

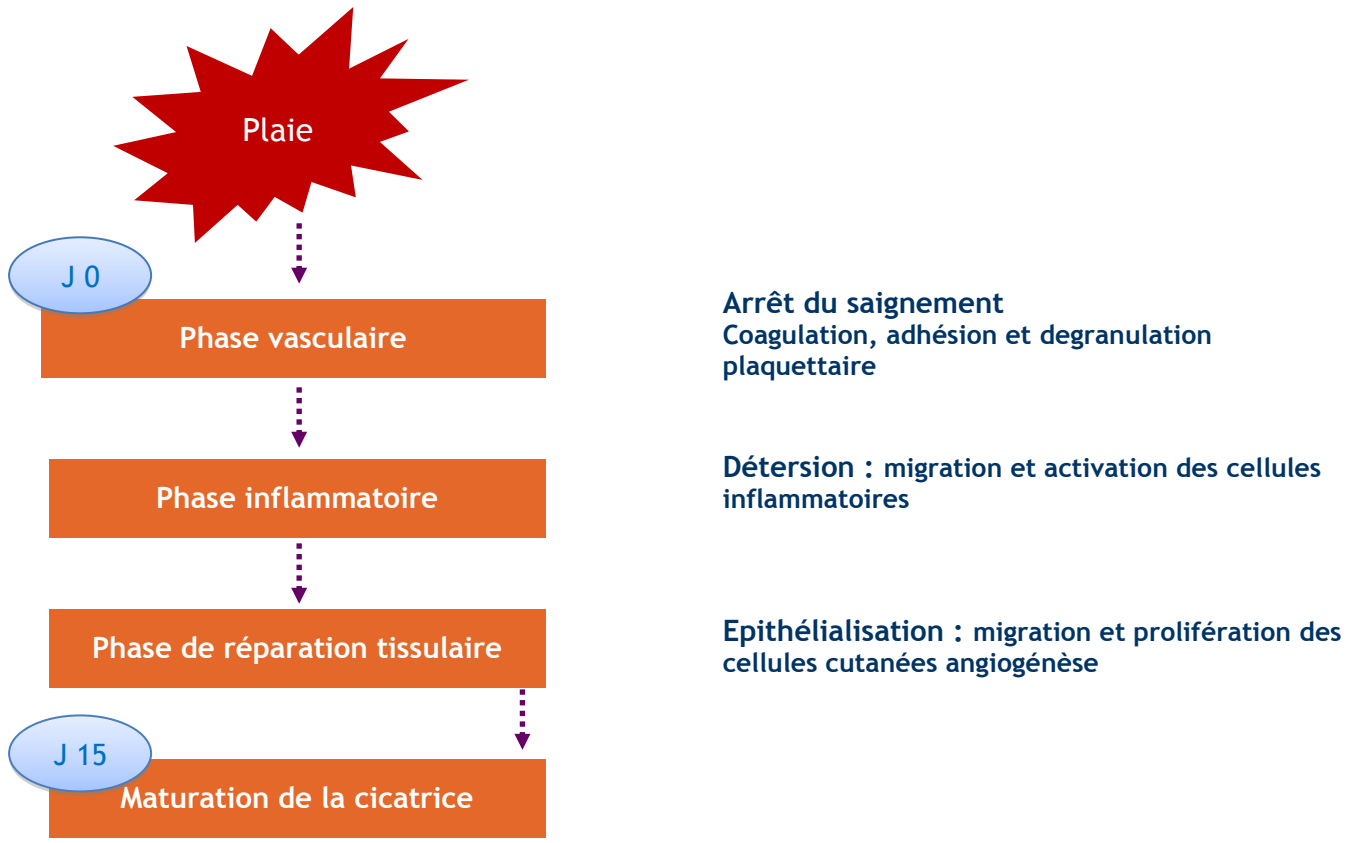
Pré-requis

- ✓ la coagulation sanguine
- ✓ la structure de la peau

INTRODUCTION

Le processus de cicatrisation cutanée apparaît lorsque la peau présente une plaie récente (plaie aiguë) ou lorsque des altérations entraînent un retard de la cicatrisation normale (plaie chronique). Ce dernier cas s’observe dans de nombreuses maladies qui ne seront pas abordées ici. L’épiderme et le derme sont mis en jeu par l’intermédiaire de leurs cellules constitutives et par les interactions entre ces deux structures.

La cicatrisation se fait en 4 étapes qui s’interpénètrent :



PHASE VASCULAIRE

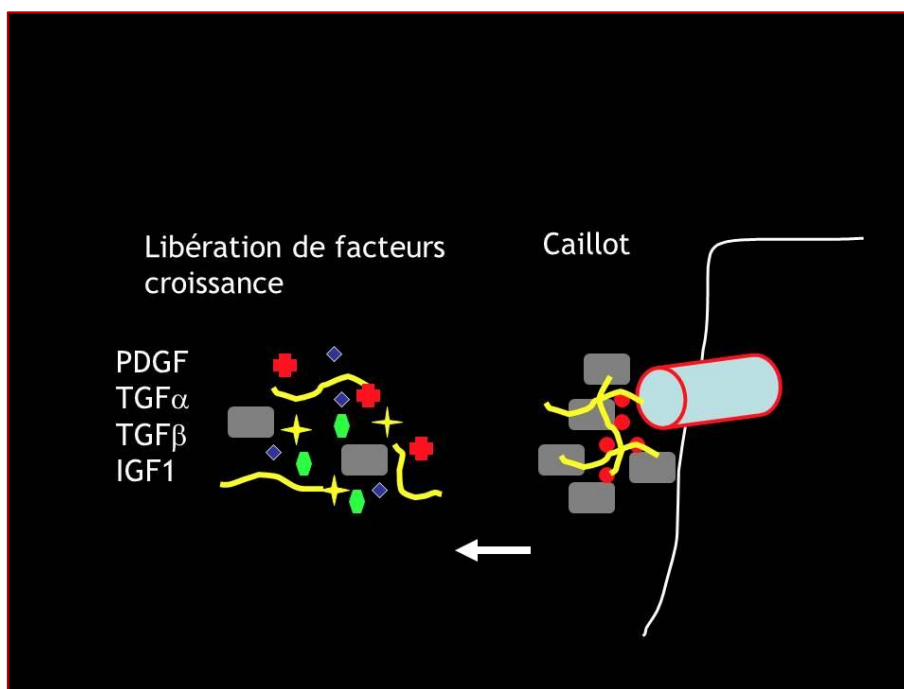
Le **saignement** est le premier phénomène clinique observé dans une plaie ; la qualité de la coagulation détermine l'efficacité de cette première phase.

La **vasoconstriction** est rapide et favorise l'hémostase immédiate.

La mise à nu du sous-endothélium vasculaire provoque l'**adhésion plaquettaire** par l'intermédiaire du facteur Willebrand (glycoprotéine de la famille des intégrines). Ce thrombus est suivi de la formation du caillot de fibrine : les plaquettes activées libèrent le contenu de leurs granules (thrombospondine, fibronectine, facteur plaquettaire 4, ...) et d'autres protéines sont apportées par le sang (fibrinogène, fibronectine, thrombospondine, vitronectine, thrombine, facteur Willebrand).

Le réseau de fibrine et fibronectine forme un réservoir pour les facteurs de croissance libérés dans la plaie (facteur de croissance dérivé des plaquettes : PDGF, **facteur de croissance** fibroblastique : bFGF, transforming growth factor : TGF α et β). Ils favorisent la migration et l'activation des polynucléaires neutrophiles et des macrophages. Ces cellules protègent de l'infection, favorisent la détersion et ont un rôle nutritionnel local.

▶ Schéma 1 : Phase 1 : vasculaire



PHASE INFLAMMATOIRE

Une phase de **vasodilatation** favorisée par des **médiateurs** (histamine, C3a, C5a, prostaglandines) permet aux cellules circulantes d'affluer sur le site de la plaie ; elles sont recrutées par :

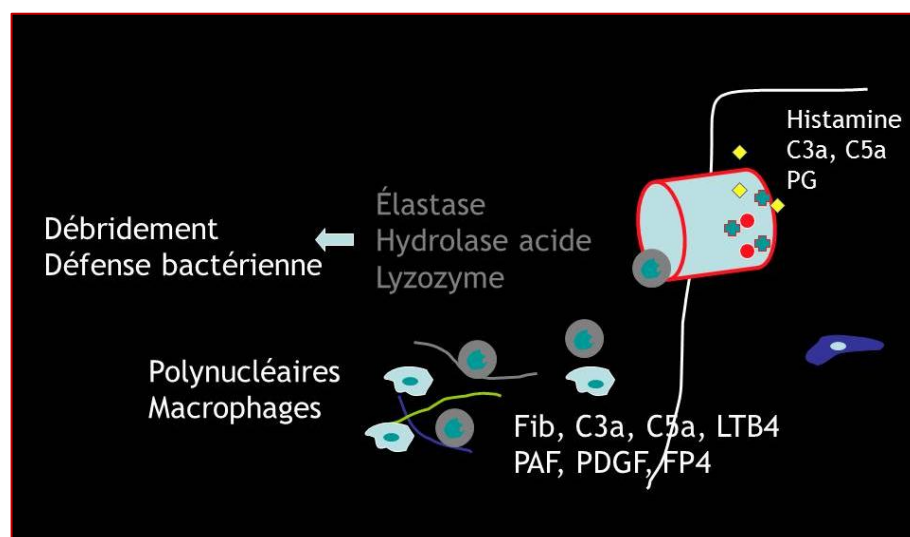
- ✓ des facteurs plaquettaires,
- ✓ des facteurs du complément,
- ✓ les produits de dégradation de la fibrine, des peptides bactériens.

Les **polynucléaires neutrophiles** constituent la population initiale et libèrent des enzymes protéolytiques (élastases, collagénases) qui favorisent :

- ✓ l'arrivée des cellules in situ,
- ✓ la détersion des lésions,
- ✓ et limitent l'infection locale.

Les monocytes se différencient en **macrophages** et adhèrent au réseau matriciel néoformé. Ils ont aussi un rôle anti-infectieux et de détersion par phagocytose, et participent au remodelage de la matrice extra-cellulaire. Ces cellules sécrètent d'autres cytokines (facteur de croissance insulinaire (IGF1), TGF β , facteur de nécrose tumorale (TNF α) et PDGF). La réponse inflammatoire est augmentée ainsi que la prolifération des fibroblastes, leur production de collagène et la formation d'un tissu de granulation. Les macrophages prédominent dans les 2-3 premiers jours, les fibroblastes vers les 5°-7° jours.

▶ Schéma 2 : Phase 2 : inflammatoire



PHASE DE REPARATION TISSULAIRE

Elle comprend deux niveaux tissulaires avec, de la profondeur à la superficie :

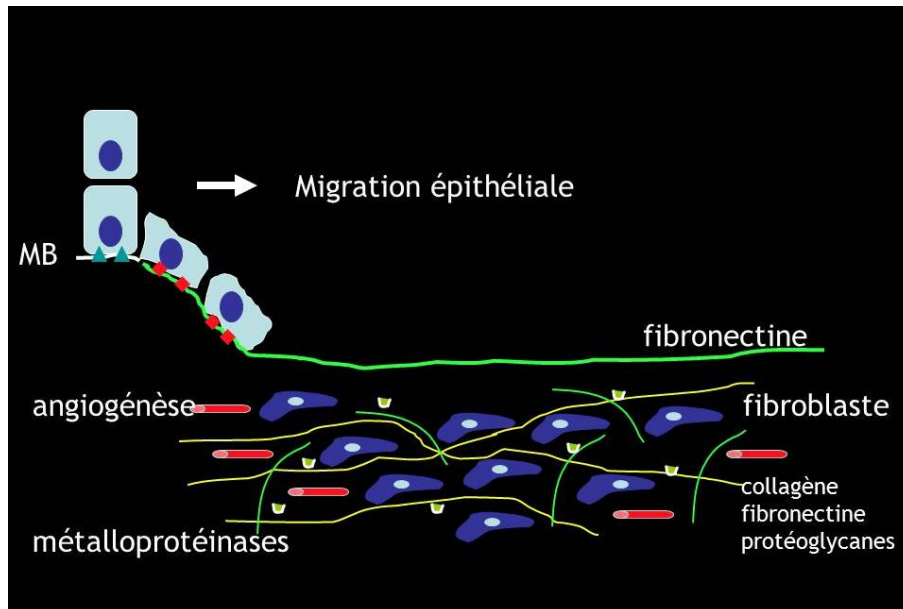
- ✓ le derme : formation d'un tissu de granulation
- ✓ l'épiderme : migration des kératinocytes sur ce tissu de granulation.

La formation du tissu de granulation dure entre 10 à 15 jours ; elle associe :

- ✓ une prolifération fibroblastique : les fibroblastes arrivés dans la plaie vers la 48ème heure migrent grâce à l'expression à leur surface de récepteurs de la famille des intégrines pour la fibronectine, la vitronectine, le collagène de type 1. Leur prolifération est sous la dépendance de cytokines (IGF1, EGF : epidermal growth factor, TNF- α , TGF- β et PDGF-BB). Le remodelage de la matrice est favorisé par la sécrétion d'enzymes protéolytiques (métalloprotéinases 1 : collagénase et 2 : gélatinase) qui facilitent la migration cellulaire à l'intérieur de cette matrice.
- ✓ la synthèse d'une matrice extracellulaire par les fibroblastes, comportant du collagène (III puis I), de la fibronectine, des protéoglycanes (acide hyaluronique, chondroïtine sulfate, dermatan et héparan sulfates).
- ✓ une angiogénèse issue de la migration des cellules endothéliales à partir des vaisseaux sanguins sains proches. L'hypoxie tissulaire dans la plaie et les protéases dégradant la matrice la favorise. Le réseau vasculaire est d'abord indifférencié (bourgeon charnu) vers le 5ème jour.
- ✓ en fin de phase, certains fibroblastes se transforment en myofibroblastes, capables de se contracter. Cette contraction permet le rapprochement des berges de la plaie.

L'épithélialisation commence par la migration des kératinocytes basaux ou des annexes sur des composants matriciels (fibronectine, collagène I et IV, thrombospondine) grâce à l'expression de récepteurs. Ensuite, interviennent leur multiplication et leur différenciation.

 Schéma 3 : Phase 3 : tissulaire



PHASE DE MATURATION

C'est la continuation de la phase de remodelage de la matrice extracellulaire qui dure plusieurs mois après la fermeture de la plaie. Elle est à la fois inflammatoire et proliférative. Les fibroblastes sont moins nombreux, le collagène est plus dense, et le réseau vasculaire s'organise. Le collagène, les fibres élastiques et les protéoglycanes remplacent progressivement l'acide hyaluronique et la fibronectine. Certaines cellules (polynucléaires, macrophages) et des protéases sont très importantes dans ce phénomène.

La résistance de la cicatrice est augmentée de 80 à 90% à 6 semaines, sans atteindre celle de la peau normale pré-lésionnelle. Certains facteurs influencent la synthèse et l'orientation des molécules de collagène (âge, forces de tension, pression).

La phase de régression finale persiste environ deux ans.

CAS PARTICULIERS

Chez le fœtus, la cicatrisation est rapide, sans inflammation ni tissu de granulation dans les deux premiers tiers de la gestation : peau sans cicatrice visible.

Chez le sujet âgé, il existe une diminution de la réponse inflammatoire et de la prolifération fibroblastique. Toutes les phases sont plus longues en raison de la diminution des capacités cellulaires. La production de collagène est moindre, mais la meilleure organisation du collagène fait que les cicatrices sont moins visibles.

Les cicatrices pathologiques comprennent :

- ✓ les cicatrices hypertrophiques : observables jusqu'à 18 mois après la fermeture de la plaie, constituant un relief inflammatoire limité à la cicatrice,
- ✓ les cicatrices chéloïdes : apparaissent tardivement, sur des terrains particuliers (peau noire, siège thoracique et cervical) et continuent à évoluer indéfiniment ; Elles sont nodulaires, débordent le siège de la cicatrice et peuvent devenir tumorales.

SITUATIONS PATHOLOGIQUES MODIFIANT LA CICATRISATION NORMALE

Par un mécanisme local :

- ✓ Infection locale
- ✓ Hématome
- ✓ Dénervation
- ✓ Débris fibrineux, nécrose
- ✓ Vasculaire : insuffisance veineuse ou artérielle favorisant l'hypoxie locale
- ✓ Inadéquation du traitement local

Par un mécanisme général :

- ✓ Dénutrition : hypoprotidémie, anémie, carences vitaminiques, ...
- ✓ Endocriniennes : diabète, hypercorticisme
- ✓ Maladies héréditaires du tissu conjonctif
- ✓ Troubles de la coagulation et maladies hématologiques
- ✓ Médicaments : corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens
- ✓ Divers : déficits immunitaires, vieillissement (= dermatoporose), tabac, ...