COMMENT JE TRAITE...
les cicatrices fibroprolifératives

L. SMEETS (1), F-X. GRANDJEAN (2), P. NICKERS (3), J-P. DELEUZE (2), C. SCHMITZ (1), O. HEYMANS (2)

RÉSUMÉ : Suite à un traumatisme de la peau tel qu'une brûlure, une incision chirurgicale ou une plaie traumatique, les cicatrices fibroprolifératives peuvent causer des complications d'ordre cosmétique, psychologique et symptomatique. Celles-ci surviennent à la suite d'un dérèglement de la balance entre synthèse et dégradation de la matrice extra-cellulaire. Un large éventail de traitement s'offre au praticien. Cependant, la récidive et même parfois l'augmentation des lésions demeurent un problème majeur. La chirurgie accompagnée d'une thérapie adjuvante telle que la radiothérapie, l'injection de stéroïdes, le gel de silicone (associé à la compression) semble à l'heure actuelle, le meilleur choix thérapeutique. Les avancées dans la compréhension des processus physiopathologiques sont à la source de nouveaux traitements dont pour beaucoup l'efficacité reste à être démontrée.
MOTS-CLÉS : *Cicatrice fibroproliférative - Modalité thérapeutique - Chirurgie*

HOW I TREAT...FIBROPROLIFERATIVE SCARS
SUMMARY : Following a skin injury like burn, surgery or a trauma, fibroproliferatives scars are responsible of cosmetic, psychologic and symptomatic disorders. Keloids are benign and occur secondary to an imbalance between the synthesis of extracellular matrix and its degradation. There is a lot of therapeutic modalities available. Despite this, recurrence and sometimes increasing lesions are the major complications. Surgery with adjuvant therapy like steroids injections, radiotherapy, silicone materials seems today the best therapeutic choice. A best physiopatholgy's comprehension is at the base of new treatments, but their efficacity still need to be demonstrate in larger studies.
KEYWORDS : *Fibroproliferative scars - Therapeutic modalities - Surgery*

INTRODUCTION

Tout en réduisant l'agression tissulaire, les progrès incessants de la chirurgie mini-invasive permettent de diminuer considérablement la taille des incisions. Malgré tout, certains individus restent prédisposés à des troubles de cicatrisations, communément, mais injustement regroupés sous le terme de « chéloïdes ». Les cicatrices fibroprolifératives sont dues à une prolifération anormale du tissu conjonctif, survenant parfois spontanément, mais le plus souvent en une réponse à un traumatisme cutané, parfois mineur, telle que les brûlures et la chirurgie.

Ayant en commun une accumulation importante de collagène et de glycoprotéine, il est important de distinguer chéloïdes et cicatrices hypertrophiques. Cliniquement, les premières ont comme caractéristique de s'étendre au-delà du site lésionnel initial, sans régression spontanée, alors que les secondes restent confinées aux limites de la plaie et tendent souvent à diminuer spontanément. Parfois douloureuses, ces proliférations fibreuses peuvent mener à des complications fonctionnelles, esthétiques et psychologiques parfois dramatiques.

Une meilleure connaissance des mécanismes sous-tendant le développement de telles lésions a permis des thérapeutiques nouvelles. Mais, en dépit des nombreux traitements proposés, les chéloïdes demeurent un défi pour le praticien.

ETIOLOGIE ET MANIFESTATIONS CLINIQUES

CHÉLOIDES

Les chéloïdes surviennent le plus souvent chez des sujets génétiquement prédisposés subissant un traumatisme de la peau. Celui-ci peut être de nature diverse : chirurgie, brûlure, vaccins, injections, piercing, tatouage, piqûres d'insectes, folliculites,… Les individus de population noire et hispanique ont beaucoup plus de risques de développer des chéloïdes. Les patients souffrants d'allergie ainsi que ceux atteints de maladie du tissu conjonctif, constituent également une population à risque.

La tension au sein d'une cicatrice semble jouer un rôle majeur, expliquant ainsi la plus grande susceptibilité des régions articulaires à développer une chéloïde ou à l'opposé, la meilleure évolution des incisions réalisées en zone de moindre contrainte. Les localisations les plus fréquentes sont les oreilles, la région sternale, la région deltoïdienne, la partie supérieure du dos et la partie berbe du visage. Les chéloïdes surviennent plusieurs mois après le traumatisme et leur croissance est lente. Les lésions initiales sont souvent érythémateuses, évoluant vers le brun-rouge puis pâlissant avec le temps. La taille de celle-ci est extrêmement variable : allant d'une simple papule de quelques millimètres à la taille d'un ballon de football. Les lésions localisées aux oreilles, au cou et à l'abdomen tendent à être pédiculées alors que celles situées sur le dos, la poitrine et les extrémités sont souvent

(1) Etudiant 4° doctorat.
(2) Service de Chirurgie Maxillo-faciale et Plastique, Centre des brûlés, Chirurgie de la main, CHU Sart Tilman.
(3) Chef de Clinique, Service de Radiothérapie-Oncologie, CHU Sart Tilman.

planes. Les chéloïdes répondent mal au traitement, la chirurgie pouvant même les aggraver.

CICATRICES HYPERTROPHIQUES

Les cicatrices hypertrophiques se développent six à huit semaines après un traumatisme. Elles deviennent rapidement érythémateuses et prurigineuses, augmentent de taille rapidement pendant trois à six mois, passent par une phase statique pouvant durer un ou deux ans, puis souvent régressent spontanément. Elles dépassent rarement quatre millimètres d'épaisseur.

La cicatrisation hypertrophique est très fréquente chez l'enfant et l'adolescent. Elle se manifeste le plus souvent par une tendance à développer une cicatrice épaisse et rouge pour une période de 15 à 24 mois plutôt que d'aboutir à une cicatrice blanche en 12 mois, comme chez l'adulte.

TRAITEMENT

Un nombre impressionnant de modalités thérapeutiques est proposé. Cependant, la majorité d'entre-elles n'ont pas donné de résultats satisfaisants, et beaucoup n'ont pas fait leur preuve dans des études incluant un nombre suffisant de patients et un suivi adéquat à long terme. En effet, la plupart des récidives surviennent après plus de douze mois et il est suggéré que les patients devraient être suivis pendant un minimum de 3 ans (1).

Parmi les techniques utilisées, on retrouve des traitements médicaux et chirurgicaux, ainsi que la radiothérapie et des méthodes physiques. ***Il est néanmoins capital de retenir que le premier traitement des troubles de cicatrisation doit être la prévention.*** Ainsi, les patients sujets à des troubles de cicatrisation ne devraient pas subir de chirurgie cosmétique non-essentielle. Etant donné la localisation préférentielle des chéloïdes pour le thorax, les incisions médianes sur la poitrine doivent être évitées tant que possible. Afin d'éviter l'infection, toute plaie traumatique doit être correctement débridée et éventuellement traitée par un antibiotique approprié. Les incisions chirurgicales doivent être fermées avec une tension normale et doivent aussi se faire dans le même axe que les lignes de Langer (lignes de tensions minimales).

CHIRURGIE

L'excision des cicatrices fibroprolifératives est un des plus anciens traitements. Mais celle-ci est associée à un haut taux de récidives (50-80 %) quand elle est utilisée seule (2,3). Ainsi pour une efficacité optimale, la chirurgie doit être couplée à une autre modalité thérapeutique telle l'injection de stéroïdes ou l'irradiation dans les cas les plus avancés.

Avant d'entreprendre l'excision d'une chéloïde, le chirurgien doit prendre en compte le risque de récidives. Il existe six facteurs de risques majeurs (3) :

1) Une histoire familiale de chéloïdes.

2) Un site opératoire infecté.

3) La localisation anatomique (épaule et région centrale du thorax).

4) Le type de plaies (brûlures thermiques ou chimiques).

5) La tension au niveau du site post-opératoire.

6) Une peau foncée.

Actuellement, l'excision extralésionnelle est le traitement classique. Au préalable, le site opératoire est anesthésié avec une solution de lidocaïne 2% et d'épinéphrine, couplée à un corticostéroïde (triamcinolone acetonide 40mg/ml). De nombreuses variantes d'excision sont décrites selon la forme de la chéloïde : l'excision simple et suture cutanée, l'excision avec greffe de peau fine, différents lambeaux locaux et plasties en Z, le but étant d'obtenir une fermeture cutanée sans tension. Les sutures sont laissées en place entre 14 et 24 jours en raison du retard de cicatrisation engendré par l'injection de stéroïdes. Le risque encouru avec ces techniques est de se retrouver face à une masse cicatricielle encore plus importante lors des récidives, et qui augmente à chaque nouvelle exérèse. Pour éviter cette récidive, Il faut respecter quatres principes de base lors de l'excision :

1) Fermeture sans tension, nécessitant parfois des lambeaux et une réorientation de la cicatrice parallèlement aux lignes de tension de la peau.

2) Excision de tout tissu inflammatoire pouvant contribuer à la récidive, comme des follicules pileux, des kystes, une infection locale ou un hématome.

3) Absence de traumatisme du tissu avoisinant.

4) Utilisation de corticostéroïdes ou de recouvrements à bases de gel de silicone (avec compression) comme adjuvants.

De nouvelles approches d'excision intralésionnelle consistant à rester au sein de la lésion initiale ont été développées. Alors que l'excision simple des chéloïdes provoque une synthèse additionnelle de collagène, l'excision intralésionnelle ne stimule pas la production supplémentaire de collagène, pouvant ainsi réduire le risque de récidive. Les résultats des diverses études sont en faveur de l'excision intralésionnelle. De plus, celle-ci permet d'éviter l'aug-

mentation de la lésion, la complication majeure de la modalité chirurgicale classique.

Des techniques de cryochirurgie sont également disponibles. Elles consistent à geler la cicatrice fibroproliférative avec de l'azote liquide. Cela provoque des dommages cellulaires et microvasculaires.

L'anoxie résultante est responsable d'une nécrose tissulaire et est suivie par l'aplatissement des tissus. Cependant la cryochirurgie peut être suivie de dépigmentation due à la destruction mélanocytaire. Quand la cryochirurgie est utilisé en synergie avec l'injection de corticostéroïdes, on obtient meilleur taux de réponses positives (3). De plus, l'oedème des tissus occasionnés par la cryochirurgie rend plus facile l'injection de stéroïdes.

RADIOTHÉRAPIE

La radiothérapie utilisée seule donne des résultats extrêmement variables montrant des taux de réponses entre 10 et 94 % (1). Suite au risque de malignité qu'elle induit (dans 0,5 à 1 % des cas), elle ne peut être considérée systématiquement comme traitement. Cependant, celle-ci peut être utile comme traitement adjuvant en post-opératoire immédiat, stérilisant les fibroblastes activés et les cellules inflammatoires, le but étant de restaurer la balance entre synthèse et dégradation du collagène. Il n'y a pas encore de consensus au sujet des doses, du fractionnement et de la période adéquate pour irradier le patient. Ainsi, les doses allant de 4 à 40 Gy en une ou plusieurs fractions sont administrées habituellement 24 heures après la chirurgie bien que les recommandations varient entre 3 heures et 7 jours selon les auteurs. Dans ces conditions, la littérature décrit des taux de récidives allant de 2 à 40 % (1).

La combinaison de la radiothérapie préopératoire et postopératoire n'a pas montré de supériorité par rapport à l'irradiation postopératoire seule (4). Il n'y a pas non plus de technique faisant encore l'unanimité mais la curiethérapie permettrait un meilleur ciblage que l'irradiation externe.

Cela a permis d'utiliser la curiethérapie à hautes doses (technique la plus utilisée au CHU) dans le traitement des chéloïdes. Dans ces conditions, la chirurgie associée à la curiethérapie à hautes doses semble être un choix efficace pour traiter les chéloïdes et prévenir leurs réapparitions. Notons néanmoins que les enfants ne devraient pas être irradiés en raison des effets des rayons sur les cartilages de croissance. Les effets secondaires décrits sont le plus souvent l'hyperpigmentation, suivi du prurit et de l'érythème.

CORTICOÏDES

L'injection intralésionnelle de corticoïdes est utilisée seule ou en combinaison avec d'autres modalités telles que la chirurgie ou le gel de silicone. Leur efficacité seule est limitée pour les grandes cicatrices fibroproliférative dont ils ne peuvent qu'au mieux adoucir et aplatir les bords ou soulager les symptômes tels que le prurit. Par contre, les corticoïdes sont d'une meilleure efficacité pour les chéloïdes récentes. Beaucoup de corticoïdes ont fait leur preuve mais le plus utilisé reste le triamcinolone acétonide (Kenakort) en combinaison avec de la lidocaïne qui réduit la douleur provoquée par l'injection. Il n'y pas encore de recommandations bien définies mais habituellement une série de 2 ou 3 injections à des concentrations allant de 10 à 40 mg/cc sont réalisées à 2 ou 3 semaines d'intervalle. Le taux de réponse est très variable, allant de 50 à 100 % avec 9 et 50 % de récidive (5). Le mécanisme d'action exact n'est pas encore connu. En inhibant les médiateurs relachés par les macrophages, les stéroïdes peuvent agir en réduisant l'inflammation et la synthèse de collagène et de glycoaminoglycans et en augmentant la synthèse de protéases. Ils induiraient également une hypoxie tissulaire.

Il faut éviter l'injection sous cutanée des corticoïdes pour prévenir l'atrophie graisseuse. Les autres complications fréquentes sont l'apparition de télangiectasies, une atrophie cutanée et une dépigmentation réversible. Enfin, il est fréquent que l'on assiste à un élargissement de la cicatrice en même temps qu'elle s'affine en épaisseur.

AUTRES TRAITEMENTS MÉDICAUX

Un nombre important de traitements sont disponibles, tous n'ayant pas fait leur preuve dans des études controlées.

Les dérivés de la vitamine A ont été utilisés avec succès dans le traitement des cicatrices fibroproliferatives.

En dépit d'une importante douleur à l'injection, une combinaison de triamcinolone acetonide et de fluorouracile a donné de bons résultats dans le traitement des petites cicatrices fibroproliferatives (6).

Les inteferons alpha et gamma inhibent la synthèse du collagène de type 1 et 3 via une diminution de l'ARN messager intracellulaire (7). Ainsi après chirurgie, Berman et Flores ont rapporté un taux de récidive de 18,7 % après

injection d'interferon alpha-2b contre un taux de récidive de 51 % après excision seule (8). Un million d'unités était injecté tous les centimètres sur le site opératoire immédiatement après chirurgie et une ou deux semaines plus tard.

Une crème contenant 5% d'Imiquimod peut induire localement la production d'interferon. Sur cette base, immédiatement après chirurgie, Berman et Kaufman ont appliqué récemment de l'Imiquimod sur le site d'excision (9). Vingt-quatre semaines plus tard, aucun patient ne montrait de récidive, malgré une irritation et une hypopigmentation chez la moitié d'entre eux. Le risque de déhiscence de plaie limite l'emploi de l'imiquimod qui ne peut être raisonnablement appliqué chez les patients avec de larges cicatrices, un greffon ou un lambeau avant 4 ou 6 semaines.

Un éventail d'autres substances sont parfois utilisées avec plus ou moins de succès. Parmi elles, on retrouve la bléomycine, le tacrolimus, la pentoxifylline, la colchicine , le méthotrexate,… Des études plus longues et complètes sont nécessaires. Dans le futur, l'inhibition du TGF-B par des auto-anticorps ou des molécules se liant au récepteur pourrait se révéler une nouvelle approche thérapeutique. Des travaux récents suggèrent également que les antagonistes calciques, en particulier le vérapamil, pourrait déclencher la dégradation de la matrice extra-cellulaire, engendrant la diminution de volume de la cicatrice (10).

TRAITEMENTS PHYSIQUES

En prévention, la technique LPG est une technique de palper rouler, le pli cutané étant aspiré entre deux rouleaux se déplaçant sur la peau.

Les paramètres d'intensité, de fréquence et de temps de repos par rapport au temps de relâchement sont réglables permettant d'intervenir précocement sur le site lésionnel (dès le cinquième jour post-op). Cette technique permet d'empêcher la formation d'adhérences et de fibroses (collagène, fibronectine et élastine) dans la direction souhaitée. La période inflammatoire et les tensions cicatricielles sont diminuées permettant une maturation plus rapide et harmonieuse de la cicatrice. Le traitement doit se réaliser précocement à raison de 3X/sem, durant plus ou moins deux mois. Néanmoins, certains ne préfèrent pas l'utiliser trop rapidement en particulier dans des plaies telles que les brûlures.

Des vêtements compressifs sont une aide très efficace afin déviter la récidive des cicatrices fibroprolifératives après chirurgie et sont également utilisés pour traiter les lésions après l'application d'un corticostéroïde ou en prévention. En diminuant les mastocytes et leur production d'histamine, la compression permettrait de diminuer la taille et l'épaisseur des cicatrices fibroprolifératives. La compression semblerait également agir par une diminution de l'alpha-macroglobuline qui inhibe la dégradation du collagène par la collagénase. Un autre mécanisme imputé est la déshydratation qui stabiliserait la population mastocytaire et diminuerait la néovascularisation et la production de la matrice extra-cellulaire (11).

Pour être efficace, ce traitement est contraignant. Les vêtements compressifs doivent être portés 23 à 24 heures par jour. Par ailleurs, la réponse au traitement dépend des caractéristiques (épaisseur et rougeur) de la cicatrice. Ainsi les cicatrices fibroprolifératives vieilles de plus de 6 ou 12 mois ne répondent généralement pas bien à ce traitement. Ensuite les vêtements compressifs, peu confortables, sont à porter au minimum 12 à 18 mois, nuit et jour. Enfin la pression nécessaire de 25 à 40 mmHg pour être efficace est rarement atteinte.

L'utilisation du laser pour traiter les cicatrices fibroprolifératives a fournis des résultats assez hétérogènes. Le laser à l'argon a été le premier utilisé et a donné de bons résultats dans les cicatrices récentes. Le laser au dioxide de carbone est sujet également à de haut taux de récidives, même associé à des corticostéroïdes. Le « 585-nm pulsed-dye laser » a été utilisé avec succès pour traiter des cicatrices fibroprolifératives de sternotomie (12). Il y avait une diminution significative de la taille de la cicatrice, du prurit et de l'érythème. Neanmoins, il est communément admis que le laser doit être couplé à une autre modalité tel que les stéroïdes, la compression ou le gel de silicone.

Ce dernier est un nouveau traitement non douloureux aussi bien utilisé après des brûlures qu'après un traumatisme ou une intervention chirurgicale. Le mécanisme est peu connu mais il a été suggéré que le recouvrement de la plaie par du gel de silicone affecte l'hydratation de la peau qui modulerait les effets des keratinocytes sur les fibroblastes. De plus, le TGF-B2 pourrait être diminué lors d'une exposition au silicone. Les patients jeunes et les chéloïdes récentes répondent mieux au traitement. Idéalement, le traitement doit durer 6 à 1 2 mois, 22 à 23 heures par jour, avec un nettoyage du site quotidien pour éviter la macération et l'infection de la peau. Le gel de silicone est habituellement associé à des traitements compressifs.

CONCLUSION

Par les conséquences cosmétiques psychologiques et cosmétiques qu'elles engendrent, les cicatrices fibroprolifératives justifient une prise en charge organisée. Devant l'armada de traitements disponibles, il est devenu difficile de choisir une thérapie. Les études effectuées ne concordent pas toujours tant sur les résultats que sur les méthodes d'évalutation employée. Un suivi à long terme d'au moins 2 ans est nécessaire pour confirmer l'amélioration ou la guérison. Ainsi, il est difficile d'obtenir un «gold-standard» dans le traitement des chéloïdes. Il s'agit donc au moindre doute d'appliquer une compression, des gels de silicones ainsi qu'un traitement LPG. Néanmoins, il semble que la chirurgie associée à un traitement adjuvant comme le gel de silicone, l'injection de stéroïdes, la radiothérapie entre autres, donnent les meilleurs résultats en dehors d'une prévention. A la lumière d'une meilleure compréhension des processus physiopathogiques, de nouvelles thérapies sont entrain de voir le jour. La prévention et surtout une détection rapide, restent la clé d'une bonne évolution des troubles de la cicatrisation.

RÉFÉRENCES

1 Dinh Q, Veness M, Richard S.— Role of adjuvant radiotherapy in recurrent earlobe keloids. *Aus J Dermatol*, 2004, **45**, 162-166

2 Engrav LH, Gottlieb JR, Millard SP, et al.— A comparison of intramarginal and extramarginal of hypertrophics burn scars. *Plast Reconstr Surg*, 1988, **81**, 40-43.

3 Ceilley RI, Barin RW.— The combined use of cryosurgery and intralésional injections of suspension of fluorinated adrenocorticosteroid for reducing keloids and hypetrophics scars. *J Dermatol Surg Oncol*, 1979, **5**, 54

4 Kelly P.— Medical and surgical therapies for keloids. *Dermatol Ther*, 2004, **17**, 212-218

5 Rhaban S.— Garner W. Fibroproliferative scars. *Clin Plast. Surg* , 2003, **30**, 77-89

6 Fitzpatrick R.— Treatment of inflamed hypertrophics scars using intralesional *5-FU. Dermatol Surg*, 1999, **25**, 224-232

7 Jimenez SA, Freundlich B, Rosenbloom J.— Selective inhibition of human diploid fibroblast collagen synthesis by interferons . *J Clin Invest*, 1984, **74,** 1112-1116

8 Berman B, Flores F.— Recurrence rates of excised cheloids treated with post-operative triamcinolone acetonide or interferon alpha-2b injections. *J Am Acad Dermatol*, 1997, **137**, 755-757

9 Berman B, Kaufman J.— Pilot study of the effect of post-operative imiquimod 5% cream on the reccurence rate of excised keloids. *J Am Acad Dermatol*, 2002, **47**, 209-211

10 DoongH, Myerov A, Lee RC.— Calcium channel blockers depolymerise fibroblast actin to induce collagenase synthesis. *Surg Forum* , 1993, **44**, 738-740

11 Baur PS, Larson L, Stacey TR, et al.— Burn's car changes associated with pressure. *Lengacie JJ ed., The ultrastrucure of collagen. Springfield IL*, 1976, 369-376

12 Alster TS, William CM.— Treatment of keloid sternotomy scars with 585 nm flashlamp-pumped laser. *Lancet*, 1995 , **345**, 1198-2000

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr O. Heymans, Service de Chirurgie Maxillo-faciale et plastique, CHU Sart Tilman, 4000 Liège