

# LES SUBSTITUTS CUTANÉS :

## UN PROGRÈS DANS LA RÉGÉNÉRATION DE LA PEAU À L'AIDE DE L'INGÉNIERIE TISSULAIRE

VAN BOECKEL V (1), MISZEWSKA C (1), VRANCKEN K (1), NIZET C (1), MARTIN F (1)

**RÉSUMÉ :** L'utilisation des substituts cutanés dans la chirurgie des grands brûlés et dans le traitement des plaies aiguës ou chroniques est en constante évolution. Depuis des années, les scientifiques recherchent des substituts cutanés qui peuvent être utilisés à la place de la peau autologue. De nouveaux produits sont régulièrement développés et approuvés pour l'utilisation clinique. Dans cet article, nous examinons les substituts cutanés les plus utilisés en Europe et résumons brièvement l'expérience pratique de notre centre.

**MOTS-CLÉS :** *Substitut cutané - Cicatrisation - Reconstruction - Chirurgie plastique*

**SKIN SUBSTITUTES : A STEP FORWARD IN SKIN REGENERATION  
USING TISSUE ENGINEERING**

**SUMMARY :** The use of skin substitutes in burn surgery and in the treatment of acute or chronic wounds is constantly evolving. For years, scientists have been researching skin substitutes that can be used in place of autologous skin. New products are regularly developed and approved for clinical use. In this article, we take a look at the skin substitutes most commonly used in Europe and briefly summarize the current clinical experience of our centre.

**KEYWORDS :** *Skin substitute - Wound healing - Reconstruction - Plastic surgery*

### INTRODUCTION

La volonté d'une constante amélioration de la cicatrisation des plaies et les limites de la disponibilité des sites donneurs de greffes de peau autologue dans le traitement des grands brûlés ont ouvert les portes au domaine diversifié, et en pleine expansion, des substituts cutanés. Actuellement, il existe une grande variété de substituts disponibles sur le marché qui remplacent le derme et/ou l'épiderme. Les éléments structurels utilisés par ces produits sont variés, allant des matrices acellulaires d'origine cadavérique à des copolymères synthétiques complexes, en passant par l'utilisation de matériaux xénogènes (1).

### PHYSIOLOGIE DE LA PEAU

La peau constitue le plus grand système de défense externe multicouche qui protège l'organisme contre les invasions pathogènes. Ses trois couches sont l'épiderme, le derme et le tissu sous-cutané. L'épiderme humain est constitué d'un épithélium pavimenteux stratifié. Il existe un processus continu de prolifération, de maturation et de mort cellulaire dans l'épiderme. La matrice dermique, qui confère à la peau une résistance considérable grâce à l'agencement des fibres de collagène, possède des composants et des structures spécialisés.

L'hypoderme ou graisse sous-cutanée est la couche la plus profonde de la peau et fournit une protection thermique et mécanique (2, 3).

L'épiderme blessé est capable d'auto-renouvellement, grâce à la présence de cellules souches épidermiques de la couche basale, une sous-population de cellules indifférenciées au potentiel prolifératif presque illimité. Les différentes phases de la cicatrisation sont l'inflammation, la formation du tissu de granulation et la réépithélialisation, la production et le remodelage de la matrice (4). C'est grâce à une meilleure compréhension de l'architecture de la peau, avec sa matrice extracellulaire (MEC) et de ses composants bioactifs, que se développe une large gamme de substituts cutanés.

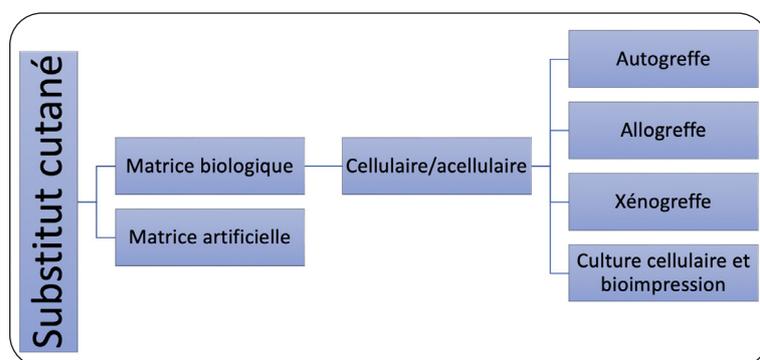
### HISTORIQUE ET CLASSIFICATION

Un substitut cutané est un produit naturel ou synthétique capable de remplacer provisoirement ou définitivement la peau. Les dermes artificiels ont été développés dans les années 1980 pour le traitement des brûlés, mais depuis, ils ont été largement utilisés dans de nombreuses autres applications (5). Par la suite, les chirurgiens ont étendu leur utilisation à des zones aussi petites que le bout des doigts.

La classification des substituts cutanés reste un sujet à discussion (6). Globalement, les substituts cutanés peuvent être distingués sur base de leur matrice qui peut être biologique ou artificielle (**Figure 1**) (2, 6-8). Les substituts cutanés d'origine humaine sont appelés allo-greffes et ceux d'origine animale sont appelés xénogreffes. Les matrices artificielles sont

(1) Service de Chirurgie plastique et maxillo-faciale, CHU de Liège, Belgique.

**Figure 1. Diagramme représentatif des différents types de substituts cutanés**



**Tableau I. Classification de certains substituts cutanés disponibles en Europe, y compris des informations sur leur composition et leur disponibilité en Belgique (2, 6-8)**

Produit (Firme)	Classification de la matrice	Composants	Disponibilité en Belgique
Alloderm® (Biohorizons)	Allogreffe dermique acellulaire	Dérivé de peau cadavérique	Non
Glyaderm® (Dermisplaste)	Allogreffe dermique acellulaire	Dérivé de peau cadavérique	Oui
Epifix® (Mimedx)	Allogreffe épidermique et dermique cellulaire	Dérivé de membrane foetale	Non
TransCyte® (Organogenesis)	Allogreffe dermique cellulaire	Dérivé de fibroblastes de nouveau-nés humains cultivés sur toile de nylon de Biobrane	Non
Dermagraft® (Organogenesis)	Allogreffe dermique cellulaire	Dérivé de fibroblastes dérivés de prépuce de nouveau-né humain sur un échafaudage en polygalactine bioabsorbable	Non
Apligraf® (Organogenesis)	Artificiel/allogreffe composite cellulaire	Bicouche dérivée de collagène bovin 1, de fibroblastes humains et de kératinocytes dérivés de prépuce néonatal	Non
Matriderm® (GD Medical)	Artificiel dermique acellulaire	Collagène de type 1 recouvert d'un hydrolysat d'α-élastine à 3 % extrait du <i>ligamentum nuchae</i> de bovins	Oui
Oasis Wound Matrix® (SMITH & NEPHEW)	Artificiel dermique acellulaire	Dérivé de sous-muqueuse du jéjunum de porc	Oui
Pelna® (Gunze)	Artificiel dermique acellulaire	Bicouche de collagène d'origine porcine et d'une couche supérieure de silicone	Non
Integra® (INTEGRA)	Artificiel dermique acellulaire	Bicouche de collagène bovin et de chondroïtine-6-sulfate recouvert d'une fine couche de silicone	Oui
Kerecis® (KERECIS)	Artificiel dermique acellulaire	Dérivé de peau de cabillaud de l'Atlantique Nord	Non
Nevelia® (Symatase)	Artificiel dermique acellulaire	Bicouche de collagène bovin de type 1 recouvert d'une membrane de silicone semi-perméable	Non
Biobrane® (SMITH & NEPHEW)	Artificiel dermique acellulaire	Bicouche en nylon rempli de collagène porcine de type 1 et recouvert d'une fine lamelle de silicone	Oui
DenovoSkin™ (Wyss Zurich)	Autogreffe/artificiel composite cellulaire	Bicouche de collagène de type 1 contenant des fibroblastes humains et un épiderme multicouche de kératinocytes	Non

préparées en structures poreuses 3D par des procédés chimiques utilisant les composants de la matrice extra-cellulaire tels que les collagènes, l'élastine et les glycosaminoglycanes. Les substituts cutanés peuvent également être classés selon leur utilisation temporaire ou permanente et selon la couche qu'ils remplacent (épidermique/dermique/composite). Les subs-

tituts temporaires constituent une barrière physique contre les bactéries et les traumatismes et peuvent créer un environnement physiologique humide pour la cicatrisation des plaies. Ils sont également appelés membranes bio-inductrices (7). La suite de cet article aborde les substituts cutanés les plus utilisés, notamment en Europe (Tableau I).

## LES MATRICES BIOLOGIQUES

### LES AUTOGREFFES

Les pansements classiques ne permettent pas la cicatrisation des plaies de pleine épaisseur dont la surface est trop importante pour être fermée par contraction et épithélialisation à partir des berges de la plaie. Ce type de plaie doit être traité chirurgicalement par l'excision de tous les tissus nécrosés afin de créer un lit de plaie constitué de tissus viables, exempts de contamination microbienne. Cette plaie saine pourra ensuite bénéficier d'une autogreffe.

En fonction de nombreuses considérations cliniques, le chirurgien peut faire varier l'épaisseur d'une autogreffe, d'une «épaisseur partielle», qui comprend une partie de la couche de tissu dermique, à une «épaisseur totale», qui comprend la totalité de la couche dermique. La peau peut être prélevée au bistouri ou à l'aide d'un dermatome électrique ou pneumatique (Figure 2) (5). Néanmoins, bien que cette méthode soit efficace, elle est limitée par la surface disponible de la peau non touchée et par la création d'un certain degré de plaie supplémentaire (6).

### LES ALLOGREFFES

La stratégie la plus simple pour remplacer la peau est d'utiliser la matrice et la structure naturelle de la peau recueillie sur donneur ou sur cadavre. Pour éviter les rejets, ces substituts doivent être rendus immunologiquement compatibles en enlevant d'abord tous les composants immunoréactifs. Les avantages de l'utilisation de substituts cutanés biologiques par rapport aux substituts cutanés biosynthétiques incluent la construction d'un derme plus naturel en raison de la structure native de leur membrane extracellulaire et de la présence d'une membrane basale (8).

L'allogreffe cadavérique est fabriquée en traitant chimiquement la peau de cadavre. La technique consiste à retirer l'épiderme et les composants antigéniques cellulaires, tout en conservant les structures de collagène et d'élastine, les canaux des vaisseaux sanguins et, vraisemblablement, les protéines bioactives dans le greffon. L'allogreffe humaine est généralement utilisée comme une greffe d'épaisseur fractionnée après avoir été prélevée sur des donneurs d'organes. L'allogreffe peut être conservée dans le glycérol ou congelée (Figure 3) (9). L'utilisation d'allogreffe est toujours fréquemment utilisée, mais peut être également améliorée par

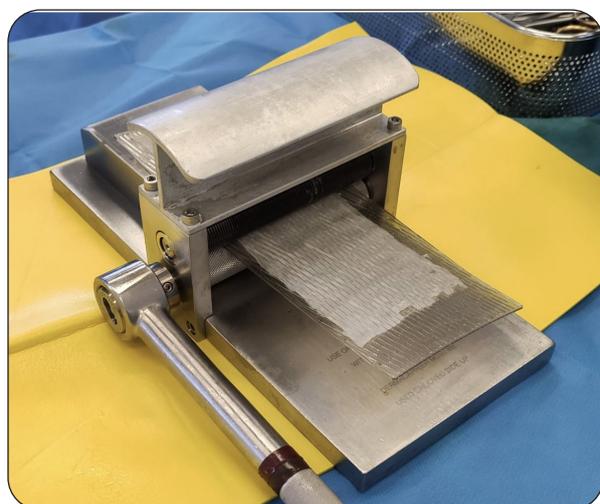
l'utilisation combinée avec des cultures de kératinocytes autologues pour former un épiderme multicouche (10).

AlloDerm® est dérivé de la «peau de cadavre traditionnelle». Il est l'un des premiers substituts cutanés allogéniques acellulaires mis au point. Il s'agit d'une matrice dermique acellulaire générée à partir de peau cadavérique humaine transformée, dont l'épiderme a été retiré et les composants cellulaires du derme ont été extraits avant la cryoconservation afin d'éviter une réponse immunitaire spécifique. Il est réputé pour avoir de bons taux de prise, tout en permettant une greffe de peau expansée ultrafine en une seule étape (2). Glyaderm® est le premier substitut dermique à but non lucratif dérivé de peau humaine allogène conservée au glycérol à la banque de peau européenne (11).

Figure 2. Prise d'autogreffe fine à l'aide d'un dermatome électrique



Figure 3. Réalisation d'une allogreffe en réseau



Epifix<sup>®</sup>, un tissu fin et semi-transparent provenant de la couche la plus interne de la membrane foetale associée à une matrice avasculaire conjonctive, est utilisé comme pansement biologique (12). La membrane amniotique humaine est utilisée dans de nombreuses régions du monde comme pansement temporaire, relativement bon marché, pour les blessures superficielles. Il peut être préparé sous plusieurs formes : frais, séché, congelé, lyophilisé, irradié, stabilisé ou cryoconservé (13).

TransCyte<sup>®</sup> est composé de fibroblastes humains de nouveau-nés cultivés sur un filet de nylon et une fine couche de silicone pendant 3 à 6 semaines (14). Dermagraft<sup>®</sup> est similaire à Transcyte<sup>®</sup>, mais contient des fibroblastes viables et n'a pas de fine couche de silicone. Il est produit en mélangeant des fibroblastes néonataux vivants avec une maille biodégradable d'acide polyglycolique. La nouvelle maille est implantée dans la plaie et se résorbe en 3 à 4 semaines (3).

### LES XÉNOGREFFES

Les xéno greffes sont des substituts dermiques d'origine animale. Elles agissent en introduisant du collagène exogène dans les plaies, ce qui favoriserait le chimiotactisme des macrophages et des fibroblastes et fournirait un échafaudage tridimensionnel pour la repousse des tissus (8). Bien que diverses peaux d'animaux aient été utilisées depuis de nombreuses années pour couvrir temporairement les plaies, seule la xéno greffe porcine est largement utilisée aujourd'hui. La peau porcine découpée peut être utilisée fraîche, après une brève réfrigération, après cryoconservation ou après conservation au glycérol (13). La peau de tilapia, en tant que matériau biologique, est également proposée comme option pour le traitement des brûlures dans certaines études (15). Certains auteurs considèrent les substituts artificiels comme des xéno greffes, en raison de la présence de certains composants d'origine animale (8).

### LES MATRICES ARTIFICIELLES

Les principaux avantages des matrices synthétiques par rapport aux matrices biologiques résident dans la constance de leur composition, leur stérilité et leur disponibilité. Parmi les inconvénients, citons leur coût plus élevé. Le collagène de type I est le collagène le plus abondant de l'organisme et représente le substrat le plus utilisé pour la synthèse de peau artificielle (16).

**Figure 4. Application de Matriderm<sup>®</sup> au niveau de la main pour reconstruction après amputation du 4<sup>ème</sup> rayon et débridement d'une fasciite nécrosante**



Le premier substitut de peau entièrement composite apparu sur le marché est l'Apligraf<sup>®</sup>. Il s'agit d'un substitut à base de collagène qui a été le premier à être approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) pour le traitement des ulcères diabétiques du pied et des ulcères veineux de jambe. Il s'agit d'une matrice collagène bovine de type Iensemencée avec des fibroblastes et des kératinocytes néonataux de prépuce humain pour former deux couches (13).

Matriderm<sup>®</sup> est une membrane épaisse et très poreuse constituée de fibres de collagène de type 1 recouvertes d'un hydrolysate d' $\alpha$ -élastine à 3 %, extrait du *ligamentum nuchae* des bovins. Son temps de dégradation est de 6 semaines. Il est généralement appliqué en une seule étape, car cet échafaudage dermique permet une couverture immédiate avec une greffe autologue de peau fine (7, 8) (Figure 4).

OASIS<sup>®</sup> est un substitut dermique disponible sous forme de produit monocouche ou tricouche, composé d'un échafaudage de matrice extracellulaire acellulaire dérivé de la sous-muqueuse du jéjunum porcine. Il a démontré une amélioration clinique et histologique de la cicatrisation des plaies et s'est avéré efficace dans la prise en charge des escarres de stade IV (17).

Pelnac<sup>®</sup> est une matrice d'origine porcine et ce substitut dermique est disponible avec ou sans couche de silicone. Ces caractéristiques le rendent adapté aux procédures en une ou deux étapes. Il est principalement utilisé en Asie, mais il est également disponible depuis peu en Europe (7).

Integra<sup>®</sup> est un système de membrane bicouche développé pour le remplacement per-

**Figure 5.** Aspect clinique après application d'Integra® sur un patient grand brûlé. L'Integra® dispose encore de sa couche siliconée, permettant de voir par transparence la prise, ou non, du substitut cutané



manent de la peau. Il se compose d'une couche de matrice de collagène de type 1 de tendon bovin et de chondroïtine-6-sulfate de requin et d'une couche de pseudo-épiderme en silicone. Grâce à la combinaison avec une couche de silicone comme couverture temporaire de l'épiderme, il fournit un échafaudage pour l'infiltration néo-vasculaire et cellulaire dans le lit de la plaie et protège contre l'eau et l'infection. Après 2 à 3 semaines, la plaie est revascularisée et la couche de silicone épidermique peut être retirée et remplacée par une greffe de peau d'épaisseur variable (Figure 5) (7, 18). Les problèmes posés par les bicouches synthétiques, comme Integra®, comprennent des difficultés d'adhérence initiale à la plaie et une accumulation de liquide sous le pansement, entraînant le développement de séromes et un risque accru d'infections (8). Ce risque peut être pallié partiellement par l'application d'Integra® maillé (Integra® Meshed).

Kerecis® est composé d'une peau de poisson acellulaire dont la composition microstructurale est extrêmement proche de celle de la peau humaine, riche en acides gras polyinsaturés oméga-3. Cette dernière caractéristique, décrite en 2020 par Kotronoulas et coll., semble permettre l'obtention d'une peau d'aspect très «naturel» et une réduction de la douleur (19).

Nevelia® est un substitut dermique récemment introduit sur le marché. Il se caractérise par une matrice poreuse tridimensionnelle bicouche de collagène de type I stabilisé, d'origine bovine et un temps de dégradation égal à 14+/-7jours (20). Il peut être considéré plutôt comme un bio-inducteur (7).

Biobrane® est une membrane bicouche, constituée d'une couche interne de filet en nylon, qui permet la croissance fibrovasculaire, et d'une couche externe de silastic, qui sert de barrière à la vapeur d'eau et aux bactéries. Il est largement utilisé pour fermer temporairement les brûlures superficielles et les sites donneurs (13). Dans le cas de plaies d'épaisseur partielle, le treillis adhère à la plaie pendant que les tissus sous-jacents cicatrisent. Pour les plaies d'épaisseur totale, Biobrane® doit être retiré de la plaie avant la greffe de peau (21). Il peut être utilisé pour couvrir les brûlures d'épaisseur partielle et les sites donneurs de greffes de peau. Il a également été utilisé pour les plaies telles que l'épidermolyse bulleuse et l'hydradénite suppurée (8, 22).

## LES CULTURES DE KÉRATINOCYTES

En 1975, Rheinwald et Green ont développé une technique permettant de cultiver les kératinocytes en grand nombre à partir d'une biopsie profonde de peau saine chez un patient (23). Par méthode enzymatique, les kératinocytes sont isolés et placés sur un tulle gras facilitant l'application *in situ*. Lorsque les cultures épithéliales ont été utilisées pour la première fois chez les patients souffrant de brûlures étendues dans les années 80, on espérait qu'elles fourniraient la réponse définitive au problème clinique (24).

Néanmoins, des problèmes spécifiques sont apparus, notamment le taux de prise de greffe suboptimal, le temps de culture (3 à 4 semaines), le coût élevé et, dans certains cas, l'absence de cellules pigmentaires (13). Les premières améliorations de cette technique ont d'abord été de combiner les cultures d'épiderme avec des substituts dermiques (10). Une application en suspension a ensuite vu le jour pour limiter les échecs liés à un défaut d'adhésion des kératinocytes (25). DenovoSkin™ représente, peut-être, la culture cellulaire autologue à double couche la plus avancée (26).

## LES GREFFES DE TISSUS ACELLULAIRES HUMAINS

Le principe de base de cette technique consiste à faire circuler un détergent doux dans un organe/tissu prélevé via le système vasculaire natif dans le but d'éliminer les composants cellulaires, créant ainsi un échafaudage de matrice extracellulaire conservant

l'architecture et les propriétés du tissu d'origine. L'échafaudage de matrice extracellulaire pourrait alors être repeuplé avec des cellules autologues qui conduiraient à une réaffectation de l'identité biologique et à une tolérance immunitaire, une fois implanté dans une chambre de culture spécialisée ou « bioréacteur ». Plusieurs études sont en cours concernant cette nouvelle technologie qui permettrait un remplacement tissulaire complexe (26-28).

### LA BIO-IMPRESSION 3D

L'impression 3D est une technologie de fabrication en plein essor qui utilise des données provenant de conceptions assistées par ordinateur pour former des matrices 3D avec une résolution spatiale et une reproductibilité élevée (29). En principe, lorsque les matériaux utilisés pour l'impression 3D sont combinés avec des cellules (« bioprinting »), il devrait être possible de contrôler avec précision l'organisation interne de la structure, ce qui permettrait de générer des structures complexes semblables à des tissus en vue d'une transplantation. Des travaux sont réalisés pour combiner la création d'une matrice associant également des propriétés antimicrobiennes pour la prise en charge des plaies infectées (7, 30, 31).

### EXPÉRIENCE DU CENTRE

Au sein du CHU de Liège, l'utilisation des substituts cutanés dans notre pratique clinique devient de plus en plus fréquente aussi bien dans le Centre des grands brûlés, que dans le traitement des plaies chroniques ou aiguës. Le **Tableau II** récapitule l'utilisation des produits dans notre Centre, avec leurs avantages et inconvénients.

### CONCLUSION

Les substituts cutanés représentent un grand progrès en chirurgie plastique et offrent plusieurs avancées et options pour la guérison des plaies complexes. Ils ont déjà atteint des objectifs qui auraient été impensables il y a seulement quelques années. Cependant, certaines questions restent ouvertes sur l'application clinique, la production, le coût (non remboursé en Belgique) et la conservation à long terme. D'autres études sont nécessaires pour guider les chirurgiens dans l'utilisation la plus appropriée de ces matériaux. Les développements futurs, y compris les avancées en matière de structure architecturale matricielle 3D, de cellules souches et de traitement des tissus, sont susceptibles de produire encore plus d'options cliniques pour nos patients.

**Tableau II. Avantages et inconvénients des différents produits utilisés au sein du CHU de Liège**

Produit	Indication	Avantages	Inconvénients
Autogreffe	Gold standard pour la reconstruction de peau brûlée	La qualité de la réparation dépend de l'épaisseur de l'autogreffe	Création d'une plaie au niveau du site donneur Disponibilité limitée de surface donneuse
Allogreffe cadavérique	Couverture temporaire de brûlures ou d'ulcères	Peu coûteuse Réduit la douleur Meilleure pansement biologique à ce jour	Antigénicité Infection Couverture temporaire qui doit, à terme, être remplacée par des autogreffes Conservation
Artificiel	Grande surface corporelle atteinte sans possibilité de site donneur  Zone fonctionnelle importante (main, pied, visage)	Pas de site donneur Bons résultats esthétiques et fonctionnels	Coût Infection Difficulté d'adhérence initiale (application et nécessité d'un personnel formé) Accumulation possible de liquide sous la membrane Courte durée de vie, nécessité de conservation Chirurgie en 2 temps pour la plupart
Culture cellulaire	Grande surface corporelle atteinte avec minime site donneur	Minime site donneur	Temps de culture de plusieurs semaines Absence d'un derme sous-jacent qui entraîne une fragilité dermique Absence de cellules pigmentaires Coût élevé Prise de greffe suboptimale

## BIBLIOGRAPHIE

1. Jones I, Currie L, Martin R. A guide to biological skin substitutes. *Br J Plast Surg* 2002;**55**:185-93.
2. Balasubramani M, Kumar TR, Babu M. Skin substitutes: a review. *Burns* 2001;**27**:534-44.
3. Nyame TT, Chiang HA, Orgill DP. Clinical applications of skin substitutes. *Surg Clin North Am* 2014;**94**:839-50.
4. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res* 2012;**49**:35-43.
5. Assouan C, Chatellier A, Traoré H, et al. Greffes de peau et substituts cutanés. *EMC REFRAC* 2017;**1**:17-9.
6. Davison-Kotler E, Sharma V, Kang NV, Garcia-Gareta E. A universal classification system of skin substitutes inspired by factorial design. *Tissue Eng Part B Rev* 2018;**24**:279-88.
7. Piaggese A, Bassetto F, den Braber E, et al. New technologies for tissue replacement. *J Wound Management* 2023;**24**(Suppl1):S1-130.
8. Dai C, Shih S, Khachemoune A. Skin substitutes for acute and chronic wound healing: an updated review. *J Dermatolog Treat* 2020;**31**:639-48.
9. Cahn F. Review: Technologies and characteristics of tissue-engineered skin substitutes. *J Regen Med* 2000;**1**:145-55.
10. Tark KC, Chung S, Shin KS, Park BY. Skin flap prefabrication using acellular dermal matrix and cultured keratinocytes in a porcine model. *Ann Plast Surg* 2000;**44**:392-7.
11. Pirayesh A, De Decker I, Richters CD, et al. Comparison of Glyderm with different dermal substitute matrices in a porcine wound model. *JPRAS Open* 2022;**34**:257-67.
12. Bianchi C, Cazzell S, Vayser D, et al. A multicentre randomised controlled trial evaluating the efficacy of dehydrated human amnion/chorion membrane (EpiFix®) allograft for the treatment of venous leg ulcers. *Int Wound J* 2018;**15**:114-22.
13. Herndon DN. *Total burn care*. 5<sup>th</sup> Ed. Issy-les-Moulineaux;Elsevier Masson:2017. p167-73.
14. Noordenbos J, Dore C, Hansbrough JF. Safety and efficacy of TransCyte for the treatment of partial-thickness burns. *J Burn Care Rehabil* 1999;**20**:275-81.
15. Lima Júnior EM, De Moraes Filho MO, Costa BA, et al. Innovative burn treatment using tilapia skin as a xenograft: a phase II randomized controlled trial. *J Burn Care Res* 2020;**41**:585-92.
16. Warren SM, Fong KD, Nacamuli RP, et al. Biomatériaux de réparation de la peau et de l'os en chirurgie plastique. *EMC Chir* 2004;**1**:583-91.
17. Brown-Etris M, Milne CT, Hodde JP. An extracellular matrix graft (Oasis® wound matrix) for treating full-thickness pressure ulcers: a randomized clinical trial. *J Tissue Viability* 2019;**28**:21-6.
18. Driver VR, Lavery LA, Reyzelman AM, et al. A clinical trial of Integra template for diabetic foot ulcer treatment. *Wound Repair Regen* 2015;**23**:891-900.
19. Kotronoulas A, Jónasdóttir HS, Sigurðardóttir RS, et al. Omega-3 fatty acid lipid content differentiates the lipid profiles of acellular Atlantic cod skin from traditional dermal substitutes. *J Tissue Eng Regen Med* 2020;**14**:441-51.
20. Yiğitbaş H, Yavuz E, Özdemir EB, et al. Our experience with dermal substitute Nevelia® in the treatment of severely burned patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2019;**25**:520-26.
21. Halim AS, Khoo TL, Mohd Yusoff SJ. Biologic and synthetic skin substitutes: an overview. *Indian J Plast Surg* 2010;**43**(Suppl):S23-8.
22. Melkun ET, Few JW. The use of biosynthetic skin substitute (Biobrane) for axillary reconstruction after surgical excision for hidradenitis suppurativa. *Plast Reconstr Surg* 2005;**115**:1385-8.
23. Rheinwald JG, Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell* 1975;**6**:331-43.
24. O'Connor N, Mulliken J, Banks-Schlegel S, et al. Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells. *Lancet* 1981;**1**:75-8.
25. Lataillade JJ, Magne B, Bey E, et al. L'ingénierie cutanée pour le traitement des brûlures graves. *Transfus Clin Biol* 2017;**24**:245-50.
26. Pontiggia L, Van Hengel IA, Klar A, et al. Bioprinting and plastic compression of large pigmented and vascularized human dermo-epidermal skin substitutes by means of a new robotic platform. *J Tissue Eng* 2022;**13**:20417314221088513.
27. Duisit J, Amiel H, Wüthrich T, et al. Perfusion-decellularization of human ear grafts enables ECM-based scaffolds for auricular vascularized composite tissue engineering. *Acta Biomater* 2018;**73**:339-54.
28. Duisit J, Maistriaux L, Taddeo A, et al. Bioengineering a human face graft: the matrix of identity. *Ann Surg* 2017;**266**:754-64.
29. Coucke PA. La médecine du futur. L'impression 3D en santé (1ère partie) : les structures à fonction non vitale. *Rev Med Liege* 2019;**74**:159-66.
30. Albanna M, Binder KW, Murphy SV, et al. *In situ* bioprinting of autologous skin cells accelerates wound healing of extensive excisional full-thickness wounds. *Sci Rep* 2019;**9**:1856.
31. Catalano E, Cochis A, Varoni E et al. Tissue-engineered skin substitutes: an overview. *J Artif Organs* 2013;**16**:397-403.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Martin F, Service de Chirurgie plastique et maxillo-faciale, CHU Liège, Belgique.  
Email : francois.martin@chuliege.be