osseuse ou le thymus - transitent jusqu'à l'épiderme où leurs fonctions de phagocytose et de présentation de l'antigène aux différents lymphocytes ganglionnaires permettra la mise en place de l'immunité de l'organisme face aux différents microorganismes ou antigènes rencontrés dans l'environnement. Ces cellules dendritiques de surface, d'aspect clair au microscope électronique, se situent généralement entre les couches granuleuse et épineuse de l'épiderme. De plus, elles possèdent des granules spécifiques en forme de raquette dénommés « granules de Birbeck ».
- Enfin, les **cellules de Merkel** (ou épithélioïdocytes du tact), dérivant des cellules souches de la couche basale et à l'origine du toucher. Ces cellules, de par leur rôle de mécanorécepteurs, délivrent un message neurosensoriel aux terminaisons nerveuses du tissu cutané en cas d'action sur ce dernier. On les retrouve notamment en quantité notable au niveau des muqueuses telles que les lèvres et les joues, ou encore au niveau de la face interne des mains et des doigts, la face supérieure des pieds...

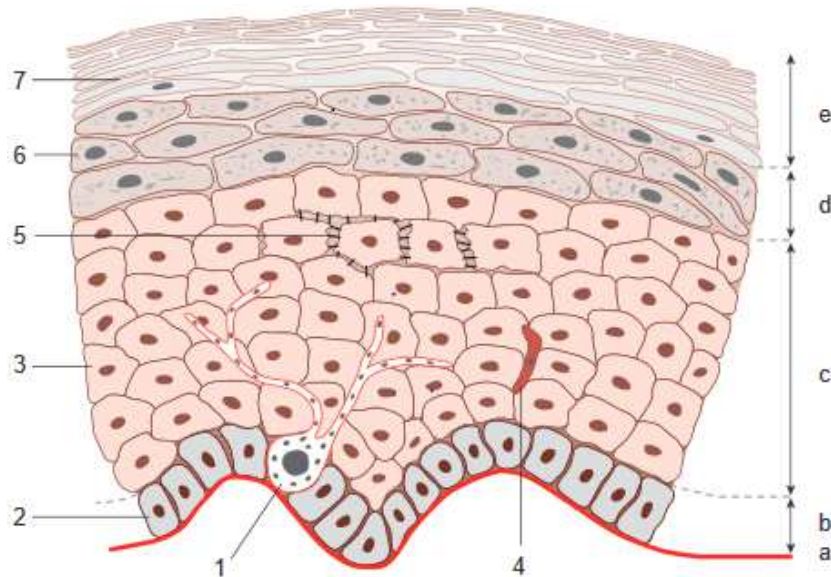


Figure 16. Coupe schématique de l'épiderme (1. Mélanocyte ; 2. Kératinocyte de la lame basale ; 3. Kératinocyte de la couche épineuse ; 4. Cellule de Langerhans ; 5. Desmosomes ; 6. Kératinocyte de la couche granuleuse ; 7. Cornéocyte ; a. Lamelle basale ; b. Couche basale ; c. Couche épineuse ; d. Couche granuleuse ; e. Couche cornée) (45)

1.2. Le Derme (46)

Le derme est séparé de l'épiderme par la jonction dermo-épidermique (JDE), considérée comme une couche à part entière du fait de sa composition et de sa fonction caractéristiques. En effet, cette unité structurale est constituée par la membrane plasmique des différentes cellules de la couche basale de l'épiderme (kératinocytes, mélanocytes...), d'une partie claire au microscope électronique appelée la *lamina lucida*, elle-même supportée par la *lamina densa* riche en collagène et retrouvée dense aux électrons. La particularité de la JDE est la présence de complexes d'ancrage au niveau des kératinocytes basaux de l'épiderme, traversant la lamina densa par l'intermédiaire des hémidesmosomes et des filaments d'ancrage de la lamina lucida. La continuité entre la JDE et le derme est assurée par des fibrilles d'ancrage prenant naissance au niveau de la lamina densa et adhérant aux différentes fibrilles de collagène présentes au niveau de la zone fibrillaire du derme. Cette spécificité est à l'origine de la cohésion du tissu cutané et permet de distinguer la JDE des autres lames basales de l'organisme. (47)

Le derme représente donc la seconde couche du tissu cutané et son épaisseur varie selon sa localisation : elle est maximale au niveau de la plante des pieds ou de la paume des mains (entre 3 et 4 mm) et minimale au niveau des paupières (moins de 1 mm). La population cellulaire

majoritaire du derme sont les fibroblastes, cellules fixes à l'origine de l'organisation structurale de celui-ci et de la synthèse de la matrice extracellulaire (ou substance fondamentale) riche en GAG (ex. l'acide hyaluronique), en eau et en protéoglycanes. Deux parties distinctes constituent le derme : (48)

- le **derme superficiel papillaire**, tissu conjonctif lâche épousant les courbes imposées par les crêtes épidermiques au contact de la JDE, formant ainsi les papilles dermiques. Il est principalement composé de fibrilles de collagène de type 1 et 3, donnant sa résistance au tissu cutané, mais aussi de fibres élastiques (principalement oxytalanes, composées de microfibrilles). Toutes deux sont axées perpendiculairement par rapport à la lame basale. Les fibroblastes y sont majoritairement représentés ainsi que des cellules mobiles d'origine sanguine (mastocytes, macrophages, cellules dendritiques...). Le derme papillaire est séparé du derme profond par la convergence de nombreux vaisseaux sanguins formant un plexus vasculaire ;
- le **derme profond réticulaire**, tissu conjonctif dense et d'épaisseur variable, enrichi en fibroblastes et possédant de nombreuses fibres de collagène (de type 3 principalement) et élastiques (fibres élastiques matures) de gros calibre plus et orientées parallèlement par rapport à la surface cutanée. Sa limite inférieure est déterminée par la conversion d'un tissu fibreux vers un tissu adipeux. On peut noter la présence de nombreuses veinules, artérioles, nerfs sensitifs...

Le derme est la couche hébergeant les différentes annexes du tissu cutané telles que les glandes sudoripares, à l'origine de la sudation excrétée par les pores de la peau, les glandes sébacées synthétisant le sebum érigé vers la surface cutanée via le conduit pilo-sébacé, ainsi que les follicules pileux associés aux muscles arrecteurs du poil. De nombreuses terminaisons nerveuses y sont également regroupées telles que les récepteurs sensitifs de Merkel, les corpuscules de Meissner (essentiels pour le toucher), les corpuscules de Pacini, ou les corpuscules de Raffini (mécanorécepteurs).

Le rôle principal du derme est le maintien de l'hydratation du tissu cutané grâce aux différentes protéines de haut poids moléculaire présentes au sein de ce tissu se gorgeant d'eau et permettant ainsi la conservation d'une bonne tonicité cutanée. Le réseau de collagène et de fibres riches en élastine confèrent au derme une résistance mécanique remarquable. La nutrition de l'épiderme et du derme est largement assurée par les nombreux capillaires sanguins et vaisseaux lymphatiques traversant ce tissu.

1.3. L'Hypoderme (49)

L'hypoderme fait suite au derme sans véritable barrière définie. Il est délimité au niveau de sa partie inférieure par les muscles. Cette couche est principalement constituée de lobules adipeux formant des lobes graisseux séparés par des septa interlobuleux conjonctivo-élastiques comprenant les vaisseaux et nerfs issus du derme. Son épaisseur varie selon sa localisation et le sexe : elle est maximale au niveau des hanches et des cuisses chez la femme (distribution gynoïde) et de l'abdomen chez l'homme (distribution androïde). Sa densité varie également en fonction des habitudes alimentaires, de l'activité physique et du terrain génétique de l'individu. En effet, le tissu adipeux peut représenter jusqu'à 50 % du poids total chez une personne dont l'IMC dépasserait les 35 kg/m² (stade d'obésité morbide) contre 15 à 25 % en absence d'obésité. A noter qu'il est absent au niveau des ongles et quasi inexistant au niveau du front, des paupières, du pavillon de l'oreille et de la face supérieure des mains et des pieds.

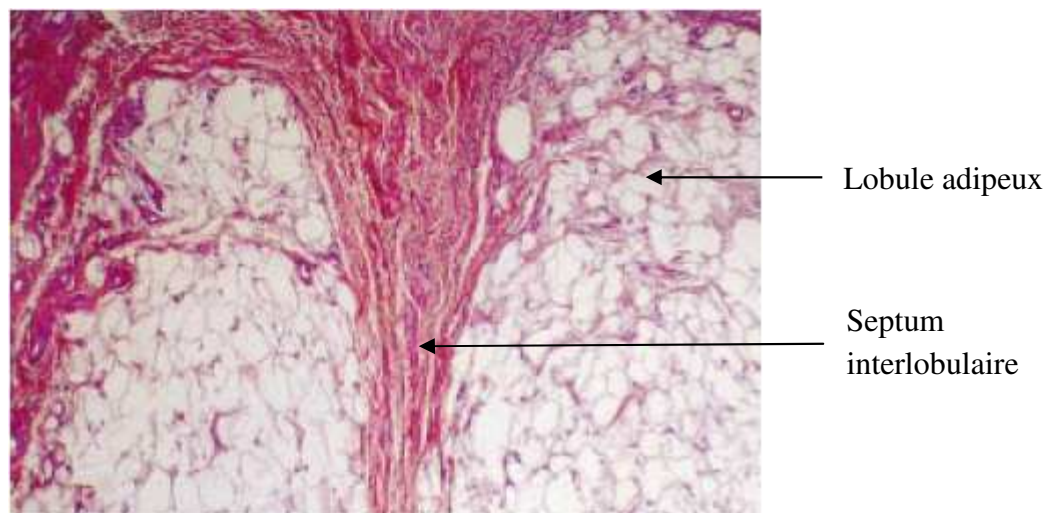


Figure 17. Coupe histologique de l'hypoderme (45)

Ce tissu graisseux est aussi appelé le tissu sous-cutané et représente donc la cible de nombreux principes actifs exogènes injectés par voie SC tels que les analogues de l'insuline, les analogues du GLP-1, ou d'autres composés comme les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) indiqués dans la prévention ou le traitement du risque thromboembolique veineux.

L'hypoderme est ainsi majoritairement constitué d'adipocytes, cellules riches en triglycérides. Ces derniers représentent la source énergétique de réserve de l'organisme (lipogénèse) et sont

utilisés au cours, par exemple, d'un exercice physique intense grâce au phénomène de lipolyse du tissu adipeux. Les AG libérés dans la circulation systémique à partir du tissu adipeux se retrouvent disponibles afin d'alimenter les muscles en calories.

Le tissu sous-cutané fait partie d'un sous-type de tissu appelé tissu adipeux blanc. Il est ainsi formé d'adipocytes blanc, cellules à l'origine du stockage de l'énergie chez les mammifères. Par ailleurs, le tissu adipeux brun participe à la thermorégulation de l'organisme du fait de sa richesse en mitochondries. Environ 90 % du volume des adipocytes du tissu adipeux blanc sont occupés par une gouttelette lipidique unique constituée de triglycérides de réserve. Le cytoplasme et le noyau se retrouvent ainsi plaqués contre la membrane plasmique de la cellule au niveau d'un même pôle.

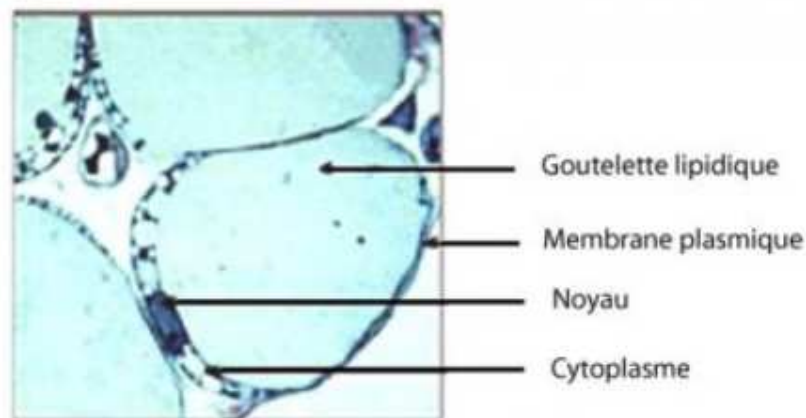


Figure 18. Morphologie d'un adipocyte du tissu adipeux blanc (49)

Au-delà de la fonction principale de mise en réserve de l'hypoderme (fonction métabolique), ce tissu joue également un rôle esthétique puisqu'il est à l'origine de la morphologie attribuée au corps humain (fonction plastique). Son importance est également reconnue dans la protection de l'organisme en cas de chocs (fonction mécanique) ou encore dans le maintien de la température corporelle (thermorégulation).

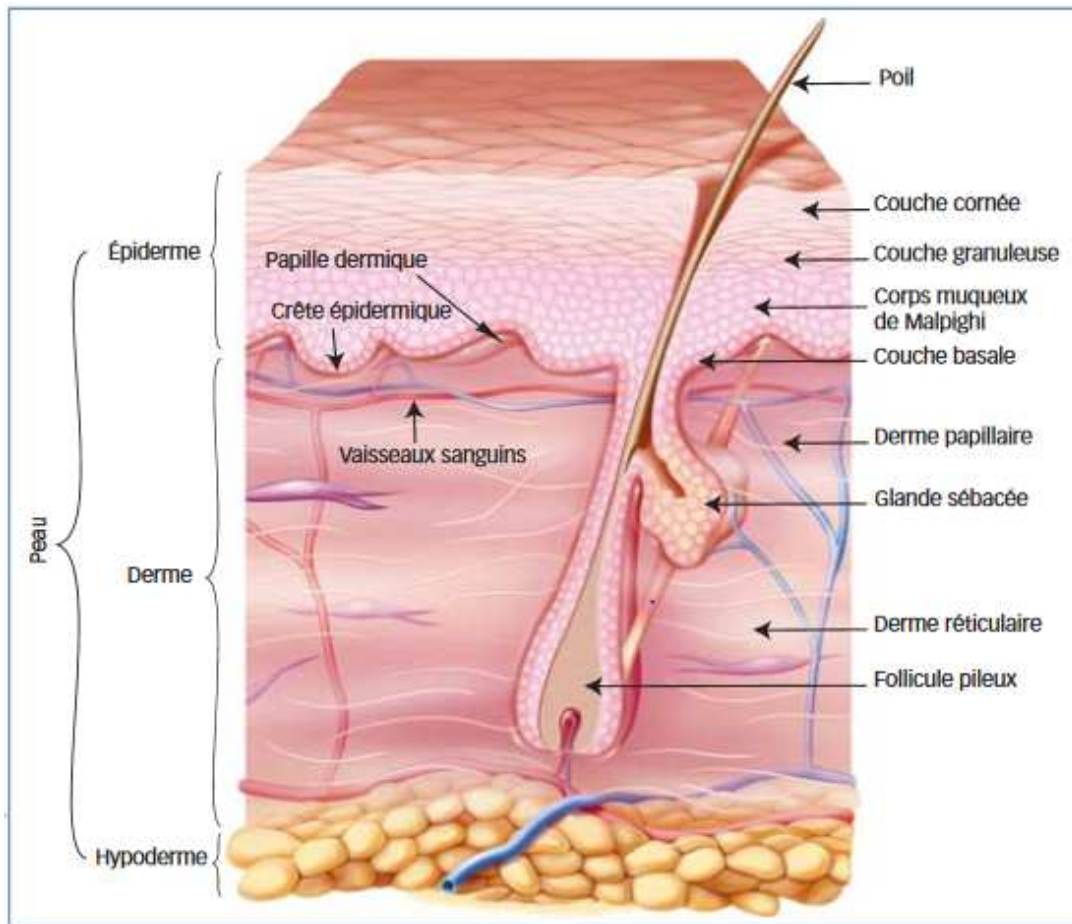


Figure 19. Coupe histologique générale du tissu cutané (50)

1.4. Vascularisation et Innervation de la peau

Nous avons vu à travers la description des différentes couches de la peau que les réseaux vasculaire et nerveux de ce revêtement étaient remarquablement développés et ce à partir de la JDE (l'épiderme étant dépourvu de vaisseaux mais possédant des cellules terminales nerveuses (cf. 1.1.1)).

1.4.1. Vascularisation (45)

Cette richesse vasculaire est essentielle pour assurer une oxygénation et une alimentation suffisantes des différentes couches cutanées. Les artères apportant l'oxygène proviennent des gros troncs artériels de l'organisme et parviennent jusqu'au derme en traversant les différents tissus se trouvant sur leur chemin. Les artères sous-cutanées en profondeur de l'hypoderme érigent des collatérales cheminant le long des septa interlobulaires et viennent s'anastomoser aux artères de la jonction entre le derme et l'hypoderme à l'origine du plexus du derme profond. A partir de ce plexus, de nouvelles artérioles naissent et parcourent le derme afin de former un nouveau réseau artériel faisant office de frontière entre le derme papillaire et le derme réticulaire. Les papilles dermiques sont alimentées grâce aux capillaires dérivant du plexus dermique superficiel prenant la forme d'anses (anses capillaires).

Au point de vue histologique, les artères du tissu cutané sont constituées de trois couches que sont : (51)

- L'*Intima*, en contact avec la lumière vasculaire et composée de cellules endothéliales ainsi que d'une couche élastique limitante interne ;
- La *Média*, représentant la couche musculaire du vaisseau ;
- L'*Adventice*, la plus externe, faite de tissu conjonctif.

A noter que les artères des parties hautes du derme (derme papillaire) possèdent une média plus fine par rapport au reste du tissu. Cette dernière est seulement constituée d'une couche unique intermittente de cellules musculaires lisses.

Le débit sanguin du tissu cutané est sous la dépendance d'une formation neurovasculaire localisée au niveau du derme réticulaire appelée *glomus de Masson*. Ces derniers modulent le flux sanguin cutané par l'intermédiaire des « shunts artérioveineux » du derme (52), jouant un rôle prépondérant dans la mise en place de mécanismes physiologiques tels que la

thermorégulation corporelle, le contrôle de la tension artérielle, ou encore dans la distribution préférentiellement centrale des apports sanguins lors de la pratique d'exercices physiques grâce aux phénomènes de vasoconstriction et vasodilatation cutanées.

L'organisation des réseaux veineux et lymphatiques du tissu cutané est comparable voire identique au circuit artériel. Contrairement aux artères, les veines cutanées ne possèdent pas de couche élastique limitante, permettant de les distinguer. De plus, les vaisseaux lymphatiques ne sont constitués que d'une couche endothéliale unique, agrémentée de quelques cellules musculaires lisses et ne sont visibles que sous forme dilatée. Il est à rappeler que l'épiderme ne possède pas de vascularisation.

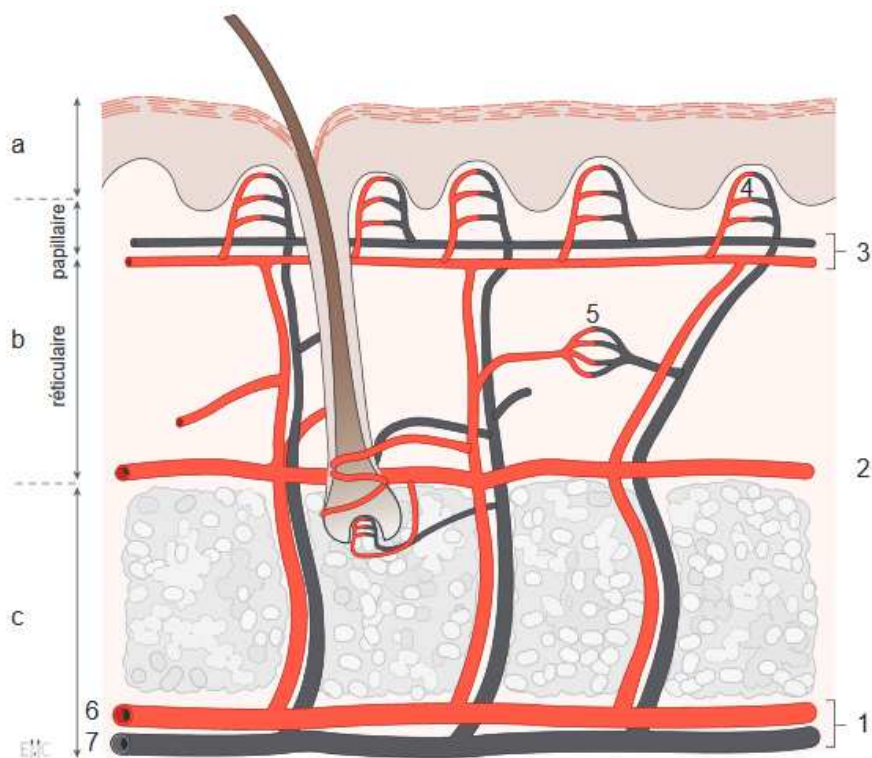


Figure 20. Vascularisation cutanée (a.Épiderme ; b.Derme ; c.Hypoderme ; 1.Vaisseaux sous-cutanés ; 2.Plexus vasculaire du derme profond ; 3.Plexus vasculaire du derme superficiel ; 4.Anse vasculaire papillaire ; 5.Glomus de Masson ; 6.Artère sous-cutanée ; 7.Veine sous-cutanée) (45)

1.4.2. Innervation (53)

L'établissement d'un système nerveux complexe au sein du tissu cutané est essentiel à la mise en place de la sensibilité tactile. Néanmoins, il est nécessaire de distinguer les fibres sensibles (« innervation centripète ») des fibres végétatives (« innervation centrifuge »), constituant ensemble le réseau nerveux de la peau. Ces différents circuits sont issus de neurones dont les corps cellulaires se situent au niveau des ganglions de la moelle épinière (50). La richesse en fibres nerveuses est dépendante de la région du corps : elle est maximale au niveau des muqueuses, du visage ou de la face interne des mains (paume des mains et pulpe des doigts) et des pieds (plante des pieds et pulpe des orteils). De plus, ces dernières sont soit isolées au sein du tissu cutané, soit contenues dans diverses structures sensorielles appelées corpuscules du tact (dans ce cas les fibres nerveuses sont dites encapsulées).

Plusieurs variétés de fibres nerveuses existent et sont regroupées en fonction de leur vitesse de conduction de l'influx nerveux. Il existe ainsi :

- Les fibres A β , possédant la vitesse de conduction la plus élevée du système nerveux estimée entre 15 et 100 m/s et de diamètre maximal de 4 à 22 μm ;
- Les fibres A δ , avec une vitesse de conduction intermédiaire entre 3 et 15 m/s et un diamètre allant de 2 à 5 μm ;
- Enfin, les fibres C, les plus lentes du fait de l'absence de myéline (ou amyélinisées) avec une vitesse de conduction estimée de seulement 1 à 2 m/s et un diamètre de l'ordre du micron.

Voyons ensemble les différentes organisations sensorielles de la peau glabre, celle-ci étant réduite à la paume des mains, la plante des pieds, les lèvres, les petites lèvres, la face interne des grandes lèvres et la partie distale du pénis :

- Les complexes de Merkel, matérialisés principalement par les cellules de Merkel de la partie profonde de l'épiderme, et retrouvés essentiellement au niveau des lèvres, de la plante des pieds, de la paume des mains et des parties génitales. Ils sont constitués de mécanorécepteurs à seuil d'activation bas et sont associés à des fibres nerveuses de type A β . Ils sont à l'origine de la détermination de l'aspect et de la forme des objets ;
- Les corpuscules de Meissner, localisés au sein du derme papillaire des zones de friction que sont les faces internes des mains et des pieds (paume des mains, pulpe des doigts et des orteils, plante des pieds), également associés aux fibres A β . Leur richesse en

mécanorécepteurs d'adaptation rapide est à l'origine de la détection des objets, ainsi que de leur préhension ;

- Les corpuscules de Pacini, de forme concentrique, sont les plus volumineux des corpuscules sensoriels (1 à 2 mm) et sont retrouvés au sein du derme réticulaire des doigts, du pénis et du clitoris. Leur localisation ne leur confère qu'un rôle dans la perception des pressions et vibrations exercées à la surface de la peau par l'intermédiaire de mécanorécepteurs d'adaptation courte et associés aux fibres A β ;
- Les corpuscules de Ruffini, les plus importants en nombre au sein du tissu cutané, sont définis comme des « artéfacts d'enroulements de fibres nerveuses » (52). Ils sont localisés au sein du derme profond réticulaire et composés de mécanorécepteurs d'adaptation lente dont la sensibilité se limite à l'étirement cutané, à l'origine de la détection des membres dans l'espace. L'influx nerveux est transmis au système nerveux central par des fibres nerveuses de type A β émergeant de la capsule conjonctive entourant le corpuscule.

A coté de ces corpuscules du tact, les fibres nerveuses libres de type A δ et C traversent l'épithélium cutané et érigent des terminaisons au niveau de l'épiderme le long des kératinocytes des couches basale, épineuse et granuleuse. Leur démyélinisation se produit lors du passage de la membrane basale de l'épiderme. Elles représentent les récepteurs thermiques (thermorécepteurs) et douloureux (ou nocicepteurs) polymodaux du tissu cutané.

A l'inverse, le système nerveux d'une peau poilue diffère de celui de la peau glabre du fait, premièrement, de l'absence de corpuscules sensoriels. Celui-ci est principalement localisé au niveau de la base des follicules pilosébacés, caractérisé par le regroupement de nombreux mécanorécepteurs à seuil d'activation bas. On y retrouve, comme pour la peau glabre, des cellules de Merkel formant un « dôme tactile » autour du follicule, ainsi que des fibres nerveuses libres (fig. 21). Par ailleurs, parmi ces dernières, une variété de fibres C appelées fibres C tactiles véhiculent un message tactile à l'origine de l'inhibition du message nociceptif lors, par exemple, d'un choc ou d'un traumatisme cutané. Ce processus antalgique vient s'ajouter à l'influx tactile transmis par les fibres A β après frottement cutané, aussi bien pour la peau poilue que la peau glabre, et à l'origine du soulagement de la douleur ressentie. Ce mécanisme physiologique, du à une vitesse de transduction supérieure du message nerveux tactile jusqu'au cerveau par rapport au message douloureux et inhibant ainsi ce dernier, est appelé le « gate control ». Il fait l'objet d'une pratique courante en médecine de ville ou hospitalière dans le soulagement des douleurs

chroniques ou aiguës en centre spécialisés par l'emploi d'appareil de stimulation électrique transcutanée (ou TENS), ou par certains praticiens comme les acupuncteurs. (54)

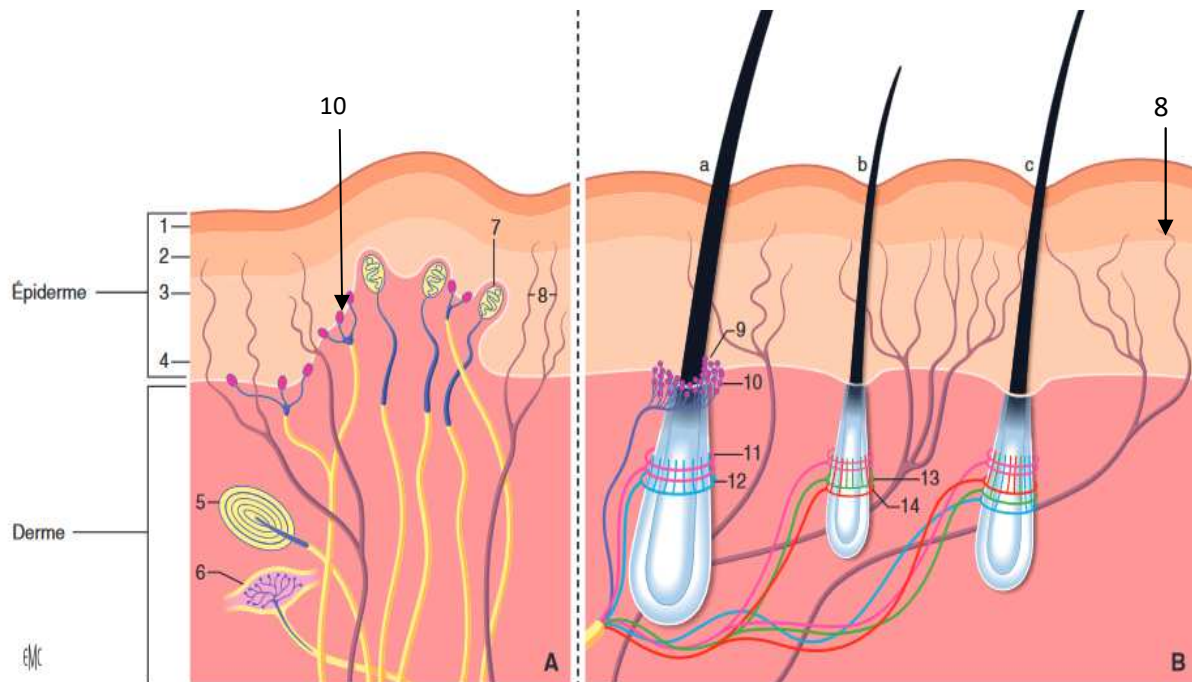


Figure 21. Innervation sensitive de la peau glabre (A) et de la peau poilue (B) (1.Couche cornée ; 2.Couche granuleuse ; 3.Couche épineuse ; 4.Couche basale ; 5.Corpuscule de Pacini ; 6.Corpuscule de Ruffini ; 7.Corpuscule de Meissner ; 8.Fibres nerveuses libres ; 9.Dôme tactile ; 10.Cellules de Merkel ; 11.Terminaisons nerveuses circonférentielles ; 12.Fibres nerveuses A β ; 13.Fibres nerveuses A δ ; 14.Fibres nerveuses C) (53)

Le réseau nerveux végétatif (ou autonome) amyélinisé et destiné aux annexes de la peau telles que les glandes sudoripares, les muscles piloarrecteurs, ou encore les vaisseaux sanguins, est issu de ganglions paravertébraux d'origine sympathique. Son contrôle est ainsi soumis à des neurones postganglionnaires de type adrénérergique ou cholinergique. Les neurotransmetteurs impliqués dans l'activation des voies autonomes sympathiques cutanées sont donc la noradrénaline (NA) et l'acétylcholine (ACh).

Ce système nerveux échappant au contrôle volontaire de son hôte est à l'origine de l'augmentation ou diminution des sécrétions sudorales, de la vasodilatation cutanée ou encore de la contraction des muscles arrecteurs, mécanismes essentiels à la régulation de la température corporelle (ou thermorégulation). A noter, l'absence d'innervation autonome des glandes sébacées cutanées, soumises à un contrôle seulement hormonal.

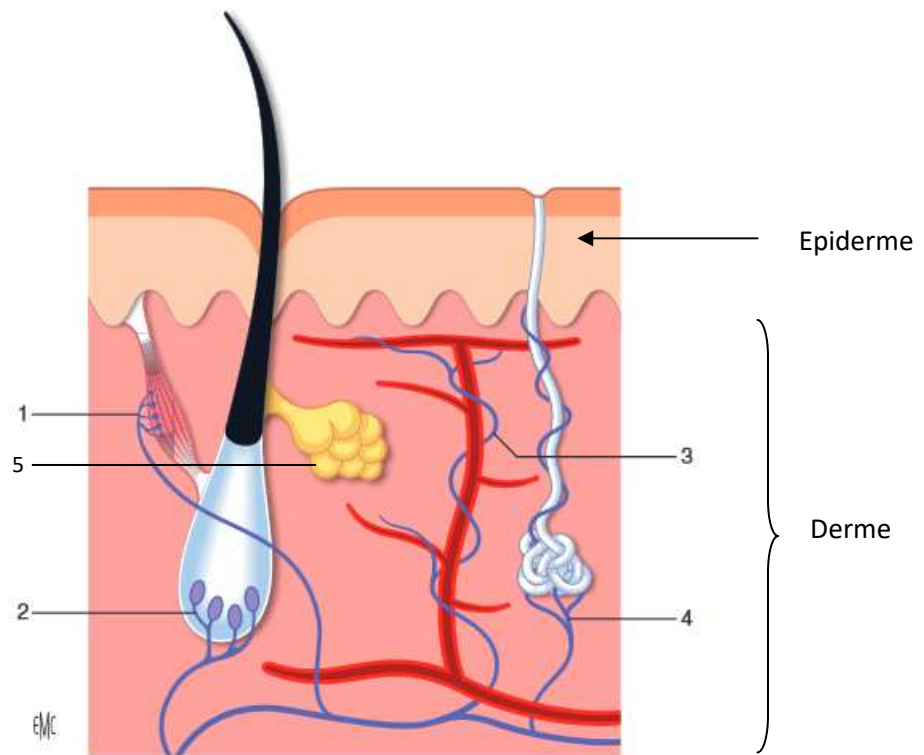


Figure 22. Innervation végétative de la peau (1.Fibre nerveuse du muscle arrecteur du poil ; 2.Fibre nerveuse périfolliculaire ; 3.Fibre nerveuse périvasculaire ; 4.Fibre nerveuse d'une glande sudoripare ; 5.Glande sébacée) (53)

2. La Cicatrisation cutanée (55,56)

Le phénomène de cicatrisation de la peau est un mécanisme physiologique chez les mammifères rendu possible grâce à un apport en éléments nutritifs et en protéines essentiel à la reconstitution du tissu cutané lésé selon son organisation initiale. Nous allons étudier ensemble les différentes étapes de la cicatrisation d'une plaie à la suite d'un évènement traumatisant amenant à la rupture de la continuité de l'épithélium cutané (plaie aiguë) ou dans la cadre d'une plaie chronique résistante (ulcération, escarres, infection, diabète, âge...).

2.1. Phase Vasculo-Détersivo-Inflammatoire

La phase vasculo-détersivo-inflammatoire représente l'étape initiale de la cicatrisation cutanée. Elle est à l'origine de la composante inflammatoire siégeant au niveau de la plaie, accompagnée de la formation d'un caillot sanguin grâce au phénomène de coagulation vasculaire. En effet, à la suite d'une plaie cutanée aiguë exposant la partie sous-endothéliale au milieu extérieur, l'agrégation des plaquettes circulantes permet la formation d'un thrombus mettant fin à l'hémorragie provoquée par le traumatisme.

Cette étape d'adhésion et d'agrégation plaquettaire correspond à l'hémostase primaire. La formation d'un « réseau de fibrine » (52) à partir des éléments libérés par les granules plaquettaires (lysosomes, fibronectine, PF-4...) et des protéines issues de l'extravasation vasculaire telles que le fibrinogène, la thrombine ou le facteur Willebrand, constitue l'étape finale de la coagulation (hémostase secondaire). La vasodilatation réactionnelle due à la lésion tissulaire est à l'origine de la migration des médiateurs de l'inflammation, tel un véritable « orage », depuis la circulation systémique jusqu'à la plaie.

On retrouve ainsi les symptômes caractéristiques, et classiquement retrouvés, d'un syndrome inflammatoire que sont :

- Une douleur au niveau du site,
- Une rougeur,
- De la chaleur,
- Un œdème.

L'étape inflammatoire succédant à l'étape vasculaire met en jeu de nombreux acteurs de l'inflammation dont les principaux représentants sont les cytokines, telles que : (55)

- Le *platelet derived growth factor* (ou PDGF), à l'origine de la migration et de la prolifération des fibroblastes, des neutrophiles et des monocytes ainsi que de la synthèse du collagène ;
- Le *basic fibroblast growth factor* (ou bFGF ou encore FGF2), responsable de la synthèse des nouveaux vaisseaux (ou angiogenèse) et du phénomène d'épidermisation ;
- le *transforming growth factor α* et *β* (ou TGF α , β), jouant un rôle prépondérant dans la prolifération des fibroblastes de la matrice extracellulaire et des cellules de l'endothélium vasculaire ;
- ou encore, le *vascular endothelial growth factor* (ou VEGF), essentiel au phénomène d'angiogenèse.

Ces molécules sont essentiellement synthétisées par les plaquettes et participent ainsi à la migration des polynucléaires neutrophiles et des monocytes vers le tissu endommagé. Ces derniers sont activés en macrophages lors du franchissement de la paroi endothéliale des vaisseaux circulants. Ils constituent ensemble des acteurs essentiels de la lutte contre les agents infectieux et réalisent une détersion naturelle de la plaie. La prolifération des fibroblastes et des kératinocytes, nécessaires au remodelage cutané, est également fonction des cytokines libérées par les polynucléaires neutrophiles et les macrophages en présence.

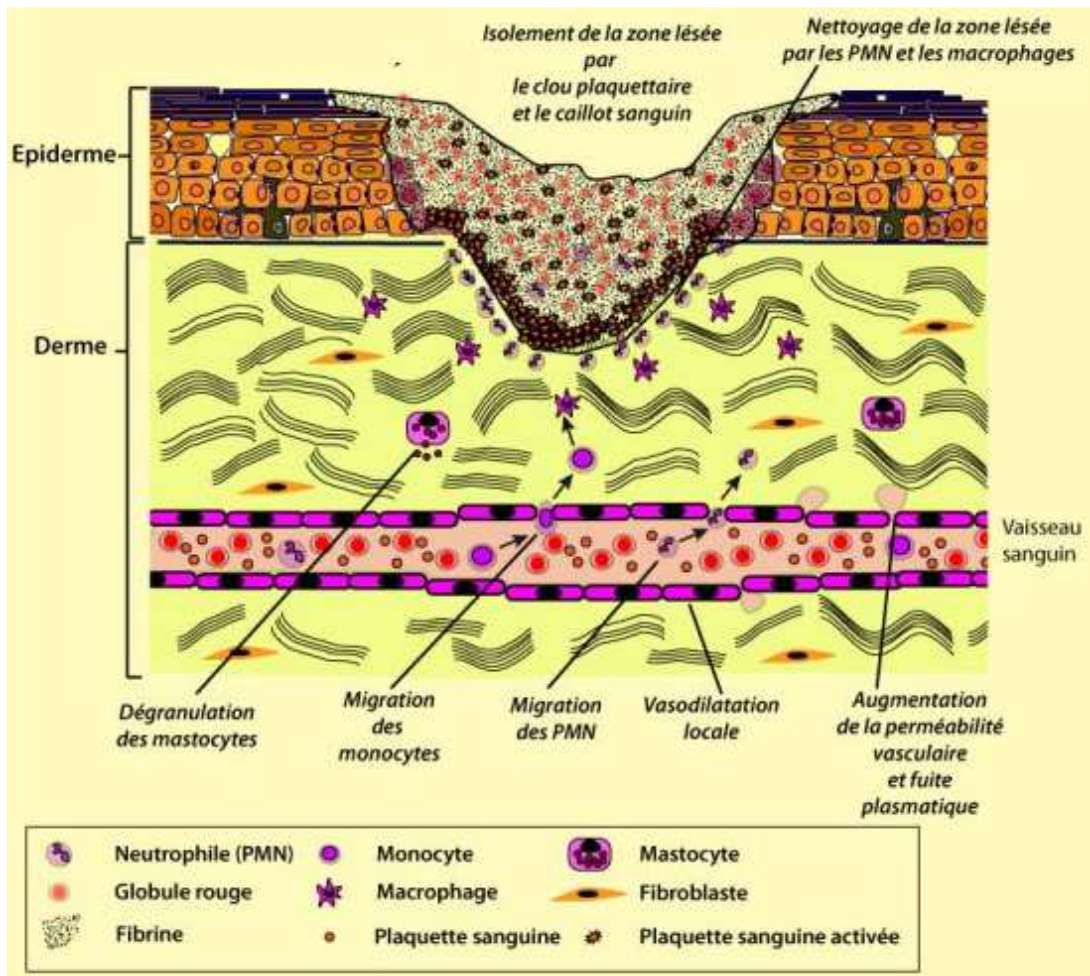


Figure 23. Phase vasculaire et inflammatoire de la cicatrisation (57)

2.2. Phase de Prolifération (ou de bourgeonnement)

La phase de réparation du tissu cutané débute par la formation d'un tissu de soutien appelé « tissu de granulation ». La migration des fibroblastes à partir de la circulation systémique, la synthèse des nouveaux vaisseaux, ainsi que de la formation de la matrice extracellulaire (MEC) constituent les principaux événements de cette phase. Les cytokines citées précédemment jouent un rôle fondamental dans le bon déroulement de cette étape charnière dont la durée est estimée à environ deux semaines.

La MEC, servant de support au développement du nouvel épithélium cutané, est constituée entre autre de collagène et de macromolécules telles que l'acide hyaluronique et l'héparane sulfate. Elle est à l'origine de la fixation des fibroblastes sur la plaie ainsi que leur prolifération grâce

aux différents éléments qui la constituent. Le remodelage physiologique du tissu lésé est dépendant de la formation de nouveaux vaisseaux au sein de la MEC enrichie en cytokines proangiogéniques (essentiellement le VEGF et le TGF β).

L'association des phénomènes de dégradation de la matrice et de prolifération des nouveaux capillaires au sein de la plaie permet la formation d'un bourgeon à l'aspect granuleux environ cinq jours après la lésion.

La phase de prolifération s'achève par une étape de dégradation progressive des capillaires du tissu de granulation et un accroissement de la synthèse de collagène à l'origine de la cicatrice future. De plus, un rapprochement des berges de la plaie par contraction est initié et rendu possible grâce à la différenciation de certains fibroblastes en myofibroblastes possédant des capacités contractiles et entraînant les tissus avoisinants vers le centre de la plaie.



Figure 24. Ulcère veineux lors des phases de détersion (A) et de bourgeonnement (B) (58)

2.3. Phase d'Épithélialisation (ou d'Épidermisation)

La contraction des berges de la plaie engageant la phase d'épithélialisation est associée à la migration centripète de cellules épithéliales à partir de ces dernières. Leur multiplication et leur différenciation en cellules épidermiques permet la formation d'un épiderme sain soutenu par une JDE nouvellement synthétisée. Cette différenciation se réalise du fait de la présence au sein de la plaie de fibroblastes. L'accroissement du nombre de kératinocytes (constituant principal de l'épiderme chez l'Homme) ainsi que leur migration vers le centre de la plaie est facilitée par l'orientation des fibres de collagène et l'émission de pseudopodes, favorisant ainsi la fermeture de la plaie sous forme de monocouche. Ils se multiplient ensuite et se différencient pour donner son aspect définitif à l'épiderme. Cette étape est largement identifiable du fait du développement spécifique d'une bordure de couleur bleu-rose au niveau des berges de la plaie, témoin d'une activité cellulaire importante.

Les principaux facteurs de croissance impliqués dans la phase d'épidermisation et synthétisés par les fibroblastes sont le *keratinocyte growth factor* (ou KGF), appartenant à la famille de l'EGF (*epidermal growth factor*) ainsi que les TGF α et β .



Figure 25. Plaie en phase d'épidermisation (59)

2.4. Phase de Remodelage

L'étape de contraction et donc de fermeture de la plaie s'achève environ 21 jours après l'avènement de la lésion traumatique. La cicatrice qui en résulte, d'aspect rouge et en relief, est fortement enrichie en collagène mais ne possède à ce stade que 15% des fonctions élastiques normales de la peau (la couleur de la cicatrice étant due à une absence de mélanocytes). Son évolution est dépendante du remodelage de la MEC, passant par différentes phases : d'abord inflammatoire et proliférative d'une durée générale de deux mois, s'en suit une phase de régression pendant plusieurs mois voire années et caractérisée par l'apoptose des fibroblastes du tissu de granulation et l'enrichissement en fibres de collagène et en vaisseaux. L'activité importante relevée au sein de la cicatrice au cours du remodelage est due à la présence d'enzymes de dégradation (collagénases, gélatinases ou autres métalloprotéases (MMP)) ainsi que de leurs inhibiteurs (les TIMPs), à l'origine d'une alternance entre les phénomènes de synthèse et de lyse du collagène. A noter l'appauvrissement en fibronectine et en acide hyaluronique, préalablement essentielles à la migration et prolifération cellulaire, au profit des molécules de collagène, des fibres élastiques et autres GAG.

La résistance à l'étirement de la cicatrice atteint ses capacités maximales plusieurs années après la fermeture de la plaie (généralement entre 1 et 4 ans). Il est néanmoins à garder à l'esprit que la peau cicatricielle ne retrouvera jamais ses facultés initiales (estimées à environ 80-90%) du fait d'un déficit effectif en élastine et d'une moins bonne organisation de la MEC par rapport à la peau normale. Enfin, l'aplanissement de la cicatrice observé au cours du temps est consécutif à la diminution de l'inflammation et donc à la stabilisation de cette dernière.

En conclusion, il est nécessaire de comprendre l'interaction entre les différentes phases de la cicatrisation d'une plaie. En effet, celles-ci ne se succèdent pas mais sont davantage corrélées les unes par rapport aux autres selon une certaine « chronologie » (52). Les phases vasculaire et inflammatoire débutent quasi instantanément à la suite du traumatisme pour ensuite persister entre une semaine et 15 jours. La phase proliférative démarre quelques heures après la lésion et l'épidermisation est initiée environ 24 heures après. Ces deux dernières étapes durent généralement 15 jours mais peuvent dépasser ce délai en fonction de la localisation ou de la profondeur de la plaie (les tissus les moins vascularisés comme les zones tendineuses ou les faces internes des jambes cicatrisent plus lentement).

2.5. Cicatrisation pathologique d'une plaie

Les différentes anomalies de cicatrisation retrouvées au sein de la population générale ont des causes diverses et variées, dépendant principalement de la localisation et de la profondeur de la plaie. Ces deux derniers paramètres constituent par ailleurs les principaux facteurs intrinsèques de toute plaie. Néanmoins, la majorité des déficits de la cicatrisation sont fonction du patient lui-même : les personnes possédant un terrain préalablement fragilisé ont un risque bien plus important de développer une cicatrice pathologique par rapport à la population « normale ». D'autant qu'il faut ajouter aux difficultés psychologiques posées par l'inesthétisme de ce type de cicatrice, les problèmes fonctionnels qu'elles peuvent instaurer (perte de mobilité articulaire). Les principaux facteurs extrinsèques identifiés sont : (52)

- *L'âge* : le processus de cicatrisation ralentit globalement avec l'âge et la diminution physiologique de l'immunité entretient les anomalies de cicatrisation ;
- *L'état général* : une altération de l'état général (AEG) due, par exemple, à une carence alimentaire peut entraîner des cicatrices pathologiques expliquées par un déficit en macro (protides, glucides, lipides) et micronutriments (majoritairement les vitamines C et K) essentiels à la coagulation et à la synthèse cellulaire cutanée. D'autres causes d'AEG existent également telles qu'un stress excessif, une maladie infectieuse, un tabagisme excessif, un cancer... ;
- *Les antécédents pathologiques* : il est largement reconnu que des pathologies à l'origine d'un déficit de la circulation sanguine systémique et ainsi d'une hypoxie des tissus telles que le diabète ou l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs participent largement à la cicatrisation pathologique. Une plaie ne cicatrisant pas ou récidivant peut être révélatrice d'un cancer cutané (diagnostic différentiel) ;
- *La prédisposition génétique* : quelques affections génétiques caractérisées par des défauts du tissu conjonctif telles que les syndromes d'Elhers-Danlos (défini comme un ensemble de maladies présentant une anomalie du tissu conjonctif) ou de Marfan (maladie génétique des tissus conjonctifs à transmission autosomique dominante caractérisée par des manifestations diverses cardiovasculaires, musculo-squelettiques...) sont à l'origine d'un retard de cicatrisation des plaies cutanées.

A côté de cela, les déficits de cicatrisation iatrogènes (« induits par le médecin ») ne sont pas à sous-estimer. En effet, de nombreux médicaments, qu'ils soient à visée topique (comme les

dermocorticoïdes ou les antiseptiques) ou systémique, sont régulièrement la cause de retard de cicatrisation. Ce sont particulièrement : (52)

- Les glucocorticoïdes (ou AIS), dérivés de la cortisone naturellement synthétisée par notre organisme, impliquant une altération de la cicatrisation par diminution de l'inflammation locale et de l'agrégation des plaquettes à l'origine du clou plaquettaire initiant la phase vasculaire. De plus, les corticostéroïdes provoquent des troubles de la trophicité cutanée favorisant ainsi l'apparition d'anomalies de formation du tissu de granulation et d'épidermisation ;
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (ou AINS), dont le mécanisme d'action entraîne l'inhibition des phases inflammatoire et vasculaire par arrêt de la synthèse des prostaglandines proinflammatoires (essentiellement les PGE2) et du thromboxane A2 proagrégant plaquettaire (TXA2) ;
- Les anticancéreux cytostatiques, réprimant la synthèse et la prolifération cellulaire cutanée et immunitaire, essentielles au phénomène de cicatrisation ;
- Les anticoagulants antivitamine K (ou AVK), à l'origine d'une altération de la synthèse de prothrombine (facteur II de la coagulation) - et donc son activation en thrombine - entraînant ainsi l'inhibition de la transformation du fibrinogène (facteur I) en fibrine. De ce fait, la phase détersive s'en retrouve affaiblit, perturbant ainsi la cicatrisation de la plaie ;
- Les immunosuppresseurs : l'action inhibitrice sur les cellules de l'immunité favorise l'apparition d'infections de la plaie à l'origine de l'augmentation du temps de cicatrisation.

2.5.1. Classification des cicatrices pathologiques ou défectueuses (60)

Les cicatrices non physiologiques se distinguent les unes des autres par leur couleur, leur épaisseur ou encore leur résistance, notamment par rapport à une cicatrice « normale ». Il existe ainsi :

- Les **cicatrices élargies**, d'aspect clair et en forme de fuseau, plutôt souples et dont la surface se retrouve généralement en dessous du plan de la peau (aspect concave). Elles sont souvent la conséquence d'une tension excessive au niveau du site de la cicatrice ;
- Les **cicatrices dyschromiques**, dont la coloration se distingue nettement de la peau normale avoisinante, hyper ou hypochrome en fonction de la quantité de mélanine synthétisée durant la phase inflammatoire. La coloration peut plus ou moins se normaliser avec le temps et en fonction des précautions adoptées notamment face à l'exposition solaire ;
- Les **cicatrices rétractiles** : leur apparition est la conséquence soit d'un repli cutané emportant les tissus voisins, soit de ce que l'on appelle une *bride*, c'est-à-dire une extension cutanée reliant deux extrémités entre elles en prenant la forme d'un « étendoir » ou d'un « pont ». Elles se développent plus particulièrement au niveau des articulations ou des zones de flexion du corps telles que les parties axillaires ou au niveau de l'aîne. Ces cicatrices sont souvent celles retrouvées en cas de brûlure profonde de la peau. La conséquence fonctionnelle est aisément appréhendée dans ce cas là ;



Figure 26. Brides axillaire et cervicale secondaires à une brûlure (60)

- Les **cicatrices adhérentes**, ou adhérences, surviennent principalement au cours de la cicatrisation de plaies postchirurgicales. En effet, à la suite d'une opération, en général 3 à 5 jours après, une cicatrice en forme de « toile d'araignée » apparaît par synthèse anarchique de bandes fibreuses. D'autant plus que cela peut entraîner une connexion potentielle de tissus ou organes non liés physiologiquement. Les conséquences peuvent être dramatiques en cas d'adhérences notamment au niveau des organes internes. On peut facilement estimer la gêne induite par ce type de cicatrice en terme de mobilité articulaire et de limitation fonctionnelle ;



Figure 27. Adhérences du talon d'Achille postchirurgicale (60)

- Les **cicatrices hypertrophiques**, correspondant à des cicatrices dont le volume est nettement supérieur à celui d'une cicatrice normale et dont le relief permet une distinction aisée au toucher. Elles adoptent généralement une couleur rouge se limitant à la lésion. Néanmoins, l'hypertrophie peut se résorber à terme durant la phase de remodelage de la cicatrice et diminuer ainsi de volume. La cicatrice hypertrophique résulte d'une synthèse tissulaire renforcée du fait, par exemple, d'une accumulation de collagène, d'une vascularisation enrichie ou encore d'un défaut d'apoptose du tissu de granulation ;



Figure 28. Hypertrophie cicatricielle de la cuisse (60)

- Enfin, les **cicatrices chéloïdes**, du grec *chêlé* « pince d'animal » et *eidós* « semblable à » (61), sont définies comme des excroissances cutanées d'origine pseudo-tumorale dont l'extension dépasse très souvent le lit de la lésion. Ces prolongements « en pince de crabe », généralement perpendiculaires au plan cutané, se rencontrent essentiellement en cas de plaies traumatiques ou de brûlures (dans la majorité des cas) du cou, des bras, des oreilles ou encore du dos. Leur développement serait dû à une anomalie de fonctionnement des collagénases du tissu de granulation à l'origine d'une prolifération de collagènes en excès d'un facteur 10 à 20 par rapport à la peau normale. Il a été observé que les sujets de peau noire ou encore asiatiques développaient plus facilement ce type de cicatrice pathologique par rapport aux sujets de type caucasiens.



Figure 29. Chéloïde cervicale suite à une brûlure de la région du cou (60)

2.5.2. *Prise en charge des cicatrices pathologiques*

Les cicatrices pathologiques touchent 4,5 à 16% de la population et sont limitées aux phénomènes de formation tissulaire anormale, tumorale ou pseudo-tumorale, que sont les cicatrices hypertrophiques (CH) et chéloïdiennes (CC). Le tableau suivant propose une mise en opposition des principaux éléments permettant de les distinguer :

CH	CC
Limitée au lit de la lésion	Extension au delà du lit de la lésion
Essentiellement retrouvée au niveau des zones de tension excessives	Survenue possible hors des zones de tension de la peau
Correction spontanée avec le temps (12 à 18 mois) : diminution progressive de l'inflammation et de l'induration	Régression progressive de l'inflammation mais persistance de l'induration
Absence quasi-totale de rechute après exérèse en marge saine	Rechute fréquente après exérèse en marge saine

Tableau 6. Principales différences entre CH et CC (52)

L'évaluation des cicatrices, qu'elles soient chéloïdiennes ou hypertrophiques, est essentielle afin de déterminer le traitement le plus adapté et ainsi obtenir une correction permettant de se rapprocher le plus fidèlement possible de l'état initial de la peau avant la lésion. La mise au point d'échelles d'évaluation des cicatrices est une aide précieuse afin d'harmoniser les différentes thérapeutiques entre les centres de soins ou encore entre les praticiens et/ou les équipes soignantes :

- La première échelle validée en 1990 est l'échelle de Vancouver, ou VSS (Vancouver Scar Scale), qui correspond à un outil d'évaluation du niveau d'hypertrophie, de la couleur, de la souplesse et du degré de pigmentation d'une cicatrice causée par une brûlure. Pour chacun de ces critères, une note allant de 0 à 3 ou 5. Le score de cette échelle peut ainsi aller de 0 pour une peau normale à 14 pour une cicatrice excessivement pathologique (tableau 7) ;

Hypertrophie	0 Absence de relief
	1 <2mm
	2 entre 2 et 5mm
	3 >5mm
Couleur	0 Normale
	1 Rose
	2 Rouge
	3 Pourpre
Souplesse	0 Normale
	1 Souple
	2 Flexible
	3 Fixe
	4 Rigide
	5 Scléreuse
Pigmentation	0 Normale
	1 Hypochrome
	2 En cours de remaniement
	3 Hyperchrome

Tableau 7. Echelle de Vancouver (VSS) (62)

- D'autre part, l'échelle dite POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale), est utilisée en pré et postopératoire par l'équipe soignante, et permet de déterminer l'impact que peut avoir la cicatrice sur l'aspect physique et psychique du patient. Cette évaluation comprend cinq critères généraux de la cicatrice pour l'échelle destinée à l'observateur et sept critères pour l'échelle patient essentiellement tournés vers le ressenti et l'affect de ce dernier concernant sa cicatrice. A chaque critère est attribué une note allant de 1 à 10 (tableau 8 et 9). Ainsi, l'échelle « observateur » peut obtenir un score minimum de 5 pour une peau normale et de 50 en cas de cicatrice hautement pathologique. Pour l'échelle « patient », ce score est ramené à 7 pour le minimum et 70 pour les cicatrices extrêmes. Le choix de la thérapeutique prend ainsi en compte les observations ainsi que les préférences du patient.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Extrême
Vascularisation											
Pigmentation											
Epaisseur											
Relief											
Souplesse											
Total											

Tableau 8. Echelle POSAS destinée à l'observateur (62)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Extrême
La cicatrice est-elle douloureuse ?											
Est-ce qu'elle démange ?											
La peau est-elle normale ?											
La couleur est-elle différente ?											
L'aspect est-il le même que la peau normale ?											
L'épaisseur est-elle différente ?											
La cicatrice est-elle régulière ?											
Total											

Tableau 9. Echelle POSAS destinée au patient (62)

Voyons ainsi ensemble les différentes thérapeutiques des cicatrices pathologiques mises au point à ce jour, dont le degré de prise en charge sera principalement dépendant des résultats des échelles précédentes et des habitudes de traitement des équipes soignantes.

2.5.2.1. *Traitement des CH* (62)

Les CH estimées sans gravité et ne représentant pas de gêne ni mécanique ni esthétique n'ont pas d'indication thérapeutique des cicatrices pathologiques. Il est en effet démontré qu'une CH simple se normalise au cours des 12 à 18 mois suivant la lésion traumatique causale, correspondant à la phase de remodelage cicatriciel.

En revanche, pour les hypertrophies plus handicapantes ou à risque de développement de chéloïdien, le traitement dépendra de la localisation et du degré d'inflammation de la cicatrice :

- En première intention, l'emploi de massages ou « palpé-roulés » permet d'obtenir une nouvelle base cicatricielle plus souple notamment par annihilation des adhérences et des noyaux fibreux en présence. L'enroulement de la cicatrice se fait du plan superficiel vers le plan profond de la peau. Cette technique, principalement réalisée par des masseurs-kinésithérapeutes expérimentés, est appelée « kinéplastie » (62).
- L'application prolongée de gels ou de plaques de polymères de silicone sur une cicatrice « jeune » est à l'origine d'une diminution des dépôts de fibres de collagène par inhibition de la vascularisation intracicatricielle et réduction des pertes hydriques locales. Les effets de ces dispositifs seraient dus à des « modifications des échanges gazeux, de la température cutanée, de la charge électrostatique de la cicatrice, de la flore cutanée mais aussi de l'hydratation cutanée... » (62).
- La méthode précédente peut être utilisée seule, mais est fréquemment associée à la *pressothérapie*, dont le principe réside dans le maintien prolongé d'une pression au niveau de la cicatrice. En effet, il a été montré qu'une pression continue supérieure à 30mmHg entraînait une hypoxie tissulaire par inhibition de la microvascularisation locale ainsi qu'une diminution de l'activité collagénique et fibroblastique à l'origine de la réduction du nombre de myofibroblastes. Différents produits permettent l'exercice de cette pression au niveau de régions du corps victimes de traumatismes spécifiques et indiqués dans le traitement ou la prévention des hypertrophies à risque de développement chéloïdien tels que :
 - Le **vêtement compressif**, réalisé sur mesure par des laboratoires spécialisés tels que Thuasne ou Medical Z, et inscrit à la liste des produits et prestations remboursables (ou LPPR) par la SS pour les « grands brûlés ». Ce type de dispositif n'est applicable qu'au niveau

des membres ou du tronc, en dehors des zones concaves du corps comme le cou ou les articulations ;

- Les **matériaux compressifs**, également réalisés sur mesure en silicone ou alginates, nécessitant une prise d'empreinte et la fabrication d'un « moule ». L'adaptation au niveau de la zone atteinte se fait par l'intermédiaire d'attaches de type Velcro® ou de vêtements compressifs. Le matériau utilisé est généralement transparent afin de suivre l'évolution de la cicatrice.
- Une méthode beaucoup plus exceptionnelle dans le traitement d'une CH est l'injection de produits anticancéreux à l'intérieur même de la cicatrice tels que la *Bléomycine*. Cet agent scindant de l'ADN possède une structure proche des glycopeptides expliquant son action antibactérienne en plus de ses propriétés antitumorale et antivirale. Ces dernières propriétés sont mises à profit dans le traitement des CH en injection intratissulaire, associée à la *lidocaïne* afin d'obtenir une dilution adaptée et de prévenir la douleur causée par l'administration du composé ;
- D'autres infiltrations peuvent également être employées dans la prise en charge d'hypertrophies résistantes telles que l'injection d'un autre agent anticancéreux qu'est le *5-Fluorouracile* ou 5-FU. Cet antimétabolite, analogue des bases pyrimidiques, inhibe l'activité des fibroblastes de la cicatrice par incorporation « frauduleuse » (62) au niveau de l'ARN cellulaire, entraînant ainsi un défaut de synthèse protéique. Il est généralement associé à un corticoïde d'action retardée (*l'acétonide de triamcinolone* étant le plus utilisé (KENACORT RETARD ®)) et à la *lidocaïne*, à la dose de 5mg/cm³ ;
- La dernière technique étudiée est la lumière laser. Concernant les CH, c'est le laser non ablatif au colorant pulsé à 585 et qui est utilisé et dont l'efficacité a été estimée à environ 50%. Le laser fait ainsi ses preuves dans la diminution de la rougeur cutanée et l'aplanissement des cicatrices par destruction de la microvascularisation intralésionnelle, avec des séances espacées de 6 à 8 semaines. Cette technique est très rarement utilisée seule, généralement en association avec des infiltrations intralésionnelles et/ou de la pressothérapie.

2.5.2.2. Traitement des CC (62)

Comme pour les hypertrophies précédemment vues, il est nécessaire de séparer les traitements destinés aux CC de petite taille ou de taille intermédiaire, de ceux destinés aux CC de volume plus important.

Ainsi, les traitements employés aujourd'hui dans la prise en charge des chéloïdes de petite et moyenne taille sont :

- En première intention, l'injection intralésionnelle de *Bléomycine* seule, toutes les quatre semaines, notamment au niveau des zones du visage et du cou. En monothérapie, trois à huit infiltrations sont nécessaires dans l'amélioration de 90% des cas. Les résultats sont définitivement prometteurs comme l'atteste la figure suivante :



Figure 30. Chéloïde de l'oreille gauche avant (A) et après traitement par injection de *Bléomycine* (B) (62)

- En absence de résultat satisfaisant, la *Bléomycine* peut être combinée avec l'application des plaques de gel de silicone et/ou la pressothérapie, tel que le « bouton compressif » (62), indiqué dans le traitement ou la prévention des chéloïdes du lobe de l'oreille.
- L'injection intralésionnelle de 5-FU, associé au corticoïde retard, représente l'alternative thérapeutique en cas d'échec des précédentes, en dehors de la prise en charge chirurgicale.

Les cicatrices chéloïdes de taille excessive, affichant des scores proches du maximum aux différentes échelles d'évaluation, sont initialement traitées par *Bléomycine* intralésionnelle en monothérapie. Néanmoins, les injections suivent un rythme davantage soutenu, bimensuel, par rapport aux chéloïdes de volume inférieur. Dans les cas les plus handicapants, le traitement chirurgical sera envisagé. Afin de prévenir le risque de récurrence postexcisionnelle, les soins de suite comprendront principalement de la pressothérapie, associée ou non à des infiltrations de *Bléomycine* ou de 5-FU + corticoïde retard, ou encore l'utilisation des plaques de gel de silicone.

En cas de risque très important de rechute, une thérapie basée sur l'irradiation a été mise au point : l'*endocuriethérapie*. Cette technique consiste en l'introduction intradermique d'un fil d'iridium 125 placé dans une « gaine » (52) délivrant une radioactivité de l'ordre de 15 à 25 Grays au niveau du tissu opéré pendant 24 à 48 heures. Une absence de récurrence a été observée dans 50 à 80% des cas en fonction des établissements.

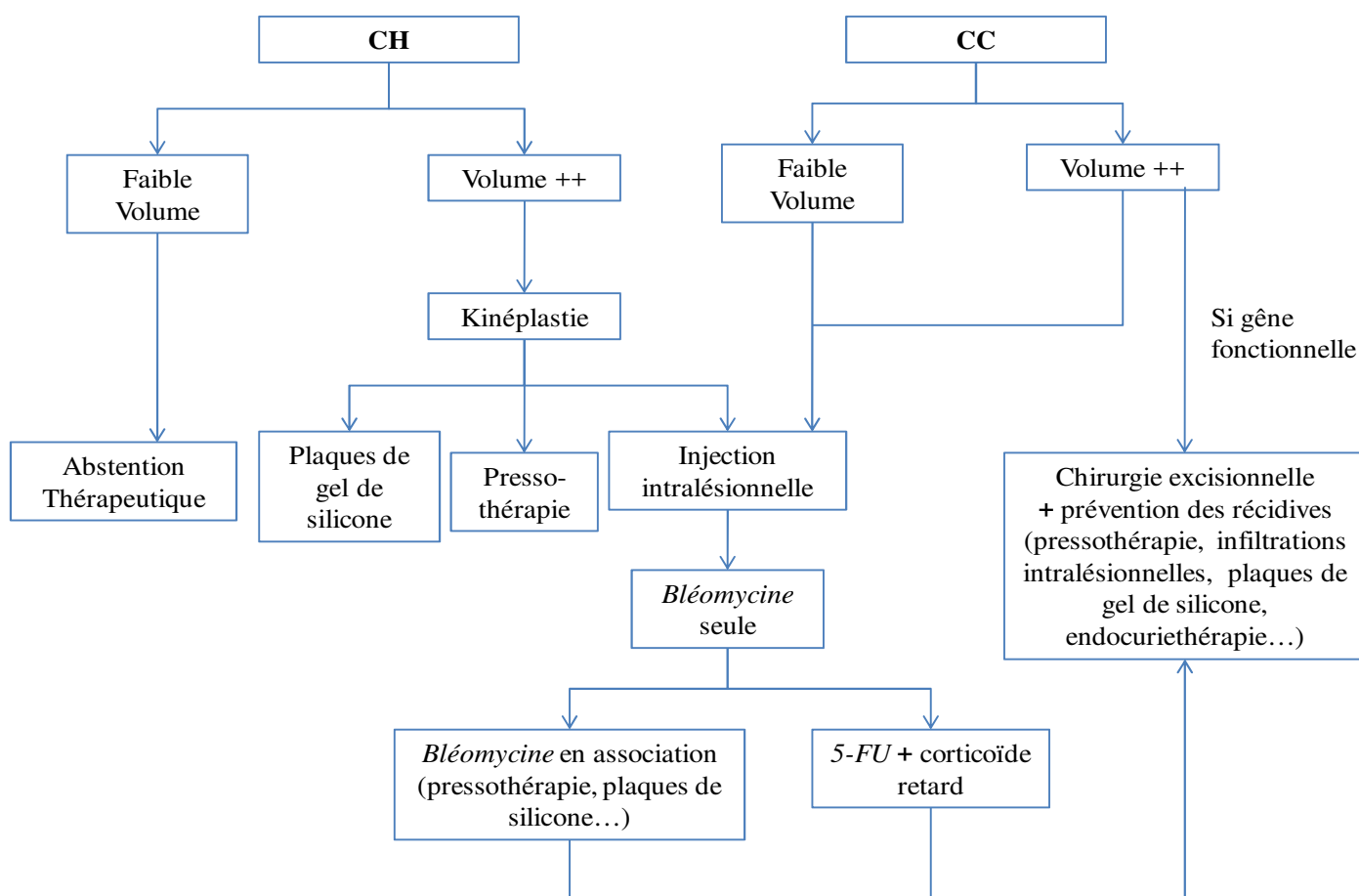


Figure 31. Prise en charge des CH et CC (61)

III. La prise en charge des plaies cutanées

Le traitement des plaies cutanées a toujours été au cœur des fondamentaux de la médecine moderne et traditionnelle, et ce déjà bien avant notre ère. En effet, dans le règne animal, les grands singes ont de tout temps utilisé des plantes aux vertus médicinales pour panser leurs plaies et se sont transmis ces pratiques générations après générations. La prise en charge des plaies a connu de nombreuses révolutions notamment au 19^e siècle, période recensant les plus importantes innovations thérapeutiques en matière de traitement des plaies, à l'origine notamment des pratiques actuelles de soin.

1. L'Histoire du pansement

Cette histoire débute par la découverte d'ossements humains datant du Néolithique, soit 10 000 à 4 000 ans avant notre ère, sur lesquels on pouvait détecter la présence de « stigmates » (63). Ces cicatrices osseuses seraient le témoin d'une forme de traitement par formation de trou par « trépanation » (63) à l'aide d'un morceau de bois et ainsi mise à nu de l'os blessé. Il subsiste néanmoins encore des doutes quant au réel intérêt de cette technique (évacuation des « mauvais esprits » ?). Il est en revanche fortement probable que ces hommes utilisaient des préparations à base de plantes et de graisses à visée cicatrisante.

Plus récemment, un des plus célèbres des écrits médicaux égyptiens fut retrouvé et intitulé le « Papyrus d'Edwin Smith » (datant de 1500 ans avant J.C.). Il permet de mettre en évidence les multiples avancées médicales dont faisaient preuve les égyptiens en leur temps, notamment en termes de traitement des plaies ouvertes. Différents protocoles y étaient décrits : ils comprenaient généralement l'application sur la plaie de viande animale « encore imprégnée de vie » (63) recouverte de miel, de graisses ou encore de cire d'abeille dont les propriétés antiseptiques et adoucissantes étaient déjà reconnues à cette époque. Des bandages en lin permettaient le maintien du pansement et la contention de la plaie.

Mais ce sont les grecs, notamment représentés par l'illustre père de la médecine qu'était Hippocrate (460-356 av J.C.), qui furent à l'origine des avancées les plus spectaculaires avec la

mise au point de recommandations concernant le traitement des plaies encore d'actualité aujourd'hui telles que le lavage des plaies avec de « l'eau de mer » (63).

Les romains renforcent ces pratiques, 100 ans avant J.C., notamment en préconisant l'arrêt des hémorragies secondaires aux blessures par « compression » ou « cautérisation » (63), associé au nettoyage précautionneux des plaies souillées. De plus, nous devons à Galien au 2^e siècle après J.C., la description de la « ligature des vaisseaux » (63) afin de stopper les hémorragies liées aux blessures, ainsi que l'asepsie rigoureuse de ces dernières.

Au Moyen-âge, la médecine arabe apporte un savoir-faire supplémentaire à l'origine de nombreuses avancées telle que la pratique du « méchage » avec l'introduction au sein des plaies profondes ou cavitaires d' « étoffe trempée dans du blanc d'œuf » (63). Ces nouvelles pratiques permettent la remise en question de la croyance selon laquelle le pus présent au niveau des plaies était salvateur et « nécessaire à la cicatrisation » : « *pus bonum et laudabile* » (pus bon et louable) (63), qui persistait jusqu'au 7^e siècle après J.C.

À La Renaissance, les blessures par balle sont les plus nombreuses avec le développement des armes à feu. Les traitements de l'époque ne sont ainsi plus ou peu appropriés à la prise en charge de ces nouvelles plaies. C'est Ambroise Paré (1509-1590) qui proposa un traitement moins « archaïque » que l'eau bouillante en préférant une préparation composée « de jaune d'œuf, d'huile rose et de térébenthine » (63) pour favoriser la cicatrisation des plaies. C'est également lui qui observa l'action des larves d'insectes sur les plaies résistantes et proposa des préparations à base « de larves bouillies » (63) aux vertus cicatrisantes.

A partir du 17^e siècle, la chirurgie, qui était jusqu'alors uniquement réservée aux barbiers, est davantage prise au sérieux et prend tout son sens après la reconnaissance en temps que discipline médicale à part entière. De ce fait, on observe la création d'académies dédiées à la médecine et à la chirurgie dans de nombreuses grandes villes comme Paris, Londres...

L'essor de la chirurgie viendra de la médecine militaire. En effet, au 19^e siècle, les chirurgiens amenés au front au cours des nombreuses guerres menées par Napoléon soignaient les militaires blessés directement sur le champ de bataille. La « médecine de l'avant » (63) voit ainsi le jour avec le développement de la médecine ambulatoire. Les pansements imbibés de vin ou vinaigre et composés de fil de toile de lin ou de coton, baptisés à cette époque la « charpie » (63), sont très rapidement remplacés par des morceaux de chiffons, de chemises ou de feuilles aux propriétés absorbantes bien supérieures.

Les nombreux décès dus aux infections, notamment nosocomiales, ont permis la découverte des micro-organismes ou « germes », responsables de ce qu'ils dénommaient à l'époque « la pourriture d'hôpital » (63). Ces germes tuaient plus que les pathologies pour lesquelles étaient hospitalisées les personnes malades du fait de l'absence totale de protocole de désinfection que ce soit des instruments chirurgicaux ou des mains, ou encore par le port de vêtements souillés. La mise en place de mesures d'hygiène stricte dans les hôpitaux fut à l'origine d'une diminution importante du nombre de décès par infection, comme l'observa le médecin hongrois Semmelweis (1818-1865) au sein de son établissement. C'est à lui que l'on doit la pratique du nettoyage minutieux des mains et des avant-bras avant tout acte chirurgical, selon un protocole strict.

Les travaux de Louis Pasteur sur les micro-organismes et la fermentation ont permis la découverte en 1865 de l'asepsie des plaies dans la prévention des infections secondaires aux fractures ouvertes par le chirurgien anglais Joseph Lister. Ce dernier utilisa du phénol en désinfection d'abord des plaies puis celle des mains et des instruments de chirurgie.

Le développement des pansements au cours du 19^e siècle est associé à la généralisation de l'asepsie dans le milieu médical, et cet « art de panser » sera peu à peu réservé au personnel médical et notamment aux infirmier(e)s.

Vint ensuite le 20^e siècle et ses guerres mondiales (GM) dont l'extraordinaire violence justifiait la nécessité d'actualiser les pratiques en termes de chirurgie et de traitement des plaies de guerre. Ces dernières sont d'abord désinfectées au soluté de Dakin puis recouvertes de coton cardé, d'alcool iodé ou encore de pansements au charbon. L'absence de renouvellement régulier des pansements, associée aux conditions de vie particulières liées à la guerre, favorisait le développement d'infections ou d'hémorragies généralement fatales sur un champ de bataille.

L'invention du « tulle gras », pansement vaseliné non adhérent et stérile, est attribuée à l'un des célèbres frères Lumière, Auguste, dont les travaux sur la médecine moderne et la cicatrisation ont contribué à l'élaboration de ce pansement aux propriétés cicatrisantes remarquables en 1915. Il a été estimé que l'utilisation de ce pansement, renouvelé quotidiennement les premiers jours puis toutes les 48 heures en phase d'épidermisation, permettait un gain de 30% sur la durée de cicatrisation des plaies.

Les nombreux blessés de la 1^{ère} GM (1914-1918), dont la plupart étaient victimes d'éclats d'obus et défigurés, furent nommés les « gueules cassées ». Leur prise en charge particulière permit le

développement sans précédent de la chirurgie réparatrice. L'asticothérapie décrite par Ambroise Paré est largement employée à cette époque, comme elle le fut au 18^e siècle au cours de l'expédition de Napoléon Bonaparte en Egypte par le médecin militaire Dominique Larrey (1766-1842). Mais cette pratique est rapidement supplantée par l'arrivée de nouveaux traitements révolutionnant la prise en charge des plaies infectées que sont les antibiotiques : la découverte de la *Pénicilline* en 1929 par Alexander Fleming (1881-1955) bouleversa comme jamais auparavant la pratique de la médecine.

Quelques temps après la fin de la seconde GM (1939-1945), dans les années 1960, l'étude réalisée par le chercheur anglais G. Winter apporte la preuve que la mise en place d'un pansement occlusif avec notamment la conservation d'un milieu humide permettait la cicatrisation de plus de 90% des plaies cutanées animales. L'extrapolation à l'homme donna des résultats sensiblement comparables.

Les pansements modernes révolutionnant par leur technologie la prise en charge des plaies voient le jour respectivement dans les années 1980 pour les hydrocolloïdes et 1990 pour les hydrocellulaires. Les autres familles de pansements que sont les hydrogels, les hydrofibres ou encore les pansements au charbon seront mis au point par la suite.

2. Rôle des antiseptiques dans la prise en charge des plaies cutanées (64)

2.1. Introduction

Les produits antiseptiques retrouvés au sein des hôpitaux ou disponibles en médecine de ville sont essentiels dans la prise en charge des plaies principalement aiguës. La plupart d'entre eux se présentent sous la forme de sprays, mais existent également sous forme liquide ou de solution moussante, conditionnés en flacons stériles. Néanmoins ils participent tous à l'obtention d'une plaie « propre » ne contenant plus de micro-organismes, sinon en quantité la plus faible possible, sur laquelle reposera une prise en charge adaptée en vue d'obtenir une cicatrisation satisfaisante.

Le phénomène d'asepsie ou de désinfection, défini par l'Afnor comme « *une opération au résultat momentané permettant d'éliminer ou de tuer tous les micro-organismes et/ou d'inactiver les virus indésirables portés par des milieux inertes contaminés, en fonctions des objectifs fixés...* » (64), dans la prévention des infections, ne résulte pas des découvertes révolutionnaires de Louis Pasteur relatives aux micro-organismes au 19^e siècle. En effet, durant l'antiquité, les chinois et les égyptiens furent les premiers à mettre en place ce processus dans la prévention des surinfections par l'emploi de composés tels que le soufre ou le mercure. Par la suite, au 18^e siècle, des scientifiques de renom tels que John Pringle donnait le nom d'antiseptiques aux différents agents possédant des activités antimicrobiennes : le camphre, les acides ou encore le sel. La mise au point de l'eau de Javel est attribuée à Claude Louis Berthollet en 1789, à la suite des travaux du chimiste suédois qui découvrit le chlore en 1774. L'oxygène puis l'iode furent respectivement découverts par A. Lavoisier et B. Courtois au début du 19^e siècle. Toutefois, l'utilisation quasi systématique des antiseptiques en prévention sera le fruit des découvertes de L. Pasteur.

Les différentes substances possédant une activité antimicrobienne ont été soumises aux réglementations encadrant leur commercialisation depuis seulement quelques dizaines d'années. Avant cela, ces produits échappaient à tout contrôle de la part des autorités compétentes du fait de l'absence d'étude à leur égard. Dorénavant, afin de garantir la sécurité de leur utilisation, la mise sur le marché de ces derniers doit satisfaire à la directive européenne de 1998, appelée « directive biocide » (64) : « *on entend par produits biocides les substances actives et les*

préparations contenant une ou plusieurs substances actives qui sont présentées sous la forme dans laquelle elles sont livrées à l'utilisateur, qui sont destinées à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière, par une action chimique ou biologique ». (64)

Cependant, les antiseptiques utilisés en médecine humaine dans l'asepsie des plaies cutanées sont considérés comme des médicaments. Ils doivent ainsi répondre aux législations en vigueur permettant leur commercialisation et garantissant leur sécurité d'emploi au sein de la population générale, après obtention de leur AMM sur le territoire national.

2.2. Les différentes familles d'antiseptiques cutanés (64,65)

De nombreuses familles de composés chimiques présentent des propriétés antimicrobiennes afin d'obtenir une désinfection satisfaisante que ce soit dans le cadre d'une asepsie de plaie ou dans le but de désinfecter certains instruments ou surfaces nécessaires en médecine. Toutefois, nous nous intéresserons ici seulement aux substances utilisées dans la désinfection des plaies cutanées, que ce soit en traitement curatif ou préventif.

2.2.1. Les antiseptiques à base d'alcool

Les composés alcooliques retrouvés dans les produits antiseptiques à base d'alcool sont principalement l'éthanol ou l'isopropanol. Ces derniers ne sont jamais utilisés purs dans la désinfection des plaies mais sont très régulièrement mélangés à d'autres substances pour leur synergie d'action sur les micro-organismes, telles que :

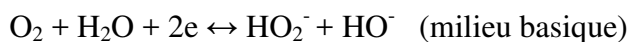
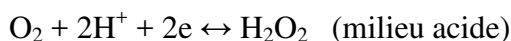
- le camphre : la dilution ainsi obtenue, dénommée « alcool modifié », permet d'obtenir une solution alcoolique à 70%, dont l'application reste moins douloureuse par rapport à l'alcool à 90° ;
- l'eau oxygénée (ou peroxyde d'hydrogène H₂O₂), dans la formulation des solutions ou gels hydro-alcooliques, utilisés dans la désinfection des mains. Ces dernières doivent présenter une teneur minimale de 80% en éthanol 96% ou en isopropanol 99,8% afin d'obtenir une efficacité réelle dans la désinfection cutanée (le seuil de 60% étant accepté par les autorités sanitaires en situation de crise sanitaire). (66)

Les propriétés désinfectantes de l'alcool proviennent de sa capacité à dégrader les différentes protéines cellulaires, à l'origine d'un « court-circuit » du métabolisme de la cellule ou du germe, et ainsi de sa destruction.

L'alcool à 70%, malgré sa concentration plus faible en éthanol par rapport à l'alcool à 90%, est un bien meilleur antiseptique que ce dernier du fait d'une douleur à l'application davantage contrôlée grâce à la présence de camphre. Malgré l'association de ce composé, les antiseptiques alcooliques sont principalement utilisés dans la désinfection de la peau saine en prévention d'un risque d'infection lors d'un acte invasif (piqûres, microchirurgies...) ou dans la prise en charge des plaies cutanées superficielles.

2.2.2. L'eau oxygénée (H_2O_2)

L'eau oxygénée, également dénommée peroxyde d'hydrogène, est obtenue par réaction chimique entre l'eau H_2O et l'oxygène O , appelée réaction de réduction. Les réactions globales aboutissant à la synthèse de l'eau oxygénée à partir de l'oxygène sont les suivantes : (67)



L'oxygène en présence confère ainsi à la solution d'eau oxygénée des propriétés moussantes à l'origine d'une action procoagulante ou hémostatique justifiant son utilisation dans la prise en charge des plaies superficielles hémorragiques. Néanmoins, celle-ci possède des qualités microbicides similaires à l'alcool, mais entraîne de plus une augmentation de la perméabilité cellulaire par détérioration des lipides de la membrane plasmique. Malgré ses qualités intrinsèques antimicrobiennes, le spectre d'activité de l'eau oxygénée reste limité du fait de la présence d'enzymes de type peroxydase à l'origine d'une inactivation de cette dernière (activité seulement bactériostatique). Cela explique l'absence de l'eau oxygénée en tant qu'antiseptique de première intention dans l'asepsie des plaies cutanées.

2.2.3. La Chlorhexidine

La Chlorhexidine, de formule chimique $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$, arrive en première position lorsqu'il s'agit de désinfecter une plaie simple, souillée ou non, du fait de son utilisation exempte de douleur et de son large champ d'action. Cet antiseptique couramment utilisé appartient à la famille chimique des Bisbiguanides dont le mécanisme d'action passe par une augmentation de la perméabilité de la cellule à l'origine d'une fuite des organites cellulaires et de la mort de cette dernière. Conditionnée en sprays ou en flacons, cette substance est généralement disponible en solution aqueuse (ex. DIASEPTYL®) ou alcoolique (ex. BISEPTINE®). La solution aqueuse reste néanmoins préférable chez les patients sensibles à l'application cutanée d'alcool ou chez les enfants.

À savoir que la Chlorhexidine, en tant qu'antiseptique largement décrit et employé, existe également dans le cadre de l'hygiène bucco-dentaire sous la forme de bains de bouche (ex. ELUDRIL®) à employer pur ou dilué en fonction de la concentration de la solution utilisée.

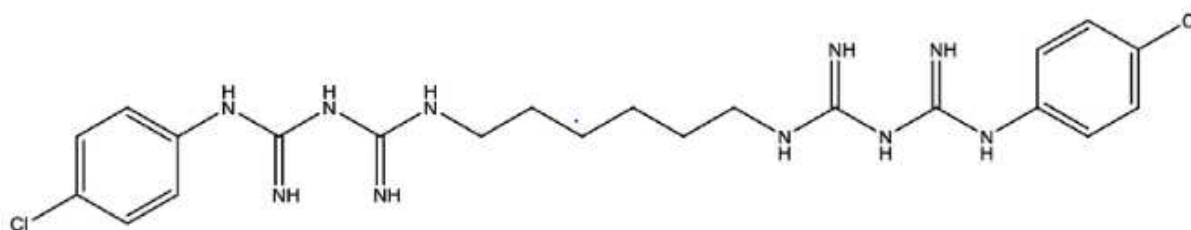


Figure 32. Structure de la Chlorhexidine (65)

2.2.4. L'Hexamidine

Cet agent désinfectant, connu sous le nom de spécialité HEXOMEDINE®, appartient à une famille chimique proche de celle de la Chlorhexidine, celle des diamidines. Néanmoins l'Hexamidine possède un spectre d'action plus restreint que cette dernière, limitée aux bactéries Gram+ ou les espèces fongiques appartenant au genre *Candida*. Malgré cela, cette substance chimique garde un intérêt certain du fait de sa commercialisation sous la forme d'une solution à activité transcutanée dénommée HEXOMEDINE TRANSCUTANÉE®. Cette présentation est l'une des seules à posséder une indication dans le traitement des infections sous-cutanées ou unguéales (communément appelées « panaris ») à germes sensibles, majoritairement dues au staphylocoque doré.

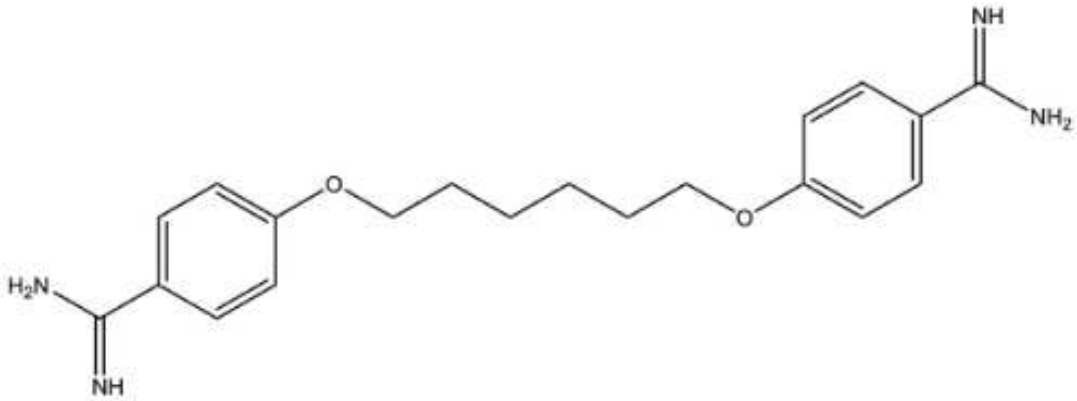


Figure 33. Structure de l'Hexamidine (65)

2.2.5. Les dérivés chlorés

Les composés chlorés utilisés dans la désinfection des plaies doivent leurs propriétés antimicrobiennes à leur richesse en ions chlorure Cl^- . Le principal représentant de cette famille est un désinfectant bien connu du fait de son utilisation quasi universelle depuis le 18^e siècle, qu'est l'eau de Javel (principalement constitué d'ions hypochlorite ClO^-). Son spectre d'action large permet une désinfection avoisinant 100% des germes présents au niveau des surfaces traitées. En effet, le potentiel oxydant intrinsèque aux ions chlorures est à l'origine d'une formidable capacité à dénaturer les protéines membranaires, inactiver les acides nucléiques de l'ADN et possède une action létale vis-à-vis des spores.

Du fait du fort pouvoir caustique attribué à l'eau de Javel, il est évident que les produits destinés à la désinfection de la peau ou des plaies cutanées à base d'eau de Javel ne sont que des solutions hautement diluées de cette dernière (ex. Soluté de Dakin®).

2.2.6. Les dérivés iodés

La seconde famille de désinfectants cutanés à base de produits halogénés sont les dérivés de l'iode, ou plus précisément de povidone iodée. L'action antiseptique de ces produits provient de la propriété oxydante de l'iode qui, à faible concentration, agit directement au niveau de protéines et les acides gras membranaires, mais également sur les acides nucléiques. Cette efficacité remarquable fait de l'iode un médicament de choix dans l'asepsie des plaies cutanées ou de la peau en absence de contre-indications.

La teinte brune des différentes spécialités de povidone iodée peut être à l'origine d'une coloration de la peau et/ou de la plaie, mais celle-ci s'élimine très facilement après nettoyage de cette dernière à l'eau claire ou savonneuse.

Du fait d'un risque de passage systémique beaucoup trop élevé, les produits dérivés de l'iode sont contre-indiqués dans l'asepsie des plaies cutanées profondes, potentiellement à l'origine d'une interaction avec la glande thyroïde sensible à cet élément chimique dans la production des hormones thyroïdiennes. Cette contre-indication est d'autant plus importante à respecter en cas de pathologie liée à la glande thyroïde.

De plus, les dérivés de l'iode provoquent régulièrement des réactions d'hypersensibilité, plus ou moins graves selon les cas, constituant une contre-indication formelle à l'utilisation de ces derniers dans la désinfection cutanée en cas d'allergie répertoriée. Le tableau des contre-indications se conclue par la femme enceinte ou les peaux à tendance atopique, ou présentant une affection contre indiquant leur utilisation.

La richesse en spécialités à base d'iode (BETADINE®, laboratoire Mylan) est à l'origine d'un emploi à très grande échelle de ces produits dans la désinfection des plaies ou de la peau, notamment dans la prévention des infections au cours d'un acte chirurgical tel que l'extraction des dents de sagesse, sous forme moussante (BETADINE SCRUB®). D'autres spécialités telles que les formes gel, bain de bouche ou encore solution vaginale sont également commercialisées.

2.2.7. Les ammoniums quaternaires

Les composés de la famille des ammoniums quaternaires possèdent une action antimicrobienne plus modeste par rapport aux différentes substances décrites précédemment. Ceux-ci agissent directement par cytolysse après diffusion plus ou moins aisée à travers la membrane plasmique des germes ciblés. De plus, leur puissance d'action est dépendante des conditions de pH, de température, de concentration, du temps de contact et de nombreux autres paramètres rendant leur utilisation plus rare voire inexistante en antiseptie des plaies ou de la peau. Deux substances sont principalement utilisées en médecine humaine : ce sont le *Cétrimide* (ex. CETAVLON® crème) et le *chlorure de Benzalkonium*.

Ce dernier est très rarement employé seul dans l'antiseptie des plaies mais plutôt en association notamment avec la *Chlorhexidine* dans une spécialité bien connue en médecine qu'est la

BISEPTINE® (laboratoires Bayer Healthcare). Cet antiseptique largement utilisé en médecine de ville existe sous forme de spray ou en solution alcoolique conditionnée en flacon de 250ml.

Les antiseptiques contenant des ammoniums quaternaires sont contre indiqués dans l'asepsie des plaies survenant au niveau des muqueuses telles que la bouche ou les parties génitales du fait du risque important de réactions d'hypersensibilité (rougeurs, œdèmes...).

A défaut d'une utilisation importante en asepsie des plaies, le *chlorure de Benzalkonium* est retrouvé dans plusieurs spécialités de collyres antiglaucomeux pour ses propriétés de conservation en lien avec ses capacités de désinfection (ex. COSOPT®, XALACOM®, XALATAN®...(68)). Néanmoins, le nombre important de réactions allergiques (principalement rougeurs de la cornée) liées à l'utilisation de ces collyres rend leur utilisation difficile par les patients. Afin d'améliorer l'observance chez ces derniers, des spécialités ne contenant pas de *chlorure de Benzalkonium* ont été mises au point, bien que leur durée d'utilisation en soit directement impactée.

Enfin, ce composé est également retrouvé dans des spécialités réservés à une utilisation locale antiseptique dans la prise en charge des maux de gorge avec ou sans fièvre (ex. HUMEX MAL DE GORGE LIDOCAÏNE/BENZALKONIUM®, en collutoire (69) ou sous forme de solution nasale, des laboratoires Urgo) associée ou non à une angine bactérienne (« angine blanche ») ou virale (« angine rouge »).

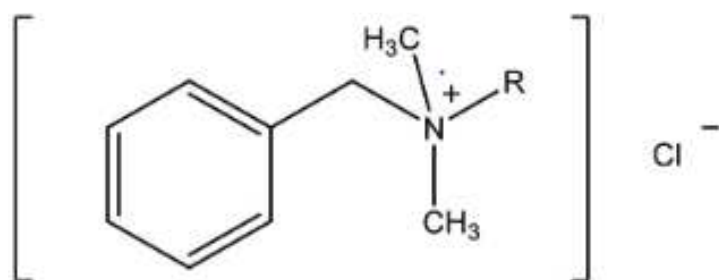


Figure 34. Structure du chlorure de Benzalkonium (R = groupement alkyle de C_8H_{17} à $C_{18}H_{37}$) (65)

2.2.8. Les colorants

Le principal représentant de cette famille de désinfectant cutané est l'*Éosine* (éosine disodique), commercialisée par les laboratoires Cooper ou Gilbert, en solution aqueuse (70). Cette substance, décrite depuis un certain nombre d'années, est conditionnée sous la forme soit de flacon en verre brun, soit en unidoses. En effet, ce composé cède de plus en plus sa place aux autres produits antiseptiques du fait d'une coloration cutanée rouge persistante, que ce soit au niveau des plaies ou des vêtements, à l'origine très régulièrement d'un suivi inadapté de la plaie en cours de traitement. De ce fait, l'*éosine* trouve une indication seulement dans le traitement de l'érythème fessier non compliqué du nourrisson ou du jeune enfant, préférant son action desséchante plutôt qu'antiseptique dans ce cas. De plus, son spectre d'activité reste limité uniquement aux bactéries, tous types confondus.

2.3. En pratique (64)

2.3.1. Désinfection de la peau saine

L'emploi de produits antiseptiques dans le cadre de la désinfection de la peau saine est principalement indiqué dans la préparation de la peau du (de la) patient(e) à recevoir un acte de chirurgie, que celle-ci soit locale (ex. ponction cutanée, piqûres...) ou générale (ex. extraction dentaire, pose de prothèse de hanche...). Dans ce cas, les produits majoritairement utilisés sont l'alcool pour les interventions plutôt localisées, et la Bétadine® notamment sous forme savon dans la préparation à l'acte général. Ces différents protocoles de désinfection de la peau sont une nécessité absolue, notamment en cas de chirurgie au sein d'un établissement de santé, dans la prévention du sur-risque infectieux lié à l'acte chirurgical à réaliser.

Mis à part la préparation cutanée dans la prévention du risque infectieux lié aux actes invasifs, les substances possédant une activité antibactérienne sont préconisées dans la désinfection des mains. En effet, l'emploi régulier de produits adaptés permet un bon contrôle de la quantité de germes potentiellement présents au niveau des mains et donc une diminution de la transmission de ces derniers notamment aux populations les plus fragiles (nourrissons, personnes âgées, polypathologiques et/ou polymédiquées). Ainsi, l'utilisation des différents produits hydro-alcooliques (gels ou solutions) contenant minimum 80% d'alcool, connaît une expansion

phénoménale du fait des conditions actuelles de crise sanitaire liées à l'épidémie du virus Sars-CoV-2 (ou COVID-19).

2.3.2. Désinfection de la peau lésée

La désinfection, ou dans ce cas précis l'antisepsie, de la peau ayant subi une atteinte aigüe de son intégrité (telle que coupures, égratignures, échardes, épines, morsures...) doit faire l'objet d'une inspection par un professionnel de santé (pharmaciens, infirmier(e)s, médecins) afin de déterminer la prise en charge adaptée à la situation. Le pharmacien n'ayant pas la formation appropriée pour poser un diagnostic, il sera en charge de déterminer la nécessité ou non d'une consultation médicale en urgence, mais surtout il devra s'assurer de la mise en sécurité du patient et de sa plaie. Ainsi, la mise en place de gestes de premier recours tel qu'un lavement de la plaie en cas présence de souillures (ex. lavage au serum physiologique ou au savon), l'application d'antiseptique de première intention adapté (ex. Chlorhexidine ou iode aqueux), et le cas échéant, la pose d'un pansement protecteur ou compressif en cas de plaies hémorragiques (ex. coupures chez un patient traité par un anticoagulant), permettra l'orientation sereine du patient.

A noter que les plaies issues d'une brûlure, quelque soit le degré de cette dernière, ne doit jamais faire l'objet de l'emploi d'un antiseptique du fait de la douleur importante ressentie lors de l'application de ce dernier. Les dermabrasions traumatiques, à la suite d'accidents de la route notamment chez les deux roues ou encore les ampoules, notamment après crevaison de la poche remplie de liquide (appelée phlyctène), doivent être traitées de façon similaire aux brûlures cutanées.

Enfin, si le médecin juge la nécessité d'une prise en charge rapprochée de la plaie, celui-ci pourra établir une prescription de soins infirmiers, dont la fréquence sera fonction de cette dernière, permettant un suivi régulier.

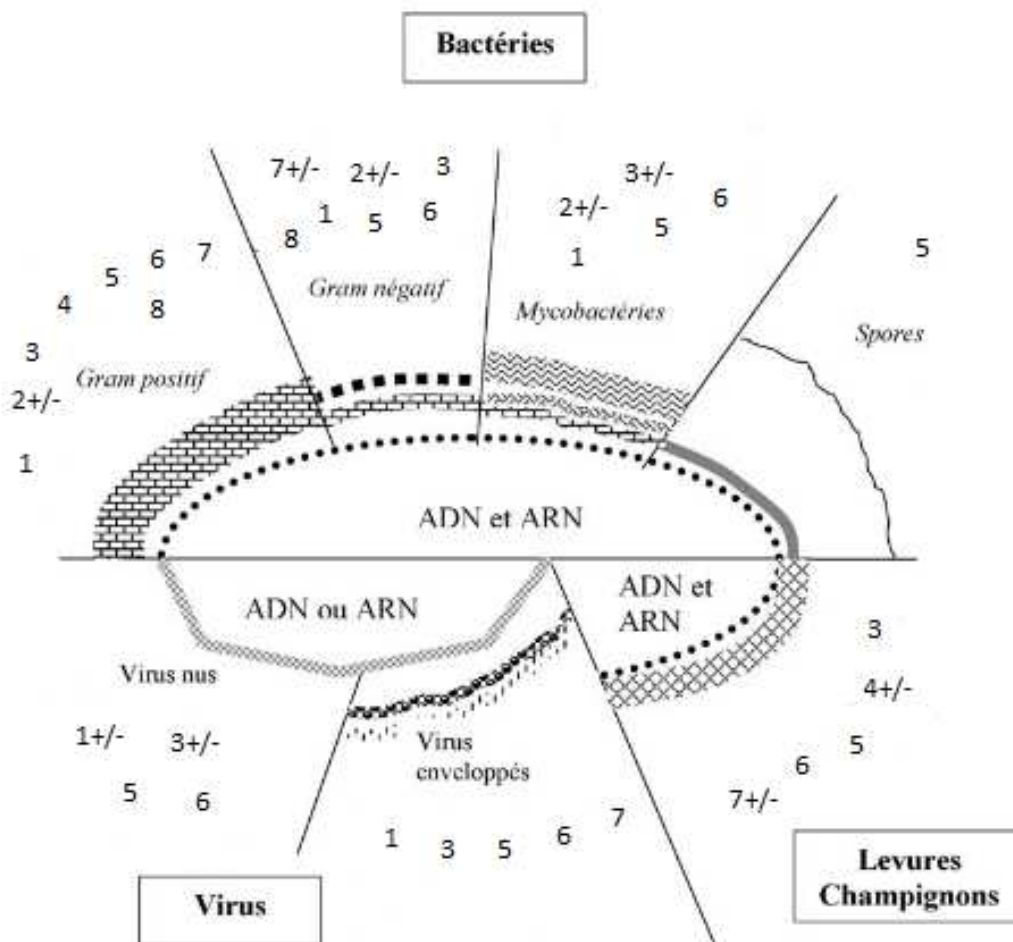


Figure 35. Spectre d'action des différents produits désinfectants à visée cutanée (1 : Alcools ; 2: Eau oxygénée ; 3: Chlorhexidine ; 4: Hexamidine ; 5 : Dérivés chlorés ; 6 : Dérivés iodés ; 7 : Ammoniums quaternaires ; 8 : Colorants ; +/- : Produit plus ou moins actif ou dépendant de la souche) (64)

3. Les Pansements disponibles sur le marché de nos jours (59)

Comme nous avons pu voir, les pansements utilisés dans la prise en charge des plaies se sont complexifiés et spécialisés au fil du temps et des blessures se présentant aux équipes soignantes des différentes époques. Chaque pansement est ainsi destiné à un type de plaie en particulier afin d'en favoriser la cicatrisation physiologique, que la plaie soit aiguë ou chronique.

3.1. Les Pansements Gras et Interfaces

Les pansements gras, ou plus communément appelés « tulle gras », sont constitués de tissu de type « gaze » possédant des propriétés hydrophiles et imprégnés de composés gras tels que la vaseline ou la paraffine. Des spécialités composées d'antibiotiques (ex. Antibiotulle® = néomycine-polymyxine B) sont également commercialisées.

Les interfaces se distinguent des pansements gras par leur composition particulière. En effet, la couche se trouvant au contact de la peau peut être constituée de différents matériaux :

- Soit de polyester, gorgé de « particules hydrocolloïdes » et/ou de vaseline (ex. Urgotul® des laboratoires Urgo) ;
- Soit de « viscose » ou « acétate » (59), également imbibée de vaseline, de paraffine ou encore de silicone (ex. Adaptic® de Systagenix).

Cette famille de pansements est essentiellement indiquée dans la cicatrisation de plaies cutanées superficielles en phase d'épidermisation ou, plus rarement, dans le cadre d'une autogreffe de peau nécessitant un corps gras afin de favoriser la prolifération des cellules cutanées greffées.

Il est important de noter l'absence de bandes adhésives dans la famille des pansements gras et interfaces. Cette particularité obligera le praticien ou le patient réalisant le soin de superposer à ce pansement primaire, un pansement secondaire stérile (ex. Cosmopore®) afin de protéger et de favoriser l'action du premier. Ils sont généralement bien tolérés par les patients et le renouvellement régulier tous les 2 à 5 jours permettra un suivi satisfaisant de la plaie traitée.

Les plaies exsudatives en phase de bourgeonnement ne font pas partie des indications des pansements gras. Ils ne possèdent en effet quasiment aucune capacité d'absorption en cas de plaie productive.

Il est néanmoins nécessaire de préciser que certains laboratoires reprennent la nomenclature de références de type interface pour désigner une famille de pansements différente : c'est l'exemple de la spécialité Urgotul Border® des laboratoires Urgo, pansement hydrocellulaire, qui ne doit pas être confondu avec la spécialité Urgotul® citée précédemment.

3.2. Les Pansements Hydrocolloïdes

Les hydrocolloïdes, apparus dans les années 1980, sont constitués d'une couche épaisse de polymère aux propriétés absorbantes satisfaisantes du fait de la présence de composés hydrophiles tels que la Carboxyméthylcellulose (ou CMC), la pectine, la gélatine de porc...

Leur principale caractéristique réside dans la formation au niveau de la plaie d'un gel au contact de l'exsudat, permettant le maintien d'un milieu humide bénéfique pour la cicatrisation. L'absorption des exsudats étant relative, les hydrocolloïdes sont principalement employés dans la prise en charge de plaies faiblement exsudatives, quelque soit le stade de cicatrisation : les escarres, les ulcères, les plaies aiguës, les brûlures du premier ou second degré superficiel, le pied diabétique, les zones d'amputation, ou encore les plaies postchirurgicales.

La multiplicité des formes (plaques, poudres, pâtes...) et des épaisseurs (extra-mince, épais...) commercialisées permet une prise en charge appropriée de tous les types de plaie en fonction des zones du corps à traiter.

Le rythme de changement du pansement sera dépendant du niveau de production et du stade de cicatrisation de la plaie :

- Pour une plaie au stade vasculo-détersivo-inflammatoire, un renouvellement toutes les 48 à 72 heures sera nécessaire ;
- Pour une plaie au stade de bourgeonnement, tous les quatre jours ;
- Au stade d'épidermisation, le renouvellement du pansement devient hebdomadaire.

À la différence des pansements gras ou des interfaces, les hydrocolloïdes possèdent généralement une extrémité adhésive composée d'un matériau hydrophobe et résistant

permettant notamment l'application et le maintien du pansement dans des zones plus difficiles d'accès (plis cutanés, articulations...). L'adhésion doit impérativement se faire sur une peau saine afin de ne pas fragiliser davantage la plaie et retarder sa cicatrisation. La partie externe du pansement étant hydrophobe, la prise de douche reste possible, tout en laissant les échanges gazeux se réaliser entre la plaie et le milieu extérieur : cette propriété permet de conférer aux hydrocolloïdes l'expression de pansement semi-perméable.

3.3. Les Pansements Hydrocellulaires

Cette famille de pansements, apparue au cours des années 1990, possède la capacité d'absorption la plus importante parmi les nombreux pansements présents sur le marché. Toute plaie cutanée productive ou hyperproductive sera une indication à l'utilisation de ce type de pansement. Cette faculté d'absorption exceptionnelle propre aux hydrocellulaires s'explique par leur composition spécifique en trois couches distinctes :

- La couche la plus externe, en contact avec le milieu extérieur, est constituée d'un film de plastique de type polyuréthane imperméable aux bactéries et à l'eau ;
- La couche intermédiaire correspond à une « mousse de polyuréthane », polymère aux capacités d'absorption très importante, jusqu'à « dix fois son poids » d'origine (59) ;
- La couche interne, au contact de la lésion, est constituée d'un matériau hydrophile et hypoallergénique permettant le maintien de la plaie en milieu humide, sans adhérer à cette dernière.

Les pansements hydrocellulaires sont également commercialisés sous différentes formes et épaisseurs afin de traiter les zones les plus difficiles d'accès du corps telles que le talon ou la région sacrée. Certaines spécialités leur sont d'ailleurs entièrement dédiées telles que le pansement Allevyn® Heel de chez Smith&Nephew ou encore le Mepilex® Border Sacrum du laboratoire Mölnlycke Healthcare.

De la même façon que pour les hydrocolloïdes, les hydrocellulaires possèdent la faculté d'être imperméable aux bactéries et à l'eau permettant la douche. Néanmoins, ils demeurent perméables aux échanges gazeux.

Les hydrocellulaires sont principalement utilisés dans la cicatrisation de plaies en phase de bourgeonnement ou d'épidermisation profondes ou superficielles productives aiguës ou

chroniques telles que les escarres, les ulcères, le pied diabétique, ou encore les plaies traumatiques ou postchirurgicales. Leur renouvellement sera dépendant de la quantité d'exsudat produite par la plaie avec une durée de mise en place maximale d'une semaine.

3.4. Les Hydrogels

Les pansements de la famille des hydrogels, comme indiqué par leur nom, se présentent sous la forme de gel dont la composition est majoritairement de l'eau. La gélification est obtenue en mélangeant l'eau à un matériau riche en macromolécules, que ce soit de la CMC, de la pectine, du propylène glycol ou encore de la gomme xanthane. Plusieurs formes d'hydrogels ont été mises au point en dehors de la forme gel, telle que les plaques translucides ou les compresses.

Leur principal intérêt est de favoriser la détersion et ainsi la cicatrisation de plaies sèches ou fibrineuses en les maintenant en milieu humide, favorable à leur guérison. La libération d'importantes quantités d'eau au niveau de la plaie favorise la détersion mécanique de celle-ci par un processus « autolytique » (59).

L'emploi des hydrogels s'en retrouve ainsi limité aux indications suivantes :

- Détersion et cicatrisation de plaies sèches ;
- Détersion et cicatrisation des plaies fibrineuses ;
- Ramollissement et détersion des plaies nécrotiques.

Du fait du risque de macération importante, les plaies très exsudatives constituent une contre-indication formelle à l'utilisation des pansements de type hydrogel.

Les pansements hydrogels étant par définition de consistance semi-solide, il sera nécessaire d'apposer un pansement secondaire sec et imperméable au niveau de la plaie afin d'optimiser l'action du pansement primaire.

Le renouvellement des pansements de type hydrogel doit être effectué tous les 2 ou 3 jours, en dehors des hydrogels au propylène glycol ou au sérum physiologique (NaCl) hypertonique à haut risque de réaction allergique, à changer une à deux fois par jour.

3.5. *Les Alginates*

Les dispositifs catégorisés comme alginates doivent leur nom à leur provenance : les polysaccharides à l'origine de leur composition sont extraits « d'algues brunes » (59) naturelles possédant la faculté de se transformer en gel au contact d'un liquide (exsudat, sang...). En effet, cette capacité est rendue possible grâce aux échanges d'ions survenant entre le pansement et la plaie : les ions calcium de l'alginate sont échangés avec les ions sodium des exsudats. La présence d'ions calcium au niveau de la plaie favorise l'action hémostatique du pansement avec l'activation de la coagulation plaquettaire. La « gélification » (59) du pansement s'accompagne de l'absorption des exsudats en présence, dont la capacité est estimée à dix voire quinze fois le poids initial du pansement.

Les propriétés hémostatiques et absorbantes des alginates sont ainsi mises à profit dans les indications suivantes :

- Plaies très productives profondes ou superficielles, telles que les escarres, les fistules ou les ulcères ;
- Détersion des plaies humides riches en fibrine, aiguës ou chroniques ;
- Plaies hémorragiques.

A noter, la possibilité d'apposer un alginate sur une plaie infectée malgré le risque de macération favorisé par le pansement.

La présentation des alginates uniquement sous les formes « mèche » et « compresse » nécessitera l'association d'un pansement secondaire, de préférence non occlusif, lors de l'emploi de ces pansements.

Afin de garantir une efficacité optimale de l'alginate, il sera nécessaire d'humidifier le pansement au sérum salé pour favoriser les échanges ioniques entre celui-ci et la plaie et augmenter ainsi les capacités hémostatiques, notamment en cas de plaie hémorragique.

La fréquence de renouvellement des alginates sera dépendante du niveau de production de la plaie. Ainsi le renouvellement du pansement sera effectué :

- Quotidiennement, en cas d'infection de la plaie ou d'absorption importante d'exsudat ;
- Toutes les 48 à 72 heures, en cas de production raisonnable d'exsudat ;
- Jusqu'à sept jours après, en cas de greffe.

3.6. Les Hydrofibres

La famille des hydrofibres se présente sous la forme de « mèches » ou de « compresses non tissés », uniquement constituées de polymères de type « CMC pure » (59). Cette composition leur permet d'acquérir un pouvoir d'absorption bien supérieur à la moyenne, estimée à environ trente fois le poids initial du pansement (les plus absorbants du marché).

Ces composés ont également la capacité de se gélifier au contact des liquides, notamment ceux synthétisés par les plaies, et de les « garder » en eux.

Tout comme les alginates, les hydrofibres peuvent être employés dans la prise en charge de plaies infectées par « piégeage des bactéries ».

Ainsi, leur exceptionnelle capacité d'absorption leur confère les indications suivantes :

- Détersion et cicatrisation des plaies très productives aiguës ou chroniques ;
- Prise en charge des plaies infectées ou à risque d'infection en association avec des sels argentiques.

À l'inverse des alginates, les hydrofibres ne devront pas être humidifiés avant leur application.

Comme pour la plupart des pansements actuellement commercialisés, le rythme de renouvellement des hydrofibres sera dépendant du niveau de production des plaies : il sera en moyenne de 48 à 72 heures, sauf en cas de plaie infectée, qui nécessitera un changement quotidien afin de surveiller l'évolution de l'infection.

L'absence d'adhérence en périphérie du pansement nécessitera l'emploi d'un pansement secondaire protecteur de type pansement adhésif stérile (ex. Cosmopore) ou hydrocolloïde transparent permettant la douche.

3.7. Les Pansements au charbon

Ces composés doivent leur nom à leur composition tout à fait surprenante. En effet, ces pansements, commercialisés sous la forme de plaques non adhérentes ou de compresses, renferment une « couche de charbon actif » (59) d'origine végétale, associée à des ions argent.

Le charbon actif possède la capacité d'adsorber de nombreux composés et notamment, dans ce cas, les odeurs dégagées par les plaies notamment infectées. Cette faculté est couramment mise à profit dans la prise en charge de troubles digestifs tels que les ballonnements ou les flatulences ou, dans les cas les plus graves, dans la prise en charge précoce des intoxications médicamenteuses aiguës.

De plus, les propriétés bactériostatiques des ions argent sont reconnues depuis de nombreuses années voire de nombreux siècles.

Ainsi, cette association des compétences confère aux pansements au charbon une indication dans la prise en charge des plaies malodorantes, infectées ou non, quelque soit le stade de cicatrisation.

Leur capacité d'absorption très limitée nécessitera l'association d'un pansement secondaire dont le niveau d'absorption sera dépendant du stade de la plaie et de la quantité d'exsudat libérée par cette dernière.

La fréquence de renouvellement des pansements sera identique à celle des hydrofibres ou des alginates, c'est à dire :

- Tous les deux ou trois jours en fonction de la production de la plaie ;
- Tous les jours en cas de plaie infectée.

3.8. Les Films de polyuréthane

Les pansements de la catégorie des films de polyuréthane correspondent à une unique couche mince de film plastique transparent recouvert sur toute sa face interne d'adhésif hypoallergénique. Certaines spécialités de films de polyuréthane (ex. Hydrofilm Plus® des laboratoires Hartmann) comportent au centre de cette face interne un « coussin » absorbant stérile permettant ainsi l'application directe sur une plaie peu à moyennement exsudative. (71)

La transparence permet le suivi visuel de la plaie et l'imperméabilité du matériau autorise néanmoins la prise de douche sans altération du pansement ou humidification de la plaie. Les échanges gazeux sont en revanche conservés : les films de polyuréthane font donc partie des pansements dits semi-perméables.

Leur principal rôle reste néanmoins la protection « physique » de la plaie en cours de cicatrisation contre tout risque de traumatismes tels que les abrasions, les frottements, ou encore les brûlures

Ainsi, les indications attribuées aux films de polyuréthane sont principalement :

- Protection des plaies aiguës ou chroniques superficielles peu ou moyennement exsudative (en présence du « coussin » de protection) ;
- Protection occlusive des plaies traitées par un pansement primaire de type hydrogel, alginate, hydrocolloïde ou encore hydrocellulaire ;
- Prévention des plaies de type escarre, ulcères...
- Aide à la fixation de cathéters centraux et voie veineuse périphérique (VVP) ;
- Protection des pansements contre l'eau.

Les films de polyuréthane pouvant facilement adhérer à toutes les surfaces (notamment les doigts lors de la pose), un système d'application facilitée à l'aide de bandes décollables selon un ordre précis est fourni avec le pansement.

La transparence du pansement permettra le suivi de la plaie et le maintien de ce dernier jusqu'à décollement (environ une semaine). En cas de doute sur l'évolution de la plaie, un renouvellement du pansement pourra s'effectuer sans attendre cette phase de perte d'adhésion, notamment en cas de suspicion d'infection, constituant une contre-indication formelle.

3.9. Les Pansements à l'argent

Comme nous l'avons mentionné précédemment, les propriétés bactériostatiques de l'argent ont été reconnues il y a de ça de nombreuses années. Afin de profiter au maximum des vertus attribuées à cette famille de pansements, de nombreuses spécialités comprenant de l'argent ont été mises au point :

- Pansements aux ions argent Ag^+ , tels que les hydrofibres, les alginates, les hydrocellulaires, les interfaces ou encore les pansements au charbon (ex. Aquacel Ag® de chez Convatec (pansement hydrofibre)) ;
- Pansements à l'argent métallique (Ag), utilisé comme « revêtement de surface » ;
- Pansements à la sulfadiazine argentique, associant un sulfamide antibactérien et des sels d'argent (ex. Ialuset Plus® Compresses des laboratoires Genevrier).

Les propriétés antibactériennes des pansements argentiques sont ainsi mises à profit dans l'indication suivante : prise en charge des plaies aiguës (brûlures, postchirurgicales, sites de greffe...) ou chroniques (escarres, ulcères de jambe, pied diabétique...) infectées ou à risque d'infection avec ou sans exsudation.

Le renouvellement des pansements sera effectué toutes les 24 à 72 heures, en fonction de l'évolution de la plaie et de la production d'exsudats. Les pansements à l'argent sans adhérences seront recouverts d'un pansement secondaire, dont la classe sera choisie selon l'évolution de la plaie et la quantité d'exsudat à absorber.

Il est nécessaire de rappeler que, malgré la faculté de l'argent à enrayer le développement bactérien, le bénéfice de ces pansements n'a jamais été prouvé, voire leur utilisation sur le long terme pourrait être délétère par augmentation du risque de développement de résistances par analogie avec les antibiotiques.

3.10. Les Pansements Adhésifs et Compresse

Cette famille de pansements regroupe plusieurs catégories de dispositifs médicaux que sont :

- Les pansements adhésifs stériles, hypoallergéniques, comportant une compresse centrale non adhésive en matériau non-tissé et souple, avec des adhérences en acrylique également hypoallergénique (ex. Cosmopor® des laboratoires Hartmann). Les spécialités de pansements adhésifs stériles sont généralement commercialisées sous différentes dimensions (ex. 7,2x5cm, 9x15cm ...) : elles sont indiquées dans la prise en charge des plaies superficielles faiblement exsudatives ou dans la protection des plaies postchirurgicales (72) ;
- Les dispositifs de rapprochement des berges adhésifs stériles, plus connus sous le nom commercial de Steri-Strip® (laboratoires 3M) et entièrement constitués de polyamide. Ils sont indiqués dans les sutures cutanées en cas de plaies sans production secondaires à un traumatisme tel que les coupures, ou en substitution des points de suture en cas de retrait précoce de ces derniers. La possibilité de couper ces dispositifs à la longueur souhaitée facilite leur utilisation au niveau de zones du corps difficiles d'accès ou au niveau des zones à mobilité importante telles que les articulations (73) ;
- Les compresses stériles et non stériles, composées de fibres de viscose (70%) et de polyester (30%), et retrouvées sous les formes tissées ou non tissées. Elles ne présentent

aucune adhésion à la peau et sont largement tolérées quelque soit le type de peau. De nombreuses tailles et conditionnements existent actuellement sur le marché afin de répondre à la demande et d'améliorer les soins des plaies en cas d'antisepsie ou encore lors de la protection mécanique de ces dernières (74) ;

- Les dispositifs de bandes adhésives hypoallergéniques, élastiques ou non. Cette sous-famille de pansements est composée de différentes catégories de spécialités :
 - Les bandes de tissus microporeux, communément appelées « sparadrap », et constituées d'une face adhésive hypoallergénique. L'absence de tissage permet une découpe facilitée à la main et un maintien satisfaisant des pansements ou compresses quelque soit la zone traitée (ex. Micropore® des laboratoires 3M) (75) ;
 - Les bandes adhésives élastiques ou rigides, constituées de coton tissé de haute tolérance cutanée (généralement sans latex), plus connues sous la dénomination « strap » ou « bandes de strapping ». Elles sont utilisées dans la contention légère des membres ou des articulations, ou encore dans le maintien de pansements (ex. Tensoplast® des laboratoires BSN-Radiante SAS) (76) ;
 - Les bandes adhésives extensibles non tissées et hypoallergéniques : le film recouvrant la partie adhésive est marqué d'un quadrillage permettant une découpe aisée du dispositif et son adaptation quelque soit la taille du pansement (ex. Omnifix Elastic® des laboratoires Hartmann) (77).

3.11. Les Sets de soins pour pansements (78)

Les sets de pansements conçus pour le soin des plaies représentent des kits « tout en un » garantissant une prise en charge optimale des plaies au domicile du patient mais également à l'hôpital. Ces sets de pansements, conditionnés en blisters, permettent la mise en place d'un champ stérile autour de la plaie, améliorant de façon considérable les conditions dans lesquelles le professionnel de santé en charge du patient prodigue ses soins. Les laboratoires pharmaceutiques commercialisant ces produits ont développé une gamme suffisamment large de kits afin de satisfaire à la majorité des plaies, notamment les plaies chroniques dont la cicatrisation nécessite une connaissance parfaite et un savoir-faire maîtrisé du professionnel dans ce domaine.

Les sets de soins connaissent une importante évolution ces dernières années du fait de la qualité des produits les composant, de la facilité de prise en charge des plaies par la diversité des spécialités disponibles sur le marché, et de la sécurité apportée par la composition de ces derniers en instruments et dispositifs à usage unique. Mais cet essor est principalement expliqué par l'économie réalisée auprès de l'organisme d'Assurance maladie, qui préconise l'utilisation de ces kits par rapport aux « surcouches » de pansements, à l'origine de prescriptions d'un nombre parfois trop important de boîtes de pansements ou d'autres dispositifs dont le bénéfice reste approximatif en fonction de la plaie à traiter.

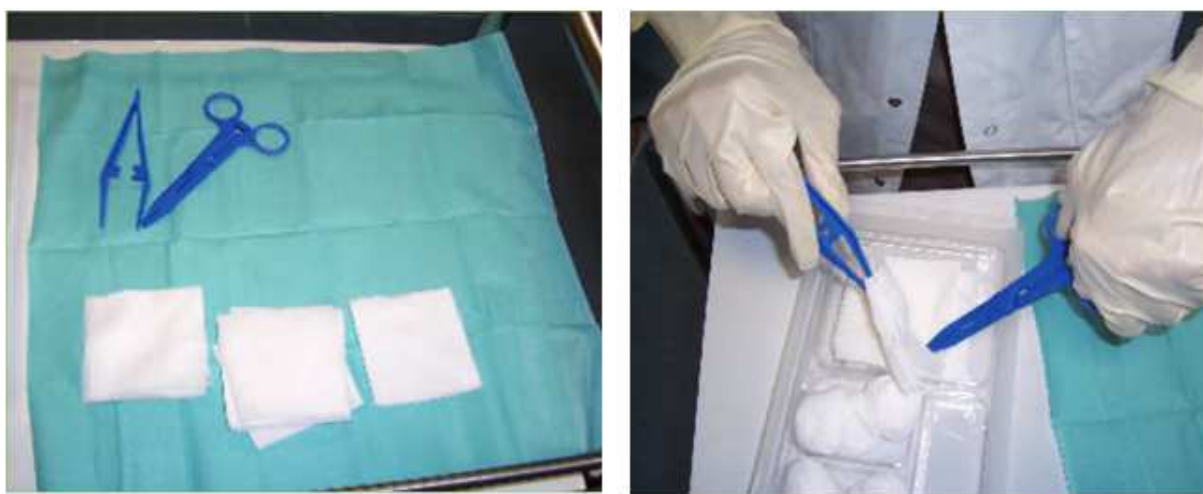


Figure 36. Exemple de sets de pansements (79)

Ainsi, les différentes catégories de sets de pansements disponibles sur le marché sont les suivantes :

- Les sets de pansements pour plaies post-opératoires ;
- Les sets de pansements standards pour plaies chroniques ;
- Les sets de pansements pour plaies chroniques cavitaires ;
- Les sets de pansements pour détersion.

Voyons en détail chacun de ces kits conçus pour la prise en charge des plaies aiguës post-opératoires ou de plaies devenues chroniques avec le temps.

3.11.1. Les sets de pansements post-opératoires (80)

Les kits de pansements indiqués dans le traitement des plaies post-opératoires contiennent généralement le nécessaire pour réaliser trois soins de plaies par kit. L'avantage de ces sets repose sur leur conditionnement « sur-mesure » puisqu'ils sont commercialisés pour la prise en charge des plaies en fonction de leur taille :

- Inférieure à 5 centimètres (petite plaies), pour des plaies issues par exemple de la pose d'une chambre implantable, de coelioscopies, d'une intervention au niveau du canal carpien... ;
- Entre 5 et 10 centimètres (plaies moyennes), à la suite par exemple d'interventions au niveau du rachis, de l'abdomen, ou encore d'excisions tumorales ;
- Supérieure à 10 centimètres (grandes plaies), pour des plaies chirurgicales au niveau des membres (ex. chirurgie de prothèses de hanche ou de genou), du thorax ou dans le cadre d'une greffe d'organes.

Ces sets, utilisés dans la prise en charge des plaies aiguës post-chirurgicales en phase de bourgeonnement ou d'épidermisation, sont ainsi composés :

- De trois blisters à usage unique, contenant un champ stérile (38x45cm), une pince de précision de couleur gris, une pince anatomique verte, 5 compresses non tissées de taille adaptée ;
- De trois pansements stériles de type Cosmopor® de taille adaptée ;
- De trois pansements en film de polyuréthane de type Hydrofilm® également de taille adaptée, permettant la douche ou le bain ;
- D'un coupe-fils de suture ;
- De sacs pour les déchets de soins (type DASRI) ;
- D'un mode d'emploi.

3.11.2. Les sets de pansements standards (81)

Les kits de pansements désignés comme « standards » sont conçus pour le traitement de plaie devenues chroniques au fil du temps. Les plaies chroniques sont définies par l'HAS de la manière suivante : « *une plaie dont le délai de cicatrisation s'est allongé... est considérée comme chronique après 4 à 6 semaines d'évolution, selon son étiologie. Les causes de plaie*

chronique incluent notamment les ulcères de jambe, les escarres, les plaies du diabétique et les moignons d'amputation. » (82)

Les sets de pansements standards pour plaies chroniques permettent la réalisation de cinq soins de plaie et sont composés, à la différence des sets post-opératoires, de :

- 5 blisters à usage unique, présentant 3 alvéoles stériles pouvant accueillir une solution de nettoyage (ex. serum physiologique) ou encore une solution antiseptique ; ils comprennent :
 - un champ stérile (38x45 cm) ;
 - une paire de ciseaux métalliques à bout pointu ;
 - une pince de précision de couleur gris ;
 - une pince anatomique de couleur verte ;
 - dix compresses stériles non tissées (10x10 cm).
- 5 films de polyuréthane de type Hydrofilm® (10x15 cm) permettant la douche ;
- 5 sachets pour les déchets de soins de type DASRI ;
- un mode d'emploi.

3.11.3. Les sets de pansements pour plaies cavitaires (83)

Les plaies cavitaires représentent un ensemble de plaies chroniques dont les berges ont atteint le tissu cutané en profondeur, à l'origine d'un relief plus ou moins important en fonction de l'évolution de la plaie. Une affection fréquente retrouvée chez l'adulte jeune est à l'origine de la formation d'une plaie cavitaire : le kyste sacro-coccygien ou pilonidal. Ce trouble cutané se développe principalement au niveau du pli interfessier, majoritairement chez l'homme, du fait de l'invagination de poils à l'origine d'une infection localisée amenant à la formation d'abcès ou de fistules sacrées. Le traitement de choix reste néanmoins l'exérèse du kyste, dont la profondeur est dépendante de l'évolution de la maladie. Les escarres, les ulcères ou les plaies exsudatives d'origine traumatique peuvent également être des indications aux sets de pansements pour méchage.

Ainsi, les sets pour plaies cavitaires, conçus pour nettoyer, « mécher » et panser les plaies chroniques évoluant en cavité, sont composés des éléments suivants :

- 5 blisters à usage unique, contenant chacun :

- un champ stérile ;
 - un stylet d'aide au méchage ;
 - une pince de précision ;
 - une pince anatomique ;
 - dix compresses non tissées.
- Une paire de ciseaux stériles ;
 - 5 pansements stériles de type Hydrofilm® ;
 - 5 sachets de déchets de soin de type DASRI ;
 - Un mode d'emploi.

3.11.4. Les sets de pansements pour détersion (84)

Cette catégorie de kits de prise en charge des plaies chroniques s'adresse principalement aux plaies nécrotiques nécessitant une étape de détersion ou aux plaies fibrineuses exsudatives, chirurgicales ou traumatiques en phase vasculo-détersivo-inflammatoire. Cet acte de mise à nu de la plaie fait appel à tout le savoir-faire d'un professionnel de santé formé et expérimenté aux soins infirmiers afin de favoriser le développement optimal du bourgeon cutané naissant.

Ces sets contiennent ainsi :

- 5 blisters proposant trois alvéoles stériles et composés chacun de :
 - Un champ stérile (38x45 cm) ;
 - Une pince de précision ;
 - Une pince anatomique ;
 - Dix compresses de gaze (10x10 cm).
- 1 curette de détersion stérile ;
- 5 films de polyuréthane (10x15 cm) ;
- 5 sacs de déchets DASRI ;
- Une notice.

Pansements gras et Interfaces	Plaie superficielle en phase d'épidermisation Brûlure Site donneur de greffe
Hydrocolloïdes	Plaie superficielle en phase de bourgeonnement Brûlure Plaie humide (nécrose, fibrine) Plaie en phase d'épidermisation
Hydrocellulaires	Plaie superficielle en phase de bourgeonnement Brûlure Plaie très exsudative Plaie en phase d'épidermisation
Hydrogels	Plaie humide (nécrose, fibrine) faiblement exsudative
Alginates	Plaie hémorragique Plaie creuse (forme mèche) Plaie humide +/- exsudative Plaie infectée
Hydrofibres	Plaie humide très exsudative Plaie creuse (forme mèche) Plaie infectée +/- exsudative
Pansements au charbon	Plaie malodorante Plaie infectée
Films de polyuréthane	Protection mécanique des plaies et pansements
Pansements à l'argent	Plaie infectée +/- exsudative
Sets de pansements post-opératoires	Plaie aigüe postchirurgicale
Sets de pansements standards	Plaie chronique exsudative
Sets de pansements pour méchage	Plaie cavitaire
Sets de pansements pour détersion	Plaie nécrotique sèche ou humide Plaie exsudative en phase de détersion

Tableau 10. Tableau récapitulatif des principales indications des différentes familles de pansements (59)

IV. Les Origines de l'Asticothérapie (85)

L'utilisation de larves de diptères (du grec « di » signifiant deux et « ptéron », ailes), dénommée l'asticothérapie, larvothérapie, ou encore lucilliathérapie (en anglais « *Maggot therapy* »), dans la prise en charge des plaies cutanées infectées ou résistantes, représentait le traitement de référence à travers le monde il y a de ça plusieurs siècles. Mais la reconnaissance de cette technique provient de l'illustre **Ambroise Paré** (1510-1590), qui fut le premier scientifique à décrire les bienfaits de l'asticothérapie dans la cicatrisation des plaies au cours du 16^e siècle. Le médecin anglais Dominique J. Larrey de l'armée napoléonienne mettra en œuvre cette pratique directement sur le champ de bataille, durant la campagne syrienne de Napoléon en 1829. Il témoigna de l'amélioration prodigieuse de l'aspect des plaies avec la promotion d'un tissu de granulation de meilleure qualité.

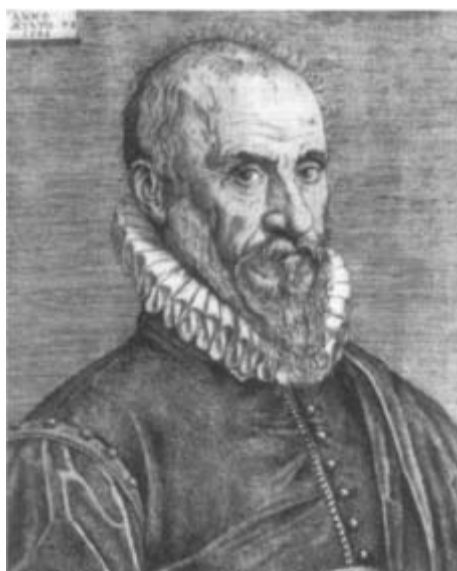


Figure 37. Ambroise Paré (1510-1590)

De nombreuses blessures de guerre furent traitées par les larves de mouches au cours de la 1^{ère} GM. En effet, un médecin en chirurgie orthopédique américain du nom de **William Baer** (1872-1931) soigna plusieurs soldats atteints de plaies ouvertes étendus et remarqua la présence de larves de mouches au niveau de celles-ci. La découverte d'un tissu de granulation sain après action des larves au niveau des plaies fut à l'origine de l'engouement de Baer pour cette thérapeutique, pour laquelle il consacra de nombreuses années d'études notamment dans la mise au point de techniques de stérilisation des larves. Il sera par la suite considéré comme le « père »

de la larvothérapie du 20^e siècle. Néanmoins, l'entre deux guerres voit l'abandon de la larvothérapie au profit de l'antibiothérapie, principale révolution médicale du 20^e siècle.

Actuellement, l'asticothérapie retrouve tout son intérêt avec l'apparition croissante de plaies chroniques de cicatrisation complexe et multirésistantes aux antibiotiques. La bactérie régulièrement mise en cause dans la génération de ces résistances est le Staphylocoque doré, ou *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (ou SARM), principe actif dérivé de la pénicilline. Ce germe est notamment identifié au niveau de la flore cutanée et constitue la principale cause des surinfections des plaies.

1. Des larves d'intérêt thérapeutique majeur (86)

1.1. Les espèces concernées

Peu d'espèces de drosophiles donnent naissance à des larves « mangeuses de tissus morts » d'intérêt majeur en médecine des plaies : ce sont principalement les espèces *Lucilia sericata*, anciennement dénommées *Phaenicia sericata*, de la famille des insectes Calliphoridae. En effet, seules ces dernières sont adaptées au traitement des plaies cutanées multirésistantes puisque leurs larves se nourrissent exclusivement de tissus nécrosés ou fibrineux, contrairement aux autres espèces également avides de tissus sains.

Ces insectes sont essentiels au maintien de l'écosystème de la planète de par leur participation à la pollinisation, à la lutte contre les insectes nuisibles ou encore à la décomposition de la matière organique présente dans la nature.

Néanmoins ils sont couramment à l'origine de pathologies de type parasitose et zoonose lorsqu'elles touchent les animaux, que sont les myiases (provenant du grec *myia*, mouche). Ces affections désignent l'infestation d'un organisme vivant, principalement les humains et les animaux, par les larves de mouches saprophages (ou saprophytes).

1.2. Les myiases humaines et animales

Plusieurs types de myiases à diptères sont à différencier en fonction des espèces de mouches, selon deux critères principaux :

- Premièrement, en fonction du lien entretenu avec l'hôte. On distingue :
 - Les myiases accidentelles, ou indirectes, survenant lors de l'ingestion d'aliments ou d'eau, souillés par des œufs ou des larves de mouches. Ces derniers ne sont pas dégradés par les sucs digestifs et sont régulièrement à l'origine de troubles digestifs tels que des nausées, des diarrhées ou encore des douleurs abdominales (ex. *Drosophila sp.* ou *Psychoda sp.*). D'autres mécanismes d'infestation sont à l'origine de myiases accidentelles tels que la « rétro-invasion » (86) par dépôt d'œufs de diptères au niveau de la marge annale (ex. *Muscina sp.* ou *Calliphora sp.*). On retrouve régulièrement ce mode d'invasion chez les personnes ou animaux vivant dans la rue ;
 - Les myiases facultatives, en cas d'infestation de tissus en vie par des mouches myiasigènes opportunistes. Les larves de la famille des Calliphoridae, bien qu'elles soient physiologiquement saprophages, peuvent être à l'origine de ce type d'invasion. Ces myiases facultatives sont qualifiées de primaires lorsque les plaies de myiases sont dues à l'espèce causale, de secondaires lorsque les larves envahissent une plaie de myiase primaire, ou encore de tertiaires lorsque de nouvelles larves envahissent les plaies de myiases précédentes et retrouvées après le décès de l'hôte.
 - Les myiases obligatoires : les larves parasitent obligatoirement un hôte vivant pour pouvoir s'y développer (ex. *Cochliomyia hominivorax* en Amérique ou *Chrysomya bezziana* en Afrique).
- Deuxièmement, en fonction du site d'infestation des larves, on différencie :
 - Les myiases gastrointestinales : les larves myiasigènes se retrouvent au niveau du système digestif de l'hôte, de façon accidentelle ou obligatoire, et s'y développent (ex. *Gasterophilus sp.* chez les chevaux), à l'origine des troubles gastro-intestinaux cités précédemment ;
 - Les myiases urogénitales, notamment en cas d'infection sous-jacente favorisant la ponte des mouches au niveau des voies urogénitales. Elles sont

plus fréquemment retrouvées chez un hôte physiquement affaibli n'ayant plus les ressources nécessaires pour lutter contre les attaques de diptères ;

- Les myiases oculaires : le mécanisme d'infestation demeure similaire aux myiases précédentes. On différencie deux sous-types de myiases oculaires que sont les myiases conjonctivales et les myiases cutanéomuqueuses ;
- Les myiases nasopharyngées, avec l'invasion des larves au niveau buccal ou des fosses nasales de l'hôte. Les humains, moins fréquemment touchés que les animaux, présentent généralement des signes tels que des démangeaisons, des céphalées ou encore des éternuements en série. Les animaux souffrent davantage de myiases pharyngées par rapport aux humains : on retrouve les symptômes spécifiques des troubles respiratoires tels que la toux ou la dyspnée et, pour les cas les plus extrêmes, des morts par asphyxie ;
- Les myiases auriculaires : de nombreux animaux vivant dans les rues souffrent de myiase auriculaire avec invasion des larves au niveau du pavillon des oreilles et des conduits auditifs externes. Des larves de Calliphoridae ou de Sarcophagidae sont généralement à l'origine de ces infestations ;
- Enfin, les myiases cutanées (les plus fréquentes) : les larves envahissent la peau de l'hôte de façon primaire, ou secondaire à une plaie de myiase primaire ou une plaie traumatique. On y associe fréquemment les mêmes espèces de larves que pour les myiases auriculaires.



Figure 38. Myiase cutanée à larves de *Lucilia sericata* (86)

1.3. Classification des diptères (86,87)

D'un point de vue taxonomique, les espèces qui nous intéressent ici font partie d'un ensemble très vaste de familles et de « superfamilles » (86) d'insectes. Néanmoins, elles représentent ensemble un groupe plus important de diptères que sont les insectes Brachycères. Le sous-ordre des brachycères rassemble les espèces de mouches, ou apparentés, possédant des antennes et des palpes maxillaires préférentiellement courtes (respectivement au maximum 8 et 2 articles) (fig.48). De plus, il oppose deux groupes d'individus : les Orthorrhaphes et les Cyclorrhaphes. Leur différence se trouve principalement au niveau de la formation des antennes : *l'arista*, appendice en forme de plumeau dont le rôle est principalement sensoriel, n'est pas systématiquement exprimé chez les orthorrhaphes. En cas d'expression de celui-ci, il est préférentiellement localisé à l'extrémité du flagelle, contrairement aux espèces cyclorrhaphes, plutôt inséré dorsalement (fig.48). Une autre particularité permet de distinguer les deux ensembles : les larves d'orthorrhaphes sont hémicéphales alors qu'elles sont majoritairement acéphales chez les cyclorrhaphes (nous reverrons ces termes lors de la description des larves dans la suite de ce travail). Les adultes orthorrhaphes sortent de leur « cocon » par une incision dorsale « en forme de T » (87) alors que les espèces cyclorrhaphes émergent de la partie antérieure de la puppe par formation d'une « fente circulaire » (87) grâce à un organe seulement présent à ce stade du développement appelé le ptilinum.

Le groupe des cyclorrhaphes est lui-même divisé en deux sous-catégories de diptères que sont :

- Les Aschizes, dont la principale caractéristique réside dans l'absence des sutures ptilinale et frontale (fig.48) ; ce groupe ne présente néanmoins pas de réel intérêt médical ;
- Les Schizophores, exprimant les deux types de suture avec une suture frontale, « en forme de V » (87) facilement identifiable. Les Schizophores sont subdivisés en deux sections, en fonction notamment de la constitution de leur pédicelle (ou second article antennaire) et de la présence ou non d'une articulation au niveau de leur appareil buccal.

On différencie ainsi :

- Les *acalyptères* : leur pédicelle ne présente qu'une simple « encoche » à son extrémité ;

- Les *calyptères* : leurs antennes se distinguent par la formation d'une « incision » (87) sur toute la longueur du pédicelle.

Deux superfamilles de mouches composent la section des Calyptères : les *Muscoidea* et les *Oestroidea*. Les espèces appartenant à ces superfamilles expriment, par rapport aux autres diptères, des caractères morphologiques spécifiques dont principalement :

- Une suture ptilinale, entre les deux yeux et immédiatement au dessus des antennes, correspondant à la base d'insertion de l'organe faciale érectile appelé le *ptilinum* : les nymphes ébrèchent leur « cocon » lors du passage au stade adulte à l'aide de ce dernier ;
- Une lunule faciale, faisant référence à la partie « en forme de croissant de lune » au niveau de la face ;
- Un pédicelle, correspondant à la seconde partie de l'antenne, présentant un « sillon dorsal complet » (86) ;
- Une extrémité antennaire, ou flagelle, surmonté d'un « style » ou « arista » (86) au niveau dorsal ;
- Enfin, la présence d'une « grande ampoule » (86) à la base des ailes.

À noter que ces deux grandes lignées de diptères diffèrent selon un critère morphologique majeur retrouvé au niveau du thorax que sont les « soies hypopleurales » (86) ou « macrochètes » (87) : elles sont présentes chez les *Oestroidea* mais absentes chez les autres (cf. fig.49).

Ainsi parmi les diptères myiasigènes, notre espèce d'intérêt est identifiée selon la systématique suivante :

- Ordre des Diptères (ou Diptera);
- Sous-ordre : *Brachycera* ;
- Groupe des Cyclorrhaphes ;
- Sous-groupe des Schizophores ;
- Section : Calyptère ;
- Superfamille des *Oestroidea* ;
- Famille des *Calliphoridae* : les myiases sont soit facultatives (F), soit obligatoires (O) ;
- Genre : *Lucilia* et *Phaenicia* ;
- Espèces : *Lucilia sericata* et *Phaenicia sericata*.

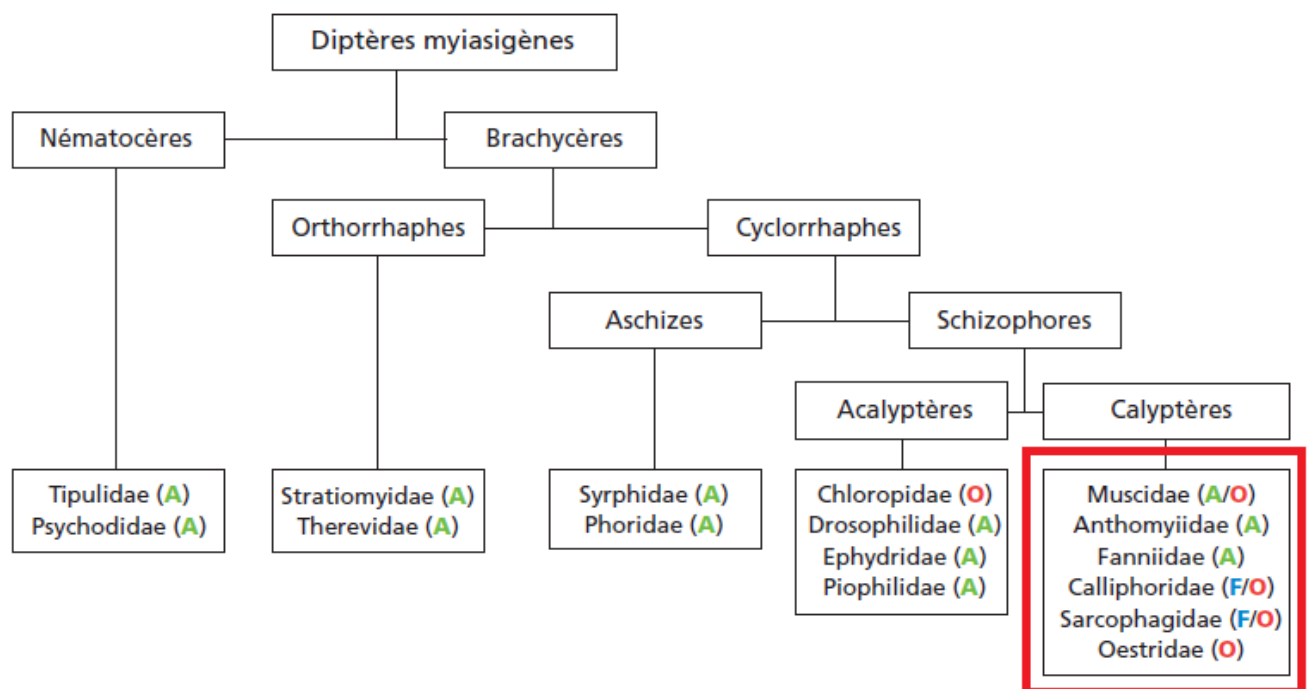


Figure 39. Superfamille des Muscoidea et Oestroidea (A : myiase accidentelle ; F : myiase facultative ; O : myiase obligatoire) (86)

Nous détaillerons les caractéristiques morphologiques de chaque stade de développement des diptères de la famille des Calliphoridae par la suite.

2. Cycle de vie des diptères Calliphoridae (87)

Dans cette lutte contre les plaies multirésistantes, il est important de connaître préalablement le cycle de développement de cette mouche verte nécrophage, qui répond par ailleurs aux critères classiques de cycle de vie de tout autre insecte appartenant au groupe cyclorrhaphe. Le développement des insectes appartenant à l'ordre des diptères passe par quatre étapes distinctes que sont l'œuf, la larve, la nymphe (ou pupa) et l'adulte. On dit que le cycle de vie de ces insectes est de type holométabole, caractérisé par la formation d'un stade intermédiaire entre les formes larvaires et l'adulte, contrairement aux insectes hétérométaboles (une phase de mue permet le passage direct du stade de larve à celui de l'adulte mûr). Il comprend ainsi au total six stades de développement, dont trois concernent uniquement la larve (stades L1, L2 et L3). Voyons en détail les différentes phases constituant le cycle de vie des diptères nécrophages du groupe des cyclorrhaphes.

2.1. L'oviposition

Les mouches adultes (ou imago) pondent leurs œufs directement au contact de matières organiques en décomposition lors de ce que l'on nomme l'« oviposition » (86). Les femelles ovipares déposent leurs œufs principalement sur des cadavres d'animaux ou des plaies « fraîches » d'un hôte humain ou animal, attirées par l'odeur qui s'en dégage. Les œufs, de couleur blanc à jaune, sont déposés en amas de plusieurs dizaines voire centaines d'individus et ne mesurent que quelques millimètres. Ils sont d'aspect lisse et prennent la forme de « grains de riz » (fig.40).



Figure 40. Œufs de *Lucilia sericata* en amas (88)

L'éclosion des œufs, généralement comprise entre 10 et 20 heures après la ponte, dépend principalement des conditions de température de l'environnement et de l'hôte : plus la température est basse, plus le temps avant l'éclosion est important :

Stage	Duration (h)									
	15°C	17°C	19°C	20°C	21°C	22°C	25°C	28°C	30°C	34°C
Eggs	31	28	24	22	19	17	14	11	10	8.5
1st Instar	56	39	27	24	23	19	16	11	10	9.5
2nd Instar	70	54	42	35	29	26	19	16	15	12
3rd Instar	115	79	60	53	47	46	36	30	27	27
Postfeeding	340	200	118	108	103	94	87	87	87	82
Pupa	(a)	442	293	209	158	137	125	120	119	120
Total	–	842	564	451	379	339	297	275	268	259

Tableau 11. Durée totale attribuée à chaque stade de développement de *L. sericata* en fonction de la Température (exprimée en heures) (89)

2.2. Les Larves L1

À la suite de la phase d'incubation, les œufs donnent naissance à des larves de premier stade, ou larves L1, de forme quasi identique au stade de développement précédent. De multiples « segments » composent leur corps, généralement au nombre de douze, en dehors de la région céphalique : 3 segments thoraciques et 9 segments abdominaux, à l'origine respectivement des futurs thorax et abdomen. Ces larves possèdent un système respiratoire de type « métapneustique » : la partie caudale de la larve exprime ce que l'on appelle des « stigmates respiratoires » postérieurs, correspondant à l'embouchure des « troncs trachéens » (87). Les larves des diptères cyclorhaphes, encore appelés asticots, présentent une région céphalique dite *acéphale*. Ce terme indique l'absence de capsule céphalique recouvrant les pièces buccales de la larve. Cette particularité permet d'expliquer le repli de ces dernières vers la région thoracique. Les pièces buccales des larves acéphales sont principalement représentées par de grands crochets à mobilité verticale. Pour leur part, les larves des diptères du groupe des orthorhaphes sont caractérisées par une capsule céphalique non entièrement constituée et sont qualifiées de larves *hémicéphales*. Les pièces buccales sont davantage développées par rapport aux larves cyclorhaphes : des mandibules remplacent les crochets et l'on peut noter la présence

d'antennes au niveau de l'extrémité du segment céphalique. Le stade L1 est le plus court parmi les trois stades larvaires (cf. tableau 11).

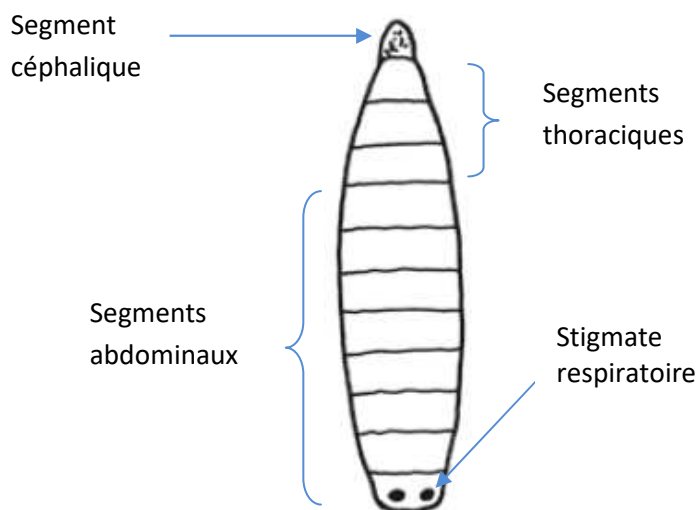


Figure 41. Larve de diptère au stade L1 à respiration métapneustique (87)

2.3. Les Larves L2

Le second stade larvaire L2 est obtenu généralement moins de 24 heures après l'éclosion. Cette étape est également fonction des conditions de développement des larves et de la présence de substrats nutritifs au niveau du lieu d'oviposition : la température idéale étant proche de celle du corps humain (cf. tableau 11). Les larves L2 expriment un système respiratoire supérieur à celui des larves L1. En effet, une nouvelle paire de stigmates voit le jour au niveau de la partie antérieure du second segment : la respiration des larves devient ainsi de type « amphipneustique » (87).

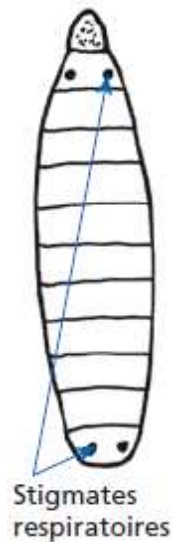


Figure 42. Larve de diptère au stade L2 à respiration amphipneustique (87)

2.4. Les Larves L3

Le dernier stade larvaire est obtenu environ 24 à 36 heures après l'éclosion des œufs de larves, selon les conditions d'accroissement des stades précédents. Elles conservent leur système de respiration amphipneustique mais les stigmates postérieurs du dernier segment évoluent avec la formation de fentes superficielles, au nombre de trois par stigmates (contre deux pour les larves L2 et une pour les larves de premier stade), convergeant vers le centre. Cette particularité facilite ainsi leur identification (fig.43 et 44). Le stade L3 est le plus long des stades larvaires avec une durée allant de 24 à plus de 100 heures en fonction des conditions de température et de développement des stades larvaires précédents. La larve mesure généralement à ce stade environ 1 cm de longueur, voire peut le dépasser.

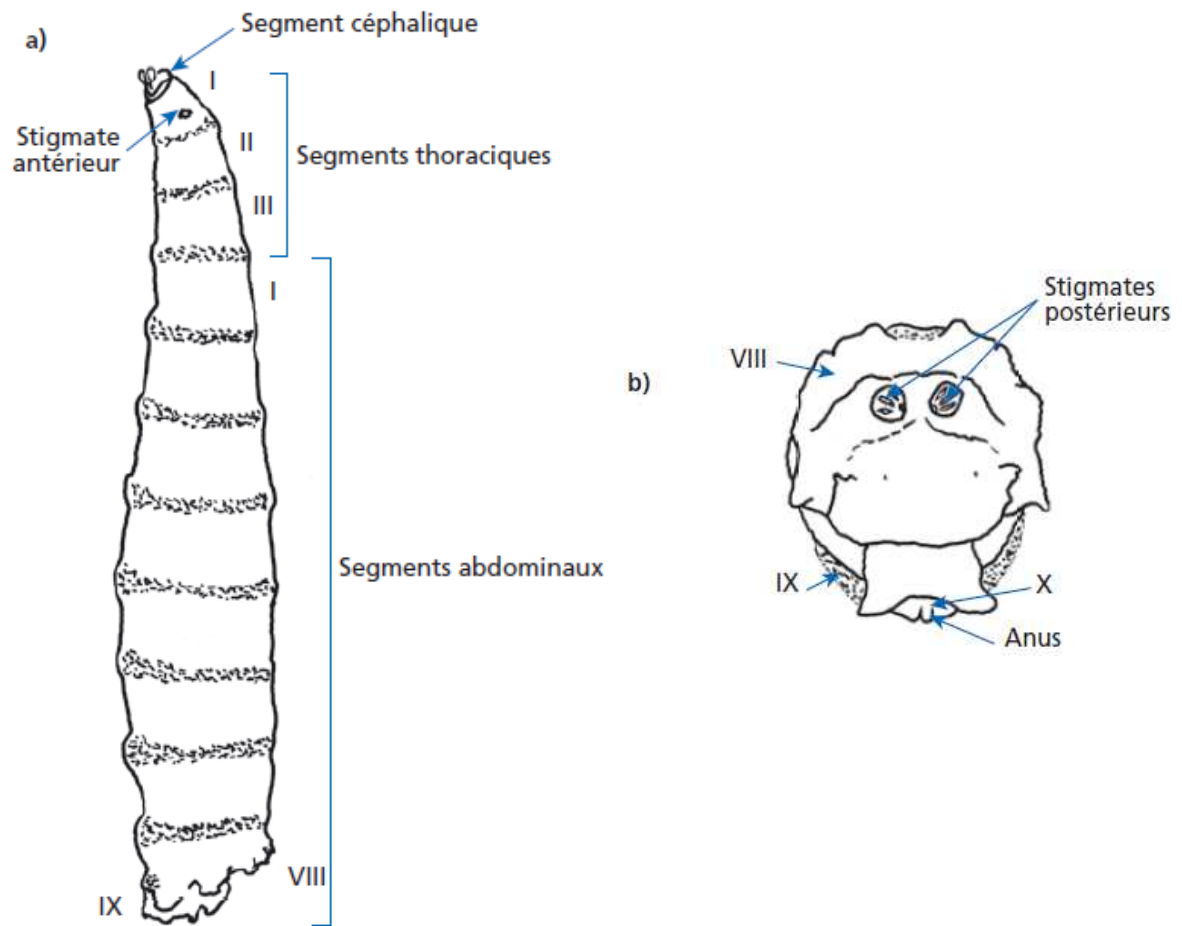


Figure 43. Larve acéphale de diptère cyclorhaphé de stade L3 en vue latérale (a) et postérieure (b) (87)

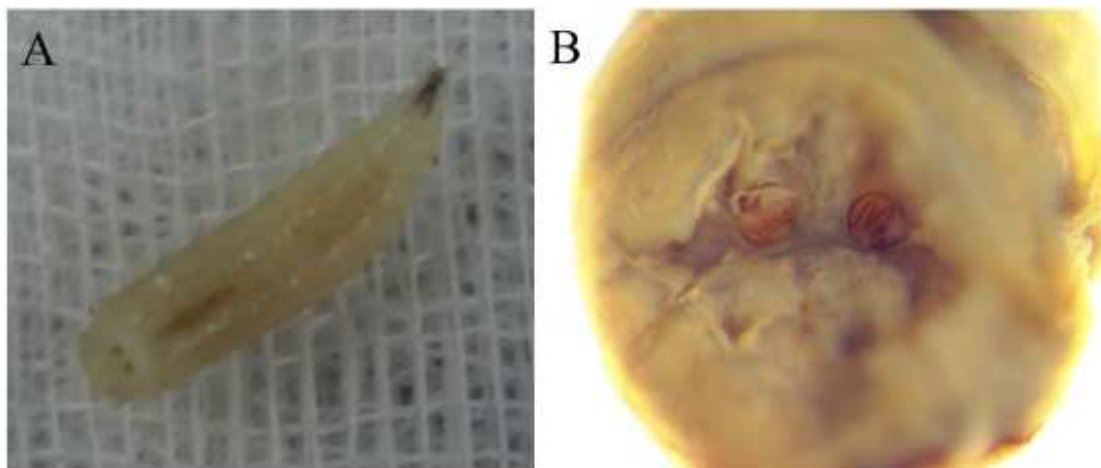


Figure 44. Larve L3 de *L. sericata* corps entier (A) et en vue postérieure (au centre, les stigmata postérieurs) (B) (90)

2.5. *La Nymphé*

Les larves de stade L3 entrent, au terme de plusieurs jours de nutrition au détriment de l'hôte, dans une phase de « jeune » au cours de laquelle elles quittent le site à l'origine de leur parasitisme afin de rejoindre un lieu davantage propice à la formation de la pupé. Les larves délaissent leur hôte et rejoignent le sol pour s'y enterrer : elles prennent alors le nom de prépupe. L'enfouissement ne dépasse généralement pas deux ou trois centimètres par rapport à la surface. À partir de là, le tégument de la larve s'endurcit et s'assombrit : le puparium peut ainsi se former et favoriser le développement de la nymphé à l'intérieur, dite « coarctée » (87).



Figure 45. Pupa de *Lucilia sericata* (91)

L'appareil respiratoire des pupes subit quelques évolutions afin d'adopter une respiration de type « péripneustique » (87) : des stigmates apparaissent sur l'ensemble des segments abdominaux du puparium, avec la conservation des stigmates respiratoires thoraciques et caudales apparues au cours des stades précédents (fig.46).

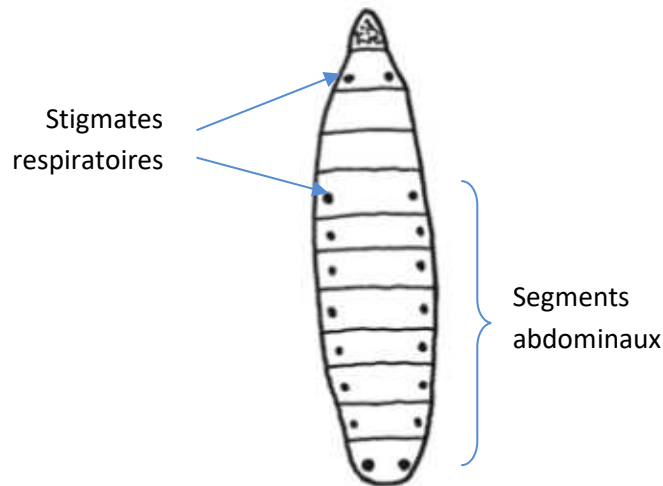


Figure 46. Respiration de type péripneustique (87)

2.6. *L'Imago* (87)

Le développement de la nymphe à l'intérieur de son puparium se poursuit sur une période pouvant aller de moins de sept à plus de quinze jours. Cette durée reste néanmoins toujours dépendante des conditions de température auxquelles est soumise la nymphe. A noter qu'en dessous de 15°C, celle-ci n'évoluera jamais jusqu'au stade imaginal et demeurera sous une forme de latence, attendant des conditions environnementales davantage favorables (tableau 11).

Lorsque le jeune diptère adulte atteint une maturité suffisante, celui-ci peut entreprendre son extraction du puparium grâce au ptilinum. Ce dernier, en se gonflant et se dégonflant de manière successive, provoque une brèche prenant la forme d'un « opercule » (86) au niveau de la région céphalique de la pupe. Telle une larve, l'imago émerge de son cocon « en rampant » jusqu'au milieu extérieur. Fraîchement sorti de son cocon, celui-ci présente toutes les caractéristiques morphologiques d'un adulte « mûr ». Néanmoins, certaines parties du corps nécessiteront d'achever leur accroissement.

Décortiquons ensemble les différentes parties composant les diptères adultes de la famille des Calliphoridae.



Figure 47. Imago de *L. sericata* (92)

2.6.1. La Tête

Le premier élément essentiel à la systématique des espèces se trouve au niveau de la partie antérieure de l'insecte qu'est la tête. Cette dernière est constituée de quatre régions distinctes participant à l'identification des différentes espèces. Dans notre cas, on distingue : (fig.48)

- Tout d'abord, les yeux : les diptères cyclorhaphes sont composés d'une paire d'yeux généralement proportionnels à la taille de leur corps. Ils sont dits « composés » du fait de leur élaboration complexe organisée en centaine voire millier de récepteurs sensoriels, appelés les ommatidies (93), leur conférant une vue exceptionnelle et réagissant au moindre stimulus visuel. Ces yeux sont également qualifiés de « dichoptiques » (87), désignant l'absence de contact entre ces derniers. Certaines espèces d'insectes possèdent des yeux dits « holoptiques » (87) se touchant en un ou plusieurs points ;
- Ensuite, la région située entre les yeux se nomme le front. Celui-ci est composé du « vertex » (87) délimité par le triangle formé par les ocelles, correspondant à des yeux « simples » non composés ;
- La partie centrale de la tête est appelée la face. Elle comprend les éléments permettant d'identifier les imagos de la famille des Calliphoridae que sont la suture ptilinale ainsi que la lunule frontale. Mais la face supporte avant tout les antennes, au nombre de deux, formées de trois articles antennaires différents que sont le scape à la base de la face, le pédicelle et le flagelle, surmonté par son arista ;

- Enfin, la dernière partie de la tête correspond à l'appareil buccal qui comprend les différentes pièces buccales évoluées. Ces dernières sont à l'origine de la classification des insectes selon les types « suceur » ou « piqueur-suceur » (87) en fonction de la composition de leur appareil buccal. Les diptères répondant aux critères des insectes de type suceur possèdent un labre (correspondant à la « lèvre supérieure ») et un labium (la « lèvre inférieure ») très développé exprimant à son extrémité inférieure des labelles servant à absorber les différents liquides nutritifs. Chez les insectes piqueurs, le labre et le labium se durcissent afin de traverser la peau des mammifères et favoriser ainsi le repas sanguin. Les palpes maxillaires sont retrouvés chez les deux types d'insectes et correspondent à des appendices sensoriels apparentés aux antennes. Dans notre cas, les espèces *Lucilia* spp et *Phaenicia* spp sont préférentiellement de type suceur.

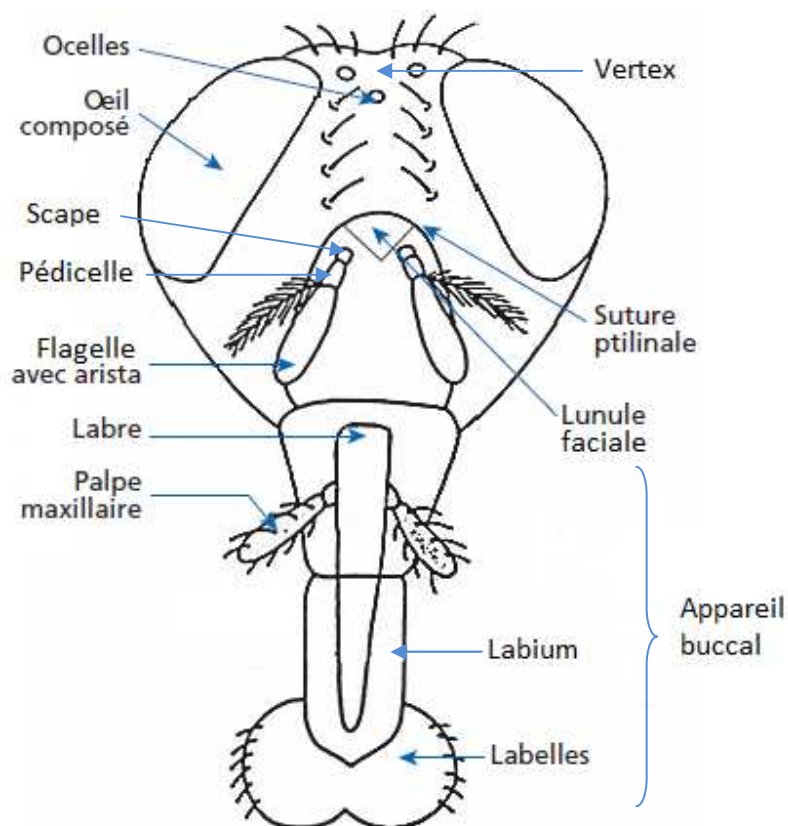


Figure 48. Représentation générale de la face d'un diptère cyclorhappe (86)

2.6.2. Le Thorax

La partie intermédiaire des insectes correspond au thorax. Ce second segment somatique est celui sur lequel repose les ailes (au nombre de deux) et les pattes (au nombre de six). Le thorax est divisé en trois segments distincts que sont : le prothorax juste après la tête, le mésothorax, ainsi que le métathorax, en avant de l'abdomen. Il se compose d'un « exosquelette » compartimenté en différentes sections dénommés les « sclérites » (87). Plus largement, le thorax est subdivisé en « plaques cuticulaires » (93) à l'origine de l'organisation du squelette thoracique et composant les différents segments de ce dernier : on retrouve ainsi au niveau ventral, les « sternites », au niveau latéral, les « pleurites » et au niveau dorsal, les « tergites » (93). Celles-ci, dont principalement la pleurite et la tergite, sont essentielles dans l'identification des insectes d'intérêt.

Ainsi, les sclérites retrouvées pour chacun des segments du thorax sont, du plan dorsal jusqu'au ventral : (fig.49)

- Pour le prothorax : le préscutum, le propleuron et le prosternum ;
- Pour le mésothorax : le scutum, le mésopleure, ainsi que le sternopleure ;
- Pour le métathorax : le scutellum, le méta-pleure et l'hypopleure.

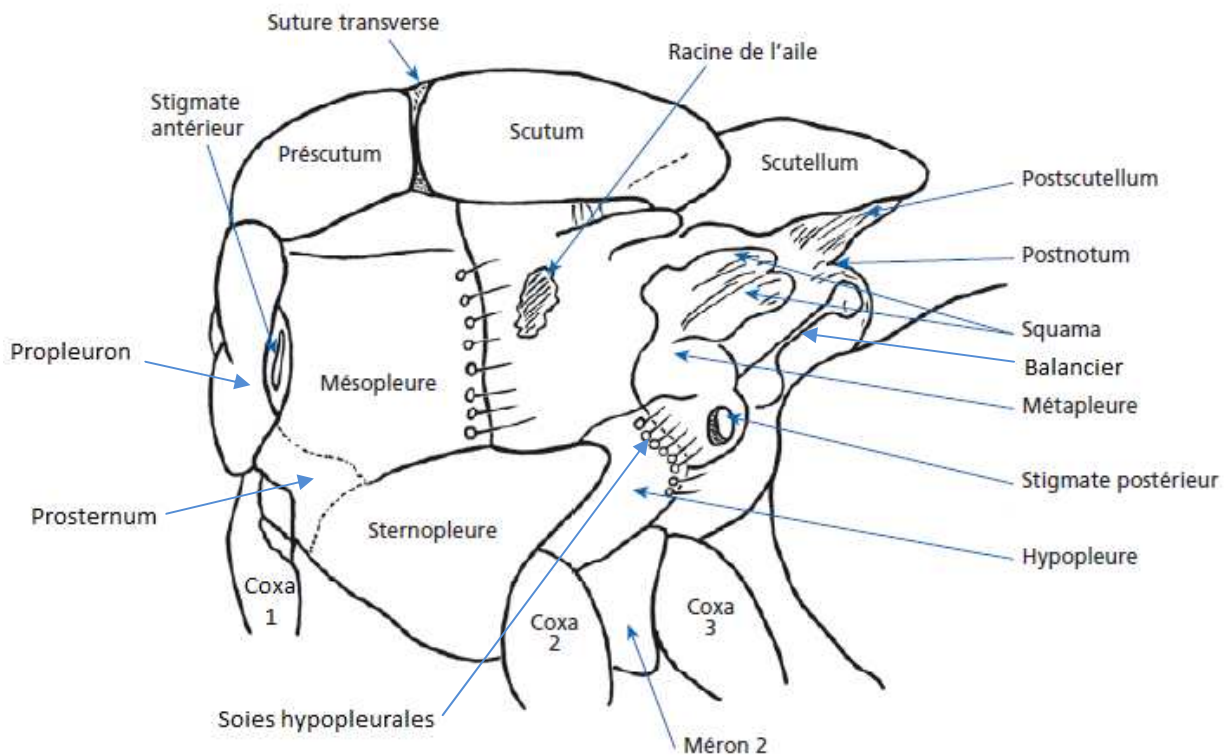


Figure 49. Thorax des insectes de la famille des Calliphoridae cyclorrhaphes (87)

La systématique des insectes s'appuie également sur la morphologie des ailes des diptères d'intérêt. En effet, la disposition des différentes nervures (ou veines) ainsi que celle des « cellules » (87) délimitées par ces dernières sont propres à chaque espèce de mouches, participant ainsi à leur identification. Les « veines » alaires sont principalement constituées de lymphes et sont parcourues par un neurone central conférant aux ailes leur « rigidité » (94). Leurs limites sont constituées des membranes cuticulaires des cellules alaires situées de part et d'autre de celles-ci.

Deux types de nervures composent les ailes des diptères, quelque soit leur espèce : ce sont les nervures longitudinales, dans le plan horizontal de l'aile, et les nervures transverses dans le plan vertical. L'association de ces deux types de nervures participe ainsi à la formation des différentes cellules.

Les nervures longitudinales sont à l'origine de la structure primaire de l'aile. On retrouve ainsi, de l'extrémité proximale jusqu'à l'extrémité distale : (fig.40)

- La nervure costale (C) : son diamètre est le plus important de toute la nervation de l'aile ;
- La nervure sous-costale (Sc) ;
- La nervure radiale (R) ;
- La nervure médiane (M) ;
- La nervure cubitale (Cu) ;
- Enfin, la nervure anale (A).

Un numéro sera attribué à chaque nervure longitudinale en fonction de son type, de la plus proche à la plus éloignée de la nervure costale (ex. R1 pour la première nervure radiale).

Les nervures transverses mettent généralement en relation deux nervures longitudinales principales. En découlent ainsi leur dénomination telle que : (fig.50)

- La nervure humérale transverse (h), reliant les nervures costale et sous-costale ;
- La nervure radiale transverse (r), joignant deux nervures radiales ou plus entre elles ;
- La nervure radio-médiane (r-m), reliant la ou les dernière(s) nervure(s) radiale(s) à une médiane ;
- La nervure médio-cubitale (m-cu), rassemblant une nervure médiane à une nervure cubitale.

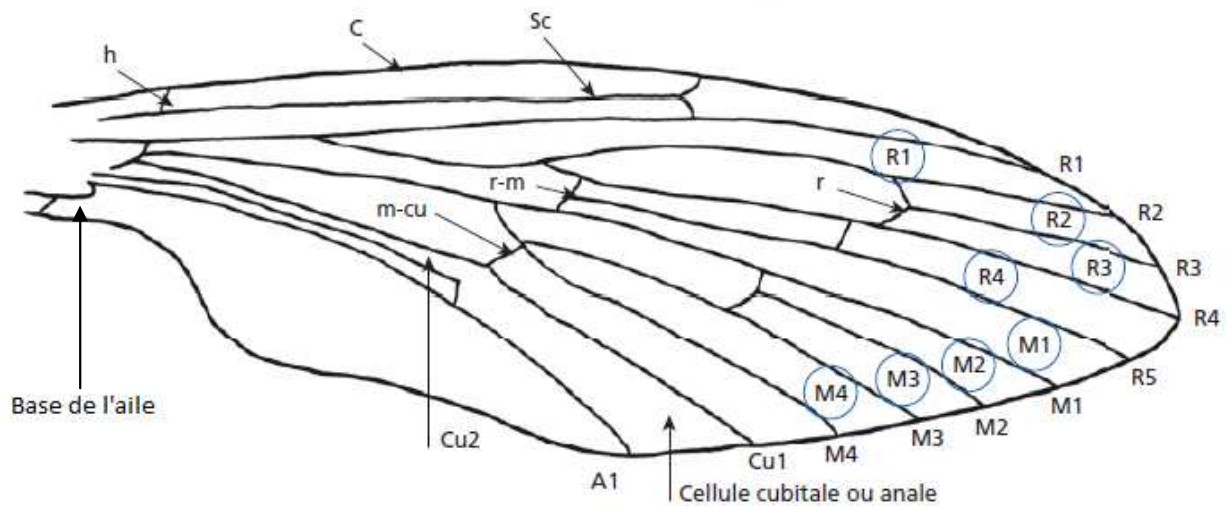


Figure 50. Exemple d'aile de diptères (les repères entourés d'un rond bleu correspondent aux cellules alaires correspondant aux nervures) (nervation primitive) (87)

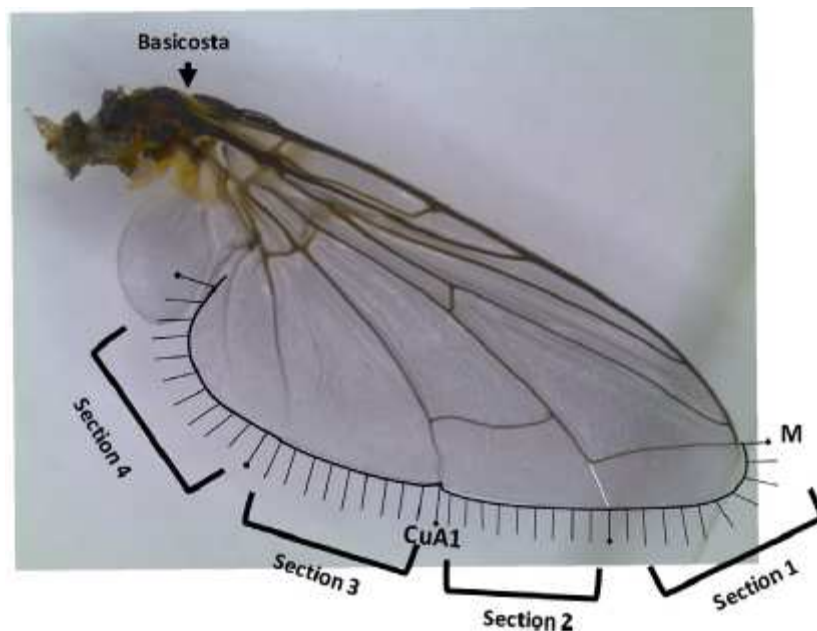


Figure 51. Aile de *L. sericata* (M : nervure médiane ; CuA1 : première nervure cubitale-anale) (95)

A noter que les diptères possédaient tous à leurs origines deux paires d'ailes. En évoluant et en s'adaptant à leur environnement, la seconde paire d'aile présente au niveau du métathorax s'est atrophiée pour laisser la place à une paire de petits organes appelés les balanciers ou « haltères » (86). Ces organites trouvent principalement leur utilité dans la stabilisation du vol des diptères (cf. fig.49).

Les dernières pièces présentes au niveau du thorax sont les pattes, au nombre total de six (hexapodes) : chaque segment thoracique possède une paire de pattes. Ces dernières sont généralement absentes en systématique des espèces du fait de la relative analogie entre les espèces.

Les pattes sont disposées en cinq segments distincts. Ce sont : (fig.52)

- La hanche (ou coxa), reliée au thorax au niveau de la face sternale ;
- Le trochanter, dont le rôle est principalement articulaire ;
- Le fémur ;
- Le tibia ;
- Le tarse, seul segment mobile de la patte, composé généralement de trois à cinq articles terminés par une griffe (ou prétarse).

Les pattes peuvent avoir divers rôles en fonction des insectes telles que l'enfouissement ou le saut, mais sont généralement destinées aux déplacements terrestres.

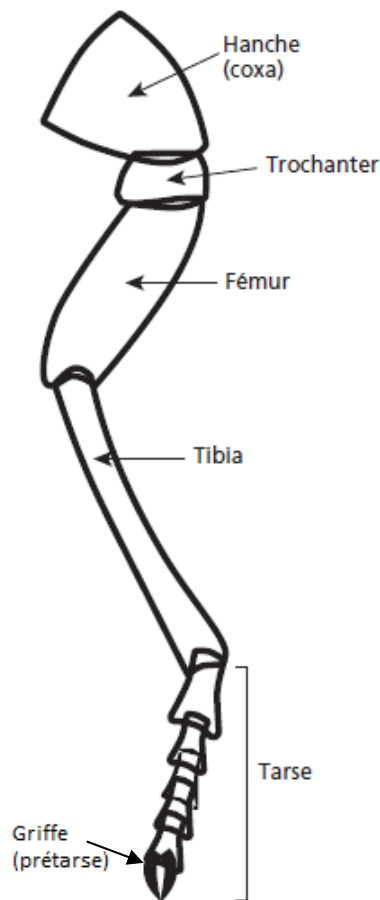


Figure 52. Représentation schématique d'une patte d'insecte (93)

2.6.3. *L'Abdomen*

L'abdomen correspond à la partie terminale des insectes et est également divisé en plusieurs segments selon les espèces (au nombre de 10 pour les plus primitives et 11 pour les plus évoluées telles que les cyclorhaphes (93)). Le « préabdomen » (87) fait directement suite au thorax et, comme lui, est recouvert d'un ensemble de plaques cuticulaires délimitant chaque segment. Il est généralement constitué de la succession des cinq premiers segments abdominaux pour le mâle et des six premiers chez la femelle. (87)

En revanche, l'abdomen n'exprime aucun organite, à l'inverse du thorax. De ce fait, les segments abdominaux sont seulement composés des sclérites dorsaux (tergites) et ventraux (sternites) simplement reliés par une « membrane pleurale » (93). Les stigmates respiratoires de l'insecte adulte sont notamment situés au niveau de cette dernière.

Les segments abdominaux terminaux constituent les organes génitaux mâles ou femelles : (87)

- les segments soutenant les organes de l'adulte mâle sont surnommés « l'hypopygium » et les pièces composant ce dernier prennent le nom de « genitalia ». La partie supérieure de ce genitalia correspond aux pièces anales. L'anوس se trouve délimité par quatre membranes : deux « épiproctes » pour les membranes supérieures et inférieures, et deux « paraproctes » pour les membranes latérales (87). Il est également surmonté d'un appendice appelé le « cerque », peu développé, apparenté aux antennes. La seconde moitié de l'hypopygium correspond aux pièces sexuelles de l'insecte. On y retrouve principalement l'appareil copulateur du diptère adulte, ou « organe phallique » (87). Celui-ci est composé de l'organe copulateur à proprement parlé, appelé l'« édéage » ou « phallosome » (93) : il comprend un orifice central, le « gonopore », ainsi que des appendices latéraux appelés les « paramères » (87), formant ensemble la « phallobase » (87). De plus, le genitalia présente, de part et d'autre de l'organe phallique, des pièces latérales dont l'importance est fonction des espèces, appelées les « styles ». Ils sont présentés comme des sortes de « forceps » permettant le maintien des femelles lors de l'accouplement (87). A noter que chez les adultes cyclorhaphes mâles, les pièces génitales sont refoulées au niveau du cinquième segment abdominal, participant à l'identification des espèces. Les mâles peuvent s'accoupler avec plusieurs partenaires femelles contrairement à ces dernières ;

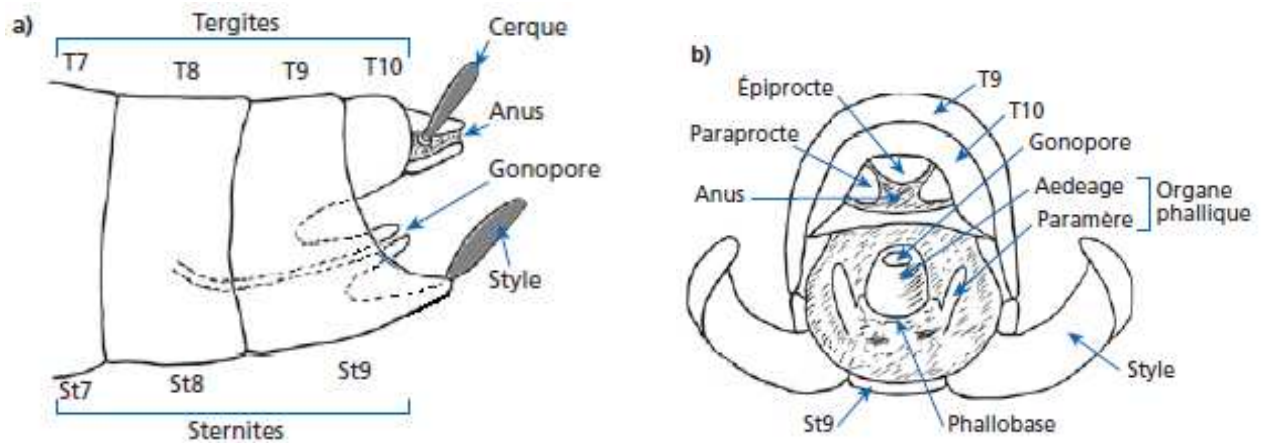


Figure 53. Schéma général des pièces génitales d'un insecte mâle en vue latérale (a) et postérieure (b) (T : tergites ; St : sternites) (87)

- De leur côté, les femelles présente un « gonopore » au niveau des huitième et neuvième sternites abdominaux, apparenté à une embouchure vaginale permettant l'accouplement. De plus, elles expriment à la place du genitalia masculin, l'organe à l'origine de la ponte : l'ovipositeur. Ce dernier se présente comme la continuité des tergites abdominaux terminaux et exprime notamment les collecteurs séminaux ou « spermathèques », généralement au nombre de trois, plus ou moins utiles en systématique des espèces (fig.54). Les femelles ne s'accouplent généralement qu'une seule fois et conservent les semences mâles au niveau de ces « réservoirs ». La conservation de ces dernières permettra la dissémination d'une ou plusieurs portées d'œufs, en fonction des conditions environnementales et de la longévité de la femelle diptère (les adultes vivant en moyenne entre 20 et 45 jours).

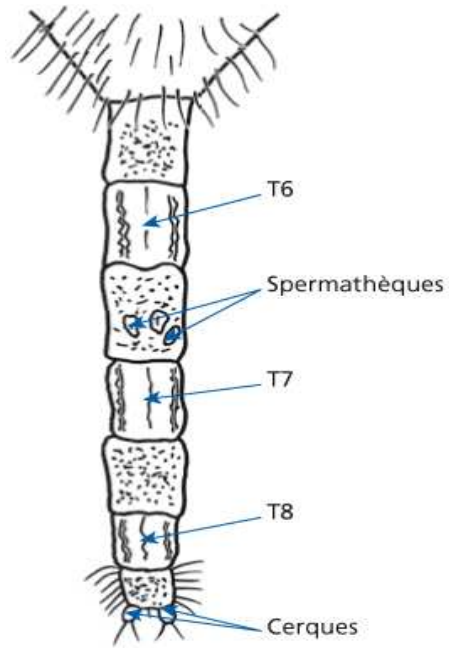


Figure 54. Schéma général de l'ovipositeur femelle chez les insectes cyclorrhaphes (87)



Figure 55. Femelle *L. sericata* avec son ovipositeur (96)

2.7. Conclusion sur les diptères

Nous avons vu par la description du cycle de vie de l'espèce *Lucilia sericata*, son importance dans le maintien ainsi que le renouvellement des écosystèmes de notre planète. Le cycle de vie de cette espèce de mouche, aussi appelée « mouche à viande » ou encore « green bottle fly » (93), est très fortement dépendant de la température de son environnement de développement. En effet, celui-ci peut donner naissance à un adulte mûr dix jours après la ponte pour les températures les plus chaudes, jusqu'à plus d'un mois en cas de température plus douces. A noter que le développement des stades larvaires de la *Lucilia* sera inhibé au sein d'un environnement dans lequel la température descendrait en dessous des 15°C (tableau 11).

De plus, l'étude des espèces nécrophages ne présente pas d'intérêt seulement en thérapeutique des plaies mais aussi dans le cadre d'enquête médico-légale (cf. Partie 2, IV, § 3.). Néanmoins, nous nous intéresserons tout particulièrement dans la suite de ce travail au développement de l'espèce *L. sericata*, à l'origine de la mise au point d'un « médicament » dans la cicatrisation des plaies chroniques des patients diabétiques.

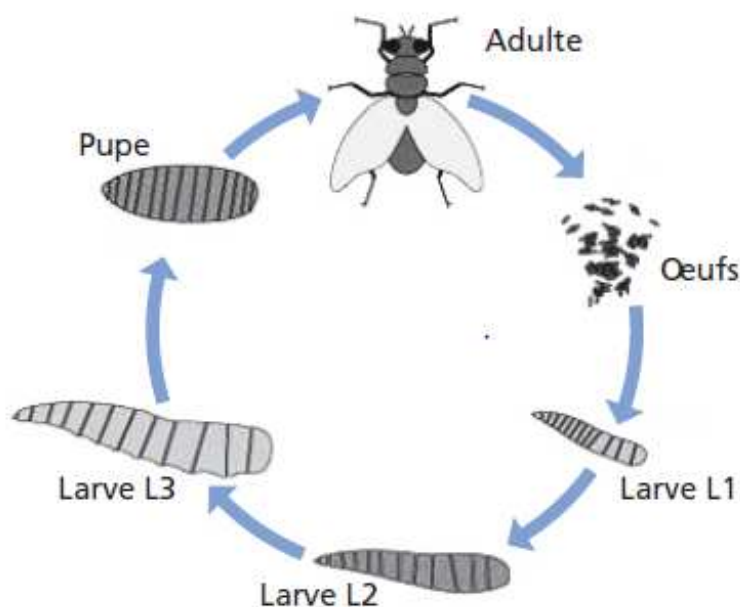


Figure 56. Cycle de vie général des diptères myiasigènes cyclorhaphes (86)

3. Utilisation des larves nécrophages en médecine légale

Les larves des espèces de *Lucilia* sont avant tout des agents de myiases cutanées facultatives : leurs cibles de prédilection étant les cadavres d'animaux ou d'humains isolés, ou encore les plaies fraîches d'animaux ou de personnes vivant dans des conditions d'insalubrités extrêmes n'ayant plus les facultés de lutter face à cette invasion. Néanmoins cette capacité d'infestation, notamment dans le cas de la découverte d'un corps humain, est utilisée en médecine légale en offrant une estimation précise du temps écoulé depuis le décès, appelé l'intervalle post-mortem (IPM), ou encore depuis le dépôt du corps sur le lieu d'abandon de ce dernier. Cette méthode est intitulée l'entomologie (ou étude des insectes) médico-légale ou « forensique ». Elle consiste en la détermination du temps écoulé depuis l'oviposition par prélèvement de larves d'insectes nécrophages présentes sur le cadavre, quelque soit leur stade de développement. Une mise en culture est réalisée afin d'identifier l'espèce prélevée et de proposer ainsi un IPM à partir de la durée de développement de la larve depuis la ponte et en fonction des conditions environnementales affectant la croissance de celle-ci (datation à court terme). Une datation à plus long terme met en jeu de nombreuses autres espèces d'insectes suivant une chronologie sous la forme d' « escouade » (97).

Faune	État du corps	Datation approximative
A. Corps exposés		
1 ^{re} escouade	<i>Calliphora vicina</i> (Diptères, Calliphoridae) <i>Calliphora vomitoria</i> (Diptères, Calliphoridae) <i>Lucilia</i> sp. (Diptères, Calliphoridae) <i>Musca domestica</i> (Diptères, Muscidae) <i>Musca autumnalis</i> (Diptères, Muscidae) <i>Muscina stabulans</i> (Diptères, Muscidae)	= Frais = (variable selon la saison) 3 premiers mois
2 ^e escouade	<i>Sarcophaga</i> spp. (Diptères, Sarcophagidae) ¹ <i>Cynomya</i> sp.	Odeur cadavérique développée 3-6 mois
3 ^e escouade	<i>Dermestes</i> sp. (Coléoptères, Dermestidae) <i>Aglossa</i> sp. (Lépidoptères, Pyralidae)	Rancissement des graisses
4 ^e escouade	<i>Piophilidae</i> (Diptères, Piophilidae) <i>Madiza glabra</i> (Diptères, Muscidae) <i>Fannia</i> sp. (Diptères, Fanniidae) Drosophilidae (Diptères) Sepsidae (Diptères) Sphaeroceridae (Diptères) <i>Eristalis</i> sp. (Diptères, Syrphidae) <i>Teichomyza fusca</i> (Diptères, Ephydriidae) <i>Corynetes</i> et <i>Necrobia</i> sp. (Coléoptères, Cleridae)	Fermentation butyrique et fermentation caséique
5 ^e escouade	<i>Ophyra</i> sp. Phoridae (Diptères) Thyreophoridae (Diptères) <i>Nicrophorus</i> sp. (Coléoptères, Silphidae) <i>Silpha</i> sp. (Coléoptères, Silphidae) <i>Hister</i> sp. (Coléoptères, Histeridae) <i>Saprinus</i> sp. (Coléoptères, Histeridae)	Fermentation ammoniacale et évaporation des fluides 4-8 mois
6 ^e escouade	Acariens	Fluides non absorbés 6-12 mois
7 ^e escouade	<i>Attagenus pellio</i> (Coléoptères, Dermestidae) <i>Anthrenus museorum</i> (Coléoptères, Dermestidae) <i>Dermestes maculatus</i> (Coléoptères, Dermestidae) <i>Tineola biselliella</i> (Lépidoptères, Tineidae) <i>Tineola pellionella</i> (Lépidoptères, Tineidae) <i>Monopis rusticella</i> (Lépidoptères, Tineidae)	Dessèchement complet 1-3 ans
8 ^e escouade	<i>Ptinus brunneus</i> (Coléoptères, Ptinidae) <i>Tenebrio obscurus</i> (Coléoptères, Tenebrionidae)	3 ans et plus

Figure 57. Principales escouades d'insectes à l'origine d'une datation long terme (cadavre exposé à l'air libre) (92)

3^{ème} Partie : Mise en application de l'Asticothérapie dans la prise en charge des plaies chroniques résistantes du sujet diabétique

I. La Conception du médicament

1. Introduction

Les larves de l'espèce *Lucilia sericata* développées en laboratoire ont obtenu depuis le 2 juin 2005 le statut de médicament par l'autorité compétente de l'époque : l'AFSSAPS, ou l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (98). Cet organisme fut renommé ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et de Produits de Santé) en mai 2012 à la suite du scandale du MEDIATOR® (*Benfluorex*), molécule antidiabétique commercialisée par le laboratoire Servier, et prescrite en dehors de son AMM pour ses propriétés anorexigènes. Néanmoins, ses effets indésirables graves tels que des valvulopathies cardiaques ont été à l'origine de nombreux décès dans notre pays et dans le monde. Son arrêt de commercialisation a été établi le 30 novembre 2009 par les autorités sanitaires (99) et un procès contre les laboratoires Servier a été initié dans un but de reconnaissance et d'indemnisation des victimes à hauteur de leur préjudice.

Ainsi, en tant que médicament, les larves de *Lucilia sericata* répondent à tous les critères définissant ce dernier que ce soit en France ou en Europe. La définition du médicament telle qu'elle est écrite dans l'article L.5111-1 du code de la Santé Publique (ou CSP) est la suivante : « Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être

administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». (100)

« Le médicament obéit à une réglementation contraignante et s'inscrit dans un circuit de fabrication et de mise à disposition des professionnels et des patients très encadré et strictement surveillé ». (100)

2. Législation

Malgré la reconnaissance des larves en tant que produit de santé, et commercialisées sous le nom de spécialité **Biobag®** (101)(106), celles-ci ne sont disponibles qu'à l'hôpital après une demande exceptionnelle d'Autorisation Temporaire d'Utilisation, ou ATU, nominative (ATUn) réalisée auprès de l'organisme accréditeur lorsque le contexte le justifie, depuis le 16 septembre 2006 (cf. Annexe 4). (98)

L'ATU hospitalière représente une procédure exceptionnelle, dérogatoire et temporaire d'AMM pour un médicament, initiée par l'établissement de santé à l'origine de la demande auprès de l'autorité compétente qu'est l'ANSM. Cette attribution temporaire d'AMM concerne les médicaments n'ayant pas d'autorisation dans le cadre d'une indication spécifique en France ou lorsque leur développement n'a pas encore atteint son terme. Les demandes d'ATU sont régies par l'article L5121-12 du CSP qui dit :

« I. — Les articles L. 5121-8 et [L. 5121-9-1](#) ne font pas obstacle à l'utilisation, à titre exceptionnel, de certains médicaments, dans des indications thérapeutiques précises, destinés à traiter des maladies graves ou rares, en l'absence de traitement approprié, lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée et que l'une des conditions suivantes est remplie :

1° L'efficacité et la sécurité de ces médicaments sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché qui a été déposée ou que l'entreprise intéressée s'engage à déposer dans un délai déterminé, dont la valeur maximale est fixée par décret ;

2° Ces médicaments, le cas échéant importés, sont prescrits, sous la responsabilité d'un médecin, à un patient nommé désigné et ne pouvant participer à une recherche impliquant la personne humaine dès lors qu'ils sont susceptibles de présenter une efficacité cliniquement pertinente et un effet important pour lui, que des conséquences graves pour ce patient sont

fortement probables en l'état des thérapeutiques disponibles et que leur efficacité et leur sécurité sont fortement présumées en l'état des connaissances scientifiques. Le médecin prescripteur doit justifier que le patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée en application de l'article L. 1111-6 a reçu une information adaptée à sa situation sur l'absence d'alternative thérapeutique, les risques courus, les contraintes et le bénéfice susceptible d'être apporté par le médicament. La procédure suivie est inscrite dans le dossier médical.

II. — L'utilisation des médicaments mentionnés au I est autorisée, pour une durée limitée, éventuellement renouvelable par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, à la demande du titulaire des droits d'exploitation du médicament dans le cas prévu au 1° du I ou à la demande du médecin prescripteur dans le cas prévu au 2° du même I. ...». (102)

Ainsi, deux types d'ATU sont à distinguer en fonction du besoin initial du demandeur : (103)

- Tout d'abord, l'**ATU nominative** (ATUn), à l'initiative d'un médecin hospitalier et placée sous sa responsabilité. Celle-ci est délivrée pour un patient donné en cas d'impossibilité d'intégration de ce dernier à un essai clinique impliquant le traitement d'intérêt : l'autorisation est accordée par l'ANSM qui atteste de l'urgence thérapeutique face à l'état pathologique du patient. Tout médicament éligible à une ATUn doit remplir les critères satisfaisant à la phase II des études cliniques de médicament, assurant la sécurité et l'efficacité liées à l'utilisation de ce dernier, tel qu'il est mentionné dans l'article L5121-12 cité précédemment. a procédure d'évaluation du médicament n'étant pas arrivée à son terme, une surveillance accrue du patient sera nécessaire afin de garantir sa sécurité. La demande initiale d'ATUn pour un médicament est réservée aux professions médicales mais la procédure de demande envers l'ANSM et la délivrance du produit restent de la compétence du pharmacien hospitalier. À noter qu'il existe un seuil maximal de demande d'ATUn pour chaque médicament et leur durée est préalablement définie par l'autorité compétente (généralement entre 1 et 3 mois renouvelable) ;
- Ensuite, l'**ATU de cohorte** (ATUc) qui, à l'inverse de l'ATUn, concerne un ou plusieurs groupes de patients traités et surveillés selon un « protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) » (104). Cette demande d'ATU est directement à l'initiative du laboratoire produisant le médicament. En cas d'absence de demande préalable d'AMM, le laboratoire doit s'engager à établir un dossier de demande d'AMM auprès de l'ANSM dans un délai préalablement établi. Dans ce contexte, les médicaments faisant l'objet d'une demande d'ATU de cohorte doivent satisfaire aux exigences imposées par la phase III des études cliniques, selon les mêmes conditions que

l'ATU précédente. Les ATUc sont accordées pour une durée maximale d'un an renouvelable.

Avant cette date, de 2004 à 2006, les sachets de larves étaient mis à la disposition des médecins prescripteurs par des laboratoires tels que *Biomonde GmbH* (Barsbuttel, Allemagne) ou *Zoobiotic Ltd.* (Bridgend, Angleterre), à la vente libre. Des sociétés françaises comme Novalis/Step 3 (Bioparc, 03270 Hauterive) en assuraient la dispensation au niveau national. (98)

3. Production

La production des larves à but thérapeutique, qu'elles soient libres ou conditionnées sous la forme de **Biobag®**, passe par la culture des œufs de *Lucilia* dans des conditions de développement strictes au sein de laboratoires spécialisés. La stérilisation des œufs, dans un premier temps, est primordiale afin de poursuivre la culture et le conditionnement des larves issues de ces derniers. Voyons maintenant l'ensemble des étapes de production et de stérilisation des œufs aboutissant à la mise au point des différentes spécialités de larves de *Lucilia*, dont l'intérêt en thérapeutique des plaies ne fait que croître avec le temps.

3.1. Culture des œufs (105)

La production des larves de *Lucilia sericata* à visée médicale, issues de la culture des œufs, se déroule selon des conditions précises de température, d'humidité ou encore de pH, permettant un contrôle optimal des différents stades de développement des œufs et des larves. Le respect de ces conditions environnementales particulières nécessite la mise au point d'installations ou structures spécifiques au sein de laboratoires pharmaceutiques dédiés (ex. BioMonde® (fusion des laboratoires *Zoobiotic Ltd* et de *Biomonde GmbH*) basé à Bridgend, United Kingdom (UK) et destiné au marché britannique ; ou Barsbuttel, Allemagne, pour le marché européen). (106)

Ainsi, la culture des œufs de mouche débute par l'éclosion des œufs en présence et le développement des larves jusqu'au stade d'imago au sein d'unités de production, composées de cellules ou « couveuses » stériles. Les adultes femelles, devenues matures, pondent leurs œufs sur une pièce de viande, appelée « appât » (généralement du foie de porc (98)), au cours du phénomène d'oviposition. Les œufs ainsi obtenus sont :

- soit destinés à alimenter la colonie, afin de démarrer un nouveau cycle de ponte ;
- soit collectés, stérilisés et réunis au sein d'étuves stériles : ces derniers sont élevés selon des conditions particulières d'asepsie stricte et de développement contrôlé.

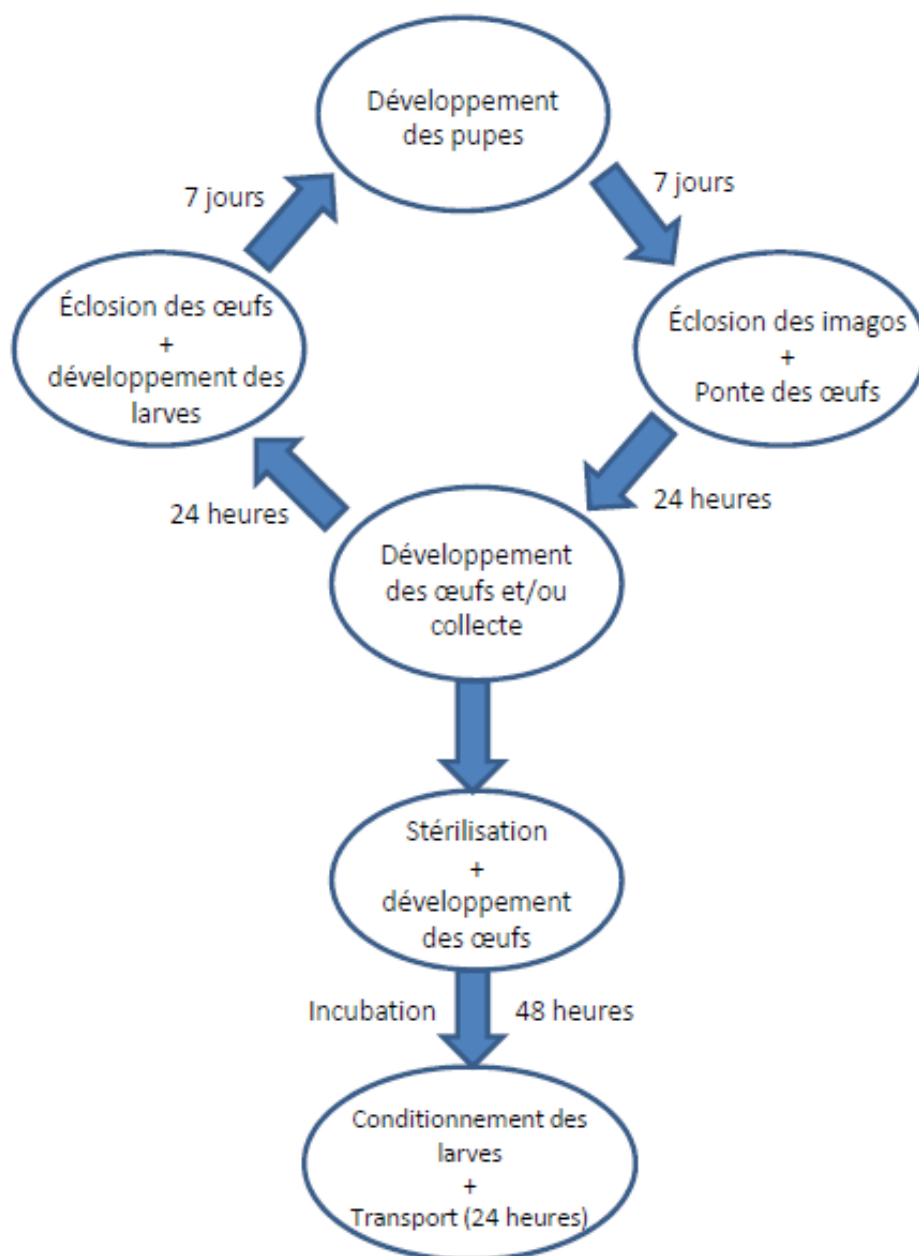


Figure 58. Cycle de vie des œufs de *Lucilia sericata* destinés à l'utilisation chez l'Homme (105)



Figure 59. Exemple d'unité de production d'œufs en laboratoire (Zoobiotic Ltd) (105)

3.2. Désinfection des œufs

La phase de stérilisation des œufs après récolte de ces derniers au sein des cellules de production est une étape clé pour l'utilisation future des larves dans le cadre du traitement des plaies chez l'Homme. En effet, l'asepsie des œufs réalisée en aval de leur collecte permet de garantir la sécurité et l'innocuité de l'emploi des larves stériles chez l'Homme, obtenues après éclosion de ces derniers.

Ainsi, différentes méthodes de stérilisation des œufs ont été mises au point selon les laboratoires, permettant l'obtention d'un état d'asepsie acceptable pour une utilisation en médecine. Les techniques ayant fait l'objet du plus grand nombre d'études et obtenues des résultats satisfaisants aux tests de microbiologie sont les suivantes : (107)

- Stérilisation aux rayons Ultraviolet de type C (UVC), correspondant à l'intervalle de longueur d'onde 100 à 280 nm, et utilisés dans les établissements de santé pour leurs propriétés bactéricide, virucide et fongicide. Malheureusement cette méthode ne prétend qu'à un rendement faible d'éclosion estimé à 2% du fait de l'atteinte embryonnaire des rayons, avec une exposition efficace minimale de six minutes ;

- Stérilisation des œufs et des larves par l'emploi de produits antiseptiques : association d'alcool modifié (70%) et de *Chlorhexidine*. Les taux de survie des œufs et des larves sont analysés plusieurs jours après cette étape de désinfection : la totalité des œufs traités par les produits antiseptiques ne survivent pas cinq jours post-désinfection contre environ 38% de survie chez les larves. De plus, nous pouvons relever le maintien de l'asepsie chez ces dernières 24 heures après leur traitement contrairement aux œufs.

Ainsi, il est important de relever que l'emploi de ces méthodes de désinfection est à l'origine d'une stérilisation des œufs et/ou des larves efficace, mais selon un rendement excessivement faible. De plus, on estime que les larves issues d'œufs stérilisés ont une durée de vie ne dépassant pas 96 heures, contre 7 jours en cas d'asepsie pratiquée uniquement à partir du stade larvaire.

Afin de s'assurer de l'état d'asepsie des œufs et des larves, des tests microbiologiques par culture sur boîtes de Pétri sont réalisés en fin de processus de désinfection de ces derniers. Seuls les résultats revenus négatifs seront considérés et aboutiront à la confection des conditionnements des asticots.

3.3. Conditionnement des larves

Les larves stérilisées, tout comme celles obtenues après éclosion d'œufs stériles, sont placées dans des étuves dont la température basse (10°C) permet de contrôler leur développement avant leur conditionnement final. Ainsi, deux types de conditionnement ont été mis au point dans le traitement des plaies chroniques chez l'Homme.

3.3.1. En flacons stériles (96)

Les larves de stade L1 ou L2 stériles sont rassemblées au sein de flacons stériles : ce conditionnement permet l'application directe des asticots sur la plaie, laissés « libres », afin de garantir un travail de détersion optimal. Le nombre de larves apposées sera fonction de la taille de la plaie : on estime qu'environ 5 à 8 asticots sont nécessaires pour traiter un cm² de plaie. En amont, la plaie est entourée par un pansement de type hydrocolloïde (pansement primaire) afin de « renfermer » les larves au moment de leur dépôt et éviter ainsi une fuite de ces dernières en dehors de la plaie. Elles sont ensuite recouvertes par une compresse de gaze stérile et « scellées »

par la pose d'un sparadrap, formant ensemble un pansement secondaire. De plus, la compresse de recouvrement permet d'absorber l'excédent d'exsudats issus des sécrétions larvaires et de la détersion des tissus nécrosés. Les larves sont ainsi laissées en place sur la plaie entre 48 et 96 heures selon le temps nécessaire à la détersion complète de la plaie.

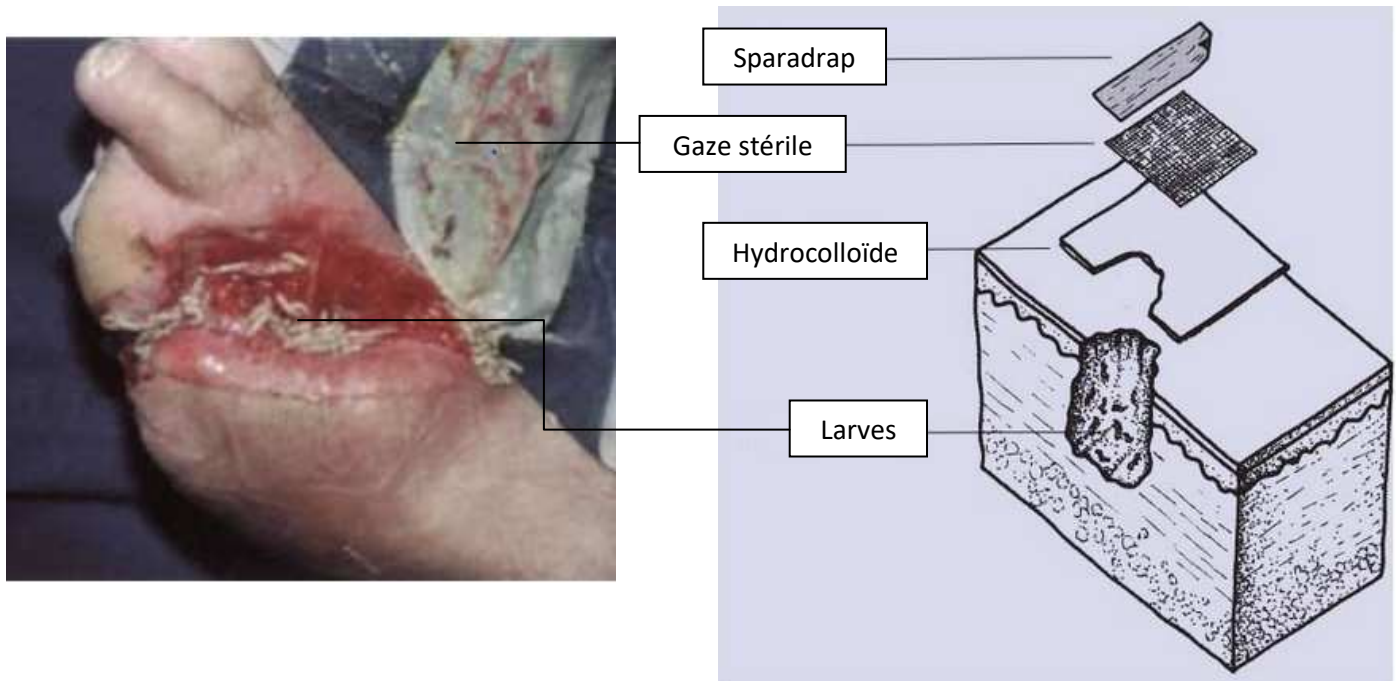


Figure 60. Mise en place des larves libres au sein d'une plaie cavitaire (96)

Néanmoins, malgré son efficacité dans la détersion des plaies, cette technique est peu à peu abandonnée et remplacée par la seconde forme de conditionnement des larves, notamment à cause du nombre important d'étapes nécessaires à la réalisation du pansement.



Figure 61. Exemple de flacon utilisé en larvothérapie (96)

3.3.2. *En sachets stériles ou BioBag® (96)*

Les larves de *L. sericata* conditionnées en sachets stériles à usage unique représentent la majorité des traitements sous larvothérapie moderne du fait de leur rapidité et facilité d'emploi. De plus, certaines plaies ne sont pas favorables à un contact direct des larves, comme par exemple les plaies cavitaires ou celles des tissus fragiles : les « morsures » des asticots peuvent être ressenties par le patient et ainsi occasionner une gêne, voire une douleur supplémentaire non désirée. Les sachets stériles sont composés d'un polymère particulier appelé « polyvinylalcool » (96) présentant un maillage à l'origine du maintien d'un apport en oxygène aux larves et offrant la possibilité aux différentes sécrétions larvaires d'atteindre la plaie. De plus, ce polymère possède des propriétés d'absorption des exsudats de la plaie, alimentant les larves en substrat nutritif.

Les sachets sont donc directement déposés au niveau de la plaie à traiter et ensuite recouverts d'une compresse de gaze stérile humidifiée possédant des propriétés d'absorption. Une bande à maille large vient englober le tout et garantit ainsi le maintien des échanges gazeux nécessaires à la survie des larves. Afin de protéger les berges de la plaie, l'étape de pose du sachet est précédée de l'application d'un pansement hydrocolloïde ou d'une « pate à l'eau ». (98)



Figure 62. Mise en place de BioBag® sur une plaie ulcérée (96)

Ainsi, les avantages des BioBag®, par rapport aux conditionnements pour une utilisation libre des larves, sont les suivants :

- Une application et un retrait facilités ;
- Un meilleur confort ;
- Une diminution du risque d'échappement des larves ;
- Une diminution du risque d'oubli de larves en cas de plaie profonde.

Outre ces avantages, les BioBag® peuvent s'adapter à la taille de la plaie puisque différents conditionnements ont été mis au point, en fonction du nombre de larves nécessaires à la détersion de la plaie : (101)

- BioBag50® (minimum 50 larves) : 2,5x4 cm ;
- BioBag100® (minimum 100 larves) : 4x5 cm ;
- BioBag 200® (minimum 200 larves) : 5x6 cm ;
- BioBag300® (minimum 300 larves) : 6x12 cm.



Figure 63. BioBag® (Inresa Pharma) (101)

La fabrication des BioBag® doit bien entendu prendre en compte la croissance des larves, enrichies en substrat nutritif présent au niveau des plaies : les jeunes larves issues de l'éclosion des œufs mesurent généralement entre 2 et 4 mm au moment de leur conditionnement, contre plus d'un centimètre pour le stade larvaire le plus évolué (L3) après deux ou trois jours d'application.

Néanmoins, du fait de l'atteinte limitée voire nulle de la plaie par les larves, l'action détersive de ces dernières serait moins importante par rapport aux formes « libres » de larvothérapie. En effet, l'action mécanique des crochets larvaires apporte un bénéfice mécanique supplémentaire dans la détersion des plaies.

En France, seule la forme sachet (BioBag®) est autorisée dans la prise en charge des plaies résistantes après demande effective d'ATU auprès des autorités compétentes.

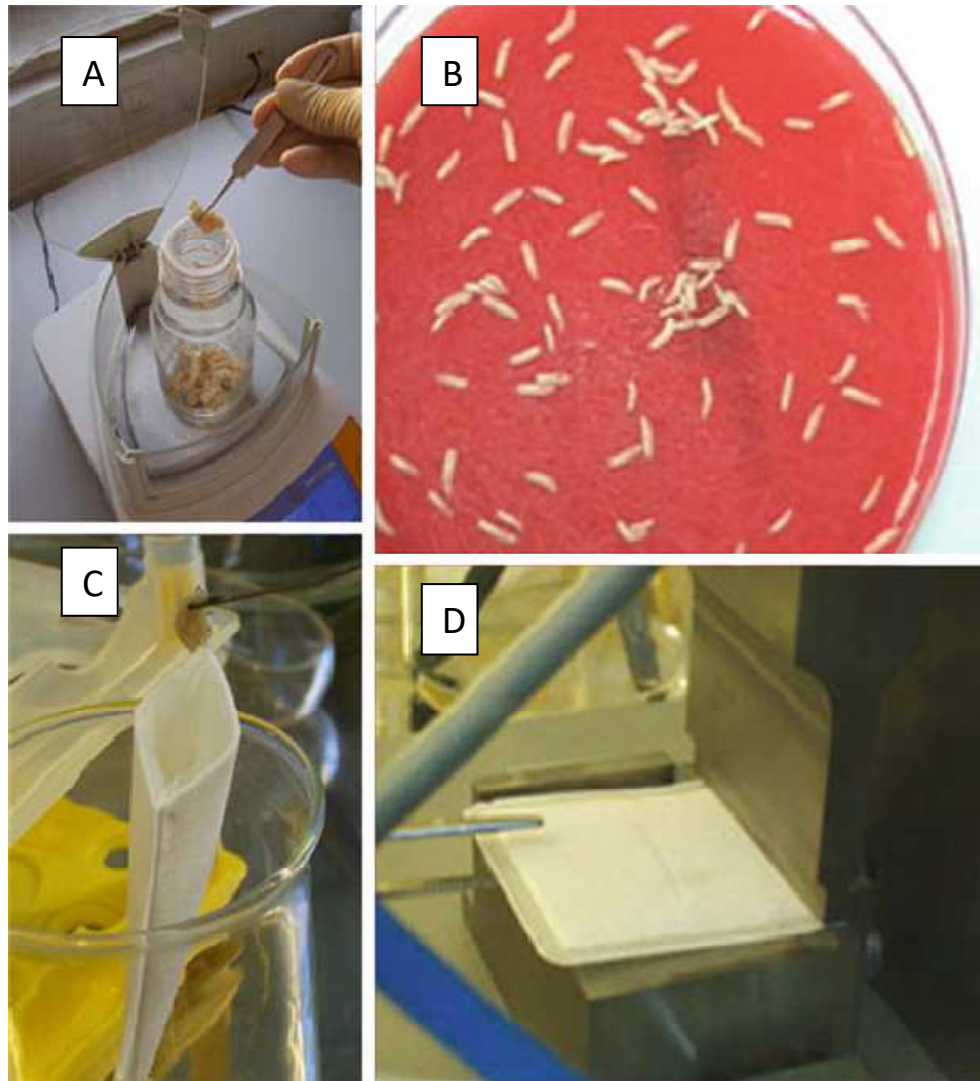


Figure 64. Procédé de fabrication des BioBag® (A : Isolement d'un nombre défini d'œufs ; B : Développement des œufs sur gélose stérile ; C : Remplissage du sachet avec les larves ; D : Fermeture du sachet) (Laboratoire BioMonde®) (108)

A côté du conditionnement des larves stérilisées, il est important de prendre en compte lors de tout traitement initial sous larvothérapie d'une plaie, le temps de transport et de livraison des flacons ou sachets BioBag® jusqu'aux différents établissements. En effet, le temps consacré au transport des spécialités (généralement 24 heures (105)) est régulièrement à l'origine d'une limitation du temps de contact des larves avec les plaies. Il est donc important de rappeler aux équipes soignantes d'appliquer les larves dès réception de ces dernières afin de profiter au maximum de l'action détersive des jeunes larves dont l'espérance de vie reste fortement limitée.

II. Mécanismes d'action de la Larvothérapie (88,108)

L'asticothérapie, qu'elle soit moderne ou ancestrale, est définie comme l'induction artificielle d'une myiase, dont le contrôle renforcé permet de bénéficier des effets thérapeutiques d'intérêt majeur des larves dans la suppression des tissus infectés ou nécrosés par décomposition et/ou ingestion. Ces propriétés intrinsèques aux larves favorisent la cicatrisation des plaies cutanées en garantissant un tissu de granulation exempt de tissus morts. Ces effets bénéfiques sont le fruit de trois principaux mécanismes d'action que sont :

- La détersion ou débridement des plaies ;
- Une action antiseptique (principalement antibactérienne) ;
- La promotion d'un tissu de granulation sain.

Voyons à présent en détail les moyens dont disposent les larves dans la mise en application de ces différents mécanismes d'action propices à une cicatrisation dirigée des plaies résistantes et d'intérêt grandissant dans la prise en charge de ces dernières chez l'Homme.

1. La Détersion des plaies

La prise en charge des tissus nécrotiques humides et/ou fibrineux est une étape essentielle dans le traitement des plaies chroniques surinfectées ou multirésistantes en médecine humaine ou vétérinaire. Ce processus de « mise à nu » de la plaie est appelée détersion ou débridement. Afin

de remplir pleinement leur rôle sans léser les tissus sains en bordure de la plaie, les larves font appel à différents procédés techniques que sont l'ingestion des débris nécrotiques ou fibrineux, leur digestion enzymatique, mais aussi la suppression de ces derniers à l'aide des crochets ou mandibules composant leur segment céphalique. Ces différents mécanismes ne sont pas à dissocier les uns des autres mais doivent plus globalement être considérés ensemble comme faisant partie d'un protocole de prise en charge des débris nécrotiques ou fibrineux.

1.1. Détersion mécanique

Dans un premier temps, la détersion mécanique de la plaie est obtenue grâce aux mouvements des larves au sein de celle-ci. En effet, les larves nécrophages sont munies de crochets au niveau de leur segment céphalique permettant de se hisser au sein de la plaie et d'ingérer les différents débris nécrosés et la fibrine retrouvés sur leur route. Mais elles possèdent également de petits appendices pointus, appelés spicules, présents tout le long de leur différents segments corporels, renforçant cette action de « nettoyage ». Ainsi, le décollement des débris résultant de cette primo-détersion permet d'isoler ces derniers du tissu de granulation situé en dessous. L'utilisation des Biobag® en limite considérablement les effets du fait de l'interface séparant les larves de la plaie à traiter.

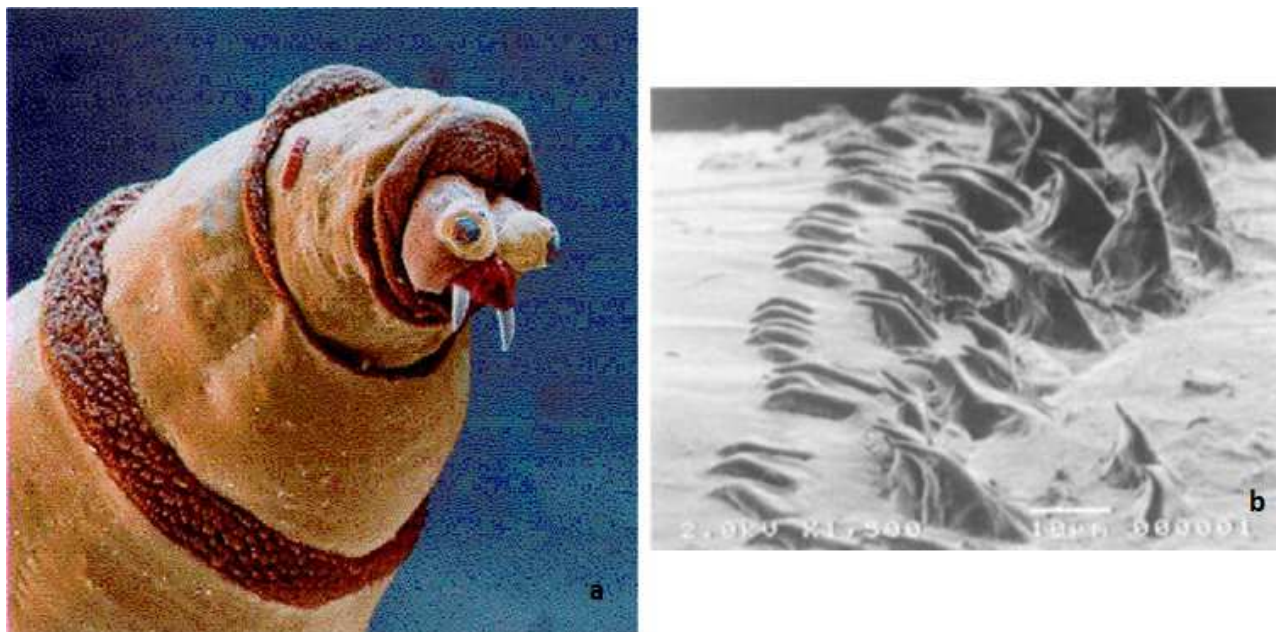


Figure 65. Vue au microscope électronique des crochets (a) et spicules (b) d'une larve (96,109)

1.2. Détersion biochimique

La seconde étape de la détersion fait intervenir les différentes sécrétions larvaires à partir des glandes salivaires et enrichies en composés chimiques que sont les enzymes. Ces protéines particulières, constituées de l'enchaînement d'un ensemble d'acides aminés, sont synthétisées par les organismes vivants dans le but de favoriser de nombreuses réactions biochimiques nécessaires au vivant. Ces catalyseurs chimiques peuvent dans certains cas accélérer d'un facteur 10^3 à 10^6 une réaction chimique après fixation spécifique de ces dernières au niveau de leur site actif.

Plusieurs scientifiques tels que RP. Hobson ou LM. Vistnes et al. ont décrit au cours de leur étude les propriétés protéolytiques et fibrinolytiques des enzymes contenus dans les sécrétions digestives des larves, notamment sur des modèles animaliers (109). Une importante famille d'enzymes a été principalement identifiée dans ces sécrétions que sont les métalloprotéinases : on retrouve des sérines protéases (trypsine-like et chymotrypsine-like), également sécrétées par le pancréas humain et jouant un rôle dans le processus de digestion (110), une aspartyl protéinase ou encore une exopeptidase-like MMP. Ces différentes enzymes ont l'avantage de rester actives selon un large éventail de pH : entre 5 (milieu acide (ex. estomac)) et 10 (milieu alcalin) (88). Les MMPs représentent un grand groupe d'enzymes jouant un rôle essentiel dans les processus de dégradation du collagène, de réparation cutanée, l'activation des cellules de l'inflammation (cytokines), la migration des fibroblastes et des kératinocytes... notamment en association avec d'autres enzymes que sont les collagénases également retrouvées dans ces sécrétions (cf. Partie 2, II., § 2.).

Une enzyme responsable de la dégradation de L'ADN humain présent dans les différents débris nécrosés est aussi impliquée dans ce processus de détersion des larves : la désoxyribonucléase (ou DNase) (109). Cet enzyme ne cible pas seulement l'ADN humain, mais également celui des agents pathogènes présents au sein de la plaie, participant ainsi aux propriétés « antiseptiques » des sécrétions larvaires.

Les sécrétions libérées par les larves sont également constituées de nombreux autres éléments, notamment des enzymes secondaires telles que les carboxypeptidase de type A et B, l'urée, l'allantoïne ou du carbonate de calcium, jouant chacun un rôle que ce soit dans la détersion rapide et efficace des plaies chroniques mais aussi dans la désinfection de ces dernières, avec ou sans infection sous jacente.



Figure 66. Lésion ulcéreuse veineuse avant (a) et après 6 cycles de Larvothérapie (b) (les parties blanchâtres après traitement correspondent à des tendons nécrosés mis à nu par les larves) (88)

2. La Désinfection des plaies (88,96)

Les propriétés antiseptiques des asticots, à l'origine notamment d'une activité bactéricide d'intérêt majeur, est la « clé de voute » de la larvothérapie. En effet, la désinfection des plaies surinfectées résistantes à l'antibiothérapie conventionnelle représente la principale indication des larves de *Lucilia sericata* en dernière intention. De façon similaire par rapport à la phase de détersion, l'asepsie des plaies par les larves passe par deux mécanismes généraux que sont :

- Une action mécanique : les larves, munies de leurs crochets et spicules, « décrochent » les bactéries constituant la microflore locale, responsables de la surinfection des plaies. Les bactéries ainsi « délogées » constituent également un apport nutritif intéressant pour les larves, dont le tractus digestif possède les facultés nécessaires à leur digestion et destruction ;
- Une action biochimique : l'intervention de protéines et autres substances chimiques contenues dans les excréments des larves ou leurs sécrétions digestives est à l'origine de la destruction d'un grand nombre de bactéries. En effet, à l'aide des exsudats préalablement élaborés par l'hôte, les excréments larvaires contiennent différents composés à activité antibactérienne tels que l'urée, l'allantoïne, ou encore de l'ammoniaque. Ce dernier composé chimique est à l'origine de l'alcalinisation du milieu ($\text{pH} > 7$), rendant ce dernier inapte à la prolifération bactérienne. Néanmoins, l'activité antibactérienne locale des excréments larvaires est associée à l'ingestion et la destruction

interne des bactéries résistant à l'action de ces dernières. En effet, il a été mis en évidence que le tractus digestif des larves était doté de substances à l'origine de l'action bactéricide. En 1986, deux scientifiques du nom d'Erdmann et Khalil identifièrent ces substances à partir du tube digestif isolé de larves de *Cochliomyia hominivorax* : l'acide phénylacétique et le phénylacétaldéhyde (88). Ces composés à activité antibactérienne seraient apparemment libérés par une bactérie commensale localisée au niveau du microbiote intestinal appelée *Proteus mirabilis*. L'hypothèse de la présence de cette bactérie au sein du tractus digestif des larves a ainsi été émise (Robinson et Norwood 1933, 1934) (88). Cette hypothèse est confirmée par l'absence des bactéries préalablement ingérées par la larve au niveau de ses déjections.

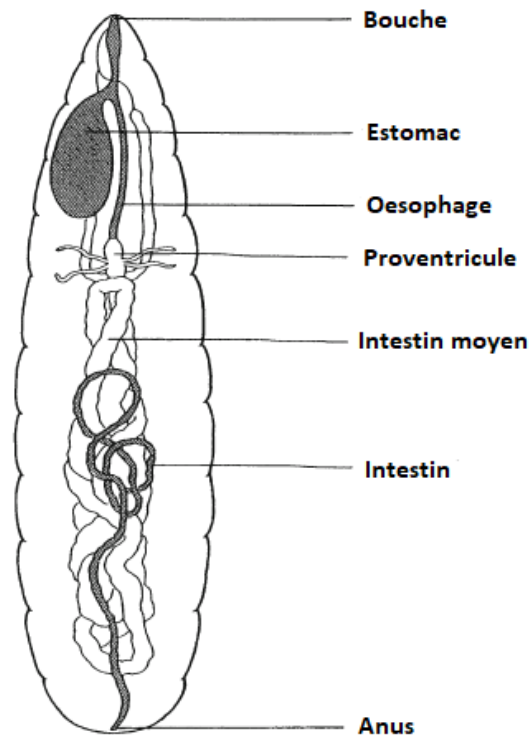


Figure 67. Structure interne des larves de *L. sericata* (88)

Au-delà de l'activité bactéricide reconnue des différentes excréments et sécrétions larvaires, une action contre les biofilms produit par certaines bactéries, notamment *S. aureus* et *P. aeruginosa* a également été décrite dans le cas de plaie fortement exsudative. Cette entité à part entière est définie comme une formation issue de l'excrétion bactérienne de « substances polymériques extracellulaires » (111) à l'origine de la mise sous protection des bactéries vis-à-vis de divers

agents antimicrobiens comme les antibiotiques ou les différents acteurs de la réaction immunitaire de l'hôte.

Ainsi, différentes études cliniques d'évaluation de la larvothérapie ont permis d'établir le spectre d'action antibactérien liée à l'utilisation des larves de *L. sericata*. Ce spectre relativement large comprendrait notamment des souches Gram+ telles que *S. aureus* résistant ou sensible à la méthicilline (SARM et SASM) à l'origine de nombreuses infections cutanées (furoncle, impétigo, folliculite, cellulite...), ou *Streptococcus pyogenes* (ou streptocoque du groupe A (SGA)) principalement impliquée dans les infections type érysipèle, dermo-hypodermite nécrosante et autres infections cutanées de meilleur pronostic comme l'impétigo (diagnostiquée principalement chez les enfants en bas âge ou les immunodéprimés). Concernant les bactéries Gram-, la larvothérapie est efficace dans le traitement des plaies dues à une bactérie couramment retrouvée au sein des établissements de santé qu'est *Pseudomonas aeruginosa* (également appelée bacille pyocyanique ou « pyo ») à l'origine de nombreuses affections nosocomiales cutanées de couleur bleuté et pulmonaires notamment chez des patients immunodéprimés (principalement des surinfections pouvant se compliquer en ostéomyélite, cellulite...).

Malgré l'efficacité remarquable des asticots dans la désinfection des plaies chroniques, une association de la larvothérapie à une antibiothérapie ciblée peut tout à fait être envisagée dans la prise en charge des plaies multirésistantes surinfectées en synergie d'action en cas d'échappement thérapeutique de certaines souches bactériennes.

3. Promotion du tissu de granulation

La fibrine et les débris nécrosés présents au niveau de la plaie inhibent le développement du bourgeon florissant non visible à la surface de la plaie car recouvert par ces derniers. L'action détersive des larves nécrophages permettent de débarrasser la plaie de ces éléments néfastes à la cicatrisation avec la mise à nu de cette dernière, laissant apparaître en dessous un tissu de granulation sain en formation. En effet, les effets mécanique et biochimique complémentaires de la détersion larvaire permettent d'obtenir une plaie propre tant sur le plan microbiologique que physiologique. De nombreux scientifiques furent stupéfaits par la rapidité de cicatrisation des plaies traitées par larvothérapie, associant l'action physique du déplacement des larves à l'action lytique de leurs sécrétions (109). Cette double action est ainsi à l'origine de la stimulation de

l'apport en différents facteurs de croissance (principalement EGF) et cytokines (majoritairement VEGF), par l'intermédiaire des enzymes salivaires telles que les sérines protéases, au niveau de la plaie : la réponse inflammatoire de l'hôte s'en retrouve fortement diminuée du fait notamment de l'inhibition de la différenciation des monocytes en macrophages, en faveur d'une activité préférentiellement angiogénique. De plus, les propriétés digestives des larves envers la fibronectine de la matrice extracellulaire renforcent l'adhésion des fibroblastes au niveau du tissu de granulation.

Ainsi, la migration et la prolifération renforcées des fibroblastes, associées à une angiogénèse fortement stimulée expliquent le développement rapide du tissu de granulation lors de la phase de bourgeonnement de la plaie après traitement par larvothérapie.

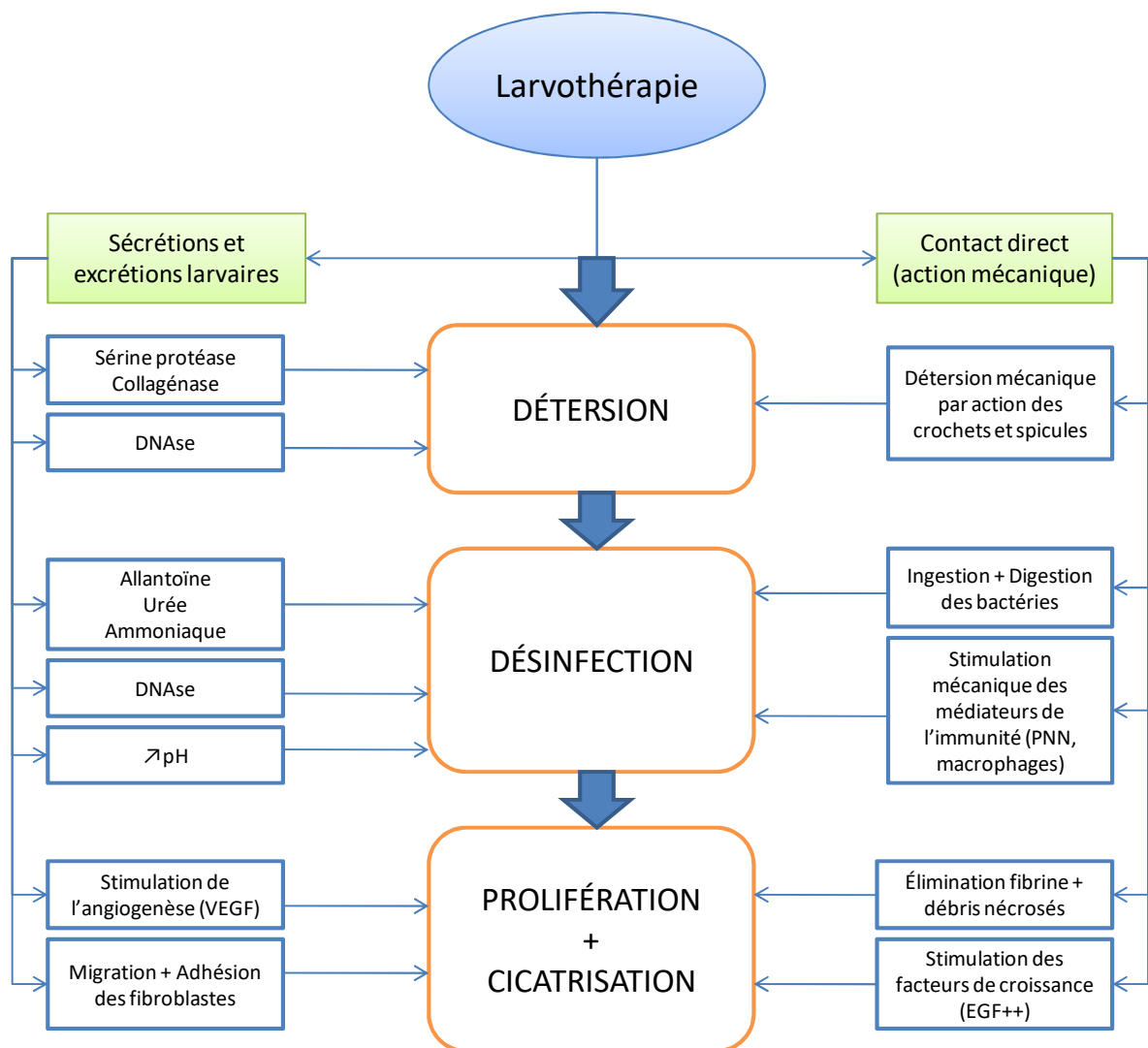


Figure 68. Schéma récapitulatif du mécanisme d'action de la Larvothérapie (109)

III. L'Asticothérapie appliquée aux plaies chroniques du sujet diabétique

Nous avons pu constater durant la première partie de ce travail, le rapport existant entre les plaies survenant au niveau des pieds du patient diabétique et les différentes complications survenant chez ce dernier (principalement neuropathies et artériopathies), conséquences d'une absence de contrôle optimal des glycémies quotidiennes pré et/ou postprandiales. De plus, ces plaies sont généralement découvertes de façon fortuite par le patient à la suite d'un autocontrôle dont la fréquence de réalisation reste très largement insuffisante selon les cas. Les différents signaux d'alarme élaborés par l'organisme (principalement la douleur) étant absents, les lésions ainsi retrouvées sont généralement à l'origine de plaies chroniques de cicatrisation difficile voire impossible.

Ainsi, les plaies chroniques du pied du patient diabétique peuvent faire l'objet d'une indication dans le cadre d'un traitement par larvothérapie, notamment en présence d'une plaie surinfectée résistant aux traitements conventionnels de prise en charge. L'ensemble des pathologies cutanées cicatricielles d'origine neurologiques ou artérielles retrouvées au niveau des extrémités sont regroupées sous le terme de « pied diabétique » (cf. Partie 1, V., § 3.), dont la sévérité reste principalement dépendante du contrôle glycémique et de la prise en charge précoce de ces affections.

Découvrons ensemble, après avoir rappelé l'ensemble des plaies éligibles à la larvothérapie, les bénéfices obtenus par la mise en application de cette dernière dans le cadre de la prise en charge des plaies chroniques se développant au niveau du pied chez un patient diabétique. L'accord éclairé de ce dernier sera bien entendu indispensable avant tout lancement de traitement par asticothérapie.

1. Les Indications

1.1. *Les ulcérations du pied* (112,113)

Les ulcères de jambe, retrouvés dans la population générale ou plus particulièrement chez les patients diabétiques, sont désignés sous le terme médical d'ulcères veineux, ou à prédominance veineuse, à distinguer des ulcères d'origine artérielle, dont le risque de complications en absence de traitement adapté peut avoir des conséquences graves sur la santé. Une étymologie mixte peut également être retrouvée associant une atteinte artérielle profonde à une étiologie veineuse superficielle, de prise en charge plus difficile.

Ainsi, les ulcères de jambe sont caractérisés par l'apparition d'une plaie située en dessous du genou et ne cicatrisant pas selon un délai allant de 4 à 6 semaines minimum. Cette durée de cicatrisation inscrit, par ailleurs, les ulcères parmi les plaies chroniques, avec des taux importants de récurrences.

La prévalence des ulcérations dans la population diabétique varie de façon notable en fonction notamment du pays d'origine. En effet, les pays d'Europe du Nord tels que les Pays-Bas ou la Suède annonçaient des taux de prévalence d'ulcères actifs relativement faibles avec respectivement 1,3% et 3% des patients diabétiques. Les Etats-Unis arrivent en tête des pays les plus touchés, avec une prévalence estimée d'ulcérations de 9,5% des DT1 et 10,5% pour les DT2. En France, certaines discordances ont été relevées puisque l'étude épidémiologique ENTRED relève une prévalence d'apparition des ulcères de 6%, contre 2,1% pour l'étude ECODIA, étude réalisée en 1999 par des médecins généralistes et spécialistes rassemblant de nombreuses données de santé sur un échantillon de 4119 patients diabétiques de type 2. (114)

De plus, on estime que 12 à 25% des patients diabétiques, tout diabète confondu, développeront un ulcère du pied au cours de leur vie.

1.1.1. *Les ulcères veineux*

Conséquence d'une insuffisance veineuse superficielle, les ulcères veineux pourraient ainsi être prévenus par une prise en charge précoce et adaptée de cette pathologie, trop largement sous-estimée par les professionnels de santé. Les signes évocateurs d'une insuffisance veineuse fréquemment retrouvés et régulièrement associés au syndrome des « jambes lourdes », sont :

- Des varices cutanées, veines superficielles des membres inférieurs dilatées et aisément appréciables chez une personne adoptant une station debout de façon prolongée (diamètre supérieur à 3 mm) ;
- Un œdème cutané, se développant préférentiellement au niveau des malléoles ;
- Des signes cutanés d'hyperpression veineuse à l'origine des troubles de la trophicité vasculaire : pétéchies, zone atrophique blanche, dermite ocre (fig.69)...

Généralement situés au niveau de la cheville et à développement préférentiellement unilatéral, les ulcères veineux démarrent de façon plutôt variable avec des manifestations multiples telles que : eczéma, papule, phlyctène, ou encore surviennent à la suite d'un traumatisme local se compliquant par la suite. Les symptômes d'une plaie ulcérée, non spécifiques à ce type de lésion contrairement à sa localisation, sont les suivants :

- Présence d'un suintement, de couleur jaune dans les cas « simples », à verdâtre en cas de surinfection ;
- Une bordure nette rosée « en pente douce » (113) ;
- Un tissu fibreux ou nécrotique, plus ou moins enrichis en bourgeons dermiques rouges ;
- Une peau périlésionnelle d'aspect variable (squameuse, suintante, prurigineuse...) ;
- Présence de signes évocateurs d'une souffrance cutanée (purpura, dermite ocre, cyanose cutanée, œdèmes...).

La mesure de la profondeur et de la taille de l'ulcère permettra de déterminer l'évolution de la plaie, ainsi que la prise en charge la plus adaptée à cette dernière.

La pathologie ulcéreuse d'origine veineuse est majoritairement à prédominance féminine avec un coefficient estimé d'apparition 1,5 fois supérieur par rapport aux hommes. Ce risque, impliquant principalement les femmes de plus de 50 ans, met en jeu le rôle des hormones sexuelles protectrices (œstrogènes et progestérone), dont la chute provoquée par la ménopause explique très certainement cette différence liée au sexe.

Enfin, la recherche de « pouls » périphérique par la technique de l'écho-Doppler (ou échographie Doppler) des veines des membres inférieurs, permet de poser de façon certaine le diagnostic d'ulcère veineux. En effet, la valeur estimée de l'indice de pression systolique (ou IPS), représentant le rapport entre la pression artérielle systolique (PAS) humérale et celle mesurée au niveau de la cheville (pression tibiale) renseigne sur l'origine de l'ulcère (recherche d'AOMI associée) : (115)

- Normales comprises entre 1 et 1,3 ;
- Entre 0,9 et 1,3 : ulcère veineux pur ;
- De 0,7 à 0,9 : ulcère mixte à prédominance veineuse ;
- IPS > 1,3 : artères profondes calcifiées non compressibles.



Figure 69. Ulcère veineux malléolaire à fond fibrineux (115)

1.1.2. Les ulcères artériels (116)

Les ulcères d'origine artérielle font directement intervenir les mécanismes liés au développement des complications macrovasculaires au niveau des membres inférieurs (ou artérite) associés à la pathologie diabétique, c'est-à-dire : (cf. Partie 1, V., § 2.2.)

- L'artériosclérose, phénomène de vieillissement à l'origine de la diminution de l'élasticité vasculaire et de l'augmentation de la pression artérielle périphérique ;
- L'athérosclérose, aboutissant à terme à l'occlusion totale ou subtotale de la lumière artérielle et sensiblement impliquée dans les phénomènes de nécrose ou de gangrène par diminution de la perfusion vasculaire distale.

Les signes évocateurs d'une AOMI, pouvant évoluer en ulcères artériels sont les suivants : (115)

- Une peau d'aspect brillant et dépilée ;

- Une température cutanée distale inférieure au reste du corps ;
- L'apparition d'une pâleur cutanée lors de la surélévation du pied, voire d'une cyanose de déclivité ;
- Une augmentation de la durée de recoloration cutanée (supérieure à 3 secondes).

Ainsi, d'un point de vue topographique, l'ulcère artériel est volontiers retrouvé au niveau de la face antérieure ou latérale de la jambe, mais est préférentiellement distal, avec une atteinte de la face supérieure du pied. Les orteils peuvent également développer des ulcères artériels notamment en cas de traumatismes locaux fréquents, par exemple en cas de pratique sportive intense. Les lésions ulcéreuses sont généralement uniques, avec un développement unilatéral, mais peuvent également apparaître à différents niveaux du membre en cas d'atteintes multiples (lésion du pied et des orteils concomitantes).

De façon plus ou moins similaire aux ulcères veineux, les ulcères d'origine artérielle présentent les caractéristiques suivantes :

- Un fond de plaie largement fibrineux ;
- Une bordure irrégulière, donnant l'aspect « à l'emporte-pièce » (116) à l'ulcération ;
- Une atteinte profonde des tissus cutanés, à l'origine de la mise à nu des tendons proximaux ;
- Une douleur persistante et amplifiée en cas de décubitus ;
- Une peau périlésionnelle souvent pathologique, dont l'aspect reprend largement les signes évocateurs d'une artérite des membres inférieurs cités précédemment.

Au niveau épidémiologique, les ulcères artériels sont majoritairement retrouvés chez les hommes de plus de 50 ans, présentant différentes comorbidités associées au diabète telles que : sédentarité, tabagisme, HTA, ou encore obésité, notamment chez des personnes chez lesquelles la pathologie diabétique n'est pas connue.

La mesure de l'IPS par l'écho-doppler des membres inférieurs permet, comme dans le cas de l'ulcère veineux, de poser de façon certaine le diagnostic d'ulcère artériel. La gravité de l'artériopathie est appréciée en fonction de la valeur mesurée de l'IPS ($IPS < 0,7$ ou $> 1,3$). De plus, l'absence de pouls périphériques à l'écho-doppler représente un critère de gravité de l'ulcère artériel (artère en perte de « souplesse »). Cet examen se complète généralement d'une échographie de la partie abdominale du corps, à la recherche d'un anévrisme de l'aorte abdominale, potentiellement source d'embolies et ainsi de thrombus vasculaire.

Enfin, une angiographie artérielle reste nécessaire afin de localiser de façon précise le siège de l'occlusion, ainsi que sa longueur, avec l'association ou non de plaques d'athérome potentiellement responsables d'embolie artérielle (fig.74).



Figure 70. Ulcère artériel fibrineux (115)

1.1.3. Les ulcères mixtes (113,116)

Les plaies ulcéreuses mettant en jeu des mécanismes d'insuffisance veineuse mais également des processus d'insuffisance artérielle à type d'artériopathie représentent une catégorie d'ulcération à part entière appelés ulcères mixtes.

En effet, un ulcère veineux de cicatrisation lente voire très lente, associé ou non de récurrences doit faire rechercher une cause artérielle avec la détermination obligatoire de l'IPS.

De localisation similaire aux précédents types d'ulcères, la réalisation d'un écho-doppler veineux puis artériels en cas d'absence de pouls artériels, permettra la mise en évidence de cette double cause vasculaire.

Certains ulcères dégagent néanmoins une prédominance en termes de mécanisme causal : les ulcères ayant obtenu un score d'IPS entre 0,7 et 0,9 présentent un mécanisme majoritairement veineux.

L'association d'une pathologie artérielle, dans le cadre du traitement d'un ulcère mixte, rend plus difficile la prise en charge essentielle de la composante veineuse. En effet, cette dernière passe majoritairement par l'application d'une compression du ou des membres (essentiellement par

bandes compressives) à l'origine d'une amélioration des reflux vasculaires périphériques veineux. Seulement, cette compression constitue une contre-indication absolue en cas d'atteinte artérielle.

Critères	Ulcère de bon pronostic	Ulcère de mauvais pronostic
Siège	Tiers inférieur de la jambe	Atteinte d'une articulation ou saillie osseuse
Diamètre de surface	< 10 cm	>10 cm
Atteinte des tissus profonds	Limitée au derme superficiel	Atteinte du tissu sous-cutané
Aspect des bordures	Coloration rose épidermique	Nécrotiques, Inflammatoires
Aspect du fond de plaie	Rosé bourgeonnant	Fibrineux, ferme, Blanchâtre,
Aspect de la peau périlésionnelle	Erythémateuse	Chaude, cyanosée, Atrophiée, purpura...
Durée de cicatrisation	< 12 mois	>12 mois
Age	< 80 ans	>80 ans

Tableau 12. Critères pronostiques associés aux ulcères (113)

1.2. Le mal perforant plantaire

Cette atteinte cutanéomuqueuse représente l'une des principales pathologies plantaires d'origine neuropathique du sujet diabétique. En effet, l'affection neurologique distale dont souffrent généralement les patients diabétiques est régulièrement à l'origine d'une déformation pathologique de leurs pieds : le plan d'alignement des orteils, généralement de 180° par rapport à la plante des pieds, se soulève et forme dans certains cas un angle de 90°. Cette présentation des pieds, adoptant une forme de « griffe » (fig.71), entraîne une hyperpression au niveau des têtes des métatarses. L'augmentation de la pression exercée au niveau de ces points d'appui est à l'origine du développement d'une hyperkératose (ou de « corne ») qui, en l'absence d'hygiène stricte et d'une prise en charge adaptée, peut se creuser et aboutir à la formation d'une crevasse

pouvant atteindre de façon importante les structures profondes du pied. La répétition des contraintes au niveau du durillon primitif, liée à la marche ou la pratique sportive traumatisante, provoque un effet de « macération » des tissus profonds en regard de l'hyperkératose.

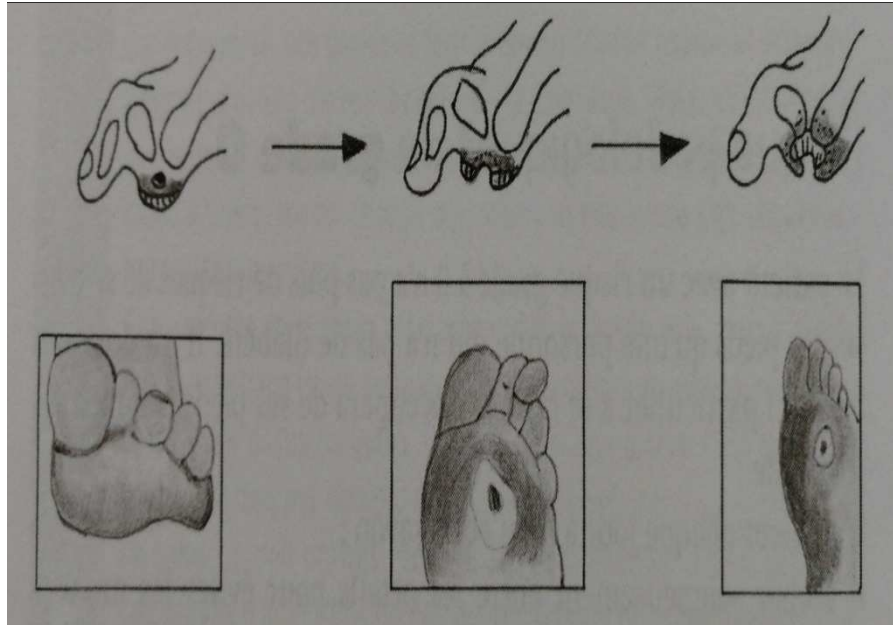


Figure 71. Développement d'un mal perforant plantaire au niveau de la tête du troisième métatarse (117)

La crevasse obtenue par fissuration de la corne au niveau des points d'appui favorise ainsi une pénétration massive des germes, jouant le rôle de « porte d'entrée », à l'origine d'une surinfection de plaie de prise en charge longue et difficile. Les autres points d'appui que sont le talon, ou le bord latéral du pied peuvent également être le siège de mal perforant plantaire par excès de pression.

L'absence de douleur liée à l'installation de la neuropathie au niveau distal est à l'origine du développement aisé de ce type de plaie, du fait de l'absence de « signal » permettant d'alerter le patient sur l'état de ses pieds.



Figure 72. Mal perforant plantaire lié à l'hyperkératose de la tête des métatarses et à la déformation ostéoarticulaire du pied (118)

1.3. Les plaies d'amputation (118)

Les plaies de suite d'amputation sont la conséquence d'une nécrose survenant au niveau des extrémités et concernent particulièrement les parties les plus distales du corps comme les orteils ou l'avant du pied (fig.73). Les nécroses se compliquant de gangrènes au niveau des membres inférieurs sont largement liées à l'atteinte ischémique artérielle périphérique associée au diabète, également connue sous le nom d'AOMI. Les patients diabétiques présentent un facteur d'apparition d'artériopathie des membres inférieurs estimé 4 à 6 fois supérieur par rapport au reste de la population.



Figure 73. Gangrène distale du pied avec atteinte du second orteil (118)

Le développement de la nécrose cutanée résulte très régulièrement d'une lésion traumatique survenue au niveau du pied, potentiellement surinfectée, chez un patient dont les capacités de cicatrisation ne sont pas suffisantes pour lutter contre celle-ci. En effet, les apports sanguins locaux nécessaires à une cicatrisation efficace (oxygène, nutriments, cytokines, macrophages...) n'étant pas couverts du fait de l'ischémie, la plaie noircit et le processus de putréfaction est ainsi engagé. De ce fait, la survie du patient porteur de gangrène, notamment en cas d'infection ne répondant pas aux traitements conventionnels, est mise en jeu. Le risque d'expansion de l'infection et ainsi de la gangrène oblige parfois les équipes soignantes à envisager l'amputation en urgence, toujours dans l'intérêt vital du patient. Les facteurs de risque tels que le tabac, l'hypertension artérielle, ou encore le développement d'une dyslipidémie représentent des facteurs aggravants de la sténose vasculaire (cf. § 1.1.2.).

Comme nous l'avons décrit dans le cadre des ulcères artériels, la détermination de l'IPS estimé par l'écho-doppler artériel des membres inférieurs (cf. § 1.1), associé à une angiographie artérielle, permet d'apprécier le degré ainsi que la localisation de l'ischémie vasculaire distale à l'origine de l'asphyxie du membre et du développement de la nécrose.



Figure 74. Exemple d'angiographie artérielle des membres inférieurs (118)

Néanmoins, un examen spécifique transcutané mesurant la pression systolique vasculaire de l'avant du pied et des orteils (ou TcPO₂) permet aux équipes soignantes de discuter quand à la nécessité d'amputer ou non l'organe atteint. Une estimation du degré de perfusion et d'oxygénation de la partie distale du membre est réalisée par l'application d'électrodes au niveau du pied mesurant la TcPO₂ transcutanée. La valeur seuil de cette dernière a été fixée à 30 mmHg :

- Pour une TcPO₂ supérieure à 30 mmHg, une revascularisation de la partie distale ischémique peut être envisagée par angioplastie ou pontage artériel ;
- Pour des valeurs inférieures, l'ischémie est qualifiée de « critique » (118) et l'ablation du membre ou de la partie du membre malade ne pourra alors être évitée.

Ainsi, malgré le caractère aigu des plaies liées à l'amputation d'un membre entier ou d'une partie de ce membre, la difficulté de cicatrisation caractérisée chez le patient diabétique (micro et macroangiopathies sous-jacentes), notamment en absence de réponse aux traitements classiques de prise en charge des plaies, permet d'inscrire ces dernières dans le groupe des plaies chroniques du sujet diabétique, éligibles alors à la larvothérapie.



Figure 75. Plaie d'amputation du pied chez un patient diabétique liée à une nécrose du gros orteil (96)

2. Analyse d'article : Étude de l'efficacité de l'asticothérapie comparée aux thérapies conventionnelles dans le traitement des plaies chroniques du sujet diabétique (119)

La recherche de l'efficacité de la larvothérapie, par rapport aux stratégies classiques de prise en charge des plaies chroniques résistantes, a abouti à la rédaction de nombreux articles et à la réalisation d'essais cliniques, à l'origine de l'enrichissement de la littérature scientifique en matière de détersion de plaies chroniques. Leur objectif commun demeurait la détermination de l'impact positif et significatif de la larvothérapie par rapport aux différentes techniques usuelles de soins des plaies en établissement de santé. La pathologie ulcéreuse du pied diabétique y est largement représentée, en tant que « chef de file » parmi le groupe des plaies chroniques se développant chez le patient diabétique.

Parmi elles, l'étude de Ronald A. Sherman (119), chirurgien américain largement impliqué dans la description et l'essor de la larvothérapie dans le monde de la médecine moderne, propose une comparaison rétrospective entre la larvothérapie et les thérapies conventionnelles, chirurgicales ou non, dans le traitement des ulcères de pieds diabétiques résistant à ces dernières. Cette étude rétrospective, publiée en 2003 dans le journal américain *Diabetes Care* volume 26, n°2, a été

conduite au sein du centre médical des anciens combattants de l'université de Californie, à Long Beach, aux États-Unis. (119)

2.1. Recrutement des patients (119)

Sur une période totale de cinq années, entre 1990 et 1995, une cohorte de 143 patients âgés de plus de 60 ans et souffrant au total de 260 plaies ne répondant pas aux traitements classiques, a été référencée comme susceptible de recevoir un traitement par asticothérapie. Après obtention de leur consentement respectif, les plaies de ces patients furent suivies et photographiées de façon hebdomadaire pendant huit semaines avec, dans certains cas, la poursuite pendant les deux premières semaines d'observation du traitement initialement instauré par les équipes soignantes de première intention. Au terme de cette période, un échantillon de 18 patients diabétiques, dont la ou les plaies n'évoluaient pas de façon favorable (au total de 20) fut constitué après obtention de leur consentement éclairé respectif, dans l'instauration d'un traitement par larvothérapie.

Afin de palier aux différents biais pouvant rendre cette étude non recevable ou non significative, trois groupes distincts de patients atteints d'ulcères de jambe ou de pieds ont été élaborés :

- Un premier groupe, composé de 6 patients diabétiques traités de façon conventionnelle, jouant le rôle de groupe contrôle ;
- Un second, rassemblant 6 patients diabétiques traités par larvothérapie ;
- Enfin, le troisième groupe était formé des huit derniers patients, dont la prise en charge associait une thérapeutique conventionnelle dans un premier temps, suivie d'une asticothérapie jusqu'au terme de l'observation.

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont résumées au sein du tableau suivant :

	Traitement classique	Larvothérapie (ou MDT)
Âge moyen (années)	68	63
Nombre de plaies suivies (n)	14	14
Durée (semaines)	40	44
Taille initiale (cm ²)	6.3	13.3
Circonférence (cm)	9.4	13.5
Taux d'atteinte de l'os ou du périoste (%)	14	21
Tissu nécrosé (%)	44	38
Tissu de granulation (%)	18	19
Étiologie		
Ischémique (%)	7	7
Neuropathique (%)	86	64
Mixte ou non définie (%)	7	29
Traitement initial (n)		
Gaze sèche, serum physiologique, vaseline, aloe vera, autre	3	3
Anti infectieux topique	1	1
Détersion chimique	1	0
Détersion chirurgicale par incision, drainage, ou autre	5	8
Autres méthodes non chirurgicales	4	2
Facteurs sous-jacents		
Affection veineuse ou artérielle périphérique (%)	64	93
Tabagisme (%)	23	14
Poids moyen idéal (%)	114	129
Albumine moyenne (g/dl)	3.7	3.7
Hémoglobine moyenne (g/dl)	12.4	13.2
Traitement antibiotique par voie systémique (n)	2	3

Tableau 13. Tableau résumé des caractéristiques des patients inclus dans l'étude (119)

2.2. Méthode

La technique utilisée ici est la larvothérapie dite libre, définie par l'application de larves nécrophages, appartenant à l'espèce *Lucilia sericata*, au contact direct de la plaie des patients. Celles-ci sont « emprisonnées » au niveau de la plaie grâce à la confection d'un pansement hermétique, associant l'application d'un hydrocolloïde permettant d'« enfermer » et d'isoler les larves de la peau saine en bordure de plaie.

Ainsi, cinq à huit larves sont nécessaires à la détersion de chaque cm² de plaie. Les larves sont ensuite recouvertes d'une compresse de gaze absorbant les différents exsudats produits lors de la phase de détersion des plaies, et garantissant aux larves un environnement humide nécessaire à leur activité.



Figure 76. Confection d'un pansement de larvothérapie "libre" (88)

Cette compresse de gaze est alors remplacée toutes les 4 à 6 heures en fonction des exsudats émis par les larves, alors que le pansement global est laissé en place durant minimum 48 heures, avant d'être à son tour changé. Le traitement est ainsi renouvelé toutes les 48 heures, avec le remplacement complet du pansement que ce soit les larves en elles-mêmes, mais également les différents dispositifs médicaux composant ce dernier (compresses, hydrocolloïde...) : chaque renouvellement de pansement représente ainsi un cycle de larvothérapie. Un à deux cycles de larvothérapie étaient alors administrés chaque semaine, séparés par l'application de compresse de gaze imbibée d'une solution saline ou d'hypochlorite de sodium à 0,125% afin de maintenir la plaie dans des conditions d'humidité favorables à sa cicatrisation. En moyenne, 15 cycles de larvothérapie étaient nécessaires à la détersion complète des plaies des différents patients composant le second groupe.

Les patients appartenant aux groupes 1 et 3 recevaient pendant ce temps le traitement conventionnel préalablement établi par les équipes soignantes les prenant en charge initialement. Celui-ci consistait, par ailleurs, en l'application : (cf. tableau 13)

- Pour les quatre premières plaies, de pansements stériles secs ou de compresses de gaze imbibées de solution saline, renouvelées toutes les 8 heures ;
- Pour les trois suivantes, de crèmes antibiotiques, administrées trois fois par jour ;
- De pansements de type hydrogel, renouvelé une à trois fois par jour (une seule plaie) ;
- Pour une autre, de pansements hydrocolloïdes, renouvelés une à deux fois par semaine ;
- Pour trois d'entre elles, d'une détersion chirurgicale de plaie, réévaluée toutes les 48 heures ;
- Enfin, pour les deux dernières, de différentes méthodes de détersion non chirurgicales, de modalités diverses.

Ainsi, au cours du traitement, l'évolution des plaies était estimée en fonction de plusieurs paramètres mesurés tels que la longueur, la profondeur, la circonférence, ou encore la surface totale des plaies, associés à la réalisation de clichés photographiques chaque semaine.

De plus, une formule mathématique, prenant en compte les différents changements au niveau des taux de recouvrement des plaies en tissu nécrotique, en tissu de granulation, de la surface, ou encore du temps de cicatrisation et de fermeture totale des plaies, a permis à l'équipe à l'origine de l'étude de suivre de façon précise l'évolution des plaies au cours du temps. Cette formule appliquée était la suivante, avec : (119)

$$\frac{\Delta SA_{(t_2 - t_1)}}{\text{circumference}(t_2 - t_1)} \div (t_2 - t_1) = \frac{(\text{surface area at time } t_2) - (\text{surface area at time } t_1)}{[(\text{circumference at time } t_1) + (\text{circumference at time } t_2)]/2} \div t_2 - t_1$$

- t_1 représentant le temps de début de l'observation ;
- t_2 , le temps de fin d'observation ;
- $t_2 - t_1$, la différence entre les temps t_2 et t_1 ;
- Et ΔSA , la différence entre la surface de la plaie mesurée à l'instant t_2 et celle mesurée à l'instant t_1 .

2.3. Résultats

Les différents changements obtenus à l'issue de l'observation des plaies des groupes 1 et 2, après traitements respectifs par thérapie conventionnelle (groupe 1), ou larvothérapie (groupe 2), sont les suivants : (119)

	Thérapie Conventionnelle	Larvothérapie
Nombre de plaies suivies (n)	14	14
Durée moyenne de traitement (semaines)	5.3	4.7
Détérioration		
Tissu nécrotique initial (% surface totale)	44	38
Surface initiale en tissu nécrotique (cm ²)	2.7	5.0
Tissu nécrotique à la 2 ^e semaine de traitement (% surface totale)	39	7
Modification (en %) de la surface totale en tissu nécrotique	+8.0	-59.0
Modification (en cm ²) de la surface totale en tissu nécrotique par semaine	+0.4	-3.9
Taille de la plaie et guérison		
Surface initiale (cm ²)	6.3	13.3
Surface après 4 semaines (cm ²)	10.9	11.8
Modification de la surface (cm ²)	+5.0	-3.8
Modification de la surface (en cm ²) par semaine	+1.15	-0.78
Modification de la surface (en %) par semaine	+27.0	-2.0
Taux de guérison à 4 semaines	-0.08	0.08
Taux de guérison à 8 semaines	-0.02	0.07
Taux de plaies entièrement refermées (%)	21	36
Temps moyen de fermeture de plaies (semaines)	18	15
Caractéristiques initiales des plaies		
Tissu de granulation au départ (% surface totale)	18	19
Tissu de granulation après 4 semaines (% surface totale)	15	56

Tableau 14. Tableau récapitulatif des résultats obtenus après traitement conventionnel ou larvothérapie (en vert : les paramètres dont les valeurs sont les plus significatives entre les deux groupes) (119)

Ainsi, après analyse de ce tableau, nous pouvons dire que les éléments démontrant une différence notable entre les deux groupes de patients sont les suivants :

- 1) La réduction de la surface totale en tissu nécrotique des plaies est bien plus significative dans le cadre du traitement par asticothérapie par rapport à celles recevant une thérapeutique plus classique : après 14 jours, cette surface passe de 38 à 7% dans le premier cas, contre 44 versus 39% pour le premier groupe. La régression du tissu nécrotique des plaies est estimée à 59% dans le groupe recevant une larvothérapie contre, à l'inverse, une augmentation de celui-ci de 8% chez les patients du premier groupe. Ces résultats sont notamment en accord avec la figure suivante, représentant les différentes surfaces en tissu nécrotiques des plaies, en fonction du temps dans les groupes 1 (traitement standard) et 2 (larvothérapie) :

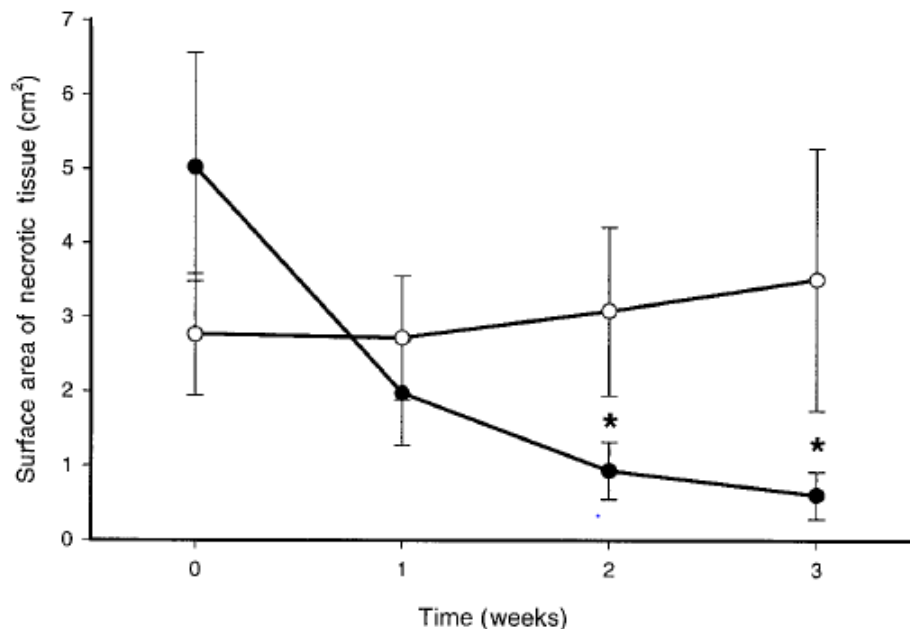


Figure 77. Surface du tissu nécrotique au niveau des plaies (cm²) des patients du groupe 1 (ronds blancs) et du groupe 2 (ronds noirs) en fonction du temps (semaines) (119)

De plus, les scientifiques ont noté au cours des différents traitements, que le seuil à partir duquel les plaies étaient débarrassées de la moitié de leur tissu nécrotique (« half-debrided » (119)) était atteint de façon nettement plus rapide dans le groupe traité par asticothérapie par rapport à celui sous traitement classique. En effet, il n'a fallu aux larves que 9 jours pour réduire de moitié cette surface contre 29 pour une thérapie standard (119).

À l'issue de la deuxième semaine de traitement, les plaies des patients sous larvothérapie ne présentaient plus que 7% de tissu nécrotique contre 39% pour celles traitées de façon conventionnelle. Enfin, les plaies traitées par asticothérapie étaient totalement dépourvues de tissu nécrosé après 4 semaines de traitement (détersion complète), alors que les plaies des patients du premier groupe étaient recouvertes pour un tiers environ de leur surface par ce même tissu en moyenne après 5 semaines de soins.

- 2) Après la mise en évidence de l'efficacité de la larvothérapie sur la réduction du tissu nécrotique des plaies chroniques, les résultats obtenus ont également démontré une différence significative entre les différentes thérapeutiques sur le raccourcissement, cette fois-ci, de la surface de la plaie elle-même. En effet, après 4 semaines de traitement, nous pouvons constater que les plaies traitées par asticots voient leur surface passer de 13,3 à 11,8 cm² (soit une baisse d'environ 11,3%). Cette diminution est beaucoup moins marquée voire, au contraire, revue à la hausse dans le cas des plaies traitées de manière classique puisque leur surface augmente d'environ 73%, passant en moyenne de 6,3 à 10,9 cm². Cette différence explique d'autant plus que le taux de fermeture complète des plaies à l'issue de la thérapie est significativement plus important chez les patients appartenant au second groupe (36% contre 21% seulement en cas de thérapie classique). Un raccourcissement du temps de fermeture des plaies, en faveur de la larvothérapie, est également identifié dans les résultats de l'étude avec en moyenne une réduction de ce temps de trois semaines par rapport aux thérapies classiques.

- 3) Le dernier paramètre démontrant la supériorité de la larvothérapie par rapport aux thérapies classiques dans le traitement des plaies chroniques résistantes dans cette étude est la contribution de celle-ci dans le développement et la promotion du tissu de granulation, synonyme de bourgeonnement de la plaie et à terme de guérison. En effet, on peut constater, après quatre semaines de larvothérapie, que les plaies des patients du deuxième groupe étaient recouvertes pour plus de la moitié de leur surface (56%) de tissu de granulation soit une augmentation de près de 200% par rapport à J0. En revanche, cette proportion se voit diminuer de 3 points, passant de 18 à 15% de la surface totale des plaies dans le cas des patients du premier groupe. La figure suivante met en avant cette nette différence au niveau du développement du tissu de granulation au cours du temps entre les deux groupes :

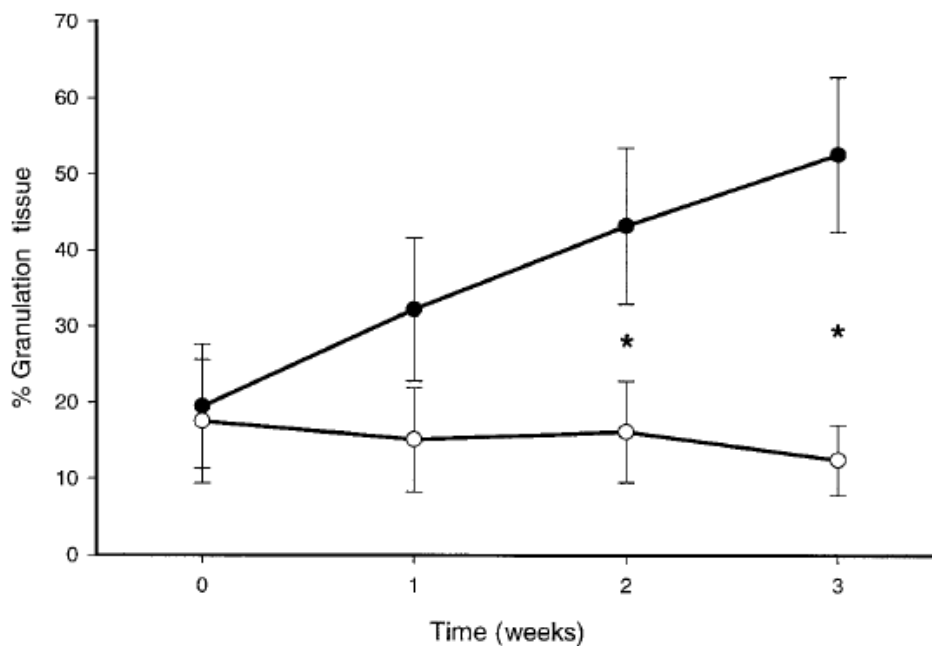


Figure 78. Proportion de tissu de granulation au niveau des plaies des patients du premier (ronds blancs) et du second groupe (ronds noirs) en fonction du temps (semaines) (119)

2.4. Conclusion de l'étude (119)

Cette étude rétrospective, organisée par Sherman et al. dans les années 90, a grandement participé à l'engouement et à l'essor que connaît depuis quelques décennies l'asticothérapie dans le traitement des plaies chroniques, notamment dans un contexte d'émergence ou de renforcement des résistances médicamenteuses, à l'origine de nombreux échappements thérapeutiques actuellement. Malgré le manque notable d'études comparatives en matière de larvothérapie dans la détersion de plaies chroniques du sujet diabétique à l'époque, Sherman et son équipe ont su mettre en évidence toute l'étendue des possibilités et des bénéfices associés à l'action détersive des asticots. En effet, les résultats obtenus à l'issue de cette étude confrontant la larvothérapie aux traitements standardisés des plaies ulcérées résistantes du patient diabétique instaurés en première intention sont sans équivoque : au terme des huit semaines d'observation, la larvothérapie a été à l'origine d'une suppression plus importante des tissus nécrosés, d'une diminution plus rapide de la taille des plaies ainsi que d'une augmentation plus rapide et plus importante du tissu de granulation, essentiel à la fermeture des plaies et donc à leur cicatrisation définitive. De plus, le suivi des plaies des patients appartenant au troisième groupe et ayant reçu en première intention une thérapie classique est largement en faveur de ces différents constats. En effet, il a été noté en premier lieu une augmentation de la surface des plaies d'environ 1,0 cm²

par semaine au cours du traitement standard, alors que celle-ci se voyait diminuer de 0,9 cm² par semaine dès l'instauration de la larvothérapie. En une seule semaine, 17% de la surface des plaies ont été débarrassées de leur tissu nécrotique par les larves alors qu'une thérapie conventionnelle a largement échoué dans la détersion de plaies présentant jusqu'à 39% de tissu nécrotique.

Néanmoins, les résultats obtenus par la larvothérapie dans leur comparaison avec les thérapeutiques plus conventionnelles ne sont pas destinés à proposer un abandon précipité de ces techniques sous prétexte d'une apparente inefficacité de ces dernières dans le traitement des plaies chroniques résistantes du sujet diabétique. Afin d'éviter cela, une prolongation du temps de l'étude aurait été nécessaire permettant d'apprécier au mieux le véritable intérêt de l'instauration de ces traitements dans ce contexte.

IV. Effets Indésirables de la Larvothérapie (88)

Malgré la sécurité d'emploi attribuée à l'utilisation des larves, que ce soit sous la forme « libre », ou plus particulièrement enfermées au sein des BioBag®, des effets indésirables ont été rapportés après application de celles-ci chez certains patients.

1. La douleur

En premier lieu, la douleur ou l'inconfort ressenti chez 6 à 40% des patients lors de l'application des larves. En effet, munies de leurs crochets et spicules, leurs déplacements au sein de la plaie est à l'origine d'une gêne plus ou moins importante en fonction des patients, grandissant à mesure que celles-ci se développent. Pour exemple, une étude a montré que 30 à 35% des patients Israéliens traités par Asticothérapie et se plaignant de douleurs ont été traités avec succès par analgésiques (Mumcuoglu 2001 ; Mumcuoglu et al. 1998, 2012) (88). Cette dernière étude soupçonnait également les sécrétions larvaires dans l'apparition des douleurs par atteinte directe des structures nerveuses mises à nu au niveau des plaies. Un second travail, réalisé par Steenvorde et al. en 2005, expérimenté une association de molécule afin de traiter ces douleurs : du Paracétamol dosé à 1 gramme trois fois par jour, associé à l'application d'un patch de Fentanyl (DUROGESIC®) à 50 microgrammes un jour avant la pose des larves puis à 25 microgrammes, était administré chez des patients diabétiques et non diabétiques. Une augmentation de la douleur significative a seulement été identifiée dans le cas des patients sans diabète sous-jacent. Néanmoins, 78% des patients inclus dans l'étude ont été réceptifs au protocole analgésique mis en place au moment du traitement.

De ce fait, un problème majeur se pose lorsque la douleur exprimée par le patient n'est pas soulagée, ou alors de façon non optimale, malgré l'administration d'antalgiques jusqu'au palier 3 (morphiniques ou équivalents). En effet cette absence de réponse oblige les équipes soignantes à diminuer le temps de contact des larves avec la plaie (6 à 8 heures par jour contre 24 heures pour une détersion optimale) voire d'envisager l'arrêt complet de la thérapie. La création des sachets stériles a permis d'améliorer de façon considérable la tolérance liée à l'utilisation des larves, avec des temps de contact conservés, garantissant une action optimale de ces dernières. Le protocole antalgique sera jugé au cas par cas par les équipes soignantes en fonction du ressenti de chaque patient.

2. Les atteintes cutanées

Malgré l'appétence des larves pour les tissus ou débris nécrosés, il a été néanmoins rapporté une atteinte des tissus sains périphériques par les sécrétions et excréments de ces dernières. En effet, la richesse en enzymes de ces sécrétions peut être à l'origine du développement d'affections cutanées à type d'eczéma ou d'irritations au niveau des tissus non lésés entourant la plaie. Ainsi, la restriction des larves au niveau de la plaie par l'application de pâtes protectrices ou d'un pansement hydrocolloïde doit être réalisée afin de tirer un maximum de bénéfices des enzymes larvaires dans la détersion et la cicatrisation de la plaie, et d'isoler cette dernière du reste du corps.

3. Le risque infectieux

Certaines larvothérapies ont fait l'objet de saignements de plaie, notamment en cas de détersion chirurgicale réalisée en prétraitement avant l'application des larves. De ce fait, l'utilisation de larves non ou mal stérilisées pourrait provoquer le développement d'une infection généralisée par passage systémique des bactéries à type de bactériémies ou de choc septique pouvant nécessiter l'administration systémique d'antibiotiques en urgence. Néanmoins, la production des larves sous conditions aseptiques ainsi que la désinfection de ces dernières constituent une étape essentielle en matière de larvothérapie humaine, sans laquelle le conditionnement et l'utilisation des larves ne pourraient s'effectuer (cf. I., § 3.2).

4. Les odeurs

Le développement d'odeurs nauséabondes, notamment en cas de plaies surinfectées, représente un aspect désagréable mais avant tout connu dans la prise en charge des plaies, que ce soit pour le patient lui-même mais également pour le personnel soignant aussi expérimenté soit-il. Mais l'application des larves au niveau de plaie en absence de surinfection peut également être à l'origine de l'émanation d'odeurs désagréables du fait de la liquéfaction et de la digestion des tissus et débris nécrotiques par les sécrétions larvaires. Néanmoins, ces odeurs sont le fruit de l'évaporation de substances issues de la putréfaction plutôt que des larves en elles-mêmes. Afin

de prévenir le risque de gêne occasionnée par ces substances, il est recommandé aux personnels soignants de changer régulièrement les compresses de gaze recouvrant les larves.

5. Les risques liés à l'utilisation de produits vivants

Ces risques ne sont pas à considérer comme de véritables effets indésirables de la larvothérapie, mais plutôt comme la conséquence directe de l'emploi médical d'êtres vivants dont le maintien en vie reste extrêmement délicat et dépendant des conditions de stérilisation et d'acheminement de ces derniers jusqu'aux établissements de santé.

5.1. Le risque d'échappement des larves

Le risque d'échappement des asticots, notamment lorsque ceux-ci sont laissés « en liberté » au sein d'une plaie, est également un facteur d'échec thérapeutique à prendre en compte du fait de la réticence du patient. En effet, une fois les larves rassasiées et entièrement développées jusqu'à leur stade L3 mature (48 à 72 heures), celles-ci n'auront de cesse de tenter de s'échapper de leur environnement nutritif afin de rejoindre un environnement davantage propice à leur passage au stade de nymphe ou « pupérisation » (88). Ainsi, la création des BioBag® a permis la contention forcée des larves au sein de leur sachet afin de prévenir tout risque d'effraction de ces dernières au delà du pansement et d'améliorer, par la même occasion, la tolérance du patient face à ces petits êtres.

5.2. Le temps de livraison

Nous l'avons vu précédemment, le temps de livraison minimum après autorisation de l'ANSM et la commande de larves par les praticiens, est effectué en minimum 24 heures du fait d'un éloignement géographique important en fonction des établissements de santé à l'origine de la demande. De ce fait, les larves produites en laboratoire ayant subi des protocoles de stérilisation lourds diminuant de façon drastique leur espérance de vie, ne survivent généralement pas à cette étape d'acheminement. Une étude américaine non publiée a estimé cette perte entre 1 et 2% des larves.

V. Contre-Indications de la Larvothérapie (88)

Les contre-indications inhérentes à l'utilisation de la larvothérapie sont le fruit de l'expérience acquise au cours des nombreux traitements à base d'asticots réalisés en établissement de santé, conditionnés ou non en sachets stériles BioBag®. De plus, ces différentes contre-indications sont largement à prendre en compte car mettant en jeu directement le mécanisme d'action des larves et augmentant de ce fait les risques d'échappement thérapeutique, néfastes à des plaies dont l'asticothérapie reste souvent le dernier espoir de traitement.

1. Le risque allergique

Cette contre-indication formelle, retrouvée dans la plupart des RCP des médicaments mais aussi des dispositifs médicaux, relève principalement des antécédents de réactions cutanées ou systémiques liées à l'emploi d'une substance ou d'un produit allergisant administré de façon locale ou systémique. Ainsi, l'utilisation de matériels, de pansements ou d'autres produits dont la composition fait appel à une substance ou un allergène connu comme déclenchant des réactions locales ou générales d'allergie (ex. le choc anaphylactique) chez un patient donné sera contre-indiquée. Il en sera ainsi de même en cas de réactions disproportionnées lors de l'application directe des larves sur la plaie. Néanmoins, la barrière créée par le BioBag® séparant les larves de la plaie est à l'origine d'une diminution importante des réactions allergiques de contact.

2. Les plaies cavitaires

Nous l'avons vu lors de la description des différents conditionnements larvaires, l'application des larves au sein de plaies cavitaires profondes, notamment sous leur forme libre, constitue une contre indication absolue. En effet, malgré l'efficacité démontrée au cours de plusieurs études de cette technique, l'absence de suivi du développement des larves, mais surtout le sur-risque en cas d'oubli de larves au moment du retrait de ces dernières expliquent cette contre-indication formelle. L'utilisation de BioBag® dans ce cas de figure paraît davantage pertinente.

3. Les troubles de la coagulation

Dans le cadre de la prise en charge notamment de plaies ulcérées d'origine veineuse ou nécrosées en lien avec une artériopathie, il n'est pas rare de constater que, selon le stade d'avancement des plaies, les larves puissent mettre à nu le tissu sous-cutané, avec l'apparition des structures vasculaires ou tendineuses sous-jacentes au niveau du lit de la plaie. Ainsi, le risque important de saignements pouvant survenir au cours d'une larvothérapie constituera une contre-indication absolue chez un patient souffrant d'une maladie de la coagulation (ou coagulopathie) innée telle que l'hémophilie ou acquise (ex. CIVD). Cette précaution sera aussi de mise dans le cas d'un patient traité par un médicament anticoagulant. Néanmoins, il a été admis qu'une larvothérapie, dans ce contexte de sur-risque hémorragique, pourrait être envisagée en cas d'échec des traitements conventionnels et sous observation renforcée à l'hôpital ou en unité de soins intensifs.

Conclusion

Nous avons pu nous apercevoir tout au long de ce travail, notamment au travers de l'analyse de diverses études ou articles épidémiologiques, que la pathologie diabétique est certainement l'un des fléaux sanitaires les plus dévastateurs qu'a connu l'Homme au cours de son histoire. L'explosion du diabète, dont principalement l'étiologie non insulino-dépendante impliquée dans le DT2, liée à l'augmentation sans précédent des accidents d'origine cardiovasculaire ces dernières décennies, se trouve n'être que le reflet de notre société actuelle. La sédentarisation progressive des personnes, préférant des aliments préfabriqués hautement nocifs à terme pour leur santé, représente l'une des causes modifiables les plus recensées dans le monde.

Par ailleurs, la troisième édition de l'étude épidémiologique ENTRED, réalisée par Santé Publique France en 2019, prévoyait la participation de plus de 13 000 patients diabétiques tirés au sort à travers le territoire français (comprenant au total 4 000 patients résidant dans les DOM-TOM). Les résultats n'ayant pas à ce jour encore été publiés, cette étude permettra entre autres d'établir les prochaines stratégies de dépistage, de prévention, ou encore d'amélioration de la qualité de vie des sujets diabétiques en France. Dans cette édition, les populations des territoires d'Outre-mer ou celles atteintes d'un DT1 sont particulièrement étudiées par « manque de données actuellement disponibles » (120). L'état des lieux sur les différentes habitudes de vie, la qualité de vie ou encore le parcours de soins de chaque patient sera réalisé au cours de cette étude afin de faire le bilan sur l'état de santé global de la population diabétique française par rapport aux études ENTRED précédemment conduites.

Ce constat, d'autant plus flagrant dans les pays en voie de développement, n'est malheureusement pas en faveur d'une diminution des amputations de membres ou de parties de membres chaque année, notamment au sein de la population diabétique. L'association de plaies à risque important de chronicisation ou de surinfection, à l'émergence de germes et bactéries de plus en plus résistants aux traitements de première intention instaurés au sein des établissements de santé oblige les équipes soignantes à se tourner vers des thérapeutiques ancestrales, voire oubliées. Parmi ces dernières, l'asticothérapie apparaît ainsi comme une alternative d'intérêt thérapeutique majeur, dont l'utilisation a été peu à peu délaissée au profit de l'antibiothérapie au début du 20^e siècle. Néanmoins, malgré l'étonnante efficacité de cette technique dans la prise en

charge rapide des plaies chroniques résistantes du sujet diabétique mais également de la population générale, son utilisation est quelque peu controversée du fait de l'emploi d'êtres vivants directement en contact avec le patient. Cette perspective peut faire naître des situations de refus catégorique ou de remise en question de ce type de thérapie par le patient lui-même. De ce fait, le consentement éclairé du patient est essentiel avant l'instauration de la larvothérapie afin d'obtenir des résultats les plus satisfaisants possibles dans l'amélioration du pronostic de la plaie.

Ainsi, la renaissance de l'asticothérapie n'en est qu'à ses prémices, avec des possibilités de thérapies toujours plus vastes et plus étendues dans la recherche du traitement idéal des plaies chroniques multirésistantes en présence d'une surinfection ou non chez le patient diabétique sujet à de nombreuses complications. De ce fait, la recherche d'une amélioration continue dans l'observance ou dans l'acceptation du patient est nécessaire afin de profiter au maximum des bénéfices de la larvothérapie. Celle-ci a abouti notamment au développement des sachets stériles à usage unique que sont les BioBag® favorisant l'action biochimique des larves au détriment de la détersion mécanique. Néanmoins, cette forme pharmaceutique a permis d'améliorer de façon notable la tolérance des patients traités par larves, dont la douleur pouvait occasionner de nombreuses gênes au cours du traitement.

De nombreuses perspectives de recherche pourraient notamment voir le jour et amener les scientifiques à isoler voire reproduire de manière artificielle les molécules d'intérêt thérapeutique issues des sécrétions larvaires et impliquées dans la détersion biochimique des plaies. L'intégration de ces molécules au sein de pansements stériles appartenant à la famille des hydrogels permettrait de s'affranchir de l'utilisation des larves vivantes stériles, dont les conditions de préparation beaucoup trop éprouvantes sont à l'origine de rendements de production trop faibles. Cependant, l'acceptation mais également l'observance du patient n'en serait que meilleures. L'avenir seul pourra nous le dire. (108)

Bibliographie

1. SPF. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/diabete/le-poids-du-diabete-en-france-en-2016.-synthese-epidemiologique
2. Les chiffres du diabète en France [Internet]. [cité 23 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-france>
3. Histoire [Internet]. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: <http://tpe-lediabete.e-monsite.com/pages/decouverte/>
4. OMS | Diabète [Internet]. WHO. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/
5. Diabète de type 1 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-1>
6. Piffaretti C. INCIDENCE DU DIABÈTE DE TYPE 1 CHEZ L'ENFANT EN FRANCE EN 2013-2015, À PARTIR DU SYSTÈME NATIONAL DES DONNÉES DE SANTÉ (SNDS). VARIATIONS RÉGIONALES / INCIDENCE OF TYPE 1 DIABETES IN CHILDREN IN 2013-2015 IN FRANCE BASED ON THE NATIONAL HEALTH INSURANCE DATABASE. REGIONAL VARIATIONS. 2017;8. Disponible sur: [https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=INCIDENCE%20DU%20DIAB%20C3%88TE%20DE%20TYPE%201%20CHEZ%20L%E2%80%99ENFANT%20EN%20FRANCE%20EN%202013-2015,%20%C3%80%20PARTIR%20DU%20SYST%C3%88ME%20NATIONAL%20DES%20DONN%C3%89ES%20DE%20SANT%C3%89%20\(SNDS\).%20VARIATIONS%20R%C3%89GIONALES](https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=INCIDENCE%20DU%20DIAB%20C3%88TE%20DE%20TYPE%201%20CHEZ%20L%E2%80%99ENFANT%20EN%20FRANCE%20EN%202013-2015,%20%C3%80%20PARTIR%20DU%20SYST%C3%88ME%20NATIONAL%20DES%20DONN%C3%89ES%20DE%20SANT%C3%89%20(SNDS).%20VARIATIONS%20R%C3%89GIONALES)
7. Young J. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. In: sous l'égide du Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques. Aix-Marseille Université: ELSEVIER-MASSON; 2016. p. 325-42.
8. Tellier E. Les Diabètes Sucrés. Laboratoire de Biochimie Fondamentale, Moléculaire et Clinique, Aix-Marseille Université; 2018.
9. Tarchoun S. La pompe à insuline chez l'enfant diabétique de type 1. Aix-Marseille Université; 2017.
10. Karaca M, Magnan C. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. EMC - Endocrinol - Nutr. avr 2013;10(2):1-17.
11. Schmidt M, Babu K, Khanna N, Marten S, Rinas U. Temperature-induced production of recombinant human insulin in high-cell density cultures of recombinant Escherichia coli. J Biotechnol. févr 1999;68(1):71-83.

12. Cariou B. Insuline dégludec : mode d'action et profil pharmacocinétique. *Médecine Mal Métaboliques*. juin 2013;7(3):263-7.
13. Riveline J-P. Pompe à insuline : un outil d'aujourd'hui et de demain. *EMC - Endocrinol - Nutr.* oct 2012;9(4):1-5.
14. Hanaire H, Melki V, Puech N. Pompes à insuline externes et implantables dans le diabète de type 1 : bénéfiques et perspectives. *Médecine Mal Métaboliques*. déc 2012;6(6):477-83.
15. VIDAL - Diabète de type 1 - Prise en charge [Internet]. [cité 22 juin 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1708/diabete_de_type_1/prise_en_charge/
16. DGS_Anne.M, DGS_Anne.M. Diabète [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/article/diabete>
17. Diabète de type 2 [Internet]. Centre Européen d'Etude du Diabète. [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/diabete-et-complications/diabete-de-type-2/>
18. Diabète de type 2 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2>
19. Espérance de vie - Mortalité – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3676610?sommaire=3696937>
20. Cnam. Etude_diabete_2000-2005.pdf [Internet]. [cité 4 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Etude_diabete_2000-2005.pdf
21. Santé Publique France. Etude Entred 2007-2010 [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/diabete/etude-entred-2007-2010>
22. Simon D. Épidémiologie du diabète. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesgn10-51211* [Internet]. 5 sept 2016 [cité 21 nov 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/article/1077938/resultatrecherche/4>
23. Young J. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. In: sous l'égide du Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques. Aix-Marseille Université: ELSEVIER-MASSON; 2016. p. 343-59.
24. Guillausseau P-J, Laloï-Michelin M. Physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Médecine Interne*. nov 2003;24(11):730-7.
25. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. In: *Prépa-pharma*, 2e édition. Aix-Marseille Université: Édition De Boeck; 2018. p. 107-10.
26. Becquemont L. Incrétinomimétiques [Internet]. 2018 [cité 10 sept 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/incretinomimetiques>

27. Diabète de type 2 : FORXIGA, premier représentant de la classe des gliflozines [Internet]. VIDAL. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/25027/diabete_de_type_2_forxiga_premier_representant_de_la_classe_des_gliflozines/
28. Arrêté du 24 mars 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.
29. Becquemont L. Inhibiteurs des SGLT2 [Internet]. 2018 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-des-sgl2>
30. Augier T. Prise en charge du diabète de type 2. Laboratoire de Biochimie Fondamentale, Moléculaire et Clinique, Aix-Marseille Université; 2017.
31. Becquemont L. *Antidiabétiques : Les points essentiels [Internet]. 2019 [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidiabetiques-les-points-essentiels>
32. Monnier L, Colette C. L'insulinothérapie dans le diabète de type 2, de la théorie à la pratique. Aix-Marseille Université: ELSEVIER-MASSON; 2014. 67-82 p.
33. VIDAL - Diabète de type 2 : prise en charge initiale - Prise en charge [Internet]. [cité 7 oct 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1440/diabete_de_type_2_prise_en_charge_initiale_prise_en_charge/
34. Young J. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. In: sous l'égide du Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques. Aix-Marseille Université: ELSEVIER-MASSON; 2016. p. 431-44.
35. Assurance Maladie (Ameli). Dépistage du diabète gestationnel [Internet]. 2019 [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete-gestationnel/depistage-diabete-gestationnel>
36. Les complications du diabète de type 1 - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. 2020 [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-1.html>
37. Young J. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. In: sous l'égide du Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques. Aix-Marseille Université: ELSEVIER-MASSON; 2016. p. 359-89.
38. Palazzolo P. Prise en charge du diabète par les nouveaux incrétinomimétiques : BUDYREON® et TRULICITY®, et conseils à l'officine associés. Aix-Marseille Université; 2018.
39. Le Moniteur des Pharmacies. Podologie, Le pied à l'étrier. 9 mai 2009;(2779).
40. LPP : Fiche [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/tips/cgi-fiche?p_code_tips=2140455&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=AMELI

41. LPP : Fiche [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/tips/cgi-fiche?p_code_tips=2166740&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=AMELI
42. LPP : Fiche [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/tips/cgi-fiche?p_code_tips=2112217&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=AMELI
43. Prost-Squarcioni C, Le Roux C. Présentation anatomique de la peau et de ses composants [Internet]. 2008 [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.cicatrisation.info/notions-de-base/la-peau.html>
44. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Ann Dermatol Vénéréologie*. oct 2009;136:S247-51.
45. Dubus P, Vergier B. Histologie cutanée [Internet]. 2000 [cité 9 déc 2019]. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/showarticlefile/7991/50-22962.pdf>
46. Démarchez M. Biologie de la peau [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2019 [cité 27 nov 2019]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article27>
47. Démarchez M. La jonction dermo-épidermique [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2015 [cité 27 nov 2019]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article47>
48. Bédane C. Le Revêtement cutané. sous l'égide du Collège des enseignants en dermatologie de France. Aix-Marseille Université: ELSEVIER-MASSON; 2015. 3-28 p. (DFGSM 2-3 Médecine).
49. Démarchez M. Biologie de la peau [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2020 [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article28>
50. Sassolas B. Anatomie de la peau normale [Internet]. 2010 [cité 3 déc 2019]. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/showarticlefile/265831/index.pdf>
51. Cribier B, Grosshans E. Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires. *EMC - Dermatol*. janv 2006;1(1):1-16.
52. Gerbault O. Cicatrisation cutanée [Internet]. 1999 [cité 11 déc 2019]. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/showarticlefile/20671/45-20290.pdf>
53. Talagas M, Misery L. Innervation cutanée [Internet]. 2015 [cité 16 déc 2019]. Disponible sur: https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/showarticlefile/960277/26-65781_plus.pdf
54. Vergne-Salle P, Beaulieu P, Coutaux A, Sichère P, Perrot S, Bertin P. Traitements de la douleur en rhumatologie. 2020;20.
55. Senet P. Physiologie de la cicatrisation cutanée. 2007;10.
56. Blanquier P. PLAIES ET CICATRISATION. Aix-Marseille Université; 2017.

57. Démarchez M. La phase inflammatoire de la cicatrisation cutanée [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2014 [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article78>
58. Amblard P. Ulcères de jambe [Internet]. 2004 [cité 28 janv 2020]. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/showarticlefile/28327/27-39332.pdf>
59. Chanel L, André A. Panorama des pansements dans les plaies aiguës et chroniques. 2014; Disponible sur: https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/showarticlefile/882295/45-59801_plus.pdf
60. Roques C. Cicatrices, physiologie, classification et évaluation. *Soins*. 2013;58(772):30-3.
61. Chaput B, Courtade-Saïdi M, de Bonneze G, Eburdery H, Crouzet C, Chavoïn J-P, et al. Anomalies de la cicatrisation. *EMC - Tech Chir - Chir Plast Reconstr Esthét*. 2012;7(2):1-12.
62. Bodokh I. Traitement des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes. 2013;9.
63. Le Guyadec T. Les pansements à travers les siècles, une brève histoire du temps. *Rev Francoph Cicatrisation*. 1 janv 2019;3(1):10-3.
64. Mounier M, Pestourie N, Ploy M-C, Denis F. Les détergents et les désinfectants : rôle en médecine (1re partie). *Antibiotiques*. sept 2009;11(3):177-84.
65. Mœsch C, Buxeraud J. Les principaux antiseptiques. *Actual Pharm*. sept 2017;56(568):5-12.
66. DICOM_Gabriel.DS, DICOM_Gabriel.DS. Gels et solutions hydro-alcooliques [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-la-covid-19/article/gels-et-solutions-hydro-alcooliques>
67. Jacq J, Bloch O. REDUCTION ELECTROCHIMIQUE DE L'OXYGENE EN EAU OXYGENEE. ETABLISSEMENT DE L'EQUATION DE LA COURBE DE POLARISATION: APPLI- CATION AU CALCUL DES PARAMETRES THERMODYNAMIQUES ET CINETIQUES DES ETAPES ELEMENTAIRES" [Internet]. 1970 [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/0013468670850307>.
68. COSOPT - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. 2020 [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp112-COSOPT.html>
69. HUMEX MAL DE GORGE LIDOCAÏNE/BENZALKONIUM - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. 2020 [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-jhumfc01-HUMEX-MAL-DE-GORGE-LIDOCAINE-BENZALKONIUM.html>

70. ÉOSINE COOPER - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. 2020 [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-beosad01-EOSINE-COOPER.html>
71. HYDROFILM et HYDROFILM PLUS - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. 2020 [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-vf990043-HYDROFILM-et-HYDROFILM-PLUS.html>
72. COSMOPOR - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. 2020 [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-vf980043-COSMOPOR.html>
73. LEUKOSAN® STRIP - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. 2020 [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id12812-LEUKOSAN-STRIP.html>
74. MESOFT® - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. 2020 [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id64-MESOFT.html>
75. LEUKOPOR® - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. 2020 [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-vida3270-LEUKOPOR.html>
76. ELASTOPLAST bandes adhésives élastiques - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. 2020 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id11577-ELASTOPLAST-bandes-adhesives-elastiques.html>
77. OMNIFIX ELASTIC - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. 2020 [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-vf970043-OMNIFIX-ELASTIC.html>
78. Hartmann [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: https://www.hartmann.fr/portail/expertise/cicatrisation_plaies/mediset/prescrire_mediset_pansement.htm
79. Revue de l'infirmière. Les sets de pansements à usage unique. 2006;(N° 122):2.
80. MEDISSET Post-op Petites Plaies - e-Pansement [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://e-pansement.fr/dispositifs/mediset-post-op-petites-plaies>
81. MEDISSET Standard Ciseaux - e-Pansement [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://e-pansement.fr/dispositifs/mediset-standard>
82. Haute autorité de Santé (HAS). pansements_synthese_rapport.pdf [Internet]. 2011 [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-01/pansements_synthese_rapport.pdf
83. MEDISSET Pansement Méchage Stylets - e-Pansement [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://e-pansement.fr/dispositifs/mediset-pansement-mechage-stylets>

84. MEDiset Pansement Détersion Curette - e-Pansement [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://e-pansement.fr/dispositifs/mediset-detersion>
85. Wollina U, Karte K, Herold C, Looks A. Biosurgery in wound healing - the renaissance of maggot therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. juill 2000;14(4):285-9.
86. Duvallet G, Fontenille D, Robert V. Entomologie médicale et vétérinaire. In: IRD Éditions (Institut de Recherche pour le Développement). Aix-Marseille Université; 2017. p. 426-39.
87. Duvallet G, Fontenille D, Robert V. Entomologie médicale et vétérinaire. In: IRD Éditions (Institut de Recherche pour le Développement). Aix-Marseille Université; 2017. p. 165-80.
88. Sherman RA, Mumcuoglu KY, Grassberger M, Tantawi TI. Maggot Therapy. In: Grassberger M, Sherman RA, Gileva OS, Kim CMH, Mumcuoglu KY, éditeurs. *Biotherapy - History, Principles and Practice* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2013 [cité 30 sept 2020]. p. 5-29. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-6585-6_2
89. Grassberger M, Reiter C. Effect of temperature on *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae) development with special reference to the isomegalen- and isomorphen-diagram. *Forensic Sci Int*. août 2001;120(1-2):32-6.
90. Choi W, Kim GE, Park SH, Shin SE, Park JH, Yoon KC. First report of external ophthalmomyiasis caused by *Lucilia sericata* Meigen in a healthy patient without predisposing risk factors. *Parasitol Int*. oct 2015;64(5):281-3.
91. Pérez-Giraldo C, Márquez-Laffón I, Blanco MT, Muñoz del Rey JR, Chavero MJ, Habela MA, et al. A Case of Human Oral Myiasis by *Lucilia sericata* in a Hospitalized Patient in Extremadura, Spain. *Case Rep Med* [Internet]. 2012 [cité 21 avr 2020];2012. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3523749/>
92. Gaudry E, Dourel L, Chauvet B, Vincent B, Pasquerault T. I 'ENTOMOLOGIE LEGALE : LORSQUE INSECTE RIME AVEC INDICE. Mai 2007. 2007;(N°392):10.
93. Duvallet G, Fontenille D, Robert V. Entomologie médicale et vétérinaire. In: IRD Éditions (Institut de Recherche pour le Développement). Aix-Marseille Université; 2017. p. 19-36.
94. Duvallet G, Fontenille D, Robert V. Entomologie médicale et vétérinaire. In: IRD Éditions (Institut de Recherche pour le Développement). Aix-Marseille Université; 2017. p. 61-78.
95. Beutler M, Hart A, Hall MJR. The use of wing fray and sex ratios to determine the origin of flies at an indoor crime scene. *Forensic Sci Int*. févr 2020;307:110104.
96. Fleischmann W, Grassberger M, Sherman R. *Maggot Therapy, A Handbook of Maggot-Assisted Wound Healing*. Thieme. University of California, Irvine, California, USA; 2004.
97. Alikhan M, Al Ghamdi K, Mahyoub JA, Alanazi N. Public health and veterinary important flies (order: Diptera) prevalent in Jeddah Saudi Arabia with their dominant characteristics and identification key | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1319562X1630095X?token=68D48DC6CC5997C9E6B000D66EDDF75F192B1258D607C0A10C7EC4DDAA1811B74247DD5424325639C51F2F2F6858525B>

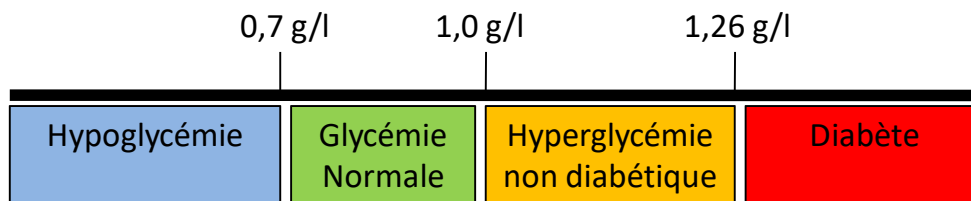
98. Cartier E, Combemale P. Utilisation des larves de *Lucilia sericata* pour la détersion des plaies chroniques. *Ann Dermatol Vénérologie*. oct 2008;135(10):685-8.
99. MEDIATOR et BENFLUOREX Génériques : retrait du marché. - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. 2009 [cité 6 mai 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/actualites/17766-mediator-et-benfluorex-generiques-retrait-du-marche.html>
100. DICOM_Lisa.C, DICOM_Lisa.C. Qu'est-ce qu'un médicament ? [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
101. Inresa: BioBag [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.inresa-pharma.fr/biobag-biomonde/>
102. Code de la santé publique - Article L5121-12. Code de la santé publique.
103. VIDAL - Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) [Internet]. 2020 [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id14188.htm#medicaments>
104. Ansm. Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2017 [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/1)
105. Laboratoires Zoobiotic Ltd. Larvothérapie [Internet]. 2012 [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <http://step3.fr/aujourd'hui.php>
106. La détersion par larvothérapie | BioMonde France [Internet]. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: <https://biomonde.com/fr/>
107. Mohd Masri S, Nazni WA, Lee HL, T. Rogayah TAR, Subramaniam S. Sterilisation of *Lucilia cuprina* Wiedemann maggots used in therapy of intractable wounds. *Trop Biomedecine*. 2005;22(2):185-9.
108. Vilcinskas A. From Traditional Maggot Therapy to Modern Biosurgery. In: Vilcinskas A, éditeur. *Insect Biotechnology* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2011 [cité 25 sept 2020]. p. 67-75. (Biologically-Inspired Systems). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-90-481-9641-8_4
109. Sherman RA. Mechanisms of Maggot-Induced Wound Healing: What Do We Know, and Where Do We Go from Here? *Evid-Based Complement Altern Med ECAM* [Internet]. 2014 [cité 29 sept 2020];2014. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3976885/>
110. Goettig P, Brandstetter H, Magdolen V. Surface loops of trypsin-like serine proteases as determinants of function. *Biochimie*. nov 2019;166:52-76.
111. Heidari H, Hadadi M, Sedigh Ebrahim-Saraie H, Mirzaei A, Taji A, Hosseini SR, et al. Characterization of virulence factors, antimicrobial resistance patterns and biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus* spp. strains isolated from corneal infection. *J Fr Ophtalmol*. nov 2018;41(9):823-9.

112. Richard J-L, Schuldiner S. Epidémiologie du pied diabétique. Rev Médecine Interne. 2008;29:222-30.
113. Debure C. Ulcères de cause veineuse. In: Maladie veineuse chronique [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 6 oct 2020]. p. 183-93. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294744907000137>
114. Detournay B, Cros S, Charbonnel B, Grimaldi A, Liard F, Cogneau J, et al. Managing type 2 diabetes in France: the ECODIA survey. Diabetes Metab. nov 2000;26(5):363-9.
115. Item 226 – UE 8 Ulcère de jambe. Ann Dermatol Vénérologie. mars 2018;145:S151-8.
116. Item n°137 : Ulcère de jambe. Ann Dermatol Vénérologie. 2005;132(7):S120-6.
117. Altman J-J, Ducloux R, Lévy-Dutel L. Le Grand Livre Du Diabète. In: Le Grand Livre Du Diabète. Eyrolles. Aix-Marseille Université; 2013. p. 288-98.
118. Fredenrich A, Bouillanne P-J, Batt M. Artériopathie diabétique des membres inférieurs Lower limb arteriopathy in diabetic patients. 2004;117-32.
119. Sherman RA. Maggot Therapy for Treating Diabetic Foot Ulcers Unresponsive to Conventional Therapy. Diabetes Care. 1 févr 2003;26(2):446-51.
120. Fédération Française des Diabétiques. Entred 3 : lancement de la troisième vague ... | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. 2019 [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actualites/entred-3-lancement-de-la-troisieme-vague-de-letude-nationale-sur-le-diabete?gclid=Cj0KCQjwuL_8BRCXARIsAGiC51DCOTbtR55iYv0q1xVjLPDg0BxhfpprSJgNMGeZuDcM1be2KBebClkaAutDEALw_wcB
121. VIDAL - Diabète de type 1 - Traitements [Internet]. [cité 27 mai 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1708/diabete_de_type_1/traitements/#d2284e483
122. Sola A, Larger E, Mbemba J, Elgrably F, Slama G. Les nouvelles insulines: intérêts et inconvénients. Réanimation. nov 2006;15(6):454-60.
123. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. In: Prépa-pharma, 2e édition. Aix-Marseille Université: Édition De Boeck; 2018. p. 111-2.
124. Pharmacie des HUG. Insulines.pdf [Internet]. Pharmacie des HUG. 2016. Disponible sur: <https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/insulines.pdf>
125. Fondation du Rein. La maladie rénale chronique [Internet]. [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.fondation-du-rein.org/comprendre-votre-maladie/la-maladie-renale-chronique.html>
126. Ansm. BIOBAG, sachet - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2017 [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/BIOBAG-sachet>

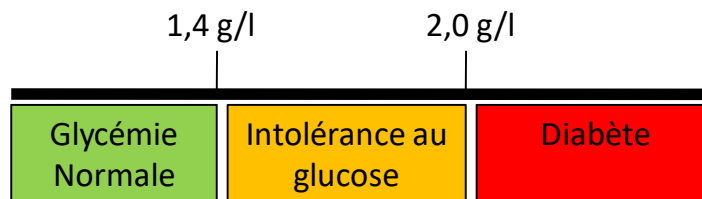
Annexes

ANNEXE 1 : Les seuils glycémiques (glycémie à jeun vs postprandiale) (8)

Glycémie à jeun



Glycémie post- prandiale



ANNEXE 2 : Caractéristiques des Insulines présentes sur le marché (121-124)

Classe thérapeutique	Spécialités commercialisées	Composition	Délai d'action	Durée d'action
Insulines rapides (IV, SC)	ACTRAPID® (100U/ml) INSUMAN® (100U/ml) UMULINE RAPIDE® (100U/ml)	Insuline humaine biogénétique en solution (tampon phosphate)	30 à 60 minutes	5 à 8 heures
Analogues rapides et ultrarapides (IV, SC, IM)	HUMALOG® (100-200U/ml)	Insuline LisPro en solution (tampon phosphate)	5 à 15 minutes	4 à 6 heures
	NOVORAPID® (100U/ml)	Insuline Aspartate en solution (tampon phosphate)		
	FIASP® (100U/ml)	Insuline Aspartate en solution + Nicotinamide (tampon phosphate)		
	APIDRA® (100U/ml)	Insuline GluLisine en solution (tampon phosphate)		
Insulines d'action intermédiaire (SC)	INSULATARD® (100U/ml) UMULINE NPH® (100U/ml)	Insuline NPH (isophane) + Zinc (en suspension)	2 à 4 heures	10 à 16 heures
Analogues lents et ultralents (SC, IM)	LANTUS® (100U/ml) ABASAGLAR® (100U/ml) TOUJEO® (300U/ml)	Insuline Glargine en solution	2 à 4 heures	20 à 24 heures
	LEVEMIR® (100U/ml)	Insuline Détémir en solution	3 à 4 heures	12 à 20 heures
	TRESIBA® (100-200U/ml)	Insuline Dégludec en solution	2 heures	Jusqu'à 48 heures
Insulines mixtes ou bi-phasiques comprenant un analogue rapide (SC)	HUMALOG MIX® (25-50/100 U/ml)	Insuline NPH + Insuline LisPro en solu-suspension (tampon phosphate)	5 à 15 minutes	10 à 16 heures
	NOVOMIX® (30-50-70/100 U/ml)	Insuline NPH + Insuline Aspartate en solu-suspension (tampon phosphate)		

Insulines mixtes ou bi-phasiques comprenant une insuline rapide (SC)	MIXTARD® (30/100 U/ml) UMULINE PROFIL® (30/100 U/ml)	Insuline NPH + Insuline humaine biogénétique en solu-suspension (tampon phosphate)	30 à 60 minutes	10 à 16 heures
Analogue lent + analogue du GLP-1 (SC)	XULTOPHY® (100U/ml + 3,6mg/ml)	Insuline Dégludec + Liraglutide (en solution)	2 heures	Jusqu'à 48 heures

ANNEXE 3 : Les différents stades de l'insuffisance rénale chronique (d'après la Fondation du Rein) (125)

Stade d'évolution de la maladie rénale		DFG (estimé par la formule MDRD)
Stade 1	Absence d'atteinte rénale	≥ 90 ml/min
Stade 2	Insuffisance rénale chronique débutante	Entre 89 et 60 ml/min
Stade 3	Insuffisance rénale chronique modérée	Entre 59 et 30 ml/min
Stade 4	Insuffisance rénale chronique sévère	Entre 29 et 15 ml/min
Stade 5	Insuffisance rénale chronique terminale	< 15 ml/min

ANNEXE 4 : Formulaire de demande d'ATU nominative (126)

DEMANDE D'ATU NOMINATIVE

POTALUT_FOR038 V.05

Document à faxer à l'ANSM, au 01 55 87 36 12

Patient				
NOM (2 prem. lettres)	PRENOM (2 prem. lettres)	Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Date de naissance (JJ/MM/AAAA)	Poids (en kg)
<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>

Médicament (NOM ou DCI, dosage, forme pharmaceutique)

Posologie Durée de traitement

Indication pour laquelle est demandée l'ATU

- J'atteste que le patient ne peut pas être inclus dans un essai clinique en cours.
- Le médicament figure dans le référentiel des ATU nominatives de l'ANSM et le patient ne peut être traité dans le cadre de l'ATU de cohorte si elle existe :
- J'atteste que la prescription répond aux critères d'octroi d'une ATU nominative pour ce médicament, tels que mentionnés dans le référentiel en vigueur à la date de la présente demande.
 - La présente prescription ne répond pas à au moins un des critères d'octroi ou il n'existe aucun critère d'octroi mentionné dans le référentiel en vigueur à la date de la présente demande. Dans ce cas, justifier la demande ci-dessous.
- Le médicament ne figure pas dans le référentiel des ATU nominatives de l'ANSM : veuillez justifier la demande** ci-dessous

**Justification de la demande (pathologie, histoire clinique du patient, traitement(s) antérieur(s) et leur durée, traitement(s) actuel(s), absence d'alternatives thérapeutiques, données bibliographiques ...) Joignez toutes pièces utiles et le motif de refus de l'ATU de cohorte, le cas échéant.

En cas de renouvellement, les informations supplémentaires suivantes sont demandées :
Données relatives à l'efficacité du traitement instauré

Des effets indésirables ont-ils été observés ? oui* non

* si oui, précisez (nature, intensité, durée...)

*Si oui, vous devez déclarer cet effet indésirable sur le site www.signalement-sante.gouv.fr (ou directement auprès de votre CRPV), ou selon les modalités du protocole d'utilisation thérapeutique, s'il existe.

Partie réservée au médecin prescripteur		Partie réservée au pharmacien de l'établissement de Santé	
NOM <input type="text"/>	Service <input type="text"/>	NOM <input type="text"/>	Date, signature et cachet
RPPS <input type="text"/>	Date, signature et cachet	Tél <input type="text"/>	
Tél <input type="text"/>		Fax <input type="text"/>	
Fax <input type="text"/>		Email <input type="text"/>	
Email <input type="text"/>		<input type="checkbox"/> Initiation	
		<input type="checkbox"/> Renouvellement N° ATU précédente	<input type="text"/>

Je m'engage à informer le patient désigné ci-dessus sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation. Je m'engage à fournir à l'ANSM toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient.

Conformément à l'article 34 et 35 à 43 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, veille à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données incorrectes, incomplètes ou équivoques.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.