

Amélioration du pronostic des lésions nerveuses sensorielles traumatiques de la main par l'utilisation supplémentaire d'un tube nerveux en chitosan dans la réparation nerveuse primaire : Un essai bicentrique randomisé et contrôlé

Florian Neubrech, M.D.
Michael Sauerbier, M.D.
Wibke Moll, M.D.
Jessica Seegmüller, M.D.
Sina Heider, M.D.
Leila Harhaus, M.D.
Berthold Bickert, M.D.
Ulrich Kneser, M.D.
Thomas Kremer, M.D.

Ludwigshafen et Francfort sur le Main,
Allemagne



Contexte : Les lésions nerveuses sensorielles périphériques représentent un défi important mais fréquent dans la chirurgie des traumatismes aigus de la main. Le traitement standard reste la réparation nerveuse termino-terminale microchirurgicale, le cas échéant. Une perte de sensibilité permanente et la formation de névromes douloureux sont des séquelles classiques d'une chirurgie non réussie. L'objectif de cette étude était d'évaluer si l'utilisation supplémentaire d'un tube nerveux en chitosan dans la réparation nerveuse primaire influence de manière positive la récupération sensorielle.

Méthodologie : Un essai randomisé, contrôlé, bicentrique avec une conception en groupes parallèles et une évaluation en double aveugle a été mené pour démontrer la supériorité de l'utilisation supplémentaire d'un tube nerveux en chitosan par rapport à la réparation nerveuse microchirurgicale seule. Soixante-quatorze participants ont été inclus. Le résultat principal utilisé était le degré de discrimination statique à deux points 6 mois après la chirurgie. Les résultats secondaires supplémentaires comprenaient le test de reconnaissance des filaments (Semmes-Weinstein), la douleur, le développement d'un névrome et le score d'invalidité du bras, de l'épaule et de la main.

Résultats : La réparation nerveuse avec l'utilisation supplémentaire de tubes nerveux en chitosan (groupe d'intervention) augmentait de manière significative la gnose tactile (exprimée par la discrimination à deux points) et la sensibilité (exprimée par le test de Semmes-Weinstein). La discrimination à deux points moyenne après un suivi de 6 mois était de 8 mm (intervalle : 2 à 20 mm) dans le groupe contrôle et de 6,3 mm (intervalle : 1 à 15 mm) dans le groupe d'intervention, respectivement ($p = 0,029$). La discrimination à deux points corrélait avec le score d'invalidité du bras, de l'épaule et de la main. Dans les groupes contrôle et d'intervention, respectivement trois et zéro névromes ont été observés.

Conclusions : La régénération nerveuse sensorielle périphérique peut être améliorée de manière significative par l'utilisation supplémentaire d'un tube nerveux en chitosan. Une amélioration de la capacité de discrimination statique à deux points est pertinente sur le plan clinique. (*Plast. Reconstr. Surg.* 142: 415, 2018.)

QUESTION CLINIQUE/NIVEAU DE PREUVE : Thérapeutique, I.

Les lésions nerveuses périphériques sont des lésions concomitantes fréquentes et graves en cas de traumatisme aigu des mains et des membres supérieurs.¹ Les nerfs coupés ne guérissent pas spontanément. L'intégrité de la gaine épineurale doit être

réparée à l'aide de techniques microchirurgicales. Le traitement standard des lésions nerveuses sans perte de matière est la suture termino-terminale, tandis que le traitement de référence des lacunes nerveuses est l'utilisation de greffes nerveuses autologues.²

Du service de chirurgie de la main, plastique et reconstructive - Centre de traitement des brûlures, Centre de traumatologie BG de Ludwigshafen ; et le service de chirurgie plastique, de la main et reconstructive, Centre de traumatologie BG de Francfort-sur-le-Main.

Reçu pour publication le 7 octobre 2017 ; accepté le 9 février 2018.

Cet essai est enregistré sous le nom de « Tube nerveux en chitosan pour la réparation primaire des lésions nerveuses sensorielles traumatiques de la main (TNC) » (Chitosan Nerve Tube for Primary Repair of Traumatic Sensory Nerve Lesions of the Hand (CNT)), numéro d'identification sur ClinicalTrials.gov NCT02372669 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02372669>).

Copyright © 2018 by the American Society of Plastic Surgeons

DOI: 10.1097/PRS.00000000000004574

Divulgence : L'essai a été financé par Medovent. Medovent fabrique le tube nerveux en chitosan utilisé dans cet essai. Les implants ont été fournis gratuitement par Medovent. L'étude a été conçue avant de demander une aide financière. En ce qui concerne cette étude, Medovent a été exclu de tout aspect relatif à la conception, la réalisation, l'analyse, la rédaction ou la publication de l'essai. Aucun des auteurs n'a de lien financier personnel avec Medovent. Aucun des auteurs n'a reçu de remboursement, frais, financement ou salaire de la part de Medovent. Aucun des auteurs ne détient d'actions ou de parts.

Malgré ces mesures, le traitement standard peut souvent entraîner une mauvaise régénération nerveuse. Environ un tiers des patients ne retrouvent pas une sensibilité importante des doigts blessés, ce qui entraîne une altération du fonctionnement de la main entière.³ Une autre complication postopératoire de la réparation nerveuse est une croissance axonale excessive et non ciblée entraînant l'apparition d'un névrome douloureux. Ces patients souffrent généralement de douleurs persistantes pendant des années.⁴⁻⁶ De plus, les patients nécessitant une greffe nerveuse autologue peuvent présenter une morbidité modérée mais importante au site de prélèvement, due à l'ablation du nerf sensoriel d'une autre région du corps.⁷

En résumé, des options thérapeutiques alternatives et supplémentaires pour la réparation du nerf périphérique sont souhaitables. Les tubes nerveux constituent une option prometteuse pour surmonter les problèmes liés au traitement standard actuel. Aujourd'hui, il existe de petits tubes résorbables biosynthétiques pouvant combler les lacunes nerveuses, protéger la suture nerveuse de la formation de cicatrices et guider les axones en croissance.⁸ Outre leurs effets mécaniques, les tubes nerveux modernes ont une barrière semi-perméable qui conditionne l'enrichissement en oxygène, en protéines et en facteurs de croissance dans la lumière, favorisant la régénération nerveuse en renforçant les mécanismes des cellules de Schwann.⁹ Les tubes nerveux disponibles sont composés de différents biomatériaux. Le chitosan, un dérivé de la chitine, semble être particulièrement prometteur car il produit des effets bioactifs inhérents. Des études expérimentales ont montré que le chitosan avait des effets positifs sur la survie et l'orientation des cellules de Schwann¹⁰ ainsi que sur la survie et la différenciation des cellules neuronales^{11,12} et sur la prévention de la formation de névromes.¹³ Le chitosan possède une charge de surface positive qui peut être modifiée techniquement par N-acétylation.¹² En théorie, la charge positive interagit avec la charge de surface des axones et les guide à travers le tube. La croissance contrôlée des axones pourrait empêcher la formation de névromes.

Il existe deux indications cliniques pour l'utilisation des tubes nerveux. L'une consiste à combler une défaillance nerveuse courte en alternative à la greffe nerveuse autologue. L'autre option consiste à appliquer des tubes nerveux en plus de la réparation nerveuse primaire pour recouvrir et protéger une suture nerveuse. L'utilisation de tubes nerveux en tant qu'alternative intéressante à la greffe nerveuse dans les défaillances nerveuses sensorielles de moins de 3 cm a été bien étayée dans la littérature.¹⁴ Cependant, les données étayant l'utilisation supplémentaire de tubes nerveux pour les sutures nerveuses primaires font encore défaut. Théoriquement, l'utilisation supplémentaire d'un tube nerveux permet une suture nerveuse primaire optimale sans tension, puisqu'une lacune minimale peut être acceptée, contrairement à la suture primaire seule.

Cela représente un avantage majeur, car la tension bloque sensiblement le processus de cicatrisation dans les nerfs réparés.¹⁵ La cicatrisation des nerfs peut également être favorisée par les effets biologiques des tubes nerveux et du chitosan en général. L'objectif de cette étude était d'évaluer si l'utilisation supplémentaire d'un tube nerveux en chitosan dans la réparation primaire de lésions nerveuses sensorielles traumatiques de la main sans lacune influence ou non la récupération sensorielle.

PATIENTS ET METHODOLOGIE

Conception et cadre de l'étude

Un essai randomisé, contrôlé, bicentrique avec une conception en groupes parallèles et une évaluation en double aveugle a été mené pour montrer la supériorité de l'utilisation supplémentaire d'un tube nerveux en chitosan dans la réparation nerveuse primaire. Entre mars 2015 et juin 2017, 74 participants ont été inclus dans deux centres : Le Centre de Traumatologie BG de Ludwigshafen (Ludwigshafen, Allemagne) et le Centre de Traumatologie BG de Francfort-sur-le-Main (Francfort-sur-le-Main, Allemagne). Les deux centres sont des centres de traumatologie de la main certifiés par la Fédération des Sociétés européennes de chirurgie de la main.

L'étude a été enregistrée sur le site ClinicalTrials.gov (numéro d'identification NCT02372669), et le protocole de l'étude a été publié par les auteurs avant la réalisation de l'étude¹⁶ et approuvé par le comité d'éthique de Rhénanie-Palatinat, Mainz, Allemagne [numéro de référence 837.380.14 (9619)]. Un consentement éclairé écrit prospectif a été obtenu de tous les participants inclus.

Participants et Randomisation

Tous les patients présentant des signes cliniques de lésions nerveuses sensorielles de la main ont été sélectionnés de manière consécutive pour déterminer leur éligibilité pendant la période de l'étude. Une enquête préopératoire et une enquête peropératoire ont été réalisées. Une fois que le patient a été considéré éligible en vérifiant les critères d'inclusion et d'exclusion pré- et peropératoires (voir ci-dessous), les participants ont été randomisés selon un ratio 1:1 en alternant les listes au groupe contrôle ou au groupe d'intervention. Si plus d'un nerf était lésé, tous les nerfs du patient ont été traités de la même manière.

Critères d'inclusion préopératoires

Les critères d'inclusion préopératoires comprenaient le fait de présenter une lésion entre le canal carpien distal et l'articulation distale du doigt, la perte complète du champ récepteur du doigt spécifique aux nerfs, un âge compris entre 18 et 67 ans, un traumatisme datant de moins de 72 heures et un consentement éclairé signé.

Critères d'exclusion préopératoires

Les critères d'exclusion préopératoires comprenaient le fait de présenter des doigts amputés ou avasculaires, une

infection de la plaie, une altération préexistante connue de la sensibilité, une grossesse, un déficit immunitaire connu et la participation à d'autres essais.

Critères d'inclusion peropératoires

Les critères d'inclusion peropératoires comprenaient la vérification de la présence d'une lésion nerveuse sensorielle sans lacune et la présence d'un nerf qui pouvait être suturé de manière termino-terminale.

Critères d'exclusion peropératoires

Les critères d'exclusion peropératoires comprenaient le fait de présenter des doigts avasculaires et plusieurs lésions nerveuses qui ne pouvaient pas être randomisées de manière uniforme. Les données de base incluses dans l'analyse comprenaient l'âge, le sexe, l'emplacement de la lésion (par exemple, la distance entre la lésion et la pulpe du doigt) et des lésions artérielles concomitantes.

Interventions

Les lésions nerveuses des patients randomisés au groupe contrôle ont été traitées par suture épineurale termino-terminale, à l'aide d'une microsuture 9-0 de la Pharmacopée américaine et d'un microscope chirurgical (comparateur actif). Dans le groupe d'intervention, avant d'effectuer la suture termino-terminale, un tube nerveux en chitosan (Reaxon ; Medovent, Mainz, Allemagne) a été introduit sur un côté du nerf sectionné. Ensuite, la suture termino-terminale a été réalisée de la même manière que dans le groupe contrôle. Enfin, le tube nerveux (10 mm de long et 2,1 mm de diamètre) a été positionné sur le site de la suture au centre et fixé avec un seul point de suture du même matériau de suture de chaque côté. Le tube nerveux à base de chitosan utilisé est un produit médical approuvé par la Food and Drug Administration américaine.

Des antibiotiques (généralement le céfuroxime pendant 5 jours, divers fabricants) ont été utilisés après l'intervention. Le type et la durée de l'attelle étaient conformes aux lésions concomitantes et elles n'étaient utilisées qu'en cas de fractures ou de lésions au tendon.

Suivi et insu

Les examens de suivi ont été réalisés 3, 6 et 12 mois après la chirurgie. Le critère d'évaluation de l'analyse du résultat principal et le déterminant utilisé pour la planification de la taille de l'échantillon ont été dérivés des données à 6 mois ; ainsi, l'essai a été arrêté après l'obtention des données à 6 mois. Les données des patients qui avaient également terminé le suivi à 12 mois à ce moment-là sont également rapportées. Le degré de discrimination statique à deux points après 6 mois était le résultat principal. La discrimination statique à

deux points a été mesurée à l'aide d'un compas à double pointe (NCD Medical/Prestige, Los Angeles, Californie). Le test a été réalisé sur les moitiés radiales ou ulnaires de la pulpe du doigt avec des champs récepteurs spécifiques aux nerfs préopératoires déficients et sur le côté controlatéral correspondant. Les points de mesure ont été appliqués dans le sens longitudinal. La pression d'application était définie par le propre poids du compas (10 g). Un test dynamique de la discrimination à deux points n'a pas été réalisé.

Les résultats secondaires étaient la sensibilité mesurée par la méthode de Semmes-Weinstein¹⁷ ; l'auto-évaluation de la douleur sur des échelles visuelles analogiques allant de 0 à 10¹⁸ ; le score d'invalidité du bras, de l'épaule et de la main dans sa version allemande validée¹⁹ ; la mobilité des doigts mesurée par la distance moyenne entre l'extrémité du doigt et la paume ; et la force de préhension mesurée à l'aide d'un dynamomètre Jamar réglé sur le niveau 2 (Sammons Preston, Inc., Bolingbrook, Ill.). Les événements indésirables et tout type de reprise chirurgicale ont été consignés lors de l'hospitalisation et de manière rétrospective lors des suivis. L'apparence d'un névrome a été évaluée cliniquement par une douleur locale électrisante à la percussion (test de Tinel). La détection d'un névrome par sonographie était planifiée mais n'a pas été réalisée pour maintenir l'insu (pour plus de détails, voir ci-dessous).

Le type d'intervention n'était pas connu du participant conformément au consentement éclairé et à l'accord institutionnel. Les examens de suivi ont été réalisés par des investigateurs indépendants avec insu.

Pré-essai et taille de l'échantillon

Un pré-essai rétrospectif a été mené en préparation de cette étude pour obtenir des hypothèses sur la valeur moyenne de la discrimination à deux points et son écart type.²⁰ Il a été calculé que 37 individus par groupe étaient nécessaires pour démontrer une supériorité à l'aide d'un test t bilatéral avec un niveau alpha de 5 % et une puissance de 80 %. Le plan d'analyse statistique prévoyait une analyse par protocole.

Analyse statistique

Le logiciel GraphPad Prism V5.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, Calif) a été utilisé pour l'analyse et le tirage au sort. Un test t bilatéral a été utilisé. Le test du chi² pour l'analyse des tendances et le test exact de Fisher pour l'analyse des paramètres dichotomiques ont été utilisés pour les méthodes non paramétriques. Les coefficients de corrélation de Pearson ont été calculés pour les observations appariées. Les résultats ont été considérés comme significatifs pour des valeurs de $p < 0,05$.



Diagramme conformément aux directives CONSORT de 2010

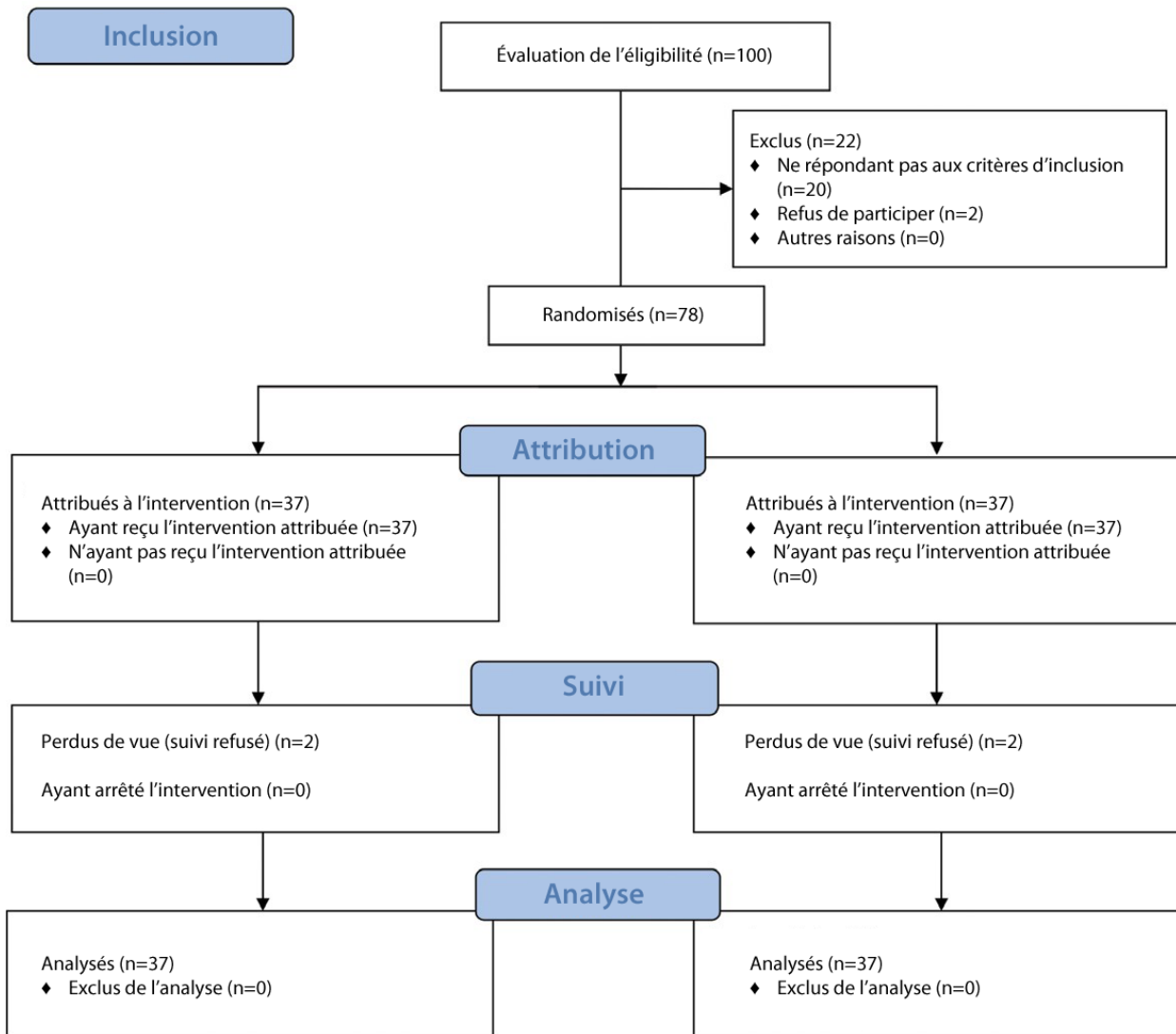


Fig. 1. Diagramme de l'étude selon les directives CONSORT de 2010 (Consolidated Standards of Reporting Trials).

RÉSULTATS

Données de base

La période de l'étude allait de mars 2015 à juin 2017 et s'est arrêtée une fois que 74 (2×37) participants analysables avec des données complètes sur 6 mois ont été inclus. Sur les 100 participants sélectionnés, 78 étaient éligibles à participer à l'étude. Quatre participants ont été perdus de vue et ont arrêté l'étude sans motif. La Figure 1 présente le diagramme de l'étude selon les directives CONSORT de 2010. Soixante et 14 des patients analysés ont été recrutés dans les centres

d'étude de Ludwigshafen et de Francfort, respectivement. Ces 74 participants (55 hommes et 19 femmes), dont l'âge moyen était de 43 ans (19 à 67 ans), étaient répartis de manière égale (37 patients dans chaque groupe) dans les groupes d'intervention et contrôle. L'essai comprenait 74 participants présentant 79 lésions nerveuses au total. Dans le groupe d'intervention, 41 nerfs étaient lésés chez 37 participants ; dans le groupe contrôle, 38 nerfs étaient lésés chez 37 participants. Les analyses n'ont révélé aucune différence significative entre les groupes en ce qui concerne l'âge, le sexe, l'emplacement de la lésion ou des lésions

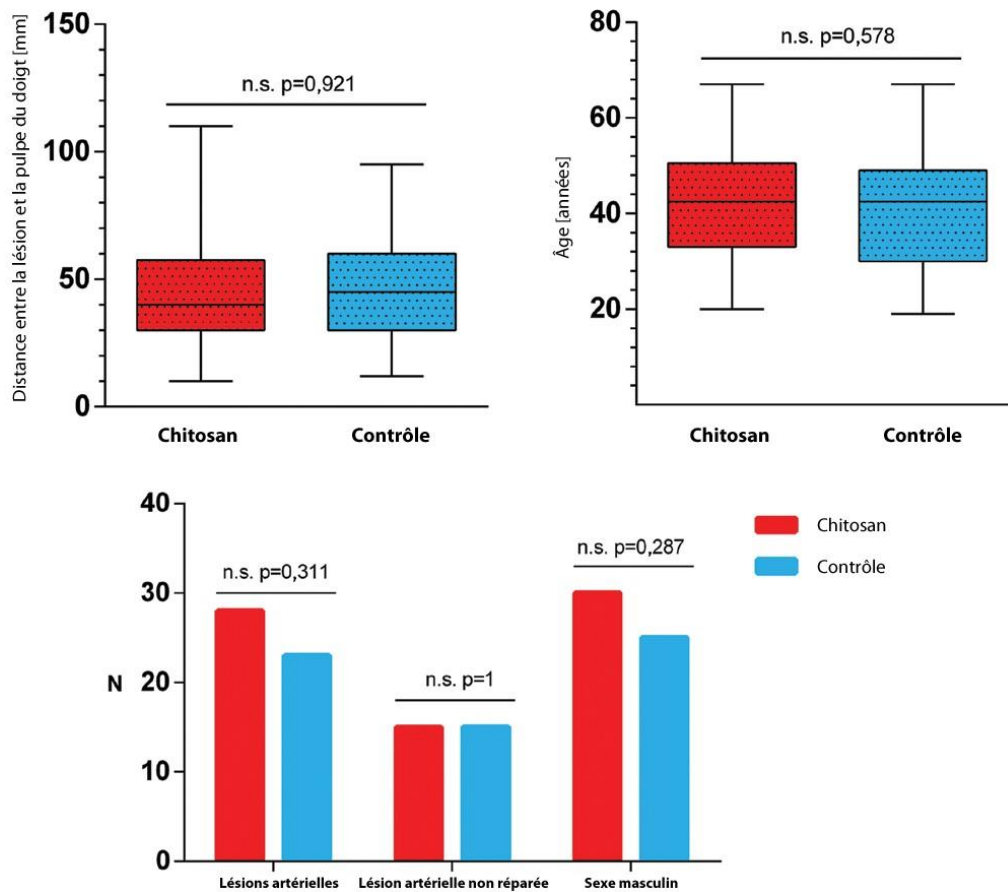


Fig. 2. Répartition des variables confondantes potentielles. (*Haut, gauche*) Emplacement de la lésion défini par la distance entre la lésion nerveuse et la pulpe du doigt. (*Haut, droite*) Âge. (*Bas*) Lésions artérielles concomitantes/sexe. (*Haut*) Les données sont présentées sous la forme de diagrammes (*barres* = minimum à maximum). (*Bas*) Les données sont présentées sous la forme d'histogrammes avec les valeurs totales (*n.s.*, non significatif).

artérielles concomitantes (Fig. 2). La distance moyenne entre la lésion et la pulpe du doigt était de 46,6 mm (intervalle : 12 à 95 mm) dans le groupe contrôle et de 46,0 mm (intervalle : 10 à 110 mm) dans le groupe d'intervention.

Récupération sensorielle

La discrimination statique à deux points moyenne 3 mois après la chirurgie était de 11 mm (intervalle : 5 à 25 mm) dans le groupe contrôle et de 11,4 mm (intervalle : 4 à 20 mm) dans le groupe d'intervention. Des différences au niveau du processus de guérison sont apparues après 6 mois. La discrimination à deux points moyenne était respectivement de 8 mm (intervalle : 2 à 20 mm) et de 6,3 mm (intervalle : 1 à 15 mm) dans les groupes contrôle et d'intervention. Ce résultat était significatif en ce qui concerne le résultat principal ($p = 0,029$). La discrimination à deux points du côté controlatéral non lésé a été mesurée de manière exemplaire lors du suivi à 6 mois. La discrimination à deux points de tous les côtés non lésés était de 2,68 mm (intervalle : 1 à 7 mm) et la même valeur a été obtenue du côté controlatéral dans les groupes analysés. À la clôture de l'étude, 20 patients présentant 22 nerfs lésés dans le groupe d'intervention et 17 patients contrôles présentant 19 nerfs lésés ont également été examinés lors d'un suivi après 12 mois. Lors de cet examen,

la discrimination à deux points moyenne était de 8 mm (intervalle : 3 à 20 mm) dans le groupe contrôle et de 5,5 mm (intervalle : 1 à 5 mm) dans le groupe d'intervention.

Ce résultat aurait été significatif sur le plan mathématique dans un examen isolé si l'étude avait été optimisée pour cette approche analytique. La figure 3 montre la récupération de la discrimination à deux points dans le temps. Lors du test de Semmes-Weinstein après un suivi de 6 mois, un plus grand nombre de patients inclus dans le groupe d'intervention étaient capables de reconnaître les filaments plus minces (filaments 4 et 5) par rapport aux patients inclus dans le groupe contrôle. Le résultat était significatif en ce qui concerne la tendance des classes de filaments reconnues ($p = 0,019$) (Fig. 4).

Critères d'évaluation secondaires

Névrome

Des signes cliniques de névrome ont été observés dans trois nerfs de trois patients (8 %) inclus dans le groupe contrôle et dans aucun des cas ayant subi l'intervention. Cette différence n'était pas significative sur le plan statistique. Le tableau 1 présente les données sous la forme d'un tableau 2 x 2. La détection sonographique des névromes prévue

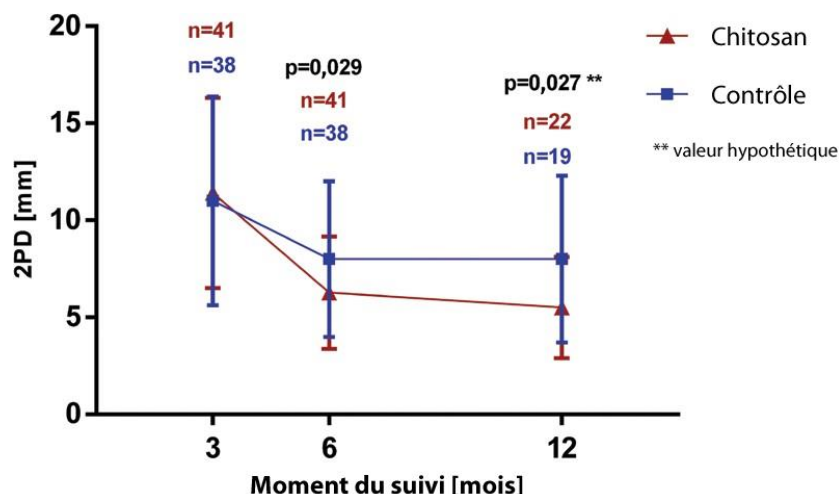


Fig. 3. Discrimination statique à deux points (2PD) dans le temps. *Barres* = écart-type (*n*, nombre de nerfs). Lors du suivi à 3 et 6 mois, 37 patients ont été examinés dans chaque groupe. Lors du suivi à 12 mois, 20 patients ont été examinés dans le groupe d'intervention (avec l'utilisation supplémentaire d'un tube neural en chitosan) et 17 patients ont été examinés dans le groupe contrôle.

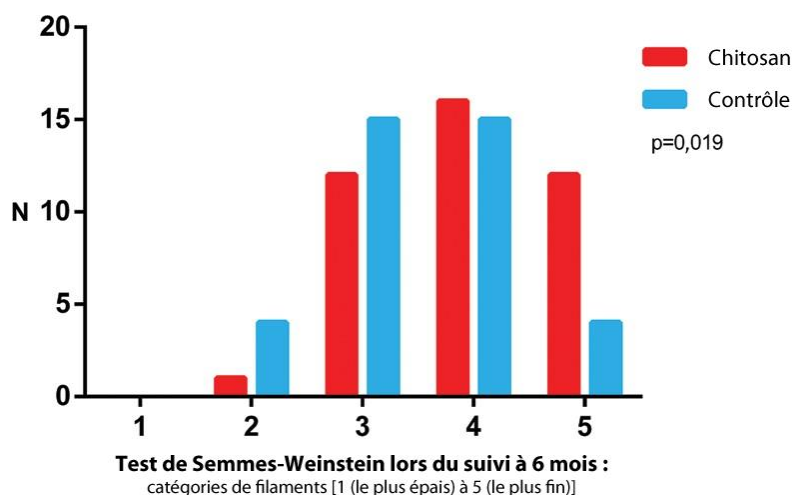


Fig. 4. Test de Semmes-Weinstein. Nombre de patients capables de reconnaître des filaments de calibre différent. Pour chaque patient, le filament le plus fin perceptible est représenté une fois dans l'histogramme.

Tableau 1. Apparence clinique d'un névrome lors du suivi à 6 mois

	Chitosan	Contrôle	Nb total de Patients
Névromes	0	3	3
Absence de névrome	37	34	71
Nb total de patients	37	37	NS*

NS, non significatif.

* $p = 0,239$.

initialement n'a pas pu être réalisée car les tubes étaient encore visibles sur la sonographie 3 mois après l'opération, ce qui aurait compromis l'évaluation avec insu. Par conséquent, la procédure a été arrêtée après l'examen du premier patient du groupe d'intervention.

Douleurs

Une douleur chronique était rare dans les deux groupes. En moyenne à 6 mois, la douleur globale notée sur une

échelle visuelle analogique allant de 0 à 10 était de 1,3 (intervalle : 0 à 18) dans le groupe contrôle et de 1 (intervalle : 0 à 7) dans le groupe d'intervention (Fig. 5).

Complications et effets non attendus

La chirurgie initiale a été réalisée sans aucune complication dans tous les cas. Il n'y a pas eu de complications associées aux implants. À la fin du suivi à 6 mois, deux complications majeures ont été signalées dans le groupe contrôle. Un patient avait développé un syndrome douloureux régional complexe persistant et l'autre un trouble de cicatrisation nécessitant une reprise chirurgicale (arthrodèse d'une articulation distale du doigt) réalisée 3 semaines après le traitement initial.

Les plaies ont cicatrisé sans incident après la reprise chirurgicale. Aucune complication postopératoire n'a été observée dans le groupe d'intervention. L'utilisation d'un tube nerveux ne diminuait pas la mobilité des doigts (Fig. 6).

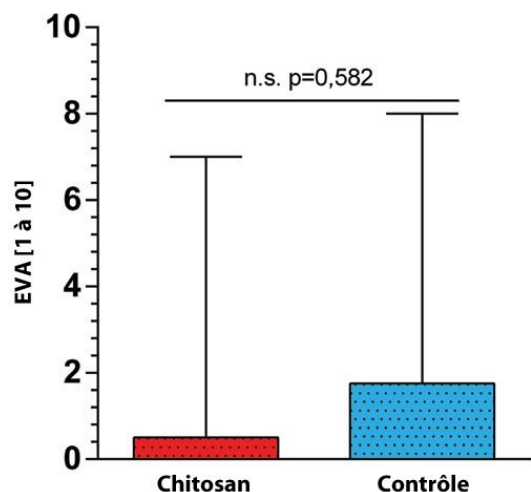


Fig. 5. Douleur globale chronique lors du suivi à 6 mois. Les données sont présentées sous la forme de diagrammes. Barres = minimum à maximum. EVA, échelle visuelle analogique (intervalle : 0 à 10) ; n.s., non significatif.

Score d'invalidité du bras, de l'épaule et de la main, mobilité des doigts et force de préhension

Lors du suivi à 6 mois, le score moyen d'invalidité du bras, de l'épaule et de la main était de 11,3 (intervalle : 0 à 60) dans le groupe contrôle et de 9,1 (intervalle : 0 à 47) dans le groupe d'intervention. La mobilité des doigts, exprimée par la distance moyenne entre l'extrémité du doigt et la paume était de 0,8 cm (intervalle : 0 à 6 cm) dans le groupe contrôle et de 0,5 cm (intervalle : 0 à 6 cm) dans le groupe d'intervention. La force de préhension moyenne des mains blessées était de 33,4 kg (intervalle : 8 à 54 kg) dans le groupe contrôle et de 33,2 kg (intervalle : 8 à 48 kg) dans le groupe d'intervention. L'analyse de corrélation a révélé une corrélation modérée entre la capacité de discrimination à deux points et le score d'invalidité du bras, de l'épaule et de la main ; une faible corrélation entre la discrimination à deux points et la mobilité des doigts ; et aucune corrélation entre la discrimination à deux points et la force de préhension. La ligne de régression entre la discrimination à deux points et le score d'invalidité du bras, de l'épaule et de la main était significativement différente de 0 ($p = 0,002$), contrairement à l'autre analyse de régression (Fig. 7).

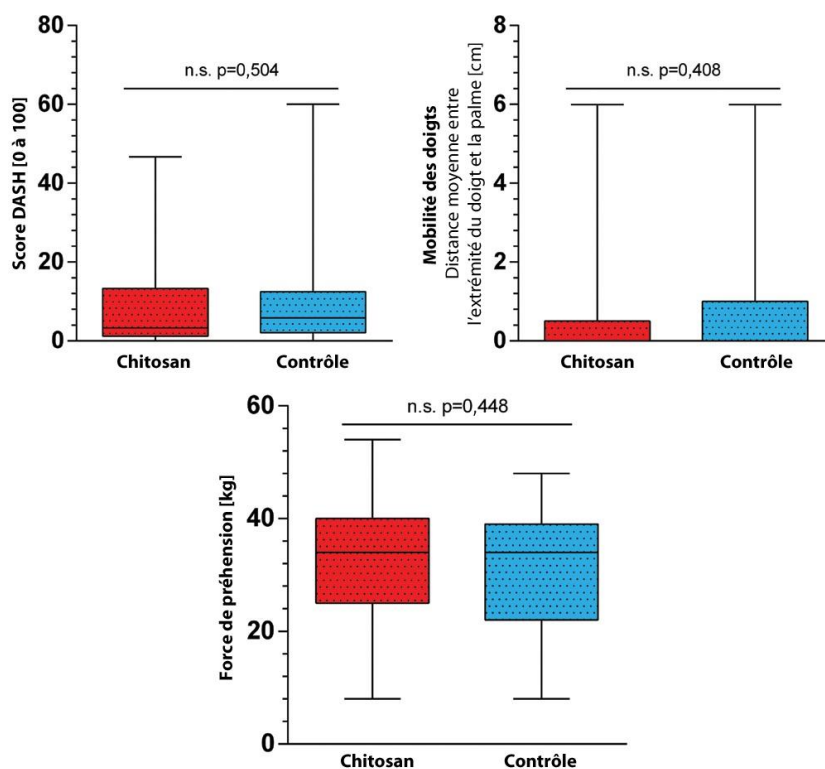


Fig. 6. Critères d'évaluation secondaires lors du suivi à 6 mois. (Haut, gauche) Score d'invalidité du bras, de l'épaule et de la main (DASH). (Haut, droite) Mobilité des doigts exprimée par la distance moyenne entre l'extrémité du doigt et la paume. (Bas) Force de préhension de la main blessée. Les données sont présentées sous la forme de diagrammes. Barres = minimum à maximum (n.s., non significatif).

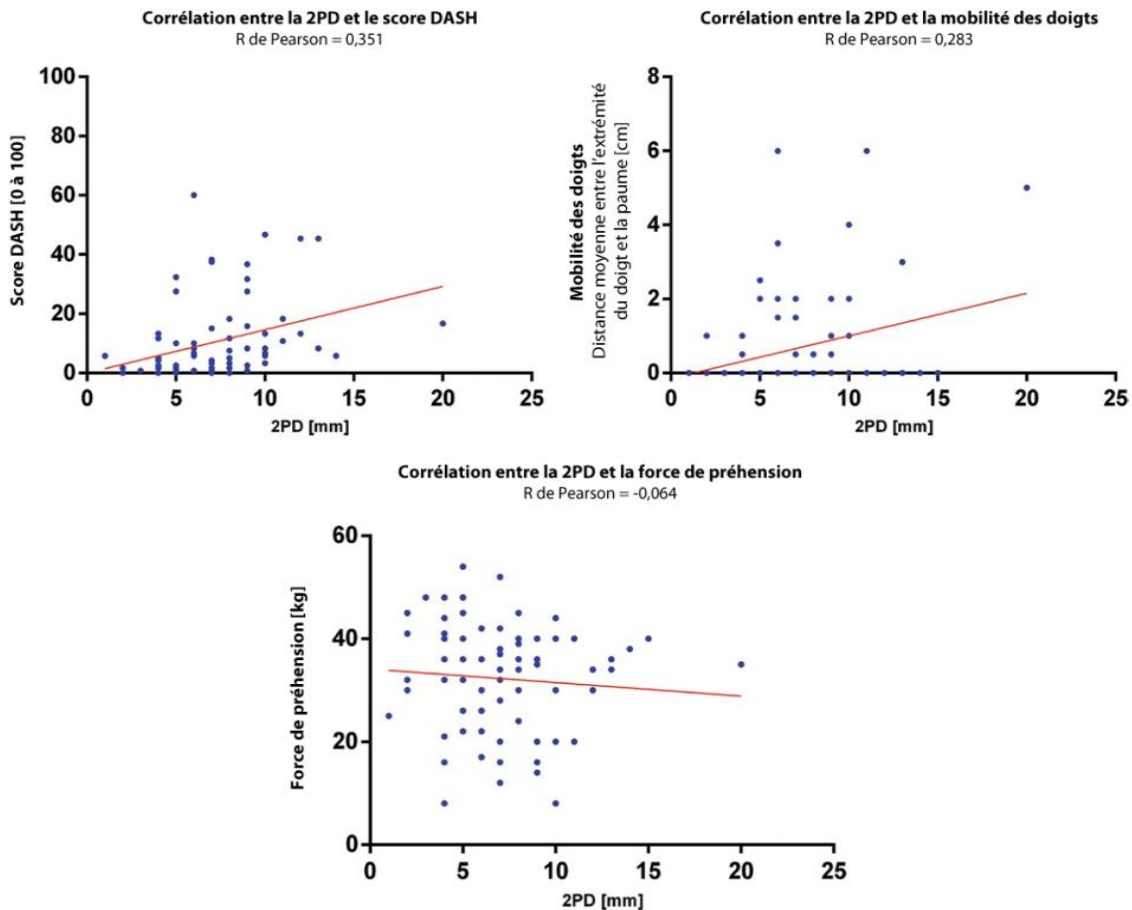


Fig. 7. Analyse de corrélation. Analyse de corrélation entre la discrimination à deux points (2PD) et (*haut, gauche*) le score d'invalidité du bras, de l'épaule et de la main (DASH) ; (*haut, droite*) mobilité des doigts exprimée par la distance moyenne entre l'extrémité du doigt et la paume ; et (*bas*) force de préhension. Les points bleus représentent des paires de valeurs uniques et les lignes rouges, les courbes de régression linéaire.

DISCUSSION

Cette étude étaye des séries antérieures comparables¹⁴ ayant montré que l'utilisation de tubes nerveux peut entraîner d'excellents résultats. Comme on pouvait s'y attendre, l'application supplémentaire de tubes nerveux pour la réparation nerveuse primaire permet d'améliorer les résultats par rapport à la reconstruction nerveuse à l'aide de tubes nerveux pour combler les lacunes.¹⁴ Par rapport à la littérature, la capacité de discrimination statique à deux points avec l'utilisation supplémentaire de tubes nerveux était également meilleure que les résultats obtenus pour la réparation nerveuse de la main seule.^{21,22} À la connaissance des auteurs, cette étude est le premier essai prospectif randomisé dans la littérature démontrant des résultats supérieurs de l'utilisation supplémentaire d'un tube neural en chitosan en comparaison directe avec la réparation nerveuse seule.

Au sens strict, nos résultats s'appliquent uniquement aux lésions nerveuses de la main. Elles ont été choisies car elles conviennent parfaitement à la recherche clinique sur la réparation des nerfs périphériques, car les intervalles de suivi

requis sont plus courts que ceux des nerfs mixtes et moteurs, et la capacité de discrimination à deux points peut être attribuée avec précision au nerf lésé lors des examens de suivi.²³

Par ailleurs, la discrimination à deux points peut être mesurée avec un niveau de données permettant des calculs paramétriques et non paramétriques. De plus, notre étude a montré que la discrimination à deux points était un bon critère d'évaluation pour les études évaluant la réparation nerveuse, car la discrimination à deux points a un impact direct sur le score d'invalidité du bras, de l'épaule et de la main et donc sur les activités de la vie quotidienne. De manière restrictive, il faut souligner qu'une discrimination à deux points n'exprime pas toutes les qualités de la récupération nerveuse. Par exemple, la reconnaissance de formes complexes n'a pas été testée. Cette limitation était due à la normalisation des paramètres dans le cadre d'un essai de recherche clinique.

Lors de la récupération des nerfs périphériques des doigts, il faut prendre en compte l'effet du bourgeonnement nerveux controlatéral. Dans cette étude, l'effet a été évalué en utilisant un groupe contrôle.

Une influence de l'immobilisation sur la récupération nerveuse ne peut pas être exclue en général, même si les données sur cette question sont inexistantes. La distance entre la lésion et la pulpe du doigt était équilibrée entre les groupes.

Dans cet essai, l'utilisation supplémentaire de tubes nerveux en chitosan a amélioré la récupération sensorielle des nerfs de la main en termes de sensibilité (test de Semmes-Weinstein) et de gnose tactile (discrimination à deux points). Dans ce contexte, le terme sensibilité signifie la capacité à reconnaître les seuils de pression cutanée et reflète une réinnervation pure. Le concept de gnose tactile ajoute un traitement central des stimuli et donc la capacité à reconnaître des objets et constitue un marqueur de la récupération nerveuse fonctionnelle.²⁴ Des méthodes de test dynamiques ont également été prises en compte, mais n'ont pas été utilisées en faveur de la normalisation.

La réparation microchirurgicale directe sans tension reste le traitement de référence en cas de lésions nerveuses.² En se basant sur les résultats de cette étude, les auteurs recommandent l'utilisation supplémentaire de tubes nerveux dans la réparation nerveuse primaire. Bien sûr, notre étude n'a pas comparé les tubes nerveux en chitosan à des tubes nerveux à base d'autres biomatériaux. Pour cela, des comparaisons directes dans de futurs essais seront nécessaires. En revanche, des données expérimentales montrent les effets biologiques du chitosan sur les cellules nerveuses et les cellules de Schwann ce qui pourraient en faire le choix idéal pour la construction de tubes nerveux.¹⁰⁻¹³

Dans cet essai, une tendance claire mais non significative sur le plan statistique à la réduction des névromes a été observée grâce à l'application d'un tube nerveux en chitosan. Cependant, l'étude n'a pas permis de démontrer un effet bénéfique sur la réduction des névromes grâce à l'utilisation d'un tube nerveux en chitosan. Nous supposons que la taille de l'échantillon était insuffisante pour montrer des effets bénéfiques aussi importants dans la réparation nerveuse de la main. Dans l'étude de planification de cet essai, un névrome a été rarement observé lors de la réparation nerveuse de la main mais sa présence avait été confirmée cliniquement dans 80 % des cas après une lésion des nerfs de l'avant-bras.²⁰ Les résultats positifs de notre étude concernant la formation de névromes pourraient être transférés à des lésions nerveuses plus proximales et pourraient faire l'objet de futures investigations.

Les conclusions de cet essai à 12 mois sont préliminaires, contrairement aux résultats obtenus à 6 mois. Auparavant, il avait été déterminé que l'étude devait démontrer une supériorité après 6 mois. Par conséquent, pour être précis sur le plan méthodologique, l'essai a été arrêté après le recueil des données à 6 mois.

Certaines limites de l'essai sont dues aux conditions de la chirurgie d'urgence. La randomisation alternée s'apparente davantage à une méthode de quasi-randomisation. Une randomisation de bloc externe aurait été préférable mais

n'aurait pas pu être réalisée dans le cadre d'un traumatisme aigu. Cependant, la procédure garantissait une distribution égale de la seule variable d'interférence certaine (le niveau de traumatisme)¹⁴ et des variables d'interférence les plus discutées (l'âge, le sexe et des lésions artérielles).^{14,22,25,26} Le ratio d'inclusion des participants anticipé entre les deux centres de traumatologie était peu probable d'après les résultats du pre-essai. Une autre caractéristique souhaitable de l'essai aurait été de disposer de méthodes de confirmation de la présence de névromes qui n'ont été détectés que sur le plan clinique. La sonographie n'était pas applicable afin de maintenir l'insu. On ignore le temps nécessaire pour que le tube nerveux en chitosan soit indétectable par échographie ; par conséquent, cette méthode objective n'a pas pu être appliquée.

CONCLUSIONS

Grâce à son impact sur le score d'invalidité du bras, de l'épaule et de la main, la capacité de discrimination statique à deux points est pertinente sur le plan clinique. Nous en concluons que la régénération des nerfs sensoriels périphériques, mesurée à la fois par la gnose tactile et par la sensibilité, peut être améliorée de manière significative par l'utilisation supplémentaire de tubes nerveux en chitosan.

Florian Neubrech, M.D.

Centre de Traumatologie BG de
Ludwigshafen Ludwig-Guttman-Strasse 13
D-67071 Ludwigshafen, Allemagne
floneb@gmx.de

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Hischam Taha, M.R.C.S., F.R.C.S., pour la relecture et la révision linguistique de leur article.

RÉFÉRENCES

- Scholz T, Krichevsky A, Sumarto A, et al. Peripheral nerve injuries: An international survey of current treatments and future perspectives. *J Reconstr Microsurg.* 2009;25:339-344.
- Konofaos P, Ver Halen JP. Nerve repair by means of tubulization: Past, present, future. *J Reconstr Microsurg.* 2013;29:149-164.
- Chaise F, Friol JP, Gaisne E. Results of emergency repair of wounds of palmar collateral nerves of the fingers (in French). *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1993;79:393-397.
- Lewin-Kowalik J, Marcol W, Kotulska K, Mander M, Klimczak A. Prevention and management of painful neuroma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2006;46:62-67; discussion 67-68.
- Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol.* 2001;429:23-37.
- Bowsher D. Human "autotomy". *Pain* 2002;95:187-189.
- Hallgren A, Björkman A, Chemnitz A, Dahlin LB. Subjective outcome related to donor site morbidity after sural nerve graft harvesting: A survey in 41 patients. *BMC Surg.* 2013;13:39.
- Ujma FF, Van De Graaf RC, Meek MF. The early history of tubulation in nerve repair. *J Hand Surg Eur Vol.* 2008;33:581-586.
- Daly W, Yao L, Zeugolis D, Windebank A, Pandit A. A biomaterials approach to peripheral nerve regeneration: Bridging the peripheral nerve

- gap and enhancing functional recovery. *J R Soc Interface* 2012;9:202–221.
10. Yuan Y, Zhang P, Yang Y, Wang X, Gu X. The interaction of Schwann cells with chitosan membranes and fibers in vitro. *Biomaterials* 2004;25:4273–4278.
 11. Simões MJ, Gärtner A, Shirotsaki Y, et al. In vitro and in vivo chitosan membranes testing for peripheral nerve reconstruction. *Acta Med Port.* 2011;24:43–52.
 12. Freier T, Koh HS, Kazazian K, Shoichet MS. Controlling cell adhesion and degradation of chitosan films by N-acetylation. *Biomaterials* 2005;26:5872–5878.
 13. Marcol W, Larysz-Brysz M, Kucharska M, et al. Reduction of post-traumatic neuroma and epineural scar formation in rat sciatic nerve by application of microcrystalline chitosan. *Microsurgery* 2011;31:642–649.
 14. Meek MF, Coert JH. Recovery of two-point discrimination function after digital nerve repair in the hand using resorbable FDA- and CE-approved nerve conduits. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66:1307–1315.
 15. Lundborg G, Dahlin L, Danielsen N, Zhao Q. Trophism, tropism, and specificity in nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg.* 1994;10:345–354.
 16. Neubrech F, Heider S, Harhaus L, Bickert B, Kneser U, Kremer T. Chitosan nerve tube for primary repair of traumatic sensory nerve lesions of the hand without a gap: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016;17:48.
 17. Weinstein S. Fifty years of somatosensory research: From the Semmes-Weinstein monofilaments to the Weinstein Enhanced Sensory Test. *J Hand Ther.* 1993;6:11–22; discussion 50.
 18. Scott J, Huskisson EC. Vertical or horizontal visual analogue scales. *Ann Rheum Dis.* 1979;38:560.
 19. Germann G, Harth A, Wind G, Demir E. Standardisation and validation of the German version 2.0 of the Disability of Arm, Shoulder, Hand (DASH) questionnaire (in German). *Unfallchirurg* 2003;106:13–19.
 20. Neubrech F, Heider S, Otte M, Hirche C, Kneser U, Kremer T. Nerve tubes for the repair of traumatic sensory nerve lesions of the hand: Review and planning study for a randomised controlled multicentre trial (in German). *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2016;48:148–154.
 21. Goldie BS, Coates CJ, Birch R. The long term result of digital nerve repair in no-man's land. *J Hand Surg Br.* 1992;17:75–77.
 22. al-Ghazal SK, McKiernan M, Khan K, McCann J. Results of clinical assessment after primary digital nerve repair. *J Hand Surg Br.* 1994;19:255–257.
 23. Lohmeyer JA, Kern Y, Schmauss D, et al. Prospective clinical study on digital nerve repair with collagen nerve conduits and review of literature. *J Reconstr Microsurg.* 2014;30:227–234.
 24. Wang Y, Sunitha M, Chung KC. How to measure outcomes of peripheral nerve surgery. *Hand Clin.* 2013;29:349–361.
 25. Mackinnon SE. Technical use of synthetic conduits for nerve repair. *J Hand Surg Am.* 2011;36:183.
 26. Weinzweig N, Chin G, Mead M, et al. Recovery of sensibility after digital neurotaphy: A clinical investigation of prognostic factors. *Ann Plast Surg.* 2000;44:610–617.