

Cicatrisation cutanée

La peau isole et protège l'organisme contre le milieu extérieur. Lorsqu'elle subit une brèche (plaie aiguë) ou une altération (plaie chronique) le processus de cicatrisation met en jeu un grand nombre de variétés cellulaires (fig. 8).

Nous prendrons pour type de description les plaies aiguës. On peut distinguer trois grandes étapes dans la cicatrisation cutanée. Au cours de la première phase, vasculaire et inflammatoire, se crée un caillot de fibrine dans la plaie, tandis que sont recrutées des cellules inflammatoires qui assureront par la suite la détersion de la plaie. La deuxième phase est celle de la réparation tissulaire dermique et épidermique aboutissant à l'épithélialisation de la plaie. La dernière phase, moins connue, est celle du remodelage de la matrice extracellulaire et de la maturation de la cicatrice. Ces phases sont intriquées dans le temps (fig. 9).

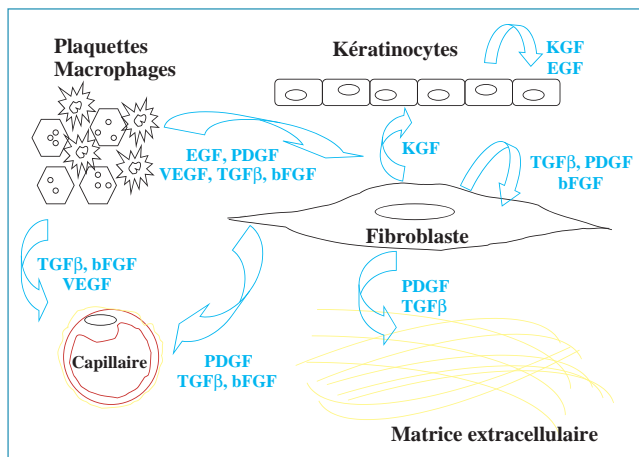


Fig. 8. Cicatrisation cutanée : les intervenants

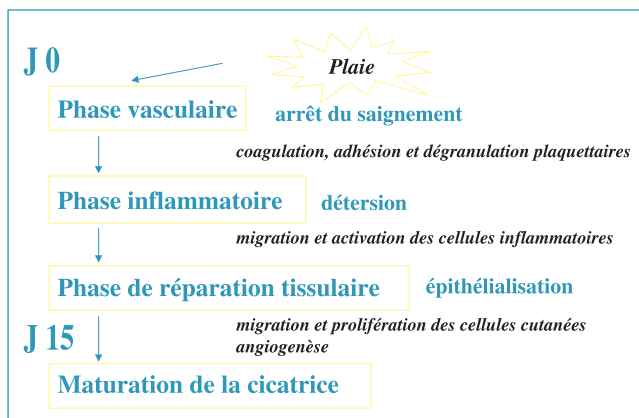


Fig. 9. Cicatrisation cutanée : les étapes

Phase initiale vasculaire et inflammatoire

Le clou plaquettaire arrête le saignement, rapidement consolidé par la formation du caillot dit "thrombus blanc". La migration des cellules participant à la réaction inflammatoire va ensuite s'effectuer.

ÉTAPE VASCULAIRE

Dans le cas d'une plaie aiguë, la lésion met à nu le sous-endothélium vasculaire et provoque l'adhésion plaquettaire. C'est essentiellement par l'intermédiaire du facteur Willebrand, glycoprotéine appartenant à la famille des intégrines, que se fait cette fixation.

La thrombine et le collagène extravasculaire contribuent également à l'agrégation et à l'activation des plaquettes incluses dans le caillot. Les plaquettes activées libèrent le contenu de leur granules (thrombospondine, fibronectine, le "platelet factor-4" (PF-4)). L'extravasation sanguine apporte en outre de nombreuses protéines : fibrinogène, fibronectine, thrombospondine, vitronectine, thrombine, facteur Willebrand aboutissant à la formation du caillot de fibrine. Le réseau de fibrine-fibronectine offre un réservoir aux nombreux facteurs de croissance libérés dans la plaie ("platelet-derived growth factor" (PDGF), le "basic fibroblast growth factor" (bFGF) et le "transforming growth factor α et β " (TGF α , β)) qui sont responsables de la migration et de l'activation des polynucléaires neutrophiles et des macrophages. Ce sont ces cellules qui vont lutter contre l'infection, déterger la plaie et jouer un rôle nutritionnel local.

ÉTAPE INFLAMMATOIRE

À une phase de vasoconstriction rapide, indispensable à l'hémostase immédiate, succède une vasodilatation permettant aux cellules circulantes d'affluer sur le site de la plaie. Cette vasodilatation est médiée par plusieurs facteurs dont l'histamine, certains dérivés du complément (C3a et C5a) et les prostaglandines. Les neutrophiles et les monocytes sont attirés dans la plaie non seulement par les facteurs libérés par les plaquettes, mais également par des peptides bactériens, des facteurs du complément et des produits de dégradation de la fibrine. Les polynucléaires neutrophiles sont les premiers leucocytes présents dans la plaie. Libérant des enzymes protéolytiques comme l'élastase et des collagénases, ils favorisent la pénétration des cellules dans la plaie [73]. Ils assurent également la détersion des lésions et une action anti-infectieuse locale. Les monocytes se fixent sur les cellules endothéliales et migrent dans la plaie d'une façon similaire à celle des

neutrophiles. Une fois dans le milieu tissulaire, ils se différencient en macrophages et adhèrent aux protéines de la matrice extracellulaire. Les macrophages jouent un rôle anti-infectieux et de détersion locale grâce à leurs capacités de phagocytose, ils participent également au remodelage matriciel. Mais ils sont surtout, comme les plaquettes, une source essentielle de cytokines dont "l'insulin growth factor 1" (IGF1), le "transforming growth factor β " (TGF β), le "tumor necrosis factor α " (TNF α) et le "platelet-derived growth factor" (PDGF). Ces substances amplifient la réponse inflammatoire et stimulent la prolifération des fibroblastes, la production de collagène et plus généralement la formation du tissu de granulation. Entre 48 et 72 heures après l'apparition de la plaie, les macrophages y prédominent, présents en nombre supérieur à celui des neutrophiles. Vers le 5^e, 7^e jour, peu de cellules inflammatoires persistent, les fibroblastes deviennent le type cellulaire prédominant.

Phase de réparation tissulaire

FORMATION DU TISSU DE GRANULATION

Elle dure 10 à 15 jours et correspond à la prolifération des fibroblastes, à l'angiogenèse et à la synthèse de la matrice extracellulaire. Cette phase est largement dépendante des cytokines. La migration des fibroblastes dans la plaie est précoce (48^e heure), favorisée par l'expression sur la membrane des fibroblastes de récepteurs de la famille des intégrines pour les composants de la matrice extracellulaire (fibronectine, vitronectine, collagène, etc.). La migration et la prolifération des fibroblastes est sous la dépendance des cytokines produites par les plaquettes et les macrophages, notamment "l'insulin growth factor 1" (IGF1), "l'epidermal growth factor" (EGF), le "tumor necrosis factor α " (TNF α), le "transforming growth factor β " (TGF β) et le "platelet-derived growth factor" (PDGF-BB), mais également par les fibroblastes eux-mêmes. Les fibroblastes synthétisent une nouvelle matrice extracellulaire composée au début principalement de collagène III, puis de collagène I, de fibronectine, de protéoglycane (acide hyaluronique, chondroïtine sulfate, dermatane sulfate, héparane sulfate). Ils participent également au remodelage matriciel en produisant des enzymes protéolytiques dont les métalloprotéinases (collagénase ou MMP-1, gelatinase ou MMP-2), favorisant aussi la migration cellulaire dans la matrice. La matrice sert également de réservoir de facteurs de croissance qui s'adsorbent sur les héparane sulfates.

La migration des cellules endothéliales s'effectue à partir des vaisseaux sains les plus proches. Elle est également stimulée par l'hypoxie tissulaire de la plaie et facilitée par les protéases dégradant la matrice extracellulaire. L'angiogenèse aboutit à la formation d'un réseau vasculaire indifférencié (bourgeon charnu) visible vers le 5^e jour.

La contraction de la plaie contribue à rapprocher les berges et est étroitement liée à la formation du tissu de granulation. Cette contraction est due à la transformation de certains fibroblastes en myofibroblastes capables de se contracter.

ÉPITHÉLIALISATION

La réépithélialisation se déroule en plusieurs phases : la migration des cellules épithéliales à partir des berges ou des annexes, leur multiplication, puis la différenciation de l'épiderme ainsi reformé. La synthèse de la jonction dermo-épidermique est concomitante grâce aux interactions dermo-épiderme. Les kératinocytes migrent sur les composants matriciels (fibronectine, collagène I et IV, thrombospondine). Lorsque la plaie est fermée par une monocouche de kératinocytes, ceux-ci arrêtent leur migration, se multiplient et se différencient. Ce n'est qu'ensuite que se produit la colonisation de l'épiderme par les cellules de Langerhans et les mélanocytes.

Phase de maturation

Le remodelage de la matrice extracellulaire passe par une phase inflammatoire et proliférative durant jusqu'à 2 mois après la fermeture de la plaie, suivie par une phase de régression qui peut persister jusqu'à 2 ans. Peu à peu, le tissu de granulation se raréfie en fibroblastes, une structure collagénique plus dense apparaît, tandis que le réseau vasculaire s'organise. Le remodelage matriciel va accroître la résistance de la cicatrice de façon considérable, jusqu'à 80 à 90 p. 100 de sa force finale vers la 6^e semaine. La fibronectine et l'acide hyaluronique sont progressivement remplacés par les collagènes, les fibres élastiques et les glycoaminoglycane (dermatane sulfate, chondroïtine 4 sulfate). Les collagénases (métalloprotéinases) et leurs inhibiteurs ("tissue inhibitors of metalloproteinases" ou TIMP), les protéases synthétisées par les fibroblastes, les polynucléaires et les macrophages principalement, interviennent de façon importante dans les phénomènes de remodelage matriciel. L'âge, les forces de tension, la pression influencent la synthèse et l'organisation des molécules de collagène. Les cicatrices sont néanmoins, dans tous les cas, moins résistantes et moins élastiques que la peau normale, en partie à cause d'un certain déficit en élastine.

Cas particuliers

CICATRISATION CHEZ LE FŒTUS

Chez le fœtus, pendant les deux premiers tiers de la gestation, la cicatrisation cutanée est rapide, sans tissu de granulation ni signe inflammatoire restituant une peau "sans cicatrice".

CICATRISATION CHEZ LE SUJET ÂGÉ

La cicatrisation chez les sujets âgés semble caractérisée par une diminution de la réponse inflammatoire et de la prolifération des fibroblastes. Le ralentissement de la synthèse du collagène, de l'angiogenèse et de l'épithélialisation peuvent être dus à une diminution des capacités cellulaires à produire et à répondre aux facteurs de croissance. La synthèse et la dégradation du collagène est moindre chez le sujet âgé que chez le sujet jeune, mais le collagène semble mieux organisé, restituant une cicatrice souvent moins visible que chez le sujet jeune et exceptionnellement hypertrophique.