

Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 28 mai 2021

Par

Mathilde PASAMON

Né(e) le 6 août 1995 à Albi

Microbiote cutané et cicatrisation

Thèse dirigée par le Professeur Alexis DESMOULIÈRE

Examineurs :

M. le Professeur Alexis DESMOULIÈRE
M^{me} le Docteur Jeanne COOK-MOREAU
M^{me} le Docteur Sophie LAMBERT
M. le Docteur Frédéric BONTÉ

Président
Juge
Juge
Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 28 mai 2021

Par Mathilde PASAMON

Né(e) le 6 août 1995 à Albi

Microbiote cutané et cicatrisation

Thèse dirigée par le Professeur Alexis DESMOULIÈRE

Examineurs :

M. le Professeur Alexis DESMOULIÈRE

M^{me} le Docteur Jeanne COOK-MOREAU

M^{me} le Docteur Sophie LAMBERT

M. le Docteur Frédéric BONTÉ

Président

Juge

Juge

Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} octobre 2020

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Bertrand **COURTIOUX**

VICE-DOYEN :

Monsieur David **LEGER**, Maître de conférences

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Serge **BATTU**, Monsieur le Professeur Nicolas **PICARD**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COURTIOUX Bertrand	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
VIANA Marylène	PHARMACIE GALÉNIQUE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine

MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE,
IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

JOST Jérémy

CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET
PHARMACIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine

PHARMACIE GALÉNIQUE

BÉGAUD Gaëlle

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BILLET Fabrice

PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude

BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

CHEMIN Guillaume

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

CLÉDAT Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis

CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET
PHARMACIE CLINIQUE

COOK-MOREAU Jeanne

MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE,
IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

DELEBASSÉE Sylvie

MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE,
IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

FABRE Gabin

BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

FROISSARD Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

JAMBUT Anne-Catherine

CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET
PHARMACIE CLINIQUE

LABROUSSE Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

LAVERDET Betty

PHARMACIE GALÉNIQUE

LAWSON Roland	PHARMACOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
PASCAUD-MATHIEU Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

AUDITEAU Émilie	ÉPIDÉMIOLOGIE, STATISTIQUE, SANTÉ PUBLIQUE
MARCHAND Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

ENSEIGNANTS D'ANGLAIS :

HEGARTY Andrew	CHARGÉ DE COURS
VERCELLIN Karen	PROFESSEUR CERTIFIÉ

Remerciements

A mon président de jury et directeur de thèse, M. Alexis Desmouliere

Je vous remercie pour l'honneur que vous faites d'accepter la présidence du jury de cette thèse. Je tiens également à sincèrement vous remercier pour le temps que vous avez consacré à encadrer cette thèse, pour vos conseils ainsi que pour la correction de ce travail. Enfin, je vous remercie pour votre enseignement auquel j'ai toujours eu plaisir d'assister.

A mon jury

Mme Jeanne Cook-Moreau

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de participer à mon jury. Soyez assuré de mon respect et de ma reconnaissance. Pour la qualité de vos enseignements et votre gentillesse à l'égard des étudiants,

M. Frédéric Bonté

Vous me faites l'honneur de vous compter parmi les membres de ce jury et je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à mon travail.

Mme Sophie Lambert

Je vous remercie d'avoir accepté de prendre part à ce jury. Merci pour m'avoir accueilli de cette manière au sein de la Pharmacie Pasquet, pour vos conseils, votre confiance et votre bienveillance à mon égard.

A mes parents

Merci de m'avoir permis de réaliser ces études, toujours dans le souci d'être dans les meilleures conditions possibles. Cette réussite, c'est aussi la vôtre. Pour tout ce que vous m'avez inculqué et appris, pour votre soutien et votre amour.

Merci d'être toujours là pour moi.

A ma sœur Magali et Cyril

Merci de m'avoir soutenu tout au long de mes études, de près ou de loin. Tu as toujours été là et surtout dans les moments difficiles. Pour ta gentillesse, ta patience de m'avoir supportée.

Pour ta passion de râler que j'aime tant critiquer, merci d'être celle que tu es.

A toi, papi François

Merci tout particulièrement à toi papi. Je ne suis ni ministre, ni mineur mais j'espère que tu es fier de moi. Pour avoir été ce papi adoré, que je n'ai jamais entendu se plaindre malgré toutes les difficultés de la vie. Merci pour ces valeurs que tu m'as transmises.

A ma famille

Je remercie tous les membres de la famille qui ont toujours été là. Malgré la distance, c'est toujours un plaisir de vous retrouver.

A toute l'équipe de la pharmacie Pasquet

Je remercie tout d'abord M. Pasquet de m'avoir permis de réaliser mes stages au sein de votre officine.

Un grand merci à toute l'équipe pour l'accueil au sein de cette pharmacie. Merci également pour tout ce que vous m'avez appris, les connaissances, les conseils, ... Merci pour votre bonne humeur au quotidien. Ce sera toujours un plaisir de revoir les Pasquettes.

A toute l'équipe de la pharmacie du Coin Dulac

Je remercie M. Lazies, M. Icard, Mme Montsarrat, pour m'accueillir très régulièrement au sein de leur officine. Merci pour vos conseils.

Merci à toute l'équipe de la pharmacie pour le plaisir qu'est de venir travailler dans cette pharmacie.

A Aurélie

Merci à la plus bonne, bonne, bonne de mes copines. Tout d'abord pour m'avoir soutenue et motivée dans ce travail. Mais je te remercie surtout infiniment de faire partie de ma vie. Pour avoir toujours été là et pour me faire partager tant de bons moments.

Pour être mon rayon de soleil, la pétite que tout le monde a besoin dans sa vie. Merci de me faire aimer la vie, notre vie.

A Chloé

Merci à ma plus belle rencontre de mes études. Pour nos voyages passés et à venir et tous les merveilleux souvenirs que j'en ai.

A Mathis et Zoé

Merci à vous d'être toujours là depuis tant d'années. Même si on se voit peu, vous êtes toujours là pour moi. Merci d'être les personnes que vous êtes.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	19
I. Physiologie de la peau	20
I.1. Structure de la peau	20
I.1.1. L'épiderme	20
I.1.1.1. Constitution	20
I.1.1.2. Cellules de l'épiderme	21
I.1.1.2.1. Les kératinocytes	21
I.1.1.2.2. Les mélanocytes	22
I.1.1.2.3. Les cellules de Langerhans	22
I.1.1.2.4. Les cellules de Merkel	22
I.1.2. La jonction dermo-épidermique	22
I.1.3. Le derme	23
I.1.4. L'hypoderme	24
I.1.5. Vascularisation et innervation	24
I.1.6. Les annexes cutanées	24
I.1.6.1. Les glandes sudoripares	25
I.1.6.2. Le follicule pilo-sébacé	26
I.1.7. Le film cutané de surface	27
I.1.7.1. Composition	27
I.1.7.2. Rôles	27
I.2. Fonctions et propriétés de la peau	28
I.2.1. Fonction de protection contre les agressions extérieures	28
I.2.1.1. Protection face aux agressions physiques et mécaniques	28
I.2.1.2. Protection face aux agressions chimiques	29
I.2.1.3. Protection contre les rayonnements UV	29
I.2.1.4. Protection contre les agents microbiens	29
I.2.2. Thermorégulation	30
I.2.3. Fonction métabolique	30
I.2.4. Fonction sensorielle	31
I.2.5. Fonction d'échange	31
I.2.5.1. L'absorption	31
I.2.5.2. L'élimination	32
II. Physiologie de la cicatrisation	33
II.1. Mécanismes de réparation cutanée	33
II.1.1. La cicatrisation primaire	33
II.1.2. La cicatrisation secondaire	33
II.1.2.1. Phase vasculaire	34
II.1.2.2. Phase inflammatoire	34
II.1.2.3. Phase de réparation tissulaire	36
II.1.2.3.1. Formation du tissu de granulation	36
II.1.2.3.2. L'épidermisation	37
II.1.2.4. Phase de maturation	38
II.2. Les plaies chroniques	39

II.2.1. Définition	39
II.2.2. Épidémiologie	39
II.2.3. Types de plaies chroniques	41
II.2.3.1. Pathologies du pied diabétique	41
II.2.3.2. Les escarres	42
II.2.3.3. Les ulcères de jambes	43
II.3. Facteurs influençant la cicatrisation	44
II.3.1. Facteurs généraux	44
II.3.2. Facteurs locaux	45
II.3.3. Facteurs externes	46
III. Le microbiote cutané	47
III.1. Quelques définitions	47
III.1.1. Définition du microbiote	47
III.1.2. Notion de microbiome	47
III.2. Méthodes d'identification du microbiote cutané	47
III.2.1. Méthodes de culture <i>in vitro</i>	47
III.2.2. Méthodes de séquençage de l'ADN	48
III.3. Types de bactéries	49
III.3.1. La flore résidente	50
III.3.1.1. Les staphylocoques	50
III.3.1.2. Les corynebactéries	50
III.3.1.3. Les autres bactéries	50
III.3.2. La flore transitoire	50
III.4. Diversité de la flore cutanée normale	51
III.4.1. Variations intra-individuelles	51
III.4.1.1. Selon l'aire cutanée	51
III.4.1.2. Selon les conditions physico-chimiques	54
III.4.1.2.1. La température	54
III.4.1.2.2. Le pH	55
III.4.1.3. Selon l'âge	56
III.4.2. Variations inter-individuelles	56
III.4.2.1. Sexe	56
III.4.2.2. Ethnie	57
III.4.2.3. Conditions de vie	57
III.4.2.4. Pratiques d'hygiène	57
III.5. Rôle protecteur de la flore cutanée	58
III.5.1. Interactions entre bactéries	58
III.5.2. Interactions avec le système immunitaire	59
IV. Microbiote cutané et cicatrisation	61
IV.1. Infection d'une plaie	61
IV.1.1. Continuum de l'infection des plaies	61
IV.1.2. Diagnostic de l'infection d'une plaie chronique	62
IV.1.2.1. Diagnostic clinique	63
IV.1.2.2. Techniques de prélèvement et de culture	63
IV.1.2.2.1. Prélèvements	63
IV.1.2.2.2. Méthodes d'identification utilisées en clinique	64

IV.2. Composition microbienne des plaies chroniques	65
IV.3. Organisation structurale du microbiote cutané	67
IV.3.1. Description du biofilm	68
IV.3.2. Étapes de la formation du biofilm	69
IV.3.3. Détection d'un biofilm dans une plaie	70
IV.3.4. Propriétés d'un biofilm	71
IV.3.4.1. Résistance aux antibiotiques	71
IV.3.4.2. Sensibilité diminuée au système immunitaire	71
IV.3.4.3. Virulence augmentée	72
IV.3.4.4. Quorum Sensing (QS)	72
IV.3.5. Notion de pathogroupes	73
IV.4. Impact du microbiote sur le mécanisme de cicatrisation.....	74
IV.5. Exemples de plaies chroniques	77
IV.5.1. Ulcère du pied diabétique (UPD).....	77
IV.5.1.1. Composition du microbiote des UPD	78
IV.5.1.2. Influence sur la cicatrisation.....	78
IV.5.1.2.1. Impact de la présence d'un biofilm.....	78
IV.5.1.2.2. Perturbation de la phase vasculaire	79
IV.5.1.2.3. Phase inflammatoire excessive	80
IV.5.2. Les ulcères de pression (escarres)	81
IV.5.2.1. Composition du microbiote	81
IV.5.2.2. Influence sur la cicatrisation.....	82
V. Traitements des plaies chroniques	83
V.1. Traitements actuels	83
V.1.1. Soins locaux	83
V.1.1.1. Nettoyage de la plaie	83
V.1.1.2. Usage des antiseptiques.....	83
V.1.1.3. Déterision.....	84
V.1.2. Antibiothérapie.....	85
V.1.3. Les pansements	87
V.1.3.1. Différents types de pansements	87
V.1.3.2. Choix du pansement.....	93
V.1.4. Thérapie par pression négative (TPN)	95
V.2. Nouvelles stratégies modifiant le microbiote.....	96
V.2.1. Les probiotiques	96
V.2.1.1. Définition	96
V.2.1.2. Intérêt dans le mécanisme de cicatrisation.....	97
V.2.1.3. Mécanisme d'action	98
V.2.1.4. Perspectives d'utilisation.....	99
V.2.1.5. Quid des probiotiques par voie orale ?	100
V.2.2. Les bactériophages	101
V.2.3. Peptides antimicrobiens (AMP)	102
V.2.4. Le Quorum Quenching (QQ)	102
V.2.5. Pansements antimicrobiens nouvelle génération	103
V.2.6. Greffe de flore bactérienne.....	104
VI. Rôle du pharmacien d'officine dans l'hygiène cutané et conseils.....	105

VI.1. Conseils dans l'hygiène cutanée.....	105
VI.1.1. Types de peaux.....	105
VI.1.1.1. La peau normale.....	105
VI.1.1.2. La peau sèche.....	106
VI.1.1.3. La peau grasse.....	106
VI.1.1.4. La peau mixte.....	107
VI.1.1.5. La peau sensible.....	107
VI.1.1.6. La peau déshydratée.....	107
VI.1.2. Préserver sa flore cutanée.....	108
VI.1.2.1. Effet des produits cosmétiques.....	108
VI.1.2.2. Respecter le Film Hydrolipidique (FHL).....	108
VI.1.2.3. Respecter le pH.....	109
VI.1.2.4. Éviter certains produits et/ou ingrédients.....	109
VI.1.2.4.1. Antiseptiques.....	109
VI.1.2.4.2. Solutions hydro-alcooliques.....	110
VI.1.2.4.3. Médicaments.....	110
VI.1.2.4.4. Ingrédients.....	111
VI.1.2.5. Conseils pratiques pour préserver son microbiote cutané.....	112
VI.1.3. Bonnes pratiques en cosmétique.....	112
VI.2. Conseils pour une peau lésée.....	113
VI.2.1. En cas de plaie aiguë.....	113
VI.2.1.1. Concernant le nettoyage de la plaie.....	114
VI.2.1.2. Concernant les soins.....	115
VI.2.2. En cas de plaie chronique.....	116
VI.2.2.1. Concernant les soins.....	116
VI.2.2.2. Concernant le traitement de la cause.....	117
VI.2.2.3. Concernant les facteurs de risque de chronicité.....	117
VI.3. Produits cosmétiques nouvelle génération.....	118
VI.3.1. Réglementation des cosmétiques probiotiques.....	118
VI.3.2. Composition.....	119
VI.3.2.1. Les probiotiques.....	119
VI.3.2.2. Les prébiotiques.....	120
VI.3.2.3. Les postbiotiques.....	120
VI.3.3. Exemples de marques sur le marché.....	121
VI.3.3.1. La marque Gallinée®.....	121
VI.3.3.2. La marque Biosme®.....	122
VI.3.3.3. La marque Aurelia Probiotic Skincare.....	123
Conclusion.....	124
Références bibliographiques.....	125
Annexes.....	135
Serment De Galien.....	155

Table des illustrations

Figure 1 : Schéma de l'épiderme	21
Figure 2 : Structure de la jonction dermo-épidermique	23
Figure 3 : Annexes cutanées	25
Figure 4 : Hémostase primaire	34
Figure 5 : Diapédèse des leucocytes	35
Figure 6 : Hémostase et phase inflammatoire	36
Figure 7 : Formation du tissu de granulation et épidermisation	38
Figure 8 : Phase de maturation	39
Figure 9 : Devenir des patients après la dernière délivrance de pansement	40
Figure 10 : Formation du mal perforant plantaire	42
Figure 11 : Escarres de pression au niveau du talon (figure 1) et du sacrum (figure 2)	43
Figure 12 : Ulcères de jambes	44
Figure 13 : Séquençage d'ARN 16S bactérien	49
Figure 14 : Variation de la peau selon la localisation	52
Figure 15 : Distribution topographique des bactéries sur les sites de la peau	53
Figure 16 : Répartition du pH et des températures du corps humain	55
Figure 17 : Interactions flore commensale et immunité	59
Figure 18 : Continuum de l'infection des plaies	62
Figure 19 : Méthodes non invasives de prélèvement (a) : écouvillonnage ; (b) : curetage et (c) : ponction-aspiration à l'aiguille fine	64
Figure 20 : Abondance relative des 20 principales espèces bactériennes par type de plaie	66
Figure 21 : Biofilm visible cliniquement sur une plaie	68
Figure 22 : Étapes de formation d'un biofilm	70
Figure 23 : Différences majeures de cicatrisation entre les plaies aiguës et chroniques	77
Figure 24 : Évolution normale d'une plaie et pathologique chez un patient diabétique	80
Figure 25 : Résultat de la détersion d'un ulcère malléolaire	84
Figure 26 : Pansements hydrocolloïdes COMFEEL PLUS®	87
Figure 27 : Pansements hydrogels HYDROSORB® (à gauche) et HYDROTAC® (à droite)	88
Figure 28 : Pansements hydrocellulaires MEPILEX BORDER® (à gauche) ALLEVYN NON ADHESIVE® (à droite)	89
Figure 29 : Pansements alginates BIATAIN® mèche (à gauche) ALGOSTERIL® compresse (à droite)	89

Figure 30 : Pansement hydrofibre AQUACEL EXTRA®	90
Figure 31 : Pansement au charbon ACTISORB®.....	90
Figure 32 : Pansement à l'acide hyaluronique IALUSET® Compresse imprégnée	91
Figure 33 : Pansement interface MEPITEL®	92
Figure 34 : Pansements vaselinés TULLE GRAS (à gauche), JELONET (à droite).....	92
Figure 35 : Pansements modulateurs de protéases URGOSTART® et URGOSTART Interface®.....	93
Figure 36 : Thérapie par pression négative	96
Figure 37 : Cycle lytique et lysogénique d'un phage.....	101
Figure 38 : Dispositif DEFI dans la gamme Tolérance de Avène®.....	111
Figure 39 : Produits de la marque Gallinée.....	122
Figure 40 : Déodorants probiotiques de la marque Biosme®	122

Table des tableaux

Tableau 1 : Composition du sébum	26
Tableau 2 : Antibiothérapie des infections cutanées courantes.....	86
Tableau 3 : Pansements dans la prise en charge des plaies.....	94
Tableau 4 : Effets des principales souches probiotiques étudiées	100

Liste des abréviations

ADN : Acide desoxyribonucléique
AMP : Antimicrobial peptides (peptides antimicrobiens)
AOMI : Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs
ARN : Acide ribonucléique
ARS : Agence Régionale de Santé
BGN : Bacille gram négatif
CMC : Carboxyméthylcellulose
DAMP : Damage Associated Molecular Pattern (Motifs moléculaires associés aux dégâts)
DHD : Dermohypodermite
DEFI : Dispositif Exclusif Formule Intacte
DFU : Diabetic Foot Ulcer
EDTA : Ethylènediaminetrétraacétique
EGF : Epidermal Growth Factor (Facteur de croissance épidermique)
EPS : Exopolysaccharide
FISH : Fluorescence in situ hybridization (Hybridation in situ en fluorescence)
FEP : Functionally Equivalent Pathogroup
FGF : Fibroblast Growth Factor (Facteur de croissance des fibroblastes)
FHL : Film Hydrolipidique
FOS : Fructo-oligosaccharide
GOS : Galacto-oligosaccharide
HAS : Haute Autorité de Santé
IGF : Insulin-like Growth Factor (Facteur de croissance insulino-mimétique)
IL : Interleukine
IPS : Indice de Pression Systolique
IQS : Inhibiteurs du Quorum Sensing
IV : Intraveineux
IMC : Indice de Masse Corporelle
LPS : Lipopolysaccharide
MEC : Matrice Extracellulaire
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
MMP : Métalloprotéases Matricielles

NIH : National Institute of Health
NMF : Natural Moisturizing Factor (Facteurs naturels d'hydratation)
NOSF : Nano-Oligo Saccharide Factor
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
NPUAP : National Pressure Injury Advisory Panel
PAMP : Pathogen-associated Molecular Pattern (Motifs moléculaires associés aux pathogènes)
PAO : Période après ouverture
PCR : Polymerase Chain Reaction
PDGF : Platelet Derived Growth Factor (Facteur de croissance dérivé des plaquettes)
PIE : Perte Insensible en Eau
PSMs : Phenol Soluble Modulins
QQ : Quorum Quenching
QS : Quorum Sensing
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline
SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline
SHA : Solution Hydroalcoolique
SPE : Substance polymérique extracellulaire
TLC : Trame Lipocolloïde
TLR : Tool Like Receptor
TGF : Transforming growth factor
TNF : Tumor necrosis factor
TPN : Thérapie par pression négative
UPD : Ulcère du pied diabétique
UV : Ultra-violet
VEGF : Vascular endothelial growth factor (Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

Introduction

La peau constitue l'organe le plus grand du corps humain et représente 16% de son poids total. Elle est à l'interface avec notre environnement et représente une barrière mécanique et biologique contre les agressions extérieures. C'est aussi le siège d'échanges entre le milieu extérieur et le corps lui-même en constituant une barrière plus ou moins perméable.

Lorsque la peau est lésée, cette fonction de protection n'est plus assurée. Un phénomène physiologique complexe de réparation cutanée se met alors en place afin de rétablir la continuité de la peau et de ses fonctions. Cependant, malgré des traitements appropriés, certaines plaies persistent et deviennent chroniques. La prise en charge des plaies chroniques représente un enjeu majeur de santé publique tant sur le plan médical qu'économique. Les plaies chroniques toucheraient en France près de 2 millions de personnes, un chiffre en augmentation causé notamment par le vieillissement de la population, facteur de risque d'apparition et de chronicité.

L'étude du système tégumentaire ne doit dorénavant plus se limiter à la description des différentes couches le constituant et aux échanges effectués par celle-ci. En effet, depuis quelques années, on s'intéresse de plus en plus aux microorganismes présents à sa surface. Notre peau est un véritable écosystème, colonisé par des milliers de bactéries, virus, champignons et acariens qui composent ce que l'on appelle le "microbiote cutané".

Il s'agit d'un système en fragile équilibre. Cette symbiose entre les organismes colonisateurs et les cellules du manteau cutané a une importance fondamentale pour la santé de notre peau. Lorsque cette barrière est rompue ou que l'équilibre entre les organismes commensaux et les pathogènes est perturbé, il peut en résulter certaines maladies de la peau telles que la dermatite atopique, le psoriasis, l'acné, ...

Le rôle de ces micro-organismes lorsque la peau est lésée n'est pas totalement élucidé et plusieurs interrogations persistent : en quoi la flore cutanée peut-elle perturber les processus de réparation cutanée ? Ces bactéries peuvent-elles participer à la chronicité des plaies ? Peut-on envisager une amélioration de la cicatrisation en agissant sur ce microbiote ?

La prise en charge des plaies chroniques doit avant tout consister à éviter l'infection ou la contrôler dès les premiers signes. Les traitements actuels basés essentiellement sur l'utilisation de traitements antibiotiques ont pour inconvénient une incidence croissante de bactéries résistantes. De nouvelles perspectives de traitements sont donc nécessaires et le pharmacien peut jouer un rôle important dans la prise en charge des plaies tant dans la délivrance des traitements que dans ses conseils auprès des patients.

I. Physiologie de la peau

I.1. Structure de la peau

Le système tégumentaire est composé de la peau et des structures annexes. La peau est un organe de revêtement qui constitue l'enveloppe du corps et joue donc un rôle essentiel de protection contre les agressions. Elle est impliquée dans la thermorégulation et présente une forte activité métabolique. Par ailleurs, elle constitue notre interface sensorielle avec l'extérieur.

Elle représente l'organe le plus lourd (environ 16% du poids total d'un adulte) et le plus étendu (surface d'environ 2m²) de l'être humain.

Sa structure est complexe, subdivisée essentiellement en 4 régions, de la superficie vers la profondeur : l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme (1)(2)(3)(4).

I.1.1. L'épiderme

I.1.1.1. Constitution

L'épiderme constitue la couche superficielle de la peau. C'est un épithélium de revêtement, stratifié car il possède plusieurs couches de cellules, pavimenteux car les cellules en surface sont plates, et kératinisé. L'épiderme n'est pas vascularisé mais il est innervé.

Selon sa localisation, son épaisseur est très variable : 0.5 mm au niveau des paupières et jusqu'à 5 mm au niveau des paumes et de la plante des pieds.

Son rôle principal est d'assurer une fonction de protection de l'organisme contre les agressions extérieures. Il joue aussi un rôle immunologique vis-à-vis des substances ayant franchi la couche cornée (couche la plus externe, voir paragraphe suivant).

L'épiderme est constitué de 4 types cellulaires. On retrouve des kératinocytes en grande majorité et, dispersés entre les kératinocytes, des mélanocytes, des cellules de Langerhans et des cellules de Merkel.

L'épiderme est constitué de plusieurs couches (Figure 1). De la profondeur vers la surface, on retrouve :

- La couche basale, qui repose sur la jonction dermo-épidermique, constituée de kératinocytes à larges noyaux cubiques. On retrouve à ce niveau des cellules souches épidermiques qui vont assurer le renouvellement de l'épiderme.
- La couche spinieuse ou épineuse regroupant plusieurs assises de larges kératinocytes.
- La couche granuleuse est composée de 1 à 3 couches de kératinocytes aplatis, parallèles à la surface. On distingue facilement cette couche par la présence de deux sortes de granulation : des grains de kératohyaline et des kératinosomes.

- La couche cornée est la couche la plus superficielle. Elle est composée de plusieurs couches de cellules mortes appelées cornéocytes qui seront éliminées par desquamation.

Les kératinocytes constituant ces différentes couches sont solidaires entre eux grâce à des desmosomes (au niveau de la couche cornée, on parle de cornéo-desmosomes). Ces desmosomes sont particulièrement nombreux au niveau de la couche spinieuse donnant aux cellules un aspect « épineux ». Au niveau de la couche basale, des héli-desmosomes relient les kératinocytes aux protéines de la matrice extracellulaire présentes dans la jonction dermo-épidermique.

Ce tissu est en constant renouvellement. La couche cornée qui se desquame est remplacée par la migration de kératinocytes provenant des couches plus profondes de l'épiderme. La migration qui constitue un cycle de différenciation des kératinocytes dure en moyenne 28 jours selon un programme très précis. Pour que ce tissu puisse assurer continuellement ses fonctions, il est nécessaire qu'il y ait une division régulière des cellules dans la couche basale avec une migration vers la surface accompagnée d'une kératinisation efficace et enfin d'une desquamation des cellules kératinisées.

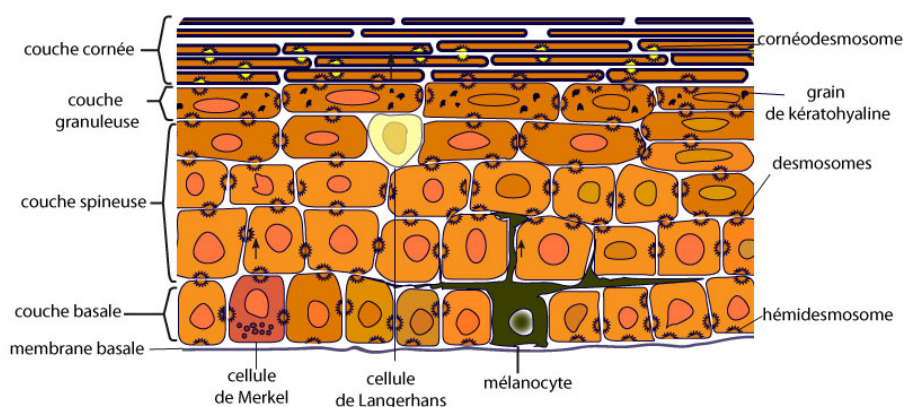


Figure 1 : Schéma de l'épiderme

Source : <http://biologiedelapeau.fr/>

I.1.1.2. Cellules de l'épiderme

L'épiderme est donc constitué de différents types cellulaires, en proportions différentes selon la couche cellulaire concernée.

I.1.1.2.1. Les kératinocytes

L'épiderme est constitué à 80% par des kératinocytes. Ces cellules proviennent de l'ectoderme et migrent, comme mentionné plus haut, à travers l'épiderme de la profondeur vers la surface tout en se différenciant. Les kératinocytes jouent un rôle fondamental dans la fonction barrière de la peau, d'une part en assurant la cohésion des cellules épithéliales et d'autre part, grâce à la production d'une protéine fibreuse et résistante : la kératine. Ils

possèdent aussi une activité immunologique en sécrétant de nombreuses cytokines qui agissent sur les cellules dermiques.

Au fur et à mesure de leur migration à travers les différentes couches de l'épiderme, les kératinocytes se différencient pour aboutir à la couche cornée assurant la fonction de barrière protectrice de la peau (5).

I.1.1.2.2. Les mélanocytes

Ces cellules représentent 5 à 10% des cellules de l'épiderme. On les retrouve intercalées entre les cellules les plus profondes de l'épiderme. Elles ont pour fonction de synthétiser de la mélanine (mélanogénèse) qui a la capacité d'absorber les rayonnements ultraviolets et donc de protéger les cellules de la modification de leur acide désoxyribonucléique (ADN). Les mélanocytes présentent de longs prolongements s'insinuant entre les kératinocytes et permettant d'y transférer les mélanosomes contenant la mélanine. La mélanine est aussi le pigment qui donne sa coloration à la peau.

I.1.1.2.3. Les cellules de Langerhans

Ce sont des cellules de l'immunité qui appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes au lymphocyte T. Elles ont pour rôle de protéger l'organisme contre les agressions extérieures en initiant et propageant la réponse immunitaire. Elles représentent 3 à 8% des cellules de l'épiderme et sont principalement retrouvées dans la couche granuleuse de l'épiderme.

I.1.1.2.4. Les cellules de Merkel

Ces cellules ont une origine nerveuse et participent donc à la fonction sensorielle de la peau (toucher). Elles sont surtout présentes au niveau des doigts, des lèvres, et de la plante des pieds.

I.1.2. La jonction dermo-épidermique

La région qui sépare l'épiderme et le derme est appelée jonction dermo-épidermique. Cette couche mince, acellulaire, présente une structure complexe constituée de 4 parties (Figure 2):

- La membrane plasmique des cellules basales de l'épiderme ;
- La lamina lucida, traversée par des filaments d'ancrage riches en laminine provenant des hémidesmosomes ;
- La lamina densa contenant en majorité du collagène de type IV qui lui confère une grande résistance. Sa densité lui permet d'exercer un rôle de soutien pour l'épiderme ;
- La zone fibrillaire du derme composée de fibres d'ancrage.

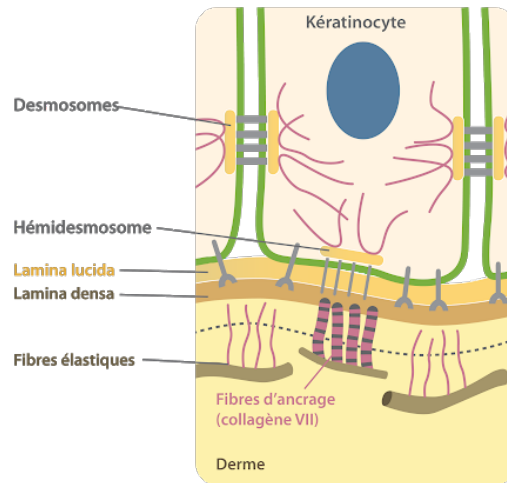


Figure 2 : Structure de la jonction dermo-épidermique

Source : *cosmeticofficine.com*

Cette jonction joue un rôle fondamental car elle permet d'assurer la cohésion entre ces deux composants principaux de la peau. En effet, elle assure un point d'ancrage pour les cellules basales de l'épiderme et contrôle les échanges entre ces deux compartiments.

Elle aurait aussi un rôle important lors de la réépidermisation pendant le processus de cicatrisation cutanée, en servant de support pour l'adhésion et la migration des kératinocytes grâce aux laminines qui sont des glycoprotéines très présentes dans cette structure (6).

I.1.3. Le derme

Le derme est un tissu conjonctif dense, beaucoup plus épais que l'épiderme, qui constitue « la charpente » de la peau en lui conférant sa résistance et son élasticité. On distingue le derme papillaire, en surface, du derme réticulaire, plus profond représentant 80% de l'épaisseur totale du derme. Tous deux sont des tissus conjonctifs.

Le derme renferme un important réseau artériel. Il est alimenté par des branches latérales des artères sous-cutanées, constituant le plexus artériel dermique profond, à la limite de l'hypoderme. De là, des artéioles se dispersent verticalement vers le plexus artériel superficiel. Des collatérales cheminent à travers le derme pour irriguer les follicules pilo-sébacés et les glandes sudoripares. A partir du plexus superficiel, les artéioles se subdivisent et constituent le système papillaire. Ce sont ces capillaires, qui irriguent l'épiderme.

La principale population cellulaire dans le derme est constituée de fibroblastes. Ils ont pour fonction essentielle de synthétiser et de réorganiser les éléments de la matrice extracellulaire jouant ainsi un rôle essentiel dans l'architecture du derme. On retrouve du collagène, conférant à la peau sa résistance, de l'élastine dans la couche papillaire, responsable de son élasticité, mais aussi des fibres de réticuline. Toutes ces protéines sont baignées dans un gel de protéoglycanes, molécules hydrophiles qui constituent notamment un réservoir d'eau pour la

peau. On retrouve aussi dans le derme, des cellules de l'immunité (leucocytes, macrophages, mastocytes, cellules dendritiques).

La principale fonction du derme est de conférer à la peau ses propriétés mécaniques et élastiques. Le derme joue aussi un rôle dans la thermorégulation car il est richement vascularisé. On y retrouve aussi des fibres nerveuses et c'est le siège des annexes cutanées.

I.1.4. L'hypoderme

L'hypoderme est la couche la plus profonde et la plus épaisse de la peau. C'est un tissu lâche et vascularisé. Il est constitué d'adipocytes (cellules graisseuses) et joue un rôle de réservoir à la fois de lipides, représentant une importante réserve énergétique mais aussi d'hormones et de facteurs de croissance.

L'hypoderme, au vu de sa composition, joue un rôle dans la protection du corps contre les agressions mécaniques et participe à l'isolation thermique.

I.1.5. Vascularisation et innervation

La vascularisation, qu'elle soit lymphatique ou artérioveineuse, traverse l'hypoderme, le derme et s'arrête en dessous de la jonction dermo-épidermique. En effet, l'épiderme n'est pas vascularisé directement, mais il reçoit les nutriments nécessaires à sa régénération épidermique par diffusion à partir de nombreux capillaires dermiques situés à proximité de la jonction dermo-épidermique dans les papilles dermiques.

La circulation cutanée est très importante car elle assure l'apport en oxygène et la nutrition des différentes couches composant la peau. Elle est aussi fondamentale dans la thermorégulation.

Concernant l'innervation, elle est très développée dans le derme avec, notamment, des terminaisons nerveuses qui rejoignent, en traversant la jonction dermo-épidermique, l'épiderme. Au niveau du derme, des structures nerveuses particulières dites encapsulées (récepteurs de Meissner, de Pacini et de Ruffini) permettent de capter et de transmettre des stimuli essentiellement mécaniques tels que le toucher, la pression, et l'étirement. Au niveau de l'épiderme, on trouve essentiellement des terminaisons impliquées dans la perception de la douleur et de la température.

I.1.6. Les annexes cutanées

Les annexes cutanées (Figure 3) regroupent les glandes sudoripares et les follicules pilo-sébacées (7)(8).

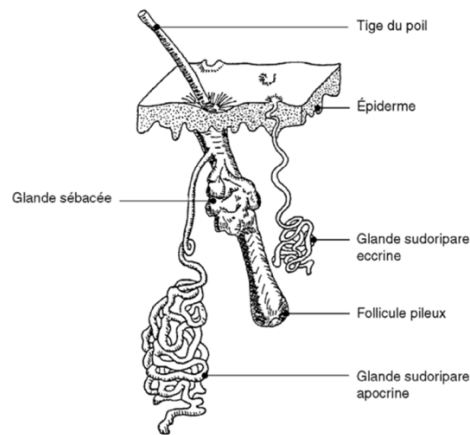


Figure 3 : Annexes cutanées

Source : *La peau*, Alexandre Méliopoulos (2012)

I.1.6.1. Les glandes sudoripares

Les glandes sudoripares sont des glandes exocrines sécrétant la sueur. On retrouve la partie sécrétrice dans le derme profond. On distingue deux types de glandes sudoripares : eccrines et apocrines.

Les glandes sudoripares eccrines sont retrouvées en grand nombre sur quasiment toute la surface corporelle de manière homogène (sauf au niveau des lèvres et des ongles). Elles sont indépendantes du système pileux à la différence des glandes apocrines. Le canal excréteur des glandes sudorales eccrines chemine dans le derme perpendiculairement à la surface cutanée puis traverse l'épiderme pour déboucher à la surface par l'intermédiaire d'un pore. Elles produisent la sueur, un liquide aqueux, incolore, acide qui joue un rôle très important dans la thermorégulation. La sueur est composée à 99% d'eau mais contient également de l'acide lactique, de l'urée, des acides aminés et du chlorure de sodium. Son pH varie entre 4 et 6,8 et il est d'autant plus élevé que le débit sudoral est faible.

Les glandes sudoripares eccrines ont donc plusieurs fonctions. En effet, elles participent à la thermolyse grâce à la sudation qui est un moyen de thermorégulation efficace. De plus, la sueur d'origine eccrine est un constituant du film hydrolipidique de la peau. Elle participe donc au rôle de ce film protecteur qui assure le maintien du pH et une hydratation adéquate de la peau.

Les glandes sudoripares apocrines ne sont présentes que dans certaines zones du corps (creux axillaire et inguinal par exemple) et sont toujours annexées à un follicule pilo-sébacé. Elles ont un long tube sudorifère, et un canal excréteur court qui débouche dans le conduit pilo-sébacé, juste au-dessus de la glande sébacée. La sueur sécrétée s'écoule le long de la gaine du poil puis se dépose à la surface de la peau au niveau de l'embouchure du poil. La sueur apocrine est plus visqueuse que la sueur eccrine, et elle a une apparence laiteuse qui s'explique par sa richesse en lipoprotéines. Ces glandes sécrètent la sueur de manière intermittente, sous l'influence d'une température élevée ou de la sécrétion d'adrénaline.

I.1.6.2. Le follicule pilo-sébacé

Le follicule pilo-sébacé est situé dans le derme puis traverse l'épiderme pour s'aboucher à la surface de la peau.

Il comprend le poil et ses gaines, le muscle arrecteur du poil et les glandes sébacées. Le follicule pileux renfermant le poil (structure kératinisée) provient de l'invagination de cellules de l'épiderme dans le derme. Ils sont localisés sur toute la surface corporelle à l'exception de la plante des pieds et de la paume des mains. Le système pileux joue un rôle dans la thermorégulation et un rôle dans la perception sensorielle (2)(9).

Les glandes sébacées sont le plus souvent annexées aux poils. Ces glandes sécrètent et déversent leur contenu lipidique, le sébum, vers l'extérieur le long du canal pileux. Cette substance a une composition bien connue, très riche en mono- di et triglycérides ce qui lui confère sa fluidité (Tableau 1). On retrouve également dans le sébum des débris cellulaires car les glandes sébacées sont des glandes holocrines.

Tableau 1 : Composition du sébum

Mono-, di- et triglycérides	50%
Acides gras libres	10 à 25%
Cires et esters supérieurs	5 à 10%
Squalène	5 à 10%
Cholestérol estérifié	3%
Cholestérol libre	1,5%

La sécrétion du sébum est très variable, et dépend de plusieurs paramètres. En effet la sécrétion est différente selon le sexe, selon la région du corps, selon l'âge ; de plus, elle augmente avec la chaleur, et elle est par exemple, modifiée au cours du cycle menstruel chez la femme.

Le sébum a plusieurs intérêts :

- Il est fongistatique et bactériostatique ;
- Il constitue une protection contre les rayonnements UV notamment sur le visage ;
- Il participe à la fonction barrière de la peau en conservant la morphologie de la couche cornée.

I.1.7. Le film cutané de surface

Le film cutané de surface, retrouvé à la surface de la peau est constitué de produits issus de la kératinisation épidermique (cellules cornées en desquamation riches en kératines et composés de la matrice fibreuse) et du film hydrolipidique. Il assure en partie la fonction barrière de l'épiderme.

I.1.7.1. Composition

Le film hydrolipidique (FHL) est une émulsion de type E/H (eau dans l'huile)

- La phase aqueuse est représentée essentiellement par les sécrétions sudorales. On retrouve dans la sueur des substances minérales (chlorure de sodium principalement, mais aussi potassium, calcium, ions phosphates, et oligo-éléments) ainsi que des substances organiques tels que des composés azotés (urée, ammoniac, acides aminés, acide urique) et des métabolites du glucose (acide lactique, acide pyruvique). Cette fraction hydrosoluble du FHL est responsable du pH acide de la peau (compris entre 5 et 6) notamment par la présence des acides aminés, de l'acide lactique et de l'acide pyruvique.
- La phase lipidique quant à elle, contient les sécrétions provenant des glandes sébacées, et des lipides épidermiques libérés lors du processus de kératinisation. On retrouve donc essentiellement des acides gras (60%) mais aussi des triglycérides, des céramides, du squalène et du cholestérol (2).

La composition du film hydrolipidique évolue beaucoup avec l'âge. En effet, le nourrisson est recouvert d'une cire, le *vernix caseosa* qui disparaît à la naissance. Ensuite, il faut attendre la puberté pour que les glandes sébacées deviennent actives. Les enfants ont donc pour la plupart, une peau sèche due à un film hydrolipidique fragile car seuls les lipides épidermiques constituent la phase lipidique. Dès le début de la puberté, les glandes sébacées recommencent leur sécrétion avec une amplification à l'adolescence où le taux de lipides atteint son maximum, notamment ceux d'origine sébacée. Ce taux va ensuite diminuer progressivement notamment après 50 ans où la sécrétion sébacée décroît et le pH s'acidifie davantage notamment à cause d'une carence hormonale ; la peau devient alors plus sèche, déshydratée et moins résistante aux agressions extérieures.

I.1.7.2. Rôles

Ce film cutané de surface participe au rôle de protection que présente la peau en s'opposant à la pénétration de micro-organismes pathogènes. En effet, la composition riche en lipides ainsi que l'acidité du FHL empêchent la croissance de germes pathogènes tout en préservant la flore normale.

Aussi, le film hydrolipidique permet de réguler l'hydratation de la peau en maintenant les substances hygroscopiques à fort pouvoir osmotique appelées NMF (*Natural Moisturizing Factor*) dans les cellules cornées et en empêchant l'évaporation de l'eau par un effet occlusif.

I.2. Fonctions et propriétés de la peau

La structure complexe de la peau lui permet de réaliser de nombreuses fonctions notamment une fonction protectrice essentielle à la conservation de l'intégrité corporelle.

Elle permet :

- Une protection contre les agressions (les chocs, les agents biologiques et chimiques, les rayons solaires, la chaleur et le froid)
- Une thermorégulation
- Une fonction métabolique
- Une fonction sensorielle
- Une fonction d'échange

I.2.1. Fonction de protection contre les agressions extérieures

La principale fonction de la peau est de protéger l'individu grâce à sa fonction « barrière » contre différentes agressions. Pour cela, elle possède de nombreux mécanismes de défense qui assurent une protection au quotidien. De plus, sa fonction de protection est assurée par l'action complémentaire des différentes populations de cellules composant la peau (10).

I.2.1.1. Protection face aux agressions physiques et mécaniques

La peau est soumise à de nombreuses agressions mécaniques accidentelles (coups, coupures, piqûre, ...) ou professionnelles (mouvements répétés) qu'elle doit amortir afin de conserver son intégrité.

Cette protection se fait grâce à la composition de la peau notamment la présence dans le derme de fibres de collagène et d'élastine en grande quantité lui permettant d'avoir sa résistance et sa souplesse.

La couche cornée joue un rôle majeur dans cette protection grâce à ses capacités élastiques. Cependant, cette faculté dépend beaucoup d'une bonne hydratation de la peau.

I.2.1.2. Protection face aux agressions chimiques

L'imperméabilité de la peau est réalisée essentiellement grâce à la couche cornée car les différentes fibres de kératine présentes en grande quantité dans les cornéocytes sont très résistantes aux produits chimiques.

« En effet, ces protéines [les kératines] ont une telle importance dans la cohésion et l'élasticité de l'épiderme qu'une perte, même partielle de leur fonction, entraîne une fragilisation de ce tissu. De ce fait, de nombreuses maladies sont dues à des mutations localisées dans les gènes codant pour ces protéines » (5).

De plus, le film hydrolipidique sélectionne les molécules chimiques qui pénètrent à travers l'épiderme, et régule la perméabilité de la peau. Il participe donc à la protection contre les agressions chimiques.

I.2.1.3. Protection contre les rayonnements UV

La protection naturelle contre le soleil est assurée par l'épiderme. Tout d'abord, la couche cornée exerce un effet photo-protecteur grâce aux filaments de kératines parallèles à la surface qui permettent la diffraction d'une grande partie des rayonnements qui frappent la peau. De plus, les couches superficielles de la couche cornée augmentent d'épaisseur lors des expositions solaires répétées.

Le dispositif le plus important contre les rayonnements reste la barrière mélanique. La mélanine, synthétisée par les mélanocytes joue un rôle de filtre chimique absorbant et réfléchissant plus de 90% des rayonnements UV qui ont franchi la barrière cornée. Cela permet aux cellules de protéger leur noyau et d'éviter notamment, des dégradations au niveau de leur ADN. Cependant, nous ne sommes pas égaux vis-à-vis de cette protection. En effet, il existe différents types de mélanine qui caractérisent le phototype de chaque individu et qui le protègent plus ou moins efficacement.

I.2.1.4. Protection contre les agents microbiens

La couche cornée joue un rôle de barrière mécanique de première ligne, imperméable aux micro-organismes. En revanche, son effraction ouvre la voie à l'infection. Lors d'une plaie ou d'une brûlure, lors d'une brèche de la paroi cutanée, une réponse inflammatoire se met en place et aboutit à une arrivée massive de cellules de l'immunité (granulocytes, monocytes/macrophages) qui vont alors tenter de détruire les bactéries.

On peut aussi citer le film hydrolipidique qui, par son pH, empêche les bactéries de proliférer à la surface de l'épiderme. De plus, la flore commensale, aussi appelée flore résidente de la peau limite la croissance de la flore pathogène à sa surface.

I.2.2. Thermorégulation

Notre température corporelle est constante et se situe autour de 37°C même avec des variations importantes de la température extérieure.

La thermorégulation correspond à l'ensemble des mécanismes permettant de maintenir la température de l'organisme constante. Il existe au niveau de l'hypothalamus, un centre régulateur thermique, qui reçoit des informations provenant des thermorécepteurs et qui, permet un équilibre de la thermorégulation par voie nerveuse.

Pour ce qui est de la lutte contre le froid, le maintien ou l'augmentation de la température corporelle met en jeu des mécanismes de thermogénèse (production de chaleur). Pour cela, il se produit une vasoconstriction cutanée sous l'action du système sympathique, ainsi qu'une augmentation du métabolisme cellulaire. De plus, l'horripilation, c'est-à-dire la contraction du muscle arrecteur des poils est associée à une contraction simultanée des muscles antagonistes qui produisent un tremblement convulsif passager : le frisson, très efficace pour produire de la chaleur.

A l'inverse, en cas d'augmentation de la température ambiante ou pendant un effort physique, se mettent en place des mécanismes de thermolyse pour éviter un réchauffement trop important du corps. Cela est possible en diminuant le métabolisme cellulaire et en induisant la sudation. Le débit sanguin est aussi modifié par une dilatation des vaisseaux ce qui a pour effet une augmentation des déperditions de chaleur (11).

I.2.3. Fonction métabolique

La peau a une fonction métabolique importante notamment dans la synthèse de vitamine D. En effet, cette vitamine est synthétisée par l'organisme grâce à l'action des rayonnements ionisants sur la peau. La provitamine D3, provenant du cholestérol, est présente dans l'épiderme. Elle est convertie en vitamine D3 (cholécalférol), inactive, sous l'action des UVB au niveau de la peau. La forme active de la vitamine D (calcitriol) nécessite d'autres transformations au niveau du foie et du rein.

Des paramètres endogènes comme l'âge, la pigmentation de la peau ou encore l'obésité peuvent modifier la synthèse de vitamine D et la diminuer. En effet, avec le vieillissement cutané, la concentration en précurseur de vitamine D diminue.

La vitamine D possède de nombreux récepteurs cellulaires et intervient dans l'homéostasie du métabolisme du calcium, la prolifération, la différenciation cellulaire ou encore l'inflammation.

L'hypoderme joue un rôle essentiel dans le métabolisme des lipides en constituant une réserve énergétique. En effet, il y a constamment des mouvements entre le stockage de triglycérides dans les adipocytes et la libération d'acides gras dans le sang (10).

I.2.4. Fonction sensorielle

La peau possède une fonction de perception sensorielle grâce aux nombreuses terminaisons nerveuses présentes dans l'épiderme et le derme. Elle permet de recueillir des informations grâce au toucher, de ressentir le chaud ou le froid, ou encore la douleur. Ces signaux permettent aux individus de se protéger contre certaines agressions.

I.2.5. Fonction d'échange

La couche cornée n'est pas complètement imperméable, elle représente aussi une zone d'échanges. La couche cornée contrôle les flux hydriques et par conséquent, elle contrôle l'absorption percutanée.

I.2.5.1. L'absorption

L'absorption correspond au passage de substances du milieu extérieur dans les cellules du corps. Même si la peau joue un rôle de barrière, elle laisse tout de même pénétrer certaines molécules. Seul varie le degré de perméabilité suivant l'état physiologique de la peau et les propriétés physico-chimiques des composés. Deux voies de passage sont possibles, les substances peuvent utiliser les annexes cutanées (follicules pilo-sébacées et glandes sudoripares), on parle alors d'absorption annexielle. D'autres substances peuvent utiliser une voie transépidermique qui utilise un passage transcellulaire direct (traversée successive de cellules) ou un passage paracellulaire (via les espaces intercellulaires) (2).

On définit la capacité d'une molécule à traverser la couche cornée selon différents coefficients :

- Le coefficient de perméabilité : il caractérise la perméabilité de la peau pour une substance donnée, indépendamment de sa concentration. Il est en revanche dépendant de l'épaisseur de la peau
- Le coefficient de partage : il correspond au rapport de solubilité de la substance dans son solvant et dans la couche cornée. Un fort coefficient de partage correspond à une solubilité plus importante de la substance dans la couche cornée que dans son solvant.
- Le coefficient de saturation : il correspond à la concentration de la molécule dans son véhicule. Plus la molécule est en quantité importante dans le véhicule, plus sa diffusion dans la peau est importante.

La pénétration des substances à travers la peau est aussi dépendante de ses propriétés physico-chimiques à savoir son poids moléculaire, sa lipophilie ou son hydrophilie, son ionisation ou son pH.

Enfin, d'autres éléments relatifs à l'état physiologique de la peau ou le mode d'administration sont pris en compte. Par exemple l'âge, l'hydratation de la couche cornée, la température, la vascularisation cutanée influencent la pénétration de la molécule (2).

I.2.5.2. L'élimination

L'élimination à travers la couche cornée concerne surtout l'eau. Les pertes en eau ont deux composantes :

- La perte en eau active liée à l'activité des glandes sudoripares.
- La perte insensible en eau (PIE) ou perte passive qui correspond à l'eau provenant du derme et qui chemine par voie transcellulaire pour atteindre la surface cutanée où elle s'évapore. Cette perte est influencée par des facteurs endogènes tels que l'épaisseur du derme, l'intégrité et la nature des lipides intercornéocytaires, l'hydratation de la peau ou encore certaines pathologies et des facteurs exogènes comme l'application de cosmétiques.

II. Physiologie de la cicatrisation

La cicatrisation est un mécanisme complexe de réparation tissulaire mis en place par l'organisme suite à une lésion cutanée. L'altération de la barrière cutanée induit une importante réaction inflammatoire afin de favoriser la réparation des tissus lésés tout en éliminant les potentiels agents pathogènes et en éliminant le tissu nécrotique. Elle a pour objectif de restaurer la structure cutanée ainsi que les capacités fonctionnelles du derme et de l'épiderme.

Le processus cicatriciel est organisé en une cascade d'évènements qui font intervenir de nombreux acteurs cellulaires, matriciels et protéiques. Parmi les cellules impliquées dans la cicatrisation, on retrouve les kératinocytes, les fibroblastes et les endothéliocytes (cellules des parois vasculaires) au sein d'une matrice extracellulaire jouant le rôle soutien et de guide pour la prolifération cellulaire. Une régulation est alors exercée par les facteurs de croissance et les cytokines. La cicatrisation est le résultat d'une coopération harmonieuse entre tous ces acteurs cependant, un dysfonctionnement peut entraîner une perturbation de la cicatrisation à l'origine de plaies chroniques ou de cicatrices pathologiques (2)(12).

II.1. Mécanismes de réparation cutanée

La cicatrisation répond à un processus bien défini avec des étapes distinctes. Il faut tout d'abord différencier la cicatrisation primaire de la cicatrisation secondaire qui correspondent à des processus de réparation analogues mais quantitativement différents.

II.1.1. La cicatrisation primaire

La cicatrisation primaire (ou de première intention) se produit lorsqu'il y a un accollement des berges de la plaie, par exemple en cas de coupure nette ou lorsque les berges sont remises en apposition (après une chirurgie). Dans ce cas, il y a une très faible perte de matière, et une petite quantité de kératinocytes et cellules conjonctives détruits. Dès 24h, il y a une migration des kératinocytes à partir des berges de la plaie qui se multiplient activement.

II.1.2. La cicatrisation secondaire

On parle de cicatrisation secondaire lorsque les bords de la plaie ne peuvent être réunis, c'est-à-dire lorsqu'il y a une perte de matière. Dans ce cas, l'organisme devra faire appel à un nouveau tissu appelé tissu de granulation. L'effort fourni sera alors beaucoup plus important en rapport à celui demandé pour une cicatrisation primaire. Le processus de cicatrisation est alors divisé en 4 étapes qui sont en réalité intégrées dans un processus continu en vue de la réparation tissulaire.

II.1.2.1. Phase vasculaire

La première phase débute aussitôt après la lésion provoquant une rupture de la paroi vasculaire. Elle correspond à la mise en place de mécanismes d'hémostase qui permettent de contrôler le saignement. Une vasoconstriction rapide survient afin de limiter l'hémorragie. La mise à nu du sous-endothélium vasculaire entraîne une interaction avec les plaquettes par l'intermédiaire du facteur de Willebrand. Cela déclenche l'activation et l'agrégation plaquettaire qui forment alors le clou plaquettaire. Ce dernier constitue une barrière provisoire à la surface de la plaie. Les plaquettes vont alors sécréter des agents vasoconstricteurs afin d'améliorer l'hémostase et libérer des substances impliquées dans la formation du caillot sanguin.

Il s'en suit une cascade de réactions impliquant les facteurs de coagulation dont l'étape finale est la conversion du fibrinogène en monomères de fibrine qui s'assemblent pour former une matrice provisoire : le caillot fibrino-plaquettaire (Figure 4). Il permet de combler plus solidement la brèche vasculaire. Il est composé majoritairement de fibrine mais aussi de fibronectine, thrombospondine et vitronectine qui créent un réseau qui servira de support à la prolifération cellulaire.

Parallèlement à cette réaction, les plaquettes sécrètent de nombreuses substances dont des facteurs de croissance tels que le PDGF (Platelet-Derived Growth Factor), le TGF (Transforming Growth Factor) et le FGF (Fibroblast Growth Factor). Ces substances favorisent la migration et l'activation des polynucléaires neutrophiles et des macrophages et protègent donc de l'infection (2)(13).

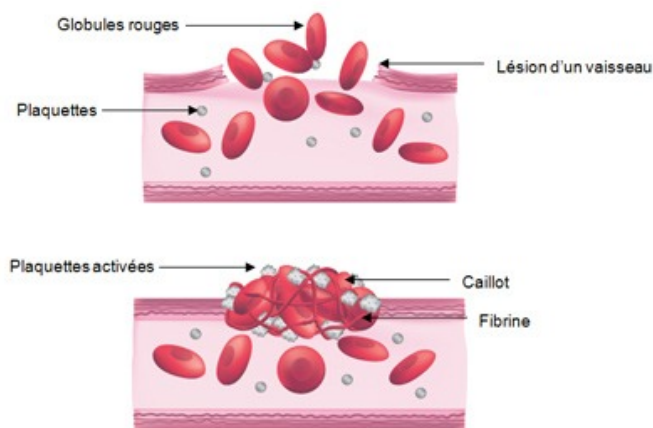


Figure 4 : Hémostase primaire

Source : *Physiologie de l'hémostase* - <https://reanesth.chu-bordeaux.fr/>

II.1.2.2. Phase inflammatoire

Suite à la phase vasculaire, on observe une phase inflammatoire. La lésion présente alors les signes caractéristiques de l'inflammation : rougeur, gonflement, chaleur et douleur.

L'inflammation a pour rôle d'attirer sur la zone lésée des cellules immunitaire et protéines qui vont isoler et éliminer les éléments étrangers mais aussi les débris cellulaires afin de préparer la surface lésée pour une prochaine réparation cutanée.

Après la vasoconstriction immédiate lors de l'hémostase, on observe alors une dilatation des vaisseaux sanguins localement permettant un apport sanguin accru. Ceci entraîne un afflux de leucocytes attirés par chimiotactisme et de protéines plasmatiques. Les leucocytes pénètrent alors les parois vasculaires grâce au phénomène de diapédèse (Figure 5). La cellule se rapproche d'abord de l'endothélium, puis « roule » à sa surface et enfin, grâce aux Intégrines présentes à sa surface, adhère à des immunoglobulines de l'endothélium afin de migrer à l'intérieur de l'endothélium.

Il se forme alors un exsudat inflammatoire, composé des cellules inflammatoires, de fibrine et de fluides, riches en eau et en protéines plasmatiques, issus d'une augmentation de la perméabilité vasculaire.

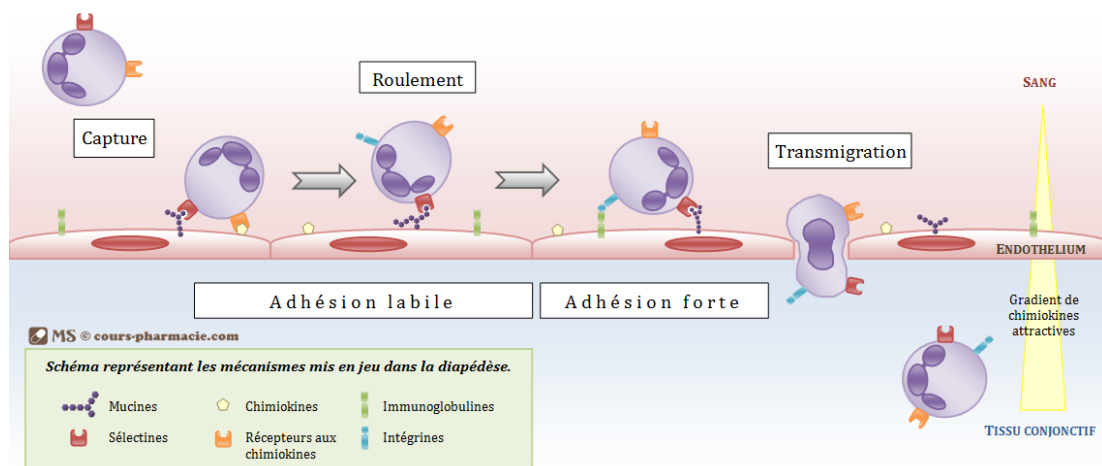


Figure 5 : Diapédèse des leucocytes

Source : <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/limmunite-innee.html>

Ce sont les mastocytes et macrophages, cellules résidentes de la peau qui vont intervenir en premier dans la réaction inflammatoire suite à la lésion. La dégranulation des mastocytes libère de l'histamine qui participe à la vasodilatation. Les polynucléaires neutrophiles libèrent des protéases ainsi que des facteurs attirant d'autres cellules inflammatoires. Les monocytes, lorsqu'ils sont sur le site de la lésion, vont se différencier en macrophages. Ils ont pour rôle de nettoyer la plaie, en éliminant les débris cellulaires et en phagocytant les agents pathogènes et les neutrophiles.

Les lymphocytes apparaissent plus tardivement au niveau de la plaie et jouent un rôle plus spécifique en cas d'infection bactérienne. Les neutrophiles et les macrophages peuvent libérer des facteurs de croissance et des cytokines qui sont à l'origine d'une amplification de la réponse inflammatoire et une stimulation de la synthèse de fibroblastes et de collagène (Figure 6). Cette phase permet l'activation des fibroblastes qui sont les principaux acteurs de la réparation tissulaire et de la formation du « néo-derme ».

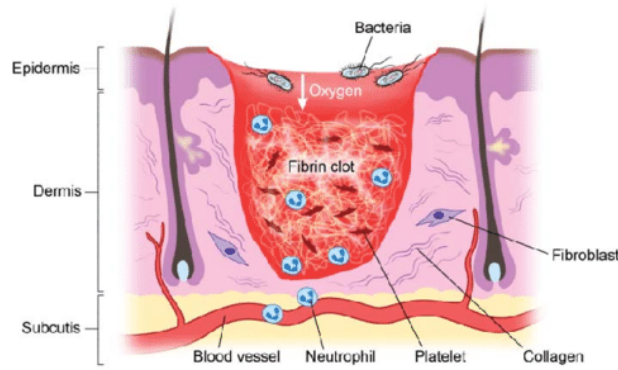


Figure 6 : Hémostase et phase inflammatoire

Source : *Wnt signaling induces epithelial differentiation during cutaneous wound healing*, Houschyar et al. (2015) (14)

II.1.2.3. Phase de réparation tissulaire

Cette phase de réparation débute environ 4 jours après la lésion et comporte deux étapes : la formation du tissu de granulation puis la réépithélialisation. L'objectif est de reconstruire le derme qui a été lésé pour ensuite fournir les éléments nutritifs nécessaires à la reconstruction de l'épiderme (15).

II.1.2.3.1. Formation du tissu de granulation

La formation du tissu de granulation dure de 10 à 15 jours. La première étape est la migration des fibroblastes jusqu'au site de la lésion grâce à l'expression à leur surface, de récepteurs de la famille des intégrines pour la fibronectine, la vitronectine et le collagène qui sont des éléments de la matrice extracellulaire. Sous l'action de cytokines et de facteurs de croissance produits par les macrophages et plaquettes (IGF1, EGF, TNF-alpha, TGF-beta), les fibroblastes vont proliférer et continuer à migrer au sein de la matrice nouvellement formée. Au niveau du caillot de fibrine, transformée en croûte, la migration des fibroblastes nécessite l'action d'enzymes protéolytiques.

Au cours de cette phase, les fibroblastes ont la capacité de synthétiser une nouvelle matrice extracellulaire. Cette matrice est composée essentiellement de collagène de type III puis de type I, de fibronectine, de protéoglycanes et de glycosaminoglycanes. Cette synthèse est stimulée par l'action de facteurs de croissance qui régulent également la prolifération fibroblastique et la synthèse de collagène. Il se crée un équilibre entre la production de matrice et la dégradation des fibroblastes pour éviter une activité de synthèse trop importante.

La production de cette matrice est dépendante de la néoangiogenèse qui se produit en parallèle à partir des endothéliocytes des capillaires en périphérie de la plaie. En effet, les néo-capillaires sanguins vont apporter les nutriments et l'oxygène nécessaires aux fibroblastes pour la synthèse des éléments participants à la reconstruction de la matrice extracellulaire du derme.

Ce nouveau réseau vasculaire indifférencié est visible à partir du 5^{ème} jour de la cicatrisation. Les facteurs de croissance et les cytokines pro-angiogéniques stimulent la prolifération et la maturation des cellules endothéliales notamment le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), FGF, PDGF, le TGFbeta et les angiopoïétines. Les macrophages stimulent aussi la néoangiogénèse, en libérant le TNF alpha et l'IL-1 sous l'influence de l'hypoxie tissulaire. Le tissu de granulation alors composé des fibroblastes, des macrophages, de la matrice extracellulaire et des néo-capillaires, sert de support à la reconstitution du tissu épidermique.

A la fin de cette phase, certains fibroblastes vont acquérir un phénotype myofibroblastique c'est-à-dire qu'ils possèdent des caractéristiques morphologiques et biochimiques de cellules musculaires lisses. Les fibroblastes acquièrent donc des propriétés contractiles grâce à la formation de microfilaments d'actine alpha-musculaire lisse. Cela se fait sous l'action de protéines de la matrice (fibronectine) et de facteurs de croissances tels que le TGFbeta. Grâce aux propriétés contractiles des myofibroblastes, les berges de la plaie vont se rapprocher, pour progressivement, réduire la taille de la lésion grâce à la force de traction induite par les contractions de l'actine transmise aux fibres de collagène.

II.1.2.3.2. L'épidermisation

La phase d'épidermisation fait suite à la formation du tissu de granulation et débute par la migration et la prolifération des kératinocytes basaux des berges vers le centre de la plaie. Pour cela, les kératinocytes modifient leur morphologie pour s'adapter à la migration. Les cellules deviennent fusiformes, s'orientent dans le sens de la migration et émettent des pseudopodes afin de s'ancrer au tissu de granulation. On note aussi une modification de l'expression des protéines du cytosquelette en exprimant les kératines K6-K16-K17 qui caractérisent les kératinocytes en état d'hyperactivité (comme au niveau des follicules pileux) (16).

De plus, les cellules épithéliales expriment des récepteurs à intégrines qui leur permettent d'interagir avec les éléments de la matrice extracellulaire. Au fur et à mesure de leur migration, les kératinocytes synthétisent des métalloprotéases et un activateur de plasminogène qui leur permet de dégrader respectivement les composants de la matrice et la fibrine du caillot.

Lorsque la plaie est recouverte d'une monocouche de kératinocytes, leur migration est arrêtée et ils commencent à se multiplier afin d'épaissir le derme nouvellement formé (Figure 7). Les kératinocytes continuent à se différencier pour acquérir leur phénotype normal. L'épiderme retrouvera alors ses caractères habituels d'épithélium stratifié. La reconstruction de la jonction dermo-épidermique se fait en concomitance grâce aux interactions derme-épiderme (17).

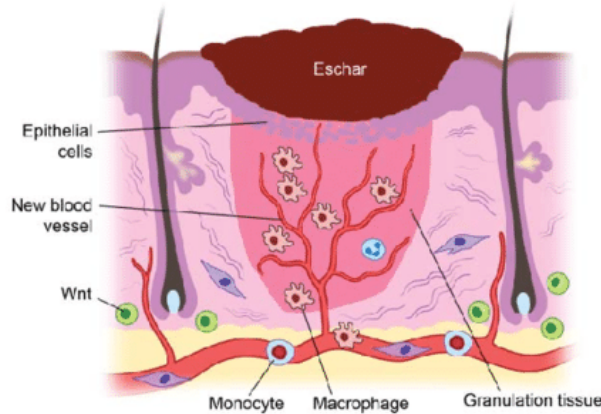


Figure 7 : Formation du tissu de granulation et épidermisation

Source : *Wnt signaling induces epithelial differentiation during cutaneous wound healing, Houschyar et al. (2015) (14)*

II.1.2.4. Phase de maturation

Cette phase intervient quand la plaie est fermée et réépithélialisée. Elle correspond au remodelage de la matrice afin d'aboutir à une cicatrice stable. Elle débute 2 à 3 semaines après la lésion et peut perdurer plusieurs mois voire plusieurs années. Cette phase de réorganisation des éléments du tissu est fondamentale afin de retrouver les capacités fonctionnelles de la peau, ainsi que sa résistance et son aspect esthétique.

Progressivement, on note une diminution des cellules inflammatoires. Les fibroblastes du tissu de granulation sont alors éliminés par un mécanisme d'apoptose. L'organisation de la matrice extracellulaire est également modifiée. La fibronectine et l'acide hyaluronique, auparavant nécessaires à la migration et à la prolifération cellulaire, laissent leur place au collagène, fibres élastiques et glycosaminoglycane, plus résistants aux forces de traction. Les fibres de collagène de type I vont petit à petit remplacer les fibres de collagène de type III pour retrouver une plus grande résistance.

Ce nouveau collagène est organisé en maillage structuré (Figure 8). La résistance de la cicatrice est augmentée de 80 à 90% à 6 semaines de cicatrisation mais n'atteint pas celle de la peau non lésée. La cicatrice présente en général un aspect plus clair causé par une absence de mélanocytes qui pourront réapparaître suivant l'étendue de la plaie. Le réseau vasculaire et sensoriel se réorganisent aussi peu à peu.

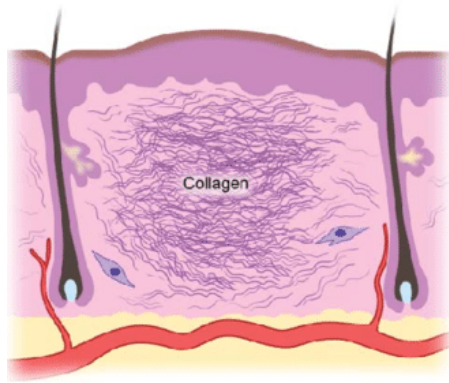


Figure 8 : Phase de maturation

Source : *Wnt signaling induces epithelial differentiation during cutaneous wound healing*, Houschyar et al. (2015) (14)

II.2. Les plaies chroniques

II.2.1. Définition

Les cicatrices cutanées résultent d'un long processus physiologique visant à restaurer l'intégrité du revêtement cutané. Dans certains cas, la restitution complète du tissu lésé ne peut être obtenue et la cicatrice observée est pathologique. On parle de plaie chronique lorsqu'on observe une absence de cicatrisation dans les 4 à 6 semaines malgré des traitements adaptés. Les plaies chroniques sont généralement caractérisées par une réponse inflammatoire destructrice qui persiste. La prise en charge doit être parfaitement adaptée au type de plaie (voir Annexe 1).

Les étiologies les plus fréquentes sont :

- Les ulcères de jambe : veineux et artériels
- Les escarres
- Les pathologies du pied diabétique
- Les moignons d'amputation
- Les brûlures étendues en cas d'allongement des temps de cicatrisation.

II.2.2. Épidémiologie

Les plaies chroniques représentent aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique. En effet, il s'agit d'un problème de santé fréquent, qui touche en majorité les personnes âgées, dégrade leur qualité de vie et leur pronostic fonctionnel. Un rapport de 2015 estime le coût de prise en charge des escarres et ulcères soignés à domicile à près d'un milliard d'euros (18).

Il existe peu d'études en France sur la prévalence des plaies chroniques. Le document le plus récent date de 2015, par l'Assurance maladie. Dans ce dossier, une étude réalisée en 2012 a permis d'établir une estimation des différentes plaies chroniques par les utilisations de pansements. Un patient était considéré avec plaie s'il consommait au moins 20 pansements complexes sur 2 mois consécutifs. On constate que près de 670 000 patients sont traités chroniquement pour des plaies. Parmi eux, 66% ont un ulcère, 23% une escarre et 11% une plaie du pied diabétique. Cela engendre des coûts de santé, particulièrement conséquents d'autant plus que 42% d'entre eux ont eu au moins un épisode hospitalier dans l'année (18).

C'est un enjeu de santé publique majeur car les taux d'hospitalisation et de récives sont aussi très importants (Figure 9).

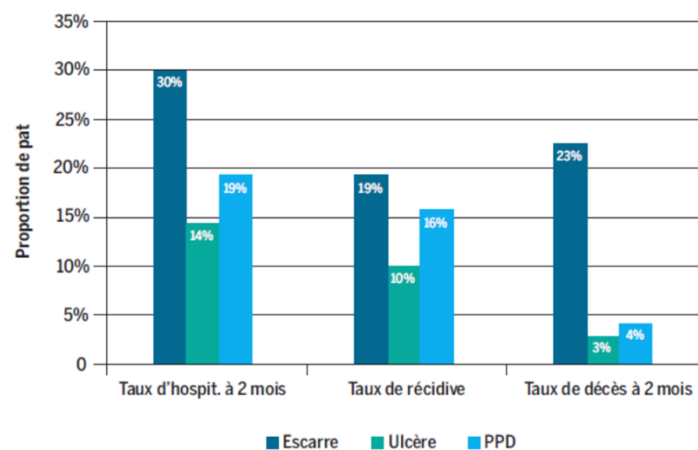


Figure 9 : Devenir des patients après la dernière délivrance de pansement

Source : Améliorer la prise en charge des plaies chroniques, ANSM (mars 2015)

Ce problème de santé publique est le même à l'étranger. Les plaies qui ne cicatrisent pas ou qui cicatrisent mal touchent près de 25 millions de personnes aux États-Unis, soit plus de 7 % de la population, tandis que des rapports du Royaume-Uni prédisent que 1 à 2 % de la population des pays en développement sera victime d'une plaie chronique au cours de sa vie.

La charge financière que cela représente pour le système de santé au niveau du traitement des plaies chroniques au Royaume-Uni, représente 3,4 à 4,6 milliards de dollars par an, soit près de 3 % du budget des soins de santé. Les États-Unis, possédant un système de santé plus vaste et plus complexe, ont observé une dépense de près de 35,3 milliards de dollars de fonds Medicare pour le seul soin des plaies en 2014, dont 16,7 milliards dépensés pour les infections et 9,4 milliards pour les ulcères chroniques (19).

II.2.3. Types de plaies chroniques

II.2.3.1. Pathologies du pied diabétique

Les complications au niveau du pied sont fréquentes chez le patient diabétique et sont un réel enjeu autant au niveau économique que pour la qualité de vie des patients. Les amputations sont fréquentes, signes de la gravité des lésions. En effet, un diabétique sur 10 subira au moins une amputation d'orteil.

Certains patients sont dits « à risque » de pied pathologique s'ils possèdent une neuropathie périphérique, une artériopathie (pouls distaux diminués) et éventuellement un antécédent d'ulcère. Il existe une classification du risque podologique de plaie :

- Grade 0 = absence de neuropathie et d'artériopathie
- Grade 1 = neuropathie sensitive isolée
- Grade 2 = neuropathie + artériopathie ou déformations du pied
- Grade 3 = antécédents d'ulcération

On peut aussi rajouter comme facteur de risque l'infection qui est une complication fréquente du pied diabétique.

- Neuropathie périphérique :

La neuropathie est une complication fréquente du diabète et représente le facteur de risque d'ulcération le plus important. Elle est due à la présence d'une hyperglycémie chronique non contrôlée. Il s'agit d'une polyneuropathie sensitivo-motrice distale, responsable d'une baisse voire d'une perte de la sensibilité. Les traumatismes ne sont donc plus perçus et l'absence des signaux d'alarme (douleur, chaleur, pression) favorise la survenue d'une plaie ainsi que son extension. Le patient qui ne souffre pas, pourra ignorer cette blessure ou sous-estimer la gravité de la lésion.

A long terme, la sensibilité profonde est atteinte ce qui est à l'origine de troubles de la marche et peut conduire à des déformations du pied.

- Artériopathie :

Il s'agit d'une microangiopathie responsable d'une ischémie au niveau du pied. C'est un facteur de risque d'allongement de la durée de la plaie. Elle se traduit par une absence de perception des pouls au niveau du pied, mais aussi parfois par des douleurs de repos, des fourmillements ou une claudication intermittente. Le tabagisme, l'âge, l'hypertension artérielle, ainsi que l'ancienneté du diabète, et l'hyperglycémie sont les facteurs de risque retrouvés pour participer au développement de cette artériopathie.

Elle est définie par l'absence d'au moins un des deux pouls du pied ou un index de pression systolique (IPS) inférieur à 0,90. Elle est présente chez plus de 50% des patients diabétiques avec une plaie au niveau du pied.

La plaie du pied diabétique est souvent causée par un traumatisme mineur mais survenant sur un pied neuropathique et ou artéritique, elle entraîne une ulcération qui est à fort risque d'infection.

- Mal perforant plantaire :

Une plaie caractéristique des pieds diabétiques est appelée mal perforant plantaire et correspond à une zone d'hyperpression suite à la déformation du pied. Cette atteinte est due à un frottement répété qui produit une hyperkératose, sous laquelle se forme une plaie qui progresse (Figure 10). C'est une conséquence des atteintes nerveuses car le pied va se déformer et créer des points d'appuis importants (orteils en griffe) d'autant plus que le patient ne ressent pas les douleurs de frottement.



Figure 10 : Formation du mal perforant plantaire

Source : http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio13/site/html/4_11.html

II.2.3.2. Les escarres

Les escarres correspondent à des zones localisées de destruction tissulaire suite à une pression mécanique prolongée et à une contrainte de cisaillement accrue, en particulier sur les protubérances osseuses, entraînant des lésions à la fois superficielles et profondes des tissus. Autrement dit, il s'agit d'une lésion cutanée d'origine ischémique liée à la compression prolongée de tissus cutanés mous entre deux plans durs : les saillies osseuses et le plan sur lequel repose le patient.

Cette compression provoque une obstruction des vaisseaux sanguins, des capillaires et des artères musculo-cutanées. Elle entraîne alors, une diminution de l'apport sanguin au niveau de la zone concernée et donc une réduction de l'apport en oxygène et en nutriments, ce qui engendre une ischémie puis une nécrose de la peau et des tissus sous-cutanés (Figure 11).

On considère plusieurs facteurs de risque associés au développement des escarres, dont les plus importants prédictors de leur formation sont : une diminution de la mobilité, une dénutrition ou mauvaise alimentation et une pression importante exercée sur une zone. La

plupart du temps, en raison du mécanisme de survenue, les escarres apparaissent au niveau d'une proéminence osseuse telles que les talons ou la région sacrée.

Les ulcères de pression peuvent être classifiés en quatre stades de progression de la plaie selon le National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP) :

- Phase I : Peau intacte mais présence d'une rougeur persistante sur le point d'appui.
- Phase II : Perte partielle du derme, présence de dermatabrasion ou de phlyctènes.
- Stade III : Perte d'épaisseur plus ou moins profonde de la peau sans signe visible d'os ou de muscle.
- Stade IV : Perte de tissu de pleine épaisseur entraînant l'exposition de l'os, du muscle ou du tendon.



Figure 11 : Escarres de pression au niveau du talon (figure 1) et du sacrum (figure 2)

Source : <https://guide-ide.com/prevention-traitement-escarres/>

II.2.3.3. Les ulcères de jambes

L'ulcère de jambe est une pathologie chronique se définissant par une perte de substance cutanée sans tendance spontanée à la cicatrisation, localisé sous le genou (Figure 12). Les ulcères sont classés selon leur étiologie, d'origine veineuse stricte (60% des cas), artérielle (10%), d'origine mixte (20%) ou d'étiologies variées (10%).

Un ulcère veineux est défini comme une plaie ne cicatrisant pas depuis plus de 4 semaines, et dont la physiopathologie est une hyperpression veineuse ambulatoire secondaire à un reflux dans les veines et/ou à leur obstruction et/ou à une déficience de la pompe musculaire du mollet. Plus rare, l'ulcère artériel résulte directement d'une ischémie des tissus cutanés et sous-cutanés causée par un défaut de perfusion du membre atteint, du fait d'une altération du réseau artériel, telle que l'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI) (20).

Il existe des facteurs de risques d'ulcères veineux comme les antécédents familiaux, le surpoids, ou la sédentarité. Pour les ulcères artériels, on retrouve les facteurs de risque cardiovasculaires à savoir tabagisme, hypertension artérielle, dyslipidémies, diabète et antécédents familiaux. Le risque principal de complication est la surinfection de ces plaies qui guérissent difficilement et sont à risque de récurrence.



Figure 12 : Ulcères de jambes

Source : <https://www.medical-actu.com/cours/dermatologie/ulceres-de-jambe/>

II.3. Facteurs influençant la cicatrisation

Le mécanisme de réparation cutanée est un processus complexe qui peut être influencé par de nombreux critères physiologiques ou acquis pouvant être à l'origine d'un retard de cicatrisation.

II.3.1. Facteurs généraux

Il existe de nombreux facteurs pouvant entraîner un retard de cicatrisation et conduire à des plaies chroniques. On constate que ces plaies concernent essentiellement les personnes âgées. En effet, avec le vieillissement, la réaction inflammatoire est diminuée et l'expression des facteurs de croissance est ralentie. De plus, chez une personne âgée, la peau présente des caractéristiques différentes avec une migration des kératinocytes diminuée et altération importante du collagène. Les capacités de cicatrisation sont donc fortement impactées par le vieillissement de peau.

La présence de pathologies associées peut être un frein important à la cicatrisation. En effet, il est primordial de traiter les pathologies associées quel que soit leur origine (vasculaire, endocrinologie, immunitaire, insuffisance hépatique ou rénale). En effet, il est indispensable d'obtenir un équilibre glycémique et un réseau vasculaire adéquat pour guérir une plaie. Chez les diabétiques, on observe une diminution de la synthèse de collagène, de la réponse inflammatoire, de l'angiogenèse et de l'épidermisation. De la même façon, un système immunitaire défaillant ne fournira pas une bonne réponse inflammatoire lors du mécanisme de cicatrisation. La présence de troubles de la coagulation, de maladies hématologiques ou une anémie peut fortement perturber la phase initiale d'hémostase.

L'état nutritionnel du patient est aussi à prendre en compte pour espérer une cicatrisation optimale. Une baisse de l'albuminémie est corrélée à une fréquence plus élevée de retard de cicatrisation ou de surinfection. Une nutrition contrôlée par voie entérale est parfois nécessaire, par exemple chez les grands brûlés. Cela permet de gérer la quantité de nutriments administrés chez ces patients présentant un hypercatabolisme (17). Il est important de contrôler les apports journaliers en nutriments car les protéines sont indispensables pour les capacités de synthèse et de prolifération cellulaire tandis que les glucides sont une source d'énergie pour la réponse inflammatoire. L'arginine a un rôle important dans la cicatrisation car elle facilite la production de collagène et induit la sécrétion de facteurs de croissance. Certaines vitamines sont aussi importantes comme la vitamine A, qui stimulerait la réponse inflammatoire, la prolifération des fibroblastes, l'angiogenèse et la synthèse de collagène, ou la vitamine C intervenant dans la synthèse de collagène (17).

Des études ont montré que le stress pouvait être à l'origine d'un retard de cicatrisation par une diminution de synthèse des cytokines pro-inflammatoires et de certains facteurs de croissance, ainsi qu'une plus grande sensibilité à l'infection (21).

II.3.2. Facteurs locaux

La taille et la profondeur de la plaie sont évidemment des facteurs importants dans la cicatrisation. Il paraît évident qu'une plaie de grande taille mettra plus de temps à cicatriser. La localisation de la lésion est aussi à prendre en compte. Certaines zones de notre corps seront plus propices au développement d'une mauvaise cicatrisation. Les lésions dans des zones où la peau est plus épaisse ou soumise à des tensions importantes, présentent souvent un retard à la cicatrisation (2). Les lésions dans des zones mobiles telles que les articulations nécessitent un moyen de fixation adapté afin de préserver la fonction du membre (22).

De la même manière, l'orientation de la plaie influe sur son évolution cicatricielle. On distingue des lignes cutanées de tension (ou lignes de Langer) qui correspondent à des faisceaux de collagène. La cicatrisation sera d'autant plus facile si la plaie est orientée parallèlement à ces lignes (2).

L'apport d'oxygène et de nutriment est essentielle à la fermeture d'une plaie. Ainsi, l'ischémie est une cause fréquente de plaie chronique en altérant le processus cicatriciel. En effet, une mauvaise perfusion diminue les échanges gazeux et métaboliques nécessaires au processus. Elle est observée en cas de pathologie vasculaire ou de diabète par exemple.

L'état du lit de la plaie et notamment l'aspect des berges de la plaie ou la présence de corps étrangers peuvent aussi être à l'origine d'un processus de réparation altéré. De plus, la présence de tissu nécrotique retarde la cicatrisation et potentialise le risque d'infection.

La surinfection d'une plaie entraîne un retard à sa cicatrisation. Plus une plaie reste ouverte longtemps et plus le risque de complications, telle qu'une infection, est grand.

II.3.3. Facteurs externes

La prise de certains médicaments par le patient peut perturber la cicatrisation. La prise d'anti-inflammatoire est à l'origine d'une diminution de la réponse inflammatoire qui survient à la suite de l'hémostase. La prise de corticoïdes au long cours a un effet immunodépresseur qui inhibe la prolifération des fibroblastes, diminue la synthèse de collagène et retarde l'épidermisation. Ces traitements ralentissent la multiplication cellulaire et augmentent le risque infectieux par une diminution du système immunitaire. C'est aussi le cas pour les immunodépresseurs. Les traitements anticancéreux ont une action antiproliférative néfaste pour la production des kératinocytes. La radiothérapie est aussi très délétère pour la cicatrisation en altérant l'élasticité des tissus (23).

De même, le tabac a un effet très nocif sur le processus de cicatrisation. Parmi les nombreuses substances toxiques contenues dans la fumée de cigarette, la nicotine entraîne une diminution du flux sanguin tissulaire par une vasoconstriction et donc une hypoxie au niveau de la microcirculation cutanée. Le monoxyde de carbone, quant à lui, par un mécanisme de compétition, a la capacité de déplacer l'oxygène des sites de fixation de l'hémoglobine grâce à son affinité plus importante. Cela diminue l'oxygénation des tissus qui sont par ailleurs moins bien vascularisés (24). De plus, le tabac agit directement sur la cicatrisation en diminuant la production de collagène par inhibition de l'activité des fibroblastes. D'autres éléments toxiques de la cigarette inhibent la fonction leucocytaire impliquée dans la phase inflammatoire. Dans le contexte de plaie chirurgicale, le tabac est un des facteurs les plus importants d'augmentation du risque de survenue de complication infectieuse (25).

La consommation chronique d'alcool entraîne également un risque non négligeable de retard de cicatrisation. L'alcool entraînerait une diminution de l'action du système immunitaire en diminuant le recrutement des macrophages au niveau de la plaie. Le risque d'infection est aussi augmenté chez des personnes alcoolodépendantes.

III. Le microbiote cutané

La peau joue donc un rôle bien connu de défense de l'organisme car elle se trouve à l'interface avec le monde extérieur.

III.1. Quelques définitions

III.1.1. Définition du microbiote

Dès notre plus jeune âge, notre corps est en relation avec des milliards de micro-organismes qui constituent un véritable écosystème. Celui-ci commence à se former dès la naissance, lors de l'accouchement, au moment où le nouveau-né est colonisé par les bactéries présentes dans son nouvel environnement alors qu'il était jusqu'à présent dans un contexte stérile. Une relation symbiotique entre le corps humain et ces bactéries se développe alors car l'hôte et la flore ont tout autant besoin l'un de l'autre pour survivre.

Autrefois dénommé « flore bactérienne », le microbiote peut être défini comme l'ensemble des micro-organismes (bactéries, champignons, virus ou autre) constitutifs d'un milieu dans lequel ils vivent durablement, que ce soit à la surface ou à l'intérieur d'un organisme vivant (26)(27).

Notre organisme est composé de plusieurs microbiotes, à différents niveaux, cutané mais aussi digestif, respiratoire, et génital.

III.1.2. Notion de microbiome

Le microbiome représente quant à lui l'environnement dans lequel évoluent ces micro-organismes.

Des différences de température, pH, taux d'hormones, exposition aux UV, éléments minéraux sont des variables qui caractérisent le microbiome. Sa composition est un reflet de la diversité biologique de l'Homme.

Le microbiome est parfois aussi défini comme l'ensemble du génome exprimé par le microbiote.

III.2. Méthodes d'identification du microbiote cutané

III.2.1. Méthodes de culture *in vitro*

Historiquement, la microbiologie humaine consistait à l'identification de micro-organismes isolés. En effet, on cherchait à identifier des bactéries, champignons ou virus chez des patients atteints d'infections par des techniques de culture *in vitro* à partir de prélèvements.

Ces techniques sont encore couramment utilisées. Pour cela, il est nécessaire d'employer un milieu de culture respectant les exigences nutritives du micro-organisme, c'est-à-dire un

support permettant son développement et sa multiplication. Il faut donc utiliser un milieu de culture respectant les substrats naturels et les conditions physico-chimiques adaptées à sa croissance. Dans le cas de l'étude de la peau, cela est particulièrement compliqué car il existe une grande diversité de micro-organismes, qui nécessitent parfois des substrats très spécifiques et qui sont particulièrement difficiles à isoler. De plus, on ne peut pas interpréter les quantités relatives en bactéries de par leur croissance extrêmement rapide.

Ce type de culture ne permet de cultiver qu'une faible partie de la diversité du microbiote cutané qui a donc été longtemps sous-estimée.

III.2.2. Méthodes de séquençage de l'ADN

Aujourd'hui, de nouvelles approches de séquençage de l'ADN permettent de caractériser des communautés de micro-organismes dans leur globalité et d'observer leurs variations. Cela est d'autant plus pertinent que peu de micro-organismes présents sur la peau sont cultivables.

Pour cela, on utilise la métagénomique qui est une technique de séquençage et d'analyse de l'ADN dans un milieu. A la différence de la génomique (séquençage d'un unique génome), la métagénomique étudie les génomes de plusieurs espèces différentes dans un milieu donné. Cela permet donc facilement de connaître la composition d'un microbiome (espèces présentes, abondance et diversité) (28)(29).

Il existe deux stratégies de séquençage en métagénomique :

Le séquençage métagénomique global :

Cela consiste à isoler et séquencer de façon massive la totalité de l'ADN à partir d'un échantillon cutané. Cet échantillon peut renfermer des bactéries mais également des virus, des champignons et même des cellules hôtes.

La métagénomique ciblée :

Cette technique consiste à séquencer un unique gène au lieu d'un génome en entier. En bactériologie, on utilise le séquençage d'une petite sous-unité d'ARN ribosomal (unité 16S) qui est présent chez toutes les bactéries. Le gène ARNr 16S comporte des domaines très conservés qui serviront d'amorces pour l'amplification et le séquençage par PCR (Polymerase Chain Reaction) (Figure 13).

Cette méthode consiste tout d'abord à réaliser un prélèvement au niveau de la zone de peau que l'on souhaite étudier. Ce prélèvement doit se faire dans des conditions optimales afin qu'il ne soit pas contaminé par d'autres micro-organismes présents dans l'environnement. Uniquement l'ADN bactérien sera isolé de ce prélèvement pour l'étude.

Ensuite, on va réaliser une amplification par PCR des régions variables de l'ARNr 16S à l'aide d'amorces. Un séquençage haut débit permet ensuite d'analyser les régions amplifiées et de les quantifier. Enfin, en comparant les résultats aux bases de données, cela permet une identification des bactéries présentes dans l'échantillon.

En revanche, il n'est pas possible de réaliser une quantification bactérienne précise car plusieurs copies des gènes codant pour l'ARNr 16s peuvent être présents.

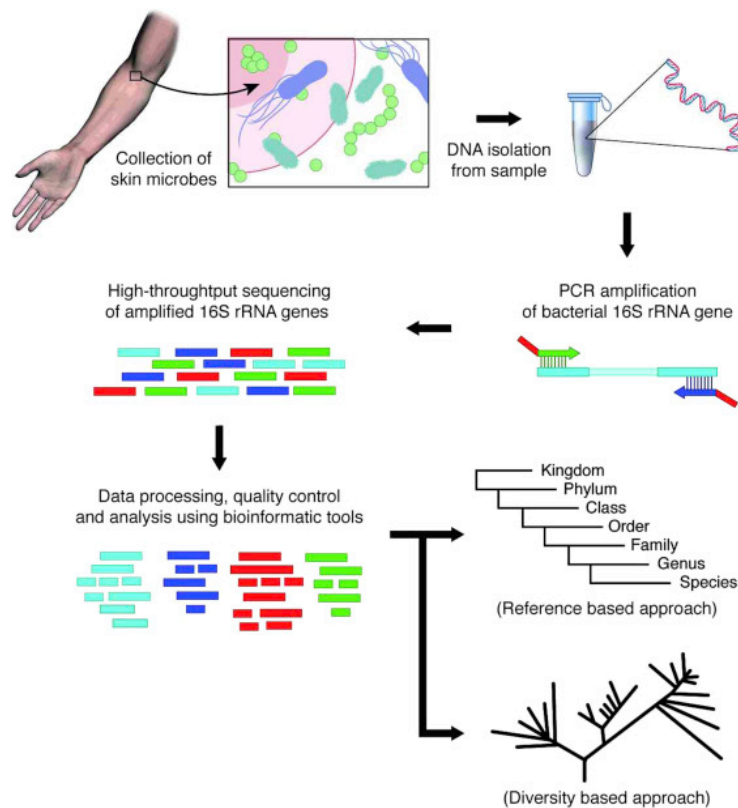


Figure 13 : Séquençage d'ARN 16S bactérien

Source : *Research Techniques Made Simple: Bacterial 16S Ribosomal RNA Gene Sequencing in Cutaneous Research (2016) (30)*

En 2007, le NIH (National Institutes of Health) aux USA a lancé un projet concernant l'étude du microbiome humain. Son objectif est de réaliser le séquençage des génomes microbiens à partir de 242 adultes en bonne santé et d'en étudier les spécificités au niveau intestinal, cutané et uro-génital (31). Cela a permis d'entrevoir la complexité du microbiote humain et la variabilité des communautés le composant.

III.3. Types de bactéries

Notre peau est recouverte de milliards de micro-organismes constituant la flore, on considère qu'il y a près de 10^6 bactéries par cm^2 de peau (32). On distingue deux populations dans cette communauté bactérienne : la flore résidente et la flore transitoire.

III.3.1. La flore résidente

La flore résidente est acquise dès les premières années de vie, et présente une composition et une répartition stable et permanente. Elle est capable de s'auto-restaurer spontanément après une perturbation. Ce sont des micro-organismes qui colonisent l'organisme mais sans lui causer de dommage. Elle joue un rôle important dans la résistance à la colonisation par d'autres germes potentiellement pathogènes.

Cette flore est composée en grande partie par des bactéries à Gram positif, avec deux familles principales : les staphylocoques et les bactéries corynéformes aérobies (*Corynebacterium*) et anaérobies (*Propionibacterium*) (33)(34).

III.3.1.1. Les staphylocoques

Les staphylocoques à coagulase négative représentent les espèces les plus couramment rencontrées dans la flore cutanée normale, avec trois espèces prédominantes :

- *S. epidermidis* ;
- *S. hominis* ;
- *S. haemolyticus*.

III.3.1.2. Les corynebactéries

Les corynébactéries sont des bacilles à Gram positif, aéro-anaérobie facultatifs, représentés au niveau de la peau par *C. minutissimum*, *C. jeikeium*, et *C. urealyticum*.

Les corynébactéries anaérobies sont regroupées dans le genre *Propionibacterium* et regroupent notamment *P. acnes*, un des bacille Gram positif le plus fréquemment retrouvé sur la peau ainsi que *P. granulosum* et *P. avidum*.

III.3.1.3. Les autres bactéries

D'autres bactéries, en plus faible proportion peuvent être retrouvées dans la flore résidente avec certaines bactéries à Gram négatif, ou des levures lipophiles du genre *Malassezia*.

III.3.2. La flore transitoire

La flore cutanée transitoire est, à la différence de la flore résidente, plus polymorphe et ne colonisant pas la surface de la peau de façon permanente, sauf si les conditions d'humidité

et de pH lui sont favorables. Elle est d'origine environnementale ou peut provenir d'autres flores commensales du corps notamment la flore digestive. Elle est amenée à varier au cours de la journée selon les conditions environnementales et notre activité. Néanmoins, la flore résidente possède un effet protecteur qui empêche que ces micro-organismes transitoires ne prolifèrent durablement.

Cette flore est composée essentiellement de micro-organismes inoffensifs qui se nourrissent de matière organique en décomposition provenant de notre environnement. Mais, certains pathogènes opportunistes peuvent aussi être présents et être à l'origine de pathologies.

Cette flore transitoire est composée par exemple :

- D'entérobactéries (*Escherichia coli*), bacilles aéro-anaérobies facultatifs à Gram négatif, hôtes naturels du tube digestif ;
- De *Pseudomonas aeruginosa* (Proteobacteria) ;
- De *Staphylococcus aureus* ;
- Des levures telles que des *Candida*.

III.4. Diversité de la flore cutanée normale

Les techniques de séquençage ont permis de déterminer la composition et la variation du microbiote cutané. En effet, qu'elle soit résidente ou transitoire, la flore varie de manière quantitative et qualitative entre deux individus. Au moins 19 phyla¹ sont connus pour faire partie du microbiote de la peau. Les 4 phyla principaux sont : Actinobacteria (52%), Firmicutes (24%), Proteobacteria (16%) et Bactéroïdètes (6%).

III.4.1. Variations intra-individuelles

III.4.1.1. Selon l'aire cutanée

Pour étudier la diversité de la flore cutanée, on peut tout d'abord s'intéresser à la localisation des micro-organismes sur le corps. D'un point de vue macroscopique, on voit très bien qu'il existe des zones cutanées de structure différente, plus ou moins exposées à l'environnement, pileuses ou glabres et d'épaisseurs différentes. Le microbiote ne sera donc pas identique selon la localisation considérée (35).

¹ Un phylum ou embranchement correspond au 2^{ème} niveau de la classification classique du vivant. Il désigne une lignée évolutive c'est-à-dire que les espèces le composant sont toutes issues d'un même ancêtre.

Pour étudier la composition et la répartition des micro-organismes présents à la surface de la couche cornée, la peau peut être divisée en 3 zones. On distinguera les zones humides, les zones sèches et les zones sébacées. Ces différentes zones diffèrent de par leur taux d'humidité ainsi que par la présence ou non au niveau du derme de glandes sébacées et sudoripares (Figure 14) :

- Zones sébacées : visage (front, ailes du nez), arrière de l'oreille, cuir chevelu, haut du torse, dos ;
- Zones humides : aisselles, espaces interdigitaux, intérieur des narines, plis inguinaux, pli fessier, voûte plantaire, nombril, pli du coude, creux poplité ;
- Zones sèches : bras, paumes des mains, fesses.

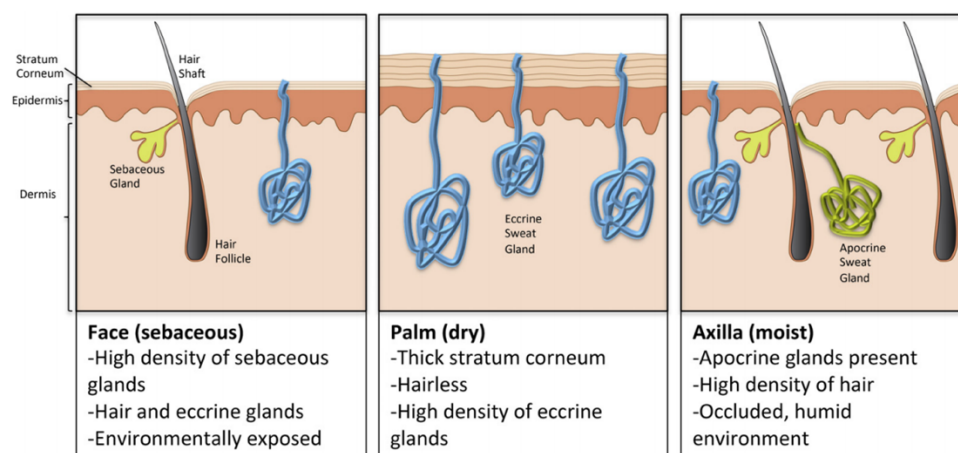


Figure 14 : Variation de la peau selon la localisation

Source : *Functions of the skin microbiota in health and disease*, Sanford (2013)

Ces zones diffèrent en fonction de la présence d'annexes cutanées et de leurs sécrétions. En effet, les zones sébacées comportent des glandes sébacées et sudoripares qui produisent du sébum et de la sueur en grande quantité. A l'inverse, les zones sèches sont dépourvues de follicules pileux et présentent une couche cornée plus épaisse. Enfin, les zones humides, en général moins exposées au milieu extérieur ont un système pileux important et des glandes apocrines (voir I.1.6).

Ainsi, on peut analyser la répartition des bactéries en fonction de leur localisation dans des aires cutanées morphologiquement et physiologiquement différentes (Figure 15).

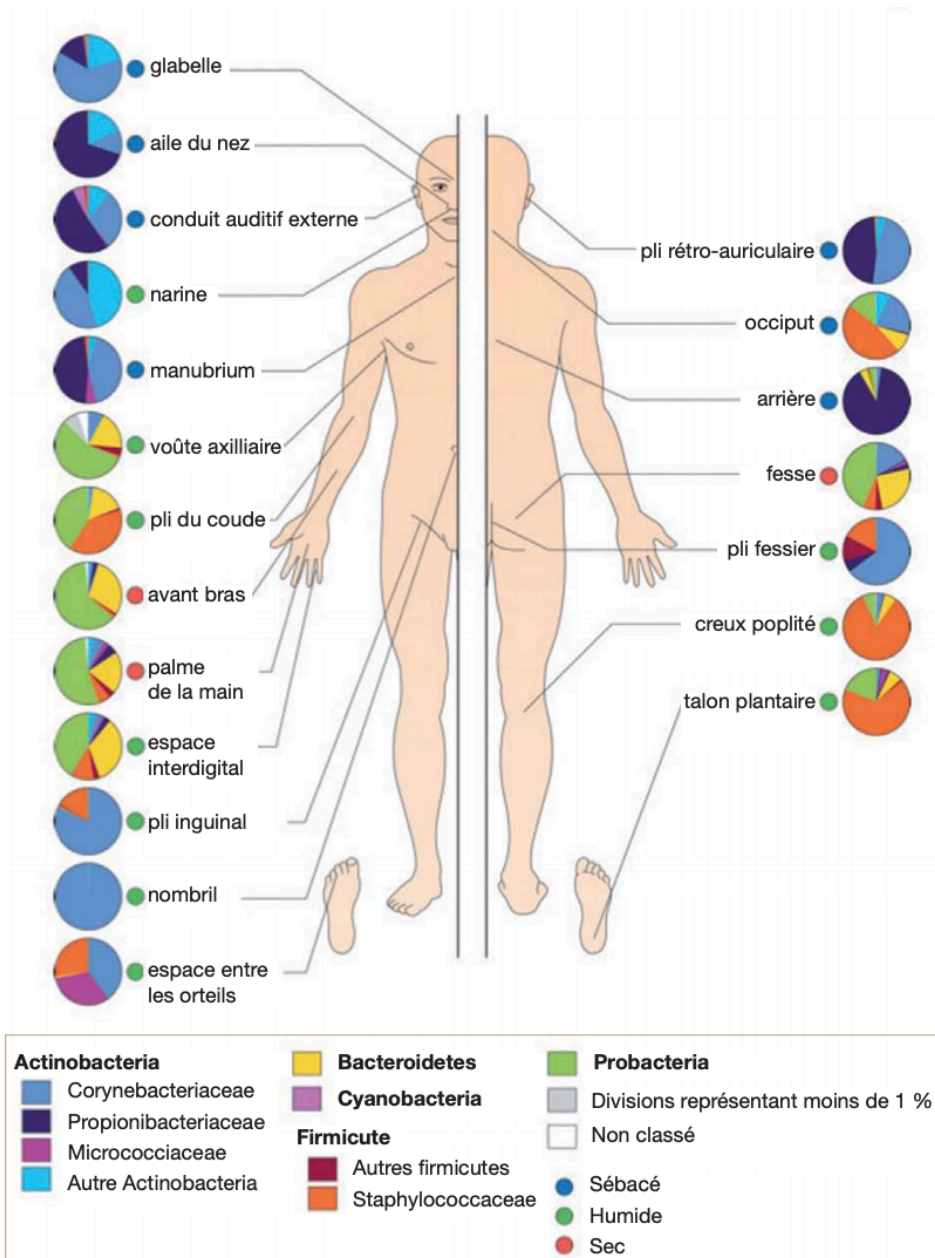


Figure 15 : Distribution topographique des bactéries sur les sites de la peau
 Source : *Le microbiote cutané : étude de la diversité microbienne et de son rôle dans la pathogénicité*, Dunyach-Remy (2015)

Les corynébactéries sont essentiellement retrouvées dans les zones cutanées humides ou sébacées. En effet, ces organismes se nourrissent des lipides présents sur la peau. Elles sont donc aussi présentes au niveau des glandes eccrines (voir I.1.6.1) (36)(37). Certaines espèces ont des localisations préférentielles :

- *C. lipophilus* : narines, espaces interdigitaux, périnée ;
- *C. jeikeium* : mains ;
- *C. urealyticum* : espaces interdigitaux (38).

Les propionibactéries sont présentes dans les zones lipidiques et sont souvent retrouvées au niveau des follicules pileux où la teneur en oxygène est faible.

- *P. acnes* : cuir chevelu, ailes du nez, face ; elle possède de nombreuses lipases qui lui permettent de produire des nutriments à partir des lipides du sébum ;
- *P. granulosum* : sécrétions sébacées ;
- *P. avidum* : régions riches en sueur eccrine (36)(37).

Les staphylocoques sont des bactéries avec un fort pouvoir d'adaptation. On peut donc les retrouver au niveau de surfaces sèches, exposées (mains, avants bras) mais aussi dans des zones humides telles que les aisselles, l'aîne, les talons. Grâce à leurs capacités aéro-anaérobies facultatives ces bactéries peuvent en effet vivre dans des localisations pauvres en oxygène. De plus, ce sont des bactéries halotolérantes, qui peuvent donc résister à une forte teneur en sel (milieux riches en sueur) et peuvent utiliser la sueur comme source de nutriment (36)(37). Leurs localisations principales sont :

- *S. epidermidis* : face, narines, creux axillaires ;
- *S. haemolyticus* : zones humides (espaces interdigitaux, pli du coude, creux poplité) ;
- *S. hominis* : creux axillaire, plis inguinaux, périnée (38).

Il existe aussi une variabilité temporelle dépendante du site cutané. Certaines régions, peu exposées à l'environnement comme les narines, les plis inguinaux ont une population microbienne assez stable dans le temps. En revanche, les localisations avec nombre de bactéries différentes sont moins stables dans le temps (mains, espaces interdigitaux, pli du coude, creux poplité) (39).

III.4.1.2. Selon les conditions physico-chimiques

III.4.1.2.1. La température

La température à la surface de la peau est très variable en fonction de la zone considérée (30°C au niveau de la plante des pieds et 36°C au niveau des aisselles). Cette température dépend aussi beaucoup de l'environnement et de l'adaptation physiologique grâce à la thermorégulation de notre corps qui se traduit notamment au niveau vasculaire (vasoconstriction ou vasodilatation). En effet, « ce système permet d'obtenir des variations de la température cutanée de 30 à 40 °C, pour des variations de la température extérieure de 15 à 40 °C » (34). Chaque bactérie possède une température de croissance optimale qui lui est propre.

III.4.1.2.2. Le pH

Le pH cutané normal est légèrement acide ; il varie entre 4 et 7 suivant la zone cutanée considérée (4,8 au niveau du front, 7 au niveau des aisselles ou entre les orteils) (Figure 16). Cette acidité est principalement due à l'action des hydrolases sur des protéines (notamment la filaggrine) générant des acides hydrosolubles. Ce pH varie en fonction de différents facteurs ; il augmente avec l'âge, il est aussi plus alcalin chez les femmes et il est modifié par l'action de certains détergents (7).

Il existe un système tampon afin de maintenir le pH acide grâce aux sécrétions des glandes eccrines. Le maintien du pH au niveau de l'épiderme est capital pour le microbiote cutané et pour le rôle de barrière de la peau contre les micro-organismes pathogènes. En effet, la flore résidente se développe de façon optimale à un pH légèrement acide, alors que les bactéries potentiellement pathogènes comme *S. aureus* préféreront un pH plus élevé. Certaines bactéries commensales, participent même au maintien du pH acide grâce à leurs capacités à métaboliser des lipides en acides gras libres.

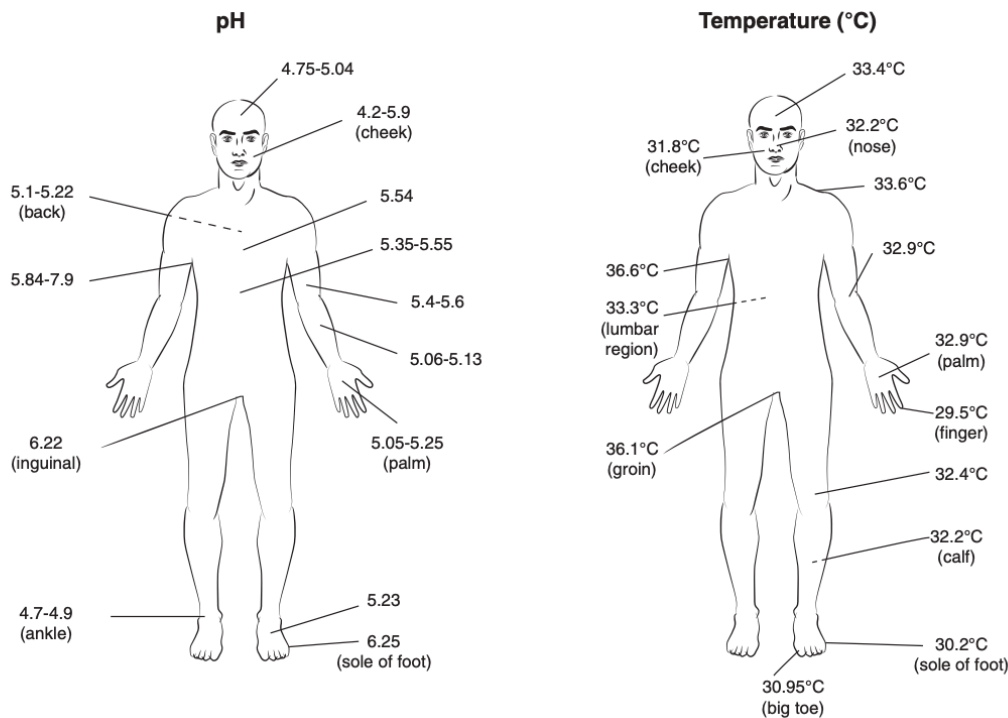


Figure 16 : Répartition du pH et des températures du corps humain

Source : *Microbiome in healthy skin, update for dermatologists*, Dréno et al. (2016)

Ces variations liées à des paramètres physiologiques d'humidité, de température ou de pH ne sont qu'une explication partielle à la diversité microbienne de la peau. Il existe aussi des variations interindividuelles importantes.

III.4.1.3. Selon l'âge

Dans le ventre de sa maman, le fœtus est stérile avant la naissance. C'est au moment de l'accouchement qu'il sera colonisé par des milliers de bactéries. La flore bactérienne est alors essentiellement transmise par la mère. Les nouveau-nés naissant par voie basse seront colonisés par une flore proche de celle du vagin, riche en *Lactobacillus*. En revanche, on constate que les nourrissons nés par césarienne ont une communauté bactérienne proche de celle retrouvée à la surface de la peau maternelle avec des *Staphylococcus*, *Corynebacterium* et *Propionibacterium* essentiellement (40).

La flore cutanée va peu à peu se diversifier dans les premières années de vie de l'enfant. En effet, il va alors être exposé à un environnement, en contact avec d'autres individus ... De plus, la physiologie de la peau des enfants est différente de celle des adultes. Leur peau est plus humide, et ils n'ont pas de sécrétion sébacée car leurs glandes sont immatures. Les espèces bactériennes présentes à la surface cutanée sont les mêmes que celles des adultes mais dans des proportions différentes (par ordre d'importance quantitative : Firmicutes, Actinobactéries, Protéobactéries, Bactéroïdètes). Cela correspond en effet aux organismes particulièrement présents dans les zones humides du corps.

Lors de la puberté, à l'adolescence, de nombreux changements surviennent notamment au niveau hormonal et avec une production intense de sébum. Cela se caractérise donc par un taux très élevé de bactéries lipophiles : *Propionibacterium* et de *Corynebacterium*.

A l'âge adulte, la flore est donc, comme vu précédemment, extrêmement diversifiée. On retrouve les 4 phyla principaux, par ordre d'importance : Protéobactéries, Actinobactéries, Firmicutes et Bactéroïdètes.

Cette diversité s'amenuise avec le vieillissement cutané et la réduction des sécrétions sudorales et sébacées. La peau est moins hydratée, le pH est augmenté et cela peut être à l'origine d'une contamination bactérienne potentiellement pathogène.

III.4.2. Variations inter-individuelles

III.4.2.1. Sexe

Le sexe est un facteur de variabilité du microbiote cutané. En effet, physiologiquement, l'homme a une sécrétion hormonale accrue et donc une production sébacée et sudorale plus importante. De plus, le pH de la peau de l'homme est légèrement plus alcalin.

Une étude du microbiote à la surface des mains a montré une diversité microbienne importante en fonction du sexe de l'individu. En effet, les populations bactériennes sont présentes dans des proportions différentes, et il existe une diversité plus importante chez les femmes. Par exemple, les *Corynebacteries* et *Propionibactéries* sont plus présentes chez les hommes alors que les *Enterobacteries*, *Lactobacillus*, *Moraxellaceae*, et *Pseudomonaceae* sont plus rencontrées chez les femmes (41).

III.4.2.2. Ethnie

Une étude a été réalisée afin d'étudier la diversité et la composition du microbiote axillaire chez des individus provenant d'ethnies différentes (41). On constate que les populations d'origine asiatique ont une flore axillaire très spécifique.

De la même façon, d'autres groupes ethniques ont été étudiés et on démontre une variabilité même si elle reste moins notable que celle liée à la localisation ou aux conditions physicochimiques (42). Ces variations pourraient être liées à des conditions climatiques différentes, à des habitudes particulières ou à l'utilisation de produits cosmétiques différents.

III.4.2.3. Conditions de vie

Le microbiote présent à la surface de la peau doit constamment s'adapter à son environnement et il est en perpétuel renouvellement. Outre les facteurs intrinsèques comme le sexe ou l'âge, il faut aussi prendre en compte des facteurs extrinsèques de l'environnement (climat, pollution atmosphérique ...).

Par exemple, le fait de fumer peut être à l'origine de perturbations au niveau de la peau ce qui peut donc modifier les communautés bactériennes présentes. Des substances toxiques semblent être à l'origine de différences dans la répartition des bactéries (43).

Au niveau intestinal, on sait qu'une modification du microbiote peut être corrélée à l'obésité. Une étude a donc analysé des échantillons de microbiomes intestinaux et cutanés et les a corrélés avec les niveaux d'IMC. Cette étude montre une réelle corrélation entre la communauté bactérienne et l'insuffisance pondérale, le poids normal ou le surpoids, avec notamment, des taux très différents de *Corynebacterium* (44).

III.4.2.4. Pratiques d'hygiène

Les savons ont souvent un pH supérieur à celui de la peau ce qui entraîne après la toilette une alcalinisation de la surface cutanée. Le microbiote cutané peut donc être vite perturbé par des lavages trop fréquents qui entraîne une détérioration du film hydrolipidique de la peau. Cette dégradation peut altérer la fonction barrière de celle-ci. C'est aussi le cas de certaines pratiques cosmétiques comme des gommages trop fréquents.

De plus, l'utilisation d'agents antibactériens de façon répétée peut entraîner une modification du microbiote cutané et favoriser l'adhérence d'autres micro-organismes ne faisant pas partie de la flore résidente notamment des organismes potentiellement pathogènes. C'est le cas des gels hydro-alcooliques utilisés pour une désinfection rapide par exemple.

L'antibiothérapie locale est parfois utilisée en milieu hospitalier pour une prophylaxie chirurgicale afin de diminuer la présence de bactéries au niveau du site opératoire et diminuer le risque d'infection post-opératoires. Cependant, ces antibiotiques n'agissent pas

spécifiquement sur les bactéries cutanées et il en résulte un déséquilibre du microbiote avec potentiellement, une sélection de micro-organismes résistants (45).

III.5. Rôle protecteur de la flore cutanée

La peau cohabite de façon symbiotique avec l'écosystème bactérien qui la colonise. Nous avons vu que de nombreuses variations existent en fonction de la localisation anatomique et de l'âge par exemple. Cependant, de la même manière, les micro-organismes peuvent aussi influencer sur notre système immunitaire afin de nous défendre contre d'éventuels agents pathogènes. Pour cela, il peut y avoir une action directe des bactéries, ou via notre propre système immunitaire (35).

III.5.1. Interactions entre bactéries

Tout d'abord, la présence de bactéries commensales au niveau de la surface cutanée inhibe indirectement la croissance des organismes pathogènes en entraînant une saturation des sites corporels ainsi qu'une compétition envers les nutriments essentiels à leur développement.

Les bactéries résidentes ont aussi la capacité de sécréter des composés antimicrobiens, les bactériocines qui sont capables d'inhiber la croissance de certaines espèces bactériennes tout en ayant aucun effet sur celles qui les produisent.

Il a été démontré que des souches de *Streptococcus epidermidis* sont capables d'inhiber la colonisation de *Streptococcus aureus* au niveau nasal par la sécrétion d'une protéase. Cette protéase aurait la capacité de dégrader des protéines de *S. aureus*, impliquées dans la formation du biofilm ainsi que des protéines réceptrices humaines impliquées dans la colonisation de l'hôte. *S. epidermidis* produit également des PSMs (Phenol-soluble modulins) qui ont une action destructrice de la membrane bactérienne de *S. aureus* (35).

D'autres espèces ont la capacité de produire des substances nocives pour des micro-organismes voisins. Par exemple, les lactobacilles synthétisent de l' H_2O_2 (peroxyde d'hydrogène) qui ralentit la croissance de *S. aureus* (46).

Certaines bactéries de la flore commensale peuvent également modifier leur environnement afin de créer des conditions de vie défavorables à d'autres espèces. C'est le cas de *Propionibacterium acnes* qui a la capacité de dégrader le glycérol en acides gras courts, entraînant une diminution du pH afin d'inhiber la croissance de *S. aureus* (35).

III.5.2. Interactions avec le système immunitaire

Le système immunitaire de l'hôte et le microbiote de la peau sont en constante communication afin d'établir un équilibre. La réponse doit être parfaitement contrôlée et adaptée car une activation contre les bactéries résidentes serait à l'origine de troubles inflammatoires chroniques (47). Cependant, la flore bactérienne commensale est indispensable pour une réponse immunitaire cutanée optimale. On remarque en effet, que chez un sujet souffrant d'immunodépression, il y a une part plus importante de pathogènes opportunistes.

Pour rappel, la peau peut être considérée comme un organe de l'immunité à part entière. En effet, on y retrouve toutes sortes de cellules de l'immunité qu'elle soit innée ou adaptative. L'immunité innée est celle qui se met en place dès le premier contact avec un micro-organisme. Grâce à la reconnaissance de certains motifs par des récepteurs (TLR), elle permet l'élimination de l'organisme pathogène et l'activation du système adaptatif. L'immunité adaptative correspond à une réponse plus tardive, spécifique d'un antigène, par l'action des lymphocytes.

Au niveau des interactions entre les bactéries hôte et le système immunitaire, on peut citer *S. epidermidis* qui peut activer le récepteur TLR2 induisant une production de peptides antimicrobiens et de cytokines pro-inflammatoires. Cela induit une réponse immunitaire augmentée notamment vis-à-vis des streptocoques du groupe A (47).

Au niveau de l'épiderme, les bactéries commensales peuvent produire des facteurs antimicrobiens (bactériocines, modulines), des peptides antimicrobiens qui ont la capacité d'éliminer directement des bactéries pathogènes en perturbant leurs membranes cellulaires ou bien d'activer indirectement le système immunitaire (Figure 17).

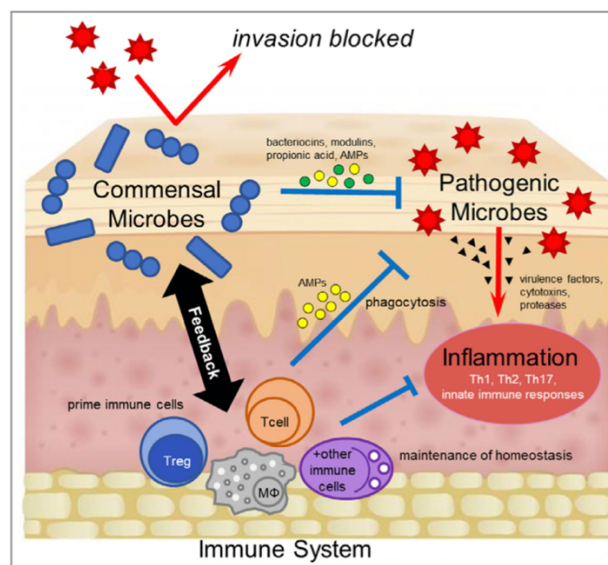


Figure 17 : Interactions flore commensale et immunité

Source : Yu, Y et al. "Changing our microbiome: probiotics in dermatology (2020)

Les kératinocytes apportent également un soutien par l'expression de récepteurs de type TLR et la sécrétion d'AMP, de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines. Même les mélanocytes peuvent contribuer à la réponse immunitaire globale en reconnaissant et en réagissant à des antigènes étrangers spécifiques (48)(49).

Pour cela, il existe une tolérance immunitaire qui permet à notre système immunitaire d'agir uniquement contre les bactéries pathogènes et non contre les bactéries commensales qui participent à la protection de l'organisme.

IV. Microbiote cutané et cicatrisation

Le microbiote de la peau est fortement lié à certaines maladies cutanées. Nous cherchons ici à comprendre les interactions qui existent entre le microbiote commensal et les multiples types de cellules impliquées dans la guérison des plaies cutanées qui permettent une régulation de la réponse immunitaire, favorisant la restauration des barrières. Ce dialogue entre les cellules hôtes et le microbiome est généralement dérégulé dans les plaies chroniques.

Un des enjeux majeurs dans la cicatrisation d'une plaie est d'éviter l'infection. Il est parfois difficile de différencier la simple contamination par des micro-organismes de l'infection. La présence de bactéries dans le lit de la plaie peut être divisée en quatre catégories en fonction de la réaction de l'hôte : contaminée, colonisée, colonisée dans un état critique, ou infectée. Toutes les plaies sont d'abord contaminées et leur charge biologique augmente et diminue dans un continuum, en fonction des types de micro-organismes présents et de leur quantité respective.

IV.1. Infection d'une plaie

IV.1.1. Continuum de l'infection des plaies

Inévitablement, lorsqu'il y a une rupture de la barrière protectrice de la peau, les micro-organismes peuvent pénétrer dans notre corps et s'y multiplier. Les plaies sont en effet immédiatement contaminées par la flore cutanée ou par des micro-organismes présents dans l'environnement. Lorsque les bactéries envahissent une plaie et commencent à proliférer, des dommages tissulaires peuvent survenir ainsi qu'une perturbation de la cicatrisation.

Il est donc important de caractériser la progression de l'infection au sein d'une plaie. On parle de continuum car on peut passer de l'un à l'autre de façon continue (Figure 18). En effet, il est parfois difficile de reconnaître distinctement le stade de l'infection sur une plaie.

On définit tout d'abord la contamination par la présence de bactéries au sein de la plaie, qui ne se répliquent pas et n'entraînent aucun effet sur l'hôte. En effet, si les conditions physiques ou nutritives ne sont pas appropriées aux espèces bactériennes ou s'ils ne sont pas capables d'échapper aux défenses de l'hôte, les micro-organismes ne se multiplieront pas. Leur présence est transitoire et n'affecte en rien le processus de cicatrisation.

Le stade suivant correspond à la colonisation microbienne. Elle est proche de la contamination mais se différencie par une réplication active des micro-organismes au niveau de la plaie. Les tissus de la plaie ne sont pas endommagés et on observe aucun symptôme chez le patient.

L'infection survient quand il y a un déséquilibre entre les bactéries de la plaie et les défenses de l'hôte. Les micro-organismes présents dans la plaie s'enfoncent plus profondément dans le tissu et prolifèrent en dépassant les capacités immunitaires du patient. L'infection peut se limiter aux berges de la plaie, on parle d'infection locale. Il est parfois difficile à ce stade d'identifier précocement l'infection.

Lorsque les agents pathogènes continuent à se disséminer au-delà des limites de la plaie, l'infection se propage. Si l'infection n'est pas contenue par les réactions immunitaires de l'hôte, elle peut se propager au niveau des tissus plus profonds, et affecter les muscles et les os. A ce stade, des symptômes d'infection apparaissent au départ localement (érythème, gonflement, douleur, odeur) puis de manière plus systémique si l'infection se propage pouvant alors aller jusqu'à la septicémie (50)(51).

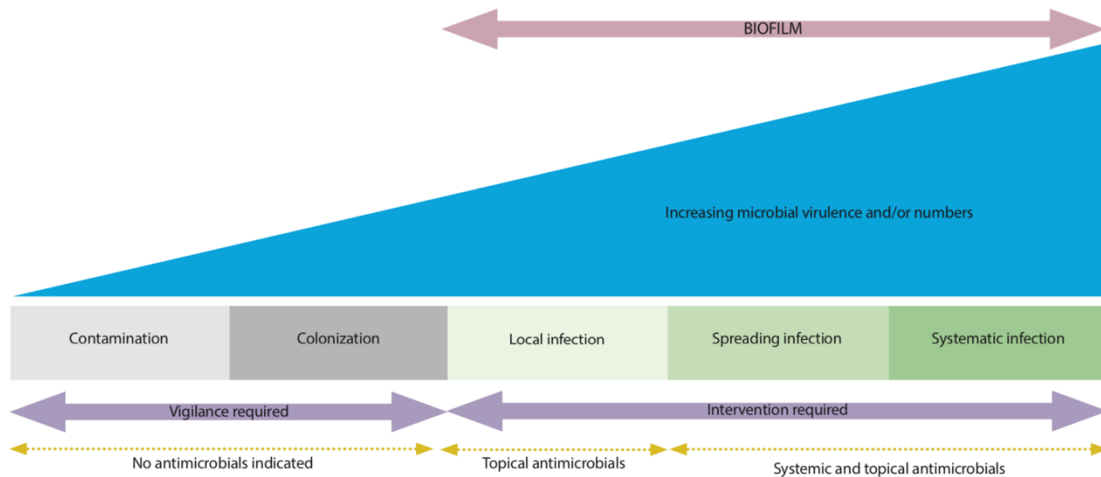


Figure 18 : Continuum de l'infection des plaies

Source : *Evolution of the wound continuum*, E. Haesler et K. Ousey (2018)

On parle d'un concept de « colonisation critique » qui correspond à une multiplication des organismes au niveau de la plaie, sans invasion des tissus mais qui interfère avec le processus de cicatrisation. C'est un stade intermédiaire entre une colonisation bénigne et une infection symptomatique de la plaie. En effet, la cicatrisation a tendance à ce stade à « stagner » sans montrer d'amélioration nette mais les signes évidents d'une infection sont absents (fièvre, inflammation). Cette phase critique serait le stade du continuum de l'infection à partir duquel un traitement devient nécessaire afin de stopper les effets de la contamination sur la cicatrisation. Cependant, ce concept mériterait d'être mieux caractérisé afin de savoir s'il représente un état transitoire entre la colonisation et l'infection ou bien un état délétère en soi (52).

IV.1.2. Diagnostic de l'infection d'une plaie chronique

Le diagnostic rapide d'une infection d'une plaie permet une prise en charge adaptée. Il repose sur des critères cliniques ou des prélèvements bactériens. Différents scores d'évaluation et de critères diagnostiques existent.

IV.1.2.1. Diagnostic clinique

Il est tout d'abord important d'analyser les facteurs de risques locaux qui augmentent le risque d'infection comme la taille de la plaie, sa profondeur, la durée de cicatrisation, l'éventuelle présence de corps étrangers, une ischémie, ... De même, il existe des facteurs de risque généraux d'infection comme une malnutrition, un diabète, une immunosuppression, une maladie vasculaire, ... Les principaux critères évocateurs d'une infection sont la présence d'un abcès ou d'un écoulement. Mais il est aussi important d'analyser un retard de cicatrisation, une coloration particulière du lit de la plaie, une odeur anormale, ...

De manière générale, le diagnostic d'infection de la plaie repose essentiellement sur une analyse clinique. Les signes locaux à rechercher sont un érythème sur le pourtour de la plaie, une douleur importante, l'apparition d'une nécrose cutanée, un œdème, un changement de coloration de la peau périlésionnelle, ... On recherche donc des signes d'une réponse inflammatoire ou des signes plus généraux d'infection (53).

Lorsqu'une infection est établie cliniquement, on réalise alors des prélèvements biologiques.

IV.1.2.2. Techniques de prélèvement et de culture

IV.1.2.2.1. Prélèvements

La première étape, et la plus critique, qu'il s'agisse de prélèvements pour des méthodes classiques d'identification basées sur la culture ou pour des approches moléculaires avancées plus sophistiquées, est la collecte d'échantillons. Ces prélèvements permettent d'identifier les bactéries responsables de l'infection et éventuellement d'étudier leur sensibilité aux traitements antibiotiques.

Il existe plusieurs techniques de prélèvement pour l'obtention d'un échantillon à partir d'une plaie : l'écouvillonnage, la biopsie, et l'aspiration à l'aiguille (Figure 19).

L'écouvillonnage simple est la méthode la plus utilisée car elle est facilement mise en œuvre mais c'est cependant la moins fiable. Ce type de prélèvement reflète rarement la présence des bactéries à l'origine de l'infection. En effet, on recueille la totalité de la flore commensale colonisant la plaie. De plus, les bactéries anaérobies sont difficilement isolables avec ce type de prélèvement. On procède donc généralement à un curetage par grattage du fond de la plaie puis à un écouvillonnage sur le fond de la plaie débridée. Cette méthode est plus spécifique qu'un écouvillonnage simple, notamment pour des plaies peu profondes mais elle nécessite un débridement de qualité.

Il existe une méthode d'aspiration à l'aiguille qui consiste, après débridement et nettoyage de la plaie, à réaliser une ponction à travers la peau saine en bordure de la lésion. Elle est réalisée quand les plaies sont profondes ou collectées, lorsque les prélèvements par écouvillons ne sont pas contributifs. La biopsie des tissus profonds est le moyen le plus efficace pour obtenir un résultat quantitatif ainsi qu'une identification bactérienne fiable. Cependant, elle n'est pas toujours possible car c'est une procédure invasive, complexe et coûteuse (53)(54).

Des études ont montré que les échantillons de tissus fournissent des résultats plus fiables que ceux issus de prélèvements par écouvillonnage pour l'identification des bactéries et la surveillance de la population bactérienne dans les ulcères de pied diabétique (55).



Figure 19 : Méthodes non invasives de prélèvement (a) : écouvillonnage ; (b) : curetage et (c) : ponction-aspiration à l'aiguille fine

Source : *Diagnostic de l'infection d'une plaie chronique et principes de traitement*, F. Boucher (2017)

IV.1.2.2.2. Méthodes d'identification utilisées en clinique

Les techniques de culture sont utilisées depuis longtemps comme méthode de choix pour identifier les bactéries constituant le microbiote cutané. Bien que ces techniques aient été largement utilisées, elles ne permettent d'identifier que les micro-organismes qui se développent dans les conditions habituellement utilisées en laboratoire, et qui ne sont pas nécessairement les plus importants. De plus, la culture des bactéries anaérobies est fastidieuse et généralement difficile.

Les biais associés aux approches basées sur la culture semblent avoir été surmontés grâce au développement récent du séquençage de nouvelle génération ciblant le gène de l'ARN ribosomique de la petite sous-unité (ARNr 16S) spécifique à l'espèce, une méthode qui est maintenant largement accessible. Cette technique moléculaire indépendante de la culture permet de caractériser le microbiote de la plaie selon les trois dimensions considérées comme essentielles pour comprendre son rôle dans la cicatrisation : la charge microbienne, la diversité microbienne et la présence d'agents pathogènes (56).

La méthode de séquençage de l'ARNr 16S a montré une grande sensibilité, révélant une évaluation de la charge bactérienne plus précise et une analyse de la diversité bactérienne plus importante que les méthodes traditionnelles basées sur la culture (Voir III.2.2).

Bien que le séquençage de l'ARNr 16S soit beaucoup plus efficace que les approches basées sur la culture, il a ses propres limites. En effet, de nombreuses bactéries peuvent certes, être identifiées à l'aide des techniques moléculaires, mais la contribution active de ces bactéries à l'évolution de la plaie est inconnue. Des approches complémentaires, notamment l'analyse métagénomique, devraient être intégrées dans les analyses concernant les plaies, car le séquençage de l'ARNr 16S ne permet pas d'identifier les micro-organismes non

bactériens (par exemple, les champignons et les virus), qui font partie également du microbiote cutané et qui peuvent influencer l'évolution de la cicatrisation.

L'approche métagénomique permet non seulement d'établir le profil de tous les génomes microbiens d'un échantillon, mais aussi d'effectuer des analyses sur les voies fonctionnelles et métaboliques en se basant sur les séquences de fragments d'ADN dans l'ensemble des génomes. Contrairement au séquençage de l'ARNr 16S, l'approche métagénomique permet d'identifier les compositions microbiennes au niveau de la souche (57).

IV.2. Composition microbienne des plaies chroniques

Une plaie, dans sa phase aiguë est généralement contaminée par des micro-organismes commensaux ce qui ne perturbe en rien le processus de cicatrisation. A l'inverse, les plaies chroniques disposent de substrats favorables à la croissance d'un grand nombre de micro-organismes et sont généralement colonisés par une flore microbienne variée et évolutive avec le temps.

La contamination d'une plaie peut se faire par des bactéries présentes dans l'environnement, dans la flore commensale de la peau ou encore à partir d'autres flores du corps humain, comme par exemple le tube digestif ou la cavité buccale. La colonisation de la plaie par des bactéries pathogènes est associée avec une certaine chronicité de la plaie. De plus, la plupart des plaies chroniques comportent une multitude d'espèces qui peuvent créer un effet synergique, conférant alors une virulence à certaines bactéries pourtant habituellement non nocives, ce qui majore en conséquence les dommages chez l'hôte.

En effet, cette colonisation bactérienne aurait une influence sur le processus de réparation tissulaire. Toutefois, son rôle dans le retard de cicatrisation des plaies chroniques ne présentant pas de signes apparents d'infection et les mécanismes par lesquels les micro-organismes colonisant une plaie entraînent une infection locale ou généralisée restent mal définis. On pense que la charge microbienne joue un rôle important dans l'altération de la cicatrisation des plaies chroniques mais aussi dans la survenue de complications liées à l'infection (58). Selon certains auteurs, un retard de cicatrisation pourrait en effet être la conséquence d'une densité en micro-organismes trop importante au sein de la plaie.

Pour d'autres auteurs, le retard de cicatrisation serait plutôt lié à d'autres facteurs tels que la diversité microbienne au sein de la plaie, notamment si les bactéries proviennent d'autres flores (digestive, fécale, buccale). Il faut aussi prendre en compte la présence de certains types de bactéries pathogènes comme *Staphylococcus aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa* (59).

Le manque de connaissance dans ce domaine peut être expliqué par l'utilisation pendant de nombreuses années de méthodes basées sur la culture microbienne. Il est maintenant admis que les résultats sont biaisés car certains organismes sont difficiles à isoler et à cultiver. De plus, certaines bactéries dépendent d'interactions avec d'autres pour survivre dans l'environnement de la plaie (voir IV.3.4).

Une vaste étude de Wolcott et al. de 2016, a analysé le microbiote de 2 963 patients atteints de plaies chroniques par une méthode de séquençage (60). Il s'agissait de plaies de plusieurs types :

- Mal perforant plantaire chez des personnes diabétiques
- Ulcères veineux
- Escarres
- Plaies chirurgicales non cicatrisées

En grande majorité, ce sont des bactéries des genres *Staphylococcus* et *Pseudomonas* qui sont retrouvées dans les plaies. *Staphylococcus* est retrouvé dans près des deux tiers des communautés polymicrobiennes des échantillons testés. Parmi eux, *S. aureus* et *S. epidermidis* sont les espèces prédominantes (Figure 20). Leurs analyses démontrent aussi la présence de souches de staphylocoques résistants à la méthiciline chez environ un quart des échantillons. Les bactéries du genre *Pseudomonas* quant à elles, étaient présentes dans 25% des échantillons analysés. Ils ont notamment une propension élevée à constituer des biofilms (voir IV.3). Parmi eux, *Pseudomonas aeruginosa* est l'organisme le plus fréquemment observé dans les biofilms unimicrobiens.

L'environnement des plaies difficiles à guérir constitue un milieu de culture idéal pour les bactéries et, chez les patients hospitalisés souffrant d'ulcères de jambe chroniques ou de brûlures, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* peuvent coloniser respectivement jusqu'à 93,5 % et 52,2 % des cas (61).

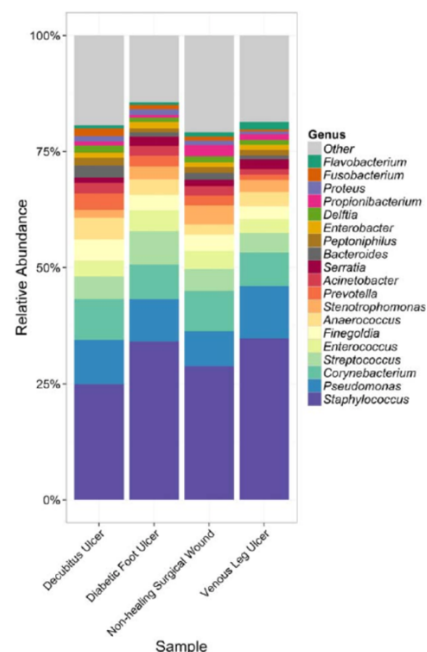


Figure 20 : Abondance relative des 20 principales espèces bactériennes par type de plaie
 Source : Analysis of the chronic wound microbiota of 2,963 patients by 16S rDNA pyrosequencing, Wolcott et al. 2016

Les plaies chroniques sont aussi fréquemment colonisées par des bactéries commensales telles que les *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* et des bactéries anaérobies. En effet, un grand nombre de bactéries anaérobies ont été détectées dans les échantillons telles que *Finegoldia spp.* (25% des plaies), *Prevotella spp.* (12%), *Peptoniphilus spp.* (16%) et *Anaerococcus* (24%). Les bactéries anaérobies constituent une population importante dans le microbiome des plaies chroniques.

En revanche, la composition du microbiote des plaies chroniques ne semble pas dépendre du type de plaie. En effet, chaque type de plaie examiné dans cette étude présente des niveaux similaires de diversité bactérienne et des abondances relatives similaires de genres bactériens. Il semble donc que les mécanismes par lesquels certaines espèces bactériennes apparaissent et/ou sont prédominantes sont dictées par des facteurs microbiens et/ou par l'environnement et les structures cutanées. Ces découvertes suggèrent donc qu'il n'est peut-être pas nécessaire d'adapter les thérapies antimicrobiennes en fonction du type de plaie.

Cette étude s'est aussi intéressée à des variations interindividuelles entre le type de plaie, l'âge, et l'origine ethnique des individus. Il semble que ces facteurs démographiques n'affectent pas de manière significative le microbiote des plaies chroniques.

D'autres études à plus petite échelle ont également identifié *S. aureus* comme l'espèce la plus commune dans les plaies chroniques de diverses étiologies (62). Dans l'étude de Gardner *et al.* (63), des associations entre la composition du microbiote et les facteurs cliniques ont été identifiées : une grande diversité microbienne, ainsi que des augmentations de l'abondance relative des bactéries anaérobies et des bactéries à Gram négatif, ont été observées dans les ulcères profonds et dans ceux de longue durée, tandis qu'une grande abondance de *Staphylococcus*, principalement *S. aureus*, a été trouvée dans les ulcères superficiels et dans ceux de courte durée.

Le même groupe a évalué la dynamique temporelle du microbiote colonisant les ulcères du pied diabétique et a constaté que des changements rapides et dynamiques du microbiote étaient associés à une guérison plus rapide et à de meilleurs résultats. De la même manière, Loesche *et al.*, ont démontré dans une étude sur les ulcères du pied diabétique que l'instabilité de la communauté constituant le microbiote était associée à une guérison plus rapide et à de meilleurs résultats (64).

IV.3. Organisation structurelle du microbiote cutané

Les plaies sont très sensibles aux infections bactériennes. L'infection d'une plaie par les bactéries suit une "progression exponentielle", avec une réplication bactérienne rapide et la production d'une matrice polymère, favorisant l'adhérence des bactéries à différents types de surface, leur permettant de prospérer dans des environnements hostiles. Cela forme une structure appelée « biofilm ».

IV.3.1. Description du biofilm

Il a été démontré que les micro-organismes constituant le microbiote des plaies chroniques sont principalement organisés en biofilms. Le biofilm est un regroupement structuré de cellules bactériennes enrobées d'une matrice polymérique et attachées à une surface. Les bactéries qui forment le biofilm peuvent adhérer à une surface biotique (cellules humaines) ou abiotique (matériau, prothèse, ...) (65).

Une étude de James et al, de 2008 analysant 50 échantillons de plaies chroniques chez des patients adultes a retrouvé une prévalence de la production de biofilms dans 60% des plaies chroniques contre 6% dans les plaies aiguës. La chronicité des infections bactériennes semble être en partie liée à la formation d'un biofilm.

Sur le plan clinique, un biofilm n'est généralement pas visible sauf s'il est présent depuis longtemps où il formera un revêtement blanchâtre, très adhérent organisé en « slime » mais cela reste rare (Figure 21).



Figure 21 : Biofilm visible cliniquement sur une plaie

Source : *Les plaies infectées*, S. Meaume

<http://huep.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/146/files/2016/08/2016-MEAUME-pdf-Plaies-infect%C3%A9es-.pdf>

Le biofilm est une structure complexe et dynamique qui varie selon les micro-organismes qui le composent et selon les conditions environnementales. La matrice est constituée essentiellement d'eau (97%) mais aussi de polymères polysaccharidiques et de produits de dégradation. C'est un milieu hétérogène qui présente des zones pauvres en oxygène et en nutriments qui sont donc plus adaptées au développement d'espèces anaérobies.

De nombreuses espèces de bactéries ont la capacité de former un biofilm notamment *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, etc.

Les biofilms sont constamment sous l'influence de l'environnement et sont donc très hétérogènes dans le temps et dans l'espace. La disposition tridimensionnelle du biofilm ainsi que la présence d'une matrice réduisant la diffusion, entraînent la formation d'un gradient d'oxygène qui se raréfie depuis la surface vers la base du biofilm. Les nutriments sont alors plus rares et les déchets issus du métabolisme des bactéries s'accumulent (66).

Au niveau structural, on note aussi une grande diversité. Les biofilms peuvent être aussi bien composés d'une ou de plusieurs espèces de micro-organismes. La plupart des biofilms sont polymicrobiens comme au niveau de la plaque dentaire où de simples méthodes de culture ont démontré la présence de plus de 350 espèces bactériennes différentes.

Aussi, un biofilm peut se fragmenter pour libérer des bactéries qui pourront causer au sein de l'organisme un épisode infectieux (67).

IV.3.2. Étapes de la formation du biofilm

La formation d'un biofilm se fait en plusieurs étapes distinctes (Figure 22) et peut se faire très rapidement (quelques heures). La première étape consiste en l'arrivée des bactéries sur la surface et en leur adhésion réversible. Cette étape dépend des caractéristiques de mobilité et d'adhésion des bactéries (présence de flagelles, de pili ou fimbriae²) mais aussi des caractéristiques physico-chimiques du support et du milieu (température, pH).

Lors de la deuxième étape, les bactéries, en adhérant au support, vont induire des modifications physiologiques qui aboutissent à une adhésion irréversible. Pour cela, des liaisons physico-chimiques et moléculaires se multiplient entre les cellules et le support. On note aussi la production par les micro-organismes de polysaccharides, ce qui leur permet de se fixer de manière durable. C'est le passage d'une vie planctonique à une vie sédentaire.

La troisième étape consiste en la division et la croissance des cellules bactériennes qui continuent à s'agglutiner pour former des micro-colonies qui sont considérées comme les unités organisationnelles d'un biofilm.

Ensuite, la croissance et la maturation du biofilm se poursuivent, avec une importante production de polysaccharides qui constituent la matrice. Cela aboutit à une architecture complexe avec des micro-colonies organisées.

Enfin, une dispersion et une dissémination des bactéries pour coloniser de nouvelles surfaces peut se produire. Cela est un processus contrôlé avec un équilibre entre la croissance bactérienne et la dissémination qui permet la résistance du biofilm (68).

² Appendices de type protéiques, présents à la surface de certaines bactéries, qui sont impliqués dans leur adhésion à des surfaces.

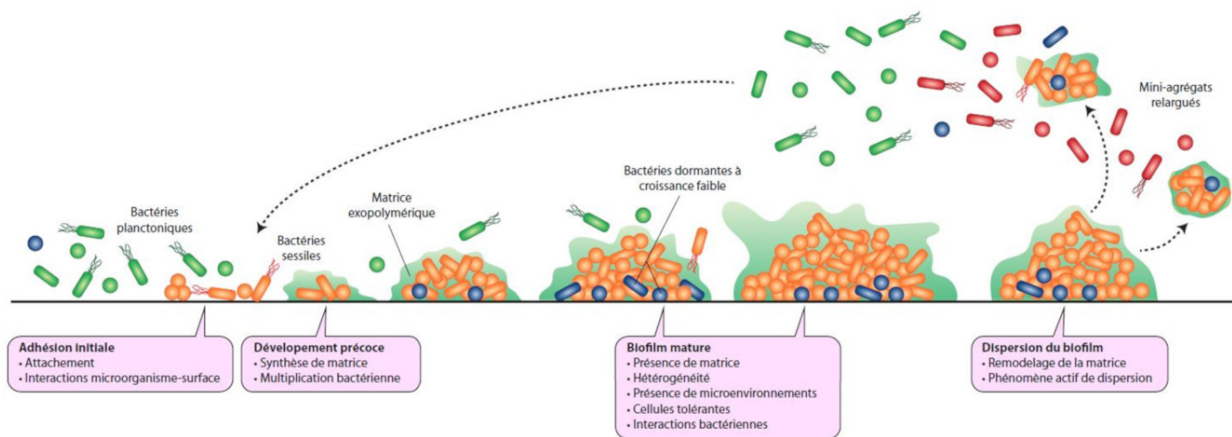


Figure 22 : Étapes de formation d'un biofilm

Source : *Biofilms bactériens et santé*, Encyclopédie de l'environnement, 2020 (69)

IV.3.3. Détection d'un biofilm dans une plaie

La démarche pour détecter la présence d'un biofilm dans une plaie n'est pas très bien définie. En effet, il existe peu de méthodes pour l'identification des biofilms. On cherchera tout d'abord à déterminer la présence d'une infection par certains signes cliniques (inflammation, fièvre, ...). A ce stade, on pourra alors évaluer la croissance microbienne grâce à des méthodes de comptage suite à des prélèvements locaux. En revanche, cette méthode ne permet en aucun cas de déterminer si les micro-organismes ont été prélevés sur un biofilm, ni l'étape actuelle de formation de ce biofilm.

La présence de micro-colonies au sein du biofilm est un des obstacles à sa détection. En effet, ces colonies possèdent une résistance à l'action antimicrobienne et peuvent échapper à la détection, en raison de leur faible taux de croissance. Grâce à leur métabolisme fortement diminué, les micro-organismes constituant ces colonies passent souvent inaperçus dans des cultures microbiologiques classiques.

Les biofilms peuvent être identifiés à l'aide de méthodes de microscopie, notamment la microscopie électronique à balayage, la microscopie confocale à balayage laser ou à force atomique mais ce sont des techniques essentiellement utilisées en recherche. Il est donc essentiel que des techniques soient développées pour faciliter la détection des biofilms dans un cadre clinique.

Des techniques sophistiquées telles que l'hybridation fluorescente in situ (FISH) ou l'utilisation des sondes fluorescentes spécifiques à une séquence de nucléotidique avec de l'ARN ou de l'ADN bactérien sont employées pour identifier les bactéries vivantes et mortes dans des échantillons biologiques complexes et pourraient donc être adaptées pour la détection des biofilms afin de faciliter leur traitement (70).

IV.3.4. Propriétés d'un biofilm

Les biofilms sont la plupart du temps associés à leurs effets négatifs et aux difficultés rencontrées pour les éliminer. Mais parfois, les biofilms sont considérés comme protecteurs et bénéfiques comme c'est le cas au niveau de la muqueuse vaginale en prévenant la colonisation de certains organismes pathogènes. (61)

Cependant, la déstabilisation de ces biofilms par différents facteurs, peut être à l'origine de l'arrivée de bactéries potentiellement pathogènes dans leur structure et entraîner différentes maladies (par exemple lors de la formation des caries dentaires). Les bactéries organisées en biofilms possèdent des mécanismes de résistance performants qui leur permettent d'avoir une plus grande virulence, une pathogénicité importante et une plus grande résistance aux antibiotiques. Elles sont à l'origine de nombreuses infections et elles possèdent des caractéristiques qui les rendent difficiles à traiter.

IV.3.4.1. Résistance aux antibiotiques

Tout d'abord, les polysaccharides constituent une barrière physique et/ou chimique qui complique la pénétration des antibiotiques au niveau de la plaie. De plus, les modifications physicochimiques de l'environnement peuvent aussi altérer l'efficacité des antibiotiques.

Le regroupement en communauté et la proximité des bactéries entre elles, facilitent le mécanisme de transfert horizontal des gènes de résistance ce qui rend un plus grand nombre de bactéries résistantes aux antibiotiques.

Enfin, les biofilms étant polymicrobiens, il est plus difficile de trouver un antibiotique sensible à toutes les espèces présentes.

En outre, le métabolisme et la croissance des bactéries au sein du biofilm étant ralenti, certains antibiotiques sont de toute évidence moins efficaces car ils agissent habituellement sur des cellules en croissance active. Par exemple, les antibiotiques tels que l'ampicilline et la pénicilline, ne sont pas actifs sur des cellules qui ne se développent pas. De la même manière, les céphalosporines et fluoroquinolones seront beaucoup moins efficaces sur des bactéries à l'état sédentaire. Les bactéries d'un biofilm seraient 10 à 1000 fois plus résistantes aux agents antimicrobiens (65)(72).

IV.3.4.2. Sensibilité diminuée au système immunitaire

La pathogénicité est augmentée car les biofilms rendent les bactéries plus résistantes à nos défenses immunitaires. En effet, comme pour les antibiotiques, les polysaccharides rendent la pénétration des cellules immunitaires plus complexe (33). Le biofilm peut également contribuer à accroître la résistance du micro-organisme à la réponse du système immunitaire de l'hôte en interférant avec l'activité phagocytaire des macrophages (73) ou en inactivant les

anticorps qui servent de médiateur entre la phagocytose et la clairance des cellules microbiennes (74).

De plus, l'activation du complément est bloquée par les composants polysaccharidiques de la matrice du biofilm. Il a aussi été démontré que cette matrice est capable d'inhiber la chimiotaxie et la dégranulation des granulocytes et des macrophages (72).

L'organisation des biofilms est telle que les réponses immunitaires peuvent être dirigées uniquement vers les antigènes présents sur la surface extérieure du biofilm, et les anticorps et autres protéines sériques ne parviennent souvent pas à pénétrer dans le biofilm. En outre, les neutrophiles sont aussi incapables d'englober efficacement les organismes présents dans cette matrice polymère complexe. Les neutrophiles libèrent alors de grandes quantités d'enzymes pro-inflammatoires et de cytokines, ce qui entraîne une inflammation chronique et la détérioration progressive des tissus voisins. Les bactéries qui peuvent être incorporées dans la matrice du biofilm de la plaie sont donc susceptibles de résister aux mécanismes de défense immunologiques et non spécifiques de l'organisme (72).

IV.3.4.3. Virulence augmentée

La plus grande virulence des bactéries d'un biofilm peut s'expliquer aussi par une facilité de transfert horizontal des gènes de virulence qui sont de plus, surexprimés chez les bactéries planctoniques.

Les biofilms auraient en effet, une importance dans certaines pathologies cutanées. La présence de *S. aureus* producteur de biofilm est retrouvé chez 90% des patients atteints de dermatite atopique. La présence de biofilm peut être un élément déterminant dans la gravité de cette pathologie (75).

La mise en place de biofilm par *P. acnes* dans l'acné a également été étudiée. Les composés produits par les biofilms de *P. acnes* se combineraient avec le sébum pour provoquer l'adhésion des kératinocytes et obstruer les pores de la peau. Ils seraient alors impliqués chez certaines personnes, dans la diminution de l'efficacité de certains traitements antibiotiques (75).

IV.3.4.4. Quorum Sensing (QS)

Face à la modification de leur environnement, les bactéries ont besoin de communiquer afin de coordonner la réponse de l'ensemble des micro-organismes par modification de l'expression génique. Chez les bactéries, il s'agit d'une communication chimique, par l'intermédiaire de signaux, processus appelé Quorum Sensing (QS).

Le QS est un mode de signalisation bactérien qui repose sur la production de petites molécules médiatrices appelées « auto-inducteurs » qui sont produites en phase de croissance bactérienne. Le QS permet aux bactéries d'adopter un comportement spécifique à la vie en communauté, par régulation de leur expression génétique en réponse à la densité cellulaire

via la production d'auto-inducteurs. Les fonctions régulées par le QS sont très diverses chez les bactéries comme par exemple la formation d'un biofilm, la virulence, l'acquisition collective de nutriments, le transfert de plasmides ... (76)

Tous les biofilms n'utilisent pas les mêmes signaux chimiques. Par exemple, les bactéries à Gram négatif libèrent des molécules appelées lactones N-acyl-homosérine, alors que les bactéries à Gram positif libèrent des molécules de peptides. Chez les bactéries Gram négatives, ces systèmes contrôlent de nombreuses fonctions comme la conjugaison de plasmides, l'expression de gènes de virulence, la mobilité, ... (77)

Ce type de communication permet aux bactéries de coordonner leur comportement et, si nécessaire, de changer physiologiquement pour leur permettre de s'adapter à un nouvel environnement (par exemple, une plaie). Les réponses adaptatives des bactéries dans l'environnement d'une plaie peuvent être associées à la disponibilité de certains nutriments, à la compétition avec d'autres micro-organismes et à l'évitement des mécanismes de défense de l'hôte. L'adaptation à l'environnement d'une plaie via le QS peut impliquer que les bactéries sécrètent de l'exopolysaccharide qui est protecteur et qui augmente la production d'enzymes facilitant l'invasion de leurs tissus. Ces réseaux de signalisation permettent donc aux bactéries de fonctionner comme des organismes multicellulaires qui régulent la formation, la défense, l'adaptation et la pathogénèse du biofilm.

IV.3.5. Notion de pathogroupes

Au sein du biofilm, il est possible qu'il existe une spécificité bactérienne et que seules certaines espèces bactériennes soient impliquées dans le processus infectieux. Cependant, l'hypothèse de la non-spécificité semble plus probable. En effet, on parle aujourd'hui de véritables « communautés bactériennes » qui représentent une seule unité fonctionnelle pathogène, sans différencier les espèces qui la compose. Cela correspond au concept de « functionally equivalent pathogroups » (FEP) ou « pathogroupes » (78).

En effet, ce concept s'appuie sur le fait que certains micro-organismes ne pourraient maintenir eux-mêmes une infection, mais qu'une fois associés à d'autres espèces au sein du pathogroupe, ils se trouvent alors dans des conditions favorables pour participer à l'infection.

Ces unités fonctionnelles présentent plusieurs avantages notamment l'existence de relations symbiotiques voire synergiques entre les groupes de bactéries ainsi qu'un partage des nutriments présents au sein de la plaie. Cette étroite relation leur permet donc de survivre aux défenses de l'hôte et d'avoir une plus grande résistance aux antibiotiques.

IV.4. Impact du microbiote sur le mécanisme de cicatrisation

Lorsque les étapes bien définies du processus de réparation cutanée sont dérégulées, on observe des plaies chroniques qui ne guérissent pas. On cherche donc à comprendre si le microbiote cutané peut être impliqué dans cette dérégulation notamment s'il interfère avec notre immunité.

Nous avons vu précédemment que la reconstitution cutanée se déroule en plusieurs phases distinctes : hémostase, inflammation, formation du tissu de granulation, réépithélialisation et remodelage. Dans les plaies présentant un retard de cicatrisation, les étapes de ce processus ne sont pas achevées. Et on constate aujourd'hui que ces différentes étapes impliquées dans la réparation des plaies, peuvent être perturbées par les micro-organismes.

Le rôle des bactéries dans le retard de cicatrisation est cependant controversé. Bien que les premières études cliniques aient établi une corrélation entre des niveaux microbiens élevés et l'incapacité à guérir, le lien entre microbiote et cicatrisation semble plus complexe.

Ainsi, indépendamment du nombre de bactéries, des souches spécifiques (par exemple, *Staphylococcus*, *Streptococcus* et *Pseudomonas*) sont connues pour produire de puissants facteurs de virulence et des protéases ayant la capacité de détruire les tissus et entraver par conséquent la guérison. Il est également bien établi que les plaies chroniques présentent une flore microbienne nettement altérée (diversité réduite et organismes plus opportunistes) par rapport à une peau non lésée. Ainsi, ce n'est peut-être pas la quantité absolue de bactéries mais plutôt les caractéristiques qualitatives de l'écosystème microbien qui impacte sur de nombreuses plaies difficiles à guérir.

Dans une étude sur la souris, les chercheurs ont créé des biofilms de *Staphylococcus aureus* ou *S. epidermidis* sur des plaies ouvertes et ont signalé un retard dans la réépithélialisation de la plaie qui était directement attribué à la formation du biofilm (79). De la même manière, des biofilms de *Pseudomonas* ont été établis dans des plaies de souris diabétiques qui ont alors montré une inflammation prolongée, une nécrose des tissus et un retard de cicatrisation. La présence d'un biofilm est donc directement liée à des difficultés de cicatrisation mais le mécanisme n'est pas encore totalement élucidé.

- Création d'un état inflammatoire persistant

Le système immunitaire inné repose sur la reconnaissance de molécules hautement conservées. Les principaux médiateurs de l'invasion microbienne ou des lésions cellulaires sont appelées DAMP (Damage Associated Molecular Pattern) ou PAMP (Pathogene Associated Molecular Pattern). Ces DAMPs sont formés suite à un stress cellulaire, une inflammation ou une nécrose. Ils ont la capacité d'interagir avec les récepteurs appelés PRR (Pattern Recognition Receptor) comme les TLR (Toll Like Receptor) qui permettent une réponse immunitaire rapide. Ils sont exprimés sur les macrophages, monocytes, cellules dendritiques, neutrophiles et cellules épithéliales. L'activation de ces récepteurs entraîne une

cascade de signalisation en aval conduisant à des réponses immunitaires spécifiques à la situation observée qu'il s'agisse d'infections bactériennes, fongiques, ou virales.

On constate que des signaux pro-inflammatoires peuvent être déclenchés par un certain nombre d'organismes présents dans les biofilms associées aux plaies (et impliquant notamment, *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *S. aureus*). En effet, certains de leurs composants tels que les lipopolysaccharides du biofilm, l'acide lipoteichoïque (présent dans la paroi bactérienne) ou certaines substances qu'ils sécrètent peuvent se lier à des récepteurs de type TLR et enclencher des signaux pro-inflammatoires. Ces signaux sont à l'origine de mécanismes présents dans la réparation cutanée, notamment la migration des cellules immunitaires et l'inflammation ; il s'agit d'une réponse normale mais qui, si elle ne s'atténue pas, empêche le développement des autres phases participant à la réparation cutanée.

En effet, lorsque le signal de danger (DAMP) est déclenché, les cascades en aval organisent la mise en place de la phase inflammatoire. Autrement dit, les cellules immunitaires migrent vers le siège de la lésion afin de participer à la réponse immunitaire innée et de mettre en place la réponse inflammatoire ordonnée permettant la formation du tissu de granulation. Cette phase inflammatoire est hautement régulée, et on constate qu'une prolongation de cette phase aboutit à une plaie chronique qui ne guérit pas. Or, les bactéries d'un biofilm ont la capacité de produire des PAMP qui attirent par chimiotaxie des cellules immunitaires et induisent une production accrue de cytokines pro-inflammatoires créant ainsi un état inflammatoire persistant.

- Action sur les cellules de l'immunité :

Les neutrophiles sont la principale cellule impliquée dans la défense cellulaire contre les infections bactériennes. Ils augmentent la production de molécules inflammatoires (TNF-alpha, IL-1, IL-6). De plus, au niveau du site d'infection, ils participent à la phagocytose des micro-organismes, qui sont ensuite détruits par les espèces réactives de l'oxygène et par des peptides antimicrobiens.

Ces substances sont, pour la plupart cytotoxiques pour les tissus hôtes en créant un environnement de la plaie hautement pro-oxydant. La libération de ces molécules suite à la mort des neutrophiles peut entraîner une nécrose des tissus et altérer la cicatrisation d'une plaie. Dans les conditions normales, pour éviter ce phénomène, les neutrophiles sont éliminés par apoptose et phagocytose pour contenir les éléments cytotoxiques.

Il a été démontré que le biofilm de *P. aeruginosa* perturbe le mouvement des neutrophiles. Il possède aussi un autre mécanisme de résistance qui correspond à la production de rhamnolipides qui ont la capacité d'entraîner une nécrose rapide des neutrophiles. Cette lyse libère des cytokines qui perpétuent l'état inflammatoire et bloquent la réparation des tissus.

Il existe 2 catégories de macrophages : les macrophages de type M1 caractérisés par un phénotype pro-inflammatoire et une activité antimicrobienne et de type M2 impliqués dans les étapes plus tardives de réparation et de remodelage de la matrice. La conversion des macrophages M1 en macrophages M2 est essentielle au bon déroulement de la réparation tissulaire.

En effet, on constate un rapport entre macrophage M1/M2 modifié au fur et à mesure de la guérison de la plaie. Au début de la réponse inflammatoire, 85% des macrophages ont un phénotype M1 libérant des médiateurs pro-inflammatoires tandis que 15% des macrophages ont un phénotype M2 produisant des cytokines anti-inflammatoires et des facteurs de croissances. Au fur et à mesure de la guérison, on rencontre seulement 15% de macrophages M1 et la grande majorité possèdent un phénotype M2. En cas de non-résolution de la phase inflammatoire, on constate que les macrophages restent dans un phénotype de type M1, pro-inflammatoire. Si le phénotype M1 est intéressant par ses capacités antimicrobiennes en phase aiguë, il devient alors délétère si cette phase est excessive ou prolongée. C'est le cas avec les biofilms de *P. aeruginosa* qui sont de puissants inducteurs du phénotype M1 des macrophages.

- Action sur les kératinocytes :

Une étude de Kirker *et al.* a démontré que les biofilms de *S. aureus* ont la capacité d'inhiber la migration des kératinocytes, de favoriser l'apoptose et donc d'altérer la cicatrisation cutanée des plaies. Cela serait dû à la production par ces bactéries de substances cytotoxiques (80).

Les biofilms, en plus de favoriser la réponse inflammatoire, peuvent donc causer des dommages aux cellules environnantes. La présence d'un biofilm dans la plaie implique une relation complexe entre les bactéries et le système immunitaire de l'hôte perturbant les étapes de réparation cutanée (

Figure 23). La matrice du biofilm représente aussi une barrière physique empêchant la phagocytose des micro-organismes par les cellules de l'immunité (81)(82)(19).

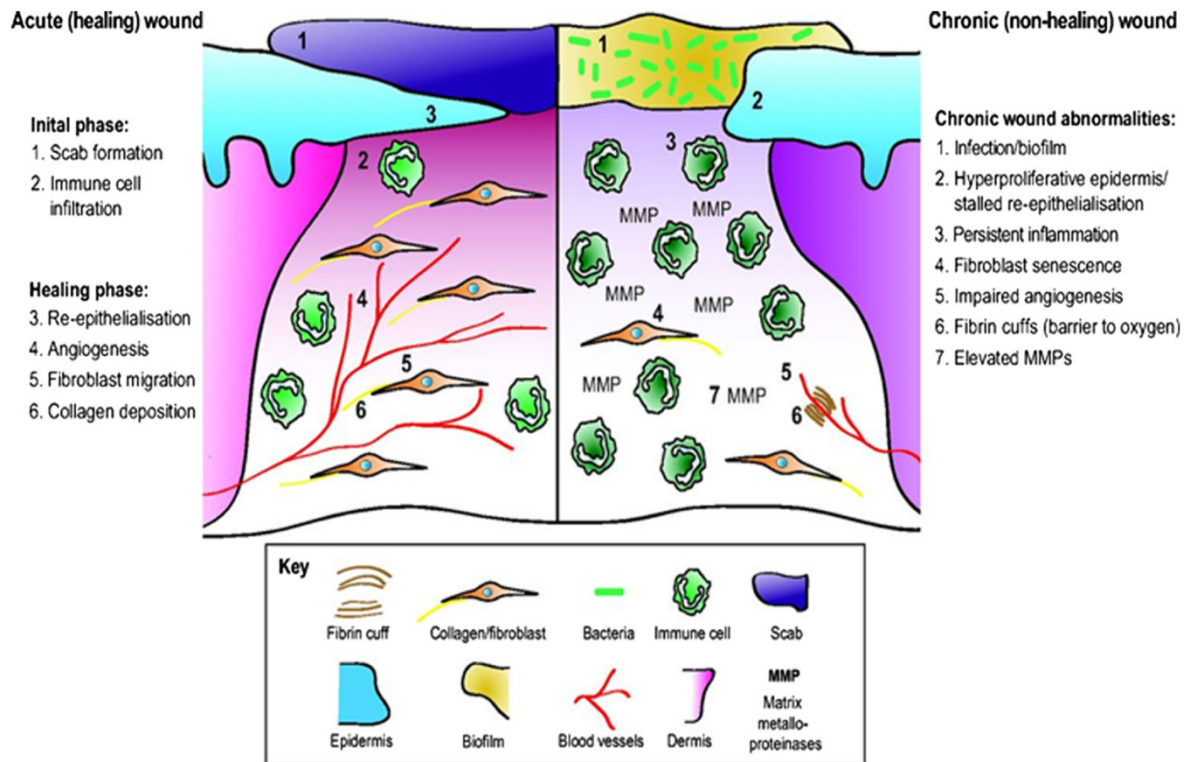


Figure 23 : Différences majeures de cicatrisation entre les plaies aiguës et chroniques
 Source : *Bacterial Contribution in Chronicity of Wounds, Rahim (2016)*

IV.5. Exemples de plaies chroniques

IV.5.1. Ulcère du pied diabétique (UPD)

Les plaies du pied sont la principale complication chez les patients atteints de diabète et qui présentent, par ailleurs une neuropathie périphérique. Ces plaies qui sont donc indolores, cicatrisent difficilement et peuvent à terme entraîner l'amputation des membres inférieurs augmentant ainsi considérablement le risque de mortalité tout en diminuant la qualité de vie des patients. L'infection et la formation d'un biofilm jouent un rôle majeur dans la progression de la maladie et la chronicité de la lésion, dans le développement de la résistance aux antibiotiques et entravent encore davantage le processus de cicatrisation.

IV.5.1.1. Composition du microbiote des UPD

L'analyse du microbiote des ulcères du pied diabétique démontre la présence en majorité du phylum des Firmicutes (Streptocoques, Staphylocoques, et Enterocoques). *Staphylococcus aureus* a été retrouvé comme l'espèce pathogène la plus fréquente dans de nombreuses études qu'elles soient réalisées avec des méthodes de cultures ou des méthodes moléculaires.

En ce qui concerne les bactéries à Gram négatif, on note une prédominance de la famille des Enterobactéries (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii* et *Proteus mirabilis*). *Enterobacter*, *Prevotella* et *Klebsiella sp* sont aussi régulièrement présents mais en moins grande quantité. On note aussi une présence importante des bactéries à Gram-négatif dans les échantillons de plaies diabétiques. Cependant, il faut aussi prendre en compte le contexte avec parfois une utilisation répétée d'antibiotiques et/ou de longues hospitalisations.

La comparaison de la flore du pied chez des patients diabétiques ou non, a démontré que chez une personne diabétique, il y existe une diminution des populations de *Staphylococcus sp*, une augmentation de *S. aureus* et surtout une augmentation de la diversité bactérienne (83).

Dans les ulcères du pied diabétique, on retrouve le plus souvent un mélange de nombreuses bactéries. En effet, plusieurs études ont montré qu'on retrouve des infections polymicrobiennes dans 75 à 85% des cas (55). Ce sont des infections plus complexes, davantage susceptibles de devenir chroniques, et plus difficiles à traiter.

IV.5.1.2. Influence sur la cicatrisation

Il est important de rappeler que les complications liées directement au diabète (neuropathie, artériopathie, altération de l'immunité) jouent un rôle important dans la chronicité de l'ulcère du pied diabétique. En effet, les patients diabétiques présentent une altération de la fonction des cellules immunitaires, une baisse de l'activité phagocytaire ainsi que de l'activité bactéricide notamment en cas de glycémie élevée non contrôlée.

Une étude sur des souris diabétiques a montré qu'une hyperglycémie persistante avait un effet délétère sur l'immunité innée et pouvait entraîner des infections de la peau et des tissus mous par *Staphylococcus aureus* (84).

IV.5.1.2.1. Impact de la présence d'un biofilm

La présence d'un biofilm polymicrobien représente la principale cause de retard de cicatrisation. Les premières études ont démontré que chez des souris diabétiques, les biofilms de *P. aeruginosa* ou de *S. aureus* retardent la cicatrisation des plaies, et que le diabète ralentit la cicatrisation et augmente l'épaisseur du biofilm.

Hunt *et al* (2017), ont montré que le diabète seul n'affectait pas le taux de guérison des plaies. En revanche, l'induction d'un biofilm entraîne un retard de cicatrisation chez des souris diabétiques en même temps qu'une augmentation de la production de pus et par conséquent, une mortalité plus élevée. En revanche, ils ont aussi suggéré que l'impact délétère de *P. aeruginosa* sur la cicatrisation des plaies ne peut pas s'expliquer uniquement par sa capacité à former des biofilms (85)(86).

Les études sur l'impact des biofilms dans les plaies chroniques chez les humains sont plus récentes. Malik *et al.* (2020) ont montré que sur 162 infections du pied diabétique, des biofilms étaient présents dans 67,9 % des cas (87). Plusieurs facteurs retrouvés chez les patients diabétiques favorisent la formation des biofilms :

- Grande diversité bactérienne des plaies
- Plaies souvent profondes, pouvant se propager jusqu'aux structures osseuses, présence de nombreuses espèces anaérobies
- Facteurs environnementaux (hygiène, glycémie, exposition antérieure à des traitements antibiotiques, ...)
- État immunitaire du patient affaibli ce qui modifie le rôle des bactéries de faible virulence vers une pathogénicité plus élevée
- Plaie de longue durée, situation qui est corrélée à une diversité microbienne des plaies.
- Hypoxémie tissulaire avec une prévalence des bactéries anaérobies

IV.5.1.2.2. Perturbation de la phase vasculaire

Au niveau de la phase vasculaire, on constate chez les personnes diabétiques, des caillots de fibrines plus denses dus à une hypercoagulation et à une fibrinolyse réduite. De plus, l'angiogenèse est souvent altérée provoquant une diminution du flux sanguin vers la plaie, ce qui nuit à la chimiotaxie des leucocytes, et réduit ainsi l'élimination des agents pathogènes ; de plus, la formation du tissu de granulation est entravée.

La réduction du flux sanguin diminue également la migration des cellules non immunes, à savoir les fibroblastes et les cellules endothéliales qui participent à la formation du tissu de granulation. L'hyperglycémie participe aussi à la diminution de la prolifération et de la migration des kératinocytes qui doivent reconstruire l'épiderme sur le tissu de granulation. Par ailleurs, les conditions diabétiques entravent la production de MEC par les fibroblastes. Le dépôt de la MEC qui participe à la formation du tissu de granulation est également considérablement altéré, en raison de la dégradation excessive de la MEC par des métalloprotéases, enzymes impliquées dans la lyse de la MEC.

IV.5.1.2.3. Phase inflammatoire excessive

L'inflammation est le facteur le plus important impliqué dans la chronicité des plaies. L'inflammation aiguë est considérée comme la principale réponse innée aux cellules étrangères (microbiennes) présentes dans le lit d'une plaie, et peut durer quelques jours. Cependant, si l'agent causal persiste dans la plaie, l'inflammation aiguë peut évoluer vers une inflammation chronique, caractérisée notamment par des niveaux constamment élevés de macrophages et d'autres composants inflammatoires. Une production importante de sous-produits toxiques, en particulier les espèces réactives de l'oxygène, qui affectent non seulement les microbes envahisseurs, mais aussi les tissus de la plaie, perdure. Cela entrave la mise en place du tissu de granulation et entraîne une dégradation accrue et progressive des tissus sains périphériques, ce qui nuit considérablement à la cicatrisation de la plaie (Figure 24) (88).

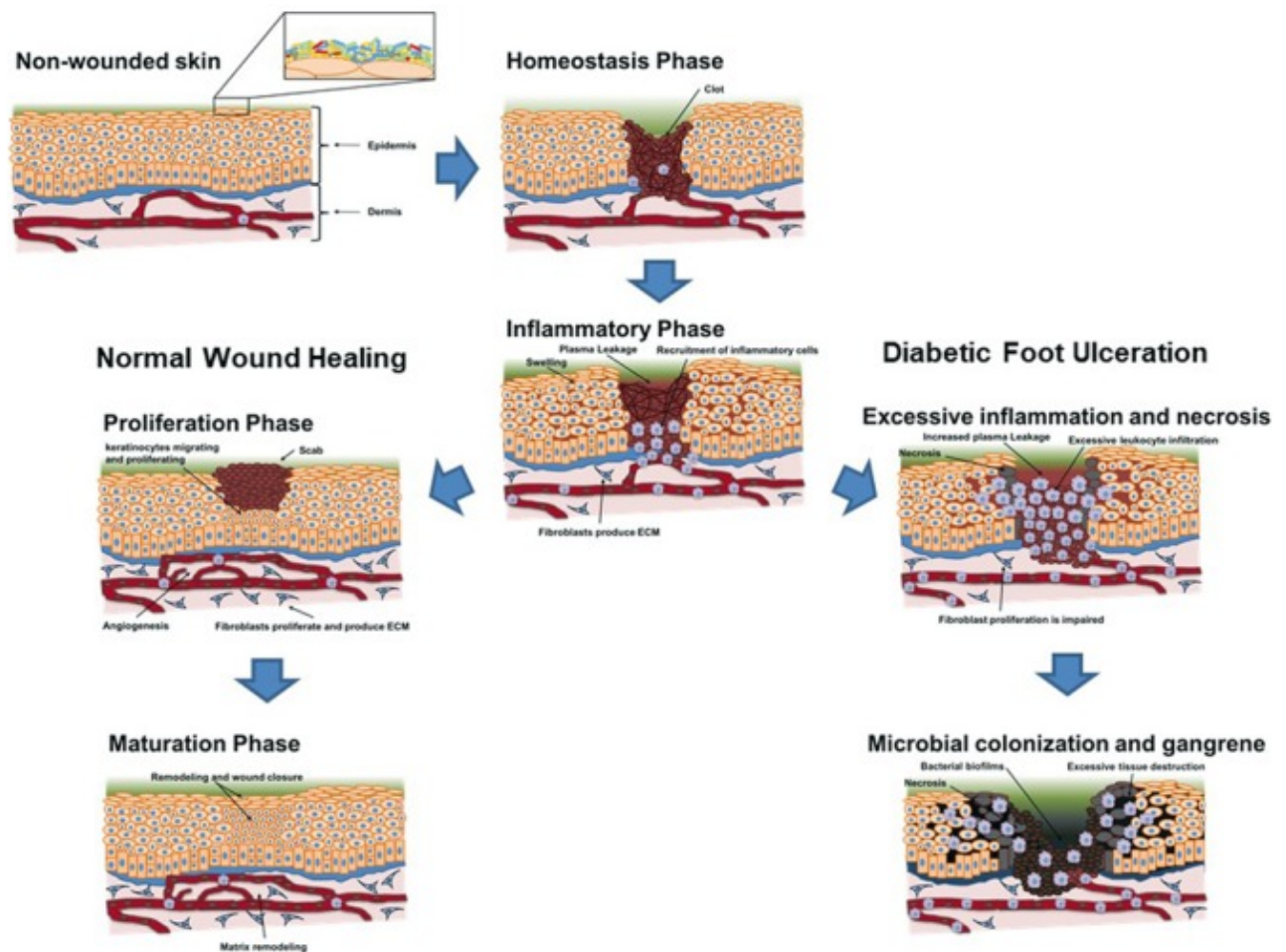


Figure 24 : Évolution normale d'une plaie et pathologique chez un patient diabétique

Source : *Microbiota of Chronic Diabetic Wounds: Ecology, Impact, and Potential for Innovative Treatment Strategies*, Perira (2017)

Le risque que les plaies deviennent chroniques est donc fortement augmenté chez les patients diabétiques. En effet, le diabète et ses complications associées ont un effet à long terme sur la réponse immunitaire, avec un impact direct sur la cicatrisation des plaies.

Il est également très préoccupant de constater que la majorité des agents pathogènes cultivables dans les ulcères du pied diabétique présentent des profils de multirésistance aux médicaments. On constate que les colonisateurs les plus courants sont des agents pathogènes connus pour les difficultés existantes pour les éliminer. En effet, *S. aureus* et *P. aeruginosa* sont les premier et cinquième agents pathogènes les plus répandus dans le monde et les plus difficiles à traiter en raison de leur grande capacité à développer des multirésistances aux médicaments (88).

IV.5.2. Les ulcères de pression (escarres)

IV.5.2.1. Composition du microbiote

Une seule étude s'est intéressée à la composition du microbiote dans les ulcères de pression. Elle démontre que le microbiote de la peau diffère chez les patients hospitalisés souffrant d'escarre sacrées et chez ceux qui n'en souffrent pas. La différence n'est pas en termes de diversité ou de richesse microbienne mais dans l'abondance de certaines espèces bactériennes.

Wolcott *et al.* a démontré une grande abondance de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* et *Pseudomonas aeruginosa* dans les plaies de pression (89). Il est important de préciser que certaines modifications du microbiote pourraient être dépendantes du site de prélèvement. En effet, on retrouve fréquemment certaines espèces de *Enterococcus* ou *Eubacterium dolichium*, qui sont deux bactéries intestinales commensales. Il faut prendre en compte que 17% des patients hospitalisés présentent une incontinence fécale, pouvant expliquer ces différences de composition du microbiote.

Le développement des ulcères de pression est le résultat d'une charge mécanique prolongée sous la forme de forces de pression et de cisaillement. Cependant, des changements locaux du microclimat de la peau se sont avérés être un facteur de risque marqué pour le développement d'ulcères de pression. En effet, les modifications des facteurs environnementaux influencent le microenvironnement de la peau et entraînent des différences dans la composition du microbiome cutané.

Une abondance élevée de certaines espèces (*Enterococcus sp*, *Staphylococcus epidermidis*, *Lactobacillus zae*, ...) a été associée à une prévalence plus élevée d'ulcères de pression sacrée. Cela suggère que les patients ayant une présence cutanée plus élevée de l'une de ces espèces pourraient déjà être plus à risque de développer des ulcères de pression sacrée.

Cependant, avec cette seule étude, il est impossible de déterminer si ces différences dans le microbiome cutané ont provoqué des changements dans la physiologie de la peau qui ont finalement favorisé le développement d'escarres, ou si les changements microbiens étaient la

conséquence d'altérations dans la physiologie ou le micro-environnement de la peau à la suite d'une charge mécanique prolongée (90).

IV.5.2.2. Influence sur la cicatrisation

Comme dans d'autres situations, les lésions tissulaires causées par une charge mécanique déclenchent une réponse immunitaire pour amorcer le processus de réparation, avec la libération de motifs moléculaires associés aux lésions (DAMP). Plusieurs études ont montré que le microbiote cutané agit comme un modulateur de cette réponse immunitaire par la production de métabolites ou de motifs moléculaires associés à des agents pathogènes (PAMP).

Il est peu probable que des modifications du microbiote provoquent directement des escarres, mais elles peuvent jouer un rôle dans la réparation des tissus cutanés mécaniquement endommagés. Il est possible que le microbiote influence les capacités de réparation des dommages cutanés induits mécaniquement et pourrait donc être lié indirectement au développement des escarres.

Dans le cas des ulcères de pression, l'infiltration excessive de neutrophiles dans le site de la plaie est un biomarqueur caractéristique de l'inflammation persistante. On pense que la pathogenèse des escarres est en partie due à des déséquilibres dans la sécrétion des protéases dégradant la MEC et la libération de leurs inhibiteurs.

L'afflux caractéristique de neutrophiles dans les ulcères de pression entraîne la libération de protéases dérivées des neutrophiles, telles que l'élastase et les métalloprotéases de la matrice (MMP), qui contribuent à la dégradation de la MEC. Par exemple, l'élastase dérivée des neutrophiles est connue pour dégrader les facteurs de croissance, notamment le PDGF et le TGF-beta, facteurs de croissance importants pour favoriser la sécrétion des composants de la MEC par les fibroblastes et les myofibroblastes.

Comme pour toute plaie, la charge bactérienne est fondamentale dans une plaie chronique, en particulier l'abondance de la bactérie à Gram négatif *Pseudomonas aeruginosa* qui forme facilement des biofilms. Dans le contexte des escarres infectées par un biofilm, la colonisation des micro-organismes et l'établissement d'un biofilm peuvent être en corrélation avec l'évolution des escarres. Cependant, il se peut que les réponses de l'hôte, telles que la libération de protéases et la clairance bactérienne déficiente, puissent également favoriser la formation d'un biofilm (70).

V. Traitements des plaies chroniques

Les options de prise en charge et de traitement des plaies difficiles à guérir sont invariablement prévues :

- Identifier les facteurs de risque qui pourraient rendre une plaie difficile à guérir et à traiter.
- Assurer une gestion optimale du lit de la plaie.
- Contribuer à la progression dans les phases normales du processus de cicatrisation.

V.1. Traitements actuels

V.1.1. Soins locaux

V.1.1.1. Nettoyage de la plaie

La préparation du lit de la plaie est une étape essentielle pour optimiser la cicatrisation.

L'étape initiale du traitement d'une plaie est le nettoyage qui permet d'évacuer les résidus d'exsudats, de diminuer la charge bactérienne, de réduire le volume de tissus et de cellules mortes. Le lavage doit être effectué au niveau de la plaie mais aussi au niveau du membre afin de visualiser d'éventuelles lésions supplémentaires notamment chez des patients diabétiques.

Afin d'éviter toute contamination bactérienne, on utilise un gant jetable avec un savon doux, non allergisant avec de l'eau du robinet ou éventuellement du sérum physiologique. Le savon de Marseille est évité car souvent trop agressif pour des peaux fragiles.

V.1.1.2. Usage des antiseptiques

Les antiseptiques sont par définition, des substances appliquées sur les tissus vivants pour inhiber ou détruire les micro-organismes pathogènes (91). Ils sont divisés en deux grandes catégories : les biostatiques et les biocides. Les biostatiques vont seulement inhiber la croissance des micro-organismes alors que les substances biocides vont permettre d'éliminer ces germes.

L'utilisation des antiseptiques est recommandée avant tout geste invasif afin de prévenir le risque d'infection ou bien en cas de plaie aiguë notamment si la plaie est fortement souillée. En revanche, le lavage des plaies chroniques avec un antiseptique n'est pas recommandé. On conseillera leur utilisation essentiellement dans les plaies aiguës à risque de complication septique ou des plaies avec des signes d'infection locale (plaie odorante, écoulement, ...)

On constate certains effets indésirables tels que des intolérances cutanées, des dermites d'irritation, de l'eczéma, ... Ils sont aussi responsables d'effets cytotoxiques qui peuvent être

délétères au renouvellement cutané notamment en cas d'utilisation répétée. En France, les recommandations de l'HAS déconseillent l'usage des antiseptiques pour le nettoyage des plaies chroniques car ils ne sont à l'origine que d'une action réduite et transitoire et sont toxiques pour les kératinocytes.

En effet, il a été démontré que les effets cytotoxiques des antiseptiques concernent de nombreuses populations cellulaires participant au processus de cicatrisation tels que les kératinocytes et les fibroblastes (92).

V.1.1.3. Détersion

La détersion des plaies est une étape indispensable notamment pour les plaies infectées, ou lorsqu'il y a des tissus fibrino-nécrotiques très favorables à la prolifération bactérienne. La détersion consiste en la suppression de tous les tissus dévitalisés, nécrotiques et/ou infectés présents dans la plaie (Figure 25).

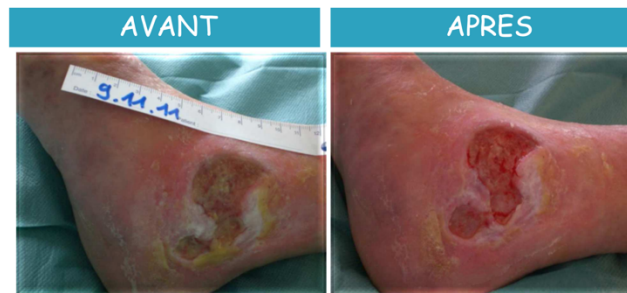


Figure 25 : Résultat de la détersion d'un ulcère malléolaire

Source : <https://www.ch-millau.fr/wp-content/uploads/2015/04/04-LA-DETERSION-MECANIQUE.pdf>

Il existe plusieurs techniques de débridement : mécanique, autolytique, ou chirurgicale.

La détersion autolytique consiste à employer des pansements occlusifs ou semi-occlusifs qui n'adhèrent pas à la plaie et permettent de maintenir un taux d'humidité important afin de favoriser la liquéfaction des tissus dévitalisés par les enzymes présentes dans la plaie (autolyse). C'est une technique peu agressive même si le débridement est plus lent.

La détersion mécanique est une étape souvent douloureuse pour le patient, qui peut nécessiter l'utilisation d'anesthésiques locaux. Elle est effectuée par des infirmiers à l'aide d'outils spécifiques (curette, lame, ...). L'objectif est d'éliminer les débris présents localement (tissus morts, sang coagulé, fibrine, ...) qui encombrant le fond de la plaie et empêchent la cicatrisation. Ces gestes de détersion doivent être renouvelés à chaque soins infirmiers : plus le débridement est fréquent et plus la charge bactérienne diminuera. En cas de présence de biofilm, le débridement répété ne peut pas éliminer toute la composante microbienne présente dans la plaie, mais elle peut réduire le biofilm et permettre à un traitement antibiotique qu'il soit systémique ou local, d'éviter sa reformation et de diminuer le risque de propagation.

La détersion chirurgicale est la méthode la plus rapide et la plus efficace pour éliminer les débris et les tissus nécrotiques notamment pour les cas compliqués.

La détersion des plaies est en revanche contre indiquée dans certaines situations :

- Ulcère artériel.
- Plaie du talon non explorée sans IPS ou plaie du talon en l'absence de revascularisation si IPS < 0,7.
- Risque de saignements (traitements anticoagulants).
- Présence de tissus à risque (tendons, os, prothèses) → avis médical ou chirurgical.
- Plaies atypiques associées au phénomène de pathergie c'est-à-dire une exacerbation des lésions en cas de traumatisme mineur (angiodermite nécrotique, calciphylaxie, pyoderma gangrenosum, ...).
- Plaies tumorales (haut risque de saignement) et plaies très douloureuses.
- Contexte de soins palliatifs.
- Momification des nécroses digitales.

Les soins locaux doivent impérativement concerner la plaie mais aussi la peau périlésionnelle. Elle constitue un véritable réservoir de peau saine permettant la cicatrisation et l'épidermisation en périphérie jusqu'au rapprochement des berges de la plaie. C'est aussi une zone à risque d'intolérance des pansements ou autres topiques. Il est donc important de surveiller tout risque d'irritation, d'eczéma ou de brûlures qui pourrait dégrader la qualité de vie du patient mais aussi réduire les chances d'une guérison rapide de la plaie.

V.1.2. Antibiothérapie

En l'absence de suspicion clinique d'infection du lit de la plaie, il n'y a aucune indication à la réalisation de prélèvements locaux ou à l'utilisation d'une quelconque antibiothérapie. En cas de signes évidents d'infection, qu'ils soient généraux (fièvre, frissons) ou locaux (écoulement purulent, inflammation extensive), l'initiation d'une antibiothérapie probabiliste est indiquée mais seulement après la réalisation de prélèvements locaux ou d'hémocultures en cas de signes généraux. Le choix des antibiotiques sera ensuite adapté aux résultats des prélèvements et à l'antibiogramme.

Les antibiotiques locaux ne sont en général pas recommandés pour le traitement des infections des plaies chroniques du fait d'une action souvent insuffisante et de part un développement fréquent de souches microbiennes résistantes. De plus, le spectre d'action ne permet généralement pas de couvrir l'ensemble des micro-organismes colonisant une plaie.

Les antibiotiques par voie générale, quant à eux, sont employés en cas d'infection avec atteinte tissulaire, locale ou générale. Le choix de l'antibiothérapie est souvent difficile compte

tenu de la colonisation souvent multiple, et des résistances existantes notamment au niveau hospitalier. Le plus souvent, on utilise des antibiotiques à large spectre, avec une bonne diffusion tissulaire. Si des signes de gravité, de sepsis ou d'évolution rapide pouvant être à l'origine d'une amputation sont présents, on débutera une antibiothérapie par voie intraveineuse (IV) sans attendre les résultats bactériologiques. Boucher *et al.* (2017) a réalisé une proposition de schémas d'antibiothérapie en fonction de la situation clinique (53) :

Tableau 2 : Antibiothérapie des infections cutanées courantes

Proposition de schémas d'antibiothérapie en fonction de la situation clinique			
Situation clinique	Examens bactériologiques	Germes suspectés	Antibiothérapie proposée
Dermohypodermite³ sur plaie récente sans signe de gravité	Aucun	SASM S. pyogenes	Amoxicilline-Acide clavulanique Alternatives : clindamycine, linézolide, pristinamycine
Dermohypodermite sur plaie chronique et/ou profonde sans signe de gravité	Aucun	SASM S. pyogenes +/- BGN, anaérobies	Amoxicilline-acide clavulanique Alternatives: clindamycine, linézolide, pristinamycine En cas d'échec : pipéracilline-tazobactam
Forme macérée	Prélèvement local	SASM S. pyogenes P. aeruginosa	Pipéracilline-tazobactam
Dermohypodermite extensive, signes généraux	Hémocultures Prélèvement local	SASM S. pyogenes	Cefoxitine +/- clindamycine Alternatives : pipéracilline-tazobactam +/- vancomycine
Sepsis grave sur infection de plaie récente	Hémocultures Prélèvement local	SASM S. pyogenes	Céfoxitine + gentamicine
Sepsis grave sur infection de plaie chronique	Hémocultures Prélèvement local		Pipéracilline-tazobactam ou imipénème + vancomycine ou linézolide + aminoside

Lorsqu'une plaie est colonisée par un biofilm, il est beaucoup plus difficile de la traiter. En effet, comme vu précédemment, les biofilms sont à l'origine d'une résistance importante aux traitements antibiotiques. Il n'existe pas de consensus sur le traitement d'une plaie infectée par un biofilm mais les chercheurs s'accordent pour dire que le débridement des tissus reste l'étape indispensable pour réduire la charge bactérienne. En effet, les tissus nécrotiques présents dans la plaie forment une « barrière mécanique » qui retarde le processus de cicatrisation. Pour qu'une plaie cicatrise, il faut qu'elle soit propre, avec un tissu de granulation régulier et une marge épidermique qui progresse.

³ Inflammation cutanée du derme et de l'hypoderme, suite à une infection (DHD)

V.1.3. Les pansements

Les pansements sont des dispositifs médicaux couramment utilisés dans les soins de plaies. En effet, ils permettent de maintenir un milieu humide favorable à la cicatrisation sans provoquer de macération. Lorsqu'il est correctement choisi, un pansement va aider à la cicatrisation. Pour cela le pansement sélectionné doit :

- Faciliter la déterction des tissus fibrineux et/ou nécrotiques
- Favoriser la cicatrisation en maintenant un milieu humide
- Absorber l'exsudat s'il est excessif
- Préserver le tissu de granulation sain et la peau péri-lésionnelle
- Prévenir l'infection
- Être confortable pour le patient, et permettre un retrait atraumatique

V.1.3.1. Différents types de pansements

- Hydrocolloïdes

C'est un pansement composé de deux couches : une couche interne composée d'une matrice contenant des particules de carboxyméthylcellulose (CMC) hydrophiles ainsi qu'une couche externe constituée d'un film semi-occlusif ou d'une mousse de polyuréthane.

La carboxyméthylcellulose a le pouvoir de se transformer en gel au contact de l'exsudat de la plaie. Ce type de pansement permet donc d'absorber et de transformer les exsudats (jusqu'à 3 fois son poids en exsudat). Il permet de respecter l'environnement bactérien tout en maintenant un milieu chaud et humide favorable à la cicatrisation. Il permet aussi de créer une hypoxie locale qui stimule la croissance des capillaires dermiques. De plus, ce type de pansement adhère à la peau saine mais pas à la plaie.

Ce type de pansements est utilisé pour les plaies aiguës et chroniques peu exsudatives, et à n'importe quel stade de la cicatrisation. En revanche, on ne l'utilisera pas sur des plaies infectées en raison de son caractère occlusif ou en cas de plaies très sèches ou très exsudatives.



Figure 26 : Pansements hydrocolloïdes COMFEEL PLUS®

- Hydrogels

Ce sont des pansements qui sont proposés sous la forme de gels composés d'au moins 50% d'eau. Ils se présentent sous forme de plaques translucides, de compresses imprégnées de gels ou encore sous forme de gel. Leur richesse en eau permet d'hydrater la plaie, de dissoudre les tissus nécrotiques secs pour faciliter la déterction mécanique. Ils permettent de nettoyer et de débarrasser les plaies sèches de leurs débris fibrineux et/ou nécrotique et de recréer un milieu humide favorable à la cicatrisation.

Du fait de leur importante concentration en eau, la capacité d'absorption des hydrogels est limitée. Ils ne sont donc pas adaptés aux plaies exsudatives au risque d'entraîner une macération. De plus, ces pansements ne sont pas adhésifs et nécessitent toujours l'utilisation d'un pansement secondaire.

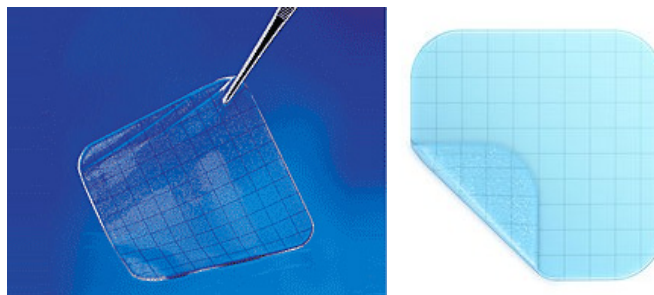


Figure 27 : Pansements hydrogels HYDROSORB® (à gauche) et HYDROTAC® (à droite)

- Pansements hydrocellulaires

Les pansements hydrocellulaires sont composés de trois couches distinctes :

- Une couche interne, interface au contact de la plaie, non adhérente, constituée d'une face microperforée en polyuréthane ou en silicone
- Une couche intermédiaire absorbante permettant de capter et de retenir les exsudats, à base de mousse de polyuréthane hydrophile
- Une couche externe protectrice, composée d'un film de polyuréthane semi-occlusif, perméable à l'air et la vapeur d'eau mais imperméable à l'eau.

Les pansements hydrocellulaires possèdent un fort pouvoir absorbant, de longue durée et permettent une isolation thermique pour maintenir la plaie à une température favorable à la cicatrisation. Ce sont des pansements bien tolérés par les patients car ils ne se désintègrent pas dans la plaie et sont utilisables sous la douche. De plus, ils adhèrent peu à la plaie, donc le retrait est facile et atraumatique.

Ces pansements sont utilisés en cas de plaies modérément à fortement exsudatives. On évite leur utilisation sur des plaies sèches car ils peuvent entraîner une déshydratation. Il est contre-indiqué d'associer les pansements hydrocellulaires avec des agents antioxydants tels que le DAKIN® ou l'eau oxygénée car ces derniers peuvent dégrader le film de polyuréthane.



Figure 28 : Pansements hydrocellulaires MEPILEX BORDER® (à gauche) ALLEVYN NON ADHESIVE® (à droite)

- Alginates

Ce sont des pansements composés de polymères d'acides alginiques extraits d'algues brunes. Ils ont un très fort pouvoir absorbant : de 10 à 15 fois le poids du pansement. Les alginates se transforment en gel au contact du sang et des exsudats. Ce gel permet de maintenir un environnement humide autour de la plaie. L'absorption se fait par gonflement des fibres, ce qui diminue l'espace libre entre elles. Le liquide ne peut donc plus circuler par propagation latérale ce qui évite la macération de la plaie.

Ces pansements seront utilisés en cas de plaies exsudatives et/ou hémorragiques. En effet, lorsque ces pansements entrent en contact avec le sang, il y a un échange d'ion calcium du pansement contre les ions sodium de l'exsudat et du sang qui induit l'agrégation plaquettaire et la formation du caillot sanguin. Ils sont aussi utilisés en phase de déterision fibrineuse ou au stade de granulation en cas de plaie creusée ou fistulisée (escarre, ulcère, ...). On évitera en revanche leur utilisation sur des plaies sèches ou nécrotiques.

On peut utiliser les alginates dans des plaies infectées car ils possèdent un pouvoir de « séquestration bactérienne ». En effet, ils sont capables d'emprisonner les micro-organismes au sein de leur gel et donc de contrôler la prolifération bactérienne.



Figure 29 : Pansements alginates BIATAIN® mèche (à gauche) ALGOSTERIL® compresse (à droite)

- Pansements à haut pouvoir absorbant (Hydrofibre)

On retrouve des pansements en fibres de CMC, aussi appelés hydrofibres qui sont composés de plus de 50% de fibres non tissées de CMC sodique. Ils se présentent sous forme de mèche ou de compresse.

Ce sont des pansements caractérisés par un très haut pouvoir absorbant. Lorsqu'ils sont en contact avec l'exsudat de la plaie, les fibres du pansement ont la capacité de se transformer en gel. Ces fibres sont capables d'absorber jusqu'à 30 fois leurs poids en eau avant de perdre leur intégrité. Ils présentent l'avantage de ne pas engendrer de macération latérale car l'absorption se fait verticalement. Ils ressemblent aux pansements de type alginate car ils ont des propriétés similaires mais sont encore plus absorbants. Les hydrofibres sont capables de maintenir une humidité et une température favorable à la cicatrisation tout en favorisant la fibrinolyse et la détersion autolytique. Les pansements à haut pouvoir absorbant peuvent également emprisonner les micro-organismes dans le gel.

Ils sont utilisés dans les plaies aiguës ou chroniques modérément à fortement exsudatives, notamment en phase de détersion.



Figure 30 : Pansement hydrofibre AQUACEL EXTRA®

- Pansements au charbon

Ce sont des pansements multicouches, plus ou moins absorbants auxquels est ajouté du charbon actif. L'intérêt du charbon est qu'il absorbe les molécules responsables des odeurs des plaies. Le charbon activé possède un certain pouvoir absorbant ainsi qu'un rôle antibactérien en absorbant et en piégeant les micro-organismes responsables de surinfections bactériennes.

On les utilise dans les plaies plus ou moins exsudatives, malodorantes notamment dans des plaies cancéreuses (ORL, peau et sein principalement). Ils peuvent être utilisés dans des plaies aiguës ou chroniques, quel que soit le niveau d'exsudat même si la capacité d'absorption reste assez faible.



Figure 31 : Pansement au charbon ACTISORB®

- Pansements à l'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique, synthétisé par les fibroblastes et les kératinocytes, est un des principaux constituants des tissus conjonctifs et du derme. L'acide hyaluronique est retrouvé en quantité variable dans ces pansements qui se présentent sous forme de compresse ou de crème.

L'acide hyaluronique participe à toutes les étapes du processus de réparation cutanée. Il a été démontré qu'un déficit en acide hyaluronique peut engendrer une cicatrisation pathologique notamment des cicatrices chéloïdes. Il possède donc des propriétés cicatrisantes en modulant l'inflammation, et en stimulant la production de cytokines. Il participe également à la migration cellulaire et favorise l'angiogenèse. On constate donc une accélération de la réépithélialisation dans les lésions cutanées avec des pansements à base d'acide hyaluronique.

De plus, on peut noter un pouvoir de rétention d'eau afin de maintenir un milieu humide ainsi qu'une diminution de la pénétration bactérienne grâce à ses capacités visco-élastiques.

Le principal inconvénient de ce pansement est qu'il nécessite d'être renouvelé fréquemment car l'aide hyaluronique est vite dégradé. On l'utilise après la phase de déterision et jusqu'à l'épidermisation notamment pour les ulcères de jambe.



Figure 32 : Pansement à l'acide hyaluronique IALUSET® Compresse imprégnée

- Pansements interfaces

Les pansements interfaces sont composés d'une trame à maille serrée en polyester, polypropylène, polyamide, ... Ils peuvent être enduits de vaseline, de paraffine ou bien de silicone et comporter ou non de la CMC.

Ils ont comme avantage d'avoir une faible adhérence tout au long de leur utilisation sur la plaie. Ils permettent donc de diminuer les traumatismes et les douleurs induites lors du retrait des pansements. Ils sont utilisés en phase de bourgeonnement et d'épidermisation des plaies faiblement suintantes. En revanche, ils ne sont pas indiqués pour des plaies exsudatives à moins d'utiliser un pansement secondaire absorbant. On peut les utiliser pour des plaies aiguës telles que des brûlures superficielles, des dermabrasions, des plaies post-chirurgicales ou sur des plaies chroniques. Ce type de pansement est idéal lorsque la peau péri-lésionnelle est fragile ou altérée.



Figure 33 : Pansement interface MEPITEL®

- Pansements vaselinés

Les pansements vaselinés ou pansements gras (tulle gras) sont des pansements formés d'une trame à mailles larges, imprégnée d'une substance lipidique hydrophobe tel que de la vaseline ou de la paraffine.

Ce type de pansement permet de laisser passer l'air au niveau de la plaie et de drainer les exsudats vers un pansement secondaire. Il maintient un milieu humide favorable à la cicatrisation.

Ils sont bien tolérés et sont facilement conformables. En revanche, ce sont des pansements qui se dessèchent vite et peuvent alors adhérer à la plaie et emprisonner les bourgeons qui passent à travers les mailles. Il est important de les changer régulièrement.

Ils sont utilisés pour les plaies en phase de bourgeonnement ou d'épidermisation pour des plaies aiguës ou chroniques faiblement suintantes.

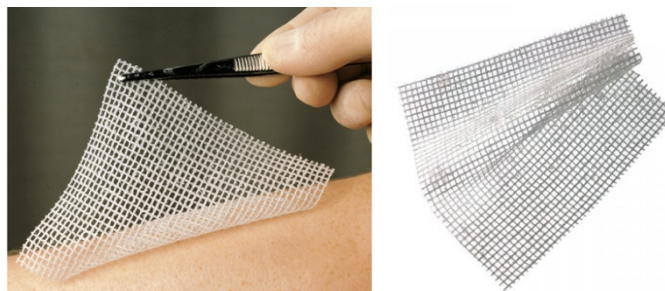


Figure 34 : Pansements vaselinés TULLE GRAS (à gauche), JELONET (à droite)

- Pansements à l'argent

Les pansements à l'argent sont constitués de différents supports, plus ou moins absorbants auxquels sont ajoutés de l'argent, à visée antibactérienne. Les supports peuvent être des pansements hydrocellulaires, alginates, interfaces, ... Les particules d'argent peuvent être incorporées sous une forme élémentaire (nanoparticules d'argent), ou sous la forme d'un composé inorganique (sulfate ou oxyde d'argent) ou de complexe organique. Il n'existe aucune corrélation entre l'efficacité du pansement et la teneur en argent présente dans le pansement.

L'argent est un agent antimicrobien à large spectre contre les bactéries mais aussi les virus et les espèces fongiques. L'argent présent dans ces pansements leur conférerait des propriétés antibactériennes permettant de détruire de nombreuses bactéries y compris certaines souches

résistantes aux antibiotiques. C'est l'argent sous forme ionique (Ag^+) qui possède une activité bactéricide. L'ionisation est facilitée lorsque l'argent est exposé à un environnement aqueux comme l'exsudat de la plaie.

- Pansements modulateurs de protéases

Dans les cas de cicatrisation chronique, on constate une réponse inflammatoire persistante caractérisée par des quantités élevées de protéases. La concentration élevée en métalloprotéinases matricielles (MMP) dans le lit de la plaie engendre une dégradation continue du tissu de bourgeonnement et s'oppose à la synthèse de la MEC.

Ces pansements sont dotés d'une innovation exclusive brevetée : la TLC-NOSF ou Technologie LipidoColloïde micro-adhérente associée au NOSF (Nano-Oligo Saccharide Factor). Ces pansements sont composés d'une trame lipidocolloïde (TLC) imprégnée de NOSF. Cette innovation confère à la matrice des propriétés favorisant le processus de cicatrisation. En effet, au contact de la plaie, le TLC-NOSF forme un gel qui crée un environnement humide propice à l'action des fibroblastes, des kératinocytes et des macrophages. De plus, la TLC-NOSF permet de réduire l'action néfaste des métalloprotéinases matricielles. Avec ce type de pansement, on rétablit les conditions optimales au bourgeonnement.

Ces pansements sont indiqués dans le traitement des plaies chroniques exsudatives telles que les ulcères de jambe, les escarres, les plaies du pied diabétique, ...

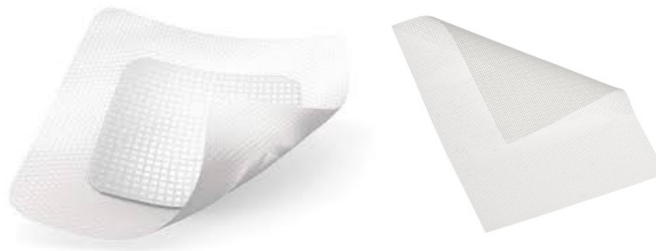


Figure 35 : Pansements modulateurs de protéases URGOSTART® et URGOSTART Interface®

V.1.3.2. Choix du pansement

Le choix du pansement est un élément crucial dans la prise en charge d'une plaie car il peut perturber la cicatrisation s'il n'est pas adapté. Il faut donc prendre en compte différents critères : état de la plaie, le stade de cicatrisation, le risque infectieux, ...

Selon les recommandations de l'HAS (Annexe 2), en cas de traitement non séquentiel, on privilégie les pansements hydrocolloïdes ou hydrocellulaires pour les plaies aiguës. Cependant, un traitement séquentiel permet de mieux adapter le type de pansement à l'état de la plaie car en fonction du stade de cicatrisation, le rôle du pansement est différent.

En phase de détersion, on privilégiera les hydrogels pour les plaies peu ou pas exsudatives. En effet, cela permet d'hydrater et de ramollir les plaques de nécrose afin de favoriser l'action de détersion et de rendre le soin plus facile à réaliser et plus confortable pour le patient. Pour

les plaies très exsudatives, on utilisera des alginates qui ont la capacité d'absorber les débris fibrineux.

Lors de la phase de bourgeonnement, il faudra changer de type de pansement pour utiliser des interfaces, des pansements vaselinés ou des pansements hydrocellulaires si la plaie est exsudative.

Pour la prise en charge de plaies en phase d'épidermisation, la HAS recommande l'utilisation d'interfaces, ou d'hydrocolloïdes si la plaie n'est pas exsudative. Ces recommandations sont détaillées dans le Tableau 3 : Pansements dans la prise en charge des plaies.

Il faudra aussi prendre en compte toute autre situation notamment une plaie malodorante (pansements au charbon), une plaie infectée (pansements à l'argent), une peau périlésionnelle altérée, ... (20) (93).

Tableau 3 : Pansements dans la prise en charge des plaies

Source : *Les pansements dans la prise en charge des ulcères de jambe à l'officine*, L. Delmas (2014) (94)

STADES	DESCRIPTIF	PANSEMENT PRIMAIRE	PANSEMENT SECONDAIRE	FREQUENCE CHANGEMENT
Plaie infectée	Pas ou peu exsudative	Interface Ag Ac. Hyaluronique Ag	compresse + sparadraps	tous les jours
	Exsudative à très exsudative	Alginate Hydrofibre Ag	hydrocellulaire	
	Malodorante	l'un des pansements précédents + Charbon	compresse + sparadraps	
Plaie nécrotique ou fibrineuse	Pas ou peu exsudative	Hydrogel	hydrocolloïde mince	tous les 2 - 3 jours
	Exsudative à très exsudative	Alginate Hydrofibre	compresse + sparadraps ou hydrocellulaire	tous les 1 - 2 jours
	Malodorante	l'un des pansements précédents + Charbon	compresse + sparadraps	tous les jours
Plaie bourgeonnante	Pas ou peu exsudative	Tulle neutre Interface Hydrocellulaire Hydrocolloïde épais Ac. Hyaluronique	compresse + sparadraps compresse + sparadraps rien rien compresse + sparadraps	tous les 2 - 3 jours
	Exsudative à très exsudative	Alginate Hydrofibre	compresse + sparadraps ou hydrocellulaire	tous les 1 - 2 jours tous les jours
Plaie en voie d'épidermisation	Pas ou peu exsudative	Tulle neutre Interface Hydrocellulaire Hydrocolloïde mince Ac. Hyaluronique	compresse + sparadraps compresse + sparadraps rien rien compresse + sparadraps	tous les 2 - 3 jours jusqu'à 5 - 7 jours jusqu'à 5 - 7 jours tous les 2 - 7 jours tous les jours
	Exsudative à très exsudative	Alginate Hydrofibre	compresse + sparadraps	tous les 1-2 jours

Il existe peu d'indication concernant la perturbation du microbiote cutané par les pansements. En revanche, on sait que la macération de la plaie avec des soins peu fréquents peuvent augmenter les risques d'infection. Il est donc important de reconnaître les stades d'infection car une contamination ou une colonisation peuvent être utiles à la cicatrisation. En revanche, si des signes d'infection sont présents on se dirigera vers des pansements

antimicrobiens bien que l'HAS ne recommande aucun type de pansement pour les plaies infectées. Les plus couramment utilisés sont les pansements à l'argent mais il n'existe actuellement aucune preuve suffisante pour conclure à leur efficacité sur des plaies chroniques infectées.

V.1.4. Thérapie par pression négative (TPN)

Selon l'HAS, les systèmes de traitement des plaies par pression négative sont « des adjuvants de la cicatrisation de certaines plaies chirurgicales à haut risque de complications ou de certaines plaies chroniques ne cicatrisant pas en première intention » (95). Cette technique consiste à placer la surface d'une plaie sous une pression inférieure à la pression atmosphérique ambiante (Figure 36).

Le traitement par pression négative dans les plaies chroniques est utilisé uniquement après échec d'un traitement de première intention. Il a plusieurs objectifs : accélérer la formation du tissu de granulation afin de réduire le temps de cicatrisation, drainer les exsudats s'ils sont présents et en conséquence, éviter les complications liées à la chronicité de la plaie. Pour cela, la plaie est recouverte d'un pansement mousse puis refermée de façon étanche avec un film adhésif. Grâce à la source de dépression, l'air est extrait de l'environnement de la plaie par aspiration. Les exsudats de la plaie sont alors drainés et évacués. Cela permet de drainer les sérosités ainsi que l'œdème et de réduire la charge bactérienne. Cette technique permet aussi d'améliorer la perfusion sanguine, de stimuler la néoangiogenèse afin d'obtenir un tissu de granulation.

Le TPN est utilisé dans les plaies chroniques pour 3 indications :

- Ulcères de jambe nécessitant une greffe cutanée ;
- Escarres de stade 3 ou 4 dans l'objectif d'un geste de couverture chirurgicale ;
- Plaies du pied diabétique avec perte de substance et/ou profonde.

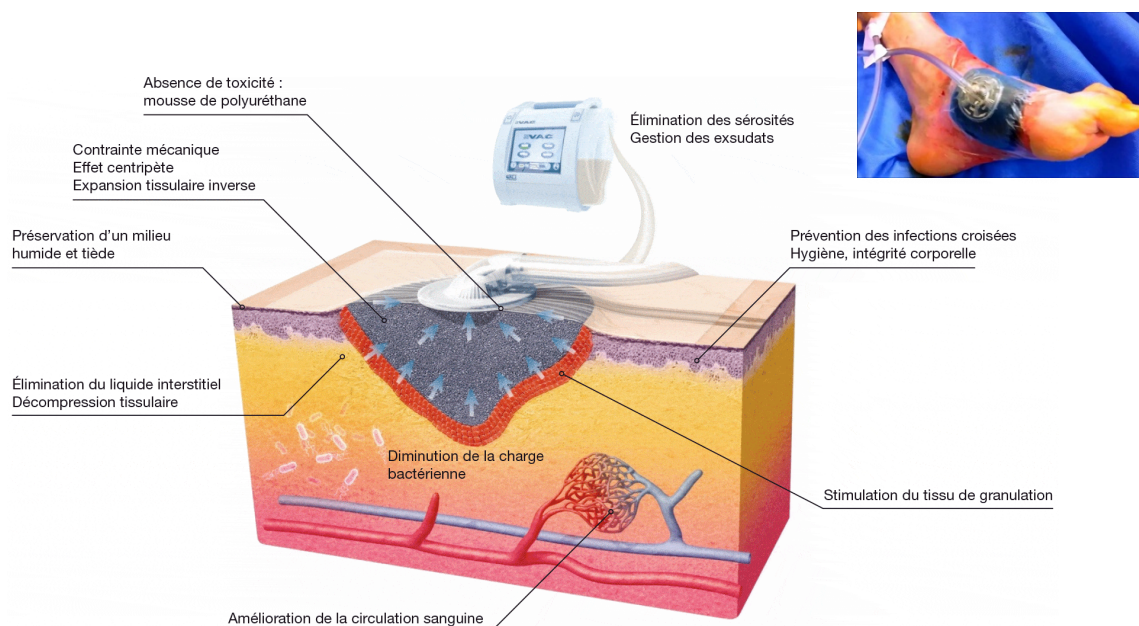


Figure 36 : Thérapie par pression négative

Source : <https://www.actusoins.com/>

V.2. Nouvelles stratégies modifiant le microbiote

V.2.1. Les probiotiques

Compte tenu du rôle potentiel des micro-organismes et des biofilms cutanés dans les maladies cutanées, les chercheurs ont commencé à étudier les probiotiques pour le traitement des plaies chroniques. Tout comme les probiotiques sont largement disponibles en vue de traiter des problèmes gastro-intestinaux, leur utilisation pour la restauration du microbiome de la peau afin d'améliorer la réparation cutanée est largement prometteuse.

V.2.1.1. Définition

L'OMS définit les probiotiques comme des « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité suffisante, exercent un effet positif pour la santé de l'hôte ». Les deux souches les plus étudiées sont *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*.

Les prébiotiques, sont quant à eux, des substances non digestibles par l'hôte, servant de nutriments aux bactéries de la flore commensale. On pourra donc stimuler la croissance de certaines bactéries spécifiques en choisissant des prébiotiques particuliers.

Les pré et probiotiques ont été signalés comme bénéfiques dans de nombreuses pathologies tels que dans divers troubles gastro-intestinaux, notamment des maladies inflammatoires, des infections urogénitales ou dans des affections cutanées tel qu'un eczéma ou une dermatite atopique.

Les probiotiques exercent leurs effets positifs par de multiples mécanismes, notamment :

- Une compétition avec les bactéries pathogènes pour les nutriments et les sites de liaison sur la cellule hôte ;
- L'inactivation des toxines et des métabolites ;
- La production de substances antimicrobiennes qui inhibent la croissance des micro-organismes pathogènes ;
- La stimulation/modulation de la réponse immunitaire de l'hôte.

V.2.1.2. Intérêt dans le mécanisme de cicatrisation

Une méta-analyse publiée en 2017 a analysé six études qui exploraient l'utilisation de probiotiques topiques et oraux dans des modèles animaux présentant des plaies cutanées. Globalement, l'administration de probiotiques a été associée à une accélération de la cicatrisation de la plaie. Les résultats indiquent que l'administration de probiotiques est un traitement pharmacologique efficace des plaies cutanées, mais cela nécessite des recherches supplémentaires notamment à cause de l'hétérogénéité des études (96). Comme les plaies sont associées à des perturbations de la microflore locale en raison de la blessure et de l'activation des réponses immunitaires, l'ajout de probiotiques topiques pourrait être un moyen de prévenir l'infection, de réguler l'inflammation et d'augmenter potentiellement la guérison.

Les probiotiques ont aidé à améliorer la cicatrisation des plaies dans plusieurs modèles humains et animaux. Les probiotiques étudiés comprennent *L. plantarum*, le kéfir⁴, *L. fermentum* et *S. cerevisiae* dans des modèles de brûlures, de plaies infectées et non infectées et d'ulcères diabétiques. Dans ces études, le mécanisme d'action n'a généralement pas été exploré, mais le traitement probiotique topique a entraîné une amélioration de la cicatrisation, suite à l'augmentation du dépôt de tissu de granulation, l'amélioration de la concentration de collagène et la stimulation de l'angiogenèse (97).

Par exemple, des gels topiques contenant des extraits de kéfir ont été appliqués sur des brûlures infectées chez des rats et ont démontré une meilleure épithélialisation et formation de collagène que celle observée chez des témoins traités à la sulfadiazine d'argent (98). Une autre étude a montré que des probiotiques oraux administrés à des souris ont pu moduler la densité des cellules immunitaires de la peau et les taux d'IL-10 en réponse à des lésions causées par les rayons ultraviolets, démontrant que les probiotiques peuvent exercer de puissants effets immunomodulateurs dans les tissus cutanés (99).

⁴ Le kéfir est une boisson obtenue par fermentation de grains de kéfir dans le lait ou dans de l'eau sucrée et fruitée, Les grains sont faits de bactéries et levures actives ancrées dans une matrice de polysaccharides et de protéines de lait.

Comme vu précédemment, un des obstacles à la guérison des plaies chroniques est la formation d'un biofilm. D'autant plus que les antibiotiques topiques ou oraux sont rarement efficaces dessus et peuvent aggraver l'infection en détruisant les bactéries commensales. Or, il a été démontré *in vitro* que l'ajout de probiotiques aux cultures bactériennes pathogènes peut inhiber la formation de biofilm par les bactéries et les champignons pathogènes d'environ 50% (100).

En plus d'améliorer le processus de cicatrisation, les probiotiques utilisés ont montré une efficacité chez des sujets sains dans l'amélioration de l'aspect de la peau. En effet, on constate une amélioration de l'hydratation et une réduction de la sensibilité chez des patients ayant une peau réactive.

V.2.1.3. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action par lequel les probiotiques sont capables d'induire un effet antimicrobien n'est pas encore entièrement élucidé, mais il est probablement multifactoriel. Les mécanismes d'action des probiotiques semblent liés à leur capacité à entrer en compétition avec les organismes pathogènes ou à moduler la réponse immunitaire de l'hôte.

Tout d'abord, les bactéries probiotiques possèdent une activité immunostimulatrice en produisant des exopolysaccharides qui peuvent stimuler la réponse immunitaire et activer les macrophages et les lymphocytes (101). En outre, les bactéries lactiques utilisées comme probiotiques possèdent des capacités antibactériennes et inhibent donc la prolifération des micro-organismes pathogènes. C'est l'exemple de *Lactobacillus plantarum* qui, lorsqu'il est présent empêche la colonisation par *Pseudomonas*.

Une étude avec un modèle de souris brûlées a analysé un rôle potentiel pour *Lactobacillus plantarum* dans le traitement des blessures. Cette souche est capable d'inhiber la production d'élastase et de biofilms. En effet, elle interfère avec la N-Acyl homosérine lactone qui est une molécule de signalisation impliquée dans le QS. On constate aussi une nette amélioration de la cicatrisation grâce à l'inhibition de la colonisation par *P. aeruginosa* potentiellement pathogène (102). En outre, *L. plantarum* possède aussi la capacité de réduire l'accumulation de collagène dans les plaies brûlées et infectées par *Pseudomonas*, diminuant ainsi l'étendue de la cicatrisation (103) ainsi qu'une augmentation de l'activité phagocytaire et de la réparation cutanée.

Pinto *et al.* ont découvert que la plantaricine A, produite par *L. plantarum* favorise la prolifération et la migration des kératinocytes humains et augmente également la production d'IL-8. L'IL-8 est la molécule chimiotactique de base des leucocytes polymorphonucléaires et elle est particulièrement importante pour le processus de cicatrisation, car elle participe à toutes ses phases (104).

Certaines souches sont aussi capables d'induire une migration accrue de kératinocytes et une augmentation de la prolifération cellulaire par induction de cytokines. Les probiotiques possèdent aussi la capacité d'inhiber la croissance et l'adhésion des agents pathogènes. Par exemple, *L. rhamnosus* inhibe la croissance de *S. aureus* dans les kératinocytes. En outre, certaines souches peuvent aussi perturber les systèmes de détection du quorum ou les

facteurs de virulence des bactéries. Il a aussi été démontré que les probiotiques diminuent la concentration de bactéries pathogènes par le biais d'un antagonisme spécifique à l'espèce.

On suppose aussi qu'ils exercent des effets anti-inflammatoires en stimulant les cellules T régulatrices et en libérant des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10. Il existe aussi une compétition avec les pathogènes pour les déplacer de leur site de fixation, ainsi que pour les nutriments (105).

Un autre mécanisme d'action antimicrobien des probiotiques est la régulation des peptides antimicrobiens (AMP). Les AMP sont produits par une variété de cellules (par exemple, les mastocytes, les cellules épithéliales et les adipocytes) et contribuent à maintenir l'intégrité de la peau. Ils agissent pour moduler la microflore cutanée par différents mécanismes, ce qui permet de réduire l'inflammation et de prévenir le développement de biofilms. Il a également été démontré qu'ils augmentent la prolifération des cellules et l'angiogenèse et, en combinaison avec les effets susmentionnés, créent un environnement favorable à la cicatrisation des plaies (97). Certaines souches bactériennes commensales sont capables de produire leurs propres AMP, ce qui peut modifier la production d'AMP humaines et agir en synergie dans la cicatrisation des plaies et la protection contre les bactéries pathogènes telles que *S. aureus*.

V.2.1.4. Perspectives d'utilisation

La formation d'un biofilm est particulièrement fréquente sur les implants et les bioprothèses. Les thérapies probiotiques sont donc à l'étude pour contribuer à atténuer ces complications. Par exemple, il a été démontré que les tensioactifs issus de souches probiotiques réduisent la colonisation des bactéries pathogènes et prolongent la fonction de la greffe dans un modèle de prothèse vocale (106).

Une des premières applications techniques de ces études et la création d'un patch probiotique produisant du monoxyde d'azote (NO) qui a été testé pour ses propriétés de cicatrisation dans des modèles de lapin, sur des plaies cutanées ischémiques et infectées. Pour cela, Jones et al. ont utilisé la bactérie probiotique *L. fermentum* productrice d'acide lactique comme principal produit final métabolique de la fermentation du glucose. Par réaction des protons de l'acide lactique (H⁺) avec le nitrite de sodium (NaNO₂), fourni par le patch, du monoxyde d'azote (NO) est produit et se diffuse sur la plaie. Ce patch est basé sur l'effet bénéfique prouvé du NO sur la cicatrisation des plaies. Les résultats de cette étude ont montré que ce patch accélérerait significativement le processus de cicatrisation (107).

D'autres études sont nécessaires pour approfondir le rôle des probiotiques et les mécanismes potentiels d'amélioration des plaies non cicatrisées. En association avec les techniques traditionnelles de traitement des plaies, les thérapies à base de probiotiques pourraient constituer un complément important dans la guérison.

Cependant, la plupart des études publiées jusqu'à présent sur la thérapie bactérienne des plaies sont réalisées sur des modèles animaux confrontés à des infections pathogènes. Les mêmes effets peuvent ne pas se traduire correctement lorsqu'ils sont appliqués à des patients humains présentant des plaies chroniques qui ne sont pas nécessairement infectées.

Tableau 4 : Effets des principales souches probiotiques étudiées

<i>Lactobacillus plantarum</i>	<p>Activité immunostimulatrice</p> <p>Inhibition de la prolifération et de la formation d'un biofilm (ex : <i>P. aeruginosa</i>)</p> <p>Favorise la prolifération et la migration des kératinocytes</p> <p>Améliore la production d'IL-8 (production de plantaricine A)</p>
<i>Lactobacillus reuteri</i>	<p>Accélération de la maturation du tissu de granulation et du dépôt de collagène</p> <p>Progression plus rapide de la cascade inflammatoire pendant la cicatrisation</p>
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	<p>Inhibe la croissance de <i>S. aureus</i> dans les kératinocytes</p>

V.2.1.5. Quid des probiotiques par voie orale ?

Il existe déjà plusieurs études réalisées sur des modèles animaux, qui ont montrées que l'ingestion de probiotiques a conduit à une amélioration de la santé des muqueuses et de la peau.

Une étude sur les ulcères du pied diabétique a révélé des capacités de guérison intéressantes suite à l'administration d'une supplémentation de probiotiques pendant 12 semaines. Des réductions significatives de la taille et de la profondeur des ulcères ainsi qu'un meilleur contrôle glycémique ont été observés (108). De la même manière, Poutahidis *et al.* ont étudié la supplémentation alimentaire en *L. reuteri* et ont conclu qu'elle entraînait une maturation accélérée du tissu de granulation et du dépôt de collagène, une progression plus rapide des événements inflammatoires pendant la cicatrisation et enfin l'accélération du processus de cicatrisation (109).

L'intestin et la peau sont deux organes paraissant très différents au premier abord. Mais, au niveau structurel, ce sont deux tissus formés par des épithéliums. Ils ont aussi le point commun d'être en contact direct avec l'extérieur et donc de jouer un rôle primordial dans le maintien des conditions essentielles à la vie. Il existerait en réalité un vrai axe intestin-peau. En effet, certaines pathologies intestinales ont des répercussions directes sur la peau. Par exemple, il n'est pas rare de voir un psoriasis ou une dermatite associée à une maladie cœliaque. De la même manière, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) s'accompagnent parfois d'ulcères cutanés, de psoriasis ou autres rougeurs cutanées.

Pour démontrer cela, la bactérie *Lactobacillus reuteri* a été administrée à des souris pendant 90 jours ce qui a conduit à une augmentation de l'épaisseur du derme, une augmentation du nombre de follicules pileux et de glandes sébacées ainsi qu'une acidification de la peau. La fourrure des souris était donc plus épaisse et brillante (110).

De la même manière, *Lactobacillus paracasei* administré pendant 60 jours à des hommes à rendu leur peau plus résistante et moins réactive au stress induit par l'application de

capsaïcine. Une autre étude a mis en évidence que la prise alimentaire de *Lactobacillus johnsonii* pendant deux mois accélère la récupération de la peau après une exposition aux rayons ultraviolets du soleil (111).

On cherche aussi à démontrer l'existence d'un axe cerveau-peau en étudiant les effets du stress sur la qualité de la peau. En effet, le stress entrainerait une altération de l'intégrité et de la cohésion de la couche cornée par l'action du cortisol qui diminue la synthèse de lipides au niveau de l'épiderme. De plus, un stress chronique est à l'origine d'une activation démesurée du système immunitaire et d'une inflammation chronique pouvant être nuisible pour le corps.

Les probiotiques, par voie cutanée ou orale pourraient donc être une perspective de traitement dans diverses pathologies cutanées ainsi que dans des plaies qui guérissent difficilement.

V.2.2. Les bactériophages

Un intérêt récent est porté à l'utilisation des bactériophages dans la cicatrisation des plaies. Les bactériophages (ou phages) sont des virus ayant la capacité d'infecter spécifiquement et naturellement les bactéries. Il existe une grande diversité de phages existants, pouvant servir d'antibactériens potentiels en thérapeutique.

Les phages ont un cycle de réplication appelé « cycle lytique » au sein de la bactérie qui se termine par sa destruction. Il existe des phages qui intègrent leur patrimoine génétique à la bactérie (cycle lysogène) (Figure 37). Le spectre des bactériophages est en revanche très étroit. Ils ne sont spécifiques qu'à une ou quelques espèces bactériennes. Pour obtenir un spectre plus large, on utilise des mélanges de phages.

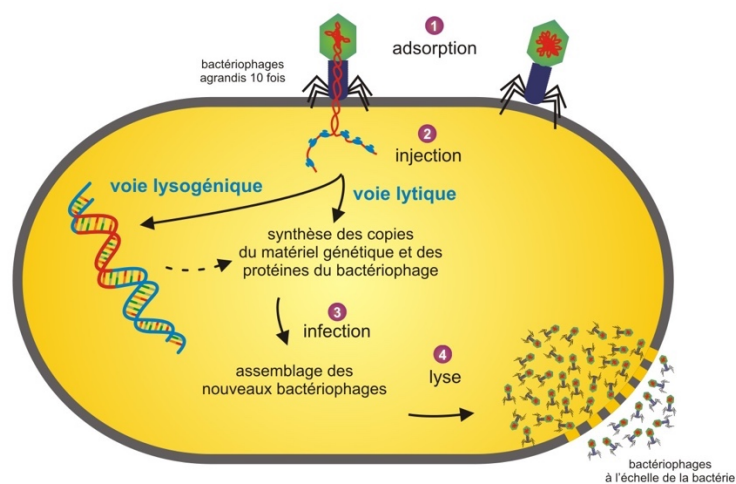


Figure 37 : Cycle lytique et lysogénique d'un phage

Source : <https://research.pasteur.fr/fr/team/bacteriophage-bacterium-host/>

Certains phages ont également la capacité de détruire les polysaccharides présents dans les biofilms grâce à des enzymes. Enfin, à certaines doses, il apparaît que la phagothérapie aurait une action synergique avec certains antibiotiques.

Une récente étude chez la souris a démontré que l'utilisation de bactériophages ciblés contre *P. aeruginosa*, *S. aureus* et *E. coli*, entraînait une réduction de la charge bactérienne avec une efficacité similaire ou supérieure à la vancomycine. On note aussi une réduction de la taille des plaies sans aucun effet indésirable (112).

De la même manière, Gupta et *al.* (2019) ont utilisé un mélange de bactériophages spécifiques des bactéries présentes dans la plaie. Les résultats montrent une amélioration significative de la cicatrisation de la plaie, avec aucun signe d'infection. L'utilisation topique de bactériophages pourrait donc être une thérapie efficace pour des plaies difficiles à cicatriser (113).

V.2.3. Peptides antimicrobiens (AMP)

Les AMP sont des molécules produites par l'organisme dans le cadre de leur réponse immunitaire innée. Leur utilisation est donc intéressante car contrairement aux antibiotiques, ils agissent comme immunomodulateurs et il n'existe pas de résistance ce qui renforce leur potentiel en tant qu'agent thérapeutique.

Les AMP exercent généralement leur pouvoir bactéricide par une action avec la membrane cytoplasmique bactérienne conduisant à la lyse cellulaire. Ils sont aussi capables d'atteindre des cibles intracellulaires et d'altérer les processus métaboliques bactériens comme la synthèse d'acides nucléiques ou l'assemblage de la paroi cellulaire. C'est grâce à ces mécanismes d'action multiples que les AMP présentent une activité microbienne sur un large spectre d'espèces. De plus, les AMP possèdent une action immunologique sur les cellules hôtes en favorisant le recrutement des leucocytes et la production de chimiokines.

Des études ont donc analysé l'activité antimicrobienne *in vitro* de différents AMP. Les résultats sont prometteurs car certaines substances sont actives sur certaines espèces bactériennes particulièrement présentes dans les plaies chroniques (*P. aeruginosa* ou *S. aureus*).

Malgré des coûts de production très élevés, les AMP sont une alternative prometteuse aux traitements antibiotiques et méritent d'être exploré davantage (114).

V.2.4. Le Quorum Quenching (QQ)

L'inhibition du QS fait partie des stratégies étudiées comme alternative aux traitements antibiotiques classiques. En effet, le QS intervient dans la régulation de certains phénotypes bactériens qui pourraient donc être inhibés en bloquant cette communication bactérienne. Cette méthode d'inhibition du QS est appelée Quorum Quenching (QQ).

Pour cela, on peut utiliser des molécules inhibitrices appelées inhibiteurs du QS (IQS), qui imitent les molécules de signalisation et bloquent leurs récepteurs, ou en hydrolysant ou en modifiant les molécules de signalisation elles-mêmes.

Les agents inhibiteurs du QS sont considérés comme des alternatives prometteuses en raison de leur capacité à réduire la virulence bactérienne et à favoriser l'élimination des agents pathogènes dans différents modèles animaux, et peuvent par conséquent, prévenir l'infection bactérienne. Par exemple, le triclosan est un biocide qui bloque la synthèse d'une classe de molécules de signalisation connues sous le nom de N-acyl homosérine lactones (AHL). L'azithromycine et la ciprofloxacine sont des antibiotiques avec une activité d'inhibition du QS (115).

D'autres recherches ont été menées avec l'utilisation d'anticorps capables de séquestrer les molécules de signalisation. Par exemple, l'anticorps AP4-24H11 est capable de se lier aux peptides autoinducteurs AIP-4 utilisé par *S.aureus* pour réguler sa virulence et inhiber certains mécanismes, comme son activité hémolytique (116). Il existe aussi des enzymes spécifiques capables de dégrader les molécules de signalisation appelées Quorum Quenching Enzymes (QQE).

L'intérêt majeur du QQ est qu'il n'affecte pas la croissance des bactéries contrairement aux antibiotiques, ce qui pourrait diminuer l'effet de pression sélective et par conséquent limiter l'apparition de résistance, mais de plus amples recherches sont nécessaires (117). Cependant, l'utilisation thérapeutique des inhibiteurs du QS chez l'homme en tant que traitement unique semble moins envisageable que leur utilisation dans des stratégies thérapeutiques intégrées avec des antibiotiques (115).

V.2.5. Pansements antimicrobiens nouvelle génération

Actuellement, les seuls pansements formulés pour contrôler la colonisation des plaies contiennent de l'argent. Or, ces pansements ne sont efficaces que contre des bactéries planctoniques et non pas en cas de regroupement des bactéries sous forme de biofilm.

D'autres pansements sont donc à l'étude afin d'agir sur les biofilms comme Aquacel Ag+ Extra[®]. Ce pansement contient en plus de l'argent, deux agents conçus pour perturber les biofilms (éthylènediaminetétraacétique (EDTA) et le chlorure de benzéthonium). La synergie de ces deux composés ainsi que l'action bactéricide de l'argent a conduit à l'éradication du biofilm *in vitro* (118). Le chlorure de benzéthonium diminue la tension de surface dans le biofilm, afin d'améliorer la capacité de l'EDTA à retirer les ions métalliques, qui retiennent ensemble les substances polymériques extracellulaires (SPE) composant la matrice. Cela perturbe l'organisation du biofilm et expose les micro-organismes aux effets antimicrobiens des ions argent contenus dans le pansement.

Pour compléter ces résultats, une étude a été réalisée en utilisant ce pansement sur près de 111 patients présentant une plaie chronique. Après quelques semaines d'utilisation, les suspicions de biofilm ont largement diminué et les plaies se sont améliorées ou ont guérie dans la plupart des cas (119).

V.2.6. Greffe de flore bactérienne

La transplantation de microbiote est déjà utilisée en gastro-entérologie notamment dans les infections à *Clostridium difficile*, réfractaires à un traitement antibiotique ou multirécidivantes. Dans cette indication, on observe un taux d'efficacité de l'ordre de 90% (120). D'autres pathologies sont donc à l'étude telles que des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), les troubles fonctionnels intestinaux, l'obésité ou encore des maladies métaboliques et auto-immunes.

Elle consiste à introduire les selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur dans le but de restaurer la flore intestinale altérée de l'hôte (121).

On peut imaginer que cette méthode puisse être étendue à la flore cutanée. Des études sur la transplantation de bactéries de la flore axillaire ont été réalisées chez des patients souffrant de bromhidrose (odeur désagréable de transpiration). En effet, il a été démontré que ces patients présentent une augmentation de l'abondance de *Corynebacterium*, bactéries responsables des mauvaises odeurs.

La transplantation de la flore bactérienne de donneurs avec une composante bactérienne diminuée en *Corynebacterium* et augmentée en *Staphylococcus* semble efficace pour lutter contre ces désagréments (122).

Cette méthode pourrait donc être étendue à d'autres pathologies cutanées qui ont pour origine un déséquilibre de l'écosystème bactérien.

VI. Rôle du pharmacien d'officine dans l'hygiène cutané et conseils

Le pharmacien a un rôle de conseil essentiel, que ce soit au près d'un patient désirant acheter un produit cosmétique ou dans la prise en charge de pathologies dermatologiques, que sa demande soit spontanée ou associée à une prescription.

Les conseils du pharmacien peuvent permettre d'améliorer la physiopathologie d'une affection comme l'acné, la dermatite atopique, ... Ils permettront aussi d'encadrer les différents traitements et de diminuer les effets indésirables s'ils existent ainsi que d'éviter l'apparition de nouvelles lésions. Il y a donc un rôle tout aussi important dans un contexte curatif que préventif.

VI.1. Conseils dans l'hygiène cutanée

Les produits de toilette utilisés au quotidien ont pour rôle d'éliminer les impuretés accumulées tout au long de la journée et doivent impérativement respecter le bon équilibre physiologique de la peau, notamment la flore cutanée.

VI.1.1. Types de peaux

Il existe plusieurs types de peau, qu'il est important de savoir différencier car leurs besoins sont spécifiques et différents (123)(124).

VI.1.1.1. La peau normale

La peau normale est celle que l'on considère comme saine et que l'on va chercher à conserver ou à obtenir (si un problème est présent) par l'utilisation de produits cosmétiques.

C'est une peau qui n'est ni grasse, ni sèche, sans inconfort, peu réactive. Le grain de peau est régulier, sans pores dilatés. En situation normale, elle ne nécessite finalement que peu de produits cosmétiques.

Conseils :

- Maintenir une hygiène classique en nettoyant sa peau matin et soir avec des produits doux ;
- Hydrater la peau avec des émulsions légères voire plus riches pendant les périodes de froid.

VI.1.1.2. La peau sèche

La peau sèche est une peau qui manque de lipides et qui présente donc un déficit de sébum, entraînant notamment une perte en eau. C'est une peau qui nécessite d'être « nourrie » en plus d'être hydratée.

La sécheresse cutanée est le plus souvent retrouvée dans des zones spécifiques au niveau du visage, ou des membres. C'est une peau qui n'est pas douce au toucher, qui a tendance à tirailler notamment après la toilette et qui peut se desquamer. Elle est particulièrement sensible aux modifications environnementales telles que le climat, la pollution ou des soins agressifs.

L'objectif de la prise en charge de ce type de peau est de restaurer l'hydratation de la couche cornée et d'éviter l'évaporation aqueuse. Pour cela, on cherche à renforcer le film hydrolipidique, ainsi que le ciment intercellulaire tout en protégeant la peau des agressions extérieures.

Conseils :

- Réaliser un nettoyage doux quotidiennement ;
- Utiliser des crèmes voire des baumes hydratants et relipidants, à phase lipidique importante ;
- Utiliser des huiles de douches ou des savons surgras.

VI.1.1.3. La peau grasse

La peau grasse est une peau qui sécrète du sébum en abondance et qui est riche en lipides notamment en céramides présents au niveau intercellulaire. Elle se manifeste surtout au niveau du visage et en haut du dos. On la reconnaît par des brillances, des pores dilatés et la présence de comédons (amas de matière sébacée bouchant un pore de la peau).

Elle est généralement causée par des modifications hormonales, particulièrement à la puberté mais d'autres causes sont possibles comme une hygiène trop agressive, ou un stress important.

L'objectif dans ce type de peau est de diminuer la sécrétion sébacée et l'hyperkératose superficielle. On cherchera aussi à améliorer l'aspect cutané en resserrant les pores et en diminuant la brillance.

Conseils :

- Réaliser un nettoyage avec des produits astringents qui resserrent les pores ;
- Utiliser des soins hydratants, non comédogènes, matifiants, à phase lipidique peu importante. Il existe aussi des soins séborégulateurs ;
- Compenser impérativement le dessèchement causé par les traitements médicamenteux pour l'acné à base de rétinoïdes.

VI.1.1.4. La peau mixte

La peau mixte est un mélange entre une peau normale et une peau grasse. Elle se caractérise par une peau grasse au niveau du visage dans ce que l'on appelle la « zone T » c'est-à-dire au niveau du front, du nez et du menton et une peau normale voire sèche au niveau des joues. Pour en prendre soin, il faudra utiliser des produits spécifiques adaptés à chaque zone.

VI.1.1.5. La peau sensible

La peau sensible est une peau qui est réactive aux agressions extérieures qu'il s'agisse du climat, de la pollution, du vent, ... On constate une tendance aux rougeurs, notamment au niveau des joues voire des sensations de brûlure, picotements ou démangeaisons.

La barrière hydrolipidique est perturbée, avec un seuil de tolérance aux agressions diminué. L'objectif est donc de diminuer l'inconfort, d'atténuer les réactions en reconstituant le FHL et la couche cornée.

Conseils :

- Éviter les conservateurs, l'eau calcaire ainsi que l'eau trop chaude sur le visage ;
- Utiliser des nettoyants doux, non agressifs, hypoallergéniques ;
- Souligner le côté indispensable d'une protection contre le soleil ;
- Hydrater car c'est important, mais avec une crème non occlusive, apaisante pour les peaux sensibles.

VI.1.1.6. La peau déshydratée

La peau déshydratée est une peau qui manque d'eau. Cela peut concerner aussi bien une peau grasse qu'une peau sèche ou normale.

La déshydratation est la principale cause de vieillissement prématuré et d'inconfort cutané. Elle est souvent due à un manque d'hydratation ou à un non-respect du film hydrolipidique de la peau (FHL) avec des produits agressifs. On la reconnaît à la présence de ridules de déshydratation, un effet de papier froissé lorsque l'on pince la peau.

L'objectif pour ce type de peau est de reconstituer le FHL en utilisant des produits nourrissants, de rétablir le taux de NMF et d'éviter la fuite hydrique.

Conseils :

- Réaliser un nettoyage doux, et utiliser des eaux thermales ;
- Appliquer une crème protectrice hydratante adaptée, auquel on peut associer un sérum et des masques hydratants réguliers.

VI.1.2. Préserver sa flore cutanée

VI.1.2.1. Effet des produits cosmétiques

Il faut savoir que les produits cosmétiques ont un impact sur la flore cutanée qu'il est important de prendre en compte.

En effet, une étude récente de Bouslimani *et al.* a évalué l'influence des produits cosmétiques sur la peau en termes de composition microbienne et moléculaire (125). Les principales conclusions sont les suivantes :

- Les molécules des produits d'hygiène persistent sur la peau pendant des semaines après leur première utilisation, malgré des douches régulières.
- La diversité moléculaire et bactérienne est altérée suite à l'utilisation de produits de beauté.

Une autre étude a cherché à évaluer les effets des produits cosmétiques sur le microbiote axillaire (126). Avec l'utilisation de ces produits, on note une augmentation de la diversité microbienne, en particulier avec les antitranspirants qui sont appliqués. L'utilisation d'antitranspirants a conduit notamment à une augmentation des Actinobactéries, ce qui est une situation défavorable au développement des odeurs corporelles. Ces résultats montrent que les cosmétiques axillaires déstabilisent la communauté microbienne et peuvent stimuler les bactéries productrices d'odeurs à long terme.

De même, une autre étude a rapporté que l'utilisation de maquillage sur le visage semblait provoquer d'importantes modifications sur le microbiote notamment une augmentation remarquable de la diversité bactérienne (127). Cela pourrait être à l'origine de perturbation de l'équilibre entre la peau et son microbiote et favoriser certains troubles dermatologiques.

On cherchera donc à utiliser des produits respectueux de la flore cutanée normale de la peau, pour cela il est aussi primordial de respecter le film hydrolipidique et le pH cutané.

VI.1.2.2. Respecter le Film Hydrolipidique (FHL)

Le FHL de surface joue un rôle de protection en formant une barrière contre la pénétration de substances étrangères renforçant ainsi le rôle de la couche cornée. Il participe aussi au maintien de l'hydratation de la peau. Grâce à son pH acide, il permet d'entraver la prolifération de bactéries potentiellement pathogènes. Il est donc primordial de protéger cette barrière cutanée.

En effet, si le FHL est perturbé, la fuite hydrique entraînera une déshydratation de la peau. Cela peut être dû à des conditions climatiques (froid, vent, soleil, pollution, ...), à des agressions mécaniques (gommages, rasage, ...), ou à l'utilisation de produits trop agressifs.

On cherche donc à préserver ou restaurer le FHL s'il est altéré. Pour cela, on va privilégier les produits composés d'ingrédients permettant d'enrichir la peau en lipides et d'hydrater et limiter la perte en eau.

VI.1.2.3. Respecter le pH

Le pH de la peau est un facteur important pour préserver l'intégrité de la flore cutanée. En effet, comme vu précédemment, le pH de la peau, même s'il varie selon les zones (4,6 sur le front, 7 au niveau des orteils par exemple), est globalement acide. Cette acidité naturelle protège la peau des bactéries pathogènes et permet de maintenir sa fonction de barrière protectrice.

Certaines agressions extérieures telles que les rayonnements UV, la pollution, ... peuvent déséquilibrer le pH de la peau et altérer cette barrière. Le type de peau peut alors se modifier et conduire à une peau plus grasse ou plus sèche.

Cette acidité joue un rôle de protection contre les infections microbiennes, car la flore résidente se développe mieux à un pH légèrement acide. En revanche, les bactéries potentiellement pathogènes se développent généralement mieux à un pH plus alcalin. Ainsi, les *Propionibacterium* ont la capacité de dégrader les triglycérides présents dans le sébum en acides gras libres maintenant le pH légèrement acide de la peau.

Il est donc important de respecter le pH de la peau en utilisant des produits adéquats. En effet, selon les produits utilisés, les cosmétiques peuvent être basiques ou alcalins. On conseillera de respecter le pH de la zone comme par exemple au niveau de l'hygiène intime où le pH est de 4, d'où l'intérêt d'utiliser un soin spécifique. Autre exemple, le savon de Marseille, a un pH de 10. Il est donc à éviter au risque de détruire le film hydrolipidique et de provoquer sécheresse et irritations.

La plupart des produits lavant tels que des gels douches ou des savons sont plutôt alcalins avec un pH proche de 10. En utilisant ce type de savon trop fréquemment, on risque de modifier l'équilibre naturel de la peau. Il est donc préférable d'utiliser des produits au « pH physiologique de la peau » ou pH neutre, voire pour des peaux atopiques, plus fragiles, des huiles de douche au pH proche de 5.

Si le pH n'est pas toujours indiqué sur les produits cosmétiques, on peut facilement le mesurer grâce à des bandelettes ou papier pH.

VI.1.2.4. Éviter certains produits et/ou ingrédients

VI.1.2.4.1. Antiseptiques

Les antiseptiques locaux doivent être efficaces sur la flore bactérienne transitoire sans supprimer totalement la flore commensale de la peau, qui doit être capable de se renouveler en quelques heures. Un lavage au savon a la capacité de diminuer 30 à 40% de la diversité microbienne contre 80% avec l'usage d'un antiseptique. En revanche, dans le domaine chirurgical, on diminue de 90 à 95% la flore microbienne. En effet, on cherche à éliminer la flore transitoire et à réduire la flore commensale pendant la durée de l'intervention (128).

Une utilisation démesurée des antiseptiques peut entraîner un déséquilibre de la flore microbienne cutanée. En effet, les antiseptiques agissent négativement sur la flore commensale protectrice et en éradiquant ces espèces, on permet aux bactéries pathogènes de pouvoir coloniser la peau. La susceptibilité aux infections est donc augmentée. Il est donc essentiel de ne pas utiliser de façon excessive les agents antibactériens.

VI.1.2.4.2. Solutions hydro-alcooliques

Auparavant destinées essentiellement aux professionnels de santé, les solutions hydro-alcoolique (SHA) sont maintenant largement utilisées par le grand public pour la désinfection des mains. En ce qui concerne la diversité bactérienne globale au niveau cutané, elle semble identique après l'utilisation de SHA ou de savon.

En revanche, après de fréquents lavages (plus de 40), on constate que les SHA éliminent aussi la flore résidente. On conseillera donc d'utiliser au maximum de l'eau et du savon pour le lavage des mains et de réserver l'utilisation de SHA lorsque le lavage à l'eau n'est pas possible.

On choisira aussi un gel hydro-alcoolique adapté aux peaux sensibles c'est-à-dire composé d'un émollient aux vertus réparatrices comme la glycérine.

VI.1.2.4.3. Médicaments

- **Antibiotiques**

Tout comme les antiseptiques, les antibiotiques dégradent fortement la diversité de la flore cutanée permettant potentiellement aux organismes pathogènes de se développer. De plus, il a été démontré que même un usage par voie orale d'antibiotique agit sur le microbiote cutané au niveau de la main (129).

Au niveau cutané, on préférera si possible, l'usage des antiseptiques aux antibiotiques notamment à cause du risque de développement de résistances. De plus, les antibiotiques par voie cutané ont un faible pouvoir de pénétration et un effet très négatif sur la flore bactérienne.

- **Corticostéroïdes**

Les corticoïdes utilisés au long court par voie orale aurait la capacité de perturber la flore microbienne cutanée en favorisant le développement d'organismes pathogènes au dépend de la flore commensale (130).

VI.1.2.4.4. Ingrédients

- **Conservateurs**

Un produit cosmétique présente des risques de contamination bactérienne s'il n'est pas correctement conservé (durée et/ou température) ou mal utilisé (mains sales) d'où l'usage de conservateurs dans sa formule pour empêcher le développement d'organismes pathogènes. Ils sont utilisés notamment dans les formules contenant de l'eau qui sont particulièrement à haut risque de contamination.

Il existe une liste officielle de 59 conservateurs autorisés, avec leurs dosages précisés afin qu'aucun conservateur trop agressif ou dangereux ne soit utilisé. L'utilisation de seulement 5 d'entre eux est autorisée dans la cosmétique « bio ».

Mais, en parallèle à cette liste, il existe des agents non listés dont l'action principale n'est pas la conservation mais qui participent par exemple à la texture du produit. C'est le cas de l'alcool qui est parfois utilisé à forte dose comme diluant mais aussi pour son rôle secondaire de conservateur. Or, l'alcool est une substance agressive pour la peau qui doit être évitée pour respecter son microbiote.

Pour éviter l'utilisation de conservateurs, de nouvelles techniques sont apparues sur le marché notamment l'utilisation de nouveaux packaging sous-vide sans aucun contact du produit avec l'air ambiant. C'est le cas du dispositif « Dispositif Exclusif Formule Intacte » (DEFI) (Figure 38). Cela permet de concevoir des formules sûres sans aucun conservateur tout en assurant une parfaite protection des formules stériles sans risque de contamination bactérienne.

Il existe aussi des systèmes de stérilisation mais ces procédés sont très coûteux et peu utilisés.



Figure 38 : Dispositif DEFI dans la gamme Tolérance de Avène®

Source : <https://www.eau-thermale-avene.ma/>

- **Alcool**

L'alcool est souvent présent dans les formules cosmétiques notamment dans les cosmétiques « bio » ou anciennement « sans conservateur ». Or l'alcool est bactéricide même pour les bactéries de la flore cutanée et peut être agressif pour des peaux fragiles.

- **Tensioactifs**

Les tensioactifs permettent de mélanger la phase aqueuse du produit et sa phase huileuse. Quasiment tous les produits cosmétiques sous forme de crème, gel, émulsion, *etc.* contiennent des tensioactifs Il en existe plusieurs types qui seront adaptés à différentes formulations (anioniques, cationiques, amphotères, ou non ioniques). Cependant, certains tensioactifs sont réputés pour être irritants. C'est le cas du sodium lauryl sulfate par exemple mais il est loin d'être le seul.

VI.1.2.5. Conseils pratiques pour préserver son microbiote cutané

On peut lister quelques conseils simples, importants pour respecter l'équilibre fragile du microbiote cutané :

1. Éviter les lavages trop fréquents même s'ils sont seulement à l'eau.
2. Éviter les douches ou les bains prolongés qui ont un effet extrêmement desséchant pour la peau.
3. Utiliser de préférence des pains de savons solides surgras. Ils possèdent moins de conservateurs que les gels lavants.
4. Choisir des produits de qualité, respectueux de la peau.
5. Éviter l'usage de cotons qui sont agressifs pour la peau : on préférera les gants en microfibre ou des carrés de tissu lavables.
6. Après chaque lavage, bien rincer et sécher la peau. En effet, comme l'eau est souvent calcaire, il faut bien sécher la peau pour éviter que les ions présents à la surface de la peau attirent l'eau et l'assèchent.
7. Respecter le pH de la peau en supprimant les produits trop alcalins.
8. Limiter l'utilisation des SHA.
9. Utiliser de préférence de l'eau tiède pour la douche ou la toilette. L'eau trop chaude peut détruire le microbiote.
10. Éviter les gommages à répétition qui fragilisent la peau
11. Faire attention aux conservateurs décriés (comme le sodium lauryl sulfate)

VI.1.3. Bonnes pratiques en cosmétique

Concernant l'utilisation des produits cosmétiques :

- Un lavage des mains est nécessaire avant toute manipulation d'un produit cosmétique afin d'éviter la contamination du produit avec des micro-organismes présents sur les mains.

- Un rinçage abondant à l'eau claire est nécessaire après toute application d'un produit de nettoyage afin d'éviter son évaporation spontanée qui pourrait être à l'origine d'une baisse de l'hydratation cutanée.
- En cas de peau sensible, on évitera les produits cosmétiques contenant des parfums, alcools ou riches en tensioactifs.

Concernant la conservation des produits d'hygiène :

- Il faut toujours respecter les durées de conservation apposées sur les produits
- En général, la période d'utilisation après ouverture ou PAO est de 6 à 12 mois ; il est donc important de noter la date d'ouverture sur le produit.
- La stabilité des cosmétiques est normalement supérieure à 30 mois. Si elle est inférieure, une date de péremption est inscrite sur l'emballage.
- Il est nécessaire de respecter les conditions de conservation (à l'abri de la chaleur et de l'humidité)
- Il ne faut jamais utiliser un produit dont les caractères physico-chimiques (texture, odeur, couleur) sont modifiés ou inhabituels
- Pour les cosmétiques dits « stériles » ce qui veut dire qu'ils ne contiennent aucun agent conservateur, il ne faut surtout pas ouvrir le conditionnement au risque d'une contamination immédiate.

VI.2. Conseils pour une peau lésée

VI.2.1. En cas de plaie aiguë

On distingue différents types de plaies :

- Les plaies appelées « simples » qui n'altèrent que la surface cutanée.
- Les plaies complexes qui atteignent les tissus profonds tels que les tendons, vaisseaux, structures osseuses, ... Elles imposent une prise en charge de manière chirurgicale dans le but de réparer les tissus lésés.
- Les plaies mutilantes correspondant à des amputations ou lésions multi-tissulaires.

Les plaies simples, superficielles, avec un faible saignement, peuvent être prises en charge à l'officine. En revanche, on orientera obligatoirement vers un médecin :

- Si la plaie est profonde ou qu'il y a un saignement abondant.
- Si elle présente un aspect non net, avec des nécroses ou des souillures
- Si la vaccination antitétanique n'est pas à jour

- Si des signes d'infection sont présents (fièvre, plaie rouge, chaude, gonflée, et/ou douloureuse)
- En cas de brûlure s'il y a atteinte de plus de 20% de la surface corporelle de manière superficielle ou 10% si la brûlure est profonde, ou si la brûlure s'accompagne de signes généraux (difficultés respiratoires) ou si la localisation risque d'entraîner des séquelles fonctionnelles (face, main, pied, périnée)

VI.2.1.1. Concernant le nettoyage de la plaie

Le pharmacien d'officine n'intervient en général pas lors des soins apportés à la plaie. Cependant, il a un rôle dans la dispensation des médicaments et des pansements auquel il doit ajouter son analyse pharmaceutique, la mise à disposition d'informations et des conseils associés au bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux.

Comme vu précédemment, l'objectif de la prise en charge d'une plaie est de favoriser la cicatrisation en contrôlant la charge bactérienne. On cherchera aussi à maintenir un milieu favorable à la réparation cutanée, humide et respectant l'écosystème de la peau.

Pour cela, on différencie deux situations :

- Si la plaie n'est pas infectée : l'utilisation d'antiseptiques est à éviter. En effet, ils peuvent même avoir un effet néfaste sur l'action des fibroblastes et des kératinocytes. On utilisera donc simplement du sérum physiologique. Les soins infirmiers devront consister à retirer les tissus nécrotiques et fibrineux qui peuvent, s'ils persistent favoriser l'infection en créant une barrière à nos défenses naturelles. Après tout nettoyage, la plaie doit être séchée par tamponnage à l'aide d'une compresse stérile.
- Si la plaie est infectée : l'utilisation d'antiseptique est recommandée afin de contrôler l'infection et de prévenir la prolifération bactérienne vers les tissus sains. Cependant, l'antiseptique doit être utilisé sur la durée la plus brève possible, jusqu'à ce que les signes d'infection aient disparus. Dans tous les cas, le soin doit être divisé en plusieurs étapes : nettoyage, rinçage, séchage, antisepsie, séchage, pose du pansement.

Lors de la dispensation d'antiseptique, le pharmacien doit vérifier la bonne utilisation de ces produits :

- Il est important de vérifier l'absence d'antécédents d'intolérance ou d'hypersensibilité à un composant du produit.
- Des incompatibilités existent entre certains produits antiseptiques et des pansements comme avec le pansement hydrocellulaire Allevyn® et les antiseptiques oxydants tels que le Dakin®.

- Il faut rappeler qu'il existe un temps de contact à respecter pour avoir l'effet antiseptique optimal. Pour cela, il est préférable de laisser sécher le produit afin d'avoir un délai d'action suffisant.

Lors de la délivrance d'antiseptiques, le pharmacien peut aussi dispenser des conseils sur leur conservation :

- Vérifier les dates de péremption sur le produit avant utilisation et noter la date de première utilisation sur les flacons afin de respecter le délai d'utilisation après ouverture.
- Préférer les petits conditionnements ou les conditionnements unidoses qu'il est nécessaire de jeter immédiatement après utilisation.
- Se nettoyer les mains avant utilisation.
- Conserver les produits antiseptiques à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.

VI.2.1.2. Concernant les soins

En cas de plaie simple, on utilisera des pansements non adhérents ou des interfaces qui n'adhèrent pas à la plaie. Il est important de choisir un pansement adapté au stade de la cicatrisation et de le changer régulièrement.

Le pharmacien aura aussi un rôle d'information sur les risques de complications (infection, nécrose, ...). Il est important de rappeler au patient que l'infection se caractérise par la présence de signes cutanés inflammatoires (rougeur, douleur, chaleur), de fièvre, d'un écoulement purulent ou de mauvaises odeurs. Face à ces signes de complication, il est nécessaire d'orienter le patient vers une consultation médicale.

En cas de brûlure thermique, il faut tout d'abord refroidir pendant 5 à 15 minutes, à 16 cm de distance sous une eau à 15°C environ, afin de limiter l'extension de la lésion et de calmer la douleur. On déconseillera de percer les phlyctènes si elles sont présentes car cela augmente les risques d'infection.

Suite à un nettoyage de la peau lésée avec de l'eau et du savon ou du sérum physiologique, on désinfectera notamment s'il y a des phlyctènes avec un antiseptique à large spectre (type chlorexhidine).

On proposera ensuite des soins pour favoriser la cicatrisation en fonction de la sévérité de la brûlure :

- Un topique émollient à base d'agents gras (vaseline) ou aqueux (hydrogels) afin de créer le milieu humide favorable au processus de réparation cutané. On peut aussi conseiller l'utilisation d'actifs apaisants et cicatrisants. On pourra couvrir la lésion d'un pansement non adhérent si besoin.

- Un pansement gras à base de vaseline, un pansement hydrocolloïde ou hydrogel pour retrouver le milieu humide. On le changera de façon régulière, notamment en fonction de l'importance des exsudats

La gestion de la douleur associée à la plaie doit aussi être prise en compte dans le processus de cicatrisation en recommandant la prise de paracétamol ou si besoin d'ibuprofène (en l'absence de contre-indication).

Il est aussi important de conseiller au patient de ne pas exposer la peau lésée au soleil pendant plusieurs mois afin d'éviter l'apparition de cicatrices disgracieuses ou bien de la protéger par un vêtement et/ou une protection solaire d'indice de protection élevé.

VI.2.2. En cas de plaie chronique

En cas de plaie chronique, le principe de la prise en charge de ces plaies sera de surveiller l'apparition d'une potentielle infection tout en préservant au mieux la colonisation bactérienne normale et bénéfique de la plaie.

Il est aussi important de prendre en charge la plaie dans son contexte et notamment d'engager une stratégie plus globale associant la cause de survenue de la plaie et les facteurs de risque d'aggravation (131).

VI.2.2.1. Concernant les soins

Le soin des plaies chroniques doit passer avant tout par un nettoyage efficace de la plaie. Comme vu précédemment, on conseillera au patient d'utiliser en premier, l'eau et un savon pour nettoyer la plaie. L'usage des antiseptiques doit être réservé aux plaies à risque d'infection.

Une détersion efficace afin d'enlever les tissus fibrineux et nécrotiques est nécessaire à une bonne cicatrisation. Lors de la phase de bourgeonnement, la plaie doit être maintenue dans un milieu humide afin d'accélérer le processus de cicatrisation. Pour cela, il est important d'utiliser des pansements adaptés qui doivent être changés régulièrement afin d'éviter une macération des tissus.

La prise en charge doit être pluridisciplinaire entre l'infirmier dispensant les soins et le pharmacien dispensant le matériel médical afin qu'elle soit la plus adaptée possible.

VI.2.2.2. Concernant le traitement de la cause

Les escarres de pression peuvent être à risque de complication sur du plus ou moins long terme si la plaie ne guérit pas. En plus du risque d'infection, il faut prendre en compte la perte d'autonomie engendrée par la plaie ainsi que le risque de dépendance suite à des troubles orthopédiques ou fonctionnels.

Des mesures préventives existent, notamment la réduction des durées d'appui en changeant fréquemment de position (toutes les 2 heures minimum), et l'utilisation de supports qui diminuent les risques de compression (matelas spécialisés, sur-matelas, coussins, ...).

Le suivi pharmaceutique se fera sur le choix des pansements locaux qui doit se réaliser de manière judicieuse en fonction de la plaie et du patient dans son ensemble, tout en vérifiant la mobilisation permanente des zones d'appui.

Les ulcères veineux doivent impérativement faire l'objet d'un traitement étiologique par l'utilisation d'une compression veineuse. Le port d'une compression peut parfois être pénible pour le patient et il convient de trouver le matériel le plus adapté en termes de matière, de taille et de longueur.

Une bonne hygiène de vie du patient est primordiale pour la guérison d'un ulcère notamment un sevrage tabagique, une activité physique, éventuellement une perte de poids, ...

En ce qui concerne le traitement local, on évitera les antiseptiques pour le nettoyage de la plaie. La détersion mécanique est nécessaire afin d'obtenir un tissu de granulation sain mais doit se faire en prenant en charge la douleur (utilisation d'anesthésiques locaux). Enfin, on utilisera des pansements adaptés à la plaie suivant la phase de cicatrisation, la quantité d'exsudat et l'état de la peau périlésionnelle.

VI.2.2.3. Concernant les facteurs de risque de chronicité

Devant toute plaie, il est important de prendre en compte les facteurs de risques qui peuvent entraîner une chronicité de la plaie notamment les situations favorables à une infection :

- Certains facteurs de risques pouvant être liés directement aux patients :
 - o Certaines pathologies associées : diabète, système immunitaire affaibli, mauvaise perfusion tissulaire, insuffisance rénale, pathologie cancéreuse, obésité ou malnutrition
 - o Usage de certains médicaments : médicaments immunosuppresseurs, cytotoxiques ou corticoïdes
 - o Facteurs psychosociaux tels qu'un isolement, une mauvaise hygiène, ...
- Ou à la plaie, par exemple si la prise en charge s'est faite tardivement, s'il y a eu présence d'un corps étranger, s'il y a eu une contamination pendant une intervention chirurgicale, ...

Dans ces conditions, il faudra être particulièrement vigilant à la survenue d'une plaie car si elle n'est pas prise en charge de façon optimale, elle risque d'être difficile à guérir.

VI.3. Produits cosmétiques nouvelle génération

Le microbiome de la peau humaine est récemment devenu un centre d'intérêt pour les domaines dermatologiques et cosmétiques. Le développement de techniques qui préservent ou restaurent l'équilibre naturel et individuel du microbiote représente une nouvelle cible.

En effet, on attribue au microbiote cutané plusieurs rôles clés :

- Protéger des agressions quotidiennes (pollution, conditions climatiques, lavages répétés, ...).
- Booster les mécanismes de défenses cutanés (en produisant des peptides et des messagers antimicrobiens).

Les produits cosmétiques classiques contiennent des produits chimiques synthétiques et des conservateurs qui ont donc un impact sur l'équilibre du microbiote cutané.

Suite à l'intérêt croissant pour le sujet du microbiome de la peau, un grand nombre d'entreprises se sont concentrées sur cette opportunité de marché et ont commencé à développer des produits de soins de la peau "respectueux du microbiome". Les approches actuelles sont axées soit sur la préservation des "bonnes" bactéries en adaptant la formulation des produits, soit sur la restauration des bactéries éliminées (par exemple après la douche) avec des produits additionnés de prébiotiques ou de probiotiques.

VI.3.1. Réglementation des cosmétiques probiotiques

Il n'existe actuellement aucune définition réglementaire concernant les substances probiotiques dans les produits cosmétiques. Ce sont les entreprises ou les personnes qui fabriquent ou commercialisent des produits cosmétiques qui se doivent de garantir la sécurité de leurs produits. En outre, il existe certains obstacles techniques qui doivent être surmontés pour pouvoir introduire des bactéries dans les produits de soins conventionnels tout en garantissant une durée de conservation raisonnable.

La plupart des produits cosmétiques contiennent une grande quantité d'eau et des conservateurs et sont donc utilisés pour empêcher la croissance et le développement de micro-organismes. Par conséquent, les produits cosmétiques ne contiennent normalement pas de bactéries.

Par définition, les probiotiques sont des micro-organismes vivants. Or, si l'on envisage d'utiliser des bactéries vivantes dans une formulation cosmétique, il est nécessaire de s'interroger : Comment les bactéries vivantes bénéfiques peuvent-elles être maintenues en vie dans les produits cosmétiques ? Comment les produits cosmétiques contenant des probiotiques vivants

peuvent-ils respecter les réglementations relatives aux limites de contamination microbienne ? Comment évaluer et garantir la sécurité des produits ?

Pour contourner facilement cette limite technique, certaines entreprises ont commercialisé des produits contenant des bactéries non viables, des produits de fermentation bactérienne ou des lysats cellulaires (qui ne nécessitent pas une véritable modification du système de conservation).

Une définition claire de ces composés fait toujours défaut dans les produits cosmétiques, ce qui peut conduire à la confusion des consommateurs. Le terme « probiotique » est aujourd'hui souvent enrichi d'un sens plus large et inclut souvent des ingrédients qui ne sont pas des bactéries directement vivantes, mais qui ont été obtenus au moyen de bactéries probiotiques.

Il n'existe pas non plus de réglementation concernant l'étiquetage et le marketing. Les laboratoires peuvent donc nommer leurs produits « probiotiques » sans restriction.

VI.3.2. Composition

L'industrie cosmétique et les scientifiques l'ont bien compris, le microbiote cutané joue un rôle crucial dans la protection et la défense de la peau contre les pathogènes. De nouvelles gammes de produits agissant sur le microbiote cutané éclosent et de plus en plus de crèmes hydratantes contiennent des pré ou postbiotiques pour défendre ce microbiote et éviter sa dégradation.

VI.3.2.1. Les probiotiques

Au niveau cutané, les actifs d'origine probiotique permettent de recréer un écosystème bactérien bénéfique qui pourra réduire l'inflammation locale et renforcer la barrière cutanée. En plus d'éviter la colonisation par des bactéries opportunistes, ces composés utilisés localement permettraient d'éliminer certains micro-organismes par production de substances toxiques. Les plus utilisés contre l'inflammation cutanée sont les lactobacilles et les bactéries du genre bifidus.

En cosmétique, l'utilisation de probiotiques c'est-à-dire de bactéries vivantes est impossible. En effet, cela ne permettrait pas de répondre aux exigences bactériologiques de la mise sur le marché d'un produit cosmétique. Les formulations à base de « probiotiques » contiennent le plus souvent des fragments de bactéries probiotiques qui sont donc inactivées.

Par exemple, *Aquae Posae Filiformis* est un actif breveté issu de la bactérie *Vitreoscilla filiformis* retrouvé dans l'eau thermale Laroche Posay. Un extrait de cette bactérie a été ajoutée à la formulation de la gamme LIPIKAR AP+ destinée aux peaux à tendance atopique. Cet extrait correspond à une fraction spécifique de lipopolysaccharide (LPS) qui a la capacité de stimuler l'expression de peptides antimicrobiens de la peau par les kératinocytes. Cet extrait permettrait de diminuer la prolifération de la flore microbienne transitoire indésirable (132).

VI.3.2.2. Les prébiotiques

Les prébiotiques sont des glucides complexes, non digérés par notre tube digestif, mais qui servent de nourriture aux bactéries qui les digèrent grâce à des enzymes spécifiques. Ils sont largement utilisés pour leur action, via l'intestin, sur notre organisme notamment dans des troubles du transit, des infections vaginales, ...

En ce qui concerne la peau, les prébiotiques utilisés permettraient de renforcer la flore cutanée résidente tout en améliorant le rapport entre bactéries résidentes et transitoires. On les utilise donc dans des situations où la flore est déséquilibrée comme dans l'acné, des rougeurs ou des démangeaisons.

Parmi les prébiotiques les plus connus, on retrouve :

- L'oligo-fructose ;
- L'inuline, issue de la racine de chicorée ou fructo-oligosaccharide (FOS) ;
- Le galacto-oligosaccharide (GOS) ;
- Le lactulose.

L'association de prébiotiques aux probiotiques peut être bénéfique à leur activité. En effet, les probiotiques ont besoin de nutriments pour se développer que vont apporter les prébiotiques pour exercer leur action bénéfique. Cette association est appelée « symbiotique ».

Le laboratoire Pileje a mis sur le marché un baume émollient destiné aux peaux sèches à tendance atopique : Lactibiane Topic AD[®]. Il permet de diminuer les démangeaisons grâce à une association d'un extrait de souche probiotique inactivé, le lactobacillus ferment lysate et un prébiotique, l' α -gluco-oligosaccharide. La présence de ces substances permettrait de maintenir l'équilibre du microbiote cutané, de préserver sa diversité et donc de renforcer la barrière cutanée lésée en cas de sécheresse cutanée.

VI.3.2.3. Les postbiotiques

Les postbiotiques font référence à des facteurs solubles (des produits ou des métabolites), sécrétés par la bactérie vivante, ou libérés après lyse bactérienne. Ce sont donc les « déchets » de la bactérie. Le plus connu des postbiotiques est l'acide lactique.

Par exemple, Avène possède des brevets sur 3 actifs postbiotiques issus de la microflore *Aquaphilus dolomiae* de son eau thermale.

- I-modulia[®] qui est un actif agissant de façon spécifique sur la flore cutanée des peaux atopiques. C'est un des ingrédients majeurs de la gamme anti-dessèchement et anti-démangeaisons Xeracalm AD[®]
- C+-Restore défini par la marque Avène comme un postbiotique qui favorise la réparation de l'épiderme. Il est associé à un complexe cuivre-zinc antibactérien dans la gamme Cicalfate+

- D-Sensinose®, actif postbiotique qui régule les hypersensibilités cutanées afin de calmer des peaux réactives et de restaurer la barrière protectrice.

Le complexe I-modulia® possède un effet anti-inflammatoire et immunomodulateur démontré (133). *Aquaphilus dolomiae* peut en effet inhiber l'action de médiateurs pro-inflammatoires tels que l'IL-18 et l'IL-8. Aussi, cette bactérie possède un effet sur la synthèse de peptides antimicrobiens et donc dans l'immunomodulation. Cela lui confère des effets bénéfiques sur l'intégrité de la barrière cutanée.

Les effets d'un extrait d'*Aquaphilus dolomiae* a été étudié sur les peaux lésées. Les résultats montrent un effet positif sur la réépithélialisation par augmentation de la prolifération des fibroblastes et de la migration des kératinocytes. De plus, cet extrait a augmenté l'expression génique de plusieurs peptides antimicrobiens d'où une action sur l'immunité innée.

VI.3.3. Exemples de marques sur le marché

VI.3.3.1. La marque Gallinée®

La marque Gallinée a été fondée en 2015 par une pharmacienne, Marie Drago suite à un travail de recherche sur le microbiote cutané. Elle a cherché à développer des produits cosmétiques respectant et améliorant la flore cutanée et a créé sa gamme désignée comme la « première marque à prendre soin de votre peau et de son écosystème cutané, le microbiome ».

Les principaux ingrédients actifs retrouvés dans les produits de cette gamme sont :

- L'alpha-glucan oligosaccharide qui est un actif prébiotique permettant comme décrit par la marque de : nourrir les « bonnes bactéries » et de réduire la prolifération des « mauvaises ».
- L'inuline, qui est aussi un prébiotique.
- La souche bactérienne *Lactobacillus* qui regroupe deux espèces de bactéries utilisées dans cette gamme : *Lactobacillus casei* et *Lactobacillus acidophilus*. Elles sont soi-disant utilisées comme « probiotiques » afin de protéger la flore résidente cutanée. Mais, avant leur ajout dans les formules cosmétiques, elles sont inactivées par la chaleur afin de les conserver en dehors du réfrigérateur. Les bactéries ne sont donc plus vivantes dans la formule.
- L'acide lactique, qui est un postbiotique, permet aussi de réguler le pH de la formule afin de respecter le pH de la peau.

C'est une gamme qui a souhaité construire des formulations respectant la sensibilité de la peau en choisissant des ingrédients d'origine naturelle, et en respectant le pH physiologique de la peau.



Figure 39 : Produits de la marque Gallinée

Source : <https://www.gallinee.com/fr/>

VI.3.3.2. La marque Biosme®

La marque Biosme est une marque française qui a été fondée en 2016 après avoir breveté un complexe associant des ferments de lactobacilles et de saccharomyces suite à une recherche de formules déodorantes efficaces et respectant la peau sensible. Les « premiers déodorants probiotiques étaient alors mis sur le marché » avec la gamme Daydry®.

Le laboratoire, pour ces déodorants revendique un respect du pH physiologique de la peau et du film hydrolipique et grâce au complexe « Pro-active Déo », une diminution du développement des bactéries responsables des mauvaises odeurs liées à la transpiration.

Les ingrédients retrouvés dans cette gamme sont les constituants du complexe Pro-active Déo à savoir *Lactobacillus* ferment et *Saccharomyces* ferment qui constituent une source de probiotiques. L'acide lactique est un postbiotique également présent, comme dans les produits Gallinée afin d'obtenir un pH correspondant à celui de la peau et ainsi de respecter la flore.



Figure 40 : Déodorants probiotiques de la marque Biosme®

Source : <https://biosme-paris.fr/>

Aujourd'hui, les gammes se sont élargies en proposant des soins du visage, du corps et des cheveux avec des formules avec peu d'ingrédients, respectant le microbiome cutané et les défenses de la peau.

VI.3.3.3. La marque Aurelia Probiotic Skincare

C'est une marque britannique qui a vu le jour en 2013, composée d'une gamme visage, corps et d'une gamme pour les enfants. Le principe de cette marque est un peu différent des autres laboratoires utilisant des probiotiques. En effet l'objectif n'est pas d'agir sur le microbiome de surface. Elle utilise un actif non vivant, le Bifida ferment lysate sous forme de glycoprotéine qui est associé à un peptide de lait (*Lactis proteinum*) afin de « protéger et restaurer votre peau de l'intérieur » (134).

Ce complexe agirait en stimulant les fibroblastes pour qu'ils produisent du collagène responsable de l'élasticité de la peau, de l'acide hyaluronique participant à l'hydratation et de la fibronectine.

Parmi les actifs principalement présents dans les formulations, on retrouve :

- Bifida ferment lysate : qui est l'actif principal, sous forme de glycoprotéine de lysat de bactérie.
- Lactis Proteinum : protéine de lait utilisée en association avec le ferment de bactérie bifide.
- Lactose, mannitol : composés prébiotiques qui servent de substrats aux bactéries.



Ce sont des exemples de marques avec exclusivement des produits composés d'ingrédients issus des technologies probiotiques mais c'est une liste loin d'être exhaustive et il existe de nombreux laboratoires qui se lancent dans l'élaboration de nouveaux produits à base de probiotiques.

Conclusion

La peau, interface avec notre environnement est une barrière aux agressions extérieures. Les nouvelles techniques d'identification ont permis de caractériser la diversité du microbiote cutané qui abrite environ 10^6 bactéries par cm^2 . Cette flore bactérienne est très sensible aux variations extérieures et elle diffère entre les individus mais aussi au sein même d'un individu, selon la localisation concernée.

Lors d'une altération de la barrière cutanée, l'équilibre fragile entre bactéries commensales et pathogènes est rompu. Il est alors primordial de lutter contre une potentielle infection et contre la mise en place d'un biofilm par les bactéries contaminatrices, corrélé avec une certaine chronicité de la lésion. En effet, des mécanismes complexes d'interaction entre le microbiote cutané et notre système immunitaire existent et la présence de bactéries pathogènes altère souvent le mécanisme de cicatrisation.

Aujourd'hui, l'usage de traitement antibiotique doit être réservé aux infections prouvées par des prélèvements car en plus d'être à l'origine de nombreuses résistances, ils altèrent la flore cutanée bénéfique. De nombreuses perspectives de traitement agissant sur le microbiote cutané existent notamment l'utilisation de nouvelles technologies de pansements, de probiotiques ou encore de greffe de flore cutanée.

Notre flore bactérienne commensale est donc un enjeu qu'il convient de protéger et de replacer au centre de notre santé cutanée. L'utilisation excessive de certains produits (antiseptiques, cosmétiques, médicaments, ...) altère notre flore cutanée et par conséquent la réponse immunitaire à laquelle elle participe notamment lors du processus de réparation cutanée.

Compte tenu de leurs résultats prometteurs observés, il est raisonnable de penser que, dans un avenir proche, nous verrons de plus en plus de produits cosmétiques adopter cette nouvelle préoccupation à savoir, prendre soin du microbiote cutané de chaque individu. De plus, on est face à un engouement croissant des patients pour des produits cosmétiques naturels et respectueux de leur peau. Les cosmétiques probiotiques étant aussi présentées comme des nouveaux produits « miracles » par la presse, le pharmacien devra sûrement faire face à une demande croissante de ce type de produits et avoir des connaissances précises sur le sujet afin de pouvoir répondre aux questions de sa patientèle.

Le rôle du pharmacien sera alors aussi de regarder en détail les autres composants de ces cosmétiques afin d'évaluer la pertinence de la présence de pré ou probiotiques dans la formulation et leurs bénéfices potentiels au regard des autres constituants.

En outre, dans le futur nous pourrions entrevoir l'arrivée d'approches de soins cutanés personnalisés ainsi que de traitements dermatologiques où les patients auront la possibilité d'accéder à des produits ou des médicaments adaptés à leurs besoins microbiens cutanés spécifiques.

Références bibliographiques

1. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Ann Dermatol Vénéréologie*. oct 2009;136:S247-51.
2. Méliopoulos A. *La peau: structure et physiologie*. 2012.
3. Laverdet B, Girard D, Desmoulière A. Physiologie de la peau, réparation cutanée et réaction stromale. *Actual Pharm*. déc 2018;57(581):20-3.
4. Structure de la peau. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2005;132(11, Part 2):7-32.
5. Bousquet O, Coulombe PA. Les kératines : un autre regard sur la biologie de la peau. *médecine/sciences*. janv 2002;18(1):45-54.
6. Iorio V, Troughton LD, Hamill KJ. Laminins: Roles and Utility in Wound Repair. *Adv Wound Care*. 1 avr 2015;4(4):250-63.
7. Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie 3e édition - Marie-Claude Martini.
8. Fonction sébacée. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 nov 2005;132(11, Part 2):57-8.
9. Collège des enseignants en dermatologie de France, Bédane C. *Le revêtement cutané*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2015.
10. Peyrefitte G. *Biologie de la peau*. Paris: Simep; 1997.
11. Thermorégulation. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 nov 2005;132(11, Part 2):59-60.
12. Cicatrisation cutanée. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 nov 2005;132(11, Part 2):64-5.
13. Démarchez M. La phase vasculaire de la cicatrisation cutanée [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2014 [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article77>
14. Houschyar KS, Momeni A, Pyles MN, Maan ZN, Whittam AJ, Siemers F. Wnt signaling induces epithelial differentiation during cutaneous wound healing. *Organogenesis*. 2015;11(3):95-104.
15. Pesteil F, Vignaud L, Bonté F, Desmoulière A. Rôles primordiaux des fibroblastes dermiques dans la cicatrisation cutanée. *Rev Francoph Cicatrisation*. 1 juill 2017;1(3):45-9.
16. Numerous Keratinocyte Subtypes Involved in Wound Re-Epithelialization | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0022202X15327469?token=E55AC1F3B59928448CEE0FBF7C3C030DDE8F0253B9FB239D34CE7BF30583B9C768DCA6760F34D8356833034BA896C2B9>
17. Senet P. Physiologie de la cicatrisation cutanée. *EMC - Dermatol*. 1 janv 2007;2:1-9.
18. ameli.fr - Prise en charge des plaies chroniques [Internet]. [cité 7 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/etudes-des-pathologies-et-des-parcours-de-soins/prise-en-charge-des-plaies-chroniques.php>

19. The Impact of Biofilm Formation on Wound Healing | IntechOpen [Internet]. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/wound-healing-current-perspectives/the-impact-of-biofilm-formation-on-wound-healing>
20. Manoukian M. Évaluation du bon usage des pansements à l'officine. Cas pratiques. 7 févr 2018;287.
21. Sheridan JF, Padgett DA, Avitsur R, Marucha PT. Experimental models of stress and wound healing. *World J Surg.* mars 2004;28(3):327-30.
22. C. Moffatt, P. Vowden, et L. Teot, « Plaies difficiles à cicatriser : une approche globale », European Wound Management Association, 2008. - Recherche Google [Internet]. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=C.+Moffatt%2C+P.+Vowden%2C+et+L.+Teot%2C+%C2%AB+Plaies+difficiles+%C3%A0+cicatriser+%3A+une+approche+globale+%C2%BB%2C+European+Wound+Management+Association%2C+2008.&oq=C.+Moffatt%2C+P.+Vowden%2C+et+L.+Teot%2C+%C2%AB+Plaies+difficiles+%C3%A0+cicatriser%E2%80%AF%3A+une+approche+globale+%C2%BB%2C+European+Wound+Management+Association%2C+2008.&aqs=chrome..69i57.1567j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
23. Observatoire des Médicaments Dispositifs médicaux Innovations Thérapeutiques (OMEDIT). Plaies chroniques et retard de cicatrisation liés aux traitements [Internet]. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/7878.pdf
24. Netgen. Effets délétères du tabagisme sur l'appareil musculo-squelettique [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-437/Effets-deleteres-du-tabagisme-sur-l-appareil-musculo-squelettique>
25. Nodin E, Gottrup F, Tue Sørensen L. Incidences du tabac sur la cicatrisation. *Rev Francoph Cicatrisation.* 1 mars 2018;2(2):33-7.
26. Lebaron P, Bourrain M. La peau : un écosystème microbien: The skin: a microbial ecosystem. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 1 janv 2017;144:S35-41.
27. David B. Biodiversité : microbiome et microbiote. In 2012 [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: <https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-01349062>
28. Netgen. Génomique et métagénomique bactériennes : applications cliniques et importance médicale [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-450/Genomique-et-metagenomique-bacteriennes-applications-cliniques-et-importance-medicale>
29. Introduction à la métagénomique // Sacha Schutz // bioinformatique génétique médecine [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <http://dridk.me/metagenomique.html>
30. Jo J-H, Kennedy EA, Kong HH. Research Techniques Made Simple: Bacterial 16S Ribosomal RNA Gene Sequencing in Cutaneous Research. *J Invest Dermatol.* 1 mars 2016;136(3):e23-7.

31. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett C, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. *Nature*. 18 oct 2007;449(7164):804-10.
32. Cundell AM. Microbial Ecology of the Human Skin. *Microb Ecol*. 1 juill 2018;76(1):113-20.
33. Dunyach-Remy C, Sotto A, Lavigne J-P. Le microbiote cutané : étude de la diversité microbienne et de son rôle dans la pathogénicité. *Rev Francoph Lab*. 1 févr 2015;2015(469):51-8.
34. Mokni M, Abdelhak S. Flore cutanée, microbiote et microbiome. In: *Dermatologie infectieuse* [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 17 févr 2020]. p. 1-4. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294732843000016>
35. Sanford JA, Gallo RL. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Semin Immunol*. 30 nov 2013;25(5):370-7.
36. Scharschmidt TC, Fischbach MA. What Lives On Our Skin: Ecology, Genomics and Therapeutic Opportunities Of the Skin Microbiome. *Drug Discov Today Dis Mech* [Internet]. 1 déc 2013 [cité 10 mars 2020];10(3-4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3833721/>
37. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. mars 2018;16(3):143-55.
38. La flore cutanée transitoire - résidente et ses caractéristiques [Internet]. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/hygiene/flore_transitoire_residente_peau_mains.html
39. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. *Science*. 29 mai 2009;324(5931):1190-2.
40. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci*. 29 juin 2010;107(26):11971-5.
41. Li M, Budding AE, van der Lugt-Degen M, Du-Thumm L, Vandeven M, Fan A. The influence of age, gender and race/ethnicity on the composition of the human axillary microbiome. *Int J Cosmet Sci*. août 2019;41(4):371-7.
42. Perez Perez GI, Gao Z, Jourdain R, Ramirez J, Gany F, Clavaud C, et al. Body Site Is a More Determinant Factor than Human Population Diversity in the Healthy Skin Microbiome. *PLoS One*. 2016;11(4):e0151990.
43. Thompson KG, Shuster M, Ly BC, Antonescu C, Florea L, Chien AL, et al. Variability in skin microbiota between smokers, former smokers, and nonsmokers. *J Am Acad Dermatol*. 28 janv 2020;
44. Brandwein M, Katz I, Katz A, Kohen R. Beyond the gut: Skin microbiome compositional changes are associated with BMI. *Hum Microbiome J*. 1 août 2019;13:100063.

45. Romano-Bertrand S, Licznar-Fajardo P, Parer S, Jumas-Bilak E. Impact de l'environnement sur les microbiotes : focus sur l'hospitalisation et les microbiotes cutanés et chirurgicaux. *Rev Francoph Lab*. 1 févr 2015;2015(469):75-82.
46. Otero MC, Nader-Macías ME. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by H₂O₂-producing *Lactobacillus gasseri* isolated from the vaginal tract of cattle. *Anim Reprod Sci*. nov 2006;96(1-2):35-46.
47. SanMiguel A, Grice EA. Interactions between host factors and the skin microbiome. *Cell Mol Life Sci CMLS*. avr 2015;72(8):1499-515.
48. Yu Y, Dunaway S, Champer J, Kim J, Alikhan A. Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *Br J Dermatol*. janv 2020;182(1):39-46.
49. La flore cutanée normale [Internet]. [cité 3 févr 2021]. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-7559>
50. Evolution of the wound infection continuum - Wounds International [Internet]. [cité 7 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.woundsinternational.com/resources/details/evolution-wound-infection-continuum1>
51. Haesler E, Ousey K. Evolution of the wound infection continuum [Wounds International]. 1 déc 2018;4.
52. L'identification des critères d'infection des plaies - EWMA [Internet]. [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.yumpu.com/fr/document/view/45565300/lidentification-des-criteriaes-dinfection-des-plaies-ewma>
53. Boucher F, Château J, Ferry T, Laurent F, Chidiac C, Valour F. Diagnostic de l'infection d'une plaie chronique et principes de traitement. *Rev Francoph Cicatrisation*. 1 avr 2017;1(2):15-22.
54. Quand et comment faire une culture de plaie chronique ? - e-Pansement [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <https://e-pansement.fr/actualites/quand-et-comment-faire-une-culture-de-plaie-chronique>
55. Sadeghpour Heravi F, Zakrzewski M, Vickery K, G Armstrong D, Hu H. Bacterial Diversity of Diabetic Foot Ulcers: Current Status and Future Prospectives. *J Clin Med*. 10 nov 2019;8(11).
56. The Wound Microbiome: Modern Approaches to Examining the Role of Microorganisms in Impaired Chronic Wound Healing [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4086514/>
57. Kong HH, Andersson B, Clavel T, Common JE, Jackson SA, Olson ND, et al. Performing Skin Microbiome Research: A Method to the Madness. *J Invest Dermatol*. 2017;137(3):561-8.
58. Gardner SE, Frantz RA. Wound bioburden and infection-related complications in diabetic foot ulcers. *Biol Res Nurs*. juill 2008;10(1):44-53.
59. Gaudin T. Etude de la colonisation bactérienne des ulcères des membres inférieurs. :56.

60. Wolcott RD, Hanson JD, Rees EJ, Koenig LD, Phillips CD, Wolcott RA, et al. Analysis of the chronic wound microbiota of 2,963 patients by 16S rDNA pyrosequencing. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc.* févr 2016;24(1):163-74.
61. Serra R, Grande R, Butrico L, Rossi A, Settimio UF, Caroleo B, et al. Chronic wound infections: the role of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Expert Rev Anti Infect Ther.* mai 2015;13(5):605-13.
62. Rhoads DD, Wolcott RD, Sun Y, Dowd SE. Comparison of culture and molecular identification of bacteria in chronic wounds. *Int J Mol Sci.* 2012;13(3):2535-50.
63. Gardner SE, Hillis SL, Heilmann K, Segre JA, Grice EA. The neuropathic diabetic foot ulcer microbiome is associated with clinical factors. *Diabetes.* mars 2013;62(3):923-30.
64. Loesche M, Gardner SE, Kalan L, Horwinski J, Zheng Q, Hodkinson BP, et al. Temporal stability in chronic wound microbiota is associated with poor healing. *J Invest Dermatol.* janv 2017;137(1):237-44.
65. Tremblay YDN, Hathroubi S, Jacques M. Les biofilms bactériens : leur importance en santé animale et en santé publique. *Can J Vet Res.* avr 2014;78(2):110-6.
66. Lebeaux D, Ghigo J-M. Infections associées aux biofilms - Quelles perspectives thérapeutiques issues de la recherche fondamentale ? *médecine/sciences.* 1 août 2012;28(8-9):727-39.
67. Fromantin I, Rollot F, Cheron M, Nicodème M, Kriegel I. Biofilm et plaies. *Rev Francoph Cicatrisation.* 1 avr 2017;1(2):10-2.
68. Saur T. Structuration morphologique et microbiologique des biofilms multi-espèces: de l'adhésion au biofilm mature. :225.
69. Biofilms bactériens et santé [Internet]. *Encyclopédie de l'environnement.* 2020 [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/biofilms-bacteriens/>
70. Suleman L, Percival SL. Biofilm-infected pressure ulcers: current knowledge and emerging treatment strategies. *Adv Exp Med Biol.* 2015;831:29-43.
71. Wilson M. Bacterial Biofilms and Human Disease: *Sci Prog* [Internet]. 27 févr 2019 [cité 19 oct 2020]; Disponible sur: https://journals.sagepub.com/doi/10.3184/003685001783238998?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
72. Biofilms and Their Potential Role in Wound Healing [Internet]. *Wounds Research.* [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.woundsresearch.com/article/2870>
73. Wolcott R d., Rumbaugh K p., James G, Schultz G, Phillips P, Yang Q, et al. Biofilm maturity studies indicate sharp debridement opens a time-dependent therapeutic window. *J Wound Care.* 1 août 2010;19(8):320-8.
74. Thomsen K, Christophersen L, Bjarnsholt T, Jensen PØ, Moser C, Høiby N. Anti-*Pseudomonas aeruginosa* IgY Antibodies Induce Specific Bacterial Aggregation and Internalization in Human Polymorphonuclear Neutrophils. *Infect Immun.* juill 2015;83(7):2686-93.

75. Microbial biofilms and the human skin microbiome | npj Biofilms and Microbiomes [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41522-016-0004-z>
76. Empêcher les bactéries de communiquer : diviser pour mieux soigner - EM consulte [Internet]. [cité 4 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1222705/figures/empecher-les-bacteries-de-communiquer%C2%A0-diviser-pou>
77. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS Suppl.* mai 2013;(136):1-51.
78. Dowd SE, Wolcott RD, Sun Y, McKeenan T, Smith E, Rhoads D. Polymicrobial nature of chronic diabetic foot ulcer biofilm infections determined using bacterial tag encoded FLX amplicon pyrosequencing (bTEFAP). *PLoS One.* 3 oct 2008;3(10):e3326.
79. Schierle CF, De la Garza M, Mustoe TA, Galiano RD. Staphylococcal biofilms impair wound healing by delaying reepithelialization in a murine cutaneous wound model. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc.* juin 2009;17(3):354-9.
80. Kirker KR, Secor PR, James GA, Fleckman P, Olerud JE, Stewart PS. Loss of viability and induction of apoptosis in human keratinocytes exposed to *Staphylococcus aureus* biofilms in vitro. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc.* oct 2009;17(5):690-9.
81. Caldwell MD. Bacteria and Antibiotics in Wound Healing. *Surg Clin North Am.* août 2020;100(4):757-76.
82. Azevedo M-M, Lisboa C, Coimbra L, Pina-Vaz C, Rodrigues A. Hard-to-heal wounds, biofilm and wound healing: an intricate interrelationship. *Br J Nurs Mark Allen Publ.* 12 mars 2020;29(5):S6-13.
83. Redel H, Gao Z, Li H, Alekseyenko AV, Zhou Y, Perez-Perez GI, et al. Quantitation and composition of cutaneous microbiota in diabetic and nondiabetic men. *J Infect Dis.* avr 2013;207(7):1105-14.
84. Defects in Innate Immunity Predispose C57BL/6J-Leprdb/Leprdb Mice to Infection by *Staphylococcus aureus* | *Infection and Immunity* [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://iaa.asm.org/content/77/3/1008>
85. Agostinho Hunt AM, Gibson JA, Larrivee CL, O'Reilly S, Navitskaya S, Needle DB, et al. A bioluminescent *Pseudomonas aeruginosa* wound model reveals increased mortality of type 1 diabetic mice to biofilm infection. *J Wound Care.* 1 juill 2017;26(Sup7):S24-33.
86. Pouget C, Dunyach-Remy C, Pantel A, Schuldiner S, Sotto A, Lavigne J-P. Biofilms in Diabetic Foot Ulcers: Significance and Clinical Relevance. *Microorganisms* [Internet]. 14 oct 2020 [cité 25 nov 2020];8(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7602394/>
87. Malik A, Mohammad Z, Ahmad J. The diabetic foot infections: biofilms and antimicrobial resistance. *Diabetes Metab Syndr.* juin 2013;7(2):101-7.
88. Pereira SG, Moura J, Carvalho E, Empadinhas N. Microbiota of Chronic Diabetic Wounds: Ecology, Impact, and Potential for Innovative Treatment Strategies. *Front Microbiol*

- [Internet]. 21 sept 2017 [cité 27 nov 2020];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5613173/>
89. Wolcott RD, Hanson JD, Rees EJ, Koenig LD, Phillips CD, Wolcott RA, et al. Analysis of the chronic wound microbiota of 2,963 patients by 16S rDNA pyrosequencing. *Wound Repair Regen.* 2016;24(1):163-74.
 90. The cutaneous microbiome in hospitalized patients with pressure ulcers | Scientific Reports [Internet]. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-62918-8>
 91. Netgen. Antisepsie des plaies : quand et quoi ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-468/Antisepsie-des-plaies-quand-et-quoi>
 92. Cooper ML, Laxer JA, Hansbrough JF. The cytotoxic effects of commonly used topical antimicrobial agents on human fibroblasts and keratinocytes. *J Trauma.* juin 1991;31(6):775-82; discussion 782-784.
 93. Les pansements : Indications et utilisations recommandées - Fiche BUTS [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1438004/fr/les-pansements-indications-et-utilisations-recommandees-fiche-buts
 94. Delmas L. Les pansements dans la prise en charge des ulcères de jambe à l'officine = Dressings in the management of the leg ulcers in the pharmacy [Internet]. Limoges; 2014 [cité 31 janv 2021]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-46999>
 95. Traitement des plaies par pression négative (TPN) : des utilisations spécifiques et limitées - Fiche BUTS [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1438055/fr/traitement-des-plaies-par-pression-negative-tpn-des-utilisations-specifiques-et-limitees-fiche-buts
 96. The efficacy of probiotics as pharmacological treatment of cutaneous wounds: Meta-analysis of animal studies - ScienceDirect [Internet]. [cité 20 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.ezproxy.unilim.fr/science/article/pii/S0928098717301835#>
 97. Knackstedt R, Knackstedt T, Gatherwright J. The role of topical probiotics on wound healing: A review of animal and human studies. *Int Wound J.* 2020;17(6):1687-94.
 98. Huseini HF, Rahimzadeh G, Fazeli MR, Mehrazma M, Salehi M. Evaluation of wound healing activities of kefir products. *Burns J Int Soc Burn Inj.* août 2012;38(5):719-23.
 99. Guéniche A, Benyacoub J, Buetler TM, Smola H, Blum S. Supplementation with oral probiotic bacteria maintains cutaneous immune homeostasis after UV exposure. *Eur J Dermatol EJD.* oct 2006;16(5):511-7.
 100. Hager CL, Isham N, Schrom KP, Chandra J, McCormick T, Miyagi M, et al. Effects of a Novel Probiotic Combination on Pathogenic Bacterial-Fungal Polymicrobial Biofilms. *mBio.* 2 avr 2019;10(2).
 101. Tsiouris CG, Tsiouri MG. Human microflora, probiotics and wound healing. *Wound Med.* 1 déc 2017;19:33-8.

102. Ramos AN, Cabral MES, Nosedá D, Bosch A, Yantorno OM, Valdez JC. Antipathogenic properties of *Lactobacillus plantarum* on *Pseudomonas aeruginosa*: the potential use of its supernatants in the treatment of infected chronic wounds. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc.* août 2012;20(4):552-62.
103. Satish L, Gallo PH, Johnson S, Yates CC, Kathju S. Local Probiotic Therapy with *Lactobacillus plantarum* Mitigates Scar Formation in Rabbits after Burn Injury and Infection. *Surg Infect.* mars 2017;18(2):119-27.
104. Pinto D, Marzani B, Minervini F, Calasso M, Giuliani G, Gobbetti M, et al. Plantaricin A synthesized by *Lactobacillus plantarum* induces in vitro proliferation and migration of human keratinocytes and increases the expression of TGF- β 1, FGF7, VEGF-A and IL-8 genes. *Peptides.* sept 2011;32(9):1815-24.
105. Lee GR, Maarouf M, Hendricks AJ, Lee DE, Shi VY. Topical probiotics: the unknowns behind their rising popularity. *Dermatol Online J [Internet].* 2019 [cité 11 mars 2021];25(5). Disponible sur: <https://escholarship.org/uc/item/2v83r5wk>
106. Rodrigues L, van der Mei HC, Teixeira J, Oliveira R. Influence of Biosurfactants from Probiotic Bacteria on Formation of Biofilms on Voice Prostheses. *Appl Environ Microbiol.* juill 2004;70(7):4408-10.
107. Jones M, Ganopolsky JG, Labbé A, Gilardino M, Wahl C, Martoni C, et al. Novel nitric oxide producing probiotic wound healing patch: preparation and in vivo analysis in a New Zealand white rabbit model of ischaemic and infected wounds. *Int Wound J.* juin 2012;9(3):330-43.
108. Mohseni S, Bayani M, Bahmani F, Tajabadi-Ebrahimi M, Bayani MA, Jafari P, et al. The beneficial effects of probiotic administration on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34(3).
109. Poutahidis T, Kearney SM, Levkovich T, Qi P, Varian BJ, Lakritz JR, et al. Microbial symbionts accelerate wound healing via the neuropeptide hormone oxytocin. *PloS One.* 2013;8(10):e78898.
110. O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol.* nov 2016;38(11):1167-76.
111. Peguet-Navarro J, Dezutter-Dambuyant C, Buetler T, Leclaire J, Smola H, Blum S, et al. Supplementation with oral probiotic bacteria protects human cutaneous immune homeostasis after UV exposure-double blind, randomized, placebo controlled clinical trial. *Eur J Dermatol EJD.* oct 2008;18(5):504-11.
112. Kifelew LG, Warner MS, Morales S, Vaughan L, Woodman R, Fitridge R, et al. Efficacy of phage cocktail AB-SA01 therapy in diabetic mouse wound infections caused by multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *BMC Microbiol.* 9 juill 2020;20(1):204.
113. Gupta P, Singh HS, Shukla VK, Nath G, Bhartiya SK. Bacteriophage Therapy of Chronic Nonhealing Wound: Clinical Study. *Int J Low Extrem Wounds.* juin 2019;18(2):171-5.

114. Santos R, Veiga AS, Tavares L, Oliveira MC and M. Bacterial Biofilms in Diabetic Foot Ulcers: Potential Alternative Therapeutics. *Microb Biofilms - Importance Appl* [Internet]. 13 juill 2016 [cité 10 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/microbial-biofilms-importance-and-applications/bacterial-biofilms-in-diabetic-foot-ulcers-potential-alternative-therapeutics>
115. Drago F, Gariazzo L, Cioni M, Trave I, Parodi A. The microbiome and its relevance in complex wounds. *Eur J Dermatol EJD*. 1 févr 2019;29(1):6-13.
116. Park J, Jagasia R, Kaufmann GF, Mathison JC, Ruiz DI, Moss JA, et al. Infection control by antibody disruption of bacterial quorum sensing signaling. *Chem Biol*. oct 2007;14(10):1119-27.
117. Defoirdt T, Boon N, Bossier P. Can Bacteria Evolve Resistance to Quorum Sensing Disruption? *PLoS Pathog* [Internet]. 8 juill 2010 [cité 21 janv 2021];6(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2900297/>
118. Said J, Walker M, Parsons D, Stapleton P, Beezer AE, Gaisford S. An in vitro test of the efficacy of an anti-biofilm wound dressing. *Int J Pharm*. 20 oct 2014;474(1-2):177-81.
119. Metcalf DG, Parsons D, Bowler PG. Clinical safety and effectiveness evaluation of a new antimicrobial wound dressing designed to manage exudate, infection and biofilm. *Int Wound J*. févr 2017;14(1):203-13.
120. Transplantation fécale [Internet]. FMC-HGE. [cité 2 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/transplantation-fecale/>
121. La transplantation de microbiote fecal et son encadrement dans les essais cliniques. 2014;15.
122. Callewaert C, Lambert J, Van de Wiele T. Towards a bacterial treatment for armpit malodour. *Exp Dermatol*. mai 2017;26(5):388-91.
123. Meynadier M. Peau et soins dermatologiques : conseils et prise en charge à l'officine. 9 sept 2019;121.
124. pharmacies.fr LM des, LEDRENEY-GROSJEAN L. Le conseil dermocosmétique à l'officine - Laurence Ledreney-Grosjean - 9782375190265 - Livre - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/boutique/livres/le-conseil-dermocosmetique-a-l-officine.html>
125. Bouslimani A, da Silva R, Kosciolk T, Janssen S, Callewaert C, Amir A, et al. The impact of skin care products on skin chemistry and microbiome dynamics. *BMC Biol*. 12 juin 2019;17(1):47.
126. Callewaert C, Hutapea P, Van de Wiele T, Boon N. Deodorants and antiperspirants affect the axillary bacterial community. *Arch Dermatol Res*. oct 2014;306(8):701-10.
127. Staudinger T, Pipal A, Redl B. Molecular analysis of the prevalent microbiota of human male and female forehead skin compared to forearm skin and the influence of make-up. *J Appl Microbiol*. juin 2011;110(6):1381-9.

128. Fournier D-E. La Flore Cutanée. Unité de Recherche sur les Maladies Infectieuses et Tropicales Emergentes. Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée-Infection; 2014. - Recherche Google [Internet]. [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?sxsrf=ALeKk03UPwU2URrOer1nZpmfjeVUOWJkng:1613494125818&q=Fournier+D-E.+La+Flore+Cutan%C3%A9e.+Unit%C3%A9+de+Recherche+sur+les+Maladies+Infectieuses+et+Tropicales+Emergentes.+Institut+Hospitalo-Universitaire+M%C3%A9diterran%C3%A9e-Infection;+2014.&spell=1&sa=X&ved=2ahUKEwijkl2B7u7uAhVy6uAKHUm4ACYQBSgAegQIBxA1&biw=734&bih=640>
129. Edmonds-Wilson SL, Nurinova NI, Zapka CA, Fierer N, Wilson M. Review of human hand microbiome research. *J Dermatol Sci.* oct 2015;80(1):3-12.
130. Masson E. Écosystème bactérien cutané. Prélèvements bactériologiques en dermatologie [Internet]. EM-Consulte. [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/892/ecosysteme-bacterien-cutane-prelevements-bacteriol>
131. Elsevier. Connaître les plaies à l'officine [Internet]. Elsevier Connect. [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/connaître-les-plaies-a-lofficine>
132. Mahe Y, Martin R. Utilisation d'une fraction lipopolysaccharidique de *Vitreoscilla filiformis* comme agent stimulant la synthèse de peptides antimicrobiens de la peau [Internet]. FR2914189A1, 2008 [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <https://patents.google.com/patent/FR2914189A1/fr>
133. Aries M-F, Hernandez-Pigeon H, Vaissière C, Delga H, Caruana A, Lévêque M, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Aquaphilus dolomiae* extract on in vitro models. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 10 nov 2016;9:421-34.
134. Science [Internet]. Aurelia Probiotic Skincare. [cité 19 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.aureliaskincare.com/aureliaworld/science/>

Annexes

- Annexe 1 : Plaies chroniques : Prise en charge en ville – Rapport HAS 2015
- Annexe 2 : Les pansements : Indications et utilisations recommandées – HAS 2011

Annexe 1. Plaies chroniques : Prise en charge en ville – HAS 2015

Octobre 2015

I. Principes généraux

II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse

III. Escarres

IV. Plaies du pied diabétique

Plaies chroniques

PRISE EN CHARGE EN VILLE

Téléchargez gratuitement l'application e-mémo plaies chroniques sur App Store ou Google play

page suivante >

L'Assurance Maladie

I. Principes généraux

II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse

III. Escarres

IV. Plaies du pied diabétique

I. Principes généraux

Tout type de plaie

< page précédente 2 page suivante >

L'Assurance Maladie



PLAIES CHRONIQUES

Prise en charge en ville

Principes généraux - Tout type de plaie

Il est nécessaire de connaître la nature de la plaie et les objectifs thérapeutiques

I. Principes généraux	Tout type de plaie 1/2	
II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse	Evaluation et suivi de la plaie	<ol style="list-style-type: none"> 1/ Lit de la plaie : couleur / aspect des tissus exprimé en % de la superficie (noir : nécrose / jaune : fibrine / rouge : bourgeonnement) 2/ Exsudat (minime, moyen, abondant ou très abondant) mesuré à travers les souillures des pansements 3/ Odeur : malodrant ? 4/ Taille mesurée à l'aide d'un centimètre jetable, en traçant 2 axes perpendiculaires l'un à l'autre 5/ Profondeur et décollements appréciés à la pince ou au stylet, instrument à pointe « mousse » → contacts osseux ? exposition tendineuse ? 6/ Aspect de la peau péri-lésionnelle : saine, érythémateuse, inflammatoire, macérée, œdémateuse et eczéma de contact
III. Escarres	Lavage de la plaie	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>À FAIRE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lavage au savon + eau du robinet en commençant par la périphérie et en finissant au centre de la plaie : douche de lésaire autorisée • Irrigation utile pour nettoyer la plaie cavitaire • Bien sécher la peau péri-lésionnelle </div> <div style="width: 45%;"> <p>À NE PAS FAIRE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ne pas utiliser d'antiseptique • Ne pas sécher la plaie </div> </div>
IV. Plaies du pied diabétique	Traitement local selon l'aspect de la plaie et rythme de réfection des pansements	<p>PHLYCTÈNE SÈREUX OU HÉMATIQUE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réaliser une brèche avec un bistouri pour évacuer le contenu de la phlyctène afin de lever la pression • Phlyctène séreuse : conserver le toit de la phlyctène (la peau étant un pansement naturel) 48h avant de l'enlever • Phlyctène hématique : exciser le toit de la phlyctène et laver (risque infectieux ++) puis recouvrir d'un pansement hydrocolloïde mince/hydrocellulaire/interface <p>NECROSE (noire)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Noire et sèche → ramollir/hydrater/détersion par pansements hydrogel • Noire et humide → +/- détersion mécanique (attention aux lésions du talon) / alginata, hydrofibre <p>FIBRINE (jaune) → détersion mécanique/absorber les exsudats → pansements alginata/ hydrofibre</p> <p>BOURGEONNEMENT → favoriser la cicatrisation+espacer les pansements → pansements hydrocellulaire / interface/comprime vaselinee</p> <p>HYPERBOURGEONNEMENT → crème dermocorticoïde classe II (sur prescription médicale)</p> <p>EPIDERMISATION → protéger + espacer les pansements → hydrocolloïde/ interface</p> <p>→ Rythme de réfection du pansement selon l'état de la plaie ; peut être quotidien si signes d'infections ou de nécroses, ou plaies exsudatives ou très fibrineuses.</p> <p><small>Fiche de bon usage des pansements de la HAS 2002</small></p>
Actualisation de la vaccination antitétanique		
<p>< page précédente 3 page suivante ></p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> </div>		

I. Principes généraux	Suivi en ville des plaies chroniques TOUT TYPE DE PLAIE	
II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse	Détersion mécanique = éliminer mécaniquement les tissus nécrotiques et/ou fibrineux	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulcère artériel • Plaie du talon non explorée sans IPS • Plaie du talon en l'absence de revascularisation si IPS < 0,7 • Risque de saignements (traitements anticoagulants) • Présence de tissus à risque (tendons, os, prothèses) → avis médical ou chirurgical <p>Recommandations</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prémédication avec un antalgique (si besoin sur prescription médicale) +/- anesthésie locale • Gants à usage unique (non stériles) + pas de nécessité de set à pansement stérile • Lavage (eau et savon) • Après avoir si possible ramolli la plaie avec l'hydrogel si nécrose noire et sèche (sacrum et talon si IPS>0,7)
III. Escarres	Plaie infectée	<p>La colonisation bactérienne est constante dans les plaies chroniques, utile à la cicatrisation et contrôlée par lavage et détersion mécanique</p> <p>Le diagnostic d'infection est clinique :</p> <p>fièvre, signes inflammatoires locaux (rougeur, sensibilité ou gonflement des bords de la plaie) ou cellulite, odeur nauséabonde, douleur, retard de cicatrisation ou dégradation de la plaie et signes biologiques d'infection</p> <p>Des cultures sont à réaliser uniquement en cas de signes cliniques d'infection du liquide obtenu par aspiration ou biopsie du bord de l'ulcère ou par hémoculture. L'infection est affirmée au-delà de 10⁶ germes/ml ou gramme de tissu et après lavage de la plaie avec un antiseptique et rinçage au sérum physiologique</p> <p>Pas d'intérêt thérapeutique démontré des antiseptiques ou des antibiotiques locaux</p> <ul style="list-style-type: none"> • Détersion chirurgicale si nécessaire • Antibiothérapie par voie générale probabiliste +/- adaptée sur les résultats d'un antibiogramme • Renouvellement des pansements plus fréquent, non occlusif si possible
IV. Plaies du pied diabétique	Prise en charge de la douleur	<ul style="list-style-type: none"> • Spontanée ou non, brutale et inattendue, limitée aux soins, aux changements de position ou aux mobilisations ou présente en continu. • Non corrélée à la taille de la plaie → Evaluation régulière à l'aide d'une échelle visuelle analogique et adaptation thérapeutique si nécessaire
	Prise en charge nutritionnelle	<p>Indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perte de poids ≥ 5% en 1 mois ou ≥ 10% en 6 mois - IMC ≤ 21 si sujet > 70 ans - IMC < 18 si sujet < 70 ans - Biologie : albumine < 35g/l et préalbumine < 220 mg/l (à interpréter en fonction de l'hydratation et de l'inflammation) <p>→ Dans le traitement des escarres, le traitement de la dénutrition est une nécessité pour permettre la cicatrisation (cf. Dénutrition chez la personne âgée (> 70 ans) et Aide à la prescription des Compléments Nutritionnels Oraux (CNO))</p>
	Indications de la chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> • Détersion des grandes plaies ou plaies complexes +/- thérapie par pression négative (TPN) réalisable en hospitalisation / HAD • Traitement de l'infection = abcès, ostéite... • Recouvrement par lambeaux • Escarre chez les patients jeunes → souvent chirurgicale (para et tétraplégique, SEP) • Escarre chez les personnes âgées rarement chirurgicale
<p>Le recours à la photographie permet de tracer et de suivre l'évolution de la plaie et de la cicatrisation</p>		
<p>< page précédente 4 page suivante ></p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> </div>		

I. Principes généraux

II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse

III. Escarres

IV. Plaies du pied diabétique

Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse

1. Évaluation
2. Prise en charge
3. Mise en place d'une compression

I. Principes généraux

II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse

1. Évaluation 1/2
2. Prise en charge
3. Mise en place d'une compression

III. Escarres

IV. Plaies du pied diabétique



PLAIES CHRONIQUES

Prise en charge en ville

Évaluation des ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse

Diagnostic étiologique de l'ulcère

	Signes cliniques	Conduite à tenir	Mesure thérapeutique principale : indications à la compression
Artériopathie	Ulcères veineux <ul style="list-style-type: none"> • Douleur modérée, localisation en péri-malléolaire • Plaie superficielle de grande taille (voire circumférentielle) aux contours irréguliers et bords en pente douce, souvent exsudatif, à fond fibrineux (si variqueux), pente plus abrupte si post-phlébique • Peau péri-ulcéreuse : dermatite ocre, atrophie blanche, eczéma, hypodermes inflammatoires • Ulcère s'étendant rapidement, œdème distal fréquent 	$0,9 < \text{IPS}^* < 1,3$ Réaliser un écho-doppler veineux : mécanisme (reflux et/ou obstruction), localisation des reflux (veines superficielles et/ou profondes) et niveau anatomique	Compression à haut niveau de pression 30 à 40 mm Hg à la cheville Favoriser la compression multi-types Obtenir une bonne observance
	Ulcères mixtes à prédominance veineuse <ul style="list-style-type: none"> • Éléments à la fois des ulcères veineux et des ulcères artériels 	$0,7 < \text{IPS}^* \leq 0,9$ Réaliser un écho-doppler veineux et un écho-doppler artériel	Sous surveillance médicale spécialisée Compression réduite < 30mmHg en utilisant les bandes à étirement court Prise en charge de l'AOMI** Revascularisation si nécessaire
	Ulcères artériels <ul style="list-style-type: none"> • Dououreux, distaux (jambe : antérieur ou postérieur jusqu'au tendon d'Achille, pieds : bord du pied, talon et orteils) • Plaie profonde de petite taille, à l'emporte-pièce, aux bords abrupts et parfois nécrotiques (noir) ou fibrineux (jaune), fond pâle (atone) mettant à nu tendons, os et aponévroses, extension rapide en général • Peau péri-ulcéreuse froide, sèche, tendue et pâle (accentué à la surélévation du membre), pilosité diminuée • Pouls diminué ou absent (pédieux et/ou tibial postérieur) • Contexte particulier : diabète, tabac, HTA, obésité, dyslipidémie, âge 	$\text{IPS}^* \leq 0,7$ Réaliser un écho-doppler artériel + ou - avis médecin vasculaire (artériographie, angiIRM...)	Revascularisation Prise en charge de l'AOMI** Pas d'indication à la compression sans avis spécialisé (compression par bandes à étirement court possible sous surveillance)

Sources : HAS, Prise en charge de l'ulcère de jambe à prédominance veineuse hors pansement, juin 2006
 * Index de pression systolique ** Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

I. Principes généraux
II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse
1. Évaluation 2/2
2. Prise en charge
3. Mise en place d'une compression
III. Escarres
IV. Plaies du pied diabétique

Suivi en ville des plaies chroniques
ÉVALUATION DES ULCÈRES VEINEUX OU MIXTES À PRÉDOMINANCE VEINEUSE

***Mesure de l'Index de Pression Systolique (IPS) :**
rapport entre la pression systolique à la cheville et la pression systolique brachiale

- Patient en décubitus dorsal, au repos depuis plus de 5 minutes
- Repérage des pouls pédieux et tibiaux postérieurs
- Mesure des Pressions Artérielles Systoliques (PAS) des artères : humérales, pédieuses et tibiales postérieures, avec tensiomètre et doppler continu de poche (5 à 10 mHz)
- IPS = PAS cheville / PAS humérale
- Valeurs normales : 0,9 à 1,3 inclus ; un IPS inférieur à 0,90 signe l'existence d'une AOMI, un IPS supérieur à 1,3 des artères incompressibles (dans ce cas le diagnostic d'AOMI repose sur l'écho-doppler). La médiocalcose observée chez le patient âgé ou diabétique peut faire surestimer l'IPS et méconnaître une AOMI

L'IPS peut être mesuré à l'occasion de l'écho-doppler artériel et/ou veineux (si demande spécifique)

Sources : HAS, Prise en charge de l'ulcère de jambe à prédominance veineuse hors pansement, juin 2006

< page précédente 7 page suivante >



I. Principes généraux
II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse
1. Évaluation
2. Prise en charge 1/3
3. Mise en place d'une compression
III. Escarres
IV. Plaies du pied diabétique

PLAIES CHRONIQUES

Prise en charge en ville
Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse

I. Évaluation de la plaie

INSPECTION <ul style="list-style-type: none"> • Exsudat : importance et couleur (inspection des pansements et de la compression), macération autour de la plaie, ramollissement des bords et des alentours de la plaie • Aspect du lit de la plaie (noir, jaune, rouge) • Exposition péri-ulcéreuse • Peau péri-ulcéreuse démangeaisons et signes d'irritation • Signes d'infection 	Palpation <ul style="list-style-type: none"> • Contact osseux, exposition tendineuse • Décollement 	Toutes les 2 à 4 semaines <ul style="list-style-type: none"> • Mesure de la plaie (+/- calque) • Photos de la plaie
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

II. Réfection du pansement

Lavage de la plaie
Laver la jambe y compris l'ulcère, du genou aux extrémités des orteils + entre les orteils, au savon et à l'eau du robinet

Y a-t-il des signes d'infection ? Une augmentation de la douleur ? Une aggravation ou un arrêt de cicatrisation ?

NON : Choisir le pansement primaire selon :
 • L'importance de l'exsudat
 • L'aspect de la plaie, le lit, la couleur, l'aspect de la peau péri-lésionnelle
 Milieu humide recommandé
 Adapter le rythme des changements de pansement à l'aspect de la plaie, l'importance de l'exsudat et le type de pansement

OUI : **Alerte le médecin traitant**
 • Discuter d'un prélèvement bactériologique et d'un antibiogramme (après désinfection et rinçage de la plaie) +/- biologie sanguine
 • Discuter d'une antibiothérapie systémique si signes généraux
 • Adapter le traitement antalgique + rechercher les facteurs de retard de cicatrisation (AOMI...)
Antibiotiques locaux non recommandés

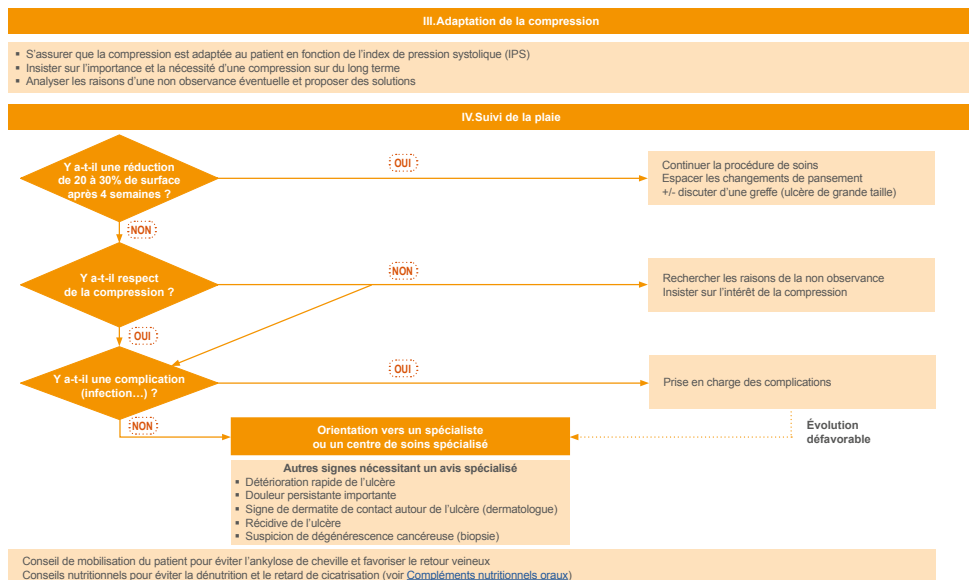
OUI : **Détersion des tissus nécrotiques et des dépôts fibrineux**
 Détersion mécanique indolore et sans saignement (anesthésie locale, adaptation antalgique) +/- complétée par pansements (alginate, hydrofibre) Si l'IPS < 0,9 → pas de détersion mécanique sans avis spécialisé
Attention prise en compte de la douleur

< page précédente 8 page suivante >



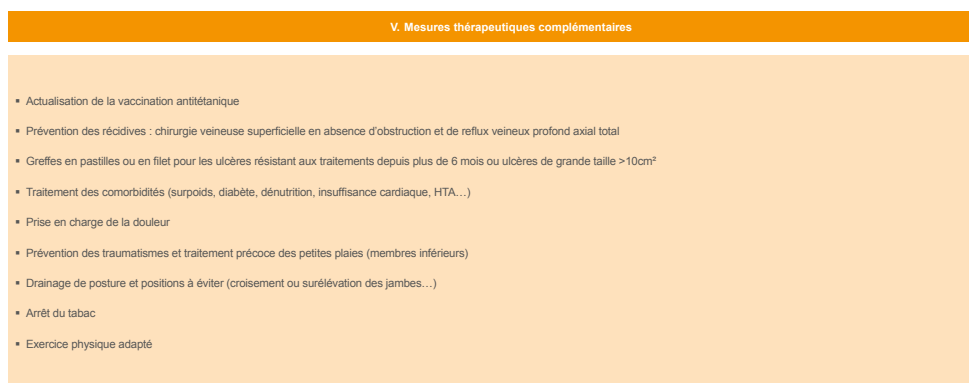
I.Principes généraux
II.Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse
1. Évaluation
2. Prise en charge 2/3
3. Mise en place d'une compression
III.Escarres
IV.Plaies du pied diabétique

Suivi en ville des plaies chroniques
 ULCÈRES VEINEUX OU MIXTES À PRÉDOMINANCE VEINEUSE



I.Principes généraux
II.Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse
1. Évaluation
2. Prise en charge 3/3
3. Mise en place d'une compression
III.Escarres
IV.Plaies du pied diabétique

Suivi en ville des plaies chroniques
 ULCÈRES VEINEUX OU MIXTES À PRÉDOMINANCE VEINEUSE



I. Principes généraux
II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse
1. Évaluation
2. Prise en charge
3. Mise en place d'une compression 1/2
III. Escarres
IV. Plaies du pied diabétique



PLAIES CHRONIQUES
Prise en charge en ville
Ulcères veineux - Mise en place d'une compression

Principes généraux
<ul style="list-style-type: none"> Conseiller la position allongée prolongée avant la mise en place de la compression (le matin pour les compressions retirées la nuit ou au moment du changement de pansement pour les compressions gardées 24 h/24) Appliquer un étirement constant qui assure un gradient de pression qui diminue de la cheville au genou Toute bande se pose à partir de la racine des orteils, recouvre le talon avec la cheville à 90° et s'arrête à deux centimètres en dessous du genou
Ulcères de grande taille : bandes (à étirement court ou à étirement long)
<ul style="list-style-type: none"> Choisir de façon préférentielle les bandes multi-types (disponibles en kit ou au moins deux bandes de compression de types associées entre elles) en première intention En cas d'utilisation d'une seule bande, choisir la longueur de la bande en fonction de la morphologie du segment de membre. Une bande de 10 cm x 4 m permet d'assurer un bandage efficace jusqu'au pli de flexion du genou dans la majorité des cas Mettre en place des matériaux de comblement (mousse, coton) si nécessaire (pansement épais, oedème rétro-malléolaire) Protéger la peau si nécessaire (fragilité cutanée, plaies, protection du pansement), par exemple avec un jersey tubulaire Poser les bandes selon les schémas ci-après ou les indications du fabricant Recommander des chaussures ayant une pointure adaptée (en général, une pointure au-dessus de la pointure habituelle) ou chaussures couvre-pansements CHUT et/ou chaussures à volume variable
Ulcères de petite taille et prévention des récurrences: bas, chaussettes, collants de classe 3 ou 4 (compression de 30 à 40 mmHg à la cheville)
<ul style="list-style-type: none"> Après le chaussage du pied et le recouvrement du talon et du dos du pied, dérouler progressivement la contention vers le haut de la jambe jusqu'à recouvrement complet du mollet en appliquant un étirement constant En cas d'étirement excessif générant un excès de tissu au niveau du creux poplité, ne pas replier la chaussette sur elle-même (recommencer la mise en place en réduisant l'étirement) Si la contention est difficile à mettre en place, il est possible de superposer deux bas. Par exemple, pour obtenir une compression classe 3, on peut enfiler un bas de classe 2 au dessus d'un de classe 1 Recommander l'utilisation de gants ou d'aide à l'enfilage

Sources :
Prise en charge de l'ulcère de jambe à prédominance veineuse hors pansement
HAS / Service des recommandations professionnelles – Service évaluation économique et santé publique / juin 2006
Bon usage des technologies de santé : la compression médicale dans les affections veineuses chroniques, HAS décembre 2011.

I. Principes généraux
II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse
1. Évaluation
2. Prise en charge
3. Mise en place d'une compression 2/2
III. Escarres
IV. Plaies du pied diabétique

Suivi en ville des plaies chroniques
ULCÈRES VEINEUX

Technique de bandages en spirale à extension longue		
1	Commencer le bandage à la base des orteils Réaliser une circulaire horizontale	
2	Réaliser une seconde circulaire	
3	Continuer le bandage en recouvrant de 50% la circulaire précédente Descendre jusqu'aux métatarses	
4	Continuer les circulaires en recouvrant le talon et les métatarses Adapter la tension pour obtenir la pression souhaitée en fonction de la notice du matériel utilisé Appliquer un étirement constant	
5	Positionner le talon au 1/3 moyen d'une largeur de bande pour assurer son maintien Réaliser une circulaire médiane au dessus et en dessous du talon et recouvrez le tendon d'Achille	
6	Recouvrir la jambe en réalisant des spirales, soit en circulaire, soit en oblique, soit en demi-oblique (le choix de la modalité est lié à l'habitude du professionnel)	
7	Continuer le bandage en spirale sur toute la longueur de la jambe, chaque circulaire doit être recouverte à 50 %	
8	Terminer le bandage 2 cm sous le pli de flexion du genou pour éviter de comprimer le nerf sciatique poplité externe Ne jamais superposer les derniers tours de spire en cas d'excès de longueur	

I. Principes généraux

II. Ulcères veineux
ou mixtes à prédo-
minance veineuse

III. Escarres

IV. Plaies du pied
diabétique

III. Escarres

1. Prévention
 2. Évaluation et prise en charge
- Zoom : dénutrition et compléments nutritionnels oraux

< page précédente 13 page suivante >

L'Assurance
Maladie



I. Principes généraux

II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse

III. Escarres

1. Prévention 1/3

2. Évaluation et prise en charge

Zoom : dénutrition et compléments nutritionnels oraux

IV. Plaies du pied diabétique



PLAIES CHRONIQUES
Prise en charge en ville
Prévention des escarres

Évaluation du risque d'escarre : échelle de BRADEN : les cotations de chaque item s'additionnent pour un score total

Perception sensitive = sensibilité	Humidité	Activité
1. Complètement limitée 2. Très limitée 3. Légèrement limitée 4. Non altérée	1. Constante 2. Très humide 3. Parfois humide 4. Rarement humide	1. Allité 2. En chaise 3. Marche occasionnelle 4. Marche fréquente
Mobilité	Nutrition	Friction-cisaillement
1. Complètement immobile 2. Très limitée 3. Légèrement limitée 4. Pas de limitation	1. Très pauvre 2. Probablement inadéquate 3. Adéquate 4. Excellente	1. Problème 2. Problème potentiel 3. Pas de problème apparent

Score total : 23 (Risque faible) | 18 (Risque modéré) | 14 (Risque élevé) | 9 (Risque très élevé) | 6 (Risque très élevé)

INDICATIONS

- Patients allités ou assis avec appuis prolongés ou patients présentant une diminution de la vascularisation, de la mobilité ou de la sensibilité
- Pratiqué sur les zones à risque : sacrum ou tischons le plus souvent
- Exécuté sur une peau propre à mains nues en utilisant les doigts à plat et la paume de la main
- À pratiquer à chaque changement de position 1 à 2 minutes par site.

CONTRE-INDICATIONS

- Zones présentant des lésions cutanées, lésions inflammatoires
- Erythème persistant à la pression (= escarre de stade 1-2) arrêter les effleurages qui risqueraient d'aggraver la lésion existante)



I. Principes généraux

II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse

III. Escarres

1. Prévention 2/3

2. Évaluation et prise en charge

Zoom : dénutrition et compléments nutritionnels oraux

IV. Plaies du pied diabétique

Suivi en ville des plaies chroniques
PRÉVENTION DES ESCARRES

L'utilisation des supports ne dispense ni des mesures de prévention, ni d'une surveillance de zones à risque
Le choix dépend de la mobilité du patient, de l'aide possible d'un proche, de la fréquence de passage d'un(e) infirmier(e) à domicile

Niveau de risque (1)	Supports (coussins d'assise pour fauteuils)
Patients à risque faible à modéré Sauf antécédents d'escarres ischiatique ou sacro-coccygienne ; paralysie du tronc et/ou des membres inférieurs ; spasticité ; trouble de la stabilité (frontal ou sagittal) ; asymétrie majeure ; amputation vasculaire	<ul style="list-style-type: none"> Gel viscoélastique ou viscofluide Mousse et gel viscoélastique ou viscofluide Air (autre qu'à cellules télescopiques ou pneumatiques individuellement déformables) Mousse monobloc
Patients à risque modéré à élevé Sans troubles de la stabilité	<ul style="list-style-type: none"> Structure en nid d'abeille
Patients à risque élevé à très élevé avec risques d'escarres ischiatiques Sans troubles de la stabilité	<ul style="list-style-type: none"> Air réglable statique, à cellules télescopiques ou pneumatiques individuellement déformables, mono compartiment (1) Air motorisé
Risque élevé à très élevé / patient ayant des risques d'escarres ischiatiques Avec troubles de la stabilité	<ul style="list-style-type: none"> Air réglable statique, à cellules télescopiques ou pneumatiques individuellement déformables, multi compartiment (1)
Niveau de risque (1)	Supports (matelas et surmatelas)
Patients à risque faible à modéré Patients allités moins de 15h par jour, pouvant se mouvoir seul sans troubles neurologiques importants, état général bon à moyen	<ul style="list-style-type: none"> Matelas en mousse type gaufrier (2) Surmatelas <ul style="list-style-type: none"> Fibre de silicone(1) Air (1) (autre qu'à cellules télescopiques ou pneumatiques individuellement déformables) Air à pression alternée(2) (5 – 10 cm épaisseur)
Patients à risque modéré à élevé Patients allités plus de 15h par jour, pouvant se mouvoir seul sans troubles neurologiques importants, état général bon à moyen	<ul style="list-style-type: none"> Matelas en mousse(1): <ul style="list-style-type: none"> Inserts amovibles Multistrates Viscoélastique Avec inclusion d'air Surmatelas <ul style="list-style-type: none"> Mousse viscoélastique (1) Air statique (+10cm épaisseur) (2) Pression alternée (+10cm épaisseur)(2)
Patients à risque élevé à très élevé Patients non levés en mauvais état général et/ou ayant une artériopathie et/ou ayant un trouble neurologique sévère récent	<ul style="list-style-type: none"> Matelas à air automatique (2) Pression constante et/ou alternée de + de 15 cm d'air Surmatelas <ul style="list-style-type: none"> Air réglable statique, à cellules télescopiques ou pneumatiques individuellement déformables (1) Air automatique, à pression constante ou alternée ou mixte (+10 cm d'air) (2)

(1) Selon échelles de risque et jugement clinique

(1) Non motorisés (2) Motorisés

Sources ANAES, Prévention et traitement des escarres de l'adulte et du sujet âgé, 2001 Perse 2012, Recommandations pour la prise en charge des patients à risque et/ou porteur d'escarres par consensus formalisé d'experts HAS commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (avis de la commission du 22/12/2009)



I. Principes généraux
II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse
III. Escarres
1. Prévention 3/3
2. Évaluation et prise en charge
Zoom : dénutrition et compléments nutritionnels oraux
IV. Plaies du pied diabétique

Suivi en ville des plaies chroniques
PRÉVENTION DES ESCARRES

CHANGEMENT DE POSITION - Patient à risque ou porteur d'escarre : choisir les positions correctes

Pratiquer une surveillance et un effleurage des points d'appui à chaque changement de position

<p>La position allongée : décubitus semi-latéral oblique</p>	<ul style="list-style-type: none"> Alterner le décubitus semi-latéral droit et gauche Changement de position à intervalle régulier (4 heures) Pas de décubitus latéral strict (risque d'escarre du tronchanter) Attention aux genoux, malléoles et bords des pieds
<p>La position assise au lit</p>	<ul style="list-style-type: none"> L'angle du dossier du lit doit être de 30°C Éviter l'appui au niveau des talons avec du matériel adapté
<p>La position assise au fauteuil</p>	<ul style="list-style-type: none"> Les pieds ne doivent être ni trop hauts, ni trop bas Les cuisses doivent poser à plat sur le fauteuil Choix du fauteuil + hauteur des calles pieds/fauteuil roulant) doivent être réglés Le dos doit être appuyé sur le dossier Les accoudoirs doivent être à la bonne hauteur <p>Utiliser les coussins de siège si le patient reste longtemps au fauteuil</p>
<p>Recommandations complémentaires</p> <ul style="list-style-type: none"> Éviter les plis des draps, les miettes de pain ou la présence de tout objet qui risqueraient de créer des lésions cutanées Les draps ne doivent pas ou plus être trop tendus afin de limiter « l'effet hamac », ce qui empêcherait une bonne pénétration du corps dans le support Limiter le nombre d'épaisseurs (carrés absorbants, aïsele) 	

I. Principes généraux
II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse
III. Escarres
1. Prévention
2. Évaluation et prise en charge 1/4
Zoom : dénutrition et compléments nutritionnels oraux
IV. Plaies du pied diabétique

PLAIES CHRONIQUES

Prise en charge en ville
Évaluation et prise en charge des escarres

Décharge totale + changements de position toutes les 4 heures
Surveiller les autres points d'appui


<p>Stade 0 - Stade 1</p> <p>ROUGEUR : Erythème ne blanchissant pas à la pression sur peau intacte, chaleur et/ou œdème et/ou induration plus ou moins importante (chez les personnes à peau pigmentée : la peau peut être bleue ou violacée persistante)</p> <p>Stade 0 (OUI) / Stade 1 (NON)</p> <p>Réversibilité en moins de 24h</p> <p>Supprimer la pression (cf. Prévention des escarres)</p>	<p>Stade 2</p> <p>DESEPIDERMISATION : Atteinte cutanée intéressant l'épiderme et/ou le derme</p> <p>Ulcération superficielle/abrasion / Phlyctène sérieuse ou hémétique</p> <p>Ouverture si hémétique</p> <p>Lavage de la plaie</p> <p>Hydrocolloïde mince</p> <p>Guérison ?</p> <p>Réévaluer le risque et reprendre la phase de prévention (cf. Prévention des escarres)</p>	<p>Stade 3 - Stade 4</p> <p>NECROSE ou ULCÉRATION PROFONDE</p> <p>Stade 3 : atteinte ne dépassant pas le fascia des muscles sous jacents Stade 4 : atteinte extensive atteignant le muscle, l'os ou les structures sous jacentes)</p> <p>Plaquette de nécrose (noire)</p> <p>NON : sèche / OUI : humide</p> <p>Ramolissement</p> <p>Lavage de la plaie</p> <p>Détersion mécanique sauf si AOMI* si lésion du talon, mesurer l'IPS** avant toute détersion mécanique à la recherche d'une AOMI</p> <p>Choix du pansement</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

+ Prise en charge générale : douleur et nutrition

*AOMI : arthropathie oostérite des membres inférieurs
**IPS : Indice de Pression Systolique

Suivi en ville des plaies chroniques ÉVALUATION ET PRISE EN CHARGE DES ESCARRES	
I. Principes généraux	
II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse	<p>Évaluation et suivi de la plaie</p> <p>1/ Couleur du lit de la plaie / aspect des tissus exprimé en % de la superficie (noir : nécrose / jaune : fibrine / rouge : bourgeonnement) 2/ Exsudat (minime, moyen, abondant ou très abondant) mesuré à travers les souillures des pansements 3/ Odeur : malodorant ? 4/ Taille mesurée à l'aide d'un centimètre jetable, en traçant 2 axes perpendiculaires l'un à l'autre 5/ Profondeur et décollements appréciés à la pince ou au stylet, instrument à pointe « mousse » → contacts osseux ? exposition tendineuse ? 6/ Aspect de la peau péri-lésionnelle : saine, érythémateuse, inflammatoire, macérée, œdémateuse et eczéma de contact</p>
III. Escarres	<p>Lavage de la plaie</p> <p>À FAIRE</p> <ul style="list-style-type: none"> Lavage au savon + eau du robinet en commençant par la périphérie et en finissant au centre de l'escarre : douche de l'escarre autorisée Irrigation utile pour nettoyer l'escarre cavitaire Bien sécher la peau péri-lésionnelle <p>À NE PAS FAIRE</p> <ul style="list-style-type: none"> Ne pas utiliser d'antiseptique Ne pas sécher la plaie
1. Prévention 2. Évaluation et prise en charge 2/4 Zoom : dénutrition et compléments nutritionnels oraux	<p>Traitement local selon l'aspect de la plaie et rythme de réfection du pansement</p> <p>PHLYCTÈNE SÈREUX OU HÉMATIQUE</p> <ul style="list-style-type: none"> Réaliser une brèche avec un bistouri pour évacuer le contenu de la phlyctène afin de lever la pression phlyctène séreuse : conserver le toit de la phlyctène (la peau étant un pansement naturel) 48h avant de l'enlever phlyctène hématique : exciser le toit de la phlyctène et laver (risque infectieux ++) puis recouvrir d'un pansement hydrocolloïde mince/hydrocellulaire/ interface <p>NECROSE (noire)</p> <ul style="list-style-type: none"> Noire et sèche → ramollir/hydrater détersion par pansements hydrogel Noire et humide → +/- détersion mécanique (attention aux lésions du talon) / alginate, hydrofibre <p>FIBRINE (jaune) → détersion mécanique/absorber les exsudats → pansements alginate/ hydrofibre</p> <p>BOURGEONNEMENT → favoriser la cicatrisation+espacer les pansements → pansements hydrocellulaire / interface/comprime vaselinée</p> <p>HYPERBOURGEONNEMENT → crème dermocorticoïde classe II (sur prescription médicale)</p> <p>EPIDERMISATION → protéger + espacer les pansements → hydrocolloïde/ interface</p> <p>→ Rythme de réfection du pansement selon l'état de la plaie ; peut être quotidien si signes d'infections ou de nécroses, ou plaies exsudatives ou très fibrineuses. Fiche de bon usage des pansements de la HAS 2009</p>
IV. Plaies du pied diabétique	
 Actualisation de la vaccination antitétanique	
<p>< page précédente 18 page suivante ></p>	
 	

Suivi en ville des plaies chroniques ÉVALUATION ET PRISE EN CHARGE DES ESCARRES	
I. Principes généraux	
II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse	<p>Détersion mécanique = éliminer mécaniquement les tissus nécrotiques et/ou fibrineux</p> <p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> Plaie du talon non explorée sans IPS* Escarre du talon en l'absence de revascularisation si IPS < 0,7 Risque de saignements (anticoagulant) Présence de tissus à risque (tendons, os, prothèses) → avis médical ou chirurgical <p>Recommandations</p> <ul style="list-style-type: none"> Prémédication avec un antalgique (si besoin sur prescription médicale) +/- anesthésie locale Gants à usage unique (non stériles) + pas de nécessité de set à pansement stérile Lavage (eau et savon) Après avoir si possible ramolli l'escarre avec l'hydrogel si nécrose noire et sèche (sacrum et talon si IPS>0,7)
III. Escarres	
1. Prévention	
2. Évaluation et prise en charge 3/4	
Zoom : dénutrition et compléments nutritionnels oraux	
IV. Plaies du pied diabétique	
	<p>Plaie infectée</p> <p>La colonisation bactérienne est constante dans les plaies chroniques, utile à la cicatrisation et contrôlée par lavage et détersion mécanique</p> <p>Le diagnostic d'infection est clinique : fièvre, signes inflammatoires locaux (rougeur, sensibilité ou gonflement des bords de la plaie) ou cellulite, odeur nauséabonde, douleur, retard de cicatrisation ou dégradation de la plaie et signes biologiques d'infection</p> <p>Des cultures sont à réaliser uniquement en cas de signes cliniques d'infection du liquide obtenu par aspiration ou biopsie du bord de l'ulcère ou par hémoculture. L'infection est affirmée au-delà de 10⁵ germes/ml ou gramme de tissu et après lavage de la plaie avec un antiseptique et rinçage au sérum physiologique</p> <p>Pas d'intérêt thérapeutique démontré des antiseptiques ou des antibiotiques locaux</p> <ul style="list-style-type: none"> Détersion chirurgicale si nécessaire Antibiothérapie par voie générale probabiliste +/- adaptée sur les résultats d'un antibiogramme Renouvellement des pansements plus fréquent, non occlusif si possible <p>Prise en charge de la douleur</p> <ul style="list-style-type: none"> Spontanée ou non, brutale et inattendue, limitée aux soins, aux changements de position ou aux mobilisations ou présente en continu Non corrélée à la taille de la plaie → Évaluation régulière à l'aide d'une échelle visuelle analogique et adaptation thérapeutique si nécessaire <p>Prise en charge nutritionnelle</p> <p>Indications</p> <ul style="list-style-type: none"> Perte de poids ≥ 5% en 1 mois ou ≥ 10% en 6 mois IMC ≤ 21 si sujet ≥ 70 ans IMC < 18 si sujet < 70 ans Biologie : albumine < 35g/l et préalbumine < 220 mg/l (à interpréter en fonction de l'hydratation et de l'inflammation) → Dans le traitement des escarres, le traitement de la dénutrition est une nécessité pour permettre la cicatrisation. (cf. Aide à la prescription des CNO) <p>Indications de la chirurgie</p> <ul style="list-style-type: none"> Détersion des grandes plaies ou plaies complexes +/- thérapie par pression négative (TPN) réalisable en hospitalisation / HAD Traitement de l'infection = abcès, ostéite... Recouvrement par lambeaux Escarre chez les patients jeunes → souvent chirurgicale (para et tétraplégique, SEP) Escarre chez les personnes âgées rarement chirurgicale
* IPS : Index de Pression Systolique	
Le recours à la photographie permet de tracer et de suivre l'évolution de la plaie et de la cicatrisation	
< page précédente 19 page suivante >	
	

Suivi en ville des plaies chroniques ÉVALUATION ET PRISE EN CHARGE DES ESCARRES																			
I. Principes généraux	Décharge de la plaie																		
Le choix dépend de la mobilité du patient, de l'aide possible d'un proche, de la fréquence de passage d'un(e) infirmier(e) à domicile																			
II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse																			
III. Escarres																			
1. Prévention																			
2. Évaluation et prise en charge 4/4																			
Zoom : dénutrition et compléments nutritionnels oraux																			
IV. Plaies du pied diabétique																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Catégorie d'indications</th> <th>Supports (matelas et surmatelas)</th> <th>Systèmes et/ou interventions associés</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> Une ou plusieurs escarres de stade 1 et/ou 2 hors zone d'appui, ou avec possibilité d'exclusion d'appui, patient levé ou non dans la journée OU Une escarre de stade 3 ou 4 hors zone d'appui avec possibilité d'exclusion d'appui </td> <td> <p>Matelas</p> <ul style="list-style-type: none"> En forme de gaufrier⁽¹⁾ À inserts amovibles de densité et/ou hauteur variables⁽¹⁾ Multistrates En mousse viscoélastique⁽¹⁾ Avec inclusion à air⁽¹⁾ Air automatique à pression constante et/ou alternée de plus de 15 cm d'air⁽²⁾ <p>Surmatelas</p> <ul style="list-style-type: none"> En fibre enduite de silicone⁽¹⁾ Air réglable statique, à cellules télescopiques ou pneumatiques individuellement déformables⁽¹⁾ Air autre qu'à cellules télescopiques ou pneumatiques individuellement déformables⁽¹⁾ En mousse viscoélastique⁽¹⁾ Air à pression alternée de 5 à 10 cm d'épaisseur⁽²⁾ Air statique de plus de 10 cm d'épaisseur⁽²⁾ A pression alternée de plus de 10 cm d'épaisseur⁽²⁾ Air automatique, à pression constante ou alternée ou mixte de plus de 10 cm d'air⁽²⁾ </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Systèmes de décharges localisés </td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> Une escarre de stade 1 ou 2 en zone d'appui, patient levé ou non dans la journée </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Surmatelas à air réglable statique, à cellules télescopiques ou pneumatiques individuellement déformables⁽¹⁾ </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Systèmes de positionnement Intervention d'auxiliaires médicaux 3 fois / jour </td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> Plusieurs escarres de stade 1 et/ou 2 en zone d'appui et patient capable de se mobiliser seul </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Surmatelas à air automatique, à pression constante ou alternée ou mixte de plus de 10 cm d'air⁽²⁾ </td> <td></td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> Plusieurs escarres de stade 1 et/ou 2 en zone d'appui et patient incapable de se mobiliser seul </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Surmatelas à air automatique, à pression constante ou alternée ou mixte de plus de 10 cm d'air⁽²⁾ </td> <td></td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> Plusieurs escarres de stade 1 et/ou 2 en zone d'appui, patient incapable de se mobiliser seul et mauvais état général ou en fin de vie Plusieurs escarres de stade 3 et/ou 4 hors zone d'appui, ou avec possibilité d'exclusion d'appui Toute escarre de stade 3 et/ou 4 en zone d'appui Toute escarre de stade 3 et/ou 4 en fin de vie Chirurgie d'escarre pendant les 3 mois qui suivent l'intervention, avant retour en situation de prévention. </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Matelas à air automatique à pression constante et/ou alternée de plus de 15 cm d'air⁽²⁾ </td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Catégorie d'indications	Supports (matelas et surmatelas)	Systèmes et/ou interventions associés	<ul style="list-style-type: none"> Une ou plusieurs escarres de stade 1 et/ou 2 hors zone d'appui, ou avec possibilité d'exclusion d'appui, patient levé ou non dans la journée OU Une escarre de stade 3 ou 4 hors zone d'appui avec possibilité d'exclusion d'appui 	<p>Matelas</p> <ul style="list-style-type: none"> En forme de gaufrier⁽¹⁾ À inserts amovibles de densité et/ou hauteur variables⁽¹⁾ Multistrates En mousse viscoélastique⁽¹⁾ Avec inclusion à air⁽¹⁾ Air automatique à pression constante et/ou alternée de plus de 15 cm d'air⁽²⁾ <p>Surmatelas</p> <ul style="list-style-type: none"> En fibre enduite de silicone⁽¹⁾ Air réglable statique, à cellules télescopiques ou pneumatiques individuellement déformables⁽¹⁾ Air autre qu'à cellules télescopiques ou pneumatiques individuellement déformables⁽¹⁾ En mousse viscoélastique⁽¹⁾ Air à pression alternée de 5 à 10 cm d'épaisseur⁽²⁾ Air statique de plus de 10 cm d'épaisseur⁽²⁾ A pression alternée de plus de 10 cm d'épaisseur⁽²⁾ Air automatique, à pression constante ou alternée ou mixte de plus de 10 cm d'air⁽²⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Systèmes de décharges localisés 	<ul style="list-style-type: none"> Une escarre de stade 1 ou 2 en zone d'appui, patient levé ou non dans la journée 	<ul style="list-style-type: none"> Surmatelas à air réglable statique, à cellules télescopiques ou pneumatiques individuellement déformables⁽¹⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Systèmes de positionnement Intervention d'auxiliaires médicaux 3 fois / jour 	<ul style="list-style-type: none"> Plusieurs escarres de stade 1 et/ou 2 en zone d'appui et patient capable de se mobiliser seul 	<ul style="list-style-type: none"> Surmatelas à air automatique, à pression constante ou alternée ou mixte de plus de 10 cm d'air⁽²⁾ 		<ul style="list-style-type: none"> Plusieurs escarres de stade 1 et/ou 2 en zone d'appui et patient incapable de se mobiliser seul 	<ul style="list-style-type: none"> Surmatelas à air automatique, à pression constante ou alternée ou mixte de plus de 10 cm d'air⁽²⁾ 		<ul style="list-style-type: none"> Plusieurs escarres de stade 1 et/ou 2 en zone d'appui, patient incapable de se mobiliser seul et mauvais état général ou en fin de vie Plusieurs escarres de stade 3 et/ou 4 hors zone d'appui, ou avec possibilité d'exclusion d'appui Toute escarre de stade 3 et/ou 4 en zone d'appui Toute escarre de stade 3 et/ou 4 en fin de vie Chirurgie d'escarre pendant les 3 mois qui suivent l'intervention, avant retour en situation de prévention. 	<ul style="list-style-type: none"> Matelas à air automatique à pression constante et/ou alternée de plus de 15 cm d'air⁽²⁾ 	
Catégorie d'indications	Supports (matelas et surmatelas)	Systèmes et/ou interventions associés																	
<ul style="list-style-type: none"> Une ou plusieurs escarres de stade 1 et/ou 2 hors zone d'appui, ou avec possibilité d'exclusion d'appui, patient levé ou non dans la journée OU Une escarre de stade 3 ou 4 hors zone d'appui avec possibilité d'exclusion d'appui 	<p>Matelas</p> <ul style="list-style-type: none"> En forme de gaufrier⁽¹⁾ À inserts amovibles de densité et/ou hauteur variables⁽¹⁾ Multistrates En mousse viscoélastique⁽¹⁾ Avec inclusion à air⁽¹⁾ Air automatique à pression constante et/ou alternée de plus de 15 cm d'air⁽²⁾ <p>Surmatelas</p> <ul style="list-style-type: none"> En fibre enduite de silicone⁽¹⁾ Air réglable statique, à cellules télescopiques ou pneumatiques individuellement déformables⁽¹⁾ Air autre qu'à cellules télescopiques ou pneumatiques individuellement déformables⁽¹⁾ En mousse viscoélastique⁽¹⁾ Air à pression alternée de 5 à 10 cm d'épaisseur⁽²⁾ Air statique de plus de 10 cm d'épaisseur⁽²⁾ A pression alternée de plus de 10 cm d'épaisseur⁽²⁾ Air automatique, à pression constante ou alternée ou mixte de plus de 10 cm d'air⁽²⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Systèmes de décharges localisés 																	
<ul style="list-style-type: none"> Une escarre de stade 1 ou 2 en zone d'appui, patient levé ou non dans la journée 	<ul style="list-style-type: none"> Surmatelas à air réglable statique, à cellules télescopiques ou pneumatiques individuellement déformables⁽¹⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Systèmes de positionnement Intervention d'auxiliaires médicaux 3 fois / jour 																	
<ul style="list-style-type: none"> Plusieurs escarres de stade 1 et/ou 2 en zone d'appui et patient capable de se mobiliser seul 	<ul style="list-style-type: none"> Surmatelas à air automatique, à pression constante ou alternée ou mixte de plus de 10 cm d'air⁽²⁾ 																		
<ul style="list-style-type: none"> Plusieurs escarres de stade 1 et/ou 2 en zone d'appui et patient incapable de se mobiliser seul 	<ul style="list-style-type: none"> Surmatelas à air automatique, à pression constante ou alternée ou mixte de plus de 10 cm d'air⁽²⁾ 																		
<ul style="list-style-type: none"> Plusieurs escarres de stade 1 et/ou 2 en zone d'appui, patient incapable de se mobiliser seul et mauvais état général ou en fin de vie Plusieurs escarres de stade 3 et/ou 4 hors zone d'appui, ou avec possibilité d'exclusion d'appui Toute escarre de stade 3 et/ou 4 en zone d'appui Toute escarre de stade 3 et/ou 4 en fin de vie Chirurgie d'escarre pendant les 3 mois qui suivent l'intervention, avant retour en situation de prévention. 	<ul style="list-style-type: none"> Matelas à air automatique à pression constante et/ou alternée de plus de 15 cm d'air⁽²⁾ 																		
<small>⁽¹⁾Non motorisés ⁽²⁾Motorisés</small>																			
<small>Sources ANAES, Prévention et traitement des escarres de l'adulte et du sujet âgé, 2001. Prens 2012. Recommandations pour la prise en charge des patients à risque et/ou porteur d'escarres par consensus formalisé d'experts HAS commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (avis de la commission du 22/12/2009)</small>																			
< page précédente 20 page suivante >																			
																			

I. Principes généraux

II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse

III. Escarres

1. Prévention

2. Évaluation et prise en charge

Zoom : dénutrition et compléments nutritionnels oraux 1/2

IV. Plaies du pied diabétique



DÉNUTRITION CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE (> 70 ANS) et aide à la prescription des Compléments Nutritionnels Oraux (CNO)

Évaluer le statut nutritionnel

Peser régulièrement le patient, au minimum 1 fois par an ou à chaque consultation en présence d'une situation à risque.

Une personne est dénutrie si :

- perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois ;
- ou IMC ≤ 21 ;

- ou MNA $\leq 17/30$;
- ou albuminémie < 35 g/L*.



Repérer les situations à risque de dénutrition :

→ Situations à risque de dénutrition plus spécifiques à la personne âgée (> 70 ans) :

Situations psychosocio-environnementales (deuil, isolement...), toute affection aiguë ou décompensation d'une pathologie chronique, traitement médicamenteux au long cours, troubles bucco-dentaires, régimes restrictifs, syndromes démentiels et autres troubles neurologiques, état dépressif, troubles de la déglutition, dépendance pour les actes de la vie quotidienne et troubles psychiatriques.

Estimer les apports alimentaires spontanés

→ Questionner simplement la personne âgée ou l'aidant. Repérer un apport alimentaire *diminué* (supérieur à la moitié de l'apport habituel) ou *fortement diminué* (inférieur à la moitié de l'apport habituel).

→ Situations à risque de dénutrition sans lien avec l'âge :

Cancers, défaillances d'organe chroniques et sévères, pathologies à l'origine de maldigestion et/ou de malabsorption, alcoolisme chronique, pathologies infectieuses et/ou inflammatoires chroniques, etc.

PRENDRE EN CHARGE la personne âgée dénutrie

Délivrer des conseils nutritionnels

→ Plusieurs mesures sont recommandées pour augmenter les apports alimentaires :

- Respecter les règles du Programme National Nutrition Santé (PNNS) pour les personnes âgées :
- viandes, poissons ou œufs : 2 fois par jour ;
- lait et produits laitiers : 3 à 4 par jour ;
- pain, autres aliments céréaliers, pommes de terre ou légumes secs : à chaque repas ;
- fruits et légumes : au moins 5 portions par jour.
- eau (ou autres boissons : jus de fruits, tisanes, etc.) : à 1 à 1,5 litre par jour sans attendre la sensation de soif.
- Augmenter la fréquence des prises alimentaires dans la journée.
- Éviter une période de jeûne nocturne trop longue (> 12 h).
- Privilégier des produits riches en énergie et/ou en protéines et adaptés aux goûts du patient.
- Organiser une aide au repas (technique et/ou humaine) et favoriser un environnement agréable.

Enrichir l'alimentation

→ L'alimentation enrichie a pour objectif d'augmenter l'apport énergétique et protéique d'une ration sans en augmenter le volume.

Elle consiste à enrichir l'alimentation traditionnelle avec différents produits, tels que : de la poudre de lait entier ou du lait concentré entier (3 cuillères à soupe = ~8 g de protéines), du fromage râpé (20 g = ~5 g de protéines), des œufs (1 jaune = ~3 g de protéines), de la crème fraîche épaisse (1 cuillère à soupe = ~80 calories), du beurre fondu ou de l'huile (1 cuillère à soupe = ~75-90 calories), ou des poudres de protéines industrielles (1 cuillère à soupe = ~5 g de protéines).



Réévaluation à 15 jours si apports diminués et à 1 semaine si apports fortement diminués (mesure du poids, statut nutritionnel, évolution des pathologies sous jacentes, estimation des apports alimentaires spontanés, albuminémie sauf si initialement normale et au plus une fois par mois) et si échec : CNO.

*Interpréter le dosage de l'albuminémie en tenant compte de l'état inflammatoire du malade, évalué avec le dosage de la protéine C-réactive.
CNO : Complément Nutritionnel Oral. IMC : Indice de Masse Corporelle. MNA : Mini Nutritional Assessment.

< page précédente 21 page suivante >



I. Principes généraux

II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse

III. Escarres

1. Prévention

2. Évaluation et prise en charge

Zoom : dénutrition et compléments nutritionnels oraux 2/2

IV. Plaies du pied diabétique

DÉNUTRITION CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE (> 70 ANS) et aide à la prescription des CNO

Envisager une Complémentation Nutritionnelle Orale (CNO)

La CNO est envisagée en cas d'échec des mesures ci-dessus ou bien d'emblée chez les personnes âgées présentant une dénutrition sévère*.

PRESCRIPTION des CNO

Les Compléments Nutritionnels Oraux (CNO) sont des Aliments Destinés à des Fins Médicales Spéciales (ADDAMS). Leur prescription entre dans la catégorie des dispositifs médicaux.

Les CNO sont des mélanges nutritifs complets administrables par voie orale, hyperprotéiques et/ou hyperprotéiques, de goûts et de textures variés auxquels il peut être nécessaire de recourir dans le cadre de la stratégie nutritionnelle de la personne âgée dénutrie[1].

Prescrire les CNO en complément de l'alimentation et de façon transitoire, dans la plupart des cas

La HAS recommande de prescrire des CNO permettant d'atteindre un apport alimentaire supplémentaire de :

- 400 kcal/j ;
- et/ou 30 g/j de protéines.

Cela nécessite le plus souvent 2 unités par jour.

Favoriser l'observance

- Adapter les saveurs des CNO aux goûts du malade (salé, sucré, lacté ou non), varier les arômes et les textures.
- Adapter les CNO aux handicaps éventuels (troubles de déglutition, difficulté de préhension des objets, etc.).
- Présenter au patient les CNO comme un traitement de la dénutrition, insister sur les bénéfices attendus et sur le fait que leur prise est transitoire.
- Conseiller les patients :
 - les Compléments Nutritionnels Oraux doivent être pris en dehors des repas (collations) et non à la place des repas ;
 - servir les CNO à la bonne température pour faciliter l'acceptation : les produits sucrés sont plus souvent appréciés s'ils sont servis frais. Pour les CNO à servir chauds, il est souvent possible de les réchauffer au bain-marie ou au four à micro-ondes ;
 - une fois ouvert, le complément peut être conservé 2 heures à température ambiante et jusqu'à 24 heures au réfrigérateur.

EN PRATIQUE, une prescription en 2 temps

Prescription initiale 1 mois maximum :

"CNO pour adultes : mélange hyperprotéique et hyperénergétique pour un apport de 400 kcal/j et 30g/j de protéines ; 2 unités/j pendant 4 semaines (qsp)."



Réévaluer l'observance après 1 à 2 semaines de traitement.



Prescriptions ultérieures, 3 mois maximum après réévaluation :

- réévaluer l'efficacité et la tolérance des CNO prescrits tous les mois ;
- s'assurer régulièrement que les CNO sont bien consommés ;
- affiner et réajuster les prescriptions diététiques initiales.



Les CNO ne sont pas indiqués ni pris en charge dans le cadre d'un régime amaigrissant, ni dans le cadre d'une alimentation hyperprotéinée du sportif.

*La dénutrition sévère se définit par une perte de poids de 10% en 1 mois ou 15% en 6 mois ou un IMC < 18 ou une albuminémie < 30 g/L.

[1] Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la Commission d'évaluation des Produits et Prestations. Produits pour nutrition à domicile et prestations associées. 27 septembre 2008.

[2] Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandations professionnelles. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. Recommandations. Avril 2007.

→ Retrouvez ce mémo sur www.has-sante.fr > médecins > exercer au quotidien.

→ À consulter : « PNNS. Livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé », et pour vos patients : « PNNS. Le guide nutrition pour les aînés des personnes âgées. La santé en mangeant et en bougeant ».

< page précédente 22 page suivante >



I. Principes généraux	<h1 style="font-size: 4em; margin: 0;">IV. Plaies du pied diabétique</h1> <p style="font-size: 1.5em; margin: 0;">1. Traitement 2. Prévention des récurrences a. Dépistage de la neuropathie sensitive b. Gradation du risque podologique c. Prise en charge</p>
II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse	
III. Escarres	
IV. Plaies du pied diabétique	

< page précédente 23 page suivante >



I. Principes généraux	 PLAIES CHRONIQUES Prise en charge en ville Plaies du pied diabétique après hospitalisation	
II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse	PRÉALABLE À LA PRISE EN CHARGE dépistage et traitement de l'AOMI* <small>La prise en charge par une équipe multidisciplinaire** lors de l'hospitalisation est recommandée compte tenu de la complexité de la situation clinique avec évaluation de l'artériopathie</small>	
III. Escarres	DÉCHARGE Dès le début de la plaie et jusqu'à cicatrisation complète Conditions essentielles de la cicatrisation <ul style="list-style-type: none"> • Limiter la marche au strict minimum en évitant les escaliers • Porter les chaussures de décharge spécifique CHUT même à l'intérieur et même pour quelques mètres (chaussure thérapeutique à usage temporaire/venue à l'unité) → Si plaie plantaire ou pulpaire des orteils : CHUT à décharge de l'avant-pied (photo 1) → Si plaie du talon : CHUT à décharge du talon (photo 2) → Si plaie dorsale des orteils : CHUT pour augmentation du volume de l'avant-pied (photo 3) <small>Toutes les chaussures de décharge sont remboursées 30,49 € (tarif en vigueur octobre 2014)</small>	ÉVALUATION ET SUIVI DE LA PLAIE 1/ Couleur du lit de la plaie / aspect des tissus exprimé en % de la superficie (noir : nécrose/ jaune : fibrine / rouge : bourgeonnement) 2/ Exsudat (minime, moyen, abondant ou très abondant) mesuré à travers les souillures des pansements. 3/ Odeur : malodorant ? 4/ Taille mesurée à l'aide d'un centimètre jetable, en traçant 2 axes perpendiculaires l'un à l'autre 5/ Profondeur et décollements appréciés à la pince ou au stylet, instrument à pointe « mousse » → contacts osseux ? 6/ Aspect de la peau péri-lésionnelle : saine, érythémateuse, inflammatoire, macérée, codémateuse et eczéma de contact
IV. Plaies du pied diabétique	TRAITEMENT LOCAL 1/ Lavage de la plaie 2/ La déterision mécanique est déconseillée en cas d'absence des pouls périphériques et/ou un IPS*** < à 0,7 (Évaluer le statut vasculaire avant toute déterision) 3/ Après déterision, pansement gras ou interface pour favoriser le bourgeonnement. Les pansements occlusifs sont à éviter si plaies ischémiques et/ou infectées	
> 1. Traitement	DÉPISTAGE ET TRAITEMENT DE L'INFECTION Toute plaie infectée est une urgence médicale 1/ Toute aggravation locale ou loco-régionale ou présence de signes généraux doit donner lieu à une consultation spécialisée en urgence. 2/ Le diagnostic de l'infection est clinique : les signes d'alerte qu'il faut surveiller et signaler sont l'apparition : <ul style="list-style-type: none"> - d'une fièvre - d'une douleur ou d'une recrudescence de la douleur au niveau de la plaie - d'une odeur désagréable - d'une rougeur - d'un écoulement purulent 3/ Les prélèvements bactériologiques sont réalisés uniquement pour guider le traitement antibiotique probabiliste initial (amoxicilline + acide clavulanique ou clindamycine ou céfalexine) à mettre en place en dehors de la possibilité d'un recours rapide au centre de référence.	
2. Prévention des récurrences	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> </div> <p style="font-size: 0.8em; margin-top: 5px;"> <small>*AOMI : artériopathie obstruée des membres inférieurs **l'évaluation l'équipe multidisciplinaire doit être consultée par des médecins spécialistes en endocrinologie-diabétologie, médecine interne, médecine infectieuse, dermatologie, rééducation fonctionnelle, angiologie et en chirurgie (général, orthopédique, vasculaire), ainsi que des spécialistes en imagerie (radiologue, médecins nucléaires) et du personnel paramédical (infirmiers, diététiciens, kinésithérapeutes, podologues-pédicures, podio-orthésistes, ergothérapeutes...) ***IPS : Index de Pression Systolique</small> </p>	

< page précédente 24 page suivante >



I. Principes généraux
II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse
III. Escarres
IV. Plaies du pied diabétique
1. Traitement
2. Prévention des récurrences
a. Dépistage de la neuropathie sensitive
b. Gradation du risque podologique
c. Prise en charge



DÉPISTAGE ET PRISE EN CHARGE PRÉVENTIVE DES COMPLICATIONS PODOLOGIQUES chez le patient diabétique

La neuropathie sensitive est un marqueur-clé du risque d'ulcération du pied chez le patient diabétique. Son diagnostic s'effectue par un test de sensibilité au monofilament à la plante de chacun des pieds.

Le test au monofilament de 10 g⁽¹⁾

Sur la main

1 Poser le monofilament sur les mains du patient et exercer une pression afin qu'il sache ce qu'il doit ressentir.

Sur le pied

Durée : 1 mn par pied

2 Appliquer le monofilament perpendiculairement à la surface de la peau.

3 Exercer une pression continue (1 seconde) avec une force suffisante pour faire bomber le monofilament.

4 Effectuer le test sur 3 sites par pied : têtes des 1^{er} et 5^e métatarsiens, et pulpe du pouce (ou en périphérie en cas de lésion).

Demander au patient s'il sent l'application et de quel côté (pied D/G). Le patient ne doit pas regarder ce que fait l'examineur.

Répéter le test 3 fois sur chaque site, dont une fois factice.



⁽¹⁾ Haute Autorité de santé. Test de la sensibilité avec monofilament. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/04r11_cons_pra_pedicure_podologie_test_de_la_sensibilite.pdf

Le test est négatif

La sensibilité au monofilament est suffisante quand le patient a effectué **au moins 2 réponses correctes sur 3 pour chacun des 3 sites d'application.**

Pas de neuropathie sensitive décelée.

Le test est positif

La sensibilité est insuffisante quand **2 des 3 réponses sont fausses sur au moins 1 site.**

Le patient est alors considéré comme **sujet à risque d'ulcération** car la protection du pied n'est plus assurée.



I. Principes généraux
II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse
III. Escarres
IV. Plaies du pied diabétique
1. Traitement
2. Prévention des récurrences
a. Dépistage de la neuropathie sensitive
b. Gradation du risque podologique 1/2
c. Prise en charge



DÉPISTAGE ET PRISE EN CHARGE PRÉVENTIVE DES COMPLICATIONS PODOLOGIQUES chez le patient diabétique

Les complications podologiques graves chez le patient diabétique représentent plus de **34 000 hospitalisations** pour ulcération chronique, et **11 000 amputations** en 2011⁽¹⁾. Les complications podologiques sont en partie évitables : tout diabétique doit bénéficier **d'au moins un examen annuel des pieds**, permettant l'évaluation du risque podologique⁽²⁾. L'ulcération est une **urgence médicale** qui doit conduire, le plus rapidement possible, à une évaluation et une prise en charge par une équipe multidisciplinaire spécialisée⁽³⁾.

Évaluer le risque podologique

La gradation du risque podologique se mesure en référence à un système international de gradation en 4 niveaux⁽⁴⁾.

Gradation du risque d'ulcération des pieds chez le patient diabétique

Grade 0	Absence de neuropathie sensitive
Grade 1	Neuropathie sensitive* isolée
Grade 2	Neuropathie sensitive associée - à une artériopathie des membres inférieurs ** et/ou - à une déformation du pied ***
Grade 3	Antécédent - d'ulcération du pied évoluant depuis plus de 4 semaines et/ou - d'amputation des membres inférieurs



La survenue d'une plaie chez un diabétique à risque doit conduire, dans un délai inférieur à 48 heures, à adresser le patient, soit vers une équipe multidisciplinaire spécialisée⁽⁵⁾⁽⁶⁾, soit pour une hospitalisation immédiate s'il existe des signes d'infection étendue ou des signes systémiques.

* Définie par l'anomalie du test au monofilament de Semmes-Wenstien (10 g)
** Définie par l'absence d'au moins un des deux pous du pied ou par un IPS < 0,9
*** Hallux valgus, ongle en marteau ou en griffe, prédominance de la tête des métatarsiens, déformations post-chirurgicales ou liées à une neuro-arthropathie (pied de Charcot)
⁽¹⁾ Données de l'Assurance Maladie, tous régimes, extrapolées à partir des données du régime général y compris les sections locales mutualistes.
⁽²⁾ Haute Autorité de santé. Guide ALD 8 - Diabète de type 2. Juillet 2007. Disponible sur : www.has-sante.fr
⁽³⁾ Haute Autorité de santé. Séances de prévention des lésions des pieds chez le patient diabétique, par le pédicure-podologue. Juillet 2007. Disponible sur : www.has-sante.fr
⁽⁴⁾ Liste des consultations multidisciplinaires du pied diabétique. Disponible sur : www.ancpsd.fr
⁽⁵⁾ Haute Autorité de santé. Guide Parcours de soins - Diabète de type 2 de l'adulte. Mars 2014. Disponible sur : www.has-sante.fr

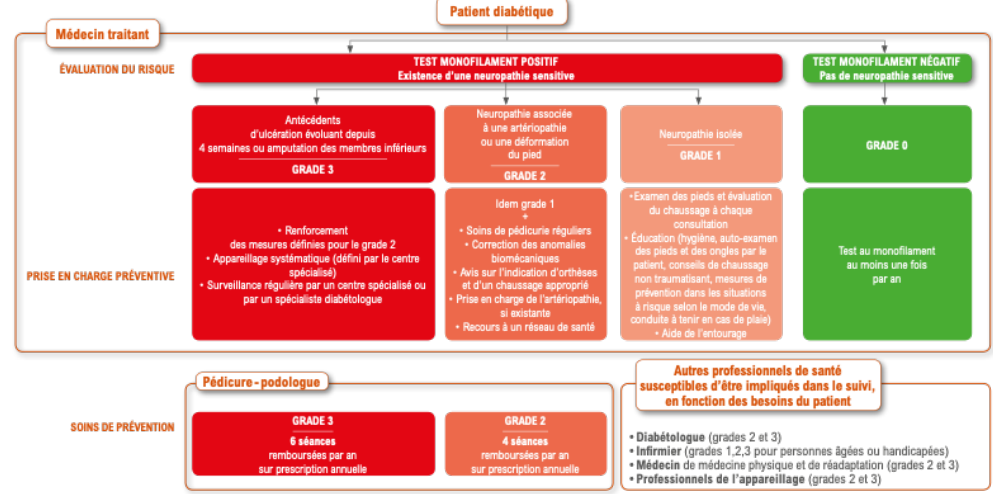


I. Principes généraux
II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse
III. Escarres
IV. Plaies du pied diabétique
1. Traitement
2. Prévention des récurrences
a. Dépistage de la neuropathie sensitive
b. Gradation du risque podologique 2/2
c. Prise en charge

Dépistage et prise en charge préventive des complications podologiques

Prendre en charge selon le niveau de risque^(R)

Le médecin traitant évalue le risque podologique à minima une fois par an et coordonne la prise en charge préventive, incluant la prescription systématique de soins de podologie pour les patients de grades 2 et 3.



I. Principes généraux
II. Ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse
III. Escarres
IV. Plaies du pied diabétique
1. Traitement
2. Prévention des récurrences
a. Dépistage de la neuropathie sensitive
b. Gradation du risque podologique
c. Prise en charge



PLAIES CHRONIQUES
Prise en charge en ville
Plaies du pied diabétique après hospitalisation

Prévention des récurrences

Toute nouvelle plaie du pied diabétique doit être vue rapidement par une équipe pluridisciplinaire d'un centre de référence (cf. www.ancr-ed.fr : Association Nationale de Coordination des Réseaux Diabète)

Soins de pédicurie et podologie réguliers	Soins de pédicurie réguliers des deux pieds : Grade 3 du risque podologique (Antécédent d'ulcération du pied de plus de 6 semaines ou d'amputation) : 6 soins de pédicurie sont pris en charge par l'Assurance Maladie par an (cf. Gradation du risque podologique + Dépistage de la neuropathie sensitive) <i>Rappel : Pour le grade 2, l'Assurance Maladie prend en charge 4 soins de podologie par an</i>
Chaussage adapté / orthèses	Orthèses plantaires Principe commun = répartition des pressions plantaires et diminuer les zones d'hyperpression +/- associées à des chaussures thérapeutiques de série à usage prolongé (CHUP) Chaussure orthopédique sur mesure, de classe B (prescription par un diabétologue ou un médecin praticien dans un service de diabétologie ou de médecine interne ou un spécialiste de médecine physique et de réadaptation) Indication : préventions primaire et secondaire des ulcérations du pied chez des patients diabétiques, indemnes de plaies, ayant des pieds à risques d'ulcération. (grade 2 ou 3 avec troubles morphostatiques ou inchaussables dans des chaussures de série). <i>Prise en charge dans le cadre de l'ALD diabète.</i>
Éducation du patient	1/ Causes habituelles de nouvelles lésions des pieds : chaussures inadaptées, corps étrangers dans les chaussures, hyperkératose, pédicurie « de salle de bain », mycoses, brûlure, traumatisme, œdème... 2/ Messages essentiels à transmettre progressivement au patient et à son entourage : - auto-inspection quotidienne des pieds (ou télé-inspection si troubles visuels) - hygiène quotidienne, séchage soigneux entre les orteils (prévention des mycoses) - pas de marche pieds nus y compris à la maison - pas de températures extrêmes (bouillottes, radiateurs, froid intense...) - pas de bain de pieds prolongé, ni coïcède, ni sparadrap directement sur la peau, appliquer crème hydratante quotidienne sur les zones sèches et kératosiques - mettre des chaussettes sans coutures agressives, mettre le bas de contention à l'envers - avant chaque chaussage : palpation à la recherche d'un corps étranger - pas d'utilisation d'objets coupants métalliques mais lime en carton
Traitement général	• Équilibre du diabète par insulinothérapie multi-injection ou pompe jusqu'à cicatrisation en cas de plaie infectée • Antalgique type paracétamol ou classe II voire morphiniques d'action rapide, gel de lidocaïne avant les soins si besoin • Mise à jour de la vaccination antitétanique • Évaluation de l'état nutritionnel

sophia le service d'accompagnement pour mieux vivre avec une maladie chronique accompagne les patients diabétiques www.ameli-sophia.fr ou 0811 709 709 (gratuit d'un appel local sauf samedi) (impôt sur certains équipements)

Sources :
HAS Guide parcours de soins Diabète de type 2 de l'adulte Mars 2014 www.has-sante.fr
SPLF - Recommandations pour la pratique clinique - Prise en charge des plaies diabétiques infectées, 2007
Allérian, Pour la prévention et le traitement local des lésions des pieds chez les diabétiques, 2005





HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DES TECHNOLOGIES MÉDICALES

Les pansements Indications et utilisations recommandées

Certaines plaies, chroniques ou aiguës, ouvrent droit au remboursement des pansements inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR)¹. Ceux-ci ont été évalués par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et technologies de santé (CNEDiMTS) de la Haute Autorité de Santé (HAS). À la suite de ce rapport, la nomenclature des pansements remboursables a été modifiée (arrêté du 16 juillet 2010, paru au J.O. du 7 août 2010).

L'utilisation des différents pansements, telle qu'elle découle de la prise en compte par cette nomenclature des recommandations de la HAS, est résumée ici afin d'aider les professionnels de santé à prescrire les pansements les mieux adaptés.

PLAIES ET PRINCIPES D'UTILISATION DES PANSEMENTS



Quelle que soit la plaie, son traitement est d'abord celui de son étiologie. Ainsi, le traitement des ulcères veineux est en premier lieu fondé sur la compression, celui du pied diabétique sur la mise en décharge.

- **Une plaie chronique** est une plaie dont le délai de cicatrisation est allongé. Une plaie est considérée comme chronique après 4 à 6 semaines d'évolution, selon son étiologie. Les causes de plaie chronique incluent notamment les ulcères de jambe, les escarres, les plaies du diabétique et les moignons d'amputation.
- En l'absence de facteur local ou général pouvant retarder la cicatrisation, on parle de **plaie aiguë**. Les causes de plaie aiguë incluent notamment les brûlures, les gelures, les morsures, les greffes et les prises de greffe, les dermabrasions profondes, les plaies à cicatrisation dirigée postchirurgicale et les sinus pilonidaux opérés.

- ▶ La prescription sur ordonnance (s'il y a lieu) d'un type donné de pansement doit être la plus précise possible.
- ▶ L'utilisation d'un pansement impose le respect des règles d'hygiène – lavage des mains, nettoyage de la plaie, etc. – qui jouent un rôle fondamental dans la prévention des infections.
- ▶ Les différents pansements primaires (en dehors des pansements au charbon actif) ne sont pas destinés à être associés entre eux sur une même plaie.

1. Les « pansements et articles pour pansements » comprennent d'une part les pansements primaires, placés au contact direct de la plaie, d'autre part les pansements secondaires, incluant les compresses et les matériels de fixation et de maintien.

PANSEMENTS PRIMAIRES ÉVALUÉS

- La plupart des pansements sont destinés à favoriser la cicatrisation en milieu humide. Les hydrocolloïdes, apparus au début des années 1980, peuvent être considérés comme le modèle de ces pansements, généralement dénommés pansements « **modernes** ». Cependant, l'évaluation a aussi concerné les pansements vaselinés, qui font partie des pansements « **conventionnels** » (avec les pansements en coton, les compresses humides, etc.).
- **L'intérêt clinique des types de pansements non cités dans ces recommandations n'a pu être établi.** Toute allégation complémentaire d'activité nécessite la démonstration d'un supplément d'efficacité clinique.

- **Alginates** : ces pansements sont composés majoritairement (> 50 %) d'alginate, avec ou sans carboxyméthylcellulose (CMC). Les alginates sont des polymères d'acides alginiques obtenus à partir d'algues, caractérisés par leurs capacités d'absorption et leurs propriétés hémostatiques. Ils existent sous forme de compresses ou de mèches.
- **Fibres de carboxyméthylcellulose (CMC, dites aussi hydrofibres)** : ces pansements sont composés majoritairement (> 50 %) de fibres non tissées de carboxyméthylcellulose (CMC) pure. Ces fibres se transforment au contact des exsudats en gel cohésif, caractérisé par sa capacité d'absorption. Les CMC existent sous forme de compresses ou de mèches.
- **Hydrocellulaires** : ce sont des pansements constitués de polymères absorbants (généralement de la mousse de polyuréthane). Ils existent sous forme de plaques adhésives ou non, de formes anatomiques et de formes adaptées au remplissage des plaies cavitaires.
- **Hydrocolloïdes** : ce sont des pansements constitués de polymères absorbants, dont les propriétés sont liées à la présence de carboxyméthylcellulose. Ils existent sous forme de plaques adhésives, de poudres ou de pâtes.
- **Hydrogels** : les hydrogels sont des gels contenant plus de 50 % d'eau. Ils sont principalement destinés à assurer l'humidification des plaies. Ils existent sous forme de plaques, de compresses imprégnées et de gels.
- **Pansements vaselinés** : ce sont des pansements constitués d'une trame, imprégnée ou enduite de vaseline. Leur retrait est parfois douloureux, car ils adhèrent peu à peu à la plaie.
- **Interfaces** : les pansements interfaces sont constitués d'une trame enduite de polymères de différents types, tels que du gel de silicone. Ils se distinguent des simples pansements gras par une adhérence faible, qui ne s'accroît pas tout au long de l'utilisation au contact direct de la plaie (absence de migration de la substance imprégnée ou enduite), afin de limiter le traumatisme et la douleur induits par le retrait du pansement.
- **Pansements au charbon actif** : ils sont constitués de différents supports auxquels a été ajouté du charbon actif, à visée d'absorption des molécules responsables des mauvaises odeurs des plaies. Ils existent sous forme de plaques et compresses.
- **Pansements à l'argent** : ils sont constitués de différents supports (crèmes, compresses, plaques, etc.) auxquels a été ajouté de l'argent sous des formes physico-chimiques variées, théoriquement à visée antibactérienne.
- **Pansements à base d'acide hyaluronique** : ils contiennent de l'acide hyaluronique (constituant naturel du derme) à des concentrations variables. Ils existent sous diverses formes (crèmes, compresses, sprays, etc.).

- L'évaluation effectuée par la HAS (rapport publié en 2007) devait déterminer **l'effet thérapeutique et les effets indésirables des différents pansements primaires** :
 - en se limitant aux plaies chroniques ou aiguës ayant un caractère de gravité suffisant eu égard aux indications actuellement prises en charge (qui excluent notamment les plaies communes de la vie courante) ;
 - en écartant certains protocoles de soins spécialisés, par exemple ceux des centres de grands brûlés.
- **Sont restés hors du champ d'étude** : les matrices cellulaires, les facteurs de croissance, les systèmes de traitement des plaies par pression négative (qui ont fait l'objet d'une évaluation et d'une fiche de bon usage spécifiques), les topiques autres que les formes crème ou gel des pansements étudiés et les médicaments présentés sous forme de pansements.

UTILISATION DES DIFFÉRENTS PANSEMENTS ²

- La classification des indications des pansements, ainsi que les définitions et types de pansements recommandés dans chaque indication constituent **des outils pour orienter les choix des professionnels de santé**.
- Cependant, les données qui permettent de préférer certains types de pansements à d'autres demeurent d'**un faible niveau de preuve**. Dans certaines indications, aucune catégorie de pansements ne peut être recommandée.

Phase de cicatrisation	Type de plaie	Pansements recommandés
Toutes phases (traitement non séquentiel)	Chronique	Hydrocolloïdes
	Aiguë	Hydrocellulaires ³ Fibres de CMC (hydrofibres) ³
Détersion (traitement séquentiel)	Chronique	Alginates ³ - Hydrogels
	Aiguë	– ⁴
Bourgeonnement (traitement séquentiel)	Chronique	Interfaces ⁵ - Hydrocellulaires ³ - Vaselinés ⁶
	Aiguë	Vaselinés ⁶
Épidermisation (traitement séquentiel)	Chronique	Interfaces ⁵ - Hydrocolloïdes
	Aiguë	Interfaces ⁵

Situations cliniques spécifiques	Pansements recommandés
Peau fragile (maladies bulleuses)	Interfaces ⁵
Prévention de l'infection (quelle que soit l'étiologie)	– ⁴
Plaie infectée (quelle que soit l'étiologie)	– ⁴
Plaie hémorragique (dont la prise de greffe)	Algostéril® (alginate)
Epistaxis et autres saignements cutanés et muqueux chez les patients ayant un trouble de l'hémostase	Coalgan®
Plaie malodorante (notamment cancers ORL, de la peau ou du sein)	Au charbon activé

2. Figurant dans l'arrêté du 16 juillet 2010 et, selon les cas, dans les avis de la Commission.
3. Plaies très exsudatives.
4. Aucun élément ne permet de recommander dans ce cas un type particulier de pansement.
5. Mepitel®, Urgotul®, Altreet®, Physiotulle® et Hydrotul® (arrêté du 16 juillet 2010).
6. Les pansements vaselinés sont largement utilisés et figurent sur la LPPR malgré l'absence de données de haut niveau de preuve démontrant leur efficacité.

Utilisation des pansements protecteurs, des compresses et du coton	
Escarres chez l'adulte et chez le sujet âgé pour protéger la peau lorsqu'elle est au stade de la rougeur (urines, macération).	Plaques adhésives minces et transparentes (hydrocolloïdes).
Soins des plaies aiguës suturées et des incisions chirurgicales	Pansements adhésifs stériles avec compresse intégrée (support textile).
Protection des plaies aiguës légèrement hémorragiques et/ou exsudatives (sites de cathétérisme intraveineux et incisions chirurgicales).	Pansements adhésifs stériles avec compresse intégrée (support film).
Protection des plaies aiguës peu ou moyennement hémorragiques et/ou exsudatives (sites de cathétérisme intraveineux et incisions chirurgicales).	Compresses stériles de coton hydrophile à bords adhésifs.
	Compresses stériles de coton hydrophile non adhérentes.
<ul style="list-style-type: none"> Plaies aiguës exsudatives (recouvrement de plaie post-opératoire, gynécologie, drainage de plaie, etc.). Plaies chroniques exsudatives : recouvrement de pansements pour drainage des exsudats et protection mécanique de la plaie. 	Pansements/compresses stériles absorbants non adhérents pour plaies productives.
<ul style="list-style-type: none"> Nettoyage des plaies ou de la peau saine en péri-opératoire (préparation de site opératoire et soins post-opératoires) et pour les plaies aiguës à risque infectieux (notamment brûlures). Confection de pansements en post-opératoire et pour les plaies aiguës à risque infectieux (brûlures, etc.). 	Compresses stériles.
<ul style="list-style-type: none"> Nettoyage des plaies en dehors du péri-opératoire. Confection de pansements (plaies chroniques). 	Compresses non stériles <i>Note – Compresses stériles pour nettoyer certaines plaies surinfectées ou avec exposition de tissu musculaire ou osseux.</i>
Nettoyage local de la peau sans plaie ouverte.	Coton hydrophile non stérile.

Recommandations de la CNEDiMTS pour des pansements évalués après 2007	
Un pansement contenant de l'acide hyaluronique (Ialuset®, avis du 29 avril 2008).	Usage limité à l'ulcère de jambe
Trois pansements à l'argent (Cellosorb Ag®, Urgotul Ag® et Urgotul Duo Ag®, avis du 30 septembre 2008).	Usage limité à l'ulcère de jambe *

* Traitement séquentiel de 4 semaines des ulcères de jambe à caractère inflammatoire, ayant au moins 3 des 5 signes cliniques suivants : douleur entre deux changements de pansement, érythème péri-lésionnel, œdème, plaie malodorante, exsudat abondant.



Validé par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé de la HAS, ce document a été élaboré à partir d'une revue approfondie de la littérature, des résultats d'un consensus formalisé d'experts, de l'étude des dossiers transmis par les fabricants, des recommandations d'un groupe de travail multidisciplinaire, de la LPPR et des rapports et avis de la CNEDiMTS. L'ensemble des publications de la HAS sont disponibles sur www.has-sante.fr

Avril 2011

Serment De Galien

Je jure en présence de mes 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, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les 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.

Attention, ne supprimez pas le saut de section suivant (page suivante non numérotée)

Microbiote cutané et cicatrisation

La peau abrite un véritable écosystème. On y trouve plusieurs milliers de bactéries par cm² avec, chez un même individu, plusieurs centaines d'espèces différentes. De nombreux progrès en termes de séquençage ont permis d'améliorer l'identification du microbiote cutané. Un équilibre fragile existe, entre la flore bactérienne commensale de la peau et les espèces pathogènes. Une lésion de la barrière cutanée peut être à l'origine d'une rupture de cet équilibre.

Le processus de cicatrisation, habituellement très régulé, peut alors être perturbé par la contamination d'une plaie. En effet, de nombreuses interactions existent entre notre système immunitaire et les microorganismes, pouvant participer à la chronicité d'une plaie. On redoute d'autant plus la formation de biofilms, structures particulièrement résistantes aux traitements.

De nouvelles perspectives thérapeutiques qui agiraient du le microbiote cutané existent et pourraient améliorer la prise en charge des plaies chroniques (pansements, probiotiques, greffes, ...). Le respect de notre flore cutanée est devenu une réelle préoccupation. De nombreux produits de soins avec des résultats prometteurs apparaissent mais une réglementation précise de ces produits fait aujourd'hui défaut. Le pharmacien, grâce à ces connaissances scientifiques et ses conseils devra certainement répondre à une demande croissante de la part des patients, d'un souhait de préserver leur microbiote cutané.

Mots-clés : **Microbiote, Flore cutanée, Peau, Cicatrisation, Plaies chroniques, Probiotiques, Pharmacie**

Skin microbiota and wound healing

The skin is a veritable ecosystem. There are several thousand bacteria per square centimeter, with several hundred different species in a single individual. Numerous advances in terms of sequencing have made it possible to improve the identification of the skin microbiota. A fragile balance exists between the commensal bacterial flora of the skin and the pathogenic species. An injury to the skin barrier can cause a disruption of this balance.

The healing process, which is usually highly regulated, can be disrupted by wound contamination. Indeed, many interactions exist between our immune system and the microorganisms that can contribute to the chronicity of a wound. The formation of biofilms, structures that are particularly resistant to treatment, is even more feared.

New therapeutic perspectives that act on the skin microbiota exist and could improve the management of chronic wounds (dressings, probiotics, transplants, etc.). Respecting our skin flora has become a real concern. Numerous care products with promising results are appearing, but precise regulation of these products is currently lacking. The pharmacist, thanks to his scientific knowledge and advice, will certainly have to respond to a growing demand from patients to preserve their skin microbiota.

Keywords : **Microbiota, Skin flora, Skin, Wound healing, Chronic wounds, Probiotics, Pharmacy**

