Les chéloïdes, conception d'une étude clinique visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'un traitement, quels paramètres choisir ?

Anne-Sophie Michel

▶ **To cite this version:**

Anne-Sophie Michel. Les chéloïdes, conception d'une étude clinique visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'un traitement, quels paramètres choisir ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03552693

HAL Id: dumas-03552693

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03552693

Submitted on 2 Feb 2022

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.

N° d'ordre :

ANNÉE 2021

UNIVERSITÉ DE RENNES 1

UNIVERSITE BRETAGNE LOIRE

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Anne-Sophie MICHEL

Les chéloïdes, conception d'une étude clinique visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'un traitement, quels paramètres choisir ?

Thèse soutenue à Rennes

le 30 Juin 2021

devant le jury composé de :

Pascal LE CORRE
Pharmacien, Professeur à l'Université de Rennes 1 /
Président du jury

Giulio GAMBAROTA
Professeur à l'Université de Rennes1 /
Directeur de thèse

Bruno FLAGEUL
Pharmacien, Phie. Flageul-Gougeon /
Membre du jury

Benoit ARNOULD
Directeur stratégie PCO, ICON plc /
Membre du jury

UNIVERSITE DE RENNES

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2020-2021

Professeurs

BOUSTIE Joël, Pharmacien, HDR
DONNIO Pierre-Yves, Pharmacien, HDR
FAILI Ahmad, HDR
FARDEL Olivier, Pharmacien, HDR
FELDEN Brice, Pharmacien, HDR
GAMBAROTA Giulio, HDR
GOUGEON Anne, Pharmacien, HDR
LAGENTE Vincent, Pharmacien, HDR
LE CORRE Pascal, Pharmacien, HDR
LORANT BOICHOT Elisabet, HDR
MOREL Isabelle, Pharmacien, HDR
POREE François-Hugues, Pharmacien, HDR
SERGENT Odile, Pharmacien, HDR
SPARFEL-BERLIVET Lydie, Pharmacien, HDR
TOMASI Sophie, Pharmacien, HDR
VERNHET Laurent, Pharmacien, HDR

Maîtres de Conférences

ABASQ-PAOFAI Marie-Laurence
ANINAT Caroline, Pharmacien, HDR
AUGAGNEUR Yoann, HDR
BACLE Astrid, Pharmacien
BEGRICHE Karima
BOUSARGHIN Latifa, HDR
BRANDHONNEUR Nolwenn
BRUYERE Arnaud, Pharmacien
BUNETEL Laurence, Pharmacien
CHOLLET-KRUGLER Marylène, Pharmacien
COLLIN Xavier, Pharmacien
DELALANDE Olivier
DELMAIL David, HDR
DION Sarah, Pharmacien
DOLLO Gilles, Pharmacien, HDR
GADAIS Charlène
GICQUEL Thomas, Pharmacien, HDR
GILOT David, HDR
GOUAULT Nicolas, HDR
HITTI Eric
JEAN Mickaël, Pharmacien
JOANNES Audrey
LECUREUR Valery, HDR
LE FERREC Eric, Pharmacien, HDR
LE GALL-DAVID Sandrine
LE PABIC Hélène
LEGOUIN-GARGADENNEC Béatrice
LOHEZIC-LE-DEVEHAT Françoise, Pharmacien HDR
MARTIN-CHOULY Corinne, HDR
NOURRY Fanny
PINEL-MARIE Marie Laure
PODECHARD Normand
POTIN Sophie, Pharmacien
RENAULT Jacques, Pharmacien, HDR
ROUILLON Astrid, HDR

Professeurs Associés

BUREAU Loïc, Pharmacien,
DAVOUST Noëlle, Pharmacien

Professeurs Emérites

URIAC Philippe, Pharmacien, HDR
GUILLOUZO André, HDR

Assistants Hospitalo-Universitaires (AHU)

AUTIER Brice, Pharmacien
LE DARE Brendan, Pharmacien
MENARD Guillaume, Pharmacien

ATER

KOWOUVI Koffi, Pharmacien

LRU

AFONSO Damien
BELLAMRI Nessrine, Pharmacien
FONTANEL Didier, Pharmacien

SERMENT DE GALIEN

~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté 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.

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 et méprisé de mes confrères si j'y manque.
~~~

REMERCIEMENTS

A mon président du jury, Monsieur **Pascal Le Corre**,
Professeur des universités - pharmacien praticien hospitalier à la faculté de pharmacie de Rennes 1 et centre hospitalier universitaire (CHU) pontchaillou.
Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mon directeur de thèse, Monsieur **Giulio Gambarota**,
Professeur des universités à la faculté de pharmacie de Rennes 1.
Pour avoir accepté de diriger ce travail et le sujet de cette thèse, veuillez trouver ici mes sincères remerciements. Je garderai un excellent souvenir de votre positivité et de vos enseignements.

Aux membres du jury :
Monsieur **Bruno Flageul**,
Pharmacien co-titulaire de la pharmacie Flageul-Gougeon à Janzé.
Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury ; au-delà de cette thèse, je vous adresse ma profonde reconnaissance pour votre encadrement et le partage de vos connaissances durant toutes mes années d'études.

Monsieur **Benoit Arnould**,
PhD, Directeur de division, sciences centrées sur le patient à l'organisme de recherche clinique ICON plc. à Lyon.
Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, veuillez croire en ma sincère reconnaissance.

Mes remerciements s'adressent également à :
Madame **Isabelle Savre,** PhD, *pour avoir accepté de revoir cette thèse, pour ton dynamisme, ton accueil lors de mon arrivée à Mapi et pour m'avoir transmis tes connaissances. Tu m'as permis de réaliser un travail dont je suis fière : je t'adresse ma profonde et sincère gratitude*.
Monsieur **Didier Michel** et Madame **Manon Migliaccio** *pour avoir accepté de dessiner, à partir de photos de patients, les très belles chéloïdes incluses dans cette thèse* et Madame **Chantal Michel** et **Lorélène Boussion,** *pour avoir accepté de corriger la graphie*.

Je dédie cette thèse

A mes parents, Chantal et Didier Michel

Pour votre immense amour, m'avoir permis de voyager et découvrir tant de choses et m'avoir encouragé dans la poursuite de mes études et mon expatriation en Irlande. Que cette thèse puisse vous rendre un peu de la fierté que j'ai de vous avoir comme parents.

A mes grands-parents et à ma famille,

Merci pour votre amour, votre gentillesse et votre soutien.

Mention spéciale à ma grand-mère **Maryvonne** que j'admire et à l'humour inimitable. *Que cette thèse puisse te rendre un peu de la fierté que j'ai de t'avoir pour grand-mère!*

A mes Amis,

« Un ami, c'est quelqu'un qui vous connaît bien et qui vous aime quand même. » H. Lauwick.

A toute l'équipe officinale de la pharmacie Flageul-Gougeon à Janzé

Bruno Flageul, PharmD.

Jean-René Gougeon, PharmD.

Marie-annick Geffrault, **Déborah Pelletier**, **Peggy Dufouil**, **Anne Robert**, **Sylvie Janvier**, **Claire Ménard et Isabelle Rauflet.**

Pour m'avoir acceuilli dans l'équipe, transmis vos connaissances et fait grandir tout au long de mes études, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de tout mon respect.

A toute l'équipe de l'unité d'innovation dermatologique des Laboratoires Pierre Fabre à Toulouse et particulièrement à :

Anne-Marie Schmitt, MD, MSc, MBA Directrice de l'unité d'innovation dermatologique.

Liliana Ulianov, MD, MSc, Directrice des programmes cliniques.

Pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser mon stage de 5ème année au sein de la direction des programmes cliniques en 2018 qui a inspiré le sujet de cette thèse, je t'adresse ma profonde et sincère gratitude.

Et le reste de l'équipe : **Arnaud Bocquet**, **Fanny Leclerc**, **Delphine Josset**, **Athmane Bouroubi**, **Thibault Bignon**, **Marlène Guiraud**, **Roxane Beauchamp**, **Jean-Marc Gregoire**, **Marjan Hezareh**, **Florence Nadal**, **Karl Hipeaux**, **Laurent Creancier**, **Isabelle Rauly-Lestienne**, **Alain Latil** et **Julien Tirefort**

A toute l'équipe du projet européen CareHD à Dublin et particulièrement à :

Gerardine Doyle, PhD, Directrice de la University College of Dublin (UCD) Michael Smurfit Graduate Business School.

Etain Quigley, PhD, Maître de conférences à la faculté de droit de l'université de Maynooth.

Pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser mon stage de 6ème année à Dublin et fait grandir personnellement et professionnellement, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Valérie Legrand, PharmD, Vice presidente du département Neurosciences et Maladies rares à ICON plc.

Ricardo Cortizo Justo, Directeur des opérations cliniques à Paris à ICON plc.

Aisling Barry, BSc, Directrice des opérations cliniques à Dublin à ICON plc.

A toute l'équipe de Mapi Research Trust à Lyon, et particulièrement à :

Katrin Cornway, Directrice générale.

Laure-Lou Perrier, Responsable de l'équipe scientifique.

Pour m'avoir présenté Mapi Research Trust lorsque j'étais encore à Dublin, pour m'avoir fait confiance et engagé

Mes collègues de l'équipe scientifique (**Isabelle Savre, Céline Desvignes-Gleizes, Silvia Dibenedetto, Sara Carvalho, Tori Brooks, Sandra Desruol Allardin, Florian Aubert, Delphine Jurado, Nadine Kraft, Geoffrey Sioncke, Elisabeth Maly, Vanessa Martel** et **Tilly Stott**)

Pour m'avoir acceuillie et formé aux méthodes de revues de la littérature et aux propriétés psychométriques des instruments de mesure, formation que j'ai mise à profit pour rédiger cette thèse.

A toutes les personnes qui, de près ou de loin, m'ont fait grandir personnellement et professionnellement

Un très grand merci à vous tous !

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION **14**

CONTEXTE **15**

I. GENERALITES SUR LES CHELOÏDES **17**

A. HISTORIQUE 17

B. EPIDEMIOLOGIE 17

C. CLASSIFICATIONS DES CICATRICES ET DES CHELOIDES DANS LA PRATIQUE CLINIQUE 19

1. Caractère primitif ou secondaire *19*

2. Etiologie *20*

3. Aspect Clinique *20*

4. Taille *21*

5. Localisation *21*

6. Conclusion *23*

D. HISTOLOGIE 23

1. Caractéristiques histologiques d'une chéloïde *23*

2. Diagnostique différentiel *24*

3. Vascularisation *24*

4. Evolution de la structure des chéloïdes *25*

5. Conclusion *26*

E. FACTEURS DE RISQUES 27

1. Prédispositions Génétiques *27*

2. Facteurs Systémiques *29*

3. Facteurs Locaux *31*

4. Conclusion *33*

F. CICATRISATION 34

1. Cicatrisation physiologique *34*

2. Physiopathologie & Formation d'une cheloïde *34*

G. EXPERIENCE DES PATIENTS AYANT DES CHELOIDES 35

1. Méthode – Recherche des études qualitatives *35*

2. Résultats de la recherche et modèle conceptuel *37*

a) Résultats de la recherche et sélection 38

b) Extraction et analyse des études sélectionnées 38

II. TRAITEMENTS **42**

A. TRAITEMENTS PHARMACEUTIQUES 42

1. Anti-inflammatoires 42
2. Autres molécules 45
B. PROCEDURES 46
C. DISPOSITIFS MEDICAUX 46
D. CHIRURGIE – EXCISION DES CHELOÏDES / PREVENTION 47
E. STRATEGIE THERAPEUTIQUE 48
F. CONCLUSION 49
III. L'ETUDE DES CHELOÏDES DANS LES ESSAIS CLINIQUES 50
A. ESSAIS CLINIQUES & CRITERES D'EVALUATION : RAPPELS 50
1. Critères cliniques : Clinical Outcome Assessment 51
2. Biomarqueurs 53
B. ENDPOINTS - INSTRUMENTS DE MESURE UTILISES 54
1. Identification – Méthode 54
a) Revue des études cliniques publiées 54
b) Revue des études cliniques enregistrées 56
2. Identification - Résultats 56
a) Mesures Subjectives: Clinical Outcome Assessment (COA) 57
b) Appareils de mesure 62
3. Description des questionnaires d'intérêts 64
a) Présentation générale 64
b) Comparaison et analyse du contenu des COA d'intérêt 69
c) Propriétés clinimétriques et psychométriques 72
d) Discussion 76
4. Description des appareils de mesure d'intérêts 77
a) Présentation générale 77
b) Clinimétrique et discussion 80
C. REFERENTIELS 82
D. CHOIX DU COMPARATEUR 82
E. CONCLUSION 83
IV. LIMITES ET DISCUSSION 83
V. CONCLUSION GENERALE 86
ANNEXES 87
REFERENCES 90

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 - EXEMPLE DE TARGET PRODUCT PROFILE (TPP) D'UN PRODUIT DEVELOPPE DANS L'INDICATION DES CHELOÏDES..... 16
TABLEAU 2 - CLASSIFICATION DES CICATRICES EN FONCTION DE L'ASPECT CLINIQUE [31] 20
TABLEAU 3 - CLASSIFICATION DES CHELOÏDES EN FONCTION DE LEUR TAILLE 21
TABLEAU 4 - CLASSIFICATION DES CHELOÏDES LOCALISEES AU NIVEAU DES OREILLES [36] 21
TABLEAU 5 - CLASSIFICATION DES CHELOÏDES THORACIQUES EN FONCTION DE LEUR CROISSANCE [37] 22
TABLEAU 6 - CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION DE LA RECHERCHE D'ETUDES QUALITATIVES 37
TABLEAU 7 - MODELE CONCEPTUEL DE LA MALADIE CHELOÏDIENNE – EXPERIENCE DE LA MALADIE REPORTEE SPONTANEMENT PAR LES PATIENTS 41
TABLEAU 8 - PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE CICATRICES CHELOÏDIENNES [97] 48
TABLEAU 9 - CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION DE LA RECHERCHE D'ETUDES QUANTITATIVES PUBLIEES 55
TABLEAU 10 - LISTE NON EXHAUSTIVE DES PRINCIPAUX COA UTILISES DANS LES ETUDES CLINIQUES PUBLIEES ETUDIANT LES CHELOÏDES, PRESENTES PAR TYPE DE COA ET ORDRE DE FREQUENCE DANS EMBASE / MEDLINE. 59
TABLEAU 11 - LISTE EXHAUSTIVE DES ECHELLES MESURANT SPECIFIQUEMENT LA DOULEUR ET/OU LE PRURIT DANS LES ETUDES PUBLIEES ETUDIANT LES CHELOÏDES, PRESENTEES PAR ORDRE DE FREQUENCE DANS EMBASE / MEDLINE. 60
TABLEAU 12 – LISTE EXHAUSTIVE DES INSTRUMENTS DE MESURES SUBJECTIVES UTILISES DANS LES ETUDES CLINIQUES ENREGISTREES SUR CT.GOV ETUDIANT LES CHELOÏDES, PRESENTES PAR ORDRE DE FREQUENCE DANS LE REGISTRE 61
TABLEAU 13 – LISTE NON EXHAUSTIVE DES PRINCIPAUX APPAREILS DE MESURE UTILISES DANS LES ETUDES CLINIQUES PUBLIEES ETUDIANT LES CHELOÏDES, PRESENTES PAR ORDRE DE FREQUENCE DANS EMBASE / MEDLINE. 63
TABLEAU 14 – LISTE EXHAUSTIVE DES PRINCIPAUX APPAREILS DE MESURE UTILISES DANS LES ETUDES CLINIQUES ENREGISTREES SUR CT.GOV ETUDIANT LES CHELOÏDES, PRESENTES PAR ORDRE DE FREQUENCE DANS LE REGISTRE 63
TABLEAU 15 - ANALYSE DU CONTENU DES QUESTIONNAIRES D'INTERETS. 1 ET **1** = NOMBRE D'ITEMS COMPLETES PAR LES CLINICIENS ET PATIENTS RESPECTIVEMENT; 1* = NOMBRE D'ITEMS RAJOUTES DANS LA VERSION MODIFIEE 71
TABLEAU 16 - DEVELOPPEMENT, VALIDATION CLINIMETRIQUE ET PSYCHOMETRIQUE DES INSTRUMENTS D'INTERETS 75

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 - CLASSIFICATION ILLUSTREE DES CHELOÏDES LOCALISEES AU NIVEAU DES OREILLES. DESSINS FAIT A LA MAIN PAR DIDIER MICHEL, INSPIRE DE TH. PARK [36], PHOTOS ORIGINALES EN ANNEXE. 22

FIGURE 2 - CLASSIFICATION DES CHELOÏDES THORACIQUES EN FONCTION DE LEUR CROISSANCE. DESSINS FAIT A LA MAIN PAR MANON MIGLIACCIO, INSPIRE DE H. BELLA [37], PHOTOS ORIGINALES EN ANNEXE..... 22

FIGURE 3 FORMATION PROGRESSIVE DU COLLAGENE HYALINISE DANS UNE CHELOÏDE [41] SCHEMA REALISE PAR L'AUTEUR DE LA THESE 25

FIGURE 4 EVOLUTION STRUCTURELLE DES CHELOÏDES A DEVELOPPEMENT HORIZONTAL [28] SCHEMA REALISE PAR L'AUTEUR DE LA THESE 26

FIGURE 5 FORCES MECANIQUES IMPLIQUEES DANS LE PROCESSUS DE CICATRISATION. LA STRUCTURE OVALE REPRESENTE UNE CELLULE AVEC LE CONTENU DE SON CYTOPLASME ET SON CYTOSQUELETTE. LA MATRICE CELLULAIRE EST REPRESENTEE PAR LES LIGNES BLUES (ADAPTE D'OGAWA AND ORGILL, 2009 [74]). SCHEMA REALISE PAR L'AUTEUR DE LA THESE 31

FIGURE 6 – LES DIFFERENTES SOURCES DE TENSIONS. A GAUCHE, ETIREMENT DE LA PEAU THORACIQUE DUE A LA RESPIRATION; AU MILIEU, MOUVEMENT DU GENOU ; A DROITE, POIDS D'UN OBJET COMME UNE BOUCLE D'OREILLE [76]. 32

FIGURE 7 - INFLUENCE DES FORCES MECANIQUES DE DIFFERENTES REGIONS DU CORPS SUR LA FORME DES CHELOÏDES. DE GAUCHE A DROITE: CHELOÏDES EN AILES DE PAPILLON, PINCES DE CRABE, HALTERES. DESSINS FAIT A LA MAIN PAR DIDIER MICHEL, INSPIRE DE HIC. HARN [77], PHOTOS ORIGINALES EN ANNEXE. 32

FIGURE 8 - SCHEMA DES FORCES MECANIQUES AGISSANT SUR UNE CELLULE ET DES REPONSES CELLULAIRES QUI EN RESULTENT [78] . 33

FIGURE 9 - MECANISMES INTRACELLULAIRES IMPLIQUES DANS LA MECANOTRANSDUCTION [78]..... 33

FIGURE 10 – RESULTATS STATISTIQUES DE LA RECHERCHE D'ETUDES CLINIQUES ENREGISTREES SOUS CT.GOV (N=23). A) DISTRIBUTION PAR PHASES. B) DISTRIBUTION PAR SPONSORS..... 57

FIGURE 11 - REPRESENTATION DES RESULTATS OBTENUS D'UN INSTRUMENT PLUS OU MOINS FIABLE ET / OU VALIDE [136] 74

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 - CLASSIFICATION ILLUSTREE AVEC LES PHOTOS ORIGINALES DES CHELOÏDES LOCALISEES AU NIVEAU DES OREILLES [36] 87

ANNEXE 2 - CLASSIFICATION ILLUSTREE AVEC LES PHOTOS ORIGINALES DES CHELOÏDES EN FONCTION DE LEUR CROISSANCE [37] 87

ANNEXE 3 - PHOTOS ORIGINALES MONTRANT LES FORMES DES CHELOÏDES DE DIFFERENTES REGIONS DU CORPS INFLUENCEES PAR DIFFERENTES FORCES MECANIQUES [77]. 87

ANNEXE 4 - SCHEMA PRISMA DE SELECTION DES ETUDES QUALITATIVES (I.G.1 - METHODE) 88

ANNEXE 5 - SCHEMA PRISMA DE SELECTION DES ETUDES CLINIQUES (ETUDES QUANTITATIVES) PUBLIEES (III.B.1.A - REVUE DES ETUDES CLINIQUES PUBLIEES) 88

ANNEXE 6 – SCHEMA PRISMA DE SELECTION DES ETUDES CLINIQUES (ETUDES QUANTITATIVES) ENREGISTREES (III.B.1.B - REVUE DES ETUDES CLINIQUES ENREGISTREES) 88

ANNEXE 7 - DONNEES BRUTES DES REVUES DE LA LITTERATURE DISPONIBLE DANS LES FICHIERS EXCEL 89

LISTE DES ABREVIATIONS

5-FU	5-Fluorouracile
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARN	Acide RiboNucléique
BDSS	Body Dysmorphic Symptoms Scale
BEST	Biomarkers, EndpointS, and other Tools
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
ClinRO	Clinician-Reported Outcome
COA	Clinical Outcome Assessment
CT.gov	ClinicalTrials.gov
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EQ-5D	EuroQol 5D
FDA	Food and Drug Administration
HLA	Human Leukocyte Antigen (Antigène leucocytaire humain)
ICC	Interclass or Intraclass Correlation Coefficient (Coefficient de Corrélation Intraclasse OU Coefficient de Corrélation Interclasse)
IFN	Interferon
IL	Interleukine
JSS	Japan Scar Workshop (JSW) Scar Scale (JSS)
KRF	Keloid Research Foundation
MCID	Minimal Clinical Important Difference
MEC	Matrice ExtraCellulaire
MID	Minimal Important Difference
MMP	Metalloproteinases
MSS	Manchester Scar Scale
NICE	National Institute for health and Clinical Excellence
NIH	National Institutes of Health
NMS	Nippon Medical School
NRS	Numerical Rating Scale
ObsRO	Observer-Reported Outcome
PDL	Pulsed Dye Laser
PerfO	Performance Outcome
PI	Product Information
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
POSAS	Patient and Observer Scar Assessment Scale
PRIMOS	Phaseshift Rapid In-vivo Measurement Of Skin
PRISM	Patient-Reported Impact of Scars Measure
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PRO	Patient-Reported Outcome
PSAQ	Patient Scar Assessment Questionnaire
QOL	Quality of Life
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RSES	Rosenberg Self-Esteem Scale
SAP	Statistic Analysis Plan

SBSES	Stony Brook Scar Evaluation Scale
SCAR	Scar Cosmesis Assessment and Rating
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SIAscopie	Spectrophotometric Intracutaneous Analysis
SmPC	Summary of Product Characteristics
SWE	Shear Wave Elastography
TAC	Triamcinolone
TEWL	TransEpidermal Water Loss
TGA	Therapeutic Goods Administration
TGF- β	Transforming Growth Factor (Facteur de croissance transformant)
TIMP	Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (Inhibiteurs de metalloproteinases)
TNF	Tumor Necrosis Factor
TPP	Target Product Profile (Profils de produits cibles)
TUPS	Tissue Ultrasound Palpation System
UK	United Kingdom
USA	United States of America
VAS	Visual Analog Scale
Vs.	Versus
VSS	Vancouver Scar Scale
WHO	World Health Organization

INTRODUCTION

Les chéloïdes, ou *keloid*, sont des cicatrices fibroprolifératives, ou tumeurs bégnines cutanées du derme réticulaire, associées à une activité inflammatoire et immunologique ayant un impact non négligeable sur la qualité de vie des patients les plus atteints. Ce travail a pour objectif d'apporter une meilleure compréhension de la pathologie et d'explorer les paramètres utilisés lors de la conception des essais cliniques conduits dans ce domaine. La stratégie de recherche présentée dans cette thèse reflète ce qui est typiquement effectué en amont du développement clinique d'un produit dans l'industrie pharmaceutique.

La cicatrice chéloïde est définie comme une lésion cutanée qui s'étend au-delà de la marge de la plaie d'origine, continuant de croître dans le temps pendant au moins un an, ne régressant pas spontanément et réapparaissant de manière quasi systématique après excision chirurgicale [1]. Le tissu cutané des chéloïdes est hypertrophié, de sorte que les cicatrices ont un aspect ferme, lisse, brillant et glabre [2] et sont généralement hyper-pigmentées [3]. Il s'agit d'une pathologie strictement humaine [4] et non contagieuse. Les chéloïdes se distinguent des cicatrices hypertrophiques par leurs caractéristiques. En effet, les cicatrices hypertrophiques sont définies comme des cicatrices surélevées mais restant dans les limites de la lésion initiale, régressant souvent spontanément après la lésion initiale et rechutant rarement après une excision chirurgicale.

Après avoir effectué un état de l'art sur la maladie chéloïdienne dans la première partie de cette thèse, j'ai effectué une revue des études qualitatives et généré un modèle conceptuel de la maladie du point de vue des patients. Les traitements disponibles sont détaillés en deuxième partie. Enfin, dans la troisième partie, j'ai analysé de manière approfondie les essais cliniques enregistrés et publiés sur les chéloïdes, avec une attention toute particulière sur les critères de jugement et les instruments de mesures utilisés.

Ce travail a pour vocation d'être utilisé par les chercheurs souhaitant conduire des études dans le domaine des cicatrices chéloïdes ainsi que par les dermatologues dans leur pratique clinique. Enfin, cette thèse est intéressante d'un point de vue pédagogique pour les étudiants aspirant à travailler dans la stratégie de recherche clinique.

CONTEXTE

Le développement d'un médicament suit des étapes clés (recherche fondamentale, pré-clinique et clinique) et nécessite la collaboration de plusieurs professionnels aux compétences et profils variés. Seul un petit nombre de projets aboutissent à la commercialisation d'un médicament et à sa dispensation en ville ou à l'hôpital. Les essais cliniques (phase 1, 2, 3) constituent l'étape la plus délicate et coûteuse avant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). L'AMM est délivrée par les autorités de santé des différents pays ou régions s'ils attestent que le rapport bénéfice / risque du candidat médicament est satisfaisant, indépendamment de toute considération économique. Le prix ainsi que le taux de remboursement, propres à chaque pays, seront négociés par la suite. Ces étapes de négociation s'appuient sur les données générées lors les essais cliniques de sorte qu'il est nécessaire d'anticiper les exigences des payeurs pour y répondre dès la conception des essais cliniques (stratégie pharmacoéconomique). Les paramètres choisis lors de la conception doivent permettre de démontrer la sécurité et l'efficacité du médicament et de le distinguer d'un autre produit concurrent auprès des payeurs. Afin de choisir ces paramètres stratégiquement, une revue de la littérature ainsi que des comités consultatifs, souvent composés de « key opinion leaders », sont indispensables en amont.

Dans l'industrie pharmaceutique, les profils de produits cibles ou « Target Product Profile » (TPP) sont des résumés (souvent sous forme de tableaux) utilisés comme outils de planification, qui orientent le développement d'un produit vers les caractéristiques souhaitées. Dans le contexte réglementaire, les TPP sont considérés comme des outils pour encadrer le développement en relation avec la soumission des dossiers de produits. Enfin, dans le contexte de la santé publique, les TPP fixent des objectifs de recherche et de développement. Ces définitions sont tirées du site web de la World Health Organization (WHO) [5].

Il n'existe pas un TPP mais différents scénarios plus ou moins favorables au produit en développement. Dans l'idéal, afin de choisir les caractéristiques du produit, une stratégie de recherche de la littérature est mise en place. Il est important de rappeler que le TPP donne une vision globale du développement du produit incluant les aspects 'essais cliniques' mais pas seulement [6].

Le Tableau 1 présente un modèle de TPP pour le développement d'un produit indiqué dans le traitement des chéloïdes. La colonne de gauche est commune à tout TPP et liste les types de caractéristiques du produit, la colonne du milieu propose des axes de réflexion ou questions que le chercheur doit se poser pour compléter le TPP, enfin la colonne de droite liste des stratégies de recherche proposées pour permettre de définir les caractéristiques d'un produit. Les recherches surlignées en bleu ont fait l'objet de ce travail de thèse et les résultats sont présentés dans ce mémoire. Les autres recherches n'ont pas été développées dans le cadre de la thèse et seules quelques références sont évoquées.

	Caractéristiques du produit espérées (Plusieurs scénarios possibles plus ou moins favorables / Plusieurs questions à se poser pour choisir ces caractéristiques)	**Recherches préliminaires et données nécessaires pour définir / justifier le paramètre**
Indication	Positionnement: - Traitement ou Prévention - 1ère intension, 2nd intension, etc… Forme de la pathologie ciblée (si plusieurs stades) - Cicatrices pathologiques: chéloïdes	Etude des besoins des patients, des cliniciens ; tendances du marché organisation d'un comité consultatif pouvant être composés de « key opinion leader »
Population	A quelle population le traitement est-il destiné ? - Age: population pédiatrique ? adulte? - Ethnie: phénotype - Sévérité de la pathologie: chéloïdes & caractéristiques (taille, localisation, etc…)	Epidémiologie Classification Facteurs de risques
Mécanisme d'action	Dépend de la molécule étudiée *Innovation: nouvelle voie d'administration, posologie diminuée, amélioration de l'observance*	Physiopathologie Biologie moléculaire
Comparateur	Placebo OU Médicament de référence	Etude des spécialités sur le marché, Fréquence d'utilisation / pays Recommandation de prise en charge en pratique clinique
Efficacité ciblée ***Endpoints / Outcomes***	Quelles sont les attentes des patients ? Quelles sont les attentes des cliniciens ? Quelle efficacité ciblée ? Quels sont les mesures permettant de dire que le traitement étudié est efficace ou non ? En présence d'un médicament de référence, les critères d'efficacité doivent être établis par rapport aux études menées sur le médicament de référence. L'efficacité attendue du futur produit est estimée en fonction des données d'efficacité du médicament de référence et du type d'étude : « supériorité » / « non infériorité ».	Attentes des patients: Revue de littérature des études qualitatives Attentes des cliniciens: Revue de littérature des études qualitatives ou organisation d'un comité consultatif pouvant être composés de « key opinion leader » Outils de mesure disponibles: Revue de littérature des études quantitatives Efficacité des traitements actuels: Revue de littérature des résulats d'études cliniques de chaqueproduits mis sur le marché
Sécurité	Quels sont les effets indésirables attendu / non attendus vs comparateur ?	Revue de la littérature
Différences	Quelles sont les caractéristiques qui différencient le traitement à l'étude d'un autre sur le marché ?	Meilleur efficacité / Tolérance Originalité de développement (nouveaux concepts étudiés, etc…)
Région ciblé	Quels sont les pays cibles pour la commercialisation et pour conduire les essais cliniques ?	Epidémiologie, Economie

Tableau 1 - Exemple de Target Product Profile (TPP) d'un produit développé dans l'indication des chéloïdes

I. GENERALITES SUR LES CHELOÏDES

A. HISTORIQUE

L'apparition de la dénomination actuelle « chéloïde » remonte au début du XIXème siècle grâce à Jean-Louis Alibert, l'un des fondateurs de l'Ecole de Dermatologie Française. Ces cicatrices tirent leur nom du grec χηλη (C*hêlê)* signifiant « pince (de crabe)» [7].

Si la dénomination que nous connaissons actuellement date du XIXème siècle, la notion de « tumeur bombées étendues et dures sans sécrétion de liquide » quant à elle est bien plus ancienne. L'égyptologue Edwin Smith a traduit en 1930 des papyrus égyptiens qui pourraient constituer la première description écrite de chéloïdes. L'auteur du document qui décrit ces tumeurs, compare leur toucher à un « *green hemat-fruit* » qui est dur et frais sous la main. Aucun traitement n'existe à l'époque [8].

La première description scientifique date de 1790 par N. Retz [9]. Il supposait qu'il s'agissait d'une hernie des tissus gras sous-cutanés et donna le nom de « dartres de graisse ».

En 1806, J.L. Alibert [9] s'est intéressé aux signes fonctionnels qui accompagnaient ces tumeurs et en donne la description suivante : « il y a d'ordinaire une augmentation considérable de la chaleur [...] démangeaisons et picotements insupportables, des douleurs vives et pungitives ». Il décrit également leur évolution : « les cancroïdes disparaissent rarement ; elles sont aussi durables que les cancers », « il peut arriver qu'elles se dissipent [...] la peau s'affaisse, et reste comme si elle était altérée par une cicatrice bien guérie [...] les téguments sont plus blancs, plus minces, plus ridés ». En ce qui concerne un traitement efficace, il n'en existe pas plus à cette époque qu'à l'Antiquité [10].

B. EPIDEMIOLOGIE

Peu de données épidémiologiques sont disponibles. L'incidence de même que la prévalence mondiale exacte des chéloïdes ne sont pas connues; on estime qu'environ 11 millions de personnes développent des cicatrices chéloïdiennes [11].

Les chéloïdes sont observées majoritairement chez les sujets à la peau pigmentée : les individus d'ascendance africaine et asiatique ainsi que les populations méditerranéennes et hispaniques. Les Albinos quant à eux ne semblent pas développer de cicatrices chéloïdiennes [12]. Le taux d'incidence est de 5 :1 à 15 :1 entre les Africains et les caucasiens [13]. Au Royaume-Uni, l'incidence des chéloïdes dans la population caucasienne a une occurrence de 0,09% [14] par rapport à l'incidence rapportée chez les Africains et Hispaniques qui varie de 4,5 à 16% [15]. De plus, on estime que les chéloïdes sont présents chez 3,3% des Afro-Américains et chez 0,16% de la population totale des Etats-Unis [16,17] et entraineraient 427 000 consultations par an aux Etats-Unis [18]. En 2013, une étude de la prévalence des pathologies cutanées aux Etats-Unis a permis de constater que les chéloïdes font partie de la classe des maladies de peau à "excroissances cutanées non cancéreuses" avec la plus forte prévalence (7,81 %) [19]. Enfin à Taiwan, l'incidence annuelle des chéloïdes est de 0,15% dans la population générale [20].

Le phototype des patients peut être classifié par l'échelle de Fitzpatrick développée en 1975. Cette échelle a permis d'étudier la distribution des chéloïdes et des cicatrices hypertrophiques en fonction du phototype des patients dans une étude brésilienne incluant 146 patients présentant des cicatrices fibroprolifératives (chéloïdes et/ou cicatrices hypertrophiques) : 0,7% des patients étaient de phototype I, environ 9% de phénotype II, 47% de type III, 31% de type IV et 13% de type V [21].

L'apparition de chéloïdes est fréquemment observée chez les individus jeunes, âgés entre 11 et 30 ans [22]. À noter que les chéloïdes peuvent se développer à tout âge mais ce phénomène reste plus rare en dehors de cette tranche d'âge. Cette observation a été confirmée en 2005 par J.E. Lane [23] grâce à une étude sur la relation entre l'apparition des chéloïdes au niveau des oreilles et l'âge où les oreilles sont percées. Dans cette étude, la moitié des personnes ont développé une chéloïde après leur premier piercing et les auteurs ont démontré que le risque était plus élevé après 11 ans.

La distribution entre les sexes est équivalente et l'on observe une apparition plus fréquente chez les personnes ayant un taux hormonal élevé (*par exemple*, pendant la puberté, la grossesse) [24].

C. CLASSIFICATIONS DES CICATRICES ET DES CHELOIDES DANS LA PRATIQUE CLINIQUE

Il est difficile de classifier les chéloïdes en raison des diverses formes d'expression de la maladie. Les guides de pratique clinique sont peu nombreux et aucun ne donne une classification universelle des chéloïdes. Les auteurs et cliniciens ont donc chacun adopté leur propre classification. Certains classifient en fonction du caractère primitif ou secondaire de la cicatrice, de l'aspect clinique, de l'étiologie, de la taille et il existe également des classifications spécifiques à certaines localisations.

1. CARACTERE PRIMITIF OU SECONDAIRE

En 1832, Jean-Louis Alibert classait les chéloïdes en deux types en fonction de leur caractère primitif, les vraies chéloïdes « kelis genuina » et de leur caractère secondaire à un traumatisme ou à une pathologie sous jacente, les fausses chéloïdes « kelis spuria ». Si l'on compare ces dernières aux vraies chéloïdes la seule différence est qu' « (...) il n'y a ni prurit, ni démangeaisons, ni ces douleurs lancinantes » [26, 27].

En 1904, W. Dubreuilh [27] fait évoluer la classification en introduisant le terme de « cicatrice hypertrophique »: « On distingue 3 formes dans les tumeurs chéloïdiennes: la **cicatrice hypertrophique** où la tumeur consécutive à une cicatrice n'en dépasse pas les bords, la **cicatrice chéloïdienne** où la tumeur dépasse les bords et la **chéloïde dite spontanée** ». W. Dubreuilh insistait sur le fait que les vraies chéloïdes étaient spontanées alors que les fausses chéloïdes résultaient d'un processus cicatriciel anormal suite à un traumatisme.

Le doute quant à l'existence de chéloïdes spontanées persiste aujourd'hui. Selon de nombreux spécialiste, un traumatisme, même minime et imperceptible, est toujours à l'origine du processus de cicatrisation dont le dérèglement aboutit à la formation de la chéloïde. De même, le débat sur l'existence ou non d'une différence de nature entre chéloïde et cicatrice hypertrophique n'est toujours pas clos aujourd'hui. Certains spécialistes pensent qu'il s'agit de deux manifestations d'une seule et même pathologie qui diffèrent seulement dans le degré de dysfonctionnement endothélial et dans le degré d'inflammation [28]. D'autres continuent de séparer les cicatrices hypertrophiques des chéloïdes, qui impliquent des approches thérapeutiques uniques nécessitant une distinction [29]. R. Ogawa [28] a d'ailleurs suggéré en

2016 de classer ces cicatrices pathologiques en fonction du facteur à l'origine du dysfonctionnement endothélial : « Ainsi, les cicatrices primaires sont causées par un dysfonctionnement endothélial congénital (par exemple dù à une mutation génétique) tandis que les cicatrices secondaires sont causées par un dysfonctionnement endothélial qui résulte du vieillissement, de la sclérose artérielle et/ou des forces mécaniques locales répétées ou très fortes. Les chéloïdes primaires tendent à se développer à un plus jeune âge et à être plus graves, tandis que les chéloïdes secondaires sont observés à tous les âges et peuvent varier en terme de sévérité ».

2. ETIOLOGIE

Les cicatrices hypertrophiques et les chéloïdes peuvent apparaître à la suite de traumatismes (plaies, brûlures, scarifications, piercing, piqûres d'insecte, tatouage, vaccinations et gestes chirurgicaux) et de dermatoses inflammatoires (acné, folliculites, varicelle et zona par exemple) [30].

3. ASPECT CLINIQUE

L'aspect clinique d'une cicatrice peut permettre aux cliniciens de les classifier et donc d'adapter leur prise en charge thérapeutique (Tableau 2).

Type de Cicatrice	**Aspect Clinique**
Cicatrice mature	• Pigmentation claire • Cicatrice plate
Cicatrice hypertrophique Immature	• Rouge clair, douloureuse, prurigineuse • Cicatrice légèrement surélevée confinée aux bords de la lésion • Deviendra plate et mature avec le temps
Cicatrice hypertrophique linéaire (*par exemple* chirurgicale / traumatique)	• Rouge, douloureuse, prurigineuse • Cicatrice légèrement surélevée confinée aux bords de la lésion • Deviendra mature avec le temps (2 ans) et gardera son aspect élevé et épais.
Cicatrice hypertrophique étendue (*par exemple* brûlure)	• Rouge, croissante, douloureuse, prurigineuse • Cicatrice surélevée et épaisse confinée aux bords de la brûlure
Chéloïde mineure	• < 0,5 cm
Chéloïde majeure	• > 0,5 cm

Tableau 2 - Classification des cicatrices en fonction de l'aspect clinique [31]

On peut noter que le clinicien peut parfois faire face à une cicatrice « mixte » présentant les caractéristiques d'une cicatrice hypertrophique par endroits et les caractéristiques d'une chéloïde à l'autre extrémité de la cicatrice [32].

4. TAILLE

La notion de « grande » et « petite » chéloïde est retrouvée dans la littérature mais les termes et définitions ne sont pas uniformes (Tableau 3)

Classification	Reference
• Petite Chéloïde: < 2 cm • Grande Chéloïde: > 2cm	F.M. CAMACHO-MARTINEZ (2012) [33]
• Chéloïde mineure: < 0,5 cm • Chéloïde majeure: > 0,5 cm	T.A. MUSTOE (2001) [31]
• Petite Chéloïde: < 10 cm • Grande Chéloïde: 10 cm < k < 40 cm • Enorme Chéloïde: > 40 cm	J. ARIMA (2015) [34]

Tableau 3 - Classification des chéloïdes en fonction de leur taille

5. LOCALISATION

Les localisations les plus courantes se situent sur la partie supérieure du corps : les oreilles et plus particulièrement les lobes (souvent suite à un piercing), le visage / mâchoire / barbe, le cou, les épaules, le deltoïde (souvent suite à un vaccin), la poitrine / sternum (souvent suite à une chirurgie), le dos, le bras, la main, la jambe, le pied [35].

Classification des chéloïdes localisées **au niveau des lobes d'oreilles,** Tableau 4, Figure 1:

Type / Nom	Définition	Caractéristiques	Sous-classification
Pédonculé	Faible surface de contact de la cheloïde avec la peau auriculaire saine (moins de 2/3 du diamètre de la masse maximale)	Coloration rouge foncée à brunâtre caractéristique	Type I: • IA face anterieure • IB face posterieure • IC sur les 2 faces
Sessile	Surface de contact de la cheloïde avec la peau auriculaire saine supérieure à 2/3 du diamètre de la masse maximale	Coloration rosée	Uninodulaire (Type II) Multinodulaire (Type III)
Dissimulé	Contours minimes à légers sans coloration	Nodule < 5mm naissant de la face antérieure du lobe	Type IV
Mixte	Combination des Types I, II, III et IV.		Type V

Tableau 4 - Classification des chéloïdes localisées au niveau des oreilles [36]

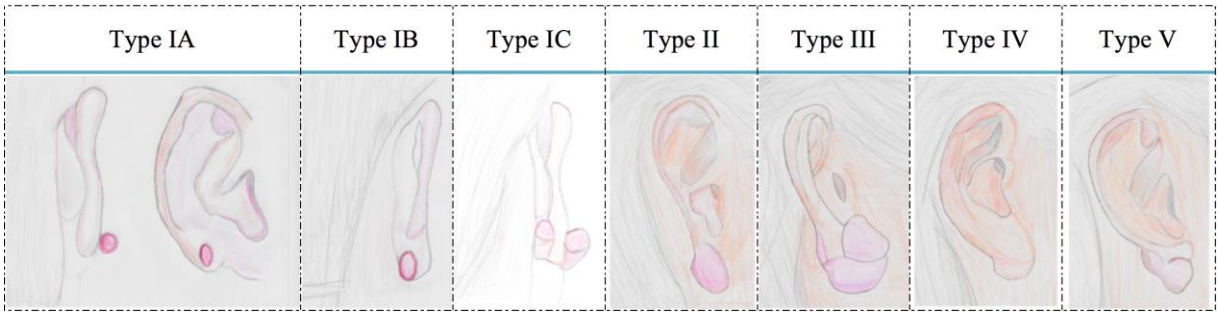


Figure 1 - Classification illustrée des chéloïdes localisées au niveau des oreilles. Dessins fait à la main par Didier Michel, inspiré de TH. Park [36], photos originales en Annexe 1.

*Classification des chéloïdes **thoraciques**, Tableau 5, Figure 2:*

Type de Croissance	Aspect clinique
Horizontale	• Chéloïdes superficielles et étendues • Dissémination sous-épidermique superficielle irrégulière • Zones irrégulières d'hyperpigmentation et d'hypopigmentation • Zone centrale quiescente : les cicatrices ne sont pas surélevées excepté leurs bords
Verticale	• Chéloïdes en relief : lésions proéminentes et bombées • Bordures régulières • Zone centrale quiescente : peu ou pas présente
Mécanosensible	• Emplacements anatomiques spécifiques influencés par les mouvements mécaniques des parties du corps • Les chéloïdes semblent être "étirées" horizontalement dans le sens de la tension de la peau.

Tableau 5 - Classification des chéloïdes thoraciques en fonction de leur croissance [37]

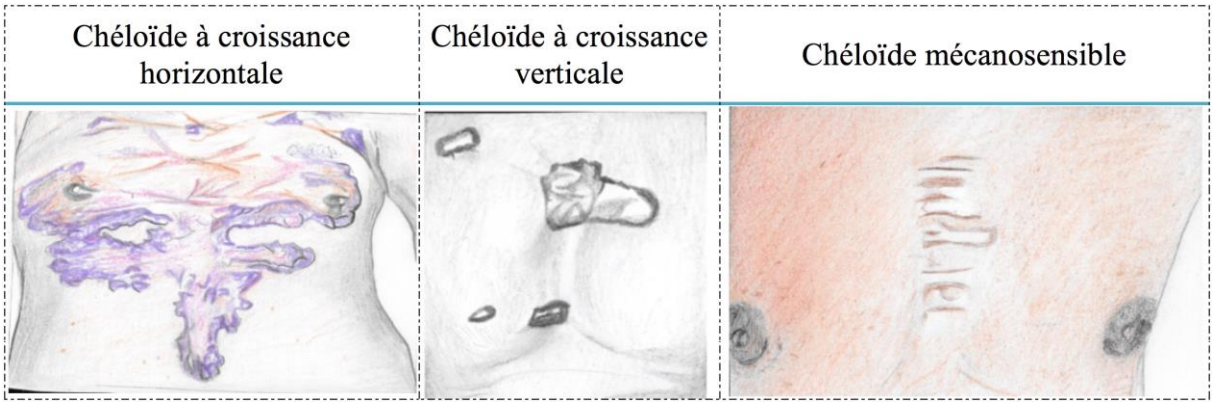


Figure 2 - Classification des chéloïdes thoraciques en fonction de leur croissance. Dessins fait à la main par Manon Migliaccio, inspiré de H. Bella [37], photos originales en Annexe 2.

6. CONCLUSION

L'importance d'une classification pour un clinicien est avant tout de proposer une stratégie thérapeutique adaptée au type de chéloïde. Or, il n'existe pas de classification universelle. A l'heure actuelle, ce choix repose principalement sur l'expérience du clinicien.

En ce qui concerne les essais cliniques, une classification standardisée des chéloïdes permettrait un choix éclairé des critères d'inclusion et d'exclusion du type de chéloïde ciblé par le produit / procédure / dispositif médical testé. En effet, il est plus cohérent de comparer l'efficacité d'un traitement sur une population homogène, c'est à dire des patients ayant des chéloïdes comparables.

D. HISTOLOGIE

L'examen histologique est principalement réalisé dans le cadre de la recherche. En effet, prélever un échantillon d'une chéloïde est une pratique invasive et favoriserait la croissance de cette chéloïde [29, 39, 40].

1. CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES D'UNE CHELOÏDE

La description histologique suivante caractérise un tissu chéloïdien [39]:

- **Collagène** : une chéloïde est caractérisée par une prolifération conjonctivale localisée dans le derme moyen (derme réticulaire), bien circonscrite et toujours séparée de l'épiderme par le derme superficiel et l'hypoderme (papilles dermiques, annexes cutanées présentes). Au microscope, on observe des **agglomérats de collagène épais**, hyalinisés, homogènes, séparés les uns des autres par un œdème. Les fibres de collagène de type I et III sont désorganisées et ne sont pas parallèles à l'épiderme [40].
- **Cellules** : de nombreux fibroblastes, mastocytes et autres cellules inflammatoires (lymphocytes et plasmocytes) sont associés à ces faisceaux de collagène.
- **Myofibroblastes** : absents.
- **Structures nodulaire** : structures présentes dans certains cas.
- **Vascularisation** : le réseau de capillaires de type télangiectasies est apparent, ces derniers ont une lumière obstruée par des cellules endothéliales.

2. DIAGNOSTIQUE DIFFERENTIEL

La description histologique suivante caractérise une cicatrice hypertrophique [39]:

- **Collagène** : la prolifération conjonctivale est moins marquée que pour une chéloïde. Les papilles dermiques sont présentes cependant les appendices cutanés sont absents. La quantité de collagène est moins élevée et les agglomérats moins épais. L'organisation des agglomérats de collagène de type III est parallèle à l'épiderme [40].
- **Myofibroblastes** : présents.
- **Structures nodulaire** : structures présentes et composées d'agrégats de fibroblastes et de fibres de collagène orientées au hasard.
- **Vascularisation** : non apparente.

3. VASCULARISATION

Les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques se différencient par l'organisation et la structure de leur réseau vasculaire. La dermoscopie peut fournir un grossissement jusqu'à 10 fois supérieur à celui de l'œil nu et peut montrer la structure de la couche supérieure du derme. Certains voient l'utilisation de la dermoscopie comme une aide au diagnostic dans la pratique clinique courante alternative à la biopsie [29]. Ces auteurs ont travaillé sur les différentes caractéristiques entre chéloïdes et cicatrices hypertrophiques détectables au dermoscope et se sont penchés particulièrement sur la structure vasculaire de 41 cicatrices typiques. Quatre-vingt-dix pourcent des chéloïdes ont une structure vasculaire détectable au dermoscope. Ces structures sont plus facilement détectées chez les chéloïdes car elles sont parallèles à la surface de la peau contrairement aux cicatrices hypertrophiques qui en présentaient dans seulement 27% des cas, les structures verticales ne pouvant pas être détectées. En ce qui concerne les chéloïdes, les structures vasculaires dermoscopiques les plus courantes étaient arborisantes (52 %), suivies par les structures linéaires irrégulières (33 %) et en forme de virgule (15 %); ces caractéristiques étaient présentes mais moins visibles dans les cicatrices hypertrophiques (9 % pour tous les types).

4. EVOLUTION DE LA STRUCTURE DES CHELOÏDES

On constate de multiples différences entre la partie centrale quiescente d'une chéloïde « horizontale » et les bords périphériques. Ces différences conduisent à la notion de chéloïdes dite « actives » et « non ou faiblement actives » ainsi qu'à la notion de chéloïdes « jeunes » vs « anciennes ».

Les structures nodulaires sont situées à la fois dans les parties centrales et périphériques d'une chéloïde, cependant dans la partie centrale de la lésion les nodules sont plus petits par rapport à ceux présents en périphérie. Les fibres de collagène hyalinisées semblent provenir des nodules dermiques environnants où les fibres sont courtes, ondulées, non orientées par rapport à l'épiderme et non éosinophiles. En revanche, au niveau des bords de la chéloïde, les fibres sont longues, droites, parallèles à l'épiderme et fortement éosinophiles [39]. De plus, une étude conduite en 2017, montre que la proportion de ce collagène hyalinisé par rapport à la taille de la chéloïde augmente avec le vieillissement de la cicatrice. Ils ont constaté que les fibres de collagène hyalinisé chez les « jeunes » chéloïdes ont tendance à s'implanter dans les régions périvasculaires pour progressivement s'interconnecter et former une épaisse région en forme de « donut croqué ». Les auteurs ont classé les chéloïdes selon la proportion occupée par le collagène hyalinisé de la circonférence extérieure d'une région maximale théorique. Dans les chéloïdes de grade A, le collagène hyalinisé occupait <40% de la circonférence extérieure théorique, tandis que dans les grades B et C, il l'occupait de respectivement 40-90% et >90%. Cela peut expliquer pourquoi les thérapies locales, qui éliminent efficacement les fibroblastes et le collagène accumulé mais pas le collagène hyalinisé, sont inefficaces pour les chéloïdes plus anciennes, voir Figure 3 [41].

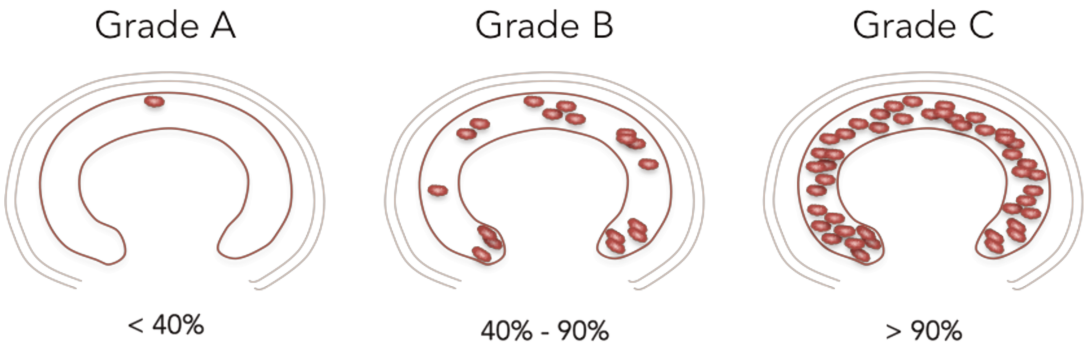


Figure 3 Formation progressive du collagène hyalinisé dans une chéloïde [41] Schéma réalisé par l'auteur de la thèse

Les régions centrales peuvent être considérées comme les parties les plus « anciennes » de la chéloïde et les régions périphériques sont les régions "prolifératives" ou "envahissantes" (Figure 4). En effet, les médiateurs de l'inflammation diminuent graduellement de la périphérie vers le centre des chéloïdes [28]. S. Lee [42] a d'ailleurs mis en évidence que les démangeaisons impliquent plus généralement les bords des chéloïdes alors que la douleur est plus couramment reportée comme apparaissant au centre.

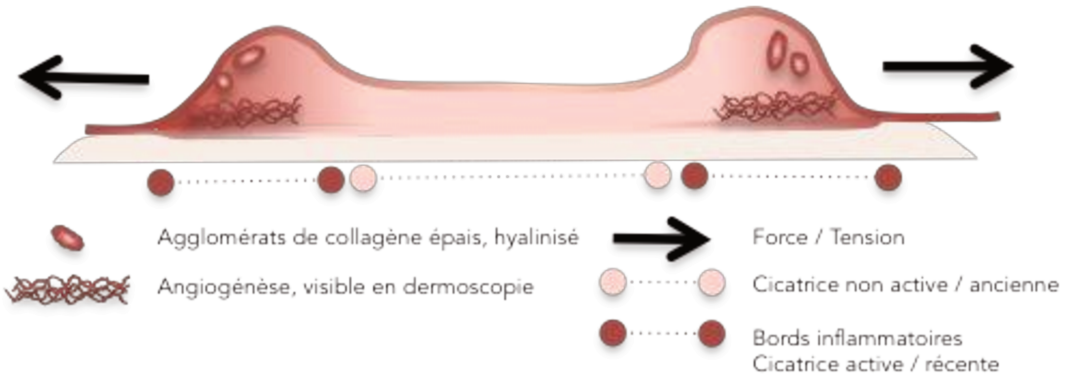


Figure 4 Evolution structurelle des chéloïdes à développement horizontal [28] Schéma réalisé par l'auteur de la thèse

Le mécanisme de contrôle de la prolifération cellulaire ou de l'apoptose est altéré chez les chéloïdes. Une étude menée en 2007 sur six patients montre qu'environ 40% des fibroblastes périphériques étaient au repos et 60% en période de prolifération. En revanche, 60% des fibroblastes centraux étaient au repos et 40% en période de prolifération. Concernant les médiateurs de l'apoptose, aucune différence d'expression de Fas et Bcl-2 n'a été reportée entre les fibroblastes périphériques et les fibroblastes centraux mais cette expression est tout de même diminuée par rapport aux fibroblastes d'une peau saine. On note aussi que l'expression de p53 est beaucoup plus élevée chez les fibroblastes centraux (60 %) que chez les fibroblastes périphériques (30 %) [43].

5. CONCLUSION

L'âge d'une chéloïde et son stade de développement sont des critères à prendre en compte lors du choix des critères d'inclusion et d'exclusion d'une étude clinique. En effet, en fonction de la cible du traitement à l'essai, certaines chéloïdes pourraient être plus ou moins sujettes à répondre positivement au traitement.

E. FACTEURS DE RISQUES

Il existe plusieurs facteurs propres à un individu favorisant l'apparition de chéloïdes ou leur gravité telles qu'une prédisposition génétique et la présence de facteurs systémiques ou locaux [20].

1. PREDISPOSITIONS GENETIQUES

L'apparition et le degré de sévérité des chéloïdes sont en partie dus à une prédisposition génétique des individus. Dans une étude publiée en 2005, plus de 50 % des patients d'origine afro-caribéenne atteints de chéloïdes avaient des antécédents familiaux positifs de cicatrices chéloïdiennes [1]. Des études ont également montré que 5 à 10 % des Européens atteints de chéloïdes ont des antécédents familiaux positifs [45]. L'hérédité familiale et la prévalence chez les jumeaux appuient ce concept de susceptibilité génétique de l'apparition de chéloïdes. AG. Marneros [14] a observé quatre paires de jumeaux identiques présentant tous des chéloïdes. De plus, tout comme l'apparition, la sévérité des chéloïdes semble liée à une prédisposition génétique comme en témoigne une série de cas rapportés par A. Bayat [46].

L'hérédité familiale soulève la question du mode de transmission. En 1956, D. Bloom [47] propose que cette transmission se fasse via un mode autosomique dominant régulier. D'autres auteurs suggèrent un mode autosomique dominant avec pénétrance incomplète [14, 48, 49]. Dans les maladies dont le mode d'hérédité est dominant et dont la pénétrance est incomplète, un individu peut être un porteur de l'allèle dominant sans exprimer le phénotype. L'apparition de la chéloïde exige donc un stimulus tel qu'un traumatisme ou l'exposition à des facteurs environnementaux, comme la tension de la plaie, les infections, les facteurs hormonaux et les corps étrangers [50].

Une prédisposition génétique peut impliquer des polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) et plusieurs études se sont intéressées à l'association chéloïdes – loci. Des études d'association à l'échelle du génome ont montré que 4 loci (rs873549, rs1511412, rs940187, et rs8032158) sur 3 chromosomes (1q41, 3q22.3–23 et 15q21.3) s'associent significativement à l'apparition de chéloïdes dans la population japonaise [51] et/ou à la sévérité de la pathologie (rs8032158) [52]. Ces résultats ont été complétés par une étude concentrée sur des régions spécifiques de gènes uniques codant pour l'IL-6 et son récepteur IL-6R situés respectivement

sur les chromosomes 7p21 et 1q21. Les résultats ont montré une fréquence plus élevée du génotype - 572G/C chez les patients ayants des chéloïdes [53].

A.G. Marneros [54] a étudié deux familles, l'une africaine et l'autre japonaise ayant des chéloïdes reposant sur un modèle héréditaire autosomal dominant. L'étude a permis d'identifier des liens entre les chromosomes 7p11 pour la famille africaine et 2q23 pour la famille japonaise.

Plusieurs études ont aussi suggéré un aspect immunologique à l'étiologie des cicatrices hypertrophiques et des chéloïdes. Une équipe de chercheurs a mis en évidence l'association génomique entre plusieurs allèles de l'antigène leucocytaire humain (HLA), le statut HLA-DRB1*15, et le risque de développer des cicatrices chéloïdes chez les individus blancs. Ces individus possède des variantes DQB1*0501 (représente presque tous les allèles du groupe plus large DRB1*15 chez les caucasiens) et DQB1*0503 (retrouvé principalement chez les patients d'ascendance afro-caraïbe) entrainant un risque accru de développer des cicatrices chéloïdes uniques ou multiples [55]. Une autre équipe s'est intéressée aux mêmes allèles et à HLA-DQA1*0104 potentiellement impliqué dans des chéloïdes uniques d'une famille chinoise [56]. Le mécanisme de ces associations n'est pas encore clair. Ainsi, les auteurs supposent que les molécules HLA-DQA1*0104, DQB1*0501 et DQB1*0503 pourraient se lier et présenter des antigènes plus efficacement. Les antigènes sont donc présentés aux lymphocytes situés sur le site de l'inflammation (lieu du traumatisme). Les lymphocytes alors activés libèrent localement plusieurs cytokines qui interagissent à leur tour avec des récepteurs spécifiques. L'hypothèse immunitaire impliquée dans le développement des chéloïdes serait donc que certaines des lymphokines relâchées par les lymphocytes T agiraient sur les kératinocytes, les fibroblastes et d'autres types de cellules pour induire des changements caractéristiques de ces cicatrices. La proximité de lymphocytes T activés et de cellules présentatrices d'antigènes dans l'épiderme et le derme de tissus hypertrophiques témoignent d'une réponse immunitaire locale [56, 57].

La formation de chéloïdes a été décrite chez des individus présentant d'autres troubles génétiques du tissu conjonctif dans des rapports antérieurs, y compris le syndrome de Rubinstein-Taybi [58], le syndrome d'Ehlers-Danlos [59] et la pachydermopériose [60].

En conclusion, la notion de susceptibilité génétique des chéloïdes est soutenue par plusieurs éléments : la prévalence plus élevée chez certaines ethnies, la prévalence plus élevée chez des individus ayant des antécédents familiaux, notamment les jumeaux et le rôle du système HLA associé à certains loci de gènes codant pour des protéines inflammatoires et impliquant des polymorphismes nucléotidiques simples.

2. FACTEURS SYSTEMIQUES

Hormones Sexuelles

La communauté scientifique a pu observer une apparition plus fréquente ainsi qu'une aggravation de la pathologie lors de l'adolescence et de la grossesse [61]. Ces deux périodes sont celles où la glande pituitaire est particulièrement active. Ces populations semblent être associées à un risque plus élevé de développer de lourdes cicatrices [62, 63]. De plus, une amélioration de l'aspect des chéloïdes a été reportée après un traitement pseudoménopausique de l'histéromyome ou de l'endométrite chez les femmes. Suite à ces observations, R. Ogawa [28] a avancé l'hypothèse selon laquelle les hormones sexuelles auraient un effet vasodilatateur qui favoriserait l'inflammation locale.

L'androgène est une hormone responsable de la stimulation de la glande sébacée. Le taux des hormones circulantes augmente à la puberté ce qui entraine une hyperactivité des glandes sébacées et la production d'un sébum inflammatoire. Lorsque les glandes et canaux sébacés sont coupés ou endommagés, le sébum inflammatoire piégé profondément dans le derme est libéré. Ainsi, la réponse auto-immune induite par le traumatisme favoriserait la formation de chéloïdes [64]. Bien que la glande pilo-sébacée soit ubiquitaire, ses caractéristiques diffèrent dans les différentes régions du corps. Par exemple, les follicules sébacés sont présents dans les zones sujettes à l'acné (le visage, la poitrine et le haut du dos) ce qui correspond aussi à la distribution observée des "chéloïdes spontanées" [65].

Hypertension

L'hypertension est un risque important d'aggravation des cicatrices chéloïdiennes. L'exercice d'une pression sur l'endothélium vasculaire entraine son dysfonctionnement (y compris les vaisseaux sanguins d'une plaie ou d'une cicatrice en voie de guérison) ce qui peut exacerber l'inflammation locale créant ainsi une vasodilatation et un œdème [28]. Les médiateurs de l'inflammation peuvent à leur tour favoriser une fibrose cutanée en stimulant la prolifération de fibroblastes qui produisent du collagène [34]. Durant cette phase, l'angiotensine II, les

récepteurs AT1 dans les fibroblastes situés aux bords actifs de la chéloïde et la protéine TIMP-1 (qui dégrade la MMP, qui elle-même dégrade la matrice extracellulaire) sont surexprimés [34].
Les patients hypertendus développent plus communément des cicatrices pathologiques après une chirurgie invasive [66]. Une analyse sur 100 cas de chéloïdes a d'ailleurs montré que les patients ayant des chéloïdes multiples (>3) ou larges (>10cm^2) avaient une pression artérielle plus élevée que les patients ayant moins de 2 chéloïdes ou des chéloïdes <10 cm^2. Dans cette étude l'hypertension était définie comme étant supérieure à 130/85mmHg [67].

Ainsi, R. Ogawa [68] recommande qu'une mesure de la pression artérielle des patients atteints de larges chéloïdes soit systématique dans le cadre des essais cliniques. R. Ogawa [66] préconise également, l'exclusion des patients atteints d'hypertension dans les études cliniques de nouveaux médicaments ou dispositifs médicaux dans le cadre de la prévention ou du traitement des patients atteints de chéloïdes. Cette recommandation est soutenue par une étude rétrospective incluant 304 patients traités chirurgicalement.

Cytokines inflammatoires

L'histamine pourrait avoir un effet stimulant sur la synthèse de collagène dans les chéloïdes et cicatrices hypertrophiques selon l'hypothèse émise par I.K. Cohen [69]. J.D. Russell [70] ont noté une augmentation de la taille des cultures de fibroblastes provenant de peau saine et de chéloïdes après traitement par histamine. En plus d'avoir un effet positif sur la prolifération des fibroblastes, un effet mitogène sur les cellules endothéliales micro-vasculaires a également été reporté par R.M. Marks [72, 66].

La cicatrisation pathologique est caractérisée par une inflammation prolongée et intense. Il a été notamment rapporté que les facteurs pro-inflammatoires sont régulés à la hausse dans les tissus chéloïdes. En conséquence, X. Dong [72] supposent que les gènes pro-inflammatoires de la peau des patients atteints de chéloïdes sont sensibles aux traumatismes, c'est-à-dire qu'ils ont tendance à être plus facilement régulés à la hausse en cas de lésion du derme et plus susceptibles de maintenir cette régulation à la hausse. Il en résulte une inflammation chronique qui peut également expliquer la croissance invasive des chéloïdes. En outre, la régulation à la hausse des facteurs pro-inflammatoires dans les chéloïdes suggère que les chéloïdes et les cicatrices hypertrophiques sont des troubles inflammatoires du derme réticulaire [72, 73].

3. FACTEURS LOCAUX

Les traumatismes superficiels, qui n'atteignent pas le derme réticulaire, n'entrainent pas la croissance de chéloïde. Il est nécessaire que la couche réticulaire du derme soit touchée pour qu'une chéloïde se développe potentiellement [73].

Les forces mécaniques sont des acteurs importants du développement d'une chéloïde. En effet, en fonction de la localisation de la chéloïde naissante sur le corps, différentes forces s'appliquent comme la compression, la tension, l'osmose, les forces de cisaillement et la gravité [74]. Ces forces ne sont pas uniformes au sein même de la chéloïde ; les bords sont soumis à de fortes tensions tandis que la zone centrale de la chéloïde, est soumise à de plus faibles tensions. Cela explique pourquoi l'on observe une faible croissance des chéloïdes en leur centre et une activité plus intense en périphérie, Figure 5 [75].

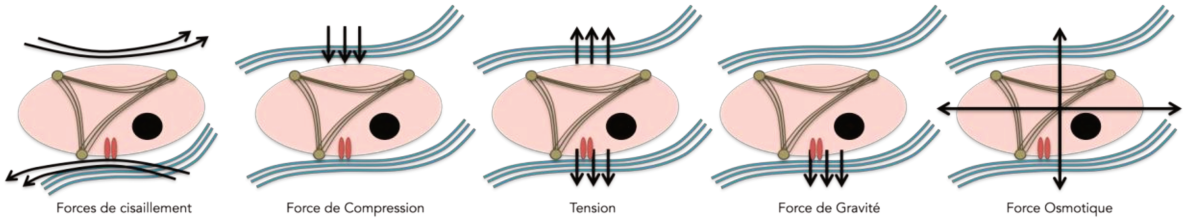


Figure 5 Forces mécaniques impliquées dans le processus de cicatrisation. La structure ovale représente une cellule avec le contenu de son cytoplasme et son cytosquelette. La matrice cellulaire est représentée par les lignes blues (adapté d'Ogawa and Orgill, 2009 [74]). Schéma réalisé par l'auteur de la thèse

En réponse aux tensions appliquées à la peau autour du traumatisme, la future chéloïde va progressivement se développer. Les forces vont notamment guider l'axe de croissance de la chéloïde et influencer sa forme [75]. Parmi les sources de tension, on retrouve l'étirement de la peau due à la respiration, aux mouvement des articulations, au poids d'un objet (comme une boucle d'oreille), Figure 6 [76]. Dans la région épaule / deltoïde, une chéloïde en ailes de papillon sera le plus souvent obtenue, au niveau de la poitrine des chéloides en pinces de crabe et sur le haut des bras des chéloïdes en forme d'haltères, Figure 7 [77]. Les forces intrinsèques ainsi que le poids de la chéloïde elle-même peuvent ainsi augmenter le risque de d'apparition d'une chéloïde ou son aggravation [76].

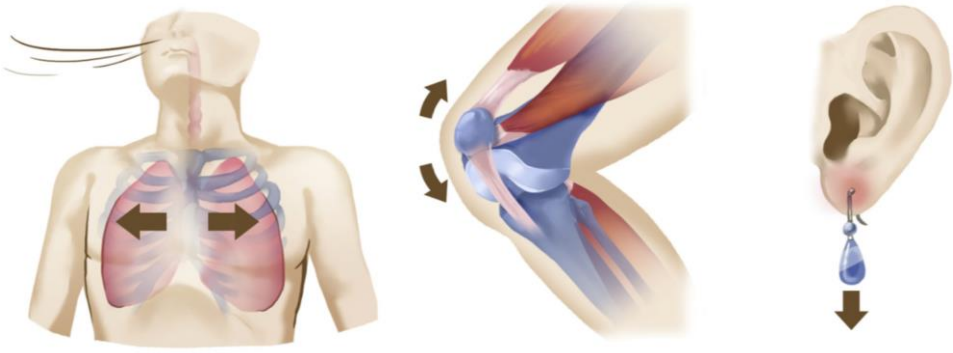


Figure 6 – Les différentes sources de tensions. à gauche, étirement de la peau thoracique due à la respiration; au milieu, mouvement du genou ; à droite, poids d'un objet comme une boucle d'oreille [76].

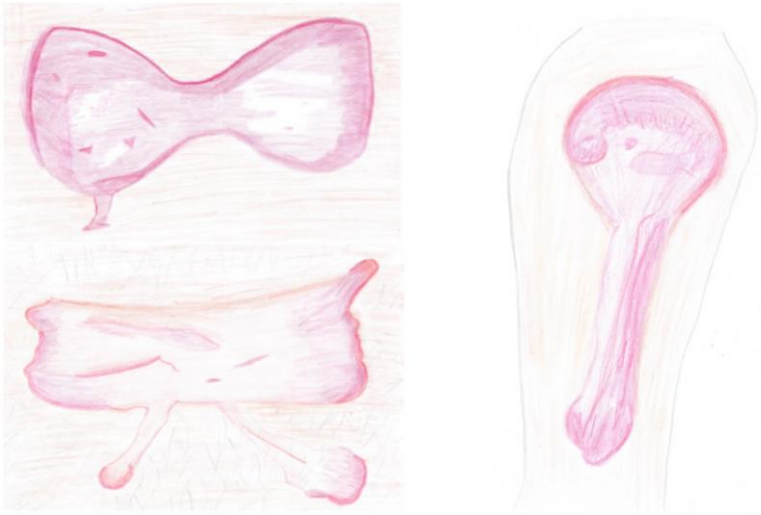


Figure 7 - Influence des forces mécaniques de différentes régions du corps sur la forme des chéloïdes. De gauche à droite: chéloïdes en ailes de papillon, pinces de crabe, haltères. Dessins fait à la main par Didier Michel, inspiré de HIC. Harn [77], photos originales en Annexe 3.

Les mécanorécepteurs (comme les filaments d'actine du cytosquelette, les molécules d'adhésion comme les intégrines, les canaux ioniques et fibres nerveuses sensitives) des cellules (*par exemple* fibroblastes) vont être stimulés par ses forces mécaniques. Ces récepteurs transmettent les informations à travers plusieurs voies de signalisation afin de réprimer ou d'intensifier l'expression de certains gènes impliqués dans le processus cicatriciel et inflammatoire (Figure 8 et Figure 9 [78]).

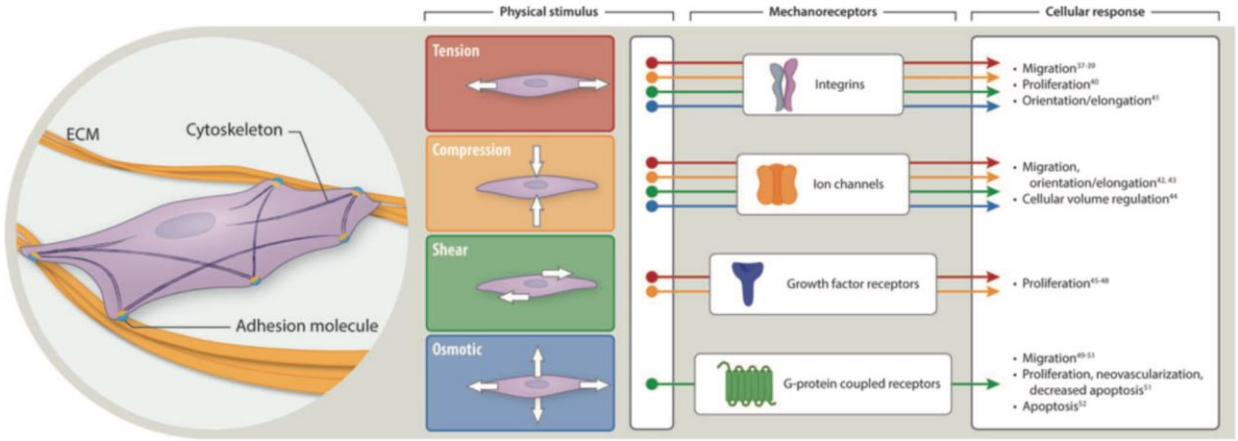


Figure 8 - Schéma des forces mécaniques agissant sur une cellule et des réponses cellulaires qui en résultent [78]

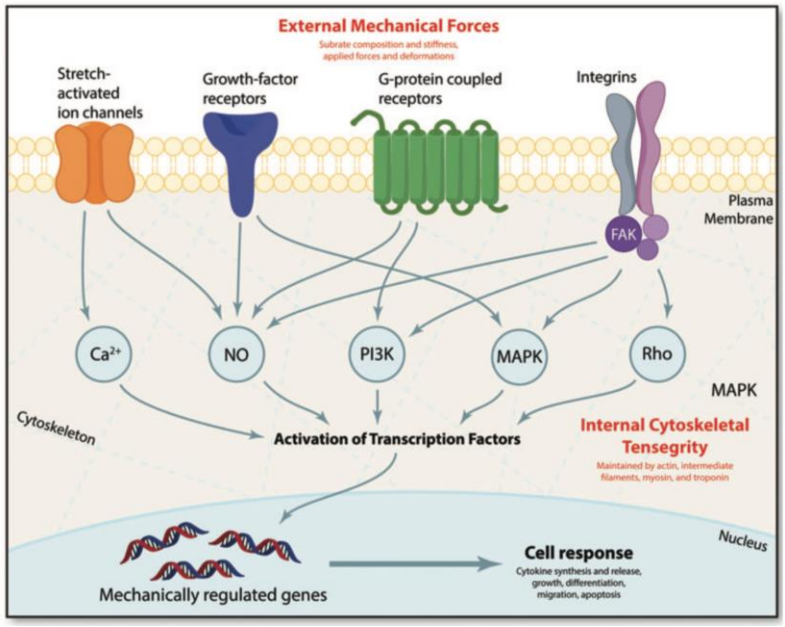


Figure 9 - Mécanismes intracellulaires impliqués dans la mécanotransduction [78]

4. CONCLUSION

En conclusion, les facteurs favorisants l'apparition et l'aggravation de chéloïdes sont à prendre en compte dans la pratique clinique notamment pour le choix de la thérapeutique. Concernant les essais cliniques, les notions de susceptibilité génétique / antécédents familiaux, d'hypertension artérielle, ainsi que la prise de traitements concomitants de type antihypertenseurs et hormonaux doivent être pris en compte lors du choix des critères d'inclusion et d'exclusion des patients.

F. CICATRISATION

1. CICATRISATION PHYSIOLOGIQUE

Le processus physiologique de cicatrisation comprend trois phases qui sont l'inflammation, la prolifération et enfin le remaniement de la matrice extra cellulaire. L'inflammation a pour objectif de protéger la plaie et d'assurer un environnement sain en détruisant les bactéries et autres agents infectieux grâce aux leucocytes. Cette phase peut prendre jusqu'à 72 h. La prolifération cellulaire permet ensuite la production de fibroblastes, kératinocytes, de cellules épithéliales et de matrice extracellulaire (MEC). Cette phase continue pendant des jours voir des semaines. L'étape finale est le remaniement cellulaire et nécessite un équilibre entre l'apoptose / prolifération, la dégradation de collagène III et la formation de collagène I [40].

2. PHYSIOPATHOLOGIE & FORMATION D'UNE CHELOÏDE

La formation d'une chéloïde est un processus long ayant le plus souvent pour origine un traumatisme, à la suite de quoi, le processus de cicatrisation commence. La cicatrisation excessive semble être le résultat d'une dérégulation de l'une des trois phases du processus physiologique de cicatrisation vu précédemment [30]. Cette cicatrisation pathologique est caractérisée par une inflammation chronique localisée favorisant une augmentation de l'activité des fibroblastes qui produisent excessivement de la matrice extra-cellulaire (MEC).
Durant la phase inflammatoire, on observe entre autre une augmentation des facteurs de croissance (*par exemple* TGF-β, PDGF, IGF-1, VEGF) libérés en partie par les cellules de l'inflammation. Cette inflammation perdure durant la phase de prolifération. Les fibroblastes devenus plus sensibles aux facteurs de croissance libérés produisent excessivement du collagène I, de la fibronectine, de l'élastine, des protéoglycanes et des inhibiteurs de métalloprotéinase (TIMPs). Enfin, la dernière phase de la cicatrisation, qui nous le rappelons est censée trouver l'équilibre entre apoptose / prolifération, est impactée. Dans le cas d'une cicatrisation physiologique, le renouvellement de la MEC se fait grâce aux métalloprotéinases (MMP) qui la dégradent. Or, on constate une augmentation des inhibiteurs de métalloprotéinase (TIMPs), augmentation qui est associée à la formation de chéloïdes. Ces enzymes (TIMPs et MMP) travaillent conjointement pour réguler la synthèse et la dégradation de la MEC; une rupture de cette balance conduira à une cicatrisation anormale [40].

G. EXPERIENCE DES PATIENTS AYANT DES CHELOIDES

O. Bock [79] a étudié pour la première fois la qualité de vie des patients atteints de cicatrices hypertrophiques et de chéloïdes en développant un questionnaire de 15 items à partir de concepts connus de la pratique clinique (sans interviews de patients). Les auteurs font notamment la distinction entre l'impact physique et psychologique. Ces cicatrices pathologiques peuvent en effet provoquer des démangeaisons, des douleurs, être inconfortables et peuvent réduire la mobilité particulièrement lorsqu'elles sont localisées au niveau des articulations. Aux manifestations cliniques s'ajoutent l'aspect psychologique et l'impact sur la qualité de vie. L'étude montre que les patients font face à la stigmatisation et au rejet particulièrement lorsque les cicatrices sont visibles. Les patients peuvent manquer de confiance en eux (image de soi négative), peuvent se sentir différents et éviter certaines activités. Certains items font par exemple référence à des activités (telles que se rendre à la piscine / sauna), à la sexualité et renvoient à la notion de maladie honteuse.

1. METHODE – RECHERCHE DES ETUDES QUALITATIVES

L'objectif ici est de développer un modèle conceptuel des symptômes et des impacts de la maladie rapportés spontanément par les patients ayant des chéloïdes. Ces informations peuvent être retrouvées grâce à une revue de la littérature des études qualitatives publiées et/ou par une recherche sur les réseaux sociaux (par exemple des forums de discussion, blogs, etc…) et/ou en conduisant une étude qualitative. Dans le cadre de cette thèse, j'ai choisi de faire une revue complète de la littérature pour répondre à la question suivante: « Que vivent les patients ayant des cicatrices chéloïdes ? ».

Pour cette revue des études qualitatives, j'ai utilisé le modèle de recherche SPIDER qui est un outil permettant de structurer la question pour faciliter une recherche ciblée [80]. Quelques guides ont également été publiés sur les méthodes utilisées pour réaliser des revues systématiques des études qualitatives publiées [81,82].

Modèle SPIDER:

- S – Sample (Population): patients atteints de chéloïdes
- P of I – Phenomenon of Interest (Concept d'intérêt): symptômes, impacts de la maladie sur la qualité de vie (c'est-à-dire sur la capacité physique, l'aspect psychologique, les relations sociales, etc.) et gestion des soins de santé (traitement, prise en charge, etc.)
- D – Design (Méthodologie): interviews, groupes de discussion, enquêtes, questions ouvertes
- E – Evaluation: expérience de la maladie rapportée spontanément par les patients
- R – Research Type (Type d'étude): études qualitatives ou méthodes mixtes (comme définies par les guidelines de la *Food and Drug Administration* FDA [83])

En tenant compte du format SPIDER ci-dessus, la recherche a été effectuée dans les bases de données biomédicales Embase, Medline et PsycInfo (via OVID, http://ovidsp.ovid.com/) en utilisant l'algorithme de recherche suivant:

1. Termes pour la pathologie : exp Keloid disease [Mesh Term] OR (keloid* or cheloid* or kelotomy).ab,ti.
2. Termes pour les études qualitatives : exp Qualitative Research [Mesh Term] OR exp Focus Groups [Mesh Term] OR exp Interview [Mesh Term] OR exp Interviews as Topic [Mesh Term] OR exp Interview, Psychological [Mesh Term] OR exp Personal Narrative [Thesaurus Term] OR exp Narration [Thesaurus Term] OR exp consumer surveys [Thesaurus Term] OR exp mail surveys [Thesaurus Term] OR exp online surveys [Thesaurus Term] OR exp telephone surveys [Thesaurus Term] OR (Qualitative OR Grounded OR Phenomenological OR Focus Group* OR Narrative* OR Narration OR Interview* OR Endpoint model* OR Conceptual Model* OR Conceptual framework OR Concept* OR Verbatim OR Concept elicitation OR Thematic analysis OR Experience* of patient* OR Patient experience*).ab,ti.
3. #1 AND #2

Exp – recherche dans le thesaurus des 3 bases biomédicales (Mesh Tree, EmTree et Thesaurus pour PsycInfo)

* Troncature illimitée – tout mot commençant par ce terme sera inclu

.ab,ti. – recherche dans le titre et le résumé

Le processus de sélection des références retrouvées grâce à l'algorithme ci-dessus s'est effectué en trois étapes (cf. les recommendations du NICE publiées en 2012 et disponibles ici: https://www.nice.org.uk/process/pmg6/chapter/developing-review-questions-and-planning-the-systematic-review *consulté le 28 Avril 2021*).

En première étape, le titre et le résumé des références ont été revus selon des critères de sélection listés dans le Tableau 6 et basés sur le modèle SPIDER. [84].

Types de critères	Critères d'inclusion	Critères d'Exclusion
S – Sample (Population)	Références incluant les patients atteints de chéloïdes de tous types	Références impliquant uniquement des patients atteints de cicatrices hypertrophiques
P of I – Phenomenon of Interest (Concept d'intérêt)	Symptômes, impacts de la maladie sur la qualité de vie (c'est-à-dire sur la capacité physique, l'aspect psychologique, les relations sociales, etc.) et gestion des soins de santé (traitement, prise en charge, etc.)	Aucun critère d'exclusion
D – Design (Méthodologie)	Interviews, enquêtes, groupes de discussion, questions ouvertes	Questionnaires à choix multiples ou questionnaires à « réponses fermées »
E – Evaluation:	Expérience de la maladie rapportée spontanément par les patients	Concepts rapportés par les cliniciens
R – Research Type (Type d'étude)	Etudes qualitatives ou méthodes mixtes	Etudes de cas

Tableau 6 - Critères d'inclusion et d'exclusion de la recherche d'études qualitatives

A l'issue de cette première sélection, les articles des références retenues ont été revus selon les mêmes critères de sélection. Enfin, à la suite de cette seconde étape, les informations des articles retenus ont été extraites.

2. RESULTATS DE LA RECHERCHE ET MODELE CONCEPTUEL

Cette section présente les résultats de la recherche des études qualitatives publiées. Dans cette indication, le nombre d'études qualitatives attendues à être retrouvées est faible. En effet, des articles mentionnent que l'étude de la qualité de vie des patients souffrant de cicatrices

pathologiques est rare à l'exception de quelques études menées chez les brulés [79]. Cela peut s'expliquer par le fait que l'importance de l'apparence des patients est sous-estimée par la profession médicale [85].

a) Résultats de la recherche et sélection

Les références obtenues par la recherche effectuée dans les bases de données biomédicales (Embase, Medline et PsycInfo) ont été exportées dans un fichier Excel et dans le logiciel de gestion des références bibliographiques EndNote. La sélection ainsi que l'extraction des données ont été effectuées manuellement.

Le schéma PRISMA en Annexe 4 (cf.site du PRISMA http://prisma-statement.org *consulté le 28 Avril 2021*) décrit plus précisément les différentes étapes de sélection: le nombre de documents identifiés, inclus et exclus suivant les critères SPIDER, ainsi que les raisons d'exclusion [86].

La recherche menée le 02 Février 2020 a retrouvé 371 références. Après le screening des titres et résumés, 370 références ont été exclues. Une seule étude qualitative, M.P. Brewin [87], a été sélectionnée. Par la suite, l'examen de la liste des références de cette étude a permis l'identification d'une étude supplémentaire, BC. Brown [85].

b) Extraction et analyse des études sélectionnées

Pour les deux études sélectionnées, les données suivantes ont été extraites: méthode de collecte des données (*par exemple* les interviews, etc.), méthode d'analyse des données et les thèmes et concepts générés par l'étude.

La première étude retrouvée date de 2018, M.P. Brewin [87], et a pour objectif de mieux saisir la réalité de ce que vivent les patients ayant des cicatrices (dont les chéloïdes), en s'intéressant plus particulièrement à ce qu'ils pensent des soins et du soutien reçus pendant et après le traitement et à l'impact psychologique de leur blessure ou de la cicatrice qui en résulte. Cette enquête mixte (qualitative et quantitative) en ligne, implique 1034 participants atteints de tous types de cicatrices, causées ou non par une brûlure, dont des chéloïdes (235: 22 brûlés ; 213 non brûlés) et des cicatrices hypertrophiques (183: 19 brûlés ; 163 non-brûlés). Les patients de cette étude ont rapporté les symptômes suivants: le **prurit** est majoritairement rapporté (62% pour le group brulé ; 56% pour le group non-brulé), suivi de la **tension cicatricielle** (53% ; 44% respectivement) puis de la **sensitivité** (57% ; 51% respectivement),

de la **douleur** (39% ; 24% respectivement) et de la **sensation de brûlure** (23% ; 14% respectivement). La **restriction de mouvements** (14% ; 16% respectivement) a aussi été rapportée comme résultant des symptômes précédents. Certains participants ont rapporté n'éprouver aucun symptôme (10% ; 18% respectivement).

L'étude de 2008 de BC. Brown [85] a pour but d'explorer l'impact des cicatrices sur la qualité de vie des patients et d'identifier les enjeux potentiels pour la pratique clinique. Dans cette étude, 34 patients ayants des cicatrices pathologiques (chéloïdes n=13 ; cicatrices hypertrophiques n=6) ont été intérrogés lors d'interviews semi-structurés de 50 min. L'analyse phénoménologique interprétative de ces interviews a permis l'identification de 44 thèmes couvrant cinq domaines principaux : le confort et la capacité physique, l'acceptation, l'impact sur les relations sociales, la gestion de la maladie et le bien-être émotionnel.

Les **symptômes** peuvent impacter directement la condition physique. Durant les premiers mois de cicatrisation, la mobilité ainsi que la douleur associée à cette **mobilité impactent significativement les activités de la vie quotidienne.** La rougeur, l'inconfort et les autres symptômes décrits ci-dessus (prurit, douleur, etc.) peuvent être exacerbés au contact des vêtements ou de températures extrêmes (par exemple lors d'une douche chaude) [87].

Concernant l'**impact psychologique**, les participants sont nombreux à admettre avoir perdu confiance en eux et être conscient de leurs cicatrices lorsqu'ils sortent. L'**image de soi** est affectée comme en témoigne le nuage de mots généré par l'enquête [87]: « laid », « visible », « apparent », « peu attrayant ». Les cicatrices sont de manière générale non acceptées : « déteste », « contrarié ». Les termes utilisés pour décrire ces cicatrices sont parfois très durs : « affreux », « cruel », ce qui témoigne d'une souffrance psychologique. Ces difficultés émotionnelles évoluent notamment à travers des phases d'adaptation et d'acceptation d'une image corporelle altérée [85].

Socialement, la notion de vulnérabilité, l'attraction des regards non désirés tout comme les commentaires et questions sur les cicatrices et la honte de les exposer sont aussi des thèmes très présents : « embarrassé », « estime de soi », « regards », « se sentir diminué ». Les victimes de cicatrices disgracieuses tentent de les cacher pour éviter le jugement des autres en utilisant du maquillage, en adoptant des vêtements longs et en bannissant les maillots de bains : *« Je me sens limitée par elles. (...) Je ne peux pas porter de short même s'il fait*

chaud » [87]. Cela est d'autant plus vrai pour les patients ayant ces cicatrices à des endroits du corps particulièrement exposées (*par exemple* visage, mains, etc.) qu'ils tentent de cacher par le maquillage : *« Je ne peux pas sortir sans fond de teint et sans crème de camouflage.»* [87]. Ces craintes peuvent se répercuter dans la vie personnelle, professionnelle et sociale en se manifestant par des problèmes de communication et de relations [85]. Apprendre à vivre avec la **stigmatisation**, à parler de leurs cicatrices et à les accepter sont des thématiques récurrentes parmi les patients. De plus, ces marques peuvent remémorer de mauvais souvenirs *« Elle a été causée par un acte délibéré que je n'oublierai ni ne pardonnerai jamais»* [87]. Il faut également noter que rencontrer d'autres individus porteurs de cicatrices permettrait aux concernés de ne pas se sentir seul et d'échanger sur leurs expériences afin de mieux accepter leur cicatrice.

Le manque d'information quant au traitement et aux soins qu'ils doivent apporter à leurs cicatrices est problématique car les patients ont sans le savoir des comportements imprudents qui peuvent avoir des conséquences néfastes (comme par exemple l'exposition des cicatrices au soleil) [87].

Une minorité de patients ont également une vision plus optimiste comme ce patient : *« J'ai survécu à un horrible accident. Cela aurait pu être bien pire […] »* [87].

Le Tableau 7 est un modèle conceptuel de la maladie chéloïdienne basé sur les deux références décrites précédemment. Volontairement, il n'est pas traduit pour ne pas interpréter les concepts.

Symptoms

- Itchy
- Irritation
- Scratch doesn't relieve the itch
- Sensitivity / altered texture and sensation
- Tightness
- Pain / Hurt / Harm
- Burning sensation
- Inflammation
- Discomfort
- Red
- Bumps / Lumps / Swells up
- Tender skin

- Exacerbation of symptoms by contact via clothing or extreme temperatures
- Permanent (persistent recurrent)
- Asymptomatic

Psychological / Emotional functioning

- Loss / Low self-confidence
- Feeling self-conscious
- Feeling vulnerable
- Feeling low / Low mood / Lood swing
- Feeling of despair / Depressed
- Feeling to be abnormal

- Upset
- Annoyed
- Concern
- Frustrating disease
- Exasperating
- Anger / Aggresive reactions
- Traumatic Memories
- Tough experience

Scar perception:

- Cruel
- Awful
- Hate / Don't like it
- Unhappy about the nature of the scar
- Anxiety / Worried / Fear about future development and treatment of their scar

Positive thinking:

- Normalizing scar
- Acceptance / Coping
- Scar = Heal

Social functioning

- Negative impact on social life
- Affects confidence to go out
- Avoid shopping, using public transport or participating in social activities
- Avoid situations where they could be observed

- Embarrassing
- Fear of being judged
- 'Put on a brave face'
- People looking / Scar had gained patients unwanted attention and questions
- Can't relax and enjoy the moment
- Living with stigma
- Negative connotation / Stereotyped
- Learning to talk about it
- Impact on the ability to communicate
- Difficulty to maintain eye contact
- Impact on body language

- Introversion
- Feeling less sociable
- Feeling isolated / alone
- Impact on family / friends relationships

Disease management

Coping / Self-Management

- Need to talk to someone / sharing experiences
- Skin camouflage
- Hide
- Cover up
- Stares
- Avoid reflective surface

Patients needs

- Lack of Hospital care received for non burned scars
- Lack of information / Long care advice
- Lack of guidance on treatments
- Lack of guidance on camouflage products
- Lack of emotional support from HCP
- Lack of confidence in the management of their scar
- Regular follow-up consultations interfere with daily life
- Slow progress of the treatments
- Absence of definitive treatment

Treatments

- Silicone gel
- Silicone gel sheeting
- Dermal fillers
- Topical cream and oils
- Corticosteroid injections
- Laser treatment

- Skin needling
- Radiotherapy

Physical functioning

- Restricted motion / Impaired mobility

Activities of Daily living

- Swimming and sunbathing are distressing activities

Body image

- Obvious
- Severe
- Visible
- Unsightly
- Ugly
- Won't fade
- Disgust
- Disfigured
- Self-esteem impacted
- Sense of 'shame' in revealing their scar
- Dissatisfied with the appearance of the scar
- Obsessed by their image in the mirror
- Feeling looking less attracting / Unattractive

Work functioning

- Hiding the scar during job interviews
- Difficulty working face to face with the public
- Difficult to concentrate due to preoccupation with the scar
- Concerns that career progression could be impeded

Tableau 7 - Modèle conceptuel de la maladie chéloïdienne – Expérience de la maladie reportée spontanément par les patients

II. TRAITEMENTS

Un certain nombre de traitements sont utilisés soit en curatif soit en prévention de l'apparition des chéloïdes ou de leur récurrence. Ces traitements sont de plusieurs natures (médicaments, procédures / interventions, dispositifs médicaux) et ciblent les différentes étapes et acteurs d'une cicatrisation pathologique. Il est d'ailleurs recommandé d'associer les techniques pour obtenir un meilleur résultat et éviter les récurrences.

Ci-après sont présentés les principaux traitements, leur mécanisme d'action, et dans le cas des traitements pharmaceutiques quelques exemples de spécialités. Une molécule pouvant être commercialisée par différents laboratoires, dans plusieurs pays et sous différents noms commerciaux, tous les labels ne sont pas cités.

A. TRAITEMENTS PHARMACEUTIQUES

1. ANTI-INFLAMMATOIRES

Parmi les traitements médicamenteux, les anti-inflammatoires sont utilisés en première intention. Actuellement, le traitement standard consiste en des injections intralésionelles ou applications cutanées de **triamcinolone (TAC)** [88]. Cependant ce médicament a beaucoup d'effets indésirables comme l'hypopigmentation, une atrophie de la lésion et l'apparition de télangiectasies [89]. A noter également que la procédure est très douloureuse pour le patient car l'injection d'un liquide dans un tissu très dense (la cicatrice chéloïde) est physiquement difficile pour le praticien [87,88,89]. D'autres molécules sont aussi utilisées comme la **betamethasone phosphate, le dexamethasone et la methylprednisolone.**

Des exemples de spécialités indiquées dans le traitement des chéloïdes sont listés ci-après pour information (liste non exhaustive). L'identification de ces spécialités a été faite grâce à une recherche sur les bases de données de médicaments des agences réglementaires et pays suivants :

- Grande Bretagne (UK), Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
  - Summary of Product Characteristics (SmPC) (https://products.mhra.gov.uk)
- France, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
  - Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php)

- Etats Unis d'Amérique (USA), FDA
  - Label (https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/)
- Canada, Health Canada
  - Label (https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp)
- Japon, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)
  - Product information (PI) (https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/)
- Australie, Therapeutic Goods Administration (TGA)
  - Product information (PI) (https://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=&collection=tga-artg)

triamcinolone

Nom Commercial	Nom du Laboratoire	Pays de commercialisation	Lien vers le label / SmPC / PI / RCP
Adcortyl®	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Limited	UK	https://www.medicines.org.uk/emc/product/1410/smpc
Kenacort-40®	Bristol-Myers Squibb Sarl	France	http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0194286.htm
Kenacort-A®-10	Bristol-Myers Squibb Australia Pty Ltd	Australie	https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-04240-3
Kenacort-A®-50	Bristol-Myers Squibb KK	Japon	https://www.pmda.go.jp/files/000203874.pdf#page=1
Kenalog®-10	Bristol-Myers Squibb Canada Co	Canada	https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/info.do;jsessionid=A5C02A357D34961E7CF6E66A53C5E2C8?lang=en&code=15482
Aristospan®	Sandoz Inc	USA	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/016466s046lbl.pdf
Kenalog-10®	Apothecon Inc	USA	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/012041s045lbl.pdf

dexamethasone

Nom Commercial	Nom du Laboratoire	Pays de commercialisation	Lien vers le label / SmPC / PI / RCP
DEXAMETHASONE	Panpharma	UK	https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/d97a5a8b019a793186d9e5ea8ace30fc90878eac
DEXAMETHASONE	hameln pharma ltd	UK	https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/58f7318533638c9afb83e5fe039a7b6cad0aa6b8
DEXAMETHASONE	Aspen Pharma Trading Limited	UK	https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/16eb647d87ba502fa96c2eda166208217b6deb44
DEXAMETHASONE	Mylan SAS	France	http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65822036&typedoc=R&ref=R0356492.htm
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	Strides Pharma Canada Inc	Canada	https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=en&code=89758
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	Fresenius Kabi USA, llc	USA	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/084916s066lbl.pdf
HEXADROL	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	USA	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/014694s030lbl.pdf

methylprednisolone

Nom Commercial	Nom du Laboratoire	Pays de commercialisation	Lien vers le label / SmPC / PI / RCP
DEPO-MEDRONE®-40	Pfizer UK Ltd	UK	https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/fa5bd704e25c50f79706d9cae274f92da1230112
DEPO-MEDROL®-40	Pfizer holding France	France	http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64085814&typedoc=R&ref=R0341829.htm
DEPO-NISOLONE®-40	Pfizer Australia Pty Ltd	Australie	http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?collection=tga-artg&profile=record&meta_i=59388
DEPO-MEDROL®-20/40/80	Pfizer Canada ulc	Canada	https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=en&code=16275
DEPO-MEDROL®	Pharmacia and Upjohn (division of Pfizer Inc.)	USA	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/011757s085s086lbl.pdf

betamethasone phosphate

Nom Commercial	Nom du Laboratoire	Pays de commercialisation	Lien vers le label / SmPC / PI / RCP
BETNESOL 4 mg/1 ml	ALFASIGMA S.P.A.	France	http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60152607&typedoc=R&ref=R0351838.htm
CELESTENE® 4 mg/1 ml	MSD FRANCE	France	http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62243639&typedoc=R&ref=R0342950.htm
CELESTENE CHRONODOSE® 5,70 mg/ml	MSD FRANCE	France	http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68791304&typedoc=R&ref=R0342951.htm
DIPROSTENE®	MSD FRANCE	France	http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68163833&typedoc=R&ref=R0313992.htm
BETAJECT®	SANDOZ CANADA INCORPORATED	Canada	https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do
CELESTONE® SOLUSPAN®	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	USA	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/014602s062lbl.pdf

La majorité des spécialités listées ci-dessus sont injectables mais il existe également des spécialités administrées localement sous forme de bandes, ou pansements occlusifs par exemple. Une administration topique permet de palier à certains problèmes liés à l'injection notamment la douleur.

A noter que la Toxine Botulique A apparaît comme un concurrent direct des corticoïdes cités précédemment. En effet, la toxine a la capacité de diminuer l'activité des fibroblastes, conduisant à la réduction du volume et de la vascularité des cicatrices chéloïdes et à soulager la douleur et le prurit. À l'heure actuelle, son utilisation dans cette indication est au stade de recherche. C. Sohrabi [93] a étudié le repositionnement de la toxine botulique dans les chéloïdes dans leur revue de littérature publiée en 2020.

2. AUTRES MOLECULES

D'autres molécules pouvant être utilisées sont brièvement décrites ci-dessous. A noter que peu, lors de leur mise sur le marché, sont indiqués dans le traitement des chéloïdes.

La **bléomycine** est un antibiotique cytotoxique ayant des propriétés anti-tumorales, antibactériennes et antivirales. Ce médicament agit en retardant le cycle cellulaire en phase G2, dégrade l'ADN et l'ARN et conduit à l'apoptose [89].
Le **5-Fluorouracile (5-FU)** appartient à la classe chimique des pyrimidines [89]. Ce médicament est un analogue qui, grâce à une réaction enzymatique intracellulaire, est converti en sa forme active. Cette forme est notamment capable d'inhiber la synthèse de l'ADN et la prolifération cellulaire [94].
La **mitomycine C** est un agent de réticulation de l'ADN qui inhibe la synthèse de l'ADN et induit sa fragmentation à la fin de la phase G1 et au début de la phase S du cycle cellulaire ce qui inhibe la prolifération cellulaire [89].
Le **tacrolimus** est un inhibiteur de la calcineurine et de l'activation des cellules T, réduisant la prolifération des fibroblastes, leur migration et leur production de collagène induites par le TGF- β1 [89].
L'**imiquimod 5%** en crème est un agoniste des récepteurs Toll [89]. En tant que modulateur immunitaire, l'imiquimod stimule les cellules T activées, augmentant la production locale de cytokines inflammatoires (ILs, IFNs et TNF-a), ce qui modifie l'expression des gènes associés à l'apoptose et diminue la production de collagène et de glycosaminoglycanes [94].
Le **tamoxifène** est un anti-oestrogène non stéroïdien indiqué dans le traitement du cancer du sein. Ce médicament diminuerait la synthèse de collagène par les fibroblastes en diminuant la production de TGF-β comme démontré in vitro [89].

Comme vu précédemment (section I.E.2), le dysfonctionnement endothélial, l'hypoxie induite par l'inflammation et/ou la modification du comportement des fibroblastes cutanés dans l'hypertension peuvent amplifier les anomalies cellulaires des chéloïdes. Par conséquent, les médicaments antihypertenseurs tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*par exemple* le **captopril** et l'**énalapril**) et les inhibiteurs des canaux calciques (*par exemple* le **vérapamil**) sont à considérer dans le traitement des patients atteints de chéloïdes [89].

B. PROCEDURES

L'utilisation de la radiothérapie, de la cryothérapie et de la technologie laser ont aussi été étudiées dans le traitement ou la prévention des chéloïdes. Cependant, la Keloid Research Foundation (KRF) a publié plusieurs guides de pratique clinique et met en garde contre le recours à la radiothérapie, au traitement laser et à la chirurgie [95]. Les recommandations du KRF sont basées sur la balance bénéfice-risque des traitements et dans ce cas sur le risque d'aggravation d'origine iatrogène des chéloïdes.

La **cryothérapie** : Les méthodes d'administration de la cryothérapie sont variables: traitement par pulvérisations, par contact ou par sonde cryogénique à aiguille intralésionnelle. Le mécanisme suggéré pour la cryothérapie est la nécrose tissulaire induite par les lésions vasculaires [30].

La **radiothérapie** : Le mécanisme suggéré de la radiothérapie pour traiter les chéloïdes est l'anti-angiogenèse suivie d'une activité anti-fibroblastique. La suppression de l'angiogenèse diminue l'apport de cytokines inflammatoires, et l'inhibition successive de l'activité des fibroblastes entraîne une diminution de la synthèse du collagène, inhibant ainsi le développement des chéloïdes [30]. Cependant la radiothérapie comporte un risque inhérent de cancérogenèse.

Le **traitement laser** pulvérise les vaisseaux sanguins. Conséquence de cette action, les cytokines inflammatoires sont limitées dans leur capacité à atteindre les cicatrices hypertrophiques et les chéloïdes, ce qui impacte le développement de cicatrices aberrantes. Les effets secondaires possibles de la thérapie laser comprennent l'hyperpigmentation, l'hypopigmentation, la formation de cloques et un purpura postopératoire [30]. Les lasers principalement utilisés dans le traitement des chéloïdes sont le 585-nm pulsed dye laser (PDL) et le 1064-nm Nd:YAG laser [30].

C. DISPOSITIFS MEDICAUX

Un autre type de traitement des chéloïdes est l'utilisation de dispositifs de pression. La pression appliquée au niveau d'une chéloïde compresse les vaisseaux sanguins ce qui provoque l'apoptose des cellules chéloïdiennes [30]. En fonction de la localisation et l'étendue des chéloïdes, plusieurs dispositifs existent.

On retrouve notamment les **clips d'oreilles** pour traiter les patients atteints de chéloïdes auriculaires souvent développés suite à des piercing. Cependant, DJ. Kadouch [96] met en garde sur l'efficacité de la plupart des appareils de pression développés pour le traitement des chéloïdes auriculaires. En effet, cette efficacité est limitée par le contrôle insuffisant de la pression appliquée.

Pour des chéloïdes étendues ou cicatrices hypertrophiques présentes au niveau du tronc, des mains, etc… les **vêtements compressifs** médicaux peuvent être utilisés. Quelques exemples de laboratoires spécialisés:

- MEDICAL Z® (https://www.medicalz.com/en).
- JOBSKIN® (https://www.jobskin.co.uk/pressure-therapy)

En prévention de l'apparition de cicatrices pathologiques ou d'une récurrence après excision de la chéloïde, l'utilisation de silicone est recommandée. La **feuille de silicone** est un pansement souple, flexible, auto-adhésif et semi-occlusif composé de polymères de polydiméthylsiloxone qui se moule facilement aux contours du corps (*par exemple* Medipatch Gel Z®). Des études ont montré que les feuilles de silicone n'altèrent pas de manière significative la pression mécanique, la température ou la tension d'oxygène au niveau de la plaie. Au contraire, ces pansements créent un environnement hydraté et occlusif qui nuit à la cicatrisation pathologique [94]. Le **gel de silicone** est tout aussi efficace et plus facile d'application notamment dans les plis, au niveau des articulations, et sur le visage.

D. CHIRURGIE – EXCISION DES CHELOÏDES / PREVENTION

Les chirurgiens plasticiens jouent un rôle important dans la prévention et le traitement de cicatrices inesthétiques suite à des opérations, des traumatismes, des brûlures ou des infections [97]. Les techniques chirurgicales atraumatiques et le choix du matériel de suture adéquat créent un environnement favorable à la cicatrisation. Les plaies doivent être fermées sous une tension minimale ce qui réduit l'inflammation en diminuant la mécanotransduction [30]. Une épithélialisation de la plaie retardée au-delà de 10-14 jours augmente le risque de cicatrices hypertrophiques [94]. L'excision chirurgicale est un traitement traditionnel des cicatrices hypertrophiques et des chéloïdes. La phase de remodelage de la cicatrisation classique peut durer plus d'un an; par conséquent, l'excision des cicatrices hypertrophiques ou des chéloïdes doit être envisagée après au moins un an de traitement primaire de la plaie [30].

E. STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En l'absence de consensus, la plupart des patients atteints de chéloïdes sont traités selon les pratiques courantes de leur dermatologiste, chirurgien plasticien, etc.... Le praticien dispose certes d'un arsenal thérapeutique pour prévenir et/ou traiter la survenue des chéloides chez les patients mais il doit aussi évaluer le bénéfice-risque de chacun des traitements présentés ci-dessus. C'est-à-dire qu'il doit tenir compte des effets indésirables, de la récurrence, de l'efficacité de chaque traitement mais aussi des préférences des patients.

Une approche mettant le patient au centre de la stratégie thérapeutique consiste tout d'abord en une discussion médecin-patient pour fixer des objectifs et des attentes réalistes en termes de résultats. Ainsi, les attentes d'un patient à l'autre peuvent varier en fonction de l'âge du patient, de l'emplacement et de la taille de la chéloïde ainsi que des symptômes. La Keloid Research Foundation (KRF) donne l'exemple suivant : « Un patient jeune ayant une petite chéloïde faciale souhaitera très probablement la voir disparaître totalement ; en revanche, un patient âgé ayant une chéloïde post-sternotomie souhaitera d'avantage contrôler ses symptômes » [95].

Du point de vue du clinicien, les stratégies de traitements sont guidées par l'apparence et la localisation des chéloïdes, et leur stade de développement (prévention, chéloïde jeune / active, chéloïde n'évoluant plus).

Une fois que les objectifs du traitement sont établis, les patients doivent être informés des options de traitement, de leurs modalités et de leurs effets secondaires potentiels. S. Monstrey [97] a travaillé sur la prise en charge des patients ayant des cicatrices chéloïdes et a établi un guide général (voir Tableau 8).

Chéloïde naissante / post-excision	Chéloïde 4 semaines – 6 mois	Chéloïde > 12 mois
• Eviter l'exposition solaire • Silicone / Compression • Humidifier	Combinaisons de traitements • Silicone / Compression + • Corticostéroïdes / 5-FU / bléomycine / vérapamil	En cas d'échec : • Excision chirurgicale + • Corticostéroïdes / Radiothérapie / Cryothérapie

Tableau 8 - Prise en charge des patients atteints de cicatrices chéloïdiennes [97]

Des données concernant l'utilisation des traitements principaux utilisés dans le traitement des patients atteints de chéloïdes aux Etats-Unis sont également disponibles dans S.A. Davis [98].

Au Japon, les corticoïdes appliqués localement sous forme de pansement / bandage sont indiqués en première intention pour le traitement des chéloïdes / HS dans le protocole 2020 de la Nippon Medical School (NMS) [99]. La plupart des patients pédiatriques et âgés peuvent être traités de cette manière, car leur peau est beaucoup plus fine et absorbe facilement les corticostéroïdes. Cependant, les chéloïdes épaisses sont difficiles à traiter par pansement / bandage seul et nécessitent l'ajout d'injections de corticostéroïdes. Le pansement sert également à prévenir les récurrences de chéloïdes / HS après l'excision [99].

F. CONCLUSION

Malgré la multitude d'options disponibles, il n'existe pas de traitement universellement accepté pour les chéloïdes [100]. En effet, les effets indésirables sont généralement non négligeables par rapport à l'efficacité de ces traitements. De plus, un traitement contraignant qui ne répond pas aux objectifs et ne présente pas de résultats satisfaisants, entraîne un impact psychologique et financier sur les patients [101].

La notion d'attente en termes de résultats peut être implémentée dans les essais cliniques au-delà d'une simple satisfaction. En effet, compte tenu des effets secondaires non négligeables des traitements actuellement disponibles, la préférence des patients entre deux traitements dans un essai clinique serait intéressante à évaluer. Il en résulterait une information de la perception bénéfice-risque des traitements du point de vue des patients. De plus, les résultats de satisfaction seraient différents en fonction des attentes initiales des patients. Un patient ayant des attentes élevées d'un traitement aurait plus de risque d'être frustré contrairement à un patient aux attentes moins élevées. Par conséquent, la satisfaction, lorsqu'elle est évaluée, devrait être rapportée aux objectifs personnels de départ.

Pour aller plus loin, C. Huang [89] et H.J. Lee [30] ont dressé une liste de thérapies émergentes toujours en phase de recherche et développement (par exemple : trichostatine A, thérapies géniques, etc…).

III. L'ETUDE DES CHELOÏDES DANS LES ESSAIS CLINIQUES

La cicatrice chéloïde est une lésion cutanée qui s'étend au-delà de la marge de la plaie d'origine causant des symptômes comme la douleur, le prurit et l'hyperesthésie (ou la sensitivité accrue aux stimuli). Ces tumeurs disgracieuses qui ne régressent pas avec le temps et réapparaissent systématiquement après excision, sont le plus souvent un souci cosmétique qu'un danger pour la santé du patient. Elles peuvent cependant avoir un impact significatif sur la qualité de vie des individus atteints [40].

Une grande partie de notre compréhension actuelle de la maladie chéloïdienne est basée sur des cas cliniques [1]. L'absence de modèle animal accroit la difficulté d'étudier l'efficacité et l'innocuité des thérapies innovantes ou bien de nouvelles associations et schémas thérapeutiques [78,64]. Aussi, on peut observer une absence de standardisation dans la conception des études cliniques et peu de recommandations à ce sujet.

A. ESSAIS CLINIQUES & CRITERES D'EVALUATION : RAPPELS

Les traitements en cours de développement doivent répondre au besoin clinique d'une population (diminuer la mortalité, diminuer l'impact de la maladie sur la qualité de vie et/ou limiter les effets indésirables).

L'objectif d'un essai clinique est de répondre à une ou plusieurs questions concernant le traitement étudié. Si l'objectif d'un essai est atteint alors l'essai clinique est un succès. Pour mesurer le succès, le chercheur dispose d'outils : les critères d'évaluation (*endpoints* ou *outcomes*). Ces *endpoints* sont définis au moment de la conception de l'étude (dans le protocole d'étude) et peuvent être de plusieurs natures :

- Mesure directe sur le patient (par exemple l'évaluation de la douleur par un questionnaire et du volume des chéloïdes par un appareil de mesure).
- Evènements (récurrence et occurrence, par exemple « La récurrence est définie comme toute papule ou nodule d'induration s'étendant au-delà des limites d'une ligne de cicatrisation d'une lésion préalablement excisée »).
- Intervalles de temps (temps de progression).
- Statistique récapitulative (pourcentage de patients répondants au traitement (ayant atteint un objectif), par exemple « au moins 75% de patients ayant une amélioration de l'aspect de leur chéloïde > 50% »).

- Critères composite (*composite endpoints*) (survie sans progression (*Progression free survival*) qui est la durée jusqu'au critère composite décès ou progression de la maladie nécessitant un traitement).

Les *endpoints* sont ensuite ordonnés en fonction de leur priorité et de leur importance. En effet, un critère principal (*primary endpoint*) devrait être la variable qui fournit les preuves les plus pertinentes et les plus convaincantes sur le plan clinique pour soutenir l'objectif premier de l'essai clinique. Ce *primary endpoint* est la mesure clé et déterminante du succès de l'essai. Il peut être quelques fois accompagné d'un critère principal conjoint (*co-primary endpoint*). Pour le succès global de l'essai, tous les *co-primary endpoints* doivent être un succès. Ces *endpoints* sont discutés avec et approuvés par les autorités de santé et spécifiés dans le plan d'analyse statistique (Statistic Analysis plan - SAP). Les critères secondaires (*secondary endpoints*) enrichissent la connaissance sur la pathologie et le traitement, et permettent de définir des sous-groupes pour cibler le traitement. Ils permettent par la suite d'appuyer les demandes de remboursement. Les *endpoints* exploratoires sont destinés à une utilisation interne par le sponsor et pourront être utilisés pour de futurs essais. Ces *endpoints* enrichissent également la connaissance scientifique.

L'objectif de cette troisième partie est de lister les différents instruments de mesures à disposition des chercheurs pour mesurer l'efficacité d'un produit à destination de patients atteints de chéloïdes dans des essais cliniques de phases II, III ou IV.

1. CRITERES CLINIQUES : CLINICAL OUTCOME ASSESSMENT

Comme définit par la FDA, un *Clinical Outcome Assessment* (COA) désigne toute évaluation subjective soumise à l'interprétation et au compte rendu d'un patient, d'un clinicien ou d'un observateur. La publication d'une guideline sur l'utilisation des résultats (ou données) rapportés par le patient (*Patient-reported outcome* (PRO)) par la FDA en 2009 a entrainé une nette évolution dans le choix des *endpoints* et une augmentation de l'utilisation des PRO (et plus largement des COA) dans les essais cliniques plus centrés sur le patient [103,104].

Il existe différents types de mesures subjectives, définies par la FDA:

- ***Patient-reported outcome* (PRO):** Mesure basée sur une information rapportée directement par le patient concernant son état de santé sans modification ou

interprétation de la réponse du patient par un clinicien ou toute autre personne. Les symptômes ou autres concepts inobservables connus uniquement du patient ne peuvent être mesurés que par des PRO.

- ***Observer-reported outcome*** **(ObsRO):** Mesure basée sur un rapport de signes, d'événements ou de comportements observables liés à l'état de santé d'un patient par une personne autre que le patient ou un professionnel de la santé. Généralement, les ObsRO sont rapportés par un parent, un soignant ou une personne qui observe le patient dans la vie quotidienne et sont particulièrement utiles pour les patients qui ne peuvent pas faire leur propre rapport (par exemple, les nourrissons ou les personnes souffrant de troubles cognitifs). Une mesure ObsRO n'inclut pas de jugement ou d'interprétation médicale.
- ***Clinician-reported outcome*** **(ClinRO):** Mesure basée sur une évaluation provenant d'un professionnel de santé qualifié après observation de l'état de santé d'un patient. La plupart des mesures ClinRO impliquent un jugement clinique ou une interprétation des signes, comportements ou autres manifestations observables liés à une maladie ou à un état. Les mesures ClinRO ne peuvent pas évaluer directement des symptômes qui ne sont connus que du patient.
- ***Performance outcome*** **(PerfO):** Un PerfO est une mesure basée sur une ou plusieurs tâches standardisées effectuées par un patient selon des instructions qui sont administrées et évaluées par une personne ayant reçu une formation appropriée ou qui sont effectuées de manière indépendante. Il s'agit notamment de mesures de la vitesse de marche et de tests cognitifs.

Un COA peut se présenter sous la forme d'un instrument allant de plusieurs items (questionnaires) à une simple échelle mesurant l'impact de la maladie / l'efficacité d'une intervention médicale sur un ou plusieurs **concepts** (*par exemple,* des symptômes, la qualité de vie, etc…) ou bien sous une autre forme que celle d'un instrument / échelle (*par exemple*, journal, etc…).

Les résultats d'essais cliniques obtenus grâce à des instruments peuvent être utilisés afin d'appuyer une assertion (ou *claim)* dans le label d'un produit s'il a été démontré que l'instrument permet de mesurer le concept ciblé.

Les concepts mesurés par les instruments PRO se réfèrent aux symptômes, aux signes ou à un aspect du fonctionnement et de la qualité de vie d'un patient directement lié à l'état de la

maladie. Les instruments PRO peuvent appuyer des *claim* auprès des agences réglementaires de santé et peuvent aussi avoir un impact sur le niveau de remboursement d'un médicament.

2. BIOMARQUEURS

La FDA et le *National Institutes of Health* (NIH) ont développé en 2016 (mis à jour en novembre 2020) un document intitulé BEST (*Biomarkers, EndpointS, and other Tools*). Ce document clarifie la terminologie et les utilisations des biomarqueurs afin d'harmoniser l'utilisation des termes et concepts des biomarqueurs [105].

Chaque organe, tissu, ou type cellulaire possèdent des propriétés caractéristiques. Un biomarqueur est une caractéristique identifiée et définie. L'étude ou la mesure de ces biomarqueurs peuvent renseigner sur les processus biologiques normaux ou pathogènes ainsi que sur des réponses biologiques à une exposition ou à une intervention, y compris les interventions thérapeutiques. Contrairement aux COA, les biomarqueurs sont des mesures objectives, ainsi les caractéristiques moléculaires, histologiques, radiographiques ou physiologiques sont des types de biomarqueurs. Les biomarqueurs peuvent être utilisés pour évaluer une susceptibilité (facteurs de risque), orienter ou confirmer un diagnostic, surveiller l'état d'un patient, permettre un pronostic et être prédictif, suivre une réponse biologique suite à une exposition (pharmacodynamie), et enfin veiller à la sécurité dans le cadre d'une intervention par exemple thérapeutique.

Comme vu précédemment, l'objectif d'un essai clinique est de montrer un bénéfice clinique. Le plus haut niveau de preuve est apporté par une mesure directe du critère clinique. Cependant, le temps et les ressources nécessaires pour ces évaluations sont souvent considérables. L'utilisation d'un critère de substitution (*surrogate endpoint*) permet d'obtenir plus rapidement ou facilement la preuve d'un bénéfice clinique.
Pour qu'un biomarqueur soit considéré comme un *surrogate endpoint* validé dans un contexte clinique spécifique, il doit être prouvé qu'un effet sur le biomarqueur permet de prédire de manière fiable l'efficacité clinique d'un traitement. La corrélation entre un biomarqueur et le critère d'évaluation du bénéfice clinique chez les individus est donc nécessaire. Il existe cependant des cas où le biomarqueur se trouve être la maladie elle-même. Dans de telles circonstances, le *surrogate endpoint* peut être considéré comme un critère validé.

B. ENDPOINTS - INSTRUMENTS DE MESURE UTILISES

L'objectif ici est d'identifier les instruments (COA et appareils de mesure) utilisés dans les études cliniques incluant des patients atteints de chéloïdes. Ces informations peuvent être retrouvées grâce à une revue de la littérature des études quantitatives. Dans le cadre de cette thèse, j'ai choisi de faire une revue complète des études cliniques publiées ou enregistrées dans des registres d'essais cliniques en ligne afin de répondre à la question suivante: quels sont les critères d'évaluation utilisés dans les études cliniques pour mesurer l'éfficacité d'un traitement sur les cicatrices chéloïdes ? Le second aspect de ma recherche consiste à décrire les instruments les plus pertinents, d'étudier leur développement, leur validation et de les comparer.

1. IDENTIFICATION – METHODE

Pour cette revue des études quantitatives, j'ai utilisé le modèle de recherche PICOS (ou PICO) qui est un outil (similaire au SPIDER utilisé dans la recherche qualitative) permettant de structurer la question pour faciliter une recherche ciblée [84].
Modèle PICOS:

- P –Population: patients atteints de chéloïdes
- I – Intervention : tout type d'intervention
- C – Comparator (comparateur): tout type de comparateur
- O – Outcome(s) (résultats): COA et appareils de mesure évaluant tout type de concepts
- S – Study type (type d'étude): études interventionnelles et observationnelles

a) Revue des études cliniques publiées

La revue des études publiées a été conduite afin d'identifier les instruments (COA et appareils de mesure) développés (nouvellement ou non) ainsi que de capturer leur utilisation dans les essais cliniques.

En tenant compte du format PICOS ci-dessus, la recherche a été effectuée dans les bases de données biomédicales Embase et Medline (via OVID http://ovidsp.ovid.com/) en utilisant l'algorithme suivant:

1. Termes pour la pathologie: exp Keloid disease [Thesaurus Term] OR (keloid* or cheloid* or kelotomy).ab,ti.

2. Termes pour les questionnaires : Surveys and questionnaires [Thesaurus Term] OR exp Patient Reported Outcome Measures [Thesaurus Term] OR exp Outcome assessment [Thesaurus Term] OR exp patient outcome assessment [Thesaurus Term] OR exp Self Report OR exp Rating Scale OR (questionnaire* OR scale* or instrument* OR inventory OR index OR patient report* OR patient-report* OR Clinician report* OR ClinRO OR Performance report* OR PerfO OR Survey OR Self Report* OR self-administ* OR self-report* OR tool*).ab,ti.
3. #1 AND #2 AND Limits Abstracts, English language

Exp – recherche dans le thesaurus des 2 bases biomédicales (Mesh Tree et EmTree)
* Troncature illimitée – tout mot commençant par ce terme sera inclu
.ab,ti. – recherche dans le titre et le résumé

Le processus de sélection des articles s'est effectué en trois étapes comme pour la recherche des études qualitatives, section I.G.1. Tout d'abord, le titre et le résumé des références retrouvées grâce à l'algorithme ci-dessus ont été revus selon des critères de sélection PICOS (ou PICO) [84]. Ces critères sont définis dans le Tableau 9:

Types de critères	Critères d'inclusion	Critères d'Exclusion
P – Population	Références incluant les patients atteints de chéloïdes de tous types	Références impliquant uniquement des patients atteints de cicatrices hypertrophiques
I – Intervention	Tout type d'intervention	Aucun critère d'exclusion
C – Comparator (comparateur)	Tout type de comparateur	Aucun critère d'exclusion
O – Outcome(s) (résultats)	COA et appareils de mesure évaluant tous les concepts	Aucun critère d'exclusion
S – Study type (type d'étude)	Etudes interventionnelles et observationnelles	Etudes de cas

Tableau 9 - Critères d'inclusion et d'exclusion de la recherche d'études quantitatives publiées

A l'issue de cette première sélection, les articles des références retenues ont été revus en utilisant les mêmes critères de sélection. Enfin, les informations des articles retenus ont été extraites.

b) Revue des études cliniques enregistrées

La revue des études cliniques enregistrées permettent d'identifier les instruments (COA et appareils de mesure) utilisés récemment dans les études cliniques ou qui le seront (pour les études enregistrés mais non encore commencées).

En tenant compte du format PICOS ci-dessus, la recherche a été effectuée dans le registre d'essais cliniques en ligne géré par l'United States National Library of Medicine au nom des NIH, Clinicaltrials.gov (CT.gov) https://www.clinicaltrials.gov) en utilisant l'algorithme de recherche suivant:

- Pathologie: keloid OR cheloid
- Statut de recrutement: en cours de recrutement; pas encore de recrutement; actif, pas de recrutement; terminé; recrutement sur invitation; suspendu; statut inconnu
- Phases: 2, 3, 4, non applicable
- Première mise en ligne: 01/01/2015 – De nos jours (11/03/2020)

Les critères de sélection appliqués aux études cliniques enregistrées sont les mêmes que ceux utilisés dans le cas des études cliniques publiées.

2. IDENTIFICATION - RESULTATS

Les résultats de recherche dans les bases de données biomédicales (Embase / Medline) et le registre (CT.gov) ont été exportés dans un fichier Excel. La sélection ainsi que l'extraction des COA et des appareils de mesure utilisés dans les études ont été réalisées manuellement. Les schémas PRISMA en Annexe 5 et Annexe 6 décrivent plus précisément les résultats obtenus à l'issu des différentes étapes de sélection. Ils indiquent le nombre de documents identifiés, inclus et exclus, ainsi que les raisons des exclusions.

La recherche d'études publiées, effectuée dans les bases de données Embase et Medline et menée le 13 juillet 2020, a retrouvé 919 références. Les doublons ainsi que les résumés de conférences antérieures à 2018 ont été éliminés. En effet, il est présumé que les conférences les plus intéressantes ont conduit à la publication d'un article les années suivantes. Les 809 références restantes ont été passées en revue sur la base du titre et du résumé et des critères PICOS ci-dessus (577 ont été exclues). Après revue des articles, 215 références publiées entre 1995 et 2020 ont été sélectionnées pour inclusion dans cette revue de littérature.

La recherche d'études enregistrées dans la base de donnés CT.gov, menée le 3 novembre 2020, a retrouvé 26 études. Après revue des études selon les critères PICOS, 23 études enregistrées ont été sélectionnées pour cette revue de littérature. Parmi ces 23 études, près de la moitié n'ont pas de phase définie, cinq études sont en phase 4, quatre sont en phase 2, deux en phase 1/2 et une étude est en phase 3. Cinq études ont été enregistrées par l'industrie et 21 études par d'autres sponsors (par exemple des centres médicaux universitaires). Ces études sont principalement menées chez les adultes (adultes uniquement, n=21; adultes + population pédiatrique, n=2), voir Figure 10.

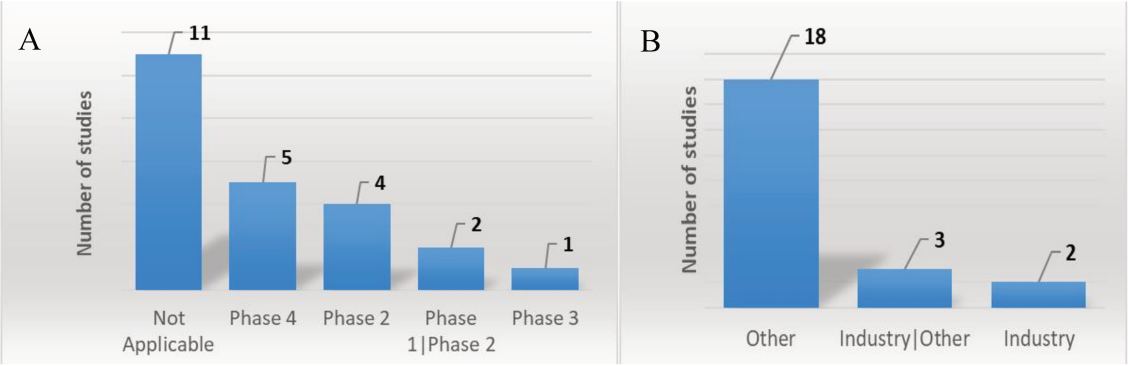


Figure 10 – Résultats statistiques de la recherche d'études cliniques enregistrées sous CT.gov (n=23). A) Distribution par phases. B) Distribution par Sponsors

Les résultats présentés ci-après concernent les instruments de mesures d'intérêts les plus rapportés dans la revue de littérature (études cliniques publiées ou enregistrées) ainsi que les instruments nouvellement développés. La liste complète des instruments retrouvés est disponible en Annexe 7.

a) Mesures Subjectives: Clinical Outcome Assessment (COA)

Parmi les 215 références identifiées par la recherche dans les bases de données biomédicales Embase et Medline, 152 questionnaires / échelles différents ont été identifiés. Cent deux questionnaires sont des PRO, 47 des ClinRO, quatre des mesures composites (ClinRO & PRO) et un ObsRO [106].

Les concepts évalués dans les études à l'aide de ces questionnaires sont principalement les signes (*par exemple* taille), les symptômes (*par exemple* douleur, prurit), l'apparence, la qualité de vie ainsi que la satisfaction avec le traitement utilisé.

Tous les instruments retrouvés ne peuvent être mentionnés dans la thèse du fait de leur nombre élevé. Le Tableau 10 liste les questionnaires d'intérêt qui ont une occurrence élevée dans Embase / Medline ou les instruments nouvellement développés / validés dans cette pathologie (classés par type de COA). La liste complète est disponible dans les fichiers Excel en Annexe 7.

Les instruments de référence les plus utilisés dans les études publiées sont un ClinRO, la *Vancouver Scar Scale* (VSS), ainsi qu'un instrument composite 'PRO & ObsRO', la *Patient and Observer Scar Assessment Scale* (POSAS). Leur très large utilisation permet aux chercheurs de comparer les résultats d'efficacité des traitements entre les études. D'autres échelles moins représentées (occurrence 1 à 2) sont soit des instruments utilisés dans une étude précise, soit des instruments nouvellement développés ou nouvellement validés chez les patients atteints de chéloïdes. Ces instruments ne sont pas à négliger car ils peuvent être utilisés pour mesurer des concepts ayant été identifiés comme importants du point de vue du patient et non couverts par les instruments de référence (VSS et POSAS). L'utilisation de ces nouveaux instruments comme *exploratory endpoints* permet d'apporter de nouvelles connaissances scientifiques et également de distinguer un produit par rapport à un autre auprès des autorités de santé et des payeurs.
Des instruments génériques mesurant la qualité de vie ont également été retrouvés (*par exemple* SF-36, EQ-5D). Ces questionnaires sont très largement utilisés dans les études cliniques et dans un grand nombre de pathologies.
Des échelles très variées mesurant spécifiquement la douleur ou le prurit ont également été identifiées. Ces échelles sont pour la plupart des échelles visuelles analogiques (Visual Analog Scale / VAS), des échelles d'évaluation numérique (Numerical rating Scale / NRS), et des échelles de type Likert à plusieurs choix de réponse (voir Tableau 11).

Ces résultats sont en concordance avec deux revues de la littérature, l'une conduite en 2019 afin d'identifier les PRO utilisés dans le domaine des chéloïdes [107] et l'autre conduite en 2016 dans le domaine plus large des cicatrices [108]. Cette nouvelle recherche permet d'identifier tous les types de COA (PRO, ObsRO, ClinRO et PerfO) et d'inclure les appareils de mesure utilisés dans le domaine des chéloïdes.

Type d'instrument COA > Nom de l'instrument	Fréquence Embase / Medline
PRO	**187**
Visual Analog Scale (VAS) - Pain	14
Dermatology Life Quality Index (DLQI)	11
Visual Analog Scale (VAS) - Pruritus	9
SF-36	6
Skindex-29	6
3-point Likert type scale - Pruritus	4
Visual Analog Scale (VAS) - Intralesional injection pain	3
Bock Questionnaire	3
Visual Analog Scale (VAS) - Scar appearance	3
EQ-5D-5L	3
3-point Likert type scale - Pain	3
Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS)	2
Glasgow Benefit Inventory (GBI)	2
Patient Scar Assessment Questionnaire (PSAQ)	2
Patient-Reported Impact of Scars Measure (PRISM)	2
QualiFibro	2
Body Dysmorphic Symptoms Scale (BDSS)	1
Head-and-neck keloid quality of life (QOL) questionnaire	1
Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES)	1
[…]	**[…]**
ClinRO	**159**
Vancouver Scar Scale (VSS)	73
Japan Scar Workshop (JSW) Scar Scale (JSS)	10
Manchester Scar Scale (MSS)	7
modified Vancouver Scar Scale (mVSS)	5
Visual Analog Scale (VAS) - Scar appearance	4
Physician Global Assessment (PGA)	3
Stony Brook Scar Evaluation Scale (SBSES)	2
[…]	**[…]**
Composite: ClinRO & PRO	**52**
Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS)	47
Kyoto Scar Assessment Scale	3
Scar Cosmesis Assessment and Rating (SCAR) scale	1
[…]	**[…]**

Tableau 10 - Liste non exhaustive des principaux COA utilisés dans les études cliniques publiées étudiant les chéloïdes, présentés par type de COA et ordre de fréquence dans Embase / Medline.

Concept > Nom de l'instrument	Fréquence Embase / Medline
Pain	**39**
Visual Analog Scale (VAS) - Pain	14
4-point Likert-type scale - pain	4
3-point Likert type scale - Pain	3
Numerical Rating Scales (NRS) - Pain	3
Numeric Pain Rating Scale (NPRS) - Pain	1
Verbal Descriptor Scale (VDS) - Pain	1
Roles and Maudsley	1
Douleur Neuropathique 4 Questions (DN4)	1
Verbal Rating Scale (VRS) - Pain	1
Neuropatic Pain Symptom Inventory (NPSI)	1
10-point scale - Pain	1
Nirschl pain phase scale	1
Visual Analog Scale (VAS) - Treatment related Pain	3
Visual Analog Scale (VAS) - Intralesional injection pain	3
Numeric Pain Rating Scale (NPRS) - Treatment related Pain	1
Pruritus	**27**
Visual Analog Scale (VAS) - Pruritus	9
4 point Likert type scale - Pruritus	5
3-point Likert type scale - Pruritus	4
Numerical Rating Scales (NRS) - Pruritus	2
10-point scale - Pruritus	1
Name of measurement tool not mentioned	1
Verbal Rating Scale (VRS) - Pruritus	1
Burn itch Q	1
Visual Numerical Scale (VAS) - Pruritus	1
Jun Wu Scale (JW scale)	1
Modified 5-D itch scale	1
Pruritus and Pain	**2**
Burns outcome questionnaire for children	1
Scott-Huskinson scale	1

Tableau 11 - Liste exhaustive des échelles mesurant spécifiquement la douleur et/ou le prurit dans les études publiées étudiant les chéloïdes, présentées par ordre de fréquence dans Embase / Medline.

Dans cette pathologie, certains instruments ClinRO peuvent être administrés pour évaluer les cicatrices lors d'un examen clinique, ou à partir d'une photographie ou lors d'un examen histologique.

Concernant les échelles et questionnaires utilisés plus récemment dans la recherche clinique, le Tableau 12 liste l'ensemble des instruments retrouvés par la recherche effectuée sous CT.gov. Vingt questionnaires / échelles différentes ont été identifiés parmi les 23 études sélectionnées : 14 PRO, cinq ClinRO et un composite (ClinRO & PRO).

Type d'instrument COA > Nom de l'instrument	**Fréquence CT.gov**
PRO	**19**
Visual Analog Scale (VAS) - Pain	4
Numerical Rating Scale (NRS) - Treatment Pain	2
Visual Analog Scale (VAS) - Patient Satisfaction	1
Patient satisfaction quartile scale	1
5 points Likert-type scale - Impact of skin problems on the quality of life	1
3 points Likert-type scale - Pain	1
5-point Likert scale - Satisfaction	1
Patient Global Assessment scale	1
6 points Likert-type scale - Skin related complaints	1
3 points Likert-type scale - Pruritus	1
Visual Analog Scale (VAS) - Aesthetic scar outcome	1
7 points Likert-type scale - Skin related complaints	1
Visual Analog Scale (VAS) - Treatment Pain	1
Dermatology Life Quality Index (DLQI)	1
Name of Measurement Tool not mentioned	2
ClinRO	**12**
Vancouver Scar Scale (VSS)	7
Name of Measurement Tool not mentioned	2
Visual Analog Scale (VAS) - Scar assessment	1
Dermatologist's assessment	1
Physician evaluation quartile score	1
Composite: ClinRO & PRO	**12**
Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS)	12

Tableau 12 – Liste exhaustive des instruments de mesures subjectives utilisés dans les études cliniques enregistrées sur CT.gov étudiant les chéloïdes, présentés par ordre de fréquence dans le registre

On peut constater que parmi les PRO, un seul questionnaire est utilisé, le Dermatology Life Quality Index (DLQI) (il s'agit du PRO avec l'occurrence la plus élévée dans la recherche Embase / Medline, après la VAS- Pain). La douleur, le prurit et la satisfaction sont les

principaux concepts mesurés par des échelles. On retrouve les deux instruments standards que sont la VSS et la POSAS (occurrence POSAS > VSS).

A noter que les informations retrouvées dans la base de données CT.gov sont renseignées par les sponsors des études. Cela implique que les sponsors sont libres de mentionner tout ou partie des COA utilisés dans l'étude.

b) Appareils de mesure

Parmi les 215 références identifiées par la recherche dans Medline / Embase, 64 appareils de mesure ont été identifiés, voir Tableau 13.

Les dimensions (longueur, largeur, épaisseur, hauteur, aplatissement, volume et surface) peuvent être évalués par divers instruments (principalement par un pied à coulisse / ruban à mesurer et ultrasons) ainsi que les propriétés biomécaniques telles que la souplesse, l'élasticité et la dureté de la cicatrice. D'autres mesures comme la pigmentation et la couleur de la cicatrice peuvent être examinées renseignant sur sa vascularisation. Enfin, l'hydratation de la peau peut aussi être étudiée.

Concept > Nom de l'appareil de mesure	**Fréquence Embase / Medline**
Device: Scar dimensions	**72**
Caliper	15
Ultrasonography	12
(3D) imaging system	6
Mold of the scar	5
Optical profilometry	4
Skin fold caliper	2
Colour Doppler ultrasonography (CDU)	2
High-resolution 3D scanner	2
Ruler	2
3D optical profiling	1
Phaseshift rapid in-vivo measuring of human skin (PRIMOS)	1
[…]	**[…]**
Device: Biomechanical properties	
Cutometer	4
Durometer	4
Tonometer	3
shear wave elastography (SWE)	3

SkinFibrometer	2
[…]	**[…]**
Device: color meters	**22**
Colorimeter	5
Spectrophotometric intracutaneous	3
DermaSpectrometer	3
SkinGlossmeter	2
[…]	**[…]**
Device: Moisture meters	
Dermalab - transepidermal water loss (TEWL)	2
[…]	**[…]**

Tableau 13 – Liste non exhaustive des principaux appareils de mesure utilisés dans les études cliniques publiées étudiant les chéloïdes, présentés par ordre de fréquence dans Embase / Medline.

Concernant les appareils de mesure utilisés plus récemment dans la recherche clinique, le Tableau 14 liste l'ensemble des instruments retrouvés par la recherche effectuée sous CT.gov. Treize appareils de mesure différents ont été identifiés parmi les 23 études sélectionnées.

….

Concept > Nom de l'appareil de mesure	**Fréquence CT.gov**
Device: Scar dimension	10
Nom de l'appareil de mesure non renseigné	3
Ultrasonography	2
3D-camera	2
Caliper	1
3D imaging	1
Antera 3D	1
Device : Others	8
handheld diffuse reflectance probe	2
Leica Qwin 500 Image Analyzer	1
ElastiMeter	1
SkinFibroMeter	1
3D imaging	1
Laser Speckle Contrast Imaging	1
digital imaging	1

Tableau 14 – Liste exhaustive des principaux appareils de mesure utilisés dans les études cliniques enregistrées sur CT.gov étudiant les chéloïdes, présentés par ordre de fréquence dans le registre

Une mesure objective de la cicatrice est importante pour évaluer les résultats du traitement. Toutefois, il n'existe pas à ce jour d'appareil de mesure standard [109].

3. DESCRIPTION DES QUESTIONNAIRES D'INTERETS

Une sélection de 15 COA potentiellement validés a été réalisée parmi les plus utilisés ou ceux mesurant des concepts intéressants par rapport aux thèmes et concepts retrouvés dans la recherche qualitative. Aucune VAS ou NRS n'a été sélectionnée. En effet, les VAS sont simples et rapides à compléter, certaines peuvent être validées mais il est important de noter que la question posée n'est pas standardisée entre les études. Concernant les VAS spécifiquement, la pratique montre qu'elles sont malheureusement très souvent mal complétées.

Les instruments sont décrits par ordre d'importance (fréquence d'utilisation). Pour chaque instrument, le type de COA (PRO, ClinRO, ObsRO, PerfO) est spécifié.

a) Présentation générale

Vancouver Scar Scale (VSS) - ClinRO

La VSS comporte 4 items et a été initialement développée en 1990 afin d'évaluer les cicatrices à la suite de brûlures [110]. La VSS a été très largement utilisée ensuite pour évaluer les cicatrices pathologiques comme les cicatrices hypertrophiques et les chéloïdes. Les items permettent aux cliniciens d'évaluer la vascularisation, la pigmentation, la souplesse et la hauteur de la cicatrice. L'échelle modifiée mVSS comporte un item supplémentaire évaluant les symptômes. Chaque item est évalué par un clinicien sur des échelles de type Likert de 3, 4 ou 6 points. Un score allant de 0 à 13 (ou 0 à 15 suivant la version) est obtenu, le score le plus élevé indiquant une cicatrice sévère.

Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) – Composite: PRO & ClinRO

La POSAS est composé de 12 items et a été développée en 2004 afin d'évaluer les cicatrices à la suite de brûlures. Elle se compose d'une part de l'OSAS, complétée par le clinicien, et de la PSAS, complétée par le patient [111]. Les signes évalués par le clinicien comprennent 6 items évaluant la vascularité, la pigmentation, la hauteur, le relief, la souplesse et la surface de la cicatrice, tandis que la partie destinée aux patients évalue leur perception de la douleur, des

démangeaisons, de la couleur, de la fermeté, de la hauteur et de la forme / régularité de leur cicatrice. Chaque item est évalué sur une échelle numérique allant de 1 à 10. Le score par domaine (OSAS / PSAS) ou total est obtenu en additionnant les différents items, un score minimum de 12 indique une peau normale et un score maximal de 120 indique une cicatrice sévère. Une différence de 6 points sur le total est considéré comme la différence minimale importante (MID) qui montre le plus petit changement de score qu'un patient identifierait comme important [112]. L.J. Draaijers [111] a constaté une moindre variabilité et une plus grande fiabilité de la POSAS comparé à la VSS. En 2005, une version modifiée (modified POSAS) a été introduite pour fournir une évaluation subjective supplémentaire de l'impact de la cicatrice sur les activités de la vie quotidienne [113].

Japan Scar Workshop (JSW) Scar Scale (JSS) - ClinRO

La JSS est un outil servant à la fois de classification et d'évaluation développé en 2011 pour les cicatrices pathologies hypertrophiques et chéloïdes [114]. L'outil de classification permet d'orienter le praticien vers l'utilisation d'un traitement tandis que l'outil d'évaluation permet d'apprécier les résultats du traitement utilisé. La classification est composée de 12 items divisés en 2 domaines : les items relatifs aux facteurs de risque et ceux relatifs aux symptômes. Le score total allant de 0 à 25 peut être interprété comme suit : 0-5 = cicatrice à caractère mature, 6-15 = cicatrice à caractère hypertrophique, 16-25 = cicatrice chéloïdienne. L'évaluation est composée de 6 items : induration, élévation, rougeur de la cicatrice, érythème en bordure de la cicatrice, douleur (spontanée/pression), prurit. Le score total allant de 0 à 18 est obtenu en additionnant les différents items, 18 indiquant une cicatrice sévère. Des illustrations sont disponibles pour chaque item, afin d'assister le clinicien dans la classification et l'évaluation des cicatrices de ses patients.

Note : JSS disponible à: http://www.scar-keloid.com/pdf/JSW_scar_scale_2015_EN.pdf *consulté le 29 Avril 2021*

Manchester Scar Scale (MSS) - ClinRO

La MSS est une échelle développée en 1998 afin d'évaluer les cicatrices inesthétiques nécessitant une chirurgie ou excision [115]. L'échelle comprend une VAS évaluant la cicatrice de manière global (Excellent – Peu satisfaisant) à laquelle s'ajoute l'évaluation de 4 paramètres de la cicatrice: couleur comparée à la peau saine (claire ou foncée), réflexion (*par exemple* brillant), contour / limites et torsion / déformation sur une échelle de type Likert de 2 ou 4 points. Les scores obtenus de la VAS et des cinq échelles de type Likert sont additionnés

pour donner un score global allant de 4 à 24, le score maximal indiquant une cicatrice sévère. La couleur comprend à la fois les notions de vascularité et de pigmentation ce qui permet d'obtenir une meilleure concordance entre les évaluateurs par rapport à la VSS. Cependant, comparé à la VSS et au POSAS, la MSS n'a pas été beaucoup utilisée en recherche clinique. Il existe des variations de ce questionnaire incluant par exemple des questions sur la texture.
Note : échelle peu utilisée pour évaluer les chéloïdes car plus adaptée aux cicatrices linéaires.

Stony Brook Scar Evaluation Scale (SBSES) - ClinRO

La SBSES est une échelle de 6 items développée en 2007 pour mesurer le résultat esthétique des cicatrices 5 à 10 jours après la blessure jusqu'à enlèvement des sutures [116]. Les items permettent aux cliniciens d'évaluer l'épaisseur, la hauteur, la couleur, les marques résiduelles de sutures et l'apparence générale. Les items sont évalués sur une échelle binaire et additionnés pour obtenir un score total allant de 0 (mauvais résultats) à 5 (bons résultats).
Note : échelle utilisée récemment pour la recherche dans le domaine des chéloïdes.

Dermatology Life Quality Index (DLQI) - PRO

Le DLQI est un questionnaire de 10 items développé en 1992 afin d'évaluer la qualité de vie des patients atteints de maladies dermatologiques. Les items permettent au patient de rapporter leurs symptômes (2 items) et l'impact de la maladie sur leurs activités de la vie courante (2 items), les loisirs (2 items), le travail / l'école (1 item), les relations personnelles (2 items) et le traitement (1 item). Les patients répondent aux items de manière dichotomique oui / non ou sur des échelles de type Likert de 3 ou 4 points. Les scores par domaine ou le score total (0 à 30) obtenus peuvent être analysés de la manière suivante : un score bas représente une meilleure qualité de vie. La MID est de 4 points [117]. Le DLQI est un instrument fiable et valide pour évaluer la qualité de vie des patients atteints de chéloïdes et cicatrices hypertrophiques [118].
Note: Une version existe pour la population pédiatrique, le *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) et pour la famille, le *Family Dermatology Life Quality Index* (FDLQI).

Skindex-29 - PRO

Le Skindex-29 est un questionnaire de 30 items développé en 1997 afin d'évaluer la qualité de vie des patients atteints de maladies dermatologiques [119,120]. Les items permettent aux patients de rapporter leurs symptômes (7 items) et l'impact de la maladie sur leur

fonctionnement (12 items) ainsi que l'impact émotionnel (10 items) durant les quatre dernières semaines. L'item 18 porte sur le traitement et n'entre pas dans le calcul du score. Les items sont évalués par des échelles de type Likert à 5 points pour obtenir un score par domaine allant de 0 à 100, un score élevé indiquant un impact important sur la qualité de vie.
Note : Une version à 16 items (Skindex-16) et une version pour les adolescents (Skindex-Teen) sont aussi disponibles.

Bock Questionnaire - PRO

Le Bock Questionnaire est un questionnaire de 15 items développé en 2006 afin d'évaluer spécifiquement les cicatrices hypertrophiques et chéloïdes chez l'adulte et la population pédiatrique [79]. Les items permettent aux patients de rapporter leurs symptômes physiques (5 items : n°1, 2, 4, 6 et 8) et d'évaluer l'impact psychologique de la maladie (9 items : n°3, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13 et 14). Le dernier item (item 15), qui fait référence à l'intention de se suicider, n'appartient à aucun des deux domaines. Les items sont cotés sur des échelles de type Likert avec les choix suivants: -5 (totalement inexact), -3 (inexact), -1 (quelque peu inexact), 1 (assez exact), 3 (exact), 5 (complètement exact). Le score total est obtenu en faisant la moyenne des éléments qui composent chaque domaine. Le Bock Questionnaire est un instrument fiable et valide pour évaluer la qualité de vie des patients atteints de chéloïdes et cicatrices hypertrophiques.
Note : Le questionnaire a été traduit en portugais et adapté culturellement pour une utilisation au Brésil sous le nom de **QualiFibro Questionnaire** en 2008 [121]. L'instrument reste peu utilisé dans les études cliniques publiées en anglais.

Patient Scar Assessment Questionnaire (PSAQ) - PRO

Le PSAQ est un questionnaire de 39 items développé en 2009 pour mesurer la perception des patients ayant des cicatrices linéaires suite à une intervention chirurgicale ou des cicatrices inesthétiques nécessitant une chirurgie ou excision [122–124]. Les items sont répartis en 5 domaines évaluant l'apparence de la cicatrice (10 items), les symptômes (7 items), la conscience qu'ont les patients de leur cicatrice (7 items), leur satisfaction vis à vis de l'apparence de leur cicatrice (9 items), et leur satisfaction vis à vis des symptômes (6 items). Les patients répondent à chaque item sur une échelle de type Likert à 4 ou 5 points, les scores sont ensuite additionnés pour obtenir le score par domaine, un score élevé indiquant une cicatrice sévère [124].

Patient-reported impact of scars measure (PRISM) - PRO

Le PRISM est un questionnaire de 37 items développé en 2010 pour mesurer l'impact psychologique et les symptômes chez des patients ayant différents types de cicatrices [125]. Les items réfèrent à la semaine passée et sont répondus de manière dichotomique « vrai » vs « pas vrai ». Peu d'informations sont disponibles publiquement.

Head-and-neck keloid quality of life (QOL) questionnaire - PRO

Le head-and-neck keloid quality of life est un questionnaire de 15 questions pour un total de 21 items développé en 2013-2015 pour mesurer la manière dont les chéloïdes impactent la vie des patients atteints au cours des quatre semaines précédentes [126,127]. Ces items sont répartis en 4 domaines : les symptômes physiques (8 items), l'estime de soi (3 items), l'impact sur le fonctionnement social (6 items) et les motivations médicales (4 items). Les patients répondent aux items soit sur une échelle numérique de 1 (aucun) à 10 (sévère) pour la première question (4 premiers items), soit sur des échelles de type Likert de 5 ou 6 points pour les autres questions. Le score total obtenu varie de 0 à 126.

Body Dysmorphic Symptoms Scale (BDSS) - PRO

La BDSS est une échelle de 10 items développée en 1997 pour mesurer les symptômes de la maladie dysmorphique corporelle chez les personnes qui s'adressent au service de chirurgie plastique et qui éprouvent une inquiétude et une angoisse excessives quant à leur apparence physique [128]. La réponse aux items se fait de manière dichotomique (oui / non), ainsi en comptant le nombre d'items pour lequel le patient a répondu « oui », on obtient un score allant de 0 à 10. Un score ≥ 6 indique un patient présentant des symptômes d'image corporelle négative (point seuil ou « cut-off score ») [129]. W. Mühlbauer [130] a proposé une interprétation de score comme suit : des réponses positives aux items 1 à 5 pourraient être données à des candidats à une intervention chirurgicale / dermatologique, des réponses positives aux items 1 à 7 indiquent un trouble dysmorphique probable du corps et des réponses positives aux items 1 à 10 contre-indiquent une intervention.

Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES) - PRO

La RSES est une échelle de 10 items développée en 1965 pour mesurer l'estime de soi chez les adolescents (9-18 ans) [131]. Cinq items réfèrent à une image de soi positive et les cinq autres reflètent une image de soi dépréciée. Ces items sont cotés sur une échelle de type Likert à 4 points allant de "tout à fait d'accord" à "tout à fait en désaccord". Un score entre 0 et 3 est

attribué en fonction de la réponse et de l'item (items 2, 5, 6, 8, 9 inversés). Le score total obtenu allant de 0 à 30, 0 correspondant au meilleur score d'estime de soi et 30 au plus mauvais score. Cette échelle a été utilisée dans une étude clinique pour évaluer ce concept clé de la maladie chéloïdienne (l'estime de soi) non couvert par d'autres échelles [129].

Kyoto Scar Assessment Scale – Composite: PRO & ClinRO

La Kyoto Scar Assessment Scale est une échelle de 5 items développée en 2011 afin d'évaluer les cicatrices chéloïdes suite à une intervention chirurgicale et radiothérapie des patients atteints de chéloïdes [132]. Le clinicien évalue la rougeur, la dureté et l'élévation de la cicatrice sur une échelle de 3 points et le patient renseigne sur le prurit et la douleur sur une échelle de 2 points. Le score total allant de 0 à 8 peut être interprété de la manière suivante : 'excellents résultats' pour un score de 0, 'bons résultats' pour un score compris entre 1 et 2, 'résultats corrects' pour un score de 3, et 'résultats insuffisants' pour un score entre 4 et 8.

Scar Cosmesis Assessment and Rating (SCAR) scale – Composite: PRO & ClinRO

La SCAR est une échelle de 8 items développée en 2016 afin d'évaluer les cicatrices post-opératoires (incluant les chéloïdes) dans la recherche et la pratique clinique [133,134]. L'échelle se compose de 6 items complétés par le clinicien (dissémination / limites de la cicatrice, erythème, hyper / hypopigmentation, marques de sutures, hypertrophie / atrophie, impression globale) et de 2 items complétés par le patient (prurit, douleur les dernières 24h). Le score total allant de 0 (meilleur cicatrice possible) à 15 (pire cicatrice possible). La validation de cet instrument montre une excellente corrélation avec les deux COA standards (VSS et POSAS).

Note : Cette échelle peut être utilisée en pratique sur des patients ou sur des photographies.

b) Comparaison et analyse du contenu des COA d'intérêt

Après avoir identifié les instruments et les avoir décrits de manière générale, j'ai établi une correspondance entre les concepts couverts par les items des instruments et le modèle conceptuel généré par la recherche qualitative en section I.G.1. S.R. Rosas [135] décrit comment la méthode de modélisation des concepts peut être appliquée au développement ou a l'évaluation d'un COA. Dans le cadre d'un essai clinique, la finalité de cette section est de permettre un choix éclairé des COA à inclure dans l'étude.

La comparaison du contenu des instruments sélectionnés et décrits dans la section précédente est disponible Tableau 15.

Les concepts indiqués en vert dans le tableau sont des signes; ils sont évalués par les cliniciens. Les symptômes (en rose dans le tableau) sont évalués principalement par les patients mais peuvent être évalués indirectement par le clinicien. Les impacts sur la qualité de vie sont indiqués en orange.

Sur les 15 COA, sept évaluent les signes et symptômes (dont deux COA qui n'évaluent que les signes) : la VSS, la POSAS, la JSS, la MSS, la SBSES, la Kyoto scar Assessment scale et la SCAR. Huit evaluent les symptômes et l'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients (dont deux qui n'évaluent que l'impact sur la qualité de vie) : le DLQI, Skindex-29, Bock Questionnaire, PSAQ, PRISM, Head-and-Neck QOL, BDSS et la RSES. Au total 11 COA comportent au moins un item évaluant les symptômes.

Parmi les signes identifiés dans le modèle conceptuel et mesurés par les instruments identifiés, la couleur des cicatrices, qui est intimement liée à la vascularisation et à la pigmentation, est évaluée par comparaison avec la peau saine alentour. L'aplatissement de la cicatrice est évalué par la hauteur, l'élévation ou l'épaisseur. Le caractère chéloïdien est évalué par l'examen des contours et des limites de la cicatrice et par la surface. Ensuite, la souplesse et la fermeté permettent d'évaluer l'élasticité du tissu. Enfin, la partie superficielle de la cicatrice est évaluée par les concepts de régularité et relief, d'induration, de réflexion ou brillance et par les marques de suture.

Parmi les symptômes, on retrouve très largement l'évaluation du prurit et de la douleur (paresthésies) ainsi que de la mobilité.

Parmi les concepts de qualité de vie, les patients reportent les impacts sur les activités de la vie quotidienne (*par exemple* prendre une douche), et les loisirs (*par exemple* aller à la piscine). La maladie chéloïdienne a un impact psychologique qui peut être élargi à l'image du corps et à l'estime de soi (*par exemple* camouflage, attirance), avec des répercussions sur la vie sociale, familiale (regard des autres, vie sexuelle) et professionnelle des patients.

Nom de l'instrument / Paramètres		VSS	POSAS	JSS	MSS	SBSES	DLQI	Skindex-29	Bock Questionnaire	PSAQ	PRISM	Head-and-Neck QOL	BDSS	RSES	Kyoto scar Assessment scale	SCAR
Global	Apparence générale		1/***1***		1	1										1
Caractéristiques de la cicatrice	Vascularisation	1	1													
	Pigmentation	1	1													
	Rougeur			2											1	1
	Souplesse / fermeté	1	1/***1***		1*										1	
	Hauteur / Elévation	1		1		1									1	
	Epaisseur		1/***1***			1										
	Régularité / Relief		1/***1***		1											
	Contours / limites				1											1
	Induration			1												1
	Surface		1													
	Couleur		***1***		1	1										1
	Réflexion / brillance				1											
	Marques de suture					1										1
	Apparence									***10***						
Symptômes	Prurit	1*	***1***	1			***1***	***2***	***3***	***7***	***2***	***8***			***1***	***1***
	Mobilité / autres							***2***	***1***							
	Douleur / Paresthésies		***1***	1			***1***	***3***	***1***		***11***				***1***	***1***
Impact	Activités de la vie quotidienne		***1****				***2***	***4***			***24***		***1***			
	Loisirs						***2***		***1***							
	Psychologique							***9***	***2***				***3***			
	Travail / Ecole						***1***	***1***								
	Social / familial						***2***	***6***	***4***			***6***	***1***			
	Image du corps									***7***			***4***			
	Estime de soi							***2***	***3***			***3***		***10***		
Autres	Satisfaction - symptômes									***6***						
	Satisfaction - apparence									***9***						
	Traitement						***1***	***1***				***4***	***1***			

Tableau 15 - Analyse du contenu des questionnaires d'intérêts. 1 et ***1*** = nombre d'items complétés par les cliniciens et patients respectivement; 1* = nombre d'items rajoutés dans la version modifiée

c) Propriétés clinimétriques et psychométriques

En 2009, la FDA a publié un guide permettant d'évaluer les instruments existants ou d'aider au développement et à la validation de nouveaux instruments PRO destinés à être utilisés dans les essais cliniques [104]. Ce guide donne également des recommandations en ce qui concerne l'utilisation des PRO, leur implémentation dans le design des études cliniques et l'analyse statistique des résultats. Dans ce guide sont résumées les différentes propriétés de mesures (propriétés psychométriques) des PRO: fiabilité, validité, et capacité à détecter un changement au cours du temps. Ces propriétés sont reprises ci-dessous et permettent une meilleure compréhension du Tableau 16 dans lequel une comparaison des instruments retrouvés dans la revue de la littérature a été faite en fonction de ces critères.

L'un des critères d'évaluation d'un questionnaire est sa **fiabilité** qui peut être évaluée à travers trois mesures. La **cohérence interne** (applicable si le questionnaire contient plusieurs items) reflète l'homogénéité des items dans le questionnaire c'est-à-dire qu'ils se rapportent à un même concept. Elle est mesurée grâce au coefficient alpha (α) de Cronbach. Plus la valeur de ce coefficient est élevée, plus la cohérence interne des items est grande, avec $> 0,9$ montrant une excellente cohérence et $0,7 < \alpha < 0,9$ montrant une bonne cohérence. La **fiabilité test-retest / intra-interviewer** (ou intra-juge) traduit la stabilité des résultats (ou score) au cours du temps lorsqu'aucun changement n'est attendu (dans des conditions stables). Elle est mesurée grâce au coefficient de corrélation intraclasse (*Intraclass Correlation Coefficient* ou ICC en anglais). Cette valeur doit être > 0.6 pour montrer une bonne fiabilité. Enfin, la **fiabilité inter-interviewer** (ou inter-juges) est mesurée lorsque le questionnaire est administré par un tiers à la personne à qui s'adresse le questionnaire. Elle est mesurée grâce au coefficient de corrélation interclasse (ICC).

Ensuite, la validité d'un questionnaire est évaluée à deux niveaux. D'une part par la validité de contenu et d'autre part par la validité de construit. La **validité de contenu** s'intéresse à la manière dont les concepts ont été identifiés (par exemple grâce à une revue de la littérature, des interviews patients / cliniciens / etc…), à la manière dont les items ont été générés et s'ils sont compréhensibles par la population visée. La **validité de construit** s'intéresse quant à elle à étudier le lien entre les items et les domaines auxquels ils appartiennent (si domaines il y a) ainsi qu'à évaluer le lien avec des paramètres extérieurs (autres mesures ou caractéristiques de

patients ou de groupe de patients). Il existe différents types de validité de construit mais l'on retrouve beaucoup d'abus de langage en pratique:

- la validité clinique et la distinction de groupes à priori différents (*known-groups validity* en anglais aussi appelée validité discriminante par la guideline de la FDA) est démontrée lorsqu'un instrument permet de faire la distinction entre deux groupes dont on sait qu'ils diffèrent sur la variable d'intérêt.
- la validité concourante (*concurrent validity*) estime les performances des instruments au même moment (par opposition à la validité prédictive où il existe un délai entre la mesure par l'échelle, puis après un certain délai, par le critère de référence).
    - La validité convergente (aussi appelée *concurrent validity*) est démontrée lorsqu'un instrument est fortement corrélé avec un autre instrument mesurant le même concept ou un concept similaire.
    - la validité divergente (ou validité discriminante) exige qu'un instrument ne présente pas une corrélation trop élevée avec les mesures dont il est censé différer. En pratique, les coefficients de validité discriminante doivent être sensiblement plus faibles que les coefficients de validité convergente.

On parle aussi de **sensibilité au changement** qui reflète la capacité de l'instrument à mettre en évidence des variations cliniquement perceptibles (l'échelle est sensible si elle donne des résultats différents au cours du temps chez un même individu dont l'état de santé a évolué).

Enfin, l'interprétation des résultats, la différence minimale importante (*Minimal Important Difference* ou MID), la différence minimale d'importance clinique (*Minimal Clinically Important Difference* ou MCID), etc. sont des données importantes pour l'analyse des résultats.

La Figure 11 ci-dessous illustre les résultats obtenus par un instrument 1) ni fiable, ni valide ou 2) fiable mais non valide ou 3) valide mais non fiable et enfin l'instrument attendu 4) fiable et valide [136].

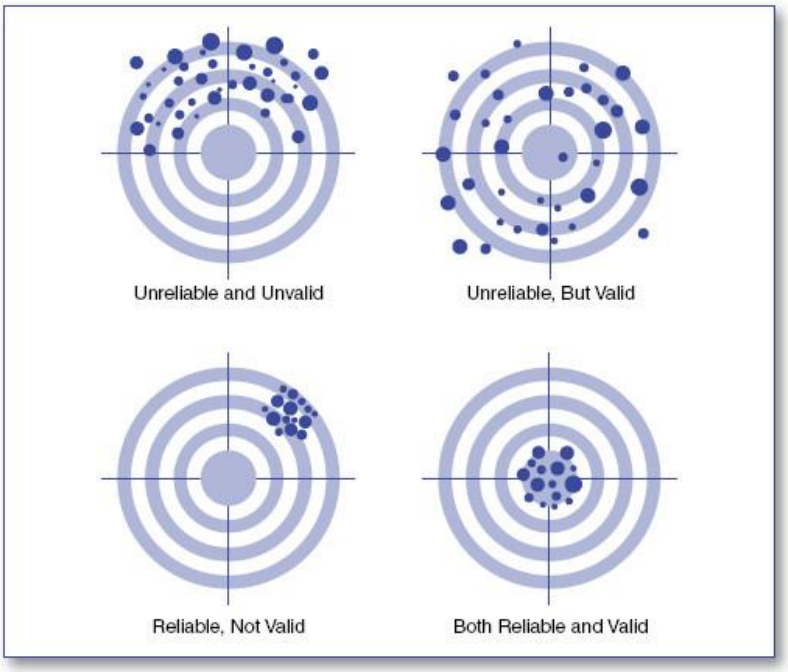


Figure 11 - Représentation des résultats obtenus d'un instrument plus ou moins fiable et / ou valide [136]

Il faut souligner qu'un instrument développé suivant le guide de la FDA ne gage pas forcément du meilleur choix. Les concepts couverts, les effets du traitement attendus sur un concept précis et la nécessité de comparer les résultats entre les études influencent ce choix.

La FDA n'est pas la seule à avoir publié sur le sujet, le livre « The Practice of Survey Research: Theory and Applications » [136] est également très utile pour les chercheurs souhaitant développer un nouveau questionnaire.

Nom de l'instrument / Paramètres		VSS	POSAS	JSS	MSS	SBSES	DLQI	Skindex-29	Bock Question-naire	PSAQ	PRISM	Head-and-Neck QOL	BDSS	RSES	Kyoto scar Assessment scale	SCAR
Validité de contenu (identification de concepts et création des items)	Revue de la littérature		✓	Aucune information trouvée			✓	✓		✓	✓	✗				✓
	Revue des instruments						✓									✓
	Interviews / expérience des patients						✓	✓		✓	✓					✓
	Groupes de discussion / expérience des patients							✓								
	Interviews d'experts, professionnels de santé/ expérience des auteurs		✓					✓		✓	✓	✓				✓
	Modélisation des concepts de base							✓		✓	✓					
Validité de construit (lien item-domaine)	Analyse des facteurs		✓				✓	✓			✓			✓	Aucune information trouvée	
	Validité convergente/divergente des items	✓	✓		✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓				
	Effet seuil										✓					
Fiabilité	Cohérence interne	✗	✓				✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓		✓
	Fidélité test-retest / reproductibilité		✓				✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓		
	Fiabilité inter-juges	✓	✓		✓	✓	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A			N/A		
Validité de construit (relation avec des paramètres extérieurs)	Validité clinique / validité de groupes connus (ou discriminante)	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓		✓
	Validité convergente	✓	✓		✓	✓				✓	✓			✓		✓
	Validité divergente															
Habilité à détecter un changement	Sensibilité au changement dans le temps	✓					✓	✓		✓						
Interprétation	*Catégories de scores* MID / MCID / etc.	✓*	✓				✓						✓			

Tableau 16 - Développement, validation clinimétrique et psychométrique des instruments d'intérêts

✓	Recherche conduite / L'instrument a réussi à démontrer cette caractéristique pour tout ou partie de l'instrument original
✓*	Recherche conduite / L'instrument a réussi à démontrer cette caractéristique pour tout ou partie de la version modifiée de l'instrument
✗	Recherche conduite / L'instrument a failli à démontrer cette caractéristique
N/A	Non applicable à ce questionnaire

d) Discussion

Concernant les deux instruments standards, la comparaison entre la partie ‘observateur’ (clinicien) de la POSAS et de la VSS a démontré que la POSAS était plus adaptée à l'évaluation des cicatrices grâce à une meilleure cohérence interne et fiabilité pour l'évaluation des cicatrices chéloïdes que la VSS qui n’a pas démontré de cohérence interne. La fiabilité inter-observateurs de la partie ‘observateur’ du POSAS est également nettement supérieure à celle de la VSS [137]. Pour toutes ces raisons, la VSS qui a été largement utilisée pour l'évaluation des cicatrices jusqu'à présent, pourrait être remplacée par la POSAS [138]. La validité convergente est également statistiquement très forte, bien que la partie ‘patient’ du POSAS ne soit pas bien corrélée avec la VSS ou la partie ‘observateur’ du POSAS. Cela suggère que les attentes et objectifs conditionnant le succès ou non du traitement peuvent varier de manière significative entre les patients et les médecins [107].

Concernant les autres questionnaires complétés principalement par les cliniciens, la JSS, la Kyoto Scar Assessment Scale et la MSS sont des échelles intéressantes de part les concepts évalués mais peu de données sont disponibles concernant leur validation psychométrique. Enfin, la SCAR se révèle être un questionnaire fiable et valide, plutôt pour une utilisation en post-opératoire / excision compte tenu des concepts couverts. Pour finir, la SBSES n’a que peu de données de validation et serait plus intéressante pour une utilisation en post-opératoire / excision compte tenu des concepts couverts.

Concernant les échelles complétées par les patients, le DLQI et le skindex-29 sont deux questionnaires, spécifiques à la dermatologie, fiables et validés qui évaluent la qualité de vie des patients. Le PRISM et le PSAQ ont été développés et validés rigoureusement mais ils restent peu utilisés. Une faible utilisation de ces instruments dans les études ne permet pas d’anticiper une efficacité du comparateur, situer les attentes et définir les objectifs du nouveau traitement. Cependant il est possible d’utiliser ces échelles en critères secondaires en plus d’un instrument standard afin d’apporter de nouvelles connaissances scientifiques. Les autorités de santé et payeurs pourraient aussi être intéressés par ces nouveaux instruments ce qui permettrait de différencier le produit d’un autre.

Le Bock questionnaire et le Head-and-neck keloid quality of life (QOL) questionnaire sont très intéressants car ils ont été spécifiquement développés et validés pour les patients atteints de cicatrices pathologiques, les items sont donc très bien adaptés. Deux autres échelles, plus générales, ont été retrouvées : la BDSS et la RSES. La BDSS mesure entre autres l'image du corps et les impacts psychologiques (comme le PSAQ et le Bock questionnaire). La RSES mesure l'estime de soi (tout comme le Bock questionnaire et le Head-and-neck keloid quality of life (QOL) questionnaire). Peu de données de validation de contenu et de construction sont publiées pour la BDSS qui a été développée en 1997. Mais les informations sur la fiabilité et validité de la RSES, developpée en 1965, sont plus fournies. Ces questionnaires ne sont pas récents et ne sont pas non plus largement utilisés dans les études incluant des patients atteints de chéloïdes, alors que ces concepts ont été identifiés comme importants par les patients (Modèle conceptuel, Tableau 7). L'utilisation de ces questionnaires dans les essais cliniques serait donc une opportunité d'explorer et générer de la connaissance scientifique ainsi que de démarquer un produit.

4. DESCRIPTION DES APPAREILS DE MESURE D'INTERETS

Une mesure objective de la cicatrice chéloïde est importante pour évaluer les résultats du traitement. Toutefois, il n'existe pas à ce jour d'appareil de mesure standard [109]. Cette section présente les appareils de mesure objectifs identifiés par la revue de la littérature.

a) Présentation générale

Pied à coulisse

Cet instrument mesure les dimensions de la cicatrice (**hauteur, longueur** et **largeur**). Il est simple d'utilisation, portatif et peut être numérique ou non.

Ultrasonographie :

Des appareils à ultrasons (*par exemple* Tissue Ultrasound Palpation System – TUPS, Dermascan C) ont été utilisés pour quantifier l'**épaisseur** des cicatrices. Bien que le TUPS soit un appareil à ultrasons portable et utilisable en pratique clinique, il présente des inconvénients, car il nécessite une formation technique et une expérience dans l'interprétation des images, il est également relativement coûteux par rapport à d'autres méthodes [139].

Profilometrie optique et imagerie 3D

L'imagerie 3D (*par exemple Phases shift Rapid In-vivo Measurement Of Skin* – PRIMOS) est intéressante pour sa capacité à saisir les caractéristiques de la surface des cicatrices (reliefs), et à générer des **représentations topographiques** avec une haute définition et une grande reproductibilité. B. Taylor [140] ont notamment utilisé un outil 3D dans leur étude des chéloïdes pour mesurer le **volume** de la cicatrice et la réponse au traitement. Ils ont noté une corrélation statistiquement significative entre le volume de chéloïde mesuré numériquement et le score de la cicatrice mesuré par une VAS. Bien que ces méthodes d'imagerie plus avancées soient très prometteuses pour l'analyse objective des cicatrices pathologiques, leur coût les rend plus applicables à la recherche plutôt qu'à une utilisation en pratique clinique [139].

Colorimètres

Pour mesurer objectivement la **couleur** des cicatrices, les chercheurs ont à disposition plusieurs instruments comme le chromamètre, le DermaSpectromètre, le Mexamètre et le colorimètre tristimulus. Ces appareils fiables permettent de mesurer la vascularité et/ou la pigmentation plus précisément que les COA [139]. Le DermaSpectromètre est un outil portable, ce qui le rend très pratique en pratique clinique [141]. Le Mexamètre, qui doit être relié à un ordinateur, est moins adapté à la pratique clinique mais tout à fait adapté à la recherche.

Spectrophotometric Intracutaneous Analysis (SIAscopie)

La SIAscopie mesure l'absorption et la réflexion de la lumière visible et infrarouge et peut pénétrer la peau jusqu'à une profondeur de 2 mm. La lumière réfléchie est analysée et fournit des données quantitatives sur la **concentration en hémoglobine, mélanine et collagène** dans la peau [142].

Tonomètres

Les tonomètres ont pour objectif de mesurer la **souplesse et la fermeté** de la peau. Il existe deux types de tonomètres : un type qui est composé d'un capteur, d'une membrane et d'un système de circulation d'air qui mesure la quantité de pression nécessaire pour verrouiller le système (*par exemple* Cicatromètre, le Pneumatonomètre et le Tonomètre tissulaire), et l'autre type qui applique une charge dirigée verticalement sur la cicatrice (*par exemple* le Duromètre) [139]. Toutefois, ces outils ne sont pas largement utilisés en raison de leur prix élevé et de leur manque de portabilité [109].

Cutomètre

Le cutomètre est un dispositif de succion non invasif permettant de mesurer la **viscoélasticité** de la peau en analysant sa déformation verticale en réponse à une pression négative. Il a été utilisé pour mesurer les effets des traitements sur les cicatrices de brûlures et pour évaluer la maturation des cicatrices [139]. Toutefois, cet outil n'est pas largement utilisé en raison de son prix élevé et de son manque de portabilité [109].

SkinFibromètre

Le skinfibromètre est un appareil qui mesure la **souplesse et la fermeté** de la peau à l'aide d'un poinçon de 1 mm. Cet appareil portatif est plus léger et plus petit que les cutomètres et duromètres / pneumatonomètres. [109].

Shear Wave Elastography (SWE)

Cet instrument mesure la **rigidité** des cicatrices en émettant des impulsions acoustiques de courte durée qui induisent une compression des tissus, ce qui génère ensuite des ondes de cisaillement qui se propagent dans les tissus perpendiculairement à la direction de l'impulsion acoustique. La vélocité des ondes de cisaillement augmente à mesure que les tissus deviennent plus rigides. Cette technique est l'objet d'une utilisation active actuellement pour évaluer les chéloïdes (deux études identifiées publiées en 2020) [143–145].

SkinGlossmètre

Le Skinglossmètre est un appareil portatif qui évalue la **brillance** de la peau, la définition de la brillance étant considérée comme une réflexion de la lumière à la surface de la peau. La source de lumière est un laser à diode de 635 nm, et les angles de réflexion du faisceau lumineux sur la surface de la peau étudiée sont calculés et quantifiés [109].

Dermalab - transepidermal water loss (TEWL)

Le Dermalab TEWL permet de mesurer l'**hydratation** et les changements de teneur en eau de la peau. Un TEWL élevé est généralement associé à une altération de la barrière cutanée, et un TEWL faible à une peau saine [146,147]. Cette mesure peut être intéressante lors de l'évaluation de l'efficacité des traitements à base de silicone (gel / feuilles), leur mécanisme d'action reposant sur l'hydratation.

b) Clinimétrique et discussion

Les instruments de mesure objectifs doivent être non invasifs et faciles à utiliser pour faciliter la collecte de données. De plus, comme les COA, ces instruments doivent être validées pour être utilisées dans les essais cliniques [109]. Leur validation peut se faire en les comparant à des COA et dans le cadre des chéloïdes, la VSS et POSAS sont les COA de comparaison les plus utilisés.

Ultrasonographie

Le TUPS a montré une bonne fiabilité inter-observateurs et test-retest ainsi qu'une corrélation modérée avec le score de hauteur de la VSS [139].

Le Dermascan C a montré une excellente fiabilité intra-observateur et une bonne fiabilité inter-observateur sur les cicatrices. De plus, une corrélation modérée avec le score de hauteur de la version modifiée de la VSS a été rapportée [141].

3D imaging

Le PRIMOS a une excellente fiabilité intra-observateur et inter-observateur sur la peau normale et les cicatrices. Il a également montré une forte corrélation avec le score de relief / régularité de la surface du POSAS. Bien que l'appareil soit relativement grand et coûteux, la génération de l'image et le traitement des données sont des procédures faciles et rapides par rapport aux méthodes de profilométrie indirecte. Actuellement, le PRIMOS semble être le meilleur choix pour mesurer le relief [141].

Le cutomètre a une bonne fiabilité pour les mesures sur la peau normale et les cicatrices. Une corrélation faible à modérée avec le score de pliabilité / souplesse du POSAS a été montrée [141].

Evaluation de la couleur

Le chromamètre Minolta a montré une excellente fiabilité intra-observateur et inter-observateur sur la peau normale et sur les cicatrices. La rougeur (valeur a* du chromamètre) apparait modérément corrélée avec le score de vascularisation du POSAS [141]. La corrélation entre la pigmentation (valeur b* du chromamètre) et le score de pigmentation de la VSS et du POSAS n'a pas pu être établie.

Le LabScan XE a montré une excellente fiabilité test-retest pour les peaux normales et les cicatrices. Une corrélation élevée et modérée pour la pigmentation avec le score de vascularisation et de pigmentation de la VSS a été observée [141].
Le DermaSpectromètre a montré une bonne fiabilité inter-observateurs pour une peau normale et des cicatrices. Une corrélation modérée à bonne a été trouvée entre l'érythème et le score de vascularisation et entre la mélanine et le score de pigmentation du POSAS [141].
Le Mexameter a montré une bonne fiabilité intra-observateur et inter-observateur sur une peau et des cicatrices normales. Des corrélation modérées ont été observées entre l'érythème et le score de vascularisation de la version modifiée de la VSS et entre la mélanine et le score de pigmentation [109]. A noter que la pigmentation est souvent masquée lorsqu'une cicatrice est très vascularisée.
D'un point de vue clinimétrique, le LabScan et le DermaSpectromètre apparaissent comme les meilleurs appareils pour mesurer la rougeur et la pigmentation des cicatrices. Toutefois, le DermaSpectromètre a été retiré du marché et le LabScan est relativement coûteux et peu pratique. Par conséquent, le Mexameter semble être l'option de choix pour mesurer la rougeur et la pigmentation des cicatrices à l'heure actuelle [141].

Tonomètres

Pour le tonomètre tissulaire, une excellente fiabilité intra-observateur a été démontrée sur les cicatrices et une corrélation modérée avec le score de pliabilité / souplesse de la VSS a été constatée. Le duromètre s'est montré d'une excellente fiabilité et d'une bonne validité sur la peau sclérosée. La tonométrie est influencée par la dureté du tissu sous-jacent. Par conséquent, les mesures effectuées à des endroits où les structures osseuses sont situées directement sous la peau (c'est-à-dire les mains, les pieds et/ou le visage) pourraient être moins fiables [141].

Le **SkinFibromètre** a été validé et a démontré une corrélation avec les paramètres de la VSS [109].

Le **Skinglossmètre** n'a pas démontré de corrélation entre les paramètres de la VSS et les effets du traitement [109].

Si les instruments d'évaluation des cicatrices ont fait la preuve de leur précision et de leur fiabilité dans des études comparatives, il n'y a toujours pas de consensus quant à l'instrument

d'évaluation le plus approprié et le plus applicable [139]. Le choix sera notamment guidé par la faisabilité sur le terrain et le coût.

C. REFERENTIELS

Il n'existe pas de guides ou de recommandations officiellement émises par les autorités de santé concernant l'étude des cicatrices chéloïdes dans les essais cliniques. Les quelques recommandations retrouvées ont été générées par des cliniciens et publiés dans des articles et via des organismes comme la « Keloid Research Foundation ». Ces guides concernent principalement la prise en charge clinique, diagnostique et thérapeutique et non l'étude des chéloïdes dans les essais cliniques mais elles peuvent donner des indications quant aux concepts à évaluer.

D. CHOIX DU COMPARATEUR

Le comparateur peut-être de deux natures : un placebo ou le traitement de référence. Dans le cas précis des chéloïdes il existe des traitements mais pas de référentiels quant au meilleur choix de comparateur. Afin de guider ce choix il convient de prendre en compte les comparateurs possibles (traitement médicamenteux, et non médicamenteux), les avis d'experts et les attentes des autorités de santé et des payeurs.

Le placebo a l'avantage de minimiser le nombre de patients inclus dans l'essai pour observer une différence. De plus, il est plus facile d'observer un résultat favorable que si l'on compare à un traitement. Cependant le placebo ne permet pas de comparer les résultats avec d'autres thérapies pour déterminer le positionnement du futur produit dans la stratégie thérapeutique. Aussi, d'un point de vue éthique, il est important que l'utilisation du placebo ne conduise pas à une perte de chance pour le patient lors de l'essai clinique.

Le comparateur idéal doit être adapté à l'objectif visé, correspondre à la référence clinique du moment / le plus utilisé et si possible recommandé par une guideline, et être le traitement actuel ayant le meilleur profil bénéfice / risque et le meilleur coût. De plus le choix d'un comparateur actif doit se baser sur une utilisation internationale si les études sont conduites dans plusieurs pays. Il convient donc de choisir un traitement pour lequel il y a le plus de données disponibles. Cela comprend une analyse des instruments de mesures et des critères de jugement utilisés pour mesurer l'efficacité du traitement dans les études précédentes, la

méthodologie choisie (population et types de chéloïdes) afin d'anticiper une efficacité du comparateur, situer les attentes et définir les objectifs du nouveau traitement.

L'efficacité des différents traitements vus précédemment (II - Traitements) n'est pas directement reportée dans cette thèse. En effet, du fait de l'hétérogénéité de la pathologie, les résultats seront différents suivant la sévérité des chéloïdes étudiées dans les études. AP. Trace [94] ont listé quelques études indiquant l'efficacité de chacun de ces traitements.

E. CONCLUSION

Il est important de définir des attentes et objectifs clairs pour que les résultats d'un essai clinique soient robustes. Cela est possible lorsque le choix des critères d'efficacité, des outils de mesures et du comparateur sont fait de manière éclairée. La Partie III présente une méthodologie des recherches nécessaires pour définir correctement les critères d'efficacité des études cliniques et ainsi permettre la comparaison des résultats entre les études tout en gardant à l'esprit que les attentes des patients peuvent être différentes de celles des cliniciens.

IV. LIMITES ET DISCUSSION

Bien que cette thèse traite de nombreux sujets, certaines recherches citées dans le TPP d'introduction n'ont pas été présentées.

Les départements de recherche et développement des compagnies pharmaceutiques travaillent sur des axes de recherche ou des aires thérapeutiques bien définies. Ils imaginent des solutions innovantes et apportent des réponses thérapeutiques à des besoins non satisfaits. Le choix de développer un produit dans une indication particulière résulte de l'étude des besoins des patients, des cliniciens et de l'environnement / marché. Ceci étant propre à chaque laboratoire pharmaceutique, les recherches et décisions ne sont pas abordées ici, de même que les critères de choix des pays ciblés pour la commercialisation, car cela relève d'un caractère économique et ne fait pas partie de l'expertise de l'auteur de la thèse.
Pour le choix de la molécule ou du dispositif médical, la thèse se veut générale et ne cible ni ne recommande aucun mécanisme d'action ou voie d'administration en particulier.

Enfin, afin de respecter les consignes et la forme de la thèse d'exercice, l'étude de l'efficacité des traitements actuellement sur le marché ne peut être présentée en détail. En effet, un critère

d'efficacité ne se limite pas à la méthode d'évaluation. Il a une dimension temporelle (à quel instant est prise la mesure) et un critère d'évaluation (par exemple un objectif de score ou de valeur à atteindre). Une même méthode de mesure, par exemple l'échelle POSAS, peut être utilisé dans différents critères d'évaluation:

Amélioration du score moyen d'un groupe de patients

- J. Poetschke [148] et M. Reinholz [149]
    - Méthode d'évaluation: POSAS
    - Critères d'évaluations:
        - changement de score (points ou %) observé par les patients
        - changement de score (points ou %) observé par le(s) clinicien(s)
    - Administration à: t_0, t_1, t_2, t_3, t_4 ou à: t_0, $t_{12\ mois}$
    - Résultats [148]: Les scores globaux du patient et de l'observateur du POSAS ont diminué de manière significative (41,10 ± 9,771 à 29,85 ± 11,42 [$p < 0,001$] et 33,75 ± 6,231 à 22,70 ± 5,992 [$p < 0,001$], respectivement), indiquant des améliorations significatives de l'aspect des cicatrices.
    - Résultats [149]:
        - Patients : Tous les paramètres ont révélé des changements positifs significatifs après le traitement. Le prurit et la douleur ont été considérablement réduits, respectivement de 57 % et 55 %. L'épaisseur et la rigidité de la cicatrice sont améliorées, avec des scores inférieurs de 43 % et 42 % à 12 mois de l'étude par rapport aux valeurs de départ ($P < 0,0001$ pour toutes les mesures). L'opinion générale des patients sur les cicatrices s'est améliorée de 39 % tout au long de l'étude ($P < 0,0001$).
        - Observateur : Tous les paramètres ont révélé des changements positifs significatifs après le traitement. La souplesse de la cicatrice s'est améliorée de 54% tout au long de l'étude. D'autres caractéristiques de la cicatrice telles que la pigmentation, le relief et l'épaisseur ont présenté des scores réduits de 46%, 45% et 44%, respectivement ($P < 0,0001$ pour toutes les mesures). L'opinion générale de l'observateur sur les cicatrices examinées s'est améliorée de 52% entre les mesures de base et le FU à 12 mois ($P < 0,0001$).

Nombre de patients ayant une amélioration de catégories de scores

A. Sadeghinia [150]

- Méthode d'évaluation: POSAS
- Critères d'évaluations:
  - Patients (%) ayant observé une amélioration > 50%
  - Cliniciens (%) ayant observé une amélioration > 50%
- Administration à: t_0, $t_{4, 8, 12, 20, 28, 36, 44 \text{ semaines}}$
- Résultats: 40% des patients ont observé une amélioration de plus de 50% de leur score, et 50% des cliniciens ont observé une amélioration de plus de 50% du score.

L'enjeu ici est de choisir l'*endpoint* le plus adapté pour capturer un changement et montrer l'efficacité d'un produit. Un *endpoint* peut être vu comme un zoom sur l'étude, s'il est mal établi (trop large ou trop spécifique) le risque est de ne pas observer de changement alors qu'il y a un bénéfice réel. L'étude sera un échec avec des répercussions économiques. Aussi d'un point de vue statistique, l'*endpoint* impacte le nombre de patients à inclure dans l'étude et donc le budget de l'étude.

Il est nécessaire de conduire une revue de l'efficacité du comparateur choisi dans les études cliniques publiées pour pouvoir estimer l'efficacité minimale que le candidat médicament doit démontrer en utilisant le même instrument de mesure et les mêmes critères d'évaluation. Des méta-analyses ou revues systématiques de la littérature ont été conduites pour quelques traitements, voici une liste des plus récentes :

- En 2020, Z.Y. Jiang [151], 2018, Z. Zhang [152], et en 2016, T.S. Wong [153] pour le triamcinolone
- En 2016, S. Wang [154] pour les dermocorticoïdes
- En 2020, C. Sohrabi [93] pour la toxine botulique A
- En 2020, W.I. Kim [155] pour la bléomycine
- En 2016, V.V. Shah [156] pour le 5-FU
- En 2015, M.C. van Leeuwen [157] pour la cryothérapy
- En 2019, Q. Jiang [158] pour le silicone, *prochaine revue prévue en 2021, F. Tian* [159]

V. CONCLUSION GENERALE

Les chéloïdes, bien qu'elles ne soient pas des tumeurs malignes, peuvent fortement impacter la qualité de vie des patients jusqu'à les invalider physiquement dans ses formes les plus graves. Il est important de rappeler que ces chéloïdes se développent chez une population jeune et l'impact psychologique et social est non négligeable.

Les traitements actuels ne permettent pas de répondre pleinement aux besoins des patients ni à ceux des cliniciens : effets indésirables, difficulté d'administration (spécialités injectables), faible efficacité lorsque les produits sont utilisés seuls avec un taux de récurrence élevé. Il existe donc un besoin médical non couvert par les thérapies actuelles.

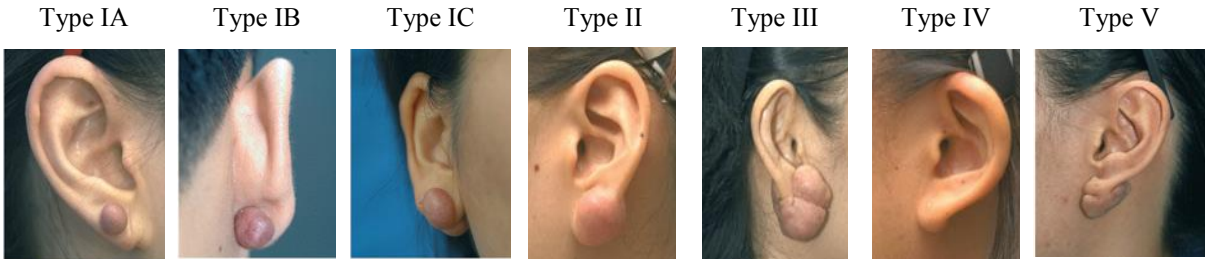
Cette thèse fait un état de l'art des recherches sur les chéloïdes, aussi bien sur les aspects de la maladie elle-même que sur les essais cliniques.

La maladie chéloïdienne est complexe, tant par la variété des formes cliniques pour lesquelles une classification universelle manque cruellement que par sa physiopathologie méconnue. Ainsi lors de la conception de l'essai et particulièrement lors du choix des critères d'inclusion et d'exclusion, le type de cicatrice (aspect, localisation et stade de développement), les facteurs de risques et les traitements concomitants potentiellement associés doivent être étudiés en fonction des caractéristiques du produit en développement souhaités. De plus, concernant les *endpoints* et le choix des instruments de mesure, cette thèse offre une revue complète de la fréquence d'utilisation des différents instruments dans les études publiées et enregistrées, ainsi qu'une description des propriétés psychométriques ou de validation des instruments les plus intéressants (instruments les plus utilisés, nouvellement développés ou couvrant des concepts importants pour les patients).

Les résultats de mes recherches sont à la disposition des chercheurs conduisant des études cliniques dans le domaine des cicatrices chéloïdes et des dermatologues pour les accompagner dans leur pratique clinique. Enfin, l'aspect pédagogique de la thèse est à souligner. La stratégie de recherche et les méthodes utilisées sont applicables à d'autres pathologies, ce document peut donc servir de référence ou de modèle à de futurs étudiants pour tout travail dans le domaine de la stratégie de recherche clinique nécessitant une recherche approfondie de la littérature.

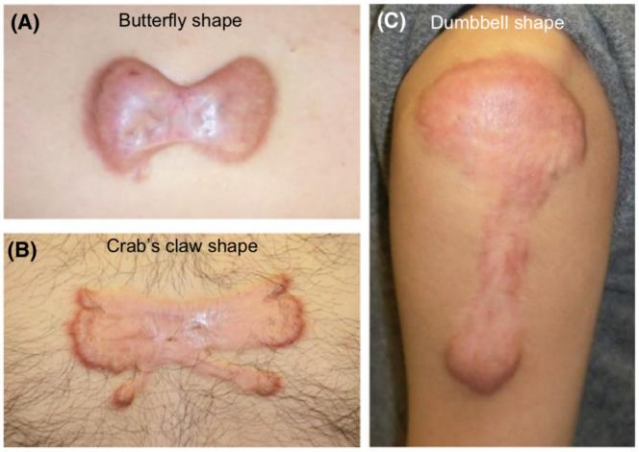
ANNEXES

Annexe 1 - Classification illustrée avec les photos originales des chéloïdes localisées au niveau des oreilles [36]

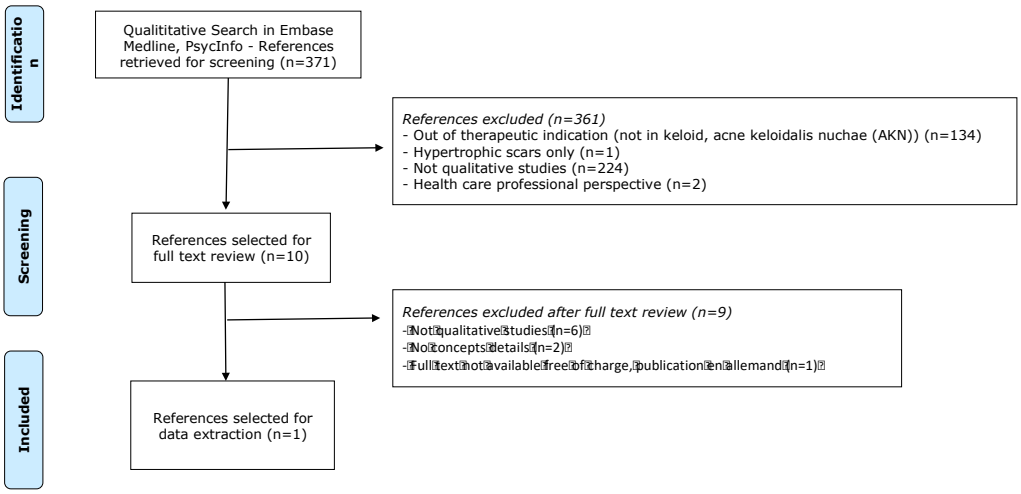


Annexe 2 - Classification illustrée avec les photos originales des chéloïdes en fonction de leur croissance [37]

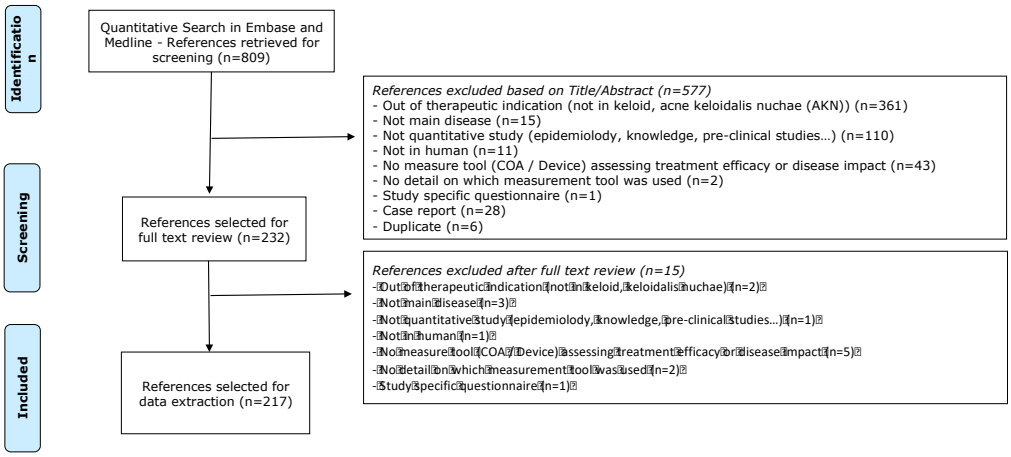
Annexe 3 - Photos originales montrant les formes des chéloïdes de différentes régions du corps influencées par différentes forces mécaniques [77].



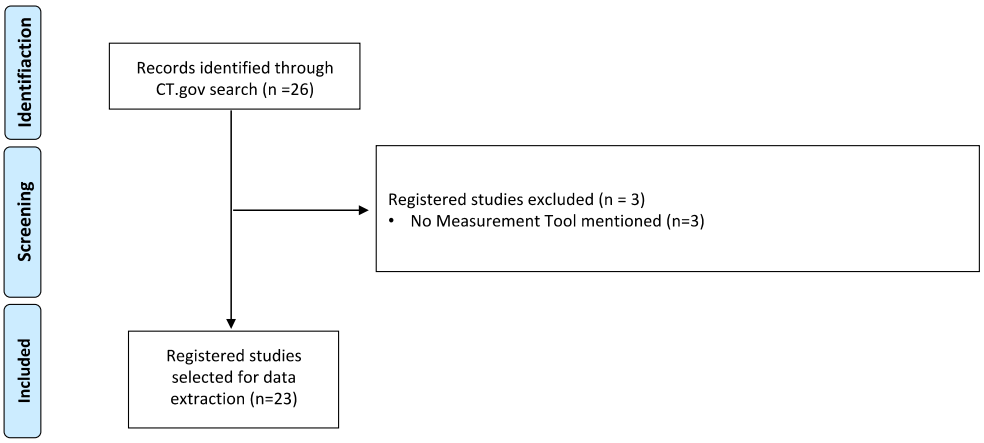
Annexe 4 - Schéma PRISMA de sélection des études qualitatives (I.G.1)



*Annexe 5 - Schéma PRISMA de sélection des études cliniques (études quantitatives) publiées (III.B.1.a) - **Revue des études cliniques publiées**)*



*Annexe 6 – Schéma PRISMA de sélection des études cliniques (études quantitatives) enregistrées (III.B.1.b) - **Revue des études cliniques enregistrées**)*



Annexe 7 - Données brutes des revues de la littérature disponible dans les fichiers Excel

Etudes qualitatives	Etudes quantitatives publiées	Etudes quantitatives enregistrées
THESIS_Quali search 02Feb2020_V1.0.xlsx	THESIS_Keloid_Medline and Embase search	THESIS_Keloid_CT.gov search 03Nov2020_f

RÉFÉRENCES

[1] Bayat A, Arscott G, Ollier WER, Mc Grouther DA, Ferguson MWJ. Keloid disease: clinical relevance of single versus multiple site scars. British Journal of Plastic Surgery. janv 2005;58(1):28-37.

[2] Wenig BM. CHAPTER 13 - Ear and Temporal Bone. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, éditeurs. Modern Surgical Pathology (Second Edition) [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2009 [cité 10 avr 2020]. p. 295-325. Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416039662000126

[3] Dockery GD. Chapter 28 - Scars. In: Dockery GD, Crawford ME, éditeurs. Lower Extremity Soft Tissue & Cutaneous Plastic Surgery (Second Edition) [Internet]. Oxford: W.B. Saunders; 2012 [cité 10 avr 2020]. p. 389-410. Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978070203136600028X

[4] Marttala J, Andrews JP, Rosenbloom J, Uitto J. Keloids: Animal models and pathologic equivalents to study tissue fibrosis. Matrix Biol. avr 2016;51:47-54.

[5] WHO | Target product profiles [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/research-observatory/analyses/tpp/en/

[6] Tebbey PW, Rink C. Target Product Profile: A renaissance for its definition and use. J Med Market. oct 2009;9(4):301-7.

[7] Roenigk RK, Roenigk HH. Roenigk & Roenigk's Dermatologic Surgery: Principles and Practice, Second Edition. CRC Press; 1996. 1424 p.

[8] Breasted JH. The Edwin Smith surgical papyrus; vol1. Hieroglyphictranslation and commentary. Chicago: University of Chicago Press. 1930;634.

[9] Retz N. Des maladies de la peau, et de celles de l'esprit, telles que les vapeurs, la mélancolie, la manie, le suicide, qui procèdent des affections du foie; leur origine, la description de celles qui sont le moins connues, les traitemens qui leur conviennent. chez Méquignon, l'aîné; 1790. 566 p.

[10] Alibert J-L (1768-1837) A du texte. Description des maladies de la peau observées à l'hôpital Saint-Louis, et exposition des meilleures méthodes suivies pour leur traitement, par J.-L. Alibert,... avec figures coloriées [Internet]. 1806 [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k10434292

[11] Ud-Din S, Bowring A, Derbyshire B, Morris J, Bayat A. Identification of steroid sensitive responders versus non-responders in the treatment of keloid disease. Archives of Dermatological Research. juill 2013;305(5):423-32.

[12] Baisch A, Riedel F. Hyperplastische Narben und Keloide: Teil I: Grundlagen und Prävention. HNO. nov 2006;54(11):893-905.

[13] Rockwell WB, Cohen IK, Ehrlich HP. Keloids and hypertrophic scars: a comprehensive review. Plast Reconstr Surg. nov 1989;84(5):827-37.

[14] Marneros AG, Norris JEC, Olsen BR, Reichenberger E. Clinical Genetics of Familial Keloids. Arch Dermatol. 1 nov 2001;137(11):1429-34.

[15] Cosman B, Crikelair GF, Ju DMC, Gaulin JC, Lattes R. THE SURGICAL TREATMENT OF KELOIDS. Plastic and Reconstructive Surgery. avr 1961;27(4):335.

[16] Russell SB, Russell JD, Trupin KM, Gayden AE, Opalenik SR, Nanney LB, et al. Epigenetically altered wound healing in keloid fibroblasts. J Invest Dermatol. oct 2010;130(10):2489-96.

[17] Barrett J. Keloid. In: Bergsma D, editor. Birth Defect Compendium. Baltimore: Williams and Wilkens Company; 1973. p. 553.

[18] Hahn JM, McFarland KL, Combs KA, Supp DM. Partial epithelial-mesenchymal transition in keloid scars: regulation of keloid keratinocyte gene expression by transforming growth factor-β1. Burns Trauma [Internet]. 23 août 2016 [cité 15 janv 2019];4(1). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4994224/

[19] Lim HW, Collins SAB, Resneck JS, Bolognia JL, Hodge JA, Rohrer TA, et al. The burden of skin disease in the United States. Journal of the American Academy of Dermatology. mai 2017;76(5):958-972.e2.

[20] Sun L-M, Wang K-H, Lee Y-CG. Keloid incidence in Asian people and its comorbidity with other fibrosis-related diseases: a nationwide population-based study. Archives of Dermatological Research. nov 2014;306(9):803-8.

[21] Hochman B, Farkas CB, Isoldi FC, Ferrara SF, Furtado F, Ferreira LM. Distribuição de queloide e cicatriz hipertrófica segundo fototipos de pele de Fitzpatrick. Revista Brasileira de Cirurgia Plástica. juin 2012;27(2):185-9.

[22] Ramakrishnan KM, Thomas KP, Sundararajan CR. Study of 1,000 patients with keloids in South India. Plast Reconstr Surg. mars 1974;53(3):276-80.

[23] Lane JE. Relationship Between Age of Ear Piercing and Keloid Formation. PEDIATRICS. 1 mai 2005;115(5):1312-4.

[24] Juckett G, Hartman-Adams H. Management of Keloids and Hypertrophic Scars. 2009;80(3):8.

[25] Hirsch G. Les chéloïdes, proposition et évaluation d'une nouvelle classification clinique.

[26] Alibert J-L (1768-1837) A du texte. Monographie des dermatoses, ou Précis théorique et pratique des maladies de la peau, par M. le Bon Alibert,.... Tome 1 [Internet]. 1832 [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5721859x

[27] Dubreuilh W (1857-1935) A du texte. Précis de dermatologie, par W. Dubreuilh,... [Internet]. 1904 [cité 16 janv 2019]. Disponible sur: https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k96298360

[28] Ogawa R, Akaishi S. Endothelial dysfunction may play a key role in keloid and hypertrophic scar pathogenesis – Keloids and hypertrophic scars may be vascular disorders. Medical Hypotheses. nov 2016;96:51-60.

[29] Yoo MG, Kim I-H. Keloids and Hypertrophic Scars: Characteristic Vascular Structures Visualized by Using Dermoscopy. Annals of Dermatology. 2014;26(5):603.

[30] Lee H, Jang Y. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. International Journal of Molecular Sciences. 2 mars 2018;19(3):711.

[31] Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs FDR, Ramelet A-A, Shakespeare PG, et al. International clinical recommendations on scar management. Plast Reconstr Surg. août 2002;110(2):560-71.

[32] Ogawa R. The Most Current Algorithms for the Treatment and Prevention of Hypertrophic Scars and Keloids: Plastic and Reconstructive Surgery. févr 2010;125(2):557-68.

[33] Camacho-Martínez FM, Rey ER, Serrano FC, Wagner A. Results of a combination of bleomycin and triamcinolone acetonide in the treatment of keloids and hypertrophic scars. An Bras Dermatol. 2013;88(3):387-94.

[34] Arima J, Huang C, Rosner B, Akaishi S, Ogawa R. Hypertension: a systemic key to understanding local keloid severity: Hypertension and keloid severity. Wound Repair and Regeneration. mars 2015;23(2):213-21.

[35] Crockett DJ. Regional keloid susceptibility. British Journal of Plastic Surgery. 1964;17:245-53.

[36] Park TH, Seo SW, Kim JK, Chang CH. Earlobe Keloids: Classification According to Gross Morphology Determines Proper Surgical Approach: Dermatologic Surgery. mars 2012;38(3):406-12.

[37] Bella H, Heise M, Yagi KI, Black G, McGrouther DA, Bayat A. A Clinical Characterization of Familial Keloid Disease in Unique African Tribes Reveals Distinct Keloid Phenotypes: Plastic and Reconstructive Surgery. févr 2011;127(2):689-702.

[38] Amadeu T, Braune A, Mandarim-de-Lacerda C, Porto LC, Desmoulière A, Costa A. Vascularization Pattern in Hypertrophic Scars and Keloids: A Stereological Analysis. Pathology - Research and Practice. janv 2003;199(7):469-73.

[39] Huang C, Akaishi S, Hyakusoku H, Ogawa R. Are keloid and hypertrophic scar different forms of the same disorder? A fibroproliferative skin disorder hypothesis based on keloid findings: Scar pathology - a fibroproliferative hypothesis. International Wound Journal. oct 2014;11(5):517-22.

[40] Wang P-H, Huang B-S, Horng H-C, Yeh C-C, Chen Y-J. Wound healing. Journal of the Chinese Medical Association. févr 2018;81(2):94-101.

[41] Matsumoto NM, Peng W-X, Aoki M, Akaishi S, Ohashi R, Ogawa R, et al. Histological analysis of hyalinised keloidal collagen formation in earlobe keloids over time: collagen hyalinisation starts in the perivascular area: Chronological and histological analysis of keloidal collagen. International Wound Journal. déc 2017;14(6):1088-93.

[42] Lee S-S, Yosipovitch G, Chan Y-H, Goh C-L. Pruritus, pain, and small nerve fiber function in keloids: A controlled study. Journal of the American Academy of Dermatology. déc 2004;51(6):1002-6.

[43] Lu F, Gao J, Ogawa R, Hyakusoku H, Ou C. Biological Differences between Fibroblasts Derived from Peripheral and Central Areas of Keloid Tissues: Plastic and Reconstructive Surgery. sept 2007;120(3):625-30.

[44] Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic Scarring and Keloids: Pathomechanisms and Current and Emerging Treatment Strategies. :13.

[45] Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D. Rook's Textbook of Dermatology. John Wiley & Sons; 2016. 4340 p.

[46] Mrcs ABM, Frcs GAM, Ollier WER, Ferguson MWJ, Frcs DAM. 'Aggressive keloid': a severe variant of familial keloid scarring. :2.

[47] Bloom D. Heredity of keloids; review of the literature and report of a family with multiple keloids in five generations. N Y State J Med. 15 févr 1956;56(4):511-9.

[48] Chen Y, Gao J-H, Liu X-J, Yan X, Song M. Characteristics of occurrence for Han Chinese familial keloids. Burns. déc 2006;32(8):1052-9.

[49] Clark JA, Turner ML, Howard L, Stanescu H, Kleta R, Kopp JB. Description of familial keloids in five pedigrees: evidence for autosomal dominant inheritance and phenotypic heterogeneity. BMC Dermatology [Internet]. déc 2009 [cité 16 janv 2019];9(1). Disponible sur: http://bmcdermatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-5945-9-8

[50] Shih B, Bayat A. Genetics of keloid scarring. Archives of Dermatological Research.

juill 2010;302(5):319-39.

[51] Nakashima M, Chung S, Takahashi A, Kamatani N, Kawaguchi T, Tsunoda T, et al. A genome-wide association study identifies four susceptibility loci for keloid in the Japanese population. Nature Genetics. sept 2010;42(9):768-71.

[52] Ogawa R, Watanabe A, Than Naing B, Sasaki M, Fujita A, Akaishi S, et al. Associations between Keloid Severity and Single-Nucleotide Polymorphisms: Importance of rs8032158 as a Biomarker of Keloid Severity. Journal of Investigative Dermatology. juill 2014;134(7):2041-3.

[53] Tosa M, Watanabe A, Ghazizadeh M. IL-6 Polymorphism and Susceptibility to Keloid Formation in a Japanese Population. Journal of Investigative Dermatology. mai 2016;136(5):1069-72.

[54] Marneros AG, Norris JEC, Watanabe S, Reichenberger E, Olsen BR. Genome Scans Provide Evidence for Keloid Susceptibility Loci on Chromosomes 2q23 and 7p11. Journal of Investigative Dermatology. mai 2004;122(5):1126-32.

[55] Brown JJ, Ollier WER, Thomson W, Bayat A. Positive association of HLA-DRB1*15 with keloid disease in Caucasians. International Journal of Immunogenetics. août 2008;35(4-5):303-7.

[56] Lu W-S, Wang J-F, Yang S, Xiao F-L, Quan C, Cheng H, et al. Association of HLA-DQA1 and DQB1 alleles with keloids in Chinese Hans. Journal of Dermatological Science. nov 2008;52(2):108-17.

[57] Castagnoli C, Trombotto C, Ondei S, Stella M, Calcagni M, Magliacani G, et al. Characterization of T-cell subsets infiltrating post-burn hypertrophic scar tissues. Burns. 1 nov 1997;23(7):565-72.

[58] Siraganian PA, Rubinstein JH, Miller RW. Keloids and neoplasms in the Rubinstein-Taybi syndrome. Med Pediatr Oncol. 1989;17(6):485-91.

[59] Char F. Ehlers-Danlos syndrome. Birth Defects Orig Artic Ser. juin 1971;7(8):300-2.

[60] Hambrick GW, Carter DM. Pachydermoperiostosis: Touraine-Solente-Golé Syndrome. Arch Dermatol. 1 nov 1966;94(5):594-608.

[61] Swain SK, Behera IC, Sahu MC. Unusually giant and aggressive earlobe keloids – Two clinical reports. Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences. nov 2015;16(3):299-301.

[62] Park TH, Chang CH. Keloid Recurrence in Pregnancy. Aesthetic Plastic Surgery. oct 2012;36(5):1271-2.

[63] Moustafa MF, Abdel-Fattah MA, Abdel-Fattah DC. Presumptive evidence of the

effect of pregnancy estrogens on keloid growth. Case report. Plast Reconstr Surg. oct 1975;56(4):450-3.

[64] Dafallap AA. DOES AN IMMUNE REACTION TO SEBUM IN WOUNDS CAUSE KELOID SCARS? BENEFICIAL EFFECT OF DESENSITISATION. :3.

[65] Fong EP, Bay BH. Keloids – the sebum hypothesis revisited. Medical Hypotheses. avr 2002;58(4):264-9.

[66] D'Andrea F, Brongo S, Ferraro G, Baroni A. Prevention and treatment of keloids with intralesional verapamil. Dermatology (Basel). 2002;204(1):60-2.

[67] Arima J, Ogawa R, Iimura T, Azuma H, Hyakusoku H. Relationship between Keloid and Hypertension. J Nippon Med Sch. 2012;79(6):494-5.

[68] Ogawa R. High Blood Pressure (Hypertension) May Influence the Results of Clinical Trials for Scar and Keloid Treatments. Plastic and Reconstructive Surgery. déc 2013;132(6):1074e.

[69] Cohen IK, Beaven MA, Horáková Z, Keiser HR. Histamine and collagen synthesis in keloid and hypertrophic scar. Surg Forum. 1972;23(0):509-10.

[70] Russel JD, Russell SB, Trupin KM. The effect of histamine on the growth of cultured fibroblasts isolated from normal and keloid tissue. J Cell Physiol. déc 1977;93(3):389-93.

[71] Marks RM, Roche WR, Czerniecki M, Penny R, Nelson DS. Mast cell granules cause proliferation of human microvascular endothelial cells. Lab Invest. sept 1986;55(3):289-94.

[72] Dong X, Mao S, Wen H. Upregulation of proinflammatory genes in skin lesions may be the cause of keloid formation (Review). Biomedical Reports. nov 2013;1(6):833-6.

[73] Ogawa R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. International Journal of Molecular Sciences. 10 mars 2017;18(3):606.

[74] Ogawa R, Orgill DP. Mechanobiology of Cutaneous Wound Healing and Scarring. In: Gefen A, éditeur. Bioengineering Research of Chronic Wounds: A Multidisciplinary Study Approach [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2009 [cité 13 avr 2020]. p. 31-42. (Studies in Mechanobiology, Tissue Engineering and Biomaterials). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-642-00534-3_2

[75] Agha R, Ogawa R, Pietramaggiori G, Orgill DP. A Review of the Role of Mechanical Forces in Cutaneous Wound Healing. Journal of Surgical Research. déc 2011;171(2):700-8.

[76] Hsu C-K, Lin H-H, Harn HI-C, Hughes MW, Tang M-J, Yang C-C. Mechanical forces in skin disorders. Journal of Dermatological Science. juin 2018;90(3):232-40.

[77] Harn HI-C, Ogawa R, Hsu C-K, Hughes MW, Tang M-J, Chuong C-M. The tension biology of wound healing. Experimental Dermatology [Internet]. 20 déc 2017 [cité 12 janv

2019]; Disponible sur: http://doi.wiley.com/10.1111/exd.13460

[78] Barnes LA, Marshall CD, Leavitt T, Hu MS, Moore AL, Gonzalez JG, et al. Mechanical Forces in Cutaneous Wound Healing: Emerging Therapies to Minimize Scar Formation. Advances in Wound Care. févr 2018;7(2):47-56.

[79] Bock O, Schmid-Ott G, Malewski P, Mrowietz U. Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring. Archives of Dermatological Research. avr 2006;297(10):433-8.

[80] Cooke A, Smith D, Booth A. Beyond PICO: the SPIDER tool for qualitative evidence synthesis. Qual Health Res. oct 2012;22(10):1435-43.

[81] Saini M, Shlonsky A. Systematic Synthesis of Qualitative Research. Oxford University Press, USA; 2012. 223 p.

[82] Noyes J, Booth A, Flemming K, Garside R, Harden A, Lewin S, et al. Cochrane Qualitative and Implementation Methods Group guidance series—paper 3: methods for assessing methodological limitations, data extraction and synthesis, and confidence in synthesized qualitative findings. Journal of Clinical Epidemiology. 1 mai 2018;97:49-58.

[83] U.S. Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research. FDA Patient-Focused Drug Development Guidance Series for Enhancing the Incorporation of the Patient's Voice in Medical Product Development and Regulatory Decision Making. FDA [Internet]. 30 sept 2019 [cité 4 mai 2020]; Disponible sur: https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/fda-patient-focused-drug-development-guidance-series-enhancing-incorporation-patients-voice-medical

[84] Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C, McNally R, Cheraghi-Sohi S. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. BMC Health Serv Res [Internet]. 21 nov 2014 [cité 13 févr 2021];14. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4310146/

[85] Brown BC, McKenna SP, Siddhi K, McGrouther DA, Bayat A. The hidden cost of skin scars: quality of life after skin scarring. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. sept 2008;61(9):1049-58.

[86] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Medicine. 21 juill 2009;6(7):e1000097.

[87] Brewin MP, Homer SJ. The lived experience and quality of life with burn scarring—The results from a large-scale online survey. Burns. nov 2018;44(7):1801-10.

[88] Hietanen KE, Järvinen TA, Huhtala H, Tolonen TT, Kuokkanen HO, Kaartinen IS.

Treatment of keloid scars with intralesional triamcinolone and 5-fluorouracil injections - a randomized controlled trial. J Plast Reconstr Aesthet Surg. janv 2019;72(1):4-11.

[89] Huang C, Liu L, You Z, Du Y, Ogawa R. Managing keloid scars: From radiation therapy to actual and potential drug deliveries. Int Wound J. juin 2019;16(3):852-9.

[90] Wang X, Wu X, Liu K, Xia L, Lin X, Liu W, et al. Topical cryoanesthesia for the relief of pain caused by steroid injections used to treat hypertrophic scars and keloids. Medicine (Baltimore). oct 2017;96(43):e8353.

[91] Park KY, Lee Y, Hong JY, Chung WS, Kim MN, Kim BJ. Vibration Anesthesia for Pain Reduction During Intralesional Steroid Injection for Keloid Treatment. Dermatol Surg. mai 2017;43(5):724-7.

[92] Vo A, Doumit M, Rockwell G. The Biomechanics and Optimization of the Needle-Syringe System for Injecting Triamcinolone Acetonide into Keloids. J Med Eng. 2016;2016:5162394.

[93] Sohrabi C, Goutos I. The use of botulinum toxin in keloid scar management: a literature review. Scars Burn Heal [Internet]. 26 juin 2020 [cité 7 nov 2020];6. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7323272/

[94] Trace AP, Enos CW, Mantel A, Harvey VM. Keloids and Hypertrophic Scars: A Spectrum of Clinical Challenges. Am J Clin Dermatol. juin 2016;17(3):201-23.

[95] KRF Clinical Practice Guidelines in Keloid Disorder (KRF Guidelines®) Treatment Strategy – Version 1.2019 – Keloid Research [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: https://keloidresearch.com/krf-clinical-practice-guidelines-in-keloid-disorder-krf-guidelines-treatment-strategy-version-1-2019/

[96] Kadouch DJ, van der Veer WM, Mahdavian Delavary B, Kerkdijk D, Niessen FB. Therapeutic hotline: An alternative adjuvant treatment after ear keloid excision using a custom-made methyl methacrylate stent. Dermatol Ther. déc 2010;23(6):686-92.

[97] Monstrey S, Middelkoop E, Vranckx JJ, Bassetto F, Ziegler UE, Meaume S, et al. Scar Management Practical Guidelines: Non-invasive and invasive measures. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. août 2014;67(8):1017-25.

[98] Davis SA, Feldman SR, McMichael AJ. Management of keloids in the United States, 1990-2009: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey. Dermatol Surg. juill 2013;39(7):988-94.

[99] Ogawa R, Dohi T, Tosa M, Aoki M, Akaishi S. The Latest Strategy for Keloid and Hypertrophic Scar Prevention and Treatment: The Nippon Medical School (NMS) Protocol. J Nippon Med Sch [Internet]. 2020 [cité 19 nov 2020]; Disponible sur:

https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnms/advpub/0/advpub_JNMS.2021_88-106/_article

[100] Srivastava S, Patil A, Prakash C, Kumari H. Comparison of Intralesional Triamcinolone Acetonide, 5-Fluorouracil, and Their Combination in Treatment of Keloids. World J Plast Surg. mai 2018;7(2):212-9.

[101] Viera MH, Vivas AC, Berman B. Update on Keloid Management: Clinical and Basic Science Advances. Advances in Wound Care. oct 2012;1(5):200-6.

[102] Hochman B, Vilas Bôas FC, Mariano M, Ferreira LM. Keloid heterograft in the hamster (Mesocricetus auratus) cheek pouch. Acta Cirurgica Brasileira. juin 2005;20(3):200-12.

[103] Walton MK, Powers JH, Hobart J, Patrick D, Marquis P, Vamvakas S, et al. Clinical Outcome Assessments: Conceptual Foundation-Report of the ISPOR Clinical Outcomes Assessment - Emerging Good Practices for Outcomes Research Task Force. Value Health. sept 2015;18(6):741-52.

[104] U.S. Food and Drug Administration. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009 [cité 17 avr 2020]; Disponible sur: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims

[105] FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); 2016 [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/

[106] Kar AL van de, Houge G, Shaw AC, Jong D de, Belzen MJ van, Peters DJM, et al. Keloids in Rubinstein–Taybi syndrome: a clinical study. British Journal of Dermatology. 2014;171(3):615-21.

[107] Tan A, Glass nd DA. Patient-reported outcomes for keloids: a systematic review. G Ital Dermatol Venereol [Internet]. mars 2019 [cité 8 nov 2020];154(2). Disponible sur: https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R23Y2019N02A0148

[108] Mundy LR, Miller HC, Klassen AF, Cano SJ, Pusic AL. Patient-Reported Outcome Instruments for Surgical and Traumatic Scars: A Systematic Review of their Development, Content, and Psychometric Validation. Aesth Plast Surg. oct 2016;40(5):792-800.

[109] Seo SR, Kang NO, Yoon MS, Lee HJ, Kim DH. Measurements of scar properties by SkinFibroMeter® , SkinGlossMeter® , and Mexameter® and comparison with Vancouver Scar Scale. Skin Res Technol. août 2017;23(3):295-302.

[110] Sullivan T, Smith J, Kermode J, McIver E, Courtemanche DJ. Rating the burn scar. J

Burn Care Rehabil. juin 1990;11(3):256-60.

[111] Draaijers LJ, Tempelman FRH, Botman YAM, Tuinebreijer WE, Middelkoop E, Kreis RW, et al. The patient and observer scar assessment scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation. Plast Reconstr Surg. juin 2004;113(7):1960-5; discussion 1966-1967.

[112] Bijlard E, Timman R, Verduijn GM, Niessen FB, van Neck JW, Busschbach JJV, et al. Intralesional cryotherapy versus excision and corticosteroids or brachytherapy for keloid treatment: study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2013;14(1):439.

[113] Fearmonti RM, Bond JE, Erdmann D, Levin LS, Pizzo SV, Levinson H. The modified Patient and Observer Scar Assessment Scale: a novel approach to defining pathologic and nonpathologic scarring. Plast Reconstr Surg. janv 2011;127(1):242-7.

[114] Ogawa R, Akita S, Akaishi S, Aramaki-Hattori N, Dohi T, Hayashi T, et al. Diagnosis and Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars—Japan Scar Workshop Consensus Document 2018. Burns Trauma [Internet]. 27 déc 2019 [cité 14 nov 2020];7. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6933735/

[115] Beausang E, Floyd H, Dunn KW, Orton CI, Ferguson MW. A new quantitative scale for clinical scar assessment. Plast Reconstr Surg. nov 1998;102(6):1954-61.

[116] Singer AJ, Arora B, Dagum A, Valentine S, Hollander JE. Development and validation of a novel scar evaluation scale. Plast Reconstr Surg. déc 2007;120(7):1892-7.

[117] Basra MKA, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. Dermatology. 2015;230(1):27-33.

[118] Balci DD, Inandi T, Dogramaci CA, Celik E. DLQI scores in patients with keloids and hypertrophic scars: a prospective case control study. J Dtsch Dermatol Ges. août 2009;7(8):688-92.

[119] Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ. Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. Arch Dermatol. nov 1997;133(11):1433-40.

[120] Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Covinsky KE. Convergent and discriminant validity of a generic and a disease-specific instrument to measure quality of life in patients with skin disease. J Invest Dermatol. janv 1997;108(1):103-7.

[121] Furtado F. Tradução para o idioma português, adaptação cultural e confiabilidade do Questionnaire of Quality of Life for Patients with Keloid and Hypertrophic Scarring. Translation to Portuguese language, cultural adaptation and reability of the Questionnaire of Quality of Life for Patients with Keloid and Hypertrophic Scarring [Internet]. 2008 [cité 11

nov 2020]; Disponible sur: https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/23995

[122] Durani P, McGrouther DA, Ferguson MW. The Patient Scar Assessment Questionnaire: a reliable and valid patient-reported outcomes measure for linear scars. Plast Reconstr Surg. mai 2009;123(5):1481-9.

[123] Economopoulos KP, Petralias A, Linos E, Linos D. Psychometric evaluation of Patient Scar Assessment Questionnaire following thyroid and parathyroid surgery. Thyroid. févr 2012;22(2):145-50.

[124] Restrepo S, Rojas S, Sanabria A. Cross-cultural adaptation and psychometric validation of the Patient Scar Assessment Questionnaire to the Spanish language in head and neck surgery. International Wound Journal. 2020;17(1):21-31.

[125] Brown BC, McKenna SP, Solomon M, Wilburn J, McGrouther DA, Bayat A. The Patient-Reported Impact of Scars Measure: Development and Validation: Plastic and Reconstructive Surgery. mai 2010;125(5):1439-49.

[126] Pattisapu P, Guy WM, Brissett AE. SF-12® for Head-and-Neck Keloid Patients: Preliminary Results towards Creating a Keloid-Specific Scale. Otolaryngol Head Neck Surg. 1 sept 2013;149(2_suppl):P42-P42.

[127] Guy WM, Pattisapu P, Ongkasuwan J, Brissett AE. Creation of a head and neck Keloid quality of life questionnaire: Head and Neck Keloid QOL Questionnaire. The Laryngoscope. déc 2015;125(12):2672-6.

[128] Perugi G, Akiskal HS, Giannotti D, Frare F, Di Vaio S, Cassano GB. Gender-related differences in body dysmorphic disorder (dysmorphophobia). J Nerv Ment Dis. sept 1997;185(9):578-82.

[129] Motoki THC, Isoldi FC, Brito MJ de A, Filho AG, Ferreira LM. Keloid negatively affects body image. Burns. 1 mai 2019;45(3):610-4.

[130] Mühlbauer W, Holm C, Wood DL. The thersites complex in plastic surgical patients. Plast Reconstr Surg. févr 2001;107(2):319-26.

[131] Rosenberg M. Society and the Adolescent Self-image. Princeton University Press; 1965. 326 p.

[132] Yamawaki S, Naitoh M, Yoshikawa K, Ishiko T, Suzuki S. Kyoto Scar Scale for Assessment of Keloids Following Surgery and Irradiation. Sosyo. 2011;2(3):112-7.

[133] Kantor J. The SCAR (Scar Cosmesis Assessment and Rating) scale: development and validation of a new outcome measure for postoperative scar assessment. British Journal of Dermatology. 2016;175(6):1394-6.

[134] Kantor J. Reliability and Photographic Equivalency of the Scar Cosmesis Assessment

and Rating (SCAR) Scale, an Outcome Measure for Postoperative Scars. JAMA Dermatol. 01 2017;153(1):55-60.

[135] Rosas SR, Ridings JW. The use of concept mapping in measurement development and evaluation: Application and future directions. Evaluation and Program Planning. 1 févr 2017;60:265-76.

[136] Ruel E, Wagner WE III, Gillespie BJ. The Practice of Survey Research: Theory and Applications. In Thousand Oaks, California: SAGE Publications, Inc; 2021. Disponible sur: https://methods.sagepub.com/book/the-practice-of-survey-research

[137] Nicholas RS, Falvey H, Lemonas P, Damodaran G, Ghanem AM, Ghannem A, et al. Patient-related keloid scar assessment and outcome measures. Plast Reconstr Surg. mars 2012;129(3):648-56.

[138] Bae SH, Bae YC. Analysis of Frequency of Use of Different Scar Assessment Scales Based on the Scar Condition and Treatment Method. Arch Plast Surg. 2014;41(2):111.

[139] Fearmonti R, Bond J, Erdmann D, Levinson H. A Review of Scar Scales and Scar Measuring Devices. Eplasty [Internet]. 21 juin 2010 [cité 15 nov 2020];10. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2890387/

[140] Taylor B, McGrouther DA, Bayat A. Use of a non-contact 3D digitiser to measure the volume of keloid scars: a useful tool for scar assessment. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. janv 2007;60(1):87-94.

[141] Verhaegen PDHM, van der Wal MBA, Middelkoop E, van Zuijlen PPM. Objective scar assessment tools: a clinimetric appraisal. Plast Reconstr Surg. avr 2011;127(4):1561-70.

[142] Rutkowski D, Syed F, Matthews LC, Ray DW, McGrouther DA, Watson REB, et al. An abnormality in glucocorticoid receptor expression differentiates steroid responders from nonresponders in keloid disease. British Journal of Dermatology. 2015;173(3):690-700.

[143] Aya R, Yamawaki S, Yoshikawa K, Katayama Y, Enoshiri T, Naitoh M, et al. The Shear Wave Velocity on Elastography Correlates with the Clinical Symptoms and Histopathological Features of Keloids. Plast Reconstr Surg Glob Open [Internet]. 10 août 2015 [cité 15 nov 2020];3(7). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4527638/

[144] Huang S-Y, Xiang X, Guo R-Q, Cheng S, Wang L-Y, Qiu L. Quantitative assessment of treatment efficacy in keloids using high-frequency ultrasound and shear wave elastography: a preliminary study. Sci Rep [Internet]. 28 janv 2020 [cité 15 nov 2020];10. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6987198/

[145] Guo R, Xiang X, Wang L, Zhu B, Cheng S, Qiu L. Quantitative Assessment of

Keloids Using Ultrasound Shear Wave Elastography. Ultrasound in Medicine & Biology. 1 mai 2020;46(5):1169-78.

[146] Kim DY, Park HS, Yoon H-S, Cho S. Efficacy of IPL device combined with intralesional corticosteroid injection for the treatment of keloids and hypertrophic scars with regards to the recovery of skin barrier function: A pilot study. J Dermatolog Treat. oct 2015;26(5):481-4.

[147] Stewart SA, Dougall GMG, Tafuro EM. The Use of Silgel STC-SE, a Topical Silicone Gel for the Treatment and Reduction of Hypertrophic and Keloid Scars. Plast Reconstr Surg Glob Open. déc 2016;4(12):e1183.

[148] Poetschke J, Reinholz M, Schwaiger H, Epple A, Gauglitz GG. DLQI and POSAS Scores in Keloid Patients. Facial Plast Surg. juin 2016;32(3):289-95.

[149] Reinholz M, Guertler A, Schwaiger H, Poetschke J, Gauglitz GG. Treatment of keloids using 5-fluorouracil in combination with crystalline triamcinolone acetonide suspension: evaluating therapeutic effects by using non-invasive objective measures. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020;34(10):2436-44.

[150] Sadeghinia A, Sadeghinia S. Comparison of the efficacy of intralesional triamcinolone acetonide and 5-fluorouracil tattooing for the treatment of keloids. Dermatol Surg. janv 2012;38(1):104-9.

[151] Jiang Z-Y, Liao X-C, Liu M-Z, Fu Z-H, Min D-H, Yu X-T, et al. Efficacy and Safety of Intralesional Triamcinolone Versus Combination of Triamcinolone with 5-Fluorouracil in the Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars: A Systematic Review and Meta-analysis. Aesth Plast Surg. 1 oct 2020;44(5):1859-68.

[152] Zhang Z, Cheng L, Wang R, Cen Y, Li Z. Effects and safety of triamcinolone acetonide-controlled common therapy in keloid treatment: a Bayesian network meta-analysis. Therapeutics and Clinical Risk Management. mai 2018;Volume 14:973-80.

[153] Wong T-S, Li JZ-H, Chen S, Chan JY-W, Gao W. The Efficacy of Triamcinolone Acetonide in Keloid Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. Front Med (Lausanne) [Internet]. 27 déc 2016 [cité 3 avr 2021];3. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5186775/

[154] Wang S, Yap JM. Effectiveness of external topical medications in the treatment of keloid scars: A review. Hong Kong Journal of Dermatology and Venereology. 1 janv 2016;24:120-8.

[155] Kim WI, Kim S, Cho SW, Cho MK. The efficacy of bleomycin for treating keloid and hypertrophic scar: A systematic review and meta-analysis. Journal of Cosmetic Dermatology.

2020;19(12):3357-66.

[156] Shah VV, Aldahan AS, Mlacker S, Alsaidan M, Samarkandy S, Nouri K. 5-Fluorouracil in the Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars: A Comprehensive Review of the Literature. Dermatol Ther (Heidelb). juin 2016;6(2):169-83.

[157] van Leeuwen MCE, Bulstra AEJ, Ket JCF, Ritt MJPF, van Leeuwen PAM, Niessen FB. Intralesional Cryotherapy for the Treatment of Keloid Scars: Evaluating Effectiveness. Plast Reconstr Surg Glob Open [Internet]. 8 juill 2015 [cité 11 nov 2020];3(6). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4494507/

[158] Jiang Q, Chen J, Liu Z. Silicone gel sheeting for treating hypertrophic scars. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 18 juin 2019 [cité 3 avr 2021];2019(6). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6580700/

[159] Tian F, Jiang Q, Chen J, Liu Z. Silicone gel sheeting for treating keloid scars. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2021 [cité 3 avr 2021];(2). Disponible sur: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013878/full

U.F.R. DE PHARMACIE DE RENNES

N°

MICHEL, Anne-Sophie - Les chéloïdes, conception d'une étude clinique visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'un traitement, quels paramètres choisir ?

103 feuilles, 16 tableaux, 14 figures, 7 annexes.
Thèse : Pharmacie ; Rennes 1 ; 2021 ; N° .

CONTEXTE: Les chéloïdes sont des cicatrices fibroprolifératives, ou tumeurs bégnines cutanées du derme causées par un dérèglement du processus de cicatrisation. OBJECTIF : Cette thèse a pour objectif d'apporter une meilleure compréhension de la pathologie et d'explorer les défis rencontrés et les paramètres utilisés lors de la conception des essais cliniques conduits dans ce domaine. METHODE : Un état de l'art de la maladie chéloïdienne et des traitements actuels a été effectué et une revue des études qualitatives et des études cliniques publiées et enregistrées a été conduite en 2020. RESULTATS : Deux études qualitatives ont été identifiées et ont permis de générer un modèle conceptuel de la maladie. Ce modèle met en évidence l'impacte de la maladie sur la qualité de vie des patients ayant des chéloïdes. 215 études cliniques publiées entre 1995 et 2020 et 23 études enregistrées ces 5 dernières années ont été analysées pour identifier les critères de jugements utilisés. Une sélection de 15 questionnaires et appareils de mesure a été effectuée pour ensuite les décrire et comparer leurs propriétés psychométriques et clinimétriques.

BACKGROUND: Keloids are benign fibroproliferative dermal tumours and chronic skin disorder that result from an abnormal fibrous wound healing process. OBJECTIVE: This thesis aims to provide a better understanding of the pathology and to explore the encountered challenges and parameters used in the design of clinical trials conducted in this field. Method: A state of the art of the keloid disease and of the current treatments has been performed. Also, a review of published and registered qualitative and clinical studies was conducted in 2020. RESULTS: Two qualitative studies were identified and used to generate a conceptual model of the disease. This model highlights the impact of the disease on the quality of life of patients living with keloids. 215 clinical studies published between 1995 and 2020 and 23 studies registered in the last 5 years were analysed to identify the endpoints and the tools used. As a result, 15 questionnaires and measuring devices were described and compared on the basis of their psychometric or clinimetric properties.

Rubrique de classement :	DERMATOLOGIE
Mots-clés :	Chéloïde ; cicatrisation ; cicatrice ; revu de littérature ; recherche qualitative ; modèle conceptuel ; triamcinolone ; mesures de résultats axés sur les patients ; enquêtes et questionnaires ; instrumentation ; propriétés psychométriques.
Mots-clés anglais MeSH :	Keloid disease ; wound healing ; cicatrix ; review ; qualitative research ; conceptual model ; triamcinolone ; patient reported outcome measures ; surveys and questionnaires ; instrumentation ; psychometrics.
JURY : Président :	Monsieur Pascal LE CORRE
JURY : Assesseurs :	Monsieur Giulio GAMBAROTA [directeur de thèse] Monsieur Bruno FLAGEUL Monsieur Benoit ARNOULD