

À PROPOS DE L'AUTEUR

**Robert Bobotsis, M.D., M.Sc. SLI,
FRCPC, DABD**

Le Dr Rob Bobotsis est un dermatologue certifié au Canada et aux États-Unis. Il termine actuellement une année de formation en chirurgie micrographique de Mohs et en oncologie dermatologique au *Women's College Hospital* de Toronto. Il a terminé ses études à l'École de médecine et de dentisterie Schulich de l'Université Western, puis a effectué une résidence en dermatologie à l'Université de Toronto. Au cours de sa résidence, il a obtenu une maîtrise en leadership et innovation des systèmes (IHPME). Ses principaux intérêts cliniques résident dans la chirurgie dermatologique procédurale et la dermatologie générale, et son principal intérêt en matière de recherche concerne l'amélioration de l'enseignement médical. Le Dr Bobotsis a publié de nombreux articles dans des revues de dermatologie et a organisé plusieurs occasions d'apprentissage pour les résidents en dermatologie.

Affiliations de l'auteur : Women's College Hospital, Toronto, ON



Les chéloïdes : Revue de la pathogenèse et des modalités de traitement fondées sur des données probantes

Robert Bobotsis, M.D., M.Sc. SLI, FRCPC, DABD

Introduction

Les chéloïdes sont des excroissances fibroprolifératives résultant d'un dérèglement de la cicatrisation à la suite d'une lésion tissulaire, qui entraîne le dépôt d'un collagène en quantité excessive et de façon désorganisée (**Figure 1**).¹ On pense qu'une inflammation chronique prolongée dans le derme réticulaire, en particulier pendant la cicatrisation, précède le développement des chéloïdes. Des études expérimentales ont démontré une libération accrue de facteurs de croissance, de cytokines et de multiples cellules immunitaires.^{2,3} Les cellules inflammatoires sécrètent des facteurs qui sont entre autres impliqués dans l'inflammation chronique, la fibrose et les démangeaisons.²

Les chéloïdes démontrent une transmission autosomique dominante avec une pénétrance

incomplète, débutant le plus souvent dans les deuxième et troisième décennies de la vie.³ Les chéloïdes peuvent être observées chez tous les patients, mais plus fréquemment chez ceux dont la peau est de couleur, les personnes originaires d'Afrique du Nord, d'Amérique du Sud, du Moyen-Orient, d'Inde et de Chine.³ Les zones de la peau où les chéloïdes ont la plus forte propension à se développer sont liées à d'autres facteurs de risque, notamment les sites de la peau présentant une blessure due à une maladie dermatologique ou à des processus externes, une tension cutanée élevée et un contenu pilo-sébacé dense.^{2,3} L'hypertension et l'obésité semblent également être associées au développement des chéloïdes au niveau systémique.^{2,3} Les chéloïdes peuvent se présenter sous la forme d'une lésion unique ou de quelques lésions, ou peuvent être généralisées



Figure 1. Les chéloïdes peuvent présenter une morphologie sessile (à gauche) ou une morphologie plus nodulaire/exophytique (à droite). La disposition et la localisation anatomique fournissent souvent un indice sur la cause; *photos reproduites avec l'aimable autorisation de* ⁴ : (J. Delaleu, E. Charvet and A. Petit. *Keloid Disease: Review with clinical atlas. Part 1: Definitions, history, epidemiology, clinics and diagnosis. Annales de Dermatologie et de Venereologie. 2023;150:3-15.*)

et se développer sans aucun facteur déclenchant antérieur connu.^{2,3}

En plus de la souffrance liée à l'apparence physique, les chéloïdes entraînent une morbidité supplémentaire due à la douleur (allodynie, brûlure, piquûre) et au prurit.² Les cytokines Th2, qui sont à la fois profibrotiques et pruritogènes, jouent un rôle. Une neuropathie des fibres nerveuses de type C s'ensuit, produisant douleur et démangeaisons.²

Modalités de traitement des chéloïdes

a) Stratégies préventives et comportementales

Technique chirurgicale

Pour prévenir la formation de chéloïdes, en particulier dans les zones du corps soumises à de fortes tensions (comme le dos et les épaules, entre autres), les chirurgiens devraient utiliser des techniques qui limitent la tension dermique, y compris un décollement large, en plaçant les cicatrices le long des lignes de tension cutanée détendue, des sutures dermiques, des sutures de plicature faciale profonde, des lambeaux locaux et des plasties en Z.⁵ Aucun essai contrôlé à répartition aléatoire ne permet d'étayer cette recommandation, mais l'expérience clinique de la plupart des chirurgiens suggère qu'il s'agit là d'une opinion d'expert.

Silicone

Les produits à base de silicone sont approuvés par la FDA pour le traitement des cicatrices et des chéloïdes, bien qu'ils soient surtout utilisés à titre préventif dans la pratique clinique. Les produits sont généralement appliqués sous forme de gel topique ou de pansement en feuille 12 à 24 heures par jour pendant 1 à 2 mois après l'opération.

Les patients se renseignent souvent sur l'utilisation de produits à base de silicone après l'intervention. Le mécanisme d'action supposé de la silicone n'est pas connu, mais son utilisation peut limiter la tension cicatricielle en diminuant l'étirement de la peau et en favorisant l'hydratation grâce à l'occlusion.^{3,5} Cependant, elle ne s'est pas révélée être une méthode efficace de prévention des chéloïdes. Une méta-analyse portant sur 10 essais comparant un groupe utilisant la silicone (gel ou feuilles) à un groupe placebo n'a pas révélé que la silicone réduisait le développement de chéloïdes chez les patients ayant des antécédents de cicatrisation anormale.⁶ De même, une analyse Cochrane de 20 essais cliniques a montré que si la silicone réduit l'érythème et l'épaisseur des cicatrices chéloïdiennes, les preuves de leur réduction sont faibles.⁷

b) Modalités de traitement actif

Excision chirurgicale

L'excision seule n'est pas recommandée pour les chéloïdes en raison du risque très élevé de récurrence (jusqu'à 100 %) et du risque de réapparition de lésions de taille plus importante. L'excision est associée de manière efficace à d'autres modalités de traitement, comme indiqué ci-dessous.

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes, et en particulier le kénalog intralésionnel (ILK), sont le pilier du traitement des chéloïdes par les dermatologues. On pense que les corticostéroïdes agissent en réduisant l'inflammation dermique, en réduisant la teneur en oxygène par vasoconstriction et en inhibant la synthèse du collagène.^{3,5,8} Les effets secondaires comprennent l'érythème, la dépigmentation, le prurit, la douleur, l'atrophie, la télangiectasie, la déhiscence de la plaie et le retard de cicatrisation.⁸

La documentation scientifique présente un éventail de doses, de fréquences et de temps d'injection en ce qui concerne le traitement par ILK. Une revue systématique de 2023 a été réalisée et a compilé 16 études, dont 4 essais contrôlés à répartition aléatoire et 12 cohortes prospectives. Elles ont étudié l'utilisation de l'ILK en monothérapie ou en association avec la chirurgie ou la cryothérapie.⁸ La posologie variait de 10 à 40 mg/cm³, administrés par injections uniques une fois par semaine ou une fois par mois, généralement toutes les 4 à 6 semaines.⁸ Les études ont montré que l'ILK est plus efficace pour traiter les chéloïdes sessiles (par opposition aux chéloïdes pédiculées), avec des taux de réponse compris entre 50 et 100 %, selon l'étude spécifique, et un taux de récurrence global de 33 % à 1 an et 50 % à 5 ans.⁸

Les études utilisant l'ILK comme traitement complémentaire à l'excision chirurgicale manquent pour la plupart de groupes de contrôle. Par exemple, une méta-analyse récente incluant 254 patients, regroupés à partir de 4 études distinctes, n'a pas démontré de réduction du taux de récurrence des chéloïdes.⁹ Le moment de l'administration de l'ILK dans les études n'était pas uniforme et aucune recommandation consensuelle n'a été formulée.⁹ Cependant, le site de l'excision des chéloïdes pourrait avoir eu des répercussions sur l'efficacité de l'ILK en traitement complémentaire. Une méta-analyse portant sur les chéloïdes de l'oreille a fait état d'un taux de récurrence de 15,4 % après excision. Cette efficacité a été jugée semblable à celle du groupe ayant été traité par radiothérapie après l'intervention et dont le taux de récurrence était de 14 %.¹⁰

La cryochirurgie est une autre modalité de traitement des chéloïdes couramment employée, en grande partie parce que les dermatologues sont à l'aise avec son utilisation dans de nombreux domaines de pratique. La cryochirurgie provoque la nécrose des tissus, mais il a également été démontré qu'elle transforme les fibroblastes chéloïdiens en un phénotype normal.³ Les effets indésirables de la cryochirurgie comprennent la douleur, les saignements, les cloques, les ulcérations, la dépigmentation et l'infection. Si la plupart des dermatologues utilisent la cryochirurgie par pulvérisation, cette intervention peut également être pratiquée par contact direct ou à l'aide d'aiguilles intralésionnelles. La cryochirurgie intralésionnelle, qui consiste à appliquer le traitement au cœur de la chéloïde, est considérée comme la modalité de cryothérapie la plus efficace.¹¹ Une méta-analyse de 8 études a montré que la cryothérapie intralésionnelle permettait de réduire le volume de la cicatrice de 51 à 61 %, avec un taux de récurrence compris entre 0 et 24 %.¹¹ La cryochirurgie intralésionnelle est également plus précise, car elle permet de limiter la zone de traitement et de minimiser la quantité de peau saine qui est gelée.¹¹

De multiples études de cohortes prospectives et études à répartition aléatoire publiées ont évalué l'association de la cryochirurgie à d'autres modalités de traitement, notamment l'ILK, l'excision ou l'ablation par rasage, et ont rapporté que ces techniques étaient efficaces pour le traitement des chéloïdes (résumées ici).⁸

Autres traitements intralésionnels

Le 5-fluorouracile (5-FU) est utilisé dans diverses indications dermatologiques. Il s'agit d'un médicament antinéoplasique qui cible la thymidylate synthase, qui inhibe ainsi les fibroblastes chéloïdiens actifs sur le plan mitotique.⁸ Les patients doivent être informés des effets indésirables, notamment la douleur, les saignements, l'infection, l'ulcération, la déhiscence de la plaie et la mauvaise cicatrisation. Des méta-analyses et des essais contrôlés à répartition aléatoire (ECRA) ont démontré son efficacité en monothérapie, en association avec l'ILK, et dans la réduction des récurrences postopératoires des chéloïdes après excision.³ Un ECRA portant sur 43 patients (50 chéloïdes au total) a comparé l'administration de 5-FU intralésionnel une fois par mois (50 mg/cm³) à celle d'ILK (40 mg/cm³) et a indiqué que les deux modalités de traitement étaient aussi efficaces l'une que l'autre lors du suivi à 1 an.¹² Le premier groupe a toutefois présenté un plus grand nombre de télangiectasies et d'atrophies cutanées.¹²

En associant l'ILK au 5-FU intralésionnel, le risque d'effets indésirables des stéroïdes peut être réduit, avec potentiellement une plus grande efficacité. Dans deux ECRA, l'un portant sur 100 patients et l'autre sur 60 patients, l'ILK (40 mg/cm³) en monothérapie a été comparé à un traitement associant le 5-FU intralésionnel (50 mg/cm³) à l'ILK. Les groupes recevant le traitement combiné ont montré une plus grande réduction du score à l'échelle de Vancouver d'évaluation de la cicatrice (VSS)¹³ et une réduction du volume des chéloïdes.¹⁴

Tout comme le 5-FU, la bléomycine est un autre médicament utilisé pour traiter d'autres maladies dermatologiques et connu de nombreux dermatologues. Il s'agit d'un agent anti-néoplasique dérivé de *Streptomyces verticillus* qui induit l'apoptose dans les fibroblastes et inhibe la synthèse du collagène en ciblant la lysyl oxydase.⁸ Comme pour l'ILK, les taux de récurrence rapportés après le traitement des chéloïdes par bléomycine intralésionnelle en monothérapie sont très variables. Dans la plus grande étude prospective disponible, 120 patients ont été traités avec 15 unités de bléomycine à des intervalles de 4 semaines pendant une moyenne de 4 mois.¹⁵ Lors du suivi à 18 mois, le taux de récurrence rapporté était de 14 %.¹⁵

La bléomycine peut être plus efficace que le 5-FU intralésionnel ou l'ILK. Dans un ECRA portant sur 164 patients, les auteurs ont constaté que la bléomycine intralésionnelle (1,5 UI/mL) réduisait de manière plus efficace les scores de l'échelle POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale) que l'ILK.¹⁶ Dans un ECRA portant sur 60 patients, les auteurs ont comparé le traitement associant l'ILK (40 mg/cm³) au 5-FU dans un rapport de 1:9 et le traitement associant l'ILK (40 mg/cm³) à la bléomycine (1,5 UI/mL) dans un rapport de 1:2,5.¹⁷ Le groupe recevant la bléomycine et l'ILK a montré une plus grande amélioration du score à l'échelle VSS et aucune récurrence n'a été signalée.¹⁷ L'effet indésirable unique de la bléomycine dont il faut informer les patients est l'hyperpigmentation, en particulier chez les patients dont la peau est riche en mélanine. Aucun effet indésirable systémique n'a été observé dans ces études.

Rayonnement

Le mode d'action du traitement des chéloïdes par radiothérapie comprend l'inhibition des fibroblastes, l'inhibition de l'angiogenèse, ainsi que la régulation négative du TGFβ et de l'histamine provenant des cellules inflammatoires.^{3,8} Le rayonnement n'est pas souvent utilisé seul, à moins qu'il ne serve à contrôler les symptômes, chez les personnes âgées ou pour les chéloïdes très étendues pour lesquelles la chirurgie ou le traitement intralésionnel n'est pas possible.³ La

radiothérapie est plus utile en tant que traitement complémentaire. Une méta-analyse portant sur 72 études totalisant 9 048 chéloïdes a révélé un taux de récurrence de 22 % après chirurgie et radiothérapie postopératoire.¹⁸ Cette méta-analyse a révélé que la monothérapie avait un taux de récurrence de 37 %, bien que la douleur et le prurit se soient améliorés de manière significative chez la plupart des patients.¹⁸ Le moment de l'irradiation après l'intervention semble être important, la plupart des études documentant l'administration du rayonnement dans les 24 heures suivant l'intervention, ce qui permet d'obtenir la meilleure réponse (voir ici).⁸ Il n'existe cependant pas de recommandation claire sur le niveau d'énergie du rayonnement et le moment de son administration.

Les trois principales modalités de radiothérapie sont : la curiethérapie, le traitement par faisceau d'électrons et le traitement par faisceau de photons.¹⁹ Bien que l'on ne sache pas exactement laquelle est la plus efficace, une revue systématique portant sur 33 études a montré que la radiothérapie complémentaire par curiethérapie présentait un taux de récurrence de 15 %, tandis que le traitement par faisceau de photons et le traitement par faisceau d'électrons présentaient tous deux un taux de récurrence de 23 % dans les analyses de sous-groupes.¹⁸ Les rayonnements peuvent provoquer des effets indésirables aigus (érythème, œdème, douleur, ulcération, cloques) et chroniques (télangiectasies, dépigmentation). Si le rayonnement en général a été associé au développement de tumeurs malignes secondaires, il n'existe pas de lien définitif entre les cancers de la peau et les protocoles de traitement courts utilisés dans le traitement complémentaire des chéloïdes.¹⁸

Lasers

Bien qu'il y ait peu de données publiées sur les lasers pour le traitement des chéloïdes, des lasers ablatifs (CO₂, grenat d'aluminium et d'yttrium dopé à l'erbium [Erb:YAG]) et non ablatifs (laser à colorant pulsé [PDL], grenat d'aluminium et d'yttrium dopé au néodyme [Nd:YAG], diode) ont été décrits. Le traitement au laser, associé à divers traitements intralésionnels (ILK, 5-FU, interféron) ou à l'excision chirurgicale, a été décrit dans des séries de cas et de petites cohortes prospectives. Malgré des données très limitées, une application intéressante des lasers ablatifs consiste à améliorer la pénétration des corticostéroïdes.

Une application intéressante des lasers ablatifs consiste à améliorer la pénétration des corticostéroïdes. Dans une étude, 41 patients ont été traités par CO₂ suivi d'une pommade à base de triamcinolone sous occlusion toutes les 4 semaines

pour un total de 8 séances. Lors du suivi à 24 mois, le taux de récurrence était de 10,5 %.²⁰ Dans le cadre d'une étude prospective en corps divisé, 30 patients ont été traités par ILK (10 mg/cm³) comparativement au laser Erb:YAG (2 940 nm), suivi de l'application d'une pommade au dipropionate de bétaméthasone sous occlusion 4 fois au total à 4 semaines d'intervalle.²¹ La réduction du score VSS était statistiquement significative, mais elle ne l'était pas nécessairement sur le plan clinique (réduction de 6,90 à 2,63 p/r à 2,07) lors du suivi 12 semaines après la dernière séance.²¹

Discussion

Lorsque l'on examine la documentation scientifique disponible, il est difficile d'évaluer l'efficacité en raison de plusieurs facteurs, tels que la qualité variable des études, la rareté des comparaisons directes entre les traitements combinés et la monothérapie, l'absence de groupes témoins ou l'insuffisance du contrôle de nombreux facteurs, notamment la taille de la chéloïde, le type de peau, les traitements antérieurs et le site corporel de la chéloïde, entre autres. En outre, la plupart des études n'ont pas utilisé de mesures de paramètres d'évaluation validées, telles que les scores à l'échelle VSS ou à l'échelle POSAS. Il est important de noter que de nombreuses études n'ont pas permis de différencier de manière fiable les cicatrices hypertrophiques des chéloïdes, dont l'histoire naturelle, le pronostic et le traitement sont très différents. Il existe peu de preuves quant aux traitements les plus efficaces en fonction du site anatomique. Les chéloïdes de l'oreille constituent peut-être une exception, car c'est là que l'on trouve le plus de données en faveur de l'utilisation de traitements combinés. Il est possible que des facteurs anatomiques jouent un rôle dans les chéloïdes de l'oreille, qui semblent avoir des taux de récurrence plus faibles avec plusieurs types de traitements d'entretien (compression, traitements intralésionnels). Si les administrations intralésionnelles de 5-FU et de bléomycine semblent prometteuses en tant que monothérapie et traitement adjuvant pour prévenir la récurrence des chéloïdes, les données de suivi à long terme (par exemple 5 ans) de ces traitements manquent dans la littérature, contrairement à l'ILK.

Bien que cette revue soit limitée par sa nature non systématique, elle résume les ECRA, les revues systématiques et les méta-analyses disponibles afin de fournir des options de traitement des chéloïdes pratiques, actualisées et efficaces. La prise en charge la plus efficace des chéloïdes nécessite probablement une approche multimodale. Toutefois, le plan de traitement optimal devra être individualisé en fonction des facteurs propres au patient, en tenant compte

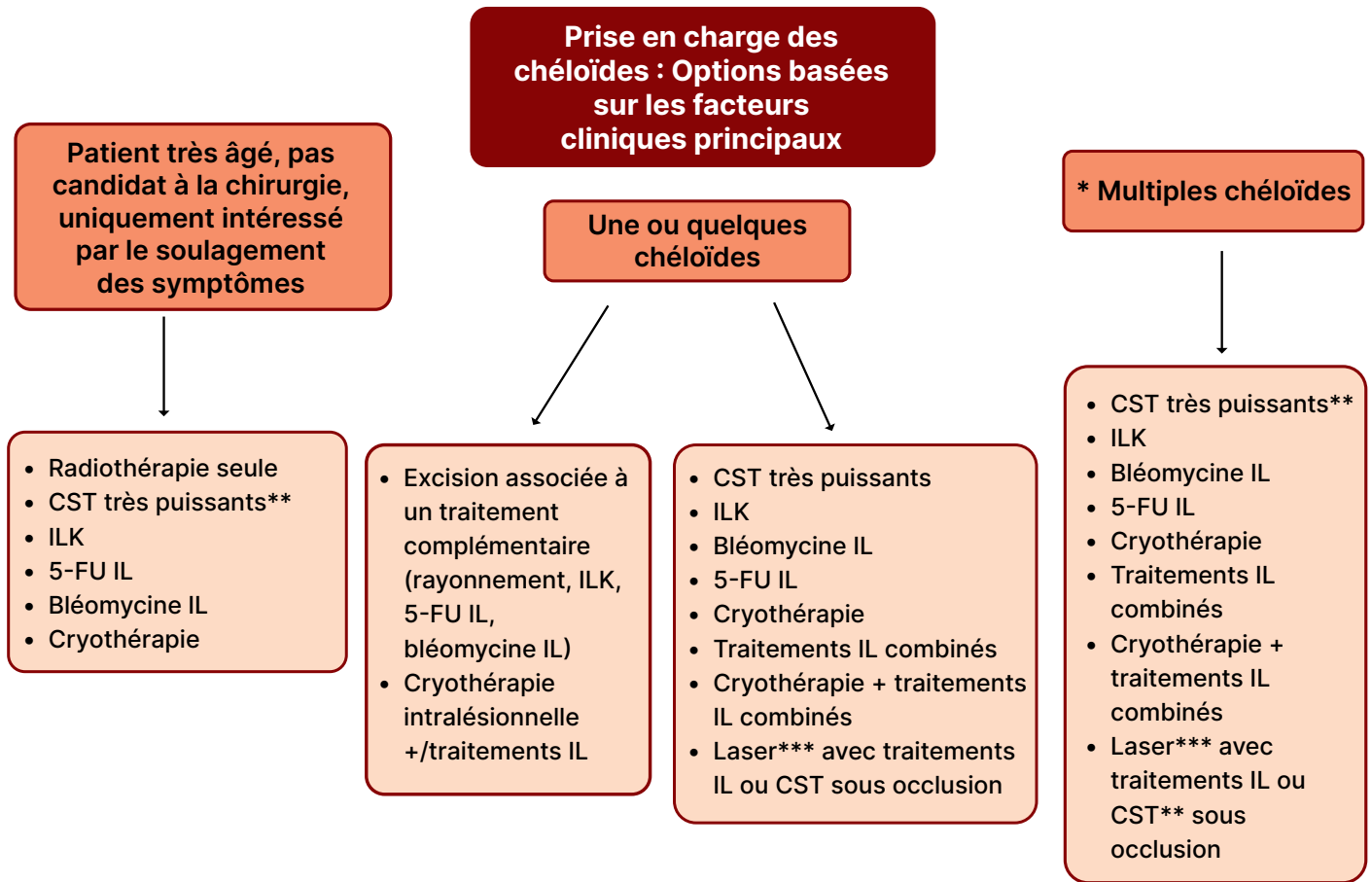


Figure 2 : Algorithme de gestion des chéloïdes ; d'après Robert Bobotsis, M.D., MSc SLI, FRCPC, DABD.

* Les chéloïdes multiples (impliquant par exemple une zone régionale du corps telle que la poitrine) doivent être différenciées de la maladie chéloïdienne généralisée, cette dernière étant extrêmement difficile à traiter. Les options de traitement doivent être examinées avec les patients et une discussion honnête sur des attentes réalistes doit avoir lieu.

** Les pommades et les crèmes à base de corticostéroïdes peuvent également être utilisées pour traiter les chéloïdes pendant plusieurs mois (généralement sous occlusion) et présentent l'avantage d'être indolores.

*** La documentation scientifique sur le traitement au laser des cicatrices se concentre principalement sur les cicatrices hypertrophiques.

Abréviations : CST : corticostéroïdes topiques, IL : intralésionnel, 5-FU : 5-fluoruracile

Lignes directrices internationales sur la prise en charge des chéloïdes

- Gold MH, Berman B, Clementoni MT, Gauglitz GG, Nahai F, Murcia C. *Updated international clinical recommendations on scar management: part 1--evaluating the evidence*. *Dermatol Surg*. 2014;40(8):817-24,
- Gold MH, McGuire M, Mustoe TA, Pusic A, Sachdev M, Waibel J, et al. *Updated international clinical recommendations on scar management: part 2--algorithms for scar prevention and treatment*. *Dermatol Surg*. 2014;40(8):825-31.
- Ogawa R, Akita S, Akaishi S, Aramaki-Hattori N, Dohi T, Hayashi T, et al. *Diagnosis and treatment of keloids and hypertrophic scars-Japan scar workshop consensus document 2018*. *Burns. Trauma*. 2019;7:39.
- Juckett G, Hartman-Adams H. *Management of keloids and hypertrophic scars*. *Am Fam Physician*. 2009;80(3):253-60.
- Lv K and Xia Z. *Chinese expert consensus on clinical prevention and treatment of scars*. *Burns. Trauma*. 2018;6:27.

Figure 3 : Lignes directrices internationales sur la prise en charge des chéloïdes.²²⁻²⁶; d'après Robert Bobotsis, M.D., MSc SLI, FRCPC, DABD.

de l'observance, du coût, de sa capacité à tolérer les procédures et de ses attentes. La **figure 2** présente une approche du traitement des chéloïdes basée sur les données résumées dans cet article. En outre, la **figure 3** énumère des lignes directrices internationales auxquelles le clinicien intéressé peut se référer.

Conclusions

Les traitements des chéloïdes peuvent être répartis en traitements topiques, intralésionnels, chirurgicaux, par radiothérapie ou au laser. Malheureusement, il n'existe pas de traitement unique garantissant des résultats constants et sans risque de récurrence. Si l'ILK reste le traitement le plus couramment utilisé par les dermatologues, il existe un large éventail d'autres options que nous pouvons proposer à nos patients qui recherchent des traitements symptomatiques et cosmétiques pour ce problème médical invalidant.

Coordonnées

Robert Bobotsis, M.D., MSc SLI, FRCPC, DABD

Courriel : rbobotsis2018@meds.uwo.ca

Divulgence de renseignements financiers

Aucune déclaration.

Références

1. Lee CC, Tsai CH, Chen CH, Yeh YC, Chung WH, Chen CB. An updated review of the immunological mechanisms of keloid scars. *Front Immunol.* 2023;14:1117630. doi:10.3389/fimmu.2023.1117630
2. Hawash AA, Ingrassi G, Nouri K, Yosipovitch G. Pruritus in keloid scars: mechanisms and treatments. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(10):adv00582. doi:10.2340/00015555-3923
3. Ogawa R. The most current algorithms for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids: a 2020 update of the algorithms published 10 years ago. *Plast Reconstr Surg.* 2022;149(1):79e-94e. doi:10.1097/prs.0000000000008667
4. Delaleu J, Charvet E, Petit A. Keloid disease: review with clinical atlas. Part I: definitions, history, epidemiology, clinics and diagnosis. *Ann Dermatol Venereol.* 2023;150(1):3-15. doi:10.1016/j.annder.2022.08.010
5. Ekstein SF, Wyles SP, Moran SL, Meves A. Keloids: a review of therapeutic management. *Int J Dermatol.* 2021;60(6):661-671. doi:10.1111/ijd.15159
6. Hsu KC, Luan CW, Tsai YW. Review of silicone gel sheeting and silicone gel for the prevention of hypertrophic scars and keloids. *Wounds.* 2017;29(5):154-158.
7. O'Brien L, Jones DJ. Silicone gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(9):Cd003826. doi:10.1002/14651858.CD003826.pub3
8. Walsh LA, Wu E, Pontes D, Kwan KR, Poondru S, Miller CH, et al. Keloid treatments: an evidence-based systematic review of recent advances. *Syst Rev.* 2023;12(1):42. doi:10.1186/s13643-023-02192-7
9. Shin JY, Kim JS. Could 5-fluorouracil or triamcinolone be an effective treatment option for keloid after surgical excision? A meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(5):1055-1060. doi:10.1016/j.joms.2015.10.002
10. Shin JY, Lee JW, Roh SG, Lee NH, Yang KM. A comparison of the effectiveness of triamcinolone and radiation therapy for ear keloids after surgical excision: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(6):1718-1725. doi:10.1097/prs.0000000000002165
11. van Leeuwen MC, Bulstra AE, Ket JC, Ritt MJ, van Leeuwen PA, Niessen FB. Intralesional cryotherapy for the treatment of keloid scars: evaluating effectiveness. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2015;3(6):e437. doi:10.1097/gox.0000000000000348
12. Hietanen KE, Järvinen TA, Huhtala H, Tolonen TT, Kuokkanen HO, Kaartinen IS. Treatment of keloid scars with intralesional triamcinolone and 5-fluorouracil injections - a randomized controlled trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2019;72(1):4-11. doi:10.1016/j.bjps.2018.05.052
13. Saleem F, Rani Z, Bashir B, Altaf F, Khurshid K, Pal SS. Comparison of efficacy of intralesional 5-fluorouracil plus triamcinolone acetonide versus intralesional triamcinolone acetonide in the treatment of keloids. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists.* 2018;27(2):114-119.

14. Srivastava S, Patil AN, Prakash C, Kumari H. Comparison of intralesional triamcinolone acetonide, 5-fluorouracil, and their combination for the treatment of keloids. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2017;6(11):393-400. doi:10.1089/wound.2017.0741
15. Huu ND, Huu SN, Thi XL, Van TN, Minh PPT, Minh TT, et al. Successful treatment of intralesional bleomycin in keloids of Vietnamese population. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(2):298-299. doi:10.3889/oamjms.2019.099
16. Khan HA, Sahibzada MN, Paracha MM. Comparison of the efficacy of intralesional bleomycin versus intralesional triamcinolone acetonide in the treatment of keloids. *Dermatol Ther*. 2019;32(5):e13036. doi:10.1111/dth.13036
17. Sharma S, Vinay K, Bassi R. Treatment of small keloids using intralesional 5-fluorouracil and triamcinolone acetonide versus intralesional bleomycin and triamcinolone acetonide. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(3):17-21.
18. Mankowski P, Kanevsky J, Tomlinson J, Dyachenko A, Luc M. Optimizing radiotherapy for keloids: a meta-analysis systematic review comparing recurrence rates between different radiation modalities. *Ann Plast Surg*. 2017;78(4):403-411. doi:10.1097/sap.0000000000000989
19. Liu EK, Cohen RF, Chiu ES. Radiation therapy modalities for keloid management: a critical review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022;75(8):2455-2465. doi:10.1016/j.bjps.2022.04.099
20. Wang J, Wu J, Xu M, Gao Q, Chen B, Wang F, et al. Combination therapy of refractory keloid with ultrapulse fractional carbon dioxide (CO₂) laser and topical triamcinolone in Asians-long-term prevention of keloid recurrence. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14359.
21. Abd El-Dayem DH, Nada HA, Hanafy NS, Elsaie ML. Laser-assisted topical steroid application versus steroid injection for treating keloids: a split side study. *J Cosmetic Dermatol*. 2020; 20(1):138-42
22. Gold MH, Berman B, Clementoni MT, Gauglitz GG, Nahai F, Murcia C. Updated international clinical recommendations on scar management: part 1--evaluating the evidence. *Dermatol Surg*. 2014;40(8):817-824. doi:10.1111/dsu.0000000000000049
23. Gold MH, McGuire M, Mustoe TA, Pusic A, Sachdev M, Waibel J, et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2--algorithms for scar prevention and treatment. *Dermatol Surg*. 2014;40(8):825-831. doi:10.1111/dsu.0000000000000050
24. Ogawa R, Akita S, Akaishi S, Aramaki-Hattori N, Dohi T, Hayashi T, et al. Diagnosis and treatment of keloids and hypertrophic scars-Japan Scar Workshop Consensus Document 2018. *Burns Trauma*. 2019;7:39. doi:10.1186/s41038-019-0175-y
25. Juckett G, Hartman-Adams H. Management of keloids and hypertrophic scars. *Am Fam Physician*. 2009;80(3):253-260.
26. Lv K, Xia Z. Chinese expert consensus on clinical prevention and treatment of scar. *Burns Trauma*. 2018;6:27. doi:10.1186/s41038-018-0129-9