

# **Principales causes des retards de cicatrisation**

# Paramètres influençant la cicatrisation

- Facteurs endogènes : héréditaire, ethnie, phototype, âge, état nutritionnel, maladie...
- Facteurs exogènes : (tabac, médicaments...)
- Localisation de la plaie
- Qualité de la suture (fils, plans de suture, affrontement des berges, technique chirurgicale, ...)
- Protocoles d'application des pansements
- « Les fumeurs cicatrisent plus mal » La Tribune

## **Plaie aiguë**



## **Plaie chronique**

- **Activité mitogénique élevée**
- **Fibroblastes normaux**
- **Ratio MMP/TIMP normal**
- **Dépôts matrice extracellulaire normaux**
- **Autorégulation de l'inflammation**
- **Temps de cicatrisation rapide**

- **Activité mitogénique basse**
- **Fibroblastes sénescents**
- **Excès de MMP**
- **Dégradation de matrice extracellulaire**
- **Inflammation non contrôlée**
- **Retard de cicatrisation**

# Micro-organismes (1)

■ si présence de germes nombre limité → favorable

◆ recrutement phagocytes

■ si prolifération excessive → défavorable

◆ absorption de l'oxygène

◆ abaissement du ph de la plaie

◆ production de toxines

◆ consommation de complément

◆ lyse cellulaire

◆ dégradation MEC

◆ micro-thromboses

# Micro-organismes (2)

- distinction entre colonisation et infection
- même en cas de colonisation retentissement possible
- compétition avec les cellules pour  $O^2$  et nutriments
- risque de retard cicatrisation et infection
- un retard de cicatrisation peut révéler une infection

# **Facteurs favorisant la prolifération de micro-organismes dans une plaie**

- présence de tissus dévitalisés et nécrose
- présence de sang
- existence d'un abcès
- plaie de grande taille
- incontinence fécale

**Desmoulière A, Gabbiani G. Clark RAF, Ed. The molecular and cellular biology of wound repair (Plenum, New York, 1996). pp:391-423**

# Malnutrition

## ■ carences protéino-caloriques

- ◆ altèrent tous les stades de la cicatrisation
- ◆ augmentent le risque infectieux

## ■ administration d 'AA

## ■ rôle des vitamines (A, E, K, C, ...)

## ■ rôle des oligoéléments : zn, cu, mn

## ■ hydrates de carbones

## ■ lipides (AA essentiels et vitamines)

# Statut nutritionnel - Arginine

## ■ Carence en arginine (animal)

- ◆ Résistance de la cicatrice

diminuent

- ◆ Dépôts de collagène des plaies



## ■ Apports supplémentaires (animal non carencé)

- ◆ Augmentent synthèse collagène

## ■ Arginine

- ◆ Précurseur de proline

→ Synthèse de collagène

# Statut nutritionnel - Arginine

- Sujets sains de plus de 65 ans
- 30 g aspartate d'arginine 14 jours
- Plaie expérimentale
  - ◆ Augmentation de collagène
  - ◆ Pas d'effet sur épithélialisation
- Étude randomisée / placebo (n=164)
  - ◆ Plaies post opératoires
  - ◆ Nutrition entérale enrichie arginine, nucléotides, acide gras oméga 3
    - ✦ Complications post-opératoires globales
    - ✦ Complications locales plaies / diminuées  
déhiscence, infection, fistulisation

# Statut nutritionnel

## ■ Vitamine C

- ◆ Déficit :
  - ◆ Dépôts collagène diminués
  - ◆ Angiogénèse perturbée
- ◆ Supplémentation n'accélère pas la cicatrisation en l'absence de carence

## ■ Vitamine E

- ◆ Propriétés anti-inflammatoires  
anti oxydantes
- ◆ Résultats sur cicatrisation contradictoires

# Oestrogènes, androgènes – cicatrisation

## ■ Ménopause

- ◆ Quantité de collagène du derme
- ◆ Épaisseur cutanée diminuée
- ◆ Réversibilité si traitement hormonal substitutif

# Oestrogènes – cicatrisation

- Phase de maturation et de remodelage
  - ◆ In vivo
  - ◆ Oestrogènes topiques augmentent le collagène dermique
- Cicatrices matures de meilleure qualité chez femmes ménopausées non substituées

# Androgènes – cicatrisation

- Castration souris mâles
  - ◆ Accélère la cicatrisation
  - ◆ Diminue la phase inflammatoire
  - ◆ Augmente la production de matrice extracellulaire
- Androgènes
  - ◆ Retardent cicatrisation
  - ◆ Augmentent l'inflammation

# Oxygénation

- défaut oxygénation et/ou perfusion
  - ◆ délétère pour la synthèse de collagène
  - ◆ inhibition de la phagocytose  $\Rightarrow$  prolifération de germes
  - ◆ mais stimulation de la prolifération fibroblastique
  - ◆ et stimulation de la sécrétion macrophagique de substances angiogénétiques (TGF $\beta$ , endothéline 1 et facteur de croissance endothéliaux)
- oxygénation normale = cicatrisation normale
- hypoxie toujours délétère

# Anémie et cicatrisation

- l'anémie sans conséquence pour la cicatrisation si la volémie conservée

Heughan C, Grislis G, Hunt TK. The effect of anemia on wound healing. *Ann Surg* 1974;179(2):163-167

Jensen JA, Goodson WH, Vasconez LO, et al. Wound healing in anemia. *West J Med* 1986;144(4):465-467

Jonsson K, Jensen JA, Goodson WH, et al. Tissue oxygenation, anemia, and perfusion in relation with wound healing in surgical patients. *Am Surg* 1991;214(5):605-613

# Tabac et cicatrisation

- peut entraîner hypoxie et hypoxémie

- nicotine

- ◆ vasoconstriction
- ◆ augmentation adhésivité des plaquettes
- ◆ risque de micro-thrombose et d'ischémie

- monoxyde de carbone

- ◆ lie l'hémoglobine → diminue la SaO<sub>2</sub>

- cyanide d'hydrogène

- ◆ inhibe le système enzymatique nécessaire au métabolisme oxydatif et au transport en O<sub>2</sub>

# Tabac et cicatrisation (2)

- intervention « esthétiques » chez les fumeuses
- durée de l'arrêt du tabac avant et après chirurgie esthétique ?

**Campanile G, Hautmann G, Lotti T. Cigarette smoking, wound healing and face-lift. Clinics in Dermatology 1998;16:575-578**

# Hypovolémie et cicatrisation

- hypovolémie → Retard de cicatrisation
  - ◆ diminution production de collagène
  - ◆ diminution de l'activation leucocytaire
- mesure par sonde sous-cutanée à oxygène
- oxygénation normale restituée par perfusion et non par oxygénation

Falanga. Wound Rep Reg 1995;(3):132-140 LaVan .Clin Plast Surg 1990;17(3):463-472

Chang N. Ann Surg 1983;197(4):470-478

# Excès de perfusion et cicatrisation

- inflation hydrosodée dans les tissus → diminution de l'oxygénation
- OMI aggrave les dégâts tissulaires (ulcères de jambe)
- contention , surélévation des jambes améliore oxygénation tissulaire ?

# Stress et cicatrisation

## ■ cofacteur potentiel

- ◆ stimulation sympathique → libération substance VC
- ◆ augmentation sécrétion de cortisol

## ■ étude sujets âgés + stress **Braden 1990**

- ◆ si ↗ cortisolémie : escarre
- ◆ si pas ↗ : pas d'escarre

## ■ relaxation effet bénéfique sur porteurs de plaies chroniques **Holden-Lund 1988**

# Douleur et cicatrisation

- pas d'argument pour penser que cela influe directement sur la cicatrisation
- diminution de la douleur par
  - ◆ TENS **Hargreave 1989**
  - ◆ musicothérapie **Angus 1989**
- la douleur ↘ mais pas d'influence sur la cicatrisation plaies aiguës post opératoires

# Pathologies associées

- Pathologies vasculaires
- Insuffisance rénale chronique
- Diabète
- Déficits immunitaires
- Anomalies génétiques
- Troubles de la coagulation
- Maladies hématologiques

# Pathologies vasculaires

## ■ AOMI

- ◆ artériosclérose

## ■ insuffisance veineuse

- ◆ ralentissement circulatoire

# Insuffisance rénale chronique

- mécanisme ?
- chez l'insuffisant rénal chronique
  - ◆ anomalies du collagène constatées
  - ◆ diminution du tissu de granulation

**Stotts N,A, Wipke-Tevis D. Co-factors in impaired wound healing. In : Krasner D, Kane D. Chronic wound care, Second Edition. Wayne, PA, Health Management Publications, Inc., 1997,pp 64-72**

# Diabète

## ■ hyperglycémie

- ◆  $\searrow$  phagocytose +  $\searrow$  chimiotactisme =  $\nearrow$  risque d'infection
- ◆ **contrôle de la glycémie nécessaire pour cicatrisation normale**

## ■ déficit en FDC **Alberson 1993, Silhi 1988**

## ■ shunt artériolo-capillaires $\rightarrow$ hypoxie **Cameron 1994**

## ■ lésion du $\Sigma$ $\rightarrow$ altération paroi des vx **Cameron 1994, Pecoraro 1990**

## ■ atteinte sensitive $\rightarrow$ trouble architecture du pied, modification des appuis, traumatismes

# Déficit Immunitaire

- Quelque soit le type
  - ◆ congénital
  - ◆ acquis
    - ◆ VIH
    - ◆ traitement immunodépresseurs
- Retentissement sur la cicatrisation
  - ◆ altération de la phase inflammatoire
  - ◆ anomalie des possibilités de détersion
  - ◆ moindre résistance aux infections

**Stotts N,A, Wipke-Tevis D. Co-factors in impaired wound healing. In : Krasner D, Kane D. Chronic wound care, Second Edition. Wayne, PA, Health Management Publications, Inc., 1997,pp 64-72**

# Anomalies génétiques

- maladies associant des troubles de la synthèse du collagène
  - ◆ maladie d'Ehlers-Danlos
  - ◆ déficit congénital en prolidase

# Troubles de la coagulation

- déficit en facteurs de coagulation et thrombopénie car ils entraînent
  - ◆ anomalie du caillot
  - ◆ altération de la matrice initiale provisoire de fibrine
- syndromes myélo-prolifératifs

# Les traitements

- Corticoïdes et anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Irradiations
- Chimiothérapies anticancéreuses
- Anesthésiques locaux

# Corticoïdes généraux

- retardent la cicatrisation **Howe 1950, Stott 1997**
  - ◆ action antiinflammatoire
  - ◆ inhibition prolifération fibroblastique, synthèse de collagène et épithélialisation
- mais action surtout à forte dose et si administrés tôt dans la cicatrisation (phase inflammatoire initiale) **Teifer 1989**

# Dermo-corticoïdes

- pas tous identiques **Dostal 1990**
- inhibition de la granulation → effet recherché en thérapeutique
- certaines classes faibles et à petites doses améliorent cicatrisation

**Bodnor NS, Kiss-Buris ST. Novel soft steroids; effect on cell growth in vitro and on wound healing in the mouse. Steroids 1991;58(8)434-439**

# Influence des AINS

## ■ *in vitro* et chez animal

- ◆ vasoconstriction
- ◆ suppression de la réponse inflammatoire
- ◆ ↓ de la synthèse de collagène
- ◆ Interfère avec les leucocytes et ↑ risque infectieux

## ■ un cas clinique chez l 'homme Prosper 1988 JAAD

## ■ chez l 'homme, aux doses thérapeutiques habituelles ?

## ■ il est habituel de les arrêter avant chirurgie

- ◆ plus pour risque hémorragique
- ◆ que pour problème de cicatrisation

# Irradiations

## ■ effet fonction

- ◆ dose de radiations
- ◆ type de radiations
- ◆ de l'intervalle de temps écoulé depuis l'irradiation

# Conséquences de l'irradiation sur la cicatrisation en fonction du temps

- RAS dans les 6 mois suivant l'irradiation
- dans les 6 mois suivants
  - ◆ altération vasculaire infra-clinique
  - ◆ constitution d'une fibrose
- entre fin de la première année et 6<sup>ème</sup> année
  - ◆ hypoperfusion
  - ◆ atrophie
  - ◆ fibrose

*Mustoe TA, Porras-Reyes BH. Modulation of wound healing response in chronic irradiated tissues. Clin Plast Surg 1993;20(3):465-472*

# Chimiothérapies anticancéreuses

- retardent la cicatrisation surtout si administrées lors de la phase inflammatoire
- mais dans cancers du sein opérés
  - ◆ pas de différence entre taux de complications cutanées suivant chimio ou non

*Kolb BA, Buller RE, Connor JP, et al. effects of early postoperative chemotherapy on wound healing. Obstet Gynecol 1992;79:988-992*

# Anesthésiques locaux

- ↘ opsonisation → ↘ activité leucocytaire
- inhibition des défenses anti-infectieuses
- favorisent prolifération microbienne

Erikson, et al. Influence of lidocaine on leukocyte function in the surgical wound. *Anesthesiology* 1992;77:74-78

Powell et al. Damage to tissue defences by EMLA® cream. *J Emer Med* 1991;9:205-209

- sans effet

Lok et al. EMLA cream as a topical anesthetic for the repeated mechanical debridement of venous leg ulcers : a double-blind, placebo-controlled study. *JAAD* 1999;40:208-213

# Conclusion

- Nombreux facteurs potentiels
- Peu d'études in vivo chez l'homme
- Résultats contradictoires souvent

