

ANNÉE 2021-2022

N° 2020*-259

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par
Charlotte VERNHES

Présentée et soutenue publiquement le 08 Juillet 2022

**Processus physiologique de la cicatrisation et circonstances
d'apparition des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes**

**Président : Dr Céline COUTEAU, Maître de conférences en Cosmétologie. UFR
Pharmacie de Nantes**

**Directrice de thèse : Dr Catherine DAVID, Maître de conférences en Physiologie. UFR
Pharmacie de Nantes**

Membres du jury : Dr Anne Haie, Pharmacien Officiel. Nantes

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Merci à Madame Céline COUTEAU d'avoir accepté de présider cette thèse.

Je remercie sincèrement Madame Catherine DAVID, pour avoir accepté de m'épauler dans la rédaction de cette thèse et pour les précieux conseils qu'elle a su m'apporter.

Mme Anne Haie, merci de m'avoir accueillie dans votre pharmacie durant plusieurs années, et notamment pour le stage de 6ème année. Je vous remercie pour votre bienveillance et d'avoir pris le temps de me transmettre vos connaissances et les valeurs que vous appliquez dans l'exercice officinal.

A mes rencontres professionnelles,

A toute l'équipe de la Pharmacie du Rond point de Rennes, Isabelle, Marine, Sabine, Maude, Ophélie, Dominique, merci pour votre bonne humeur et pour m'avoir accompagnée tout au long de mon apprentissage.

A toute l'équipe de la Pharmacie du port à l'Ile d'Yeu, un immense merci pour ces étés passés à vos côtés depuis la deuxième année de pharmacie. Pierre-Alain, Jean-Christophe, Chantal, Nathalie, Laetitia, Muriel, Sandrine, Laurence et Mallaury, vous avez su me faire confiance dès le début et me transmettre votre passion du métier.

A mes amis,

Merci Aude pour cette amitié solide créée en première année, qui nous aura portées jusqu'à la réussite aujourd'hui. Merci d'avoir fait en sorte que les souvenirs que je garde de cette PACES ne sont que des rires et des beaux moments.

A ma chère Margot, merci pour ton soutien au quotidien et pour ton amitié si précieuse.

A mon binôme et meilleur ami, Alban, merci de m'avoir supporté au quotidien malgré mon mauvais caractère et d'avoir rendu ces années inoubliables. Merci Kilian pour cette belle amitié que nous avons créée tous les trois.

Merci à Valentin, Clément, Clémentine, Anne-Louise, Aurore, Laure, Amélie, Nico, Jasmine, Carla, Ben et Maria pour leur amitié, leur soutien sans failles et les souvenirs que nous nous sommes créés pendant ces années de pharma.

Merci à toute la bande du Gros Sale et aux Officinettes, pour ces années merveilleuses passées à vos côtés, dans un sage équilibre entre fêtes, rires et travail.

A ma famille,

A mon Papa, ma Maman et mon Frère, merci du fond du cœur de m'avoir autant soutenue dès la PACES, d'avoir sacrifié de votre temps pour moi pendant cette année-là, je n'y serais pas arrivé sans vous. Merci d'avoir cru en moi durant toutes les années qui ont suivi, je vous aime.

Merci à toi Maman, je sais que tu aurais été très fière, cela m'a porté durant toute la rédaction de cette thèse.

Enfin, à toi Rayan, merci de m'avoir toujours tirée vers le haut, dans le travail comme dans la vie. Merci pour ta bienveillance, pour l'équilibre que nous nous sommes construits et pour ton amour.

TABLES DES MATIÈRES

TABLE DES ABREVIATIONS	6
TABLE DES FIGURES	8
TABLE DES TABLEAUX	11
INTRODUCTION	12
DERMATOLOGIE	13
La structure de la peau	13
L'épiderme	14
La couche basale	15
La couche épineuse	16
La couche granuleuse	16
La couche translucide	17
La couche cornée	17
Pigmentation de l'épiderme	18
La jonction dermo épidermique	19
Fonctions de la jonction dermo-épidermique	19
Structure de la jonction dermo-épidermique	20
Les hémidesmosomes	21
Le derme	22
Le collagène	23
L'élastine	23
L'hypoderme	24
Les rôles physiologiques de la peau	24
Fonction de barrière	24
Barrière mécanique	24
Barrière chimique	25
Barrière biologique	25
Photoprotection	25
Thermorégulation et lutte contre la déshydratation	26
Fonctions métaboliques	26
Synthèse de vitamine D	26
Mélanogenèse	27
Lipogenèse et lipolyse	29
Fonctions endocrines	30

Fonctions d'information et de sensibilité	30
Le phénomène de cicatrisation	31
Processus physiologique de la cicatrisation	31
La formation de la cicatrice primaire	32
L'hémostase	33
La phase inflammatoire	34
La phase de bourgeonnement et d'épidermisation	36
La maturation de la cicatrice primaire	38
Facteurs qui peuvent altérer la cicatrisation	40
Les facteurs systémiques	40
L'âge	40
L'état nutritionnel	41
L'obésité	41
Les patients fumeurs	41
La consommation d'alcool	41
Les facteurs locaux	42
Le type de fermeture de la plaie	42
L'oxygénation de la plaie	42
L'hydratation de la plaie	43
La température de la plaie	43
Les infections	43
Le pH au niveau de la plaie	44
La cicatrisation excessive	44
Caractéristiques des cicatrices chéloïdes	45
Caractéristiques cliniques	45
Caractéristiques histologiques	46
Caractéristiques physiopathologiques	46
Caractéristiques des cicatrices hypertrophiques	48
Caractéristiques cliniques	48
Caractéristiques histologiques	49
Caractéristiques physiopathologiques	50
Synthèse des principales différences entre les cicatrices hypertrophiques et les cicatrices chéloïdes	50
Facteurs favorisant le développement des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes	52
Le facteur génétique	52
Le phototype	52
La localisation de la lésion cutanée	53
L'âge et le facteur hormonal	54

Le type de peau	55
Le type d'agression cutanée	55
Techniques de prévention visant à limiter l'apparition des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes	55
Abstention chirurgicale	55
Diminuer la tension cutanée	56
Limiter la prolongation de la phase d'inflammation	56
Massage de la cicatrice	57
Traitements et techniques d'amélioration	57
La pressothérapie	58
Les corticoïdes	59
Les dermocorticoïdes	59
Les corticoïdes injectables	59
La chirurgie	60
La radiothérapie	62
La cryothérapie	63
Le laser	63
La chimiothérapie	63
PRISE EN CHARGE ET CONSEIL A L'OFFICINE	65
Evaluation de l'impact psychologique	65
Réalisation d'un questionnaire destiné aux patients	65
Analyse des réponses	65
Conseils à l'officine	74
Réalisation d'un arbre décisionnel	77
CONCLUSION	78
ANNEXES	79
BIBLIOGRAPHIE	83

TABLE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
AMPs	Peptides antimicrobiens
BP180	Antigène de la pemphigoïde bulleuse de 180 kDa
BP230	Antigène de la pemphigoïde bulleuse de 230 kDa
DCTP	Dopachrome-tautomerase
DOPA	Dihydrophénylalanine
FGF- β	Facteur de croissance fibroblastique basique
Gy	Gray, unité utilisée en radiothérapie qui désigne l'énergie d'un rayonnement ionisant.
IGF-1	Insulin like Growth Factor 1, ou somatomédine C
IL 1	Interleukine 1
IL 6	Interleukine 6
INF- α 2b	Interféron α 2b
INF- γ	Interféron γ
kDa	Kilodalton, unité de mesure de la masse moléculaire
MEC	Matrice extra cellulaire
PDGF	Facteur de croissance dérivé des plaquettes
TNF- α	Facteur de nécrose tumorale
TGF- α	Facteur de croissance transformant α
TGF- β	Facteur de croissance transformant β
UV	Rayon ultraviolet

UVB	Rayon ultraviolet de type B
VEGF	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
5FU	5-Fluoro-Uracile

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Coupe transversale de peau d'un doigt	13
Figure 2 : Schéma d'une coupe transversale de l'épiderme.....	14
Figure 3 : Coupe histologique de l'épiderme.....	14
Figure 4 : Schéma des liaisons desmosomales entre 3 cellules basales.....	16
Figure 5 : Différence structurale entre desmosome et cornéodesmosome.....	18
Figure 6 : Représentation schématique des papilles dermiques dans la jonction dermo - épidermique.....	19
Figure 7: Schéma des papilles dermiques et des anses capillaires.....	19
Figure 8: Représentation schématique des 4 couches de la jonction dermo-épidermique.....	20
Figure 9 : Représentation détaillée de la jonction dermo-épidermique.....	20
Figure 10 : Structure des hémidesmosomes.....	21
Figure 11 : Coupe transversale du derme.....	22
Figure 12 : Coupe transversale du derme x40.....	23
Figure 13 : Synthèse du calcitriol dans l'organisme.....	27
Figure 14 : Schéma simplifié de la mélanogenèse	28
Figure 15 : Schéma d'un mélanocyte dans l'épiderme.....	29
Figure 16 : Schématisation du phénomène de capping.....	29
Figure 17 : Récepteurs cutanés à la sensibilité.....	31
Figure 18 : Les 4 étapes de cicatrisation.....	32
Figure 19 : Temporalité de la cicatrisation en jours.....	32
Figure 20 : Résumé schématique de l'hémostase.....	33
Figure 21 : Rôle des principales cellules impliquées dans la réaction inflammatoire.....	35
Figure 22 : Processus de différenciation des fibroblastes en myofibroblastes.....	37
Figure 23 : Résumé schématique de la phase de bourgeonnement et d'épidermisation.....	38
Figure 24 : Résumé schématique de la phase de maturation.....	39
Figure 25 : Résumé schématique des phases de cicatrisation succédant à l'hémostase.....	40
Figure 26 : Volume des différents types de cicatrices en fonction du temps.....	44
Figure 27 : Aspect d'une cicatrice chéloïde sur peau noire.....	45
Figure 28 : Aspect d'une cicatrice chéloïde sur peau blanche	45
Figure 29 : Coupe transversale du derme x40	46
Figure 30 : Coupe transversale d'une cicatrice chéloïde.....	46
Figure 31 : Aspect d'une cicatrice hypertrophique de la base du cou sur peau blanche.....	50
Figure 32 : Coupe transversale d'une cicatrice chéloïde x 25, avec un épiderme non aplati et des	

fibres de collagène hyalin.....	50
Figure 33 : Coupe transversale d'une cicatrice hypertrophique x 25, avec un épiderme aplati et des fibres de collagène de type III et I.....	50
Figure 34 : Taux d'apparition des cicatrices excessives en fonction de la zone lésée.....	55
Figure 35 : Vêtement de compression pour les cicatrices des oreilles de la marque THUASNE®	59
Figure 36 : Plaque de gel de silicone sur une cicatrice.....	59
Figure 37 : Cicatrice chéloïde de l'épaule avant traitement	60
Figure 38 : Même cicatrice 24 mois après, suite à des injections de corticoïdes	60
Figure 39 : Cicatrice chéloïde de l'oreille.....	61
Figure 40 : Même cicatrice après exérèse chirurgicale intra-cicatricielle.....	61
Figure 41 : Cicatrice chéloïde sur le thorax.....	61
Figure 42 : Suture d'exérèse en Z.....	61
Figure 43 : Cicatrice 18 mois après l'exérèse, avec utilisation de plaques de gel siliconé.....	61
Figure 44 : Cicatrice chéloïde du thorax.....	62
Figure 45 : Même cicatrice 2 ans après exérèse chirurgicale et radiothérapie adjuvante.....	62
Figure 46 : Cicatrice chéloïde peu épaisse de l'épaule.....	63
Figure 47 : Même cicatrice après 16 mois de traitement par laser.....	63
Figure 48 : Réponses à la question "Quel est votre âge?"	65
Figure 49 : Réponse à la question "êtes vous un homme ou une femme?"	66
Figure 50 : Réponses à la question "Avez-vous une ou plusieurs cicatrices disgracieuses?"	66
Figure 51 : Réponses à la question "Si vous avez plusieurs cicatrices disgracieuses, combien en avez-vous?"	67
Figure 52 : Réponses à la question "Quelle est la localisation précise de la ou des cicatrices?" ..	67
Figure 53 : Réponses à la question "Depuis combien de temps en mois avez-vous cette cicatrice?"	68
Figure 54 : Réponses à la question "Pouvez vous me décrire l'aspect de votre cicatrice?"	68
Figure 55 : Réponses à la question "Avez-vous consulté un médecin ou le chirurgien responsable de la suture à propos de votre cicatrice?"	69
Figure 56 : Réponses à la question "Si vous n'avez pas consulté, pourquoi?"	69
Figure 57 : Réponses à la question "Un diagnostic de cicatrice hypertrophique ou chéloïde a-t-il été posé ?"	70
Figure 58 : Réponses à la question "Avez-vous parlé de votre cicatrice ou montré votre cicatrice à un pharmacien ?"	70
Figure 59 : Réponses à la question "Si oui, votre pharmacien a-t-il su vous conseiller pour améliorer l'apparence de votre cicatrice?"	71
Figure 60 : Réponses à la question "Pour améliorer l'apparence de votre cicatrice, avez-vous	

utilisé des plaques de gel de silicone ou du gel de silicone?”	71
Figure 61: Réponses à la question “Que votre cicatrice engendre-t-elle au niveau physique?”	72
Figure 62 : Réponses à la question “Votre cicatrice a-t-elle un impact psychologique?”	72
Figure 63 : Gel de silicone de la marque SVR® à appliquer 2 fois par jour.	75
Figure 64 : Gel de silicone de la marque ALLIANCE® à appliquer 1 à 2 fois par jour.	75
Figure 65 : Gel de silicone de la marque MYLAN® à appliquer 2 fois par jour.	75
Figure 66 : Plaque de gel de silicone de la marque SMITH & NEPHEW®	76
Figure 67 : Plaque de gel de silicone de la marque MOLNLYCKE HEALTH CARE®	76
Figure 68 : Plaque de gel de silicone de la marque ELASTOPLAST®	76
Figure 69 : Plaque de gel de silicone de la marque MYLAN®	76
Figure 70 : Arbre décisionnel aidant à la prise en charge des patients atteints de cicatrices chéloïdes et hypertrophiques par le pharmacien d'officine.	77

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Différences entre les cicatrices hypertrophiques et les cicatrices chéloïdes.....	50
Tableau 2 : Classification des phototypes selon Fitzpatrick.....	52

INTRODUCTION

De nombreuses personnes développent chaque année des cicatrices anormales en réponse à des agressions cutanées liées à une opération, un traumatisme, ou des brûlures cutanées. Ces cicatrices peuvent entraîner d'importantes complications fonctionnelles et psychologiques, c'est pourquoi il a été rédigé ici un état des lieux des méthodes préventives, amélioratives et curatives connues à ce jour pour les cicatrices hypertrophiques et chéloïdes.

Bien que le processus physiopathologique responsable de ce type de cicatrices ne soit pas encore totalement élucidé, c'est un sujet fortement étudié par la communauté scientifique. Cela a permis d'augmenter considérablement les connaissances sur ce sujet ces dernières années.

Afin de comprendre les phénomènes complexes mis en jeu lors de la cicatrisation, et les causes possibles menant à des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes, il est important de bien comprendre la peau, tant dans sa structure que dans ses fonctionnements.

Ainsi, il a été détaillé dans cette thèse l'histologie de la peau ainsi que ses fonctions principales.

La peau est un organe complexe ayant de nombreuses fonctionnalités, ce qui explique que ses réponses pathologiques puissent être variées. L'étude de la physiologie de la cicatrisation est donc un passage nécessaire à la bonne compréhension des phénomènes physiopathologiques menant à une cicatrisation hypertrophique ou chéloïde.

La compréhension de ces phénomènes physiopathologiques permettra de réaliser un état des lieux des méthodes connues et efficaces pour diminuer l'apparition des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes. De plus, les différentes possibilités de traitements de la cicatrice, en fonction du diagnostic posé, ont été recensées ici.

Enfin, il est important de mettre en lumière les retentissements psychologiques que peuvent avoir ces cicatrices chez les patients et le rôle que le pharmacien d'officine peut avoir dans leur prise en charge.

A l'aide des recherches menées lors de cette thèse, il a été réalisé un arbre décisionnel destiné à faciliter la prise en charge des patients atteints de cicatrices chéloïdes et hypertrophiques par les pharmaciens d'officine, tout en prenant en compte les critères de gravité nécessitant une orientation médicale.

DERMATOLOGIE

1. La structure de la peau

La peau est un organe essentiel du corps humain qui présente de nombreuses fonctions. C'est un organe en renouvellement constant, qui constitue une interface entre l'organisme et l'environnement extérieur.

La peau représente environ 13% du poids du corps humain et est constituée de 3 couches successives d'histologie différente : l'épiderme, le derme, et l'hypoderme. (1) (Figure 1)

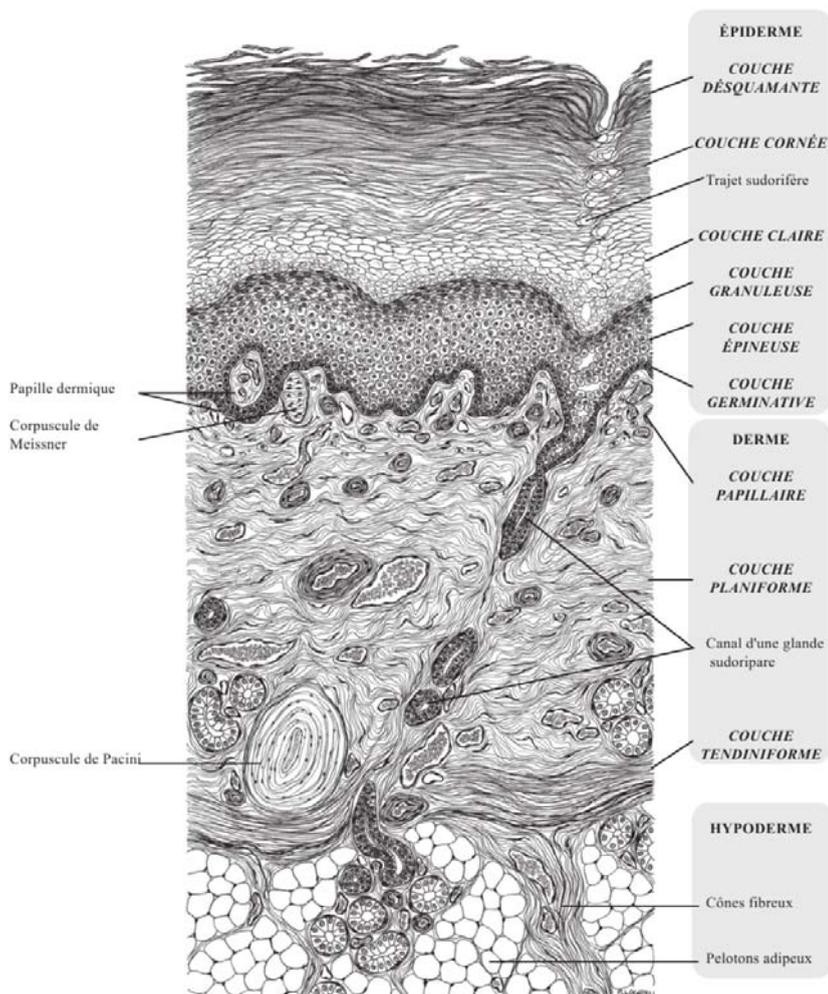


Figure 1 : Coupe transversale de peau d'un doigt (2)

La figure 1 permet de bien distinguer les 3 couches principales de la peau. La peau du doigt ne comporte pas de glandes sébacées ni de follicules pileux. L'appareil pilo-sébacé ne sera pas décrit dans cette thèse.

a. L'épiderme

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau, elle est très fine puisqu'elle n'est épaisse que d'environ 1 mm. Son épaisseur varie en fonction de sa localisation, allant du plus épais sur la plante des pieds, au plus fin sur les paupières.

L'épiderme est un tissu épithélial kératinisé, pluristratifié, pluricellulaire, innervé et non vascularisé. Cette couche de peau présente une capacité perpétuelle de renouvellement via un processus de desquamation qui consiste en l'évacuation des cellules mortes de la couche la plus superficielle de l'épiderme : la couche cornée.

Bien que très fin, l'épiderme est composé de 5 couches de cellules différentes qui forment de la profondeur vers la superficie : la couche basale, la couche épineuse, la couche granuleuse, la couche translucide et la couche cornée. (Figure 2 et 3)

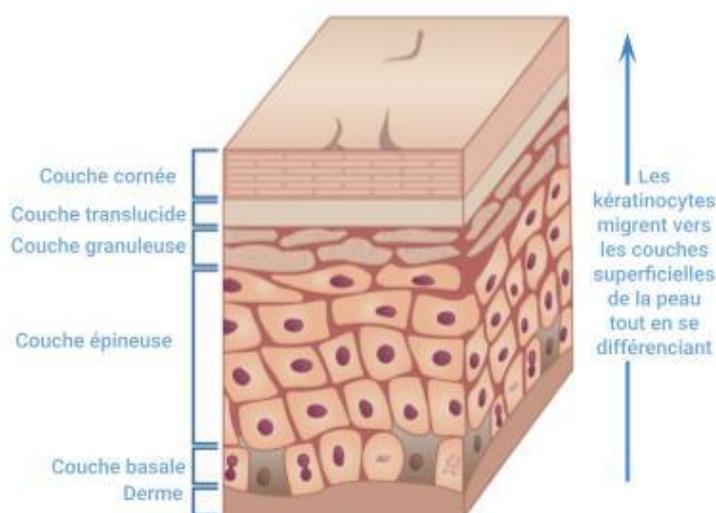


Figure 2 : Schéma d'une coupe transversale de l'épiderme (3)

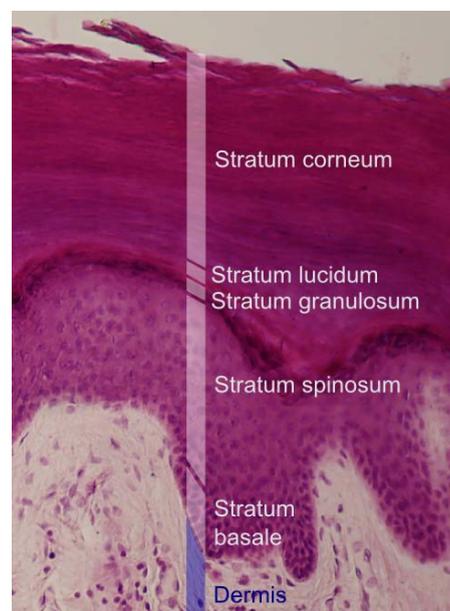


Figure 3 : Coupe histologique de l'épiderme (4)

Ces différentes couches sont composées à 80% de kératinocytes mais contiennent également des mélanocytes, des cellules de Langerhans et des cellules de Merkel.

Les kératinocytes migrent du bas vers le haut à travers les différentes couches de l'épiderme, et se différencient au fur et à mesure de leur migration, c'est la kératogenèse. Ce sont ces cellules

qui confèrent des propriétés différentes à chacune des couches de l'épiderme en fonction de leur état de différenciation.

Les mélanocytes sont les deuxièmes cellules les plus représentées au sein de l'épiderme. Ils ont pour fonction de synthétiser la mélanine qui donne à la peau sa couleur.

Les cellules de Langerhans sont des cellules dendritiques qui font partie du système immunitaire cutané et les cellules de Merkel sont des cellules nerveuses qui ont un rôle dans la sensibilité à la pression de l'épiderme. (5-7)

i. La couche basale

La couche basale ou stratum germinativum, est la couche la plus profonde de l'épiderme. Elle est composée d'une seule couche de kératinocytes, d'aspect cubique avec un noyau allongé. Ces cellules épithéliales sont fixées sur la membrane basale, l'ensemble formant la couche basale.

Les kératinocytes de la couche basale ont la capacité de se diviser, ce sont des cellules souches kératinocytaires. Lors de la division, les 2 cellules filles auront une destination différente :

- Une cellule fille restera fixée à la lame basale et gardera son potentiel de différenciation. Elle participera à son tour au processus de renouvellement cellulaire en se divisant.
- L'autre cellule perdra son potentiel de différenciation, entrera dans le processus de kératinisation et migrera vers la couche supérieure de l'épiderme.

Dans le cytoplasme des kératinocytes, on trouve de nombreux filaments de kératine appelés tonofilaments. Ces tonofilaments servent d'ancrage aux desmosomes et hémidesmosomes :

- Les hémidesmosomes relient la cellule basale à la membrane basale, en se fixant à la fois sur les tonofilaments du kératinocyte et sur des glycoprotéines de la membrane basale. (Cf Les hémidesmosomes, paragraphe 1.b.iii)
- Les desmosomes sont des jonctions serrées qui relient les kératinocytes entre eux. (Figure 4) (6)

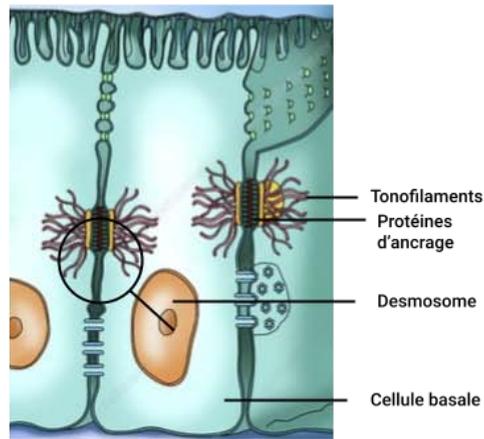


Figure 4 : Schéma des liaisons desmosomales entre 3 cellules basales (8)

ii. La couche épineuse

La couche épineuse, ou stratum spinosum, est composée de 5 à 15 couches de cellules d'aspect polyédrique. Ces cellules sont volumineuses et ont un noyau arrondi. Les kératinocytes de cette couche sont en maturation et produisent plus de kératine.

En effet, les kératinocytes de la couche épineuse possèdent une plus grande quantité de tonofilaments dans leur cytoplasme que ceux de la couche basale. La quantité de liaisons desmosomales augmente en conséquence, ce qui forme une couche épidermique plus résistante.

iii. La couche granuleuse

La couche granuleuse, ou stratum granulosum, est composée de 1 à 3 couches de cellules d'aspect aplati. Leur noyau est lui aussi aplati et la densité d'organite dans le cytoplasme diminue. On distingue dans ces kératinocytes de nombreux grains qui sont de deux types : les grains de kératohyaline et les granules lamellaires.

Les grains de kératohyaline permettent la sécrétion de proflaggrine, qui formera ensuite la filaggrine au niveau du stratum corneum. Cette filaggrine a pour fonction d'agglutiner les filaments de kératine entre eux, ce qui permettra la formation de la couche cornée.

Les granules lamellaires contiennent des lipides qui seront relargués au niveau du stratum corneum. Ces lipides vont permettre d'assurer une certaine étanchéité de la peau en formant une liaison intercornéocytaire, limitant l'évaporation de l'eau et évitant ainsi que les structures sous-jacentes de l'épiderme ne s'assèchent. (9)

iv. La couche translucide

La couche translucide, ou stratum lucidum, n'est composée que de cellules mortes dont on ne distingue plus de noyaux, son aspect translucide au microscope explique le nom qui lui a été donné. Les kératinocytes de cette couche épidermique ont perdu leur noyau et leurs organites.

v. La couche cornée

La couche cornée, ou stratum corneum, est la couche la plus externe de l'épiderme et est en contact direct avec l'environnement extérieur. Elle est composée de 5 à 15 couches de cellules plates, composées de nombreuses lamelles de kératine agglutinées. Ces cellules sont appelées cornéocytes.

Ces cornéocytes sont les kératinocytes de la couche granuleuse qui se sont différenciés. Ils ont perdu leur noyau et leurs organites, le contenu des grains de kératohyaline s'est libéré dans le cytoplasme, relarguant la profilaggrine qui a mûri en filaggrine. La filaggrine engendre l'agrégation des filaments de kératine entre eux, formant un réseau dense de kératine caractéristique de la matrice cytoplasmique des cornéocytes. La membrane plasmique de la cellule se transforme en une enveloppe rigide et résistante, l'enveloppe cornée. Cette dernière est formée progressivement grâce au renforcement interne de la membrane plasmique par des protéines telles que l'involucrine et la lorincrine. En complément, les phospholipides de la membrane plasmique sont remplacés par une monocouche lipidique au niveau de la face externe de la cellule. Ces lipides sont issus des granules lamellaires contenues dans les kératinocytes.

Les cornéocytes sont reliés entre eux par des cornéodesmosomes. Ces liaisons sont plus résistantes que les desmosomes grâce à l'intégration d'une protéine, la cornéodesmosine. (Figure 5) De plus, la libération des lipides des granules lamellaires présents dans les kératinocytes de la couche granuleuse forme un ciment intercornéocytaire compact et résistant.

C'est l'ensemble de ces propriétés qui confèrent sa résistance à la couche cornée, et lui permettent d'effectuer son rôle de barrière avec l'environnement extérieur. (3,6)

Le phénomène de desquamation de la peau s'effectue au niveau de cette couche cornée. L'épiderme se renouvelle environ tous les 30 à 45 jours, ce qui correspond au temps nécessaire au kératinocyte pour se diviser au niveau de la couche basale, migrer et se différencier vers la couche cornée, puis desquamer.

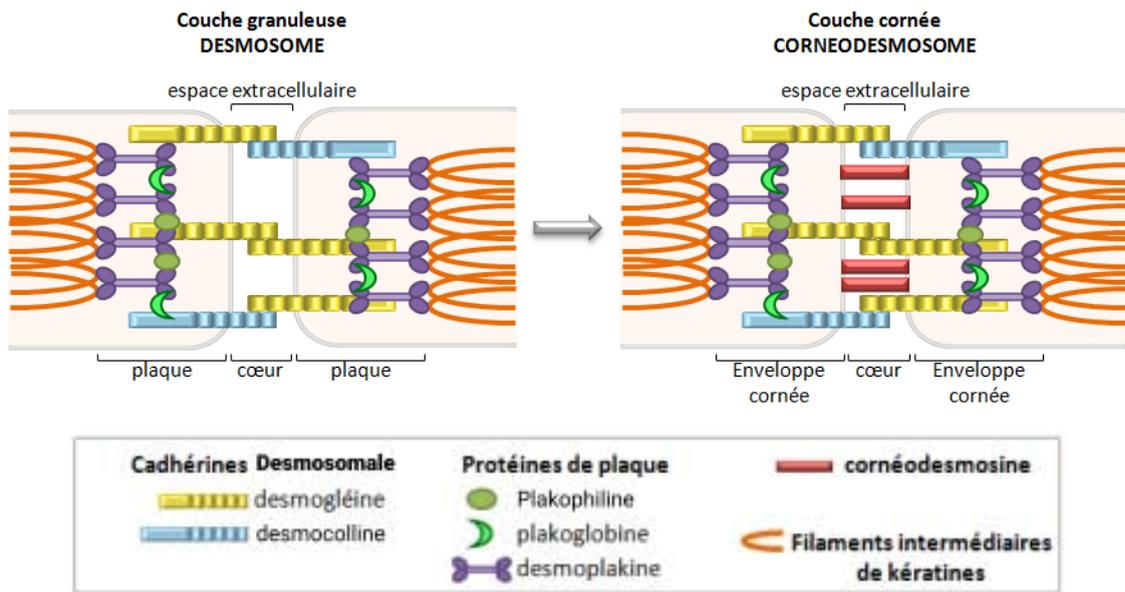


Figure 5 : Différence structurelle entre desmosome et cornéodesmosome (10)

vi. Pigmentation de l'épiderme

Les mélanocytes sont les deuxièmes cellules les plus nombreuses de l'épiderme, ils se situent dans la couche basale. Les mélanocytes ont pour fonction de synthétiser de la mélanine qui donne à la peau sa couleur en fonction du taux d'eumélanine ou de phéomélanine. Cette mélanine pigmente l'épiderme et a un rôle de photoprotection.

Il existe donc deux types de mélanine :

- l'eumélanine, pigment brun ou noir qui absorbe en partie les rayons ultra-violets de type B (UVB).
- la phéomélanine, pigment jaune-orange qui n'a aucune propriété de photoprotection.

Les mélanocytes transfèrent la mélanine qu'ils ont synthétisée aux kératinocytes par phagocytose, teintant ainsi les couches supérieures de l'épiderme.

La mélanogénèse est augmentée lors de l'exposition aux UV, c'est un phénomène transitoire qui prend fin lors de l'arrêt d'exposition aux UV. (6)

Le phénomène de mélanogénèse est détaillé dans la partie "Fonctions métaboliques", 2.C.ii.

b. La jonction dermo épidermique

i. Fonctions de la jonction dermo-épidermique

La jonction dermo-épidermique possède un rôle majeur de support mécanique, permettant l'adhésion du derme et de l'épiderme. La structure ondulée de la jonction dermo-épidermique est due aux papilles dermiques, qui permettent d'augmenter la surface de contact entre le derme et l'épiderme, assurant ainsi une meilleure adhérence entre ces deux tissus. Ces papilles dermiques comportent des capillaires qui assurent un apport sanguin et nutritionnel épidermique. (Figure 6 et 7)

De plus, la jonction dermo-épidermique est une barrière sélective bidirectionnelle qui permet le contrôle des échanges moléculaires et cellulaires entre ces deux couches cutanées, notamment des cytokines et des facteurs de croissance. Elle est aussi responsable de la polarisation des kératinocytes de la couche basale, dont la membrane cellulaire basale est ancrée dans la jonction dermo-épidermique. Les kératinocytes sont ainsi tous orientés dans le même sens, ce qui permet de respecter la structure de l'épiderme.

Enfin, elle joue un rôle essentiel dans le processus de réépithélialisation mis en jeu lors de la cicatrisation. En effet, les protéines de la jonction dermo-épidermique, et majoritairement la laminine 332, servent de support à l'adhésion et à la migration des kératinocytes nécessaires à la fermeture de la brèche cutanée par réépithélialisation. (11–13)

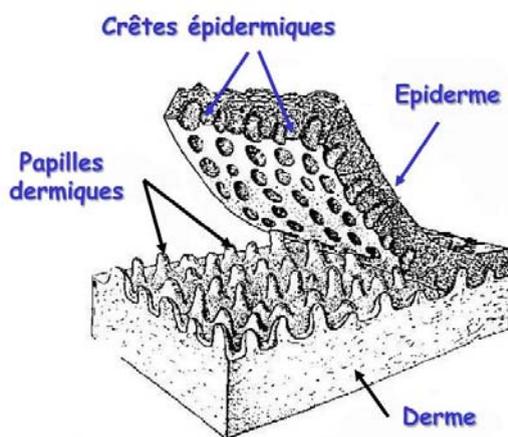


Figure 6 : Représentation schématique des papilles dermiques dans la jonction dermo-épidermique (14)

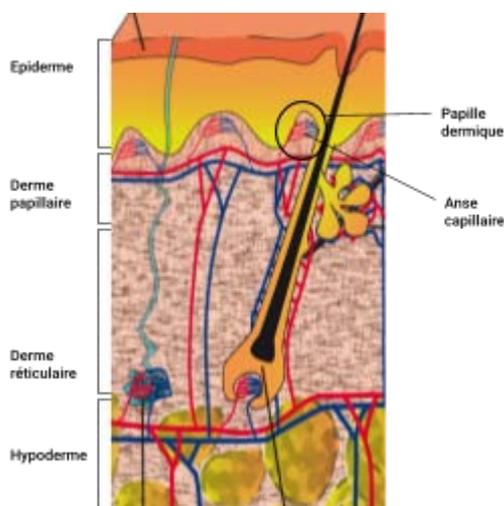


Figure 7: Schéma des papilles dermiques et des anses capillaires (15)

ii. Structure de la jonction dermo-épidermique

La jonction dermo-épidermique est une structure complexe composée de 4 couches distinctes, de la plus superficielle à la plus profonde (Figure 8 et 9) :

- La membrane cellulaire basale des kératinocytes basaux, associée à leurs hémidesmosomes qui permettent l'ancrage des kératinocytes dans la lamina lucida.
- La lamina lucida, qui est traversée par des filaments d'ancrages riches en laminine 332 et 311. Ces laminines sont des protéines d'ancrages essentielles, qui se lient à la portion extracellulaire de l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ des hémidesmosomes. (Figure 10)
- La lamina densa, qui est majoritairement constituée de collagène de type IV et de laminine 511 et 322. On y trouve aussi des glycoprotéines, dont les plus importantes sont le nidogène et le perlecane. C'est une zone importante de fixation pour les filaments d'ancrage issus de l'épiderme, mais aussi pour ceux issus de la zone fibrillaire du derme papillaire.
- La zone fibrillaire du derme papillaire, qui contient de nombreuses fibres d'ancrage composées de collagène de type VII. Ces fibres de collagène sont ancrées dans la zone fibrillaire et dans la lamina densa. (16,17)

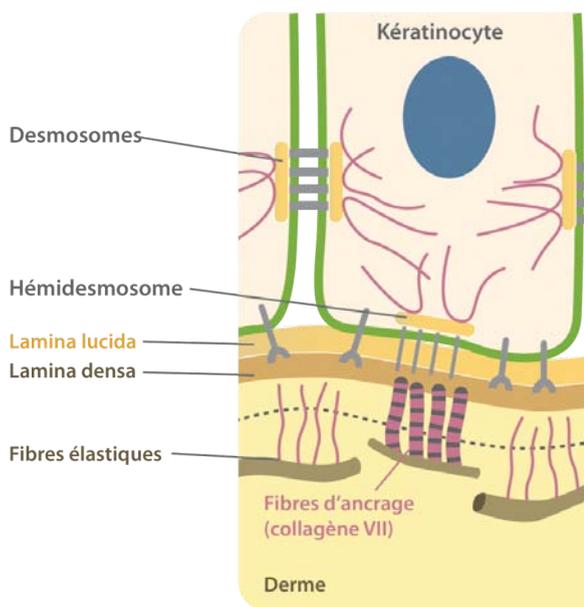


Figure 8: Représentation schématique des 4 couches de la jonction dermo-épidermique (18)

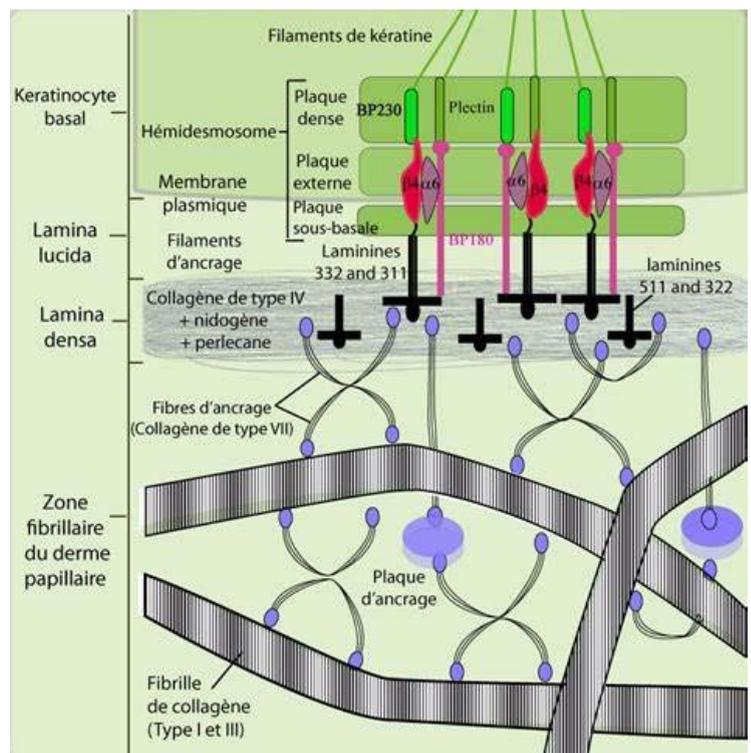


Figure 9 : Représentation détaillée de la jonction dermo-épidermique (17)

iii. Les hémidesmosomes

Les hémidesmosomes relient le kératinocyte basal à la membrane basale, en se fixant à la fois sur les tonofilaments du kératinocyte et sur des glycoprotéines de la membrane basale. Ils sont constitués de 3 plaques (Figure 10) :

- La plaque interne, qui se trouve dans le cytoplasme de la cellule basale et est reliée aux tonofilaments du kératinocyte par la plectine et l'antigène BP230 (antigène impliqué dans la pemphigoïde bulleuse de 230 kDa).
- La plaque externe, qui se trouve aussi dans la cellule basale, mais qui est accolée à la membrane cytoplasmique. Elle comporte les parties cytoplasmiques du BP180 (antigène de la pemphigoïde bulleuse de 180 kDa) et de la sous-unité $\beta 4$ de l'intégrine $\alpha 6\beta 4$, qui sont deux protéines transmembranaires. Ces deux protéines sont reliées à la plectine et à la BP230 de la plaque interne.

La plaque externe contient aussi la tétraspanine CD151, une protéine membranaire.

- La plaque sous basale, qui se situe dans la lamina lucida. Elle est formée par la jonction entre les parties extracellulaires des deux protéines transmembranaires (BP180 et intégrine $\alpha 6\beta 4$) et les laminines 311 et 332 ancrées dans la lamina densa. (Figure 9 et 10) (16)

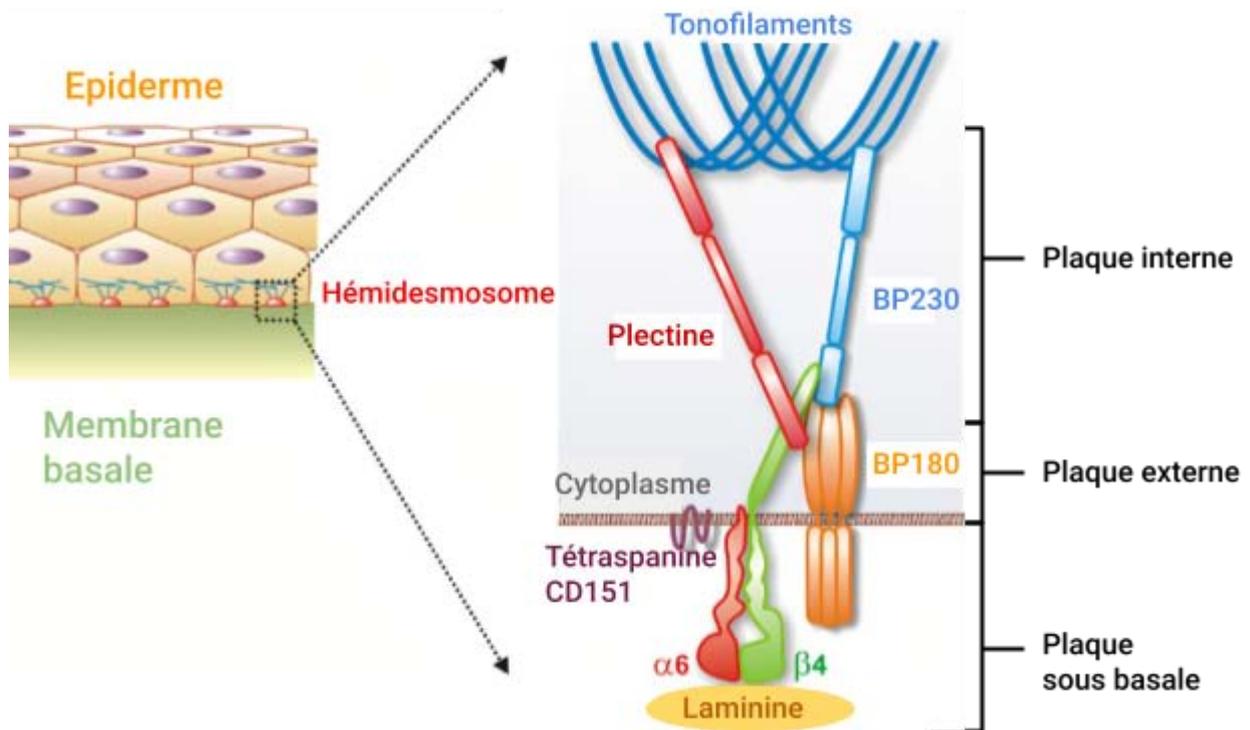


Figure 10 : Structure des hémidesmosomes (19)

c. Le derme

Le derme est la couche intermédiaire de la peau, il se situe entre l'épiderme et l'hypoderme et est responsable de la variation régionale de l'épaisseur de la peau. En effet, l'épaisseur du derme peut varier de 1 à 4 mm en fonction de sa localisation. Il est par exemple plus fin sur les paupières et plus épais sur la pulpe du doigt.

Le derme est un tissu conjonctif principalement composé de collagène, mais contient également de l'élastine, des vaisseaux sanguins, des nerfs et des glandes sudoripares. (Figure 11)

Le principal type de cellule dermique est le fibroblaste. Ce sont ces cellules qui produisent le collagène, l'élastine, ainsi que les glycoprotéines et les glycosaminoglycanes. Ces fibroblastes ont un rôle majeur dans le phénomène de cicatrisation.

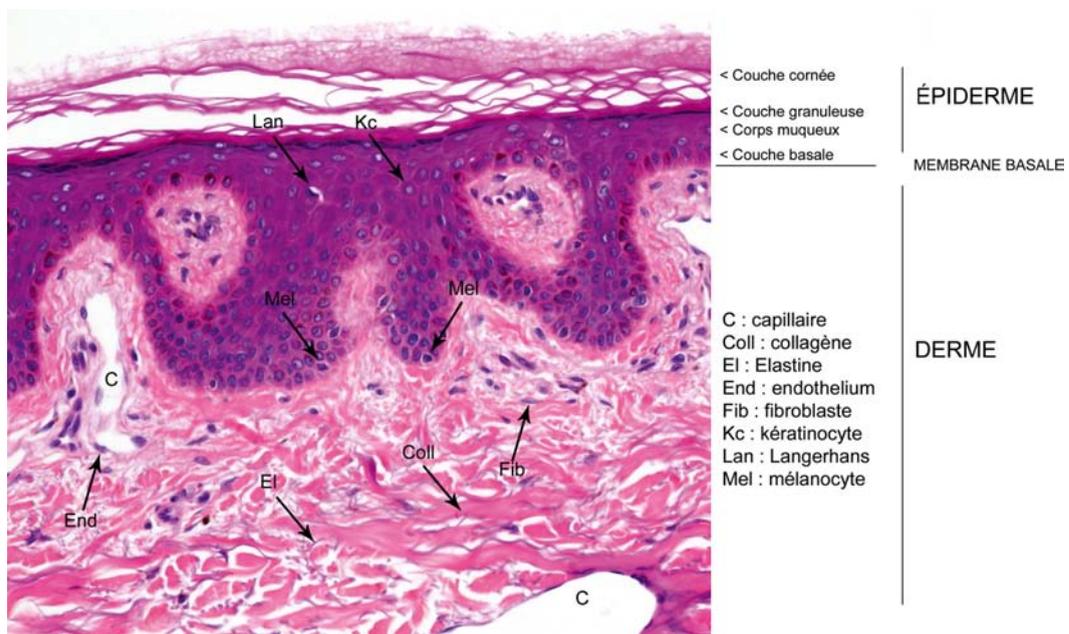


Figure 11 : Coupe transversale du derme (20)

Le derme se divise en deux parties : le derme papillaire et le derme réticulaire. (Figure 12)

Le derme papillaire est situé sous la jonction dermo-épidermique et contient un mélange lâche de fibroblastes, de collagène et de vaisseaux sanguins. Sous lui se trouve le derme réticulaire, beaucoup plus épais. Il contient moins de fibroblastes mais un ensemble plus dense de collagène. (21)

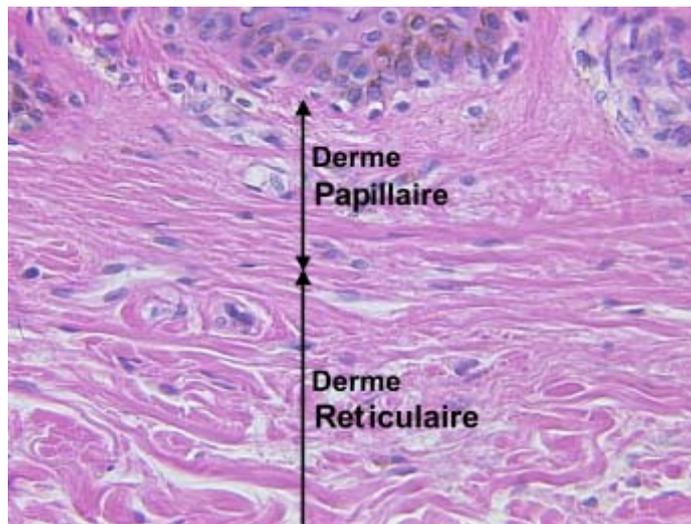


Figure 12 : Coupe transversale du derme x40 (22)

Le derme est responsable de la résistance de la peau grâce au collagène, et de son élasticité grâce à l'élastine.

i. Le collagène

Le collagène est une famille de protéines que l'on trouve dans la peau et le tissu conjonctif du corps humain. Il en existe 18 sous-types différents, dont 11 sont présents dans le tissu cutané. Le collagène de type I représente 80% du collagène de la peau et lui confère sa résistance à la traction. Le collagène de type III constitue environ 15 % du derme et est responsable de la souplesse de la peau. Les types IV et VII forment un réseau structurel d'ancrage dans la jonction dermo-épidermique.

Le collagène est synthétisé dans les fibroblastes à partir de son précurseur, le procollagène.

ii. L'élastine

Les fibres d'élastine confèrent l'élasticité à la peau. Ces fibres sont formées dans les fibroblastes, à partir d'une protéine précurseur, la tropoélastine.

Les fibres d'élastine plus fines, appelées oxytalan, se trouvent principalement dans le derme papillaire perpendiculairement à la jonction dermo-épidermique.

Les fibres plus épaisses, appelées élaunine, sont orientées plus horizontalement dans le derme réticulaire, et des fibres d'élastine encore plus grandes se trouvent plus profondément dans le derme réticulaire. (21)

Le phénomène d'élastogenèse est limité au cours de la vie. A l'âge adulte, les fibres d'élastine détruites au cours d'une agression cutanée sont remplacées par du collagène lors du phénomène de cicatrisation, diminuant ainsi l'élasticité de la peau.

d. L'hypoderme

L'hypoderme est un tissu conjonctif lâche, constitué de tissu adipeux. On l'appelle aussi tissu adipeux blanc sous-cutané.

Son épaisseur est variable selon les individus et selon les zones du corps. Il est par exemple plus épais sur les cuisses et les fesses que sur les mains.

L'hypoderme constitue une réserve capable de stocker ou de libérer des graisses en fonction des besoins énergétiques de l'organisme. On y retrouve en grande majorité des adipocytes mais aussi des cellules-souches, des préadipocytes, des cellules endothéliales, des lymphocytes, des macrophages et des fibroblastes. (6)

2. Les rôles physiologiques de la peau

La peau est un organe souvent perçu à tort comme une barrière inerte entre l'environnement intérieur et extérieur. Au contraire, c'est un organe essentiel et en renouvellement constant qui possède de nombreuses fonctions.

a. Fonction de barrière

(23–25)

La peau peut être décrite comme une interface entre l'organisme et l'environnement extérieur. Elle est soumise à de nombreuses agressions et exerce une fonction de barrière mécanique, chimique, biologique, et de photoprotection.

i. Barrière mécanique

Grâce à la couche cornée, la peau résiste aux nombreuses agressions mécaniques auxquelles elle est confrontée quotidiennement. Les liaisons solides par cornéodesmosomes et la résistance des cornéocytes de la couche cornée, ainsi que l'élastine et le collagène du derme, confèrent à la peau des propriétés de résistance, de déformation et d'élasticité qui lui permettent d'absorber les chocs. Cela lui permet de maintenir son intégrité tout en protégeant les tissus sous-jacents. L'hypoderme, qui est un tissu adipeux élastique, permet également d'amortir les agressions mécaniques.

ii. Barrière chimique

Le film hydrolipidique de la peau et le caractère d'imperméabilité de cette dernière lui permettent de créer une barrière contre les agents chimiques extérieurs. Cette propriété permet de limiter l'entrée d'agents chimiques extérieurs tels que des solvants ou des allergènes par exemple.

Si certains agents chimiques parviennent à franchir le film hydrolipidique, leur progression au travers des couches cutanées est alors freinée par les lipides inter-cornéocytaires. Enfin, le processus de desquamation permanente permet de limiter le contact des agents chimiques avec la couche cornée dans le temps.

iii. Barrière biologique

La peau est constamment exposée à des micro-organismes, dont certains peuvent être pathogènes. Grâce à son pH acide, la peau est un environnement défavorable aux agents pathogènes extérieurs, tout en étant favorable à la prolifération de sa flore commensale. De nouveau, le processus de desquamation permet d'évacuer les microorganismes indésirables présents sur la couche cornée.

De plus, les peptides antimicrobiens (AMPs) présents dans la couche cornée ont la capacité de détruire la membrane des micro-organismes avec lesquels ils entrent en contact, ce qui les neutralise. La couche hydrolipidique, grâce à sa composition riche en acides gras et en sphingosine, possède aussi une action antimicrobienne.

iv. Photoprotection

Une exposition excessive aux rayons ultraviolets (UV) peut mener à de nombreux effets indésirables tels qu'une inflammation localisée de la peau (coup de soleil), un vieillissement cutané accéléré et le développement de cancers cutanés.

La mélanogenèse est le système de photoprotection majeure de la peau. Une fois que la mélanine est synthétisée dans les mélanocytes, elle est transférée dans les kératinocytes, probablement par phagocytose. Ces pigments plus ou moins foncés vont se condenser au-dessus du noyau des kératinocytes (phénomène de capping), et absorber les rayonnements UV ainsi que les radicaux libres générés par ces derniers. L'exposition aux UV stimule la mélanogenèse, ce qui explique que la pigmentation de la peau augmente à la suite d'une exposition prolongée aux UV.

Le phénomène de mélanogenèse est détaillé dans la partie "Fonctions métaboliques", 2.C.ii.

b. Thermorégulation et lutte contre la déshydratation

Le film hydrolipidique présent sur la couche cornée permet de limiter l'évaporation de l'eau hors de l'organisme et de lutter contre la déshydratation de la peau. Les lipides intercellulaires de la couche cornée, organisés en un réseau très dense, participent aussi à conserver l'eau dans les couches plus profondes de la peau.

Afin de conserver une température corporelle normale (entre 36 et 37,5°C) malgré des facteurs environnementaux variables, la peau joue un rôle privilégié dans le phénomène de thermorégulation. Ce phénomène se définit par un équilibre constant entre l'apport et la perte de chaleur, visant à augmenter ou diminuer la température corporelle. Bien que ce phénomène mette en jeu de nombreux processus dans tout l'organisme, seuls les systèmes de perte ou de conservation de chaleur par le système cutané seront ici abordés.

En cas de température corporelle trop basse, l'organisme tend à diminuer au maximum les pertes de chaleur. Le système nerveux sympathique provoque une vasoconstriction des anses capillaires contenues dans les papilles dermiques, qui sont responsables du flux sanguin vers l'épiderme. (Figure 6 et Figure 7) Via cette vasoconstriction, la diffusion de chaleur dans l'épiderme diminue, diminuant ainsi la perte de chaleur vers le milieu extérieur.

En cas de température corporelle trop élevée, l'organisme tend à augmenter la diffusion de chaleur vers le milieu extérieur. Le système nerveux parasympathique provoque alors une vasodilatation des anses capillaires présentes dans les papilles dermiques, augmentant le flux sanguin et ainsi la perte de chaleur vers le milieu extérieur. (23,26,27)

c. Fonctions métaboliques

La peau possède différentes fonctions métaboliques : la synthèse de vitamine D, la mélanogenèse, ainsi que le stockage de triglycérides et la lipolyse.

i. Synthèse de vitamine D

La vitamine D est une hormone stéroïde impliquée dans le métabolisme du calcium et l'homéostasie osseuse. C'est une vitamine liposoluble qui se présente sous 2 formes principales dans le milieu extérieur : l'ergocalciférol (vitamine D2) produit par les plantes et le cholécalférol (vitamine D3) provenant d'aliments d'origine animale.

La principale source de vitamine D chez l'homme provient de la synthèse cutanée engendrée par les rayonnements du soleil. L'exposition du 7-déhydrocholestérol (provitamine D) des cellules de l'épiderme au rayonnement ultraviolet B (UVB) entraîne la formation de prévitamine D dans la peau, qui est isomérisée par réaction thermique en vitamine D3 (cholécalférol), plus stable.

La vitamine D, qu'elle soit synthétisée dans la peau ou obtenue à partir de l'alimentation, subit deux réactions d'hydroxylation : d'abord dans le foie par l'enzyme 25- α -hydroxylase de la vitamine D pour former de la 25-hydroxyvitamine D, également connue sous le nom de calcidiol et ensuite dans le rein par la 1- α -hydroxylase pour former un métabolite actif, la 1,25-dihydroxyvitamine D, également connu sous le nom de calcitriol. (Figure 13) (28,29)

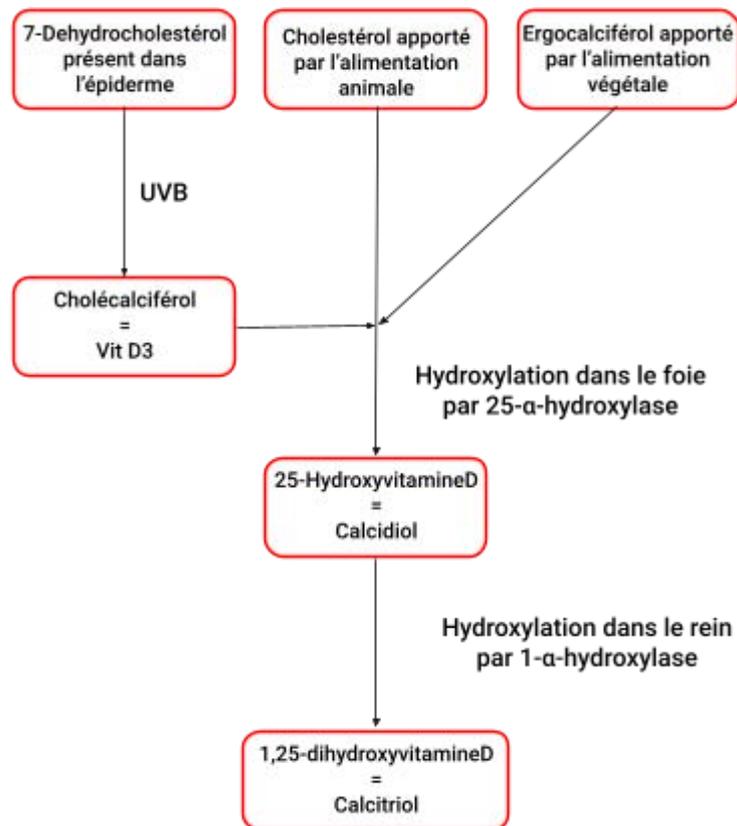


Figure 13 : Synthèse du calcitriol dans l'organisme (30)

ii. Mélanogenèse

Comme évoqué précédemment dans la partie “pigmentation de l'épiderme”, les mélanocytes se situent dans la couche basale de l'épiderme. Ce sont des cellules dendritiques qui ont pour fonction de synthétiser de la mélanine, c'est le phénomène de mélanogenèse.

Ce phénomène s'effectue dans les mélanosomes, suite à une cascade enzymatique complexe (Figure 14) : la tyrosine est hydroxylée par une enzyme, la tyrosinase, formant la Dihydrophénylalanine (DOPA). La DOPA est ensuite oxydée par la tyrosinase en DOPA-Quinone. La tyrosinase est le facteur limitant de la cascade enzymatique de la mélanogenèse. Deux voies sont ensuite possibles pour la DOPA-Quinone :

- la formation d'eumélanine, sous l'action de la dopachrome-tautomerase (DCTP).
- la formation de phéomélanine, suite à l'incorporation de cystéine.

L'eumélanine a une couleur brun/noir et a un pouvoir photoprotecteur environ 1000 fois supérieur à celui de la phéomélanine, qui a une couleur jaune-orangé.

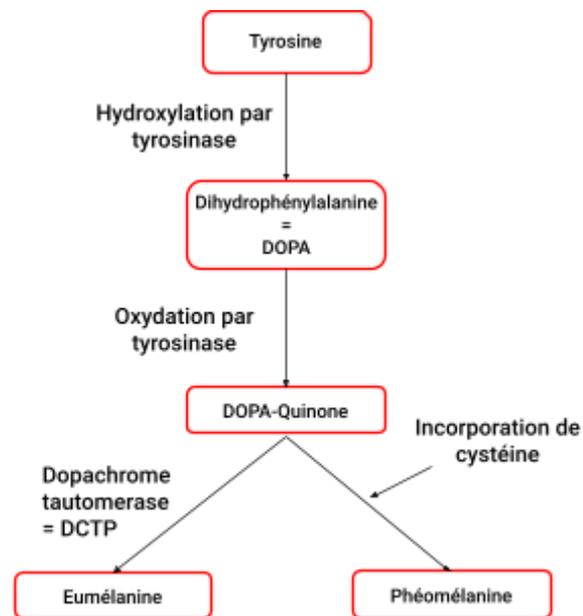


Figure 14 : Schéma simplifié de la mélanogenèse

Les mélanosomes sont produits proche du noyau de la cellule, puis migrent dans les dendrites du mélanocyte grâce à des filaments d'actine. Les dendrites mélanocytaires se prolongent entre les kératinocytes qui intègrent les mélanosomes par une probable phagocytose, bien que ce phénomène ne soit pas clairement élucidé. (Figure 15) Les mélanines vont ainsi engendrer la pigmentation des kératinocytes et en protéger leur noyau grâce au phénomène de capping : il s'agit de la concentration des mélanines au niveau apical du noyau des kératinocytes. Ce phénomène de capping permet de protéger des UV le noyau des kératinocytes et d'absorber les radicaux libres produits. (Figure 16) L'exposition aux UVs augmente la synthèse de la mélanine ainsi que son transfert dans les kératinocytes, c'est une réponse adaptative de l'organisme. (31)

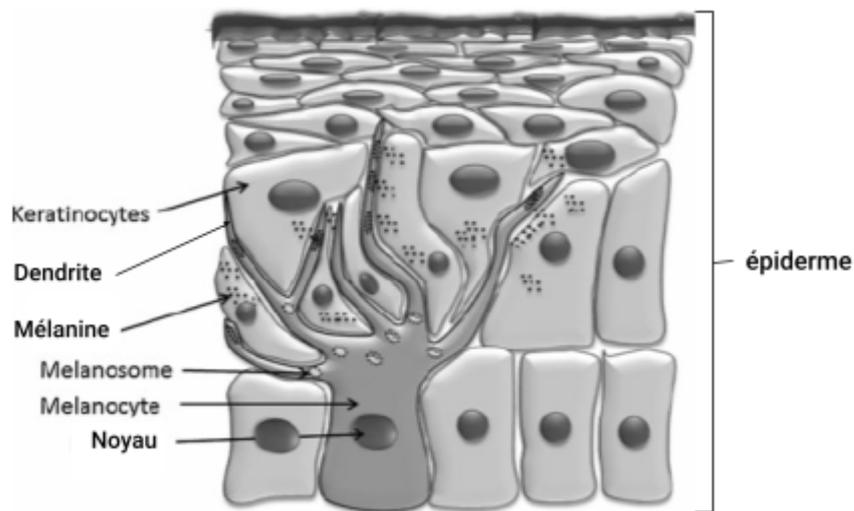


Figure 15 : Schéma d'un mélanocyte dans l'épiderme (32)

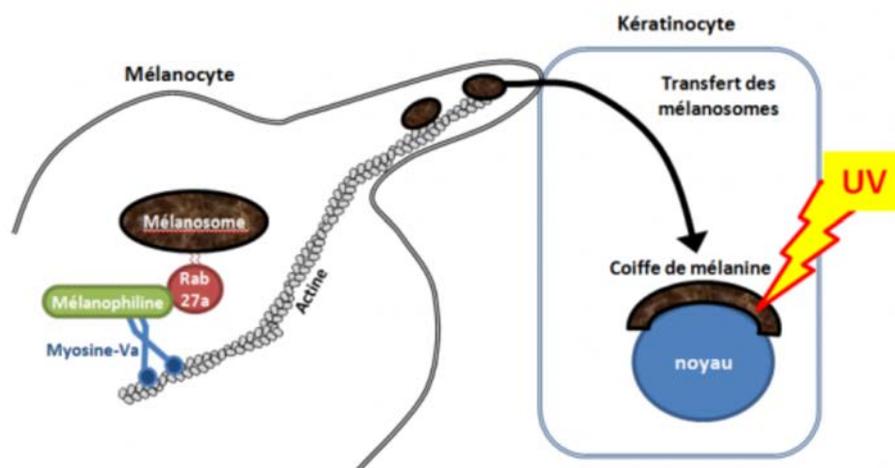


Figure 16 : Schématisation du phénomène de capping (23)

iii. Lipogenèse et lipolyse

L'hypoderme constitue une réserve énergétique importante, qui s'adapte en fonction des besoins métaboliques.

En effet, le tissu adipeux blanc est composé d'adipocytes qui ont la capacité d'intégrer les acides gras et le glucose excédentaire et de le transformer en triglycérides. C'est le phénomène de lipogenèse.

Lors d'un jeûne, le corps nécessite un apport en glucose endogène. Les triglycérides des adipocytes vont alors se diviser en acides gras et en glycérol qui seront libérés dans la circulation sanguine, c'est la lipolyse. (33)

d. Fonctions endocrines

L'hypoderme possède une fonction endocrine grâce aux adipocytes qui sécrètent de nombreux peptides de signalisation, appelés adipokines. Parmi ces adipokines, les adipocytes sécrètent notamment la leptine, une hormone qui donne le signal de satiété, stimule la lipolyse et inhibe la lipogenèse.

Les adipocytes peuvent aussi sécréter des cytokines pro ou anti-inflammatoires, telles que l'interleukine 6 (IL 6), le facteur de nécrose tumorale (TNF- α) et le facteur de croissance transformant (TGF- β). (33)

e. Fonctions d'information et de sensibilité

Étant en contact direct avec l'extérieur, la peau est un organe sensoriel majeur, qui fait partie du système nerveux périphérique. En effet, chaque couche du système cutané est richement innervée, à l'exception de la couche cornée.

Le système cutané fournit différents types de sensibilité : la sensibilité mécanique, la sensibilité thermique et la sensibilité douloureuse. Chacune de ces sensibilités est médiée par les différents types de récepteurs présents dans le système cutané. (Figure 17)

La sensibilité mécanique est due aux différents récepteurs cutanés qui transmettent :

- La sensibilité à la pression : grâce aux disques de Merkel situés à la base de l'épiderme, et aux corpuscules de Ruffini, situés dans le derme.
- La sensibilité à la vibration: grâce aux corpuscules de Pacini situés dans le derme et l'épiderme.
- La sensibilité au toucher : grâce au corpuscule de Meissner, situés dans les papilles dermiques.

La sensibilité thermique est médiée par les thermorécepteurs et les corpuscules de Krause qui transmettent la sensibilité au chaud et au froid. Les corpuscules de Krause se trouvent au niveau du derme, tandis que les thermorécepteurs se situent sur les terminaisons nerveuses libres de l'épiderme.

La sensibilité à la douleur est médiée par les nocicepteurs, il en existe 4 types différents : thermiques, mécaniques, sensibles aux agents chimiques et polymodaux (qui sont sensibles aux stimuli thermiques et mécaniques). (34–36)

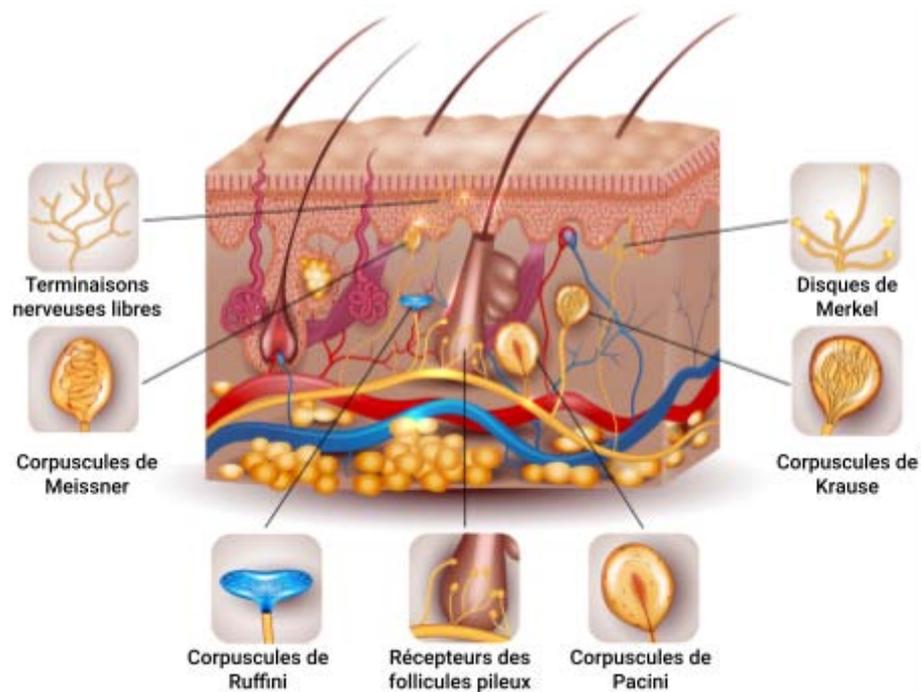


Figure 17 : Récepteurs cutanés à la sensibilité (37)

3. Le phénomène de cicatrisation

Suite à une agression, la barrière cutanée peut être altérée. Rappelons ici la définition d'une plaie qui est une "lésion tissulaire entraînant la perte de continuité de l'épithélium avec ou sans la perte du tissu conjonctif sous-jacent". (38)

Le phénomène de cicatrisation entre en jeu immédiatement après la lésion cutanée dans le but de rétablir l'intégrité de la peau.

a. Processus physiologique de la cicatrisation

Le phénomène de cicatrisation comporte de nombreuses étapes complexes, ayant pour but en premier lieu de former une cicatrice primaire, refermant ainsi la brèche cutanée.

Cette cicatrisation dépend de l'activité coordonnée de plusieurs types de cellules. Les kératinocytes et les fibroblastes migrent dans la plaie pour restaurer la structure de la peau. D'autres cellules participent au processus, notamment les cellules endothéliales et immunitaires. Les fibroblastes jouent un rôle central dans la cicatrisation des plaies, servent de médiateurs à la fibrose, participent aux réseaux inflammatoires, synthétisent la matrice extracellulaire et modulent les fonctions des cellules immunitaires. (39)

i. La formation de la cicatrice primaire

3 étapes sont nécessaires à la formation de la cicatrice primaire : l'hémostase, la phase inflammatoire et la phase de bourgeonnement et d'épidermisation. La formation de la cicatrice primaire est ensuite suivie d'une phase de maturation, qui permet de former une cicatrice plus résistante. Pour faciliter la compréhension, les 3 premières étapes sont ici détaillées séparément, bien qu'elles soient en réalité concomitantes. (Figure 18 et figure 19)

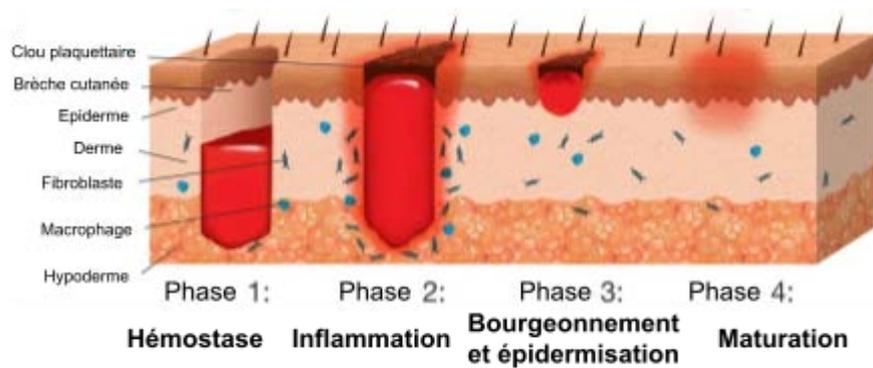


Figure 18 : Les 4 étapes de cicatrisation (40)

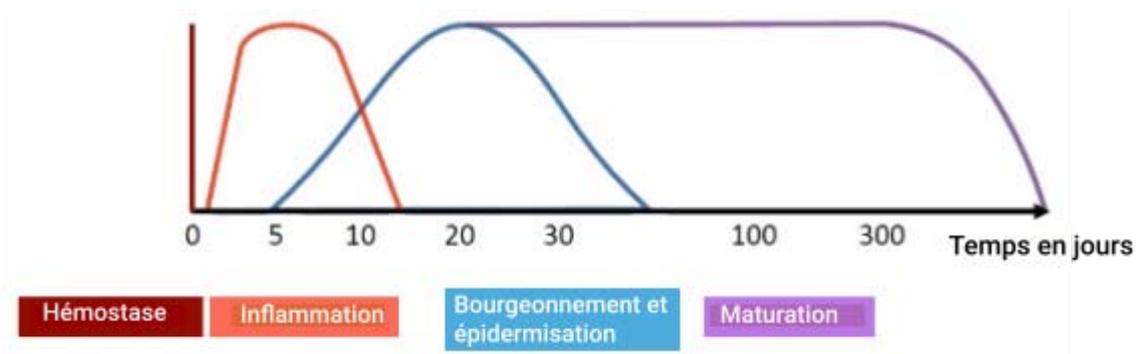


Figure 19 : Temporalité de la cicatrisation en jours (41)

1. L'hémostase

L'hémostase se produit dans les quelques secondes à quelques minutes après l'agression cutanée, et est généralement terminée en quelques heures. Elle se déroule en 3 étapes concomitantes qui ont pour but d'arrêter le saignement : l'hémostase primaire, la coagulation plasmatique et la fibrinolyse.

L'hémostase primaire se déroule en 4 étapes :

- Le temps vasculaire, durant lequel le vaisseau lésé se vasoconstricte et engendre une diminution du débit sanguin.
- L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium, grâce au facteur de Willebrand.
- L'activation plaquettaire, qui va engendrer une sphérisation des plaquettes et un relargage de plusieurs substances telles que le facteur de Willebrand, l'adénosine diphosphate et le thromboxane A₂. Ces substances vont favoriser l'agrégation plaquettaire.
- L'agrégation plaquettaire effectuée grâce au fibrinogène, qui permet la formation d'un clou plaquettaire qui ferme la brèche vasculaire et arrête ainsi le saignement.

Ce clou plaquettaire formé lors de l'hémostase primaire est fragile. Lors de la coagulation plasmatique, la thrombine est l'enzyme qui va permettre la transformation du fibrinogène en fibrine. Cette fibrine va venir consolider et solidifier le clou plaquettaire, formant ainsi le thrombus fibrino-plaquettaire.

Parallèlement, la fibrinolyse s'active pour éviter l'accumulation de fibrine sur la paroi vasculaire. Elle permet la dissolution du caillot et la reperméabilisation du vaisseau. Son rôle est d'éviter les phénomènes de thrombose non contrôlée. L'équilibre entre la formation d'un clou plaquettaire et la dissolution de celui-ci est donc fondamental. (4)

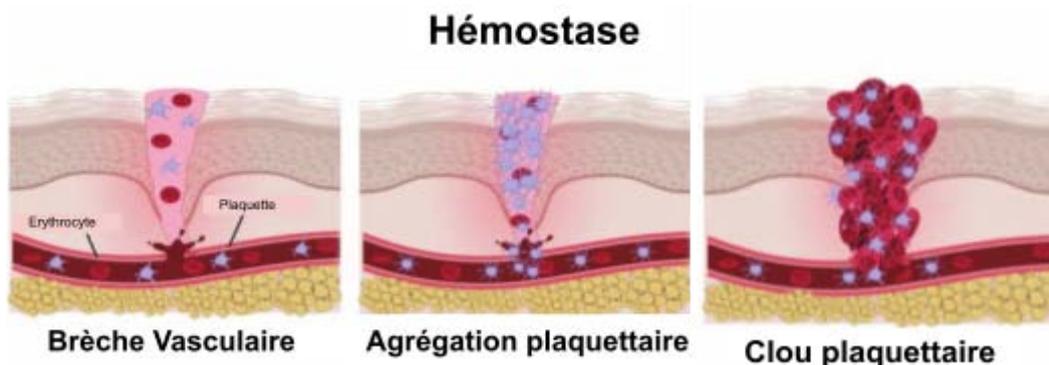


Figure 20 : Résumé schématique de l'hémostase (42)

2. La phase inflammatoire

La phase inflammatoire de la cascade de cicatrisation est activée pendant la phase d'hémostase et de coagulation, et est généralement terminée au bout de 24 à 72 h. Dans certains cas, l'inflammation peut durer jusqu'à 15 jours. (Figure 19)

En plus d'être les principales cellules actives lors de l'hémostase, les plaquettes activées sécrètent des facteurs de croissance nécessaires à la cicatrisation. Les plus importantes sont le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et le facteur de croissance transformant- β (TGF- β) , responsables du recrutement et de la prolifération des cellules inflammatoires qui déclenchent la phase de l'inflammation. En quelques minutes, un afflux de cellules est observé, principalement des neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes.

Les plaquettes contribuent également à la revascularisation de la plaie en libérant le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), un facteur pro-angiogénique qui permet la restauration des vaisseaux endommagés ainsi que le développement de nouveaux vaisseaux.

Les neutrophiles sont les premiers leucocytes sur place, arrivant en grand nombre dans les 24 premières heures. Ils sont rapidement suivis par les macrophages qui s'infiltrent environ 48 heures après la blessure et restent jusqu'à la fin de la phase inflammatoire.

Les neutrophiles et les macrophages ont pour rôle de phagocytter les débris et les agents pathogènes de la plaie. Les neutrophiles libèrent des médiateurs tels que le TNF- α (Facteur de nécrose tumorale), l'IL-1 (Interleukine 1) et l'IL-6 (Interleukine 6), qui amplifient la réponse inflammatoire.

Les macrophages, en plus de leurs fonctions immunologiques en tant que cellules présentatrices d'antigènes et de phagocytose, jouent un rôle essentiel dans la réussite de la cicatrisation. En effet, tout comme les plaquettes activées, ils synthétisent de nombreux facteurs de croissance tels que :

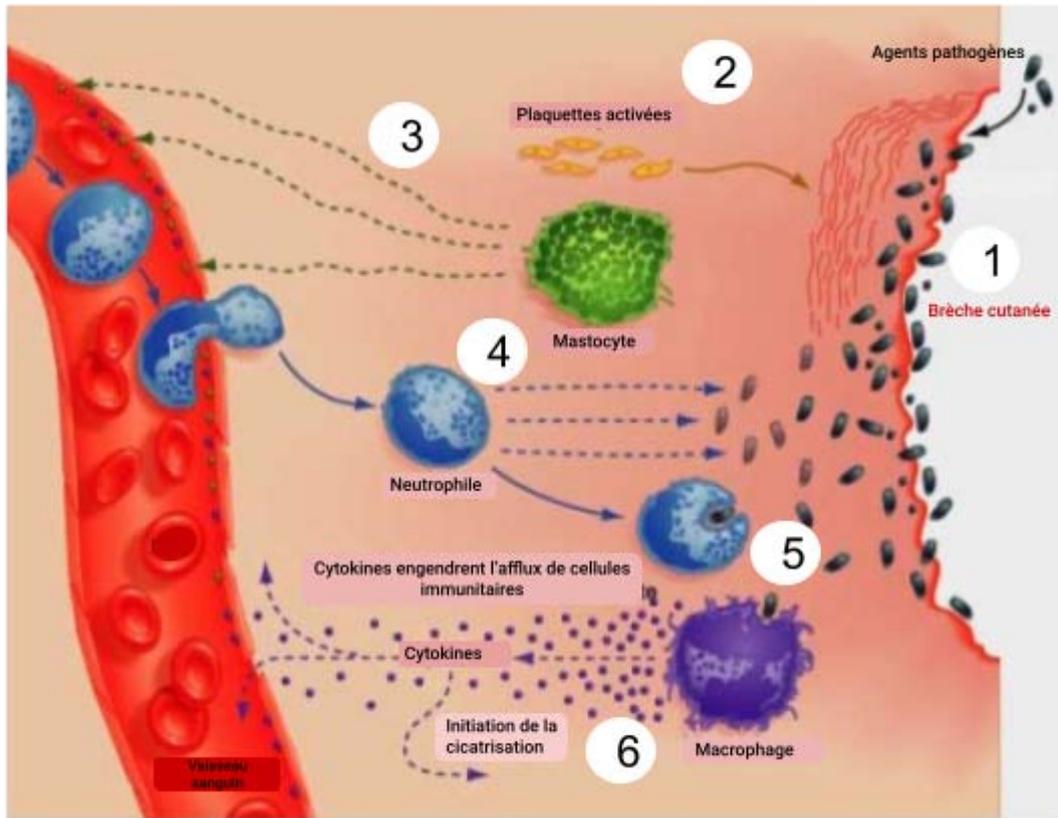
- le TGF- α et TGF- β , ou facteurs de croissance transformants
- le FGF- β , ou facteur de croissance fibroblastique basique
- le PDGF, ou facteur de croissance dérivé des plaquettes
- le VEGF, ou facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

Ces facteurs de croissance favorisent la prolifération cellulaire et la synthèse de la matrice extracellulaire (MEC) par les cellules cutanées résidentes (notamment les fibroblastes), engendrant ainsi la phase de bourgeonnement et d'épidermisation.

A la fin de l'étape d'inflammation de la cicatrisation, le saignement est contrôlé et la plaie est propre, ce qui crée un environnement adéquat pour l'étape suivante. (4,38,43)

La figure suivante (Figure 21) et sa légende résumant schématiquement le rôle des principales cellules impliquées dans le phénomène décrit ci-dessus.

Rôle des principales cellules de la réaction inflammatoire



1. Des bactéries et autres agents pathogènes pénètrent dans la brèche cutanée.
2. Activation des plaquettes et formation du clou plaquettaire au niveau de la brèche.
3. Les mastocytes sécrètent des facteurs de vasodilatation qui permettent à certaines cellules immunitaires de sortir des vaisseaux sanguins et d'affluer vers la brèche.
4. Les neutrophiles libèrent des enzymes protéolytiques qui dégradent les agents pathogènes.
5. Les neutrophiles et macrophages phagocytent les débris et les agents pathogènes.
6. Les macrophages sécrètent des cytokines qui attirent les cellules immunitaires sur le site de la lésion. Ils relarguent aussi des cytokines et facteurs de croissance qui activent les cellules impliquées dans le phénomène de cicatrisation.

Figure 21 : Rôle des principales cellules impliquées dans la réaction inflammatoire (44)

3. La phase de bourgeonnement et d'épidermisation

Les phases de bourgeonnement et d'épithélialisation sont liées et apparaissent dans les 3 à 10 jours suivant la blessure. Cette phase se poursuit pendant des jours à des semaines selon l'ampleur de la plaie. (Figure 19)

Cette phase vise à couvrir la surface de la plaie par un nouveau tissu épithélial (épidermisation), à restaurer l'intégrité vasculaire de la plaie (angiogenèse) et à réparer l'intégrité structurelle tissulaire en créant du nouveau tissu conjonctif (granulation). Cela aboutit à la fermeture de la brèche cutanée grâce à la formation d'une cicatrice dite "immature" ou "primaire".

Cette étape est caractérisée par une accumulation de nombreuses cellules au niveau de la brèche cutanée et la création d'un tissu conjonctif abondant. Les principales cellules impliquées dans le processus de bourgeonnement et d'épidermisation sont les fibroblastes, les myofibroblastes, les cellules épithéliales et les kératinocytes.

Suite à une période de prolifération, les fibroblastes migrent en grande quantité dans la plaie, et y produisent des fibres de collagène de type III en grande quantité et de l'élastine. La synthèse de ces substances va représenter la base de la formation de la nouvelle matrice de tissu conjonctif. Une fois qu'une quantité suffisante de collagène a été produite, les fibroblastes se différencient en myofibroblastes.

En effet, la lésion cutanée ainsi que le processus d'inflammation engendrent une tension mécanique des tissus. Cette tension mécanique va permettre la différenciation des fibroblastes en proto-myofibroblastes. (Figure 22) Les proto-myofibroblastes produisent des filaments d'actine β et γ , et relarguent dans la MEC de la fibronectine cellulaire, une glycoprotéine qui joue un rôle essentiel pour l'adhésion des cellules à la MEC.

La tension mécanique tissulaire, associée à la présence du facteur de croissance TGF- β et de la fibronectine cellulaire dans la MEC permet la différenciation des proto-myofibroblastes en myofibroblastes. Ces cellules aux propriétés contractiles grâce à leurs fibres d'actine α ont ici pour fonction de rapprocher les berges de la plaie, diminuant ainsi la largeur de celle-ci et la surface à réépithélialiser. (45)

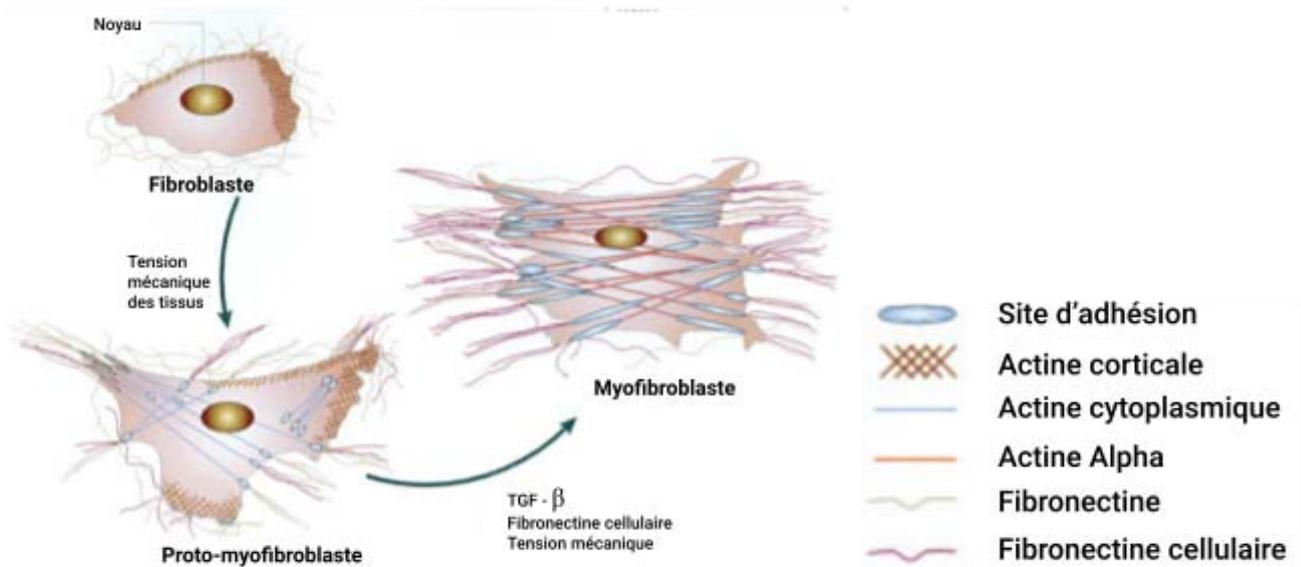


Figure 22 : Processus de différenciation des fibroblastes en myofibroblastes (45)

De manière concomitante, la MEC, comprenant des protéoglycanes, de l'acide hyaluronique, du collagène et de l'élastine, forme un tissu de granulation pour remplacer la formation initiale du caillot et combler la brèche. Ce tissu de granulation est humide, rouge vif et granuleux. C'est un tissu fortement vascularisé et riche en cellules. De nombreux types de cytokines et de facteurs de croissance participent à cette phase, tels que le facteur de croissance de la famille β (TGF- β , comprenant le TGF- β 1, le TGF- β 2 et le TGF- β 3), la famille des interleukines (IL) et les facteurs d'angiogenèse VEGF (le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire).

Sous l'influence du VEGF, l'angiogenèse commence à se développer et les vaisseaux commencent à bourgeonner à partir des vaisseaux sanguins entourant la plaie. Le tissu de granulation est constitué de fibroblastes, de nouveaux vaisseaux bourgeonnants, et de collagène de type III produit par les fibroblastes.

De plus, les kératinocytes du bord de la plaie et des couches basales de l'épiderme migrent à la surface de la brèche cutanée, au-dessus du tissu de granulation. Ces cellules vont à la fois phagocyter les corps étrangers et commencer la réépithélialisation en reformant les différentes couches de l'épiderme, en commençant par la couche basale. L'épidermisation débute de chaque côté de la brèche cutanée. Lorsque les cellules épithéliales finissent par se rejoindre et se toucher au centre de la brèche, l'inhibition de contact est activée. Les kératinocytes arrêtent de migrer et de proliférer mais entrent dans le processus de différenciation qui permet de reconstituer les couches de l'épiderme et de restaurer la jonction dermo-épidermique.

Lors de cette phase les laminines 332 jouent un rôle essentiel pour la migration et l'ancrage des kératinocytes. Lors de la réépithélialisation les fibroblastes la produisent en plus grande quantité ce qui permet aux kératinocytes basaux de rétablir leur ancrage dans la jonction dermo-épidermique et de polariser les kératinocytes avant leur différenciation. A la fin de ces différents processus, la cicatrice primaire est formée. (Figure 23)

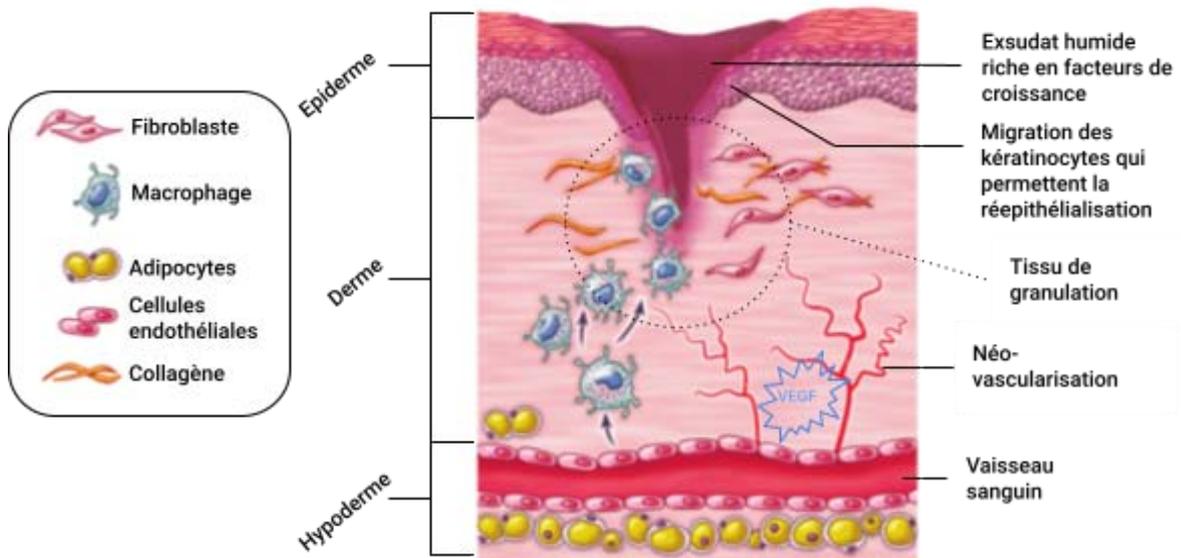


Figure 23 : Résumé schématique de la phase de bourgeonnement et d'épidermisation (46)

Cette réépithélialisation protège la plaie des infections et de la déshydratation. Au cours de ce processus, une couche d'exsudat non infecté recouvre la plaie et lui fournit une importante couche d'humidité qui contient des facteurs de croissance essentiels à la cicatrisation. Tout pansement inapproprié qui détruit cette couche saine entraînera un retard de cicatrisation.

A ce stade, la cicatrice primaire est majoritairement formée de fibres désorganisées de collagène de type III, et d'une couche d'épithélium de surface. (4,13,38,43,47,48)

ii. La maturation de la cicatrice primaire

Le stade final de la cicatrisation est la phase de maturation, aussi appelée phase de remodelage. Elle commence à partir d'une semaine après la lésion cutanée, et peut durer jusqu'à plusieurs années.

Cette phase consiste en la maturation de la cicatrice primaire en un tissu conjonctif mature et plus résistant, ce qui nécessite un équilibre précis entre l'apoptose des cellules existantes et la production de nouvelles cellules.

La maturation se caractérise par l'apoptose et le remplacement du collagène de type III produit pendant la phase de granulation, par du collagène de type I. Ces fibres de collagène sont organisées en un réseau de fibres parallèles, plus dense et plus résistant à la traction. (Figure 24) Tout au long de cette phase, les cellules qui ont pénétré dans la plaie pendant la phase inflammatoire quittent la plaie ou subissent une apoptose.

Les myofibroblastes continuent leur action contractile, et diminuent ainsi la surface de la cicatrice. De plus, les processus d'angiogenèse diminuent, le flux sanguin de la plaie baisse et l'activité métabolique ralentit, pour finir par s'arrêter. La cicatrice va donc perdre son aspect rouge-rosé, et blanchir.

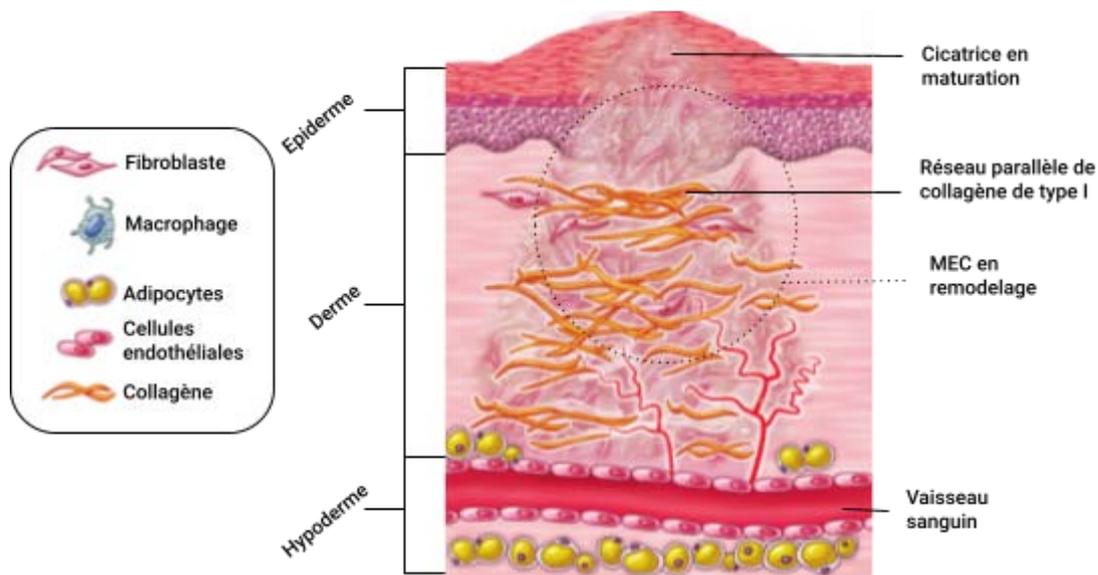


Figure 24 : Résumé schématique de la phase de maturation (46)

Ces processus aboutissent à une cicatrice mature présentant environ 80 % de la résistance à la traction de la peau initiale, qui est plus douce au toucher et moins érythémateuse que la cicatrice immature formée pendant la phase de granulation.

Bien que la résistance de la plaie augmente, elle n'atteint jamais plus de 80 % de la résistance antérieure à la blessure.

Toute aberration dans cette phase peut entraîner, entre autres, une cicatrisation excessive ou chronique. (38,47,49)

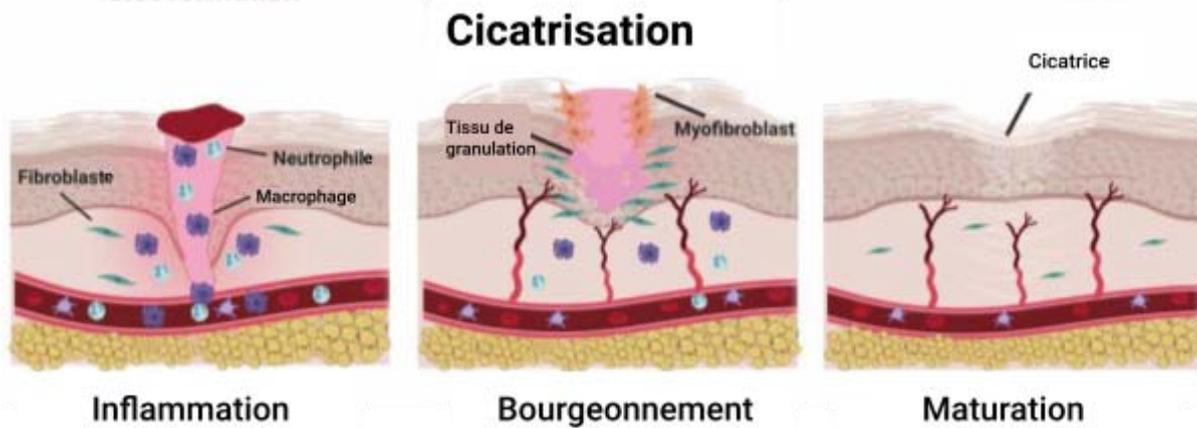


Figure 25 : Résumé schématisé des phases de cicatrisation succédant à l'hémostase (16)

b. Facteurs qui peuvent altérer la cicatrisation

Pour une cicatrisation appropriée, les quatre phases doivent se dérouler avec succès et sans interférences temporelles. Les facteurs qui interfèrent avec la cinétique de la cicatrisation des plaies entraînent une réparation inadéquate ou inappropriée des tissus. On peut les diviser en deux catégories : les facteurs systémiques et les facteurs locaux. (50)

i. Les facteurs systémiques

1. L'âge

En comparaison avec la population générale, les patients âgés présentent une cicatrisation plus lente et des taux plus élevés de plaies chroniques non cicatrisantes.

La phase inflammatoire chez ces individus diffère de celle des patients plus jeunes, de par le taux de facteurs de croissance qui diminue avec l'âge, et par le taux de TNF- α qui est plus élevé. De plus avec l'âge, l'expression de l'angiotensine II dans la peau augmente, ce qui entraîne aussi des niveaux plus élevés de TGF- β .

A priori, l'accumulation de ces différents facteurs est responsable de l'inhibition de la réépithélialisation, ce qui conduit à la transformation des plaies aiguës en plaies chroniques. (50,51)

2. L'état nutritionnel

Le processus de cicatrisation nécessite des ressources métaboliques importantes. Un statut nutritionnel suffisant doit donc être maintenu pour assurer le bon déroulement de la cicatrisation.

Des carences en protéines, glucose ou micronutriments peuvent interférer et ralentir les différentes phases de la cicatrisation, menant à des ulcérations ou des infections de la plaie par exemple. Une carence en vitamines A, C ou E est responsable d'un faible taux d'angiogenèse, d'un dépôt excessif de collagène et de la prolifération excessive des fibroblastes.

En cas de plaies étendues ou multiples, l'apport journalier en protéines et en glucose doit être légèrement augmenté pour pouvoir répondre aux besoins métaboliques engendrés par les différents processus de la cicatrisation. (50,52)

3. L'obésité

L'obésité interfère fortement avec le processus de cicatrisation. Elle diminue la rapidité de la cicatrisation et augmente les risques de complications telles que : l'infection, la nécrose, l'ulcération et la déchirure de la plaie après suture. (50,53)

4. Les patients fumeurs

La consommation de cigarettes a des effets néfastes bien connus sur le processus de cicatrisation. En effet, fumer augmente le temps de cicatrisation et les risques de complications. Les fumeurs ont plus de risques de développer des infections et 3 fois plus de risques de développer une nécrose sur le site de cicatrisation à cause d'une vasoconstriction et d'une mauvaise oxygénation des tissus.

Il est donc recommandé au patient d'arrêter de fumer 4 à 6 semaines avant l'intervention chirurgicale, et de maintenir l'arrêt jusqu'à la formation de la cicatrice primaire au minimum. (50,54,55)

5. La consommation d'alcool

Le processus de cicatrisation est impacté à la fois par la consommation chronique d'alcool, et par sa consommation aiguë. Cela augmente le risque d'infections, réduit de moitié la capacité d'angiogenèse et diminue la production de collagène. (50,56,57)

6. L'utilisation de stéroïdes

L'utilisation systémique de médicaments stéroïdes engendre une diminution de l'angiogenèse, de la prolifération des fibroblastes et de la production de collagène.

De plus, cela augmente le risque d'infection de la plaie. (58)

ii. Les facteurs locaux

1. Le type de fermeture de la plaie

La cicatrisation dépend fortement du type de fermeture de la plaie, qui peut être classé en deux groupes distincts : la cicatrisation de première intention et la cicatrisation de seconde intention.

Dans la cicatrisation dite de première intention, la plaie est immédiatement fermée par rapprochement direct des berges, ou par l'utilisation d'un lambeau ou d'une greffe de peau. Cette méthode est généralement privilégiée chez les patients qui sont en bonne santé et dont les plaies sont propres et non contaminées. Actuellement, il s'agit de la méthode de cicatrisation optimale car elle minimise le risque d'infection ultérieure et facilite la phase de bourgeonnement et réépithélialisation.

Dans la cicatrisation dite de seconde intention, les berges de la plaie ne sont pas rapprochées et la cicatrisation est laissée à son évolution spontanée et physiologique. On attend donc que la plaie se referme par elle-même, tout en veillant à éviter les infections. Sur les plaies de taille importante, la brèche peut rester ouverte pendant une longue période ce qui augmente le risque d'infections et peut aboutir à des cicatrices plus étendues. (50)

2. L'oxygénation de la plaie

L'oxygène est nécessaire pour une cicatrisation optimale des plaies. En effet, il est connu pour favoriser la synthèse du collagène, la production de fibroblastes, la maturation des kératinocytes, le développement du tissu épithélial et la formation de nouveaux vaisseaux, mais aussi pour diminuer le risque d'infection.

Une oxygénation adéquate est essentielle pour combattre l'infection. En effet, les mécanismes antibactériens cellulaires mis en œuvre par les leucocytes polynucléaires dépendent directement de la disponibilité des radicaux libres de l'oxygène. (50,59,60)

3. L'hydratation de la plaie

Une hydratation adéquate de la plaie est importante pour une cicatrisation optimale. Après un traumatisme, la barrière cutanée est rompue, ce qui entraîne une perte accrue de liquide à la surface. Les ulcères et les brûlures sont particulièrement exposés au risque de déshydratation car leur taux de perte de liquide à la surface de la plaie est dix fois plus élevé que celui de la peau saine.

L'hydratation de la plaie permet une cicatrisation plus rapide et moins douloureuse en favorisant l'angiogenèse et la synthèse du collagène. En outre, par rapport aux plaies sèches, les plaies humides ont un taux de réépithélialisation et de production de kératinocytes plus élevé.

Il est important de noter que, contrairement aux croyances répandues dans la population générale, un environnement humide n'augmente pas le risque d'infection. (50,61)

4. La température de la plaie

Deux facteurs déterminent la température de la plaie : la température de l'environnement et le niveau d'apport sanguin de la zone lésée.

Dans le cas d'une plaie aiguë, une augmentation des médiateurs vasoactifs entraîne une vasodilatation locale qui permet un apport plus efficace en oxygène et en nutriments et augmente la température au niveau local. A contrario, les plaies chroniques ont souvent un mauvais réseau d'approvisionnement en sang qui se traduit par une température inférieure de 5°C à la température centrale. Idéalement, les plaies doivent être maintenues à une température proche de 37°C pour maximiser la guérison.

Une augmentation de la température d'une plaie peut être un signe d'infection et doit donc attirer l'attention. (50,62)

5. Les infections

Les bactéries présentes dans une plaie interfèrent avec le processus normal de cicatrisation car elles se nourrissent des nutriments nécessaires aux fibroblastes et aux macrophages.

De plus, toute infection augmente et prolonge le processus inflammatoire et pourrait mener à un phénomène de cicatrisation excessive (Cf partie C. cicatrisation excessive). (50)

6. Le pH au niveau de la plaie

Il est important de conserver le pH acide de la peau. En effet, l'acidité de la peau aide à la cicatrisation en favorisant la prolifération des fibroblastes et des kératinocytes et la formation du tissu de granulation. En outre, l'acidité inhibe la croissance bactérienne, ce qui réduit le risque d'infection.

Un pH alcalin favoriserait donc le développement de bactéries au niveau de la plaie. (50)

c. La cicatrisation excessive

La cicatrisation excessive des plaies peut survenir sur tous types de blessure cutanée, notamment les brûlures, les interventions chirurgicales, les piercings, l'acné, ou même la vaccination. Le terme de “cicatrisation excessive” englobe les deux types de cicatrisation pathologique suivantes : les cicatrices hypertrophiques et les cicatrices chéloïdes.

Bien que la pathogenèse de la cicatrisation excessive ne soit pas totalement élucidée, les études cliniques suggèrent que c'est une forme aberrante de cicatrisation, qui peut survenir à la suite d'un dérèglement de l'une des trois phases de la cicatrisation (inflammation, bourgeonnement et maturation), et se caractérise par une inflammation localisée prolongée. La cicatrisation excessive implique généralement un surfonctionnement des fibroblastes et une accumulation de MEC sur le site de cicatrisation.

Comme indiqué précédemment, deux formes de cicatrisation excessive sont répertoriées : la cicatrice chéloïde et la cicatrice hypertrophique. Selon les dernières recherches du Dr Ogawa, Professeur à l'université de Médecine de Tokyo, les cicatrices hypertrophiques et chéloïdes sont le résultat du même phénomène inflammatoire et fibroprolifératif, et ne diffèrent que par l'intensité et le temps de la phase inflammatoire. Le critère majeur de différenciation de ces deux types de cicatrisation excessive est donc le volume de la cicatrice dans le temps, ce qui implique d'attendre environ 18 mois avant de poser un diagnostic formel. (Figure 26) (48,63,64)

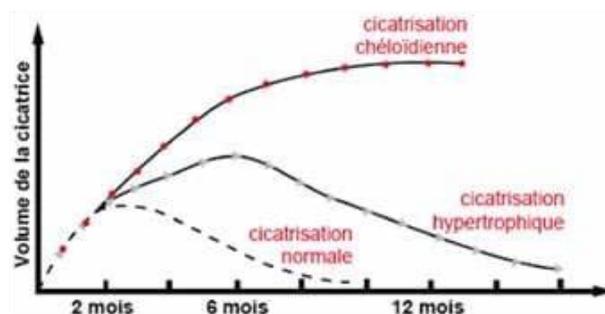


Figure 26 : Volume des différents types de cicatrices en fonction du temps (65)

i. Caractéristiques des cicatrices chéloïdes

1. Caractéristiques cliniques

Les cicatrices chéloïdes sont des lésions cutanées bénignes qui se caractérisent par une formation cicatricielle anormalement proéminente s'étendant au-delà des berges de la plaie d'origine. Cliniquement, les cicatrices chéloïdes sont caractérisées par une plaque cicatricielle dure, surélevée, et dont les berges sont irrégulières. Elles sont hyperpigmentées et peuvent être lisses ou bosselées. (Figure 27 et 28)

Les cicatrices chéloïdes ne régressent pas avec le temps et ont tendance à récidiver après exérèse chirurgicale. Leur évolution est extensive au cours du temps, mettant parfois plusieurs années à atteindre leur taille maximale, ce qui les distingue des cicatrices hypertrophiques dont la taille régresse avec le temps. (Figure 26) Elles peuvent se former sur l'ensemble de la surface cutanée, mais semblent être favorisées sur les zones de haute tension cutanée comme sur l'arrière des oreilles, sur le torse, ou encore sur les épaules.

Bien que les cicatrices chéloïdes puissent engendrer des symptômes de prurit, de tiraillement et d'hyperesthésie plus ou moins importants, elles posent plus souvent un problème esthétique qu'un problème de santé. Toutefois, les symptômes cités précédemment peuvent s'avérer trop importants et diminuer la qualité de vie du patient. L'impact psychologique de ce type de lésion n'est pas à négliger. (48,66)



Figure 27 : Aspect d'une cicatrice chéloïde sur peau noire (67)



Figure 28 : Aspect d'une cicatrice chéloïde sur peau blanche (47)

2. Caractéristiques histologiques

Le diagnostic de ce type de cicatrice peut facilement être exécuté par une étude histologique. Cependant, celle-ci n'est que rarement réalisée à cause du risque important de récurrence suite à une exérèse chirurgicale.

Les cicatrices chéloïdes se développent au niveau du derme réticulaire et sont liées à un désordre fibroprolifératif.

Histologiquement, les chéloïdes se caractérisent par de nombreux faisceaux épais et désorganisés de collagène hyalin au niveau du derme réticulaire. (Figure 30)

Ce collagène hyalin est aussi appelé collagène chéloïdien. De plus, l'épiderme est non aplati au niveau de la cicatrice et des projections de tissu cicatriciel se prolongent sous l'épiderme normal environnant.

Peu de myofibroblastes sont retrouvés dans les cicatrices chéloïdes. (66,68)

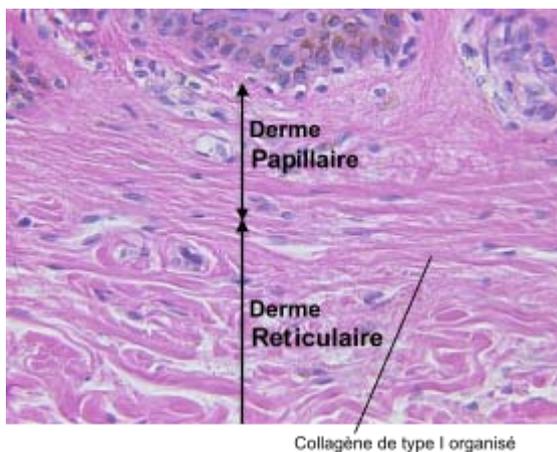


Figure 29 : Coupe transversale du derme x40
(22)

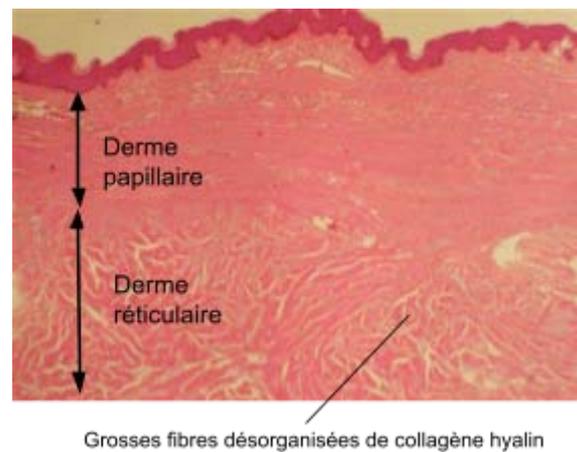


Figure 30 : Coupe transversale d'une cicatrice chéloïde (69)

3. Caractéristiques physiopathologiques

Les fibroblastes sont les premières cellules responsables du dérèglement fibroprolifératif qui engendre les cicatrices chéloïdes. En effet, lors du processus cicatriciel chéloïde, ils produisent en quantité anormalement élevée de : collagène, fibronectine, d'élastine et de protéoglycanes. Tous ces composants forment la MEC qui entoure les cellules du derme.

Ce phénomène de surproduction de la MEC est relié à une hyperactivité du TGF- β et du PDGF qui sont deux facteurs de croissance.

Plusieurs éléments interviennent dans la formation des cicatrices chéloïdes:

- Les fibroblastes :

Dans des conditions physiologiques, les fibroblastes sont présents en grande quantité lors de la phase de bourgeonnement puis diminuent en nombre lors de la maturation de la cicatrice primaire et deviennent quiescents.

Dans des conditions pathologiques, les fibroblastes expriment 4 à 5 fois plus de récepteurs au PDGF, présentent une sensibilité accrue au TGF- β et leur apoptose est inférieure à la normale. (66,70)

- Le collagène :

En condition physiologique, les fibres de collagène sont fines et organisées parallèlement à la surface cutanée. Lors de la cicatrisation normale, les fibres désorganisées de collagène de type III produites dans le tissu de granulation sont en grande partie remplacées par du collagène de type I lors de la maturation de la cicatrice primaire.

Dans les cicatrices chéloïdes, les fibres de collagène de type III ne sont pas remplacées. Elles sont non seulement produites en quantité excessive par les fibroblastes boostés par les facteurs de croissance, mais subissent aussi un défaut d'apoptose lié au manque de production de collagénase par les fibroblastes. Les collagénases sont les enzymes qui permettent de rompre les liaisons peptidiques du collagène. On observe une densité de fibres de collagène 20 fois supérieure à celle de la peau normale. (66,70,71)

- L'acide hyaluronique et la fibronectine :

Dans des conditions normales, le protéoglycane dermique majeur est l'acide hyaluronique, ce dernier joue un rôle essentiel dans l'hydratation des tissus. Les protéoglycanes représentent la substance principale entre le collagène et les cellules. De plus, la fibronectine est une protéine sécrétée en partie par les fibroblastes sous l'effet de la tension cutanée et joue un rôle essentiel pour l'adhésion des cellules à la MEC.

Dans les cicatrices chéloïdes, on observe une augmentation du taux de fibronectine et une diminution du taux d'acide hyaluronique, ce qui se traduit par l'apparition d'une fibrose. (66,70)

- Les facteurs de croissance :

Dans des conditions physiologiques, les facteurs de croissance TGF- β , IGF-1 et PDGF augmentent le recrutement et la prolifération des fibroblastes, ainsi que la production des composants de la MEC par ces derniers.

On observe dans le processus cicatriciel chéloïde :

- une hyperproduction des facteurs de croissance TGF- β et IGF-1 (Insulin like Growth Factor 1, ou somatomédine C).
- une sensibilité accrue des fibroblastes au TGF- β , liée à une hypersensibilité des récepteurs fibroblastiques au TGF- β .
- une quantité de récepteurs au PDGF 4 à 5 fois supérieure à la normale sur les fibroblastes.
- une hypo-production du facteur inhibiteur INF- γ .

Ces phénomènes de stimulation excessive et de défaut d'inhibition engendrent par conséquent une production fibroblastique anormalement élevée des composants de la MEC, dont notamment le collagène, la fibronectine et les glycosaminoglycanes ce qui engendre la fibrose et la contraction de la plaie. (66,70)

- La tension cutanée :

Bien que le rôle de la tension cutanée ne soit pas clairement élucidé, il semblerait qu'elle ait un impact sur la prolifération fibroblastique, sur la production de collagène et sur l'organisation des fibres de collagène.

La tension sur les berges de la cicatrice semble donc importante à considérer et à limiter pour éviter l'apparition des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes. (66)

ii. Caractéristiques des cicatrices hypertrophiques

1. Caractéristiques cliniques

Les cicatrices hypertrophiques sont des lésions cutanées qui se caractérisent par une formation cicatricielle qui ne dépasse pas les limites de la plaie d'origine, s'estompe et s'aplatit généralement au niveau de la peau environnante, bien qu'elle puisse être surélevée par rapport au niveau normal de la peau. Ce sont des cicatrices autolimitées dont le volume régresse avec le temps. (Figure 26)

Elles ont un aspect bombé et régulier, et leur volume diminue au bout de 12 à 18 mois. (Figure 31) De plus, elles ne récidivent pas après exérèse chirurgicale.

Les cicatrices hypertrophiques peuvent engendrer des symptômes de prurits plus ou moins importants, mais engendrent rarement des douleurs. (47,48)



Figure 31 : Aspect d'une cicatrice hypertrophique de la base du cou sur peau blanche (67)

2. Caractéristiques histologiques

Histologiquement, les cicatrices hypertrophiques se caractérisent par des fibres de collagène de type III et de type I non hyalinisées. On y observe aussi plus de myofibroblastes que dans les cicatrices chéloïdes.

De plus, l'épiderme est aplati au niveau de la cicatrice et les berges sont régulières.

Bien que ce type de cicatrices ne réapparaisse pas après exérèse chirurgicale, il est recommandé de le laisser évoluer seul avec le temps. (72)

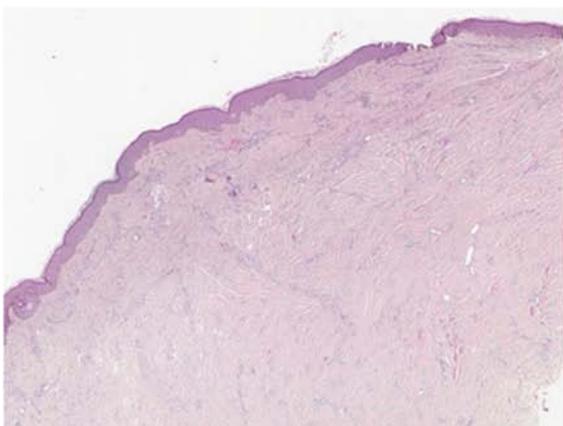


Figure 32 : Coupe transversale d'une cicatrice chéloïde x 25, avec un épiderme non aplati et des fibres de collagène hyalin (72)

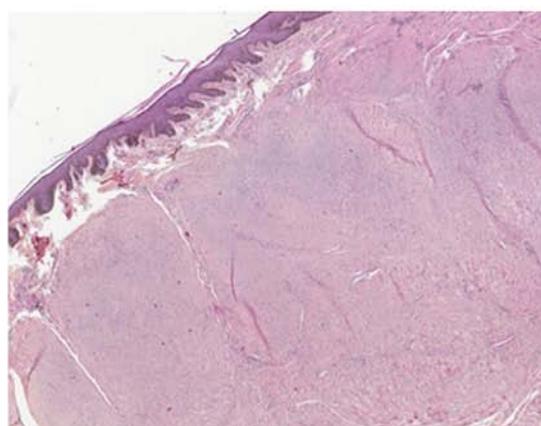


Figure 33 : Coupe transversale d'une cicatrice hypertrophique x 25, avec un épiderme aplati et des fibres de collagène de type III et I (72)

3. Caractéristiques physiopathologiques

La physiopathologie des cicatrices hypertrophiques suit dans l'ensemble le même processus fibroprolifératif que celui responsable des cicatrices chéloïdes. Cependant, les myofibroblastes présents en plus grande quantité dans les cicatrices hypertrophiques que dans les cicatrices chéloïdes, ont un rôle important dans ce processus cicatriciel.

En effet, leur prolifération est stimulée par la forte tension tissulaire et ils produisent une quantité de MEC exagérée causée par une sensibilité accrue aux facteurs de croissance présents naturellement lors du processus cicatriciel.

En conséquence à ce taux anormalement élevé de myofibroblastes, on retrouve 3 fois plus de collagène dans les cicatrices hypertrophiques que dans un tissu sain. Le ratio de collagène de type III par rapport au type I est de 6 pour 1, alors que le tissu cicatriciel mature sain contient normalement plus de collagène de type I que de type III.

La forte activité des myofibroblastes de ce type de cicatrice engendre une forte contraction de la lésion ce qui lui confère cet aspect fibreux et en relief.

À la différence des cicatrices chéloïdes, le phénomène inflammatoire et fibroprolifératif diminue spontanément au bout de 12 à 18 mois, aboutissant à une diminution du volume de la cicatrice. (73)

iii. Synthèse des principales différences entre les cicatrices hypertrophiques et les cicatrices chéloïdes

Tableau 1 : Différences entre les cicatrices hypertrophiques et les cicatrices chéloïdes

	Cicatrice Chéloïde	Cicatrice Hypertrophique
Propriétés cliniques	<ul style="list-style-type: none">- S'étend au delà des berges de la plaie d'origine- Dure, surélevée, hyperpigmentée, berges irrégulières- Volume ne régresse pas avec le temps- Tendance à récidiver après exérèse chirurgicale	<ul style="list-style-type: none">- Ne s'étend pas au delà des berges de la plaie d'origine- Surélevée, hyperpigmentée, mais berges régulières- Volume régresse au bout de 12 à 18 mois- Pas de récurrence après exérèse chirurgicale

	<ul style="list-style-type: none"> - Symptômes de prurit, tiraillement et douleur importants - Peut apparaître sur l'ensemble du corps mais est favorisée par les zones où la tension cutanée est élevée (oreilles, cou, thorax, épaules, ...) 	<ul style="list-style-type: none"> - Symptôme de prurit mais rarement de douleur - Se forme le plus souvent sur les zones de forte tension cutanée
Propriétés histologiques	<ul style="list-style-type: none"> - Développement au niveau du derme réticulaire - Nombreux faisceaux épais et désorganisés de collagène hyalin - 20 fois plus de collagène que dans la peau saine - Projections de tissu cicatriciel sous l'épiderme normal - Épiderme non aplati - Peu de myofibroblastes 	<ul style="list-style-type: none"> - Fibres de collagène de type III et I, non hyalinisées - Ratio de 6 pour 1 - 3 fois plus de collagène que dans la peau saine - Épiderme aplati - Plus de myofibroblastes que dans les cicatrices chéloïdes et les cicatrices normales
Propriétés physiopathologiques	<p>Fibroblastes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Expriment 4 à 5 fois plus de récepteurs au PDGF - Sensibilité accrue au TGF-β - Taux d'apoptose inférieur à la normale <p>Collagène :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Collagène de type III désorganisé n'est pas remplacé par du collagène de type I - Produit en quantité excessive - Défaut d'apoptose <p>Acide hyaluronique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux inférieur à la normale <p>Fibronectine :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux supérieur à la normale <p>Facteurs de croissance :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyperproduction de TGF-β et IGF-1 - Hypoproduction du facteur inhibiteur INF-γ 	<ul style="list-style-type: none"> - Même processus fibroprolifératif que pour les cicatrices chéloïdes - Myofibroblastes en nombre important et fortement actifs - Diminution spontanée de la fibroprolifération au bout de 12 à 18 mois

4. Facteurs favorisant le développement des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes

Les cicatrices hypertrophiques et chéloïdes peuvent faire suite à différents types de traumatismes cutanés cités auparavant. Bien que la littérature décrit des phénomènes de cicatrices chéloïdes spontanées, il semblerait qu'elles soient en fait liées à des traumatismes cutanés bénins passés inaperçus.

Différents facteurs peuvent favoriser le développement des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes. (63,66)

a. Le facteur génétique

Bien que le facteur génétique précisément impliqué ne soit pas élucidé, il est admis que les individus ayant dans leur famille des antécédents de cicatrisation hypertrophique et chéloïde seraient eux-mêmes plus à risque de développer ce type de cicatrice.

De même, on considère qu'un individu ayant déjà développé ce type de cicatrice aura de fortes chances d'en développer d'autres à la suite de lésions cutanées. (63,66)

b. Le phototype

Tous les phototypes de peau peuvent être atteints, cependant il est admis que les individus à phototypes sombres sont 15 fois plus à risque de développer des cicatrices chéloïdes et hypertrophiques. A ce jour, aucun phénomène de cicatrice chéloïde n'a été rapporté chez les patients albinos. (63,66)

Le phototype d'un individu se définit par la couleur de sa peau, de ses yeux, de ses cheveux et par sa capacité à bronzer suite à une exposition au soleil. (74)

Il existe six différents phototypes selon la classification de Fitzpatrick, listés ci dessous :

Tableau 2 : Classification des phototypes selon Fitzpatrick

Phototype	Couleur de la peau, des cheveux et des yeux	Réaction au soleil
I	Peau très claire Cheveux blonds ou roux	Ne bronze pas Coups de soleils systématiques

	Yeux clairs	
II	Peau très claire Cheveux blonds ou châains Yeux clairs	Bronze difficilement Coups de soleils fréquents
III	Peau claire Cheveux blonds ou châains	Bronze progressivement Coups de soleils occasionnels
IV	Peau mate Cheveux châains ou bruns Yeux foncés	Bronze bien Coups de soleils peu fréquents
V	Peau foncée Cheveux foncés Yeux foncés	Bronze facilement Coups de soleils rares
VI	Peau noire Cheveux foncés Yeux foncés	Jamais de coups de soleils

c. La localisation de la lésion cutanée

Bien que les cicatrices hypertrophiques et chéloïdes puissent apparaître sur toute la surface cutanée, les sites les plus fréquemment atteints sont ceux où la tension cutanée est élevée.

Ainsi, on observe une fréquence plus élevée de cicatrices excessives au niveau du cou, des oreilles, du thorax et des épaules. (Figure 34)

À contrario, les paupières, les organes génitaux, la paume des mains et la plante des pieds sont moins à risque de développer ce type de cicatrices.

Il est important de souligner que, si la plaie est suturée, alors la qualité de la suture et de la répartition de la tension cutanée aura un rôle dans la qualité de la cicatrisation. (63,66)

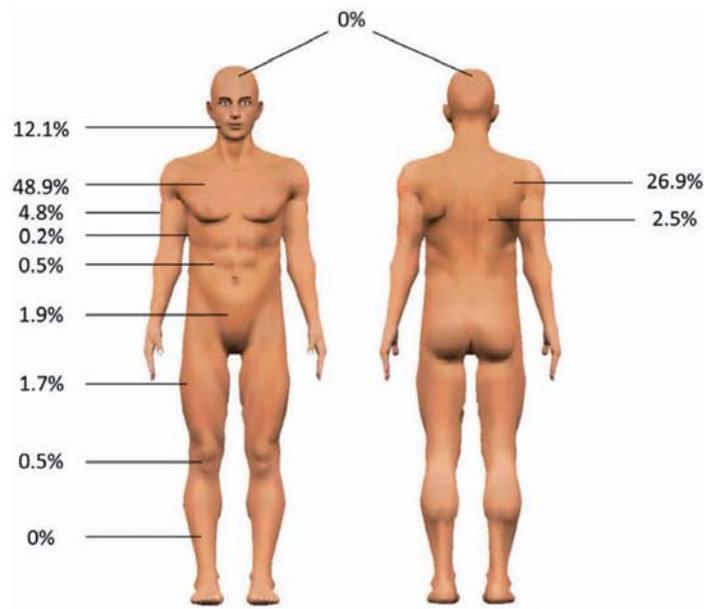


Figure 34 : Taux d'apparition des cicatrices excessives en fonction de la zone lésée (50)

d. L'âge et le facteur hormonal

On observe une plus grande fréquence d'apparition de cicatrices hypertrophiques et chéloïdes chez les femmes enceintes et lors de la puberté. Cela serait relié au taux d'oestrogène qui est élevé lors de ces phases de la vie.

De même, les zones cutanées riches en récepteurs aux androgènes, et notamment à la testostérone, telles que le cou, le dos, le haut du thorax et l'aîne sont plus à risque de développer ce type de cicatrices.

Ainsi, le risque de cicatrisation excessive est le plus élevé entre 10 et 30 ans. En effet, chez les individus jeunes, la peau possède une forte élasticité et une forte résistance à la traction ce qui engendre une plus grande tension au niveau de la plaie. De plus, à cet âge, les fibroblastes sont fortement actifs naturellement.

A contrario, la fréquence des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes diminue après la ménopause chez la femme. (63,66,71,75)

e. Le type de peau

Les peaux à tendance séborrhéique sont plus à risque de cicatrisation excessive. En effet, le sébum, et notamment la 5- α -dihydrotestostérone qui intervient dans sa production, entraîne une prolifération fibroblastique et une augmentation de la production de collagène. (71)

f. Le type d'agression cutanée

Il a été observé qu'une lésion répétée sur une même zone cutanée favorise l'apparition des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes.

De plus, la profondeur, l'étendue de la lésion cutanée, et le temps de réépithélialisation ont un rôle déterminant dans la qualité de la cicatrisation. En effet, selon le Dr Ogawa, une petite brûlure qui cicatrise en moins de 10 jours n'a que 4% de chance de développer une cicatrice hypertrophique ou chéloïde. À contrario, une brûlure étendue qui met plus de 21 jours à cicatriser, possède 70% de chance de développer un phénomène de cicatrisation excessive.

Enfin, tout facteur qui prolonge la phase inflammatoire de la cicatrisation, tel qu'une infection par exemple, augmente le risque de développer une cicatrisation excessive. (63)

5. Techniques de prévention visant à limiter l'apparition des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes

Il est très important de mettre en place des méthodes préventives chez les patients à risque de développer des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes après une lésion cutanée, qu'elle soit d'origine chirurgicale ou traumatique.

On considère qu'un individu est à risque en fonction de son phototype, de son âge, de s'il a déjà développé une cicatrice hypertrophique ou chéloïde, et de la localisation de la lésion cutanée.

(48,75,76)

a. Abstention chirurgicale

En premier lieu, toute intervention chirurgicale de confort (telle que les chirurgies plastiques de confort) prévue sur un individu à fort risque de cicatrisation excessive devrait être déconseillée. En effet, la balance bénéfique/risque est fortement défavorable, les interventions pouvant mener à

des cicatrices à la fois fortement inesthétiques mais aussi parfois invalidantes et douloureuses. (75,76)

b. Diminuer la tension cutanée

La première mesure mise en place pour diminuer le risque d'apparition de cicatrisation excessive est de diminuer la tension cutanée aux abords de la lésion. Pour cela, il est recommandé de disposer des strips ou, si besoin, d'effectuer une fermeture par suture sur les plaies post-opératoires ou post-traumatiques. Le patient devra être attentif à ne pas engendrer de tension sur la cicatrice de par ses gestes notamment.

Sur la cicatrice réépithélialisée immature, après retrait des sutures ou des strips, il est recommandé d'appliquer une plaque de gel siliconé et de l'y laisser jusqu'à ce qu'elle se décolle par elle-même. Cela aura pour effet de répartir la tension cutanée, de stabiliser les berges de la cicatrice, de la garder dans un milieu humide et de conserver l'hydratation de la peau.

A partir de 3 à 4 semaines après que la réépithélialisation soit terminée, il est recommandé d'appliquer une plaque de gel de silicone sur la cicatrice au minimum 12 heures par jour pour une période de 2 à 12 mois en fonction de l'évolution de la cicatrice. Il est important d'attendre que la cicatrice soit suffisamment mature pour y appliquer ces dispositifs de manière intermittente car son retrait répété pourrait endommager une cicatrice encore trop fragile. (64,75,76)

c. Limiter la prolongation de la phase d'inflammation

Pour la réalisation de la suture, il est recommandé d'utiliser des fils non résorbables qui seront retirés à posteriori, afin de ne pas prolonger la phase d'inflammation qui est mise en jeu lors de la dégradation de fils résorbables.

De même, il est important de mettre en œuvre les mesures nécessaires pour prévenir toute infection de la plaie, qui aurait pour conséquence de prolonger la phase inflammatoire.

Afin de limiter cette phase inflammatoire, des crèmes à base de corticoïdes peuvent être utilisées sur la cicatrice correctement réépithélialisée.

Au Japon et aux Etats-unis il existe des plaques de gel siliconé imprégnées de corticoïdes qui permettent d'associer la technique de diminution de la tension cutanée à celle de réduction de l'inflammation, mais ce type de spécialité n'est pas commercialisé en France. (64,75,76)

d. Massage de la cicatrice

La technique de massage de la cicatrice est controversée. Selon plusieurs études rétrospectives, masser une cicatrice à raison de 30 min 3 fois par semaine permettrait de diminuer la sensation de prurit, la douleur, l'épaisseur de la cicatrice, la pigmentation et favoriserait une meilleure souplesse de la cicatrice. (77,78)

Aucun protocole précis de massage n'a cependant été validé à ce jour.

Malgré ces études, le docteur Ogawa, qui a écrit de nombreuses publications sur les cicatrices chéloïdes et hypertrophiques, recommande la prudence envers le massage des cicatrices.

En effet, la cicatrisation des plaies s'associe à une inflammation initiale qui diminue normalement lentement. À ce stade de la cicatrisation, le massage peut favoriser la maturation de la cicatrice primaire. Cependant, chez les patients présentant des facteurs de risque, l'inflammation augmente au lieu de diminuer. Étant donné que le massage étire la cicatrice, il pourrait induire et aggraver les cicatrices hypertrophiques et chéloïdes. Ainsi, le massage cicatriciel chez les patients à haut risque ou sur les zones à risques de cicatrice excessive doit être évité. (58)

6. Traitements et techniques d'amélioration

Dans les cas où les cicatrices chéloïdes entraînent une contrainte esthétique et fonctionnelle importante, il existe des traitements qui peuvent être mis en place.

Plus la cicatrisation excessive est détectée tôt, plus sa prise en charge sera facile. Cependant, aucune méthode de traitement invasive ne pourra être mise en place avant 18 mois après la lésion cutanée, puisque c'est le temps minimal nécessaire pour poser le diagnostic de cicatrice chéloïde ou hypertrophique. Une palpation quotidienne de la cicatrice est néanmoins recommandée chez tous les individus pour détecter les premiers signes de cicatrisation excessive au plus tôt, et ainsi appliquer les recommandations de prévention le plus rapidement possible.

Il est important de noter que dans le cas des cicatrices hypertrophiques, presque aucune mesure de traitement n'est recommandée puisque son volume diminue spontanément au bout de 12 à 18 mois.

Cependant, comme indiqué précédemment, les patches de gel siliconé peuvent être appliqués en prévention pour limiter le volume de la cicatrice et les symptômes associés. Les crèmes à base

de dermocorticoïdes peuvent être appliquées sur les cicatrices hypertrophiques pour diminuer l'inflammation locale et le prurit. (64,75)

a. La pressothérapie

La technique pressothérapie consiste à appliquer une pression constante sur la cicatrice pendant 6 à 12 mois minimums à l'aide de vêtements de compression spécialisés ou d'attelles compressives. Pour une bonne efficacité, le retrait du dispositif de compression ne doit être effectué que 30 minutes par jour maximum.

Bien que ce soit une méthode dont l'efficacité est avérée, notamment grâce à la répartition homogène de la tension cutanée, elle est difficilement utilisable sur de nombreuses zones cutanées pourtant à risque de développer des cicatrices excessives telles que : le cou, les épaules, les oreilles,... (Figure 35)

De plus, la forte contrainte engendrée pour le patient en fait un dispositif difficile à utiliser pour le traitement des cicatrices chéloïdes.

Cependant, bien que les plaques de gel de silicone ne soient pas considérées comme des dispositifs de compression à proprement parler, leur usage est fortement favorisé grâce à la faible contrainte qu'elles imposent et aux très bons résultats observés dans la diminution du volume de la cicatrice chéloïde. Comme lors de la prévention, les plaques de gel siliconé doivent être maintenues au moins 12 heures consécutives par jour, pendant plusieurs mois. (Figure 36) Elles permettent de réduire la tension cutanée sur les berges de la cicatrice, de conserver l'hydratation de la peau, et permettent une diminution significative de la pigmentation de la cicatrice. (77)

Il existe aussi du gel de silicone liquide, qui a montré les mêmes taux d'efficacité sur les cicatrices excessives. (64,75,76)



Figure 35 : Vêtement de compression pour les cicatrices des oreilles de la marque THUASNE® (79)



Figure 36 : Plaque de gel de silicone sur une cicatrice (80)

b. Les corticoïdes

Les corticoïdes sont utilisés sous deux formes galéniques pour le traitement des cicatrices chéloïdes.

i. Les dermocorticoïdes

Dès l'apparition d'une cicatrisation excessive qui pose problème à cause d'un prurit important ou de douleurs, on peut utiliser des corticoïdes au niveau local. Ces dermocorticoïdes ont pour but de diminuer l'inflammation locale et le prurit qui lui sont associés.

Le patient devra appliquer la crème 2 fois par jour pendant environ 6 mois, sans en appliquer au-delà des berges de la lésion. Les corticoïdes seront choisis en fonction de la zone cutanée lésée. (58,81)

ii. Les corticoïdes injectables

En cas d'inefficacité des dermocorticoïdes, les injections intra-cicatricielles de corticoïdes retardés sont alors utilisées, en association avec le gel de silicone.

Pour une bonne efficacité de ce traitement, il est nécessaire d'effectuer plusieurs injections intra-cicatricielles, répétées à intervalles réguliers, ce qui peut être un processus inconfortable voire douloureux pour le patient. Selon l'article rédigé par le Docteur Jaloux, "la dose

préconisée est de 10 mg par centimètre linéaire de cicatrice avec des injections toutes les 2 à 6 semaines jusqu'à l'obtention d'une amélioration clinique, avec un maximum de 6 injections". (76)

Ce traitement permet de réduire le volume de la cicatrice en augmentant la dégradation du collagène par les collagénases et en diminuant la synthèse de collagène, la prolifération des fibroblastes, le taux de TGF- β , et le phénomène inflammatoire.

Le taux de réponse aux injections de corticoïdes est de 40 à 70%, avec un taux de récurrence à 5 ans de 10 à 50%. (64,75,76)



Figure 37 : Cicatrice chéloïde de l'épaule avant traitement (64)



Figure 38 : Même cicatrice 24 mois après, suite à des injections de corticoïdes (64)

c. La chirurgie

En cas d'inefficacité ou de récurrence des deux mesures précédentes l'exérèse chirurgicale, partielle ou totale, est envisagée.

A cause du risque élevé de récurrence, les chirurgies d'excision doivent toujours être associées à une thérapie adjuvante, comme les injections de corticoïdes et/ou la radiothérapie par exemple.

Deux méthodes s'opposent quant à la technique d'exérèse :

- L'une est la résection intra-cicatricielle. Elle consiste à laisser 2 à 3 mm de cicatrice chéloïde de chaque côté de l'excision et de suturer dans ces berges chéloïdes, afin de ne pas léser de peau saine.

- L'autre consiste en une exérèse totale de la cicatrice chéloïde, ce qui semble conduire à un plus grand taux de récurrence, avec une cicatrice plus large qu'avant.

Sur les zones où cela est possible, il est recommandé d'effectuer des sutures "en Z" qui diminuent la tension cutanée sur les berges de la plaie. (Figure 41, 42 et 43)

Pour les cicatrices chéloïdes de très grandes étendues, des greffes de peau peuvent être réalisées quand les berges de l'incision ne peuvent pas être rapprochées. Néanmoins, c'est une pratique très peu réalisée à cause du risque de développement d'une cicatrice chéloïde sur la zone où le lambeau de peau a été prélevé. (64,71,75,76)



Figure 39 : Cicatrice chéloïde de l'oreille (76)



Figure 40 : Même cicatrice après exérèse chirurgicale intra-cicatricielle (76)



Figure 41 : Cicatrice chéloïde sur le thorax



Figure 42 : Suture d'exérèse en Z



Figure 43 : Cicatrice 18 mois après l'exérèse, avec utilisation de plaques de gel siliconé (63)

d. La radiothérapie

La radiothérapie ne présente pas d'efficacité sur les cicatrices chéloïdes déjà formées, de plus on évite de l'utiliser en première intention à cause de ses nombreux effets indésirables possibles : érythème, hyperpigmentation, atrophie,...

En revanche, elle peut être associée à la chirurgie d'exérèse pour limiter le risque de récurrence de la cicatrice chéloïde. Elle est communément administrée 2 jours après la chirurgie d'exérèse.

L'objectif de la radiothérapie est de délivrer la plus petite dose de radiation efficace et sans danger pour les tissus sains environnants. Ces doses varient généralement de 10 à 20 Gy, répartis sur plusieurs séances, mais seront évaluées au cas par cas par les radiothérapeutes. Cette irradiation va engendrer une lésion au niveau de l'ADN cellulaire, limitant ainsi le phénomène fibroprolifératif.

Le taux de réponse à la radiothérapie adjuvante est de 67 à 87%, avec un taux de récurrence à 5 ans de 16%.

La radiothérapie est cependant contre-indiquée chez les femmes enceintes, les enfants de moins de 18 ans et sur les zones proches des organes radiosensibles tels que la thyroïde, les seins ou les gonades. (64,75,76)



Figure 44 : Cicatrice chéloïde du thorax (64)



Figure 45 : Même cicatrice 2 ans après exérèse chirurgicale et radiothérapie adjuvante (64)

e. La cryothérapie

Le traitement par cryothérapie vise à nécroser la partie superficielle de la cicatrice chéloïde par le froid. C'est une méthode douloureuse, dont la cicatrisation est longue et dont le taux de récurrence est de 52 à 75%. Elle est donc peu recommandée et peu pratiquée. (64,76)

f. Le laser

Le traitement par laser à colorant pulsé n'est utilisé que sur les cicatrices chéloïdes peu épaisses, et a surtout pour effet de diminuer la pigmentation de la cicatrice et le prurit qu'elle engendre. (64,71,76)



Figure 46 : Cicatrice chéloïde peu épaisse de l'épaule



Figure 47 : Même cicatrice après 16 mois de traitement par laser (63)

g. La chimiothérapie

Plusieurs chimiothérapies sont en cours d'étude :

- L'INF- α 2b et l'INF- γ , qui diminuent la production de collagène mais dont le résultat est transitoire et pour lesquelles on observe des récurrences fréquentes dans les mois qui suivent le traitement.
- La bléomycine, qui diminue la sécrétion de TGF- β et entraîne l'apoptose des fibroblastes. Elle permet la diminution significative du volume de la cicatrice et du prurit dont elle est responsable. La bléomycine est administrée à très faible dose en injection locale ce qui évite l'apparition d'effets secondaires systémiques, mais peut engendrer des effets indésirables locaux tels que l'ulcération, l'hyperpigmentation ou l'atrophie.

- Le 5-Fluoro-uracile (5FU), qui diminue la sécrétion de TGF- β par les fibroblastes. Sur les cicatrices de moins de 2 ans, le 5FU permet un aplatissement de la cicatrice sans récurrence à 1 an dans 82% des cas.

Bien qu'il soit responsable de certains effets indésirables locaux (douleur, sensation de brûlure, hyperpigmentation, ulcération), le 5FU a démontré son efficacité, notamment en association avec les injections de corticoïdes, et est de plus en plus utilisé. (64,76)

Pour conclure, il est important de préciser qu'aucune recommandation nationale n'a été éditée à ce jour.

Cependant, les recherches effectuées ces dernières années ont mené à une meilleure compréhension de la physiopathologie responsable des cicatrices chéloïdes et hypertrophiques. Le phénomène étant principalement lié à une prolongation anormale de l'inflammation au niveau du derme réticulaire, les traitements mis en place se focalisent majoritairement sur la prévention ou l'arrêt de l'inflammation chronique.

L'éducation thérapeutique du patient est essentielle pour mener les traitements dans les meilleures conditions. Le patient doit bien assimiler que le processus de traitement peut être long, parfois désagréable ou douloureux, et que les risques d'échec ou de récurrence sont importants. Le protocole thérapeutique pourra être amené à évoluer en fonction de la réponse ou non aux traitements.

PRISE EN CHARGE ET CONSEIL A L'OFFICINE

1. Evaluation de l'impact psychologique

a. Réalisation d'un questionnaire destiné aux patients

Afin d'évaluer l'impact psychologique que peut avoir une cicatrice anormale ou disgracieuse, j'ai élaboré un questionnaire destiné aux patients porteurs de ce type de cicatrices. J'ai aussi orienté le questionnaire afin de savoir si les patients pensaient à consulter à ce propos et s'ils avaient eu connaissance des gels de silicone dans leur parcours de soin. Ce questionnaire a été diffusé sur différents groupes de réseaux sociaux et 48 réponses ont été collectées.

i. Analyse des réponses

Question 1 :

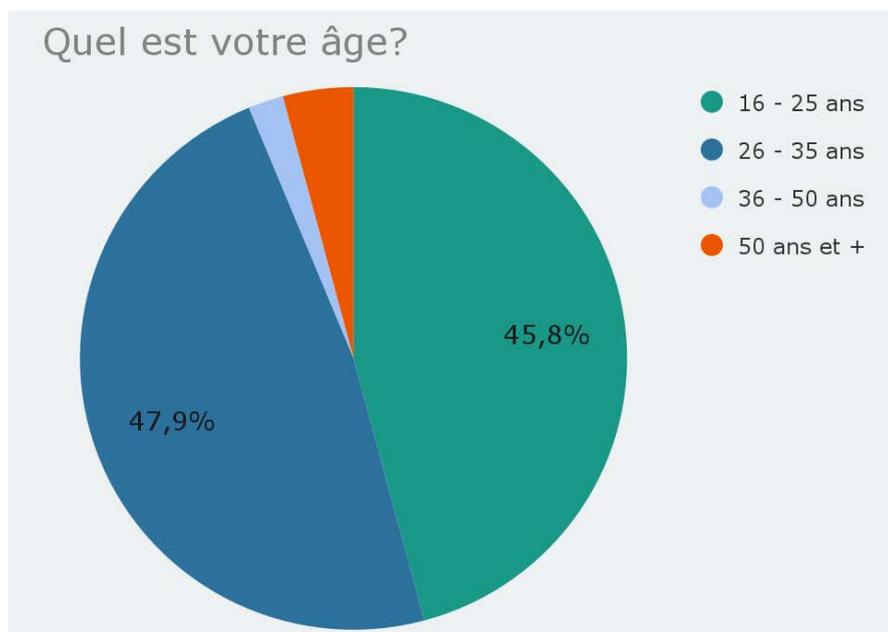


Figure 48 : Réponses à la question "Quel est votre âge?"

Les personnes ayant répondu à ce questionnaire se situent en très grande majorité dans la tranche d'âge des 16 à 35 ans. Cela est fortement lié au choix de la méthode de diffusion de ce dernier. En effet, j'ai diffusé le questionnaire sur les réseaux sociaux et notamment sur des groupes destinés aux étudiants ou aux internes en médecine et en pharmacie.

Question 2 :

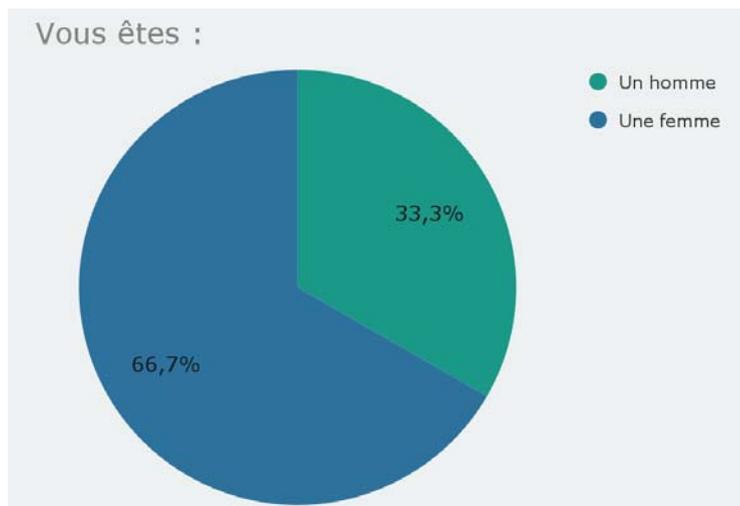


Figure 49 : Réponse à la question “êtes vous un homme ou une femme?”

Une majorité de femmes a répondu à ce questionnaire. Aucune conclusion ne peut en être tirée, puisque les études réalisées sur le sujet ne révèlent pas de risque majoré chez les femmes, à l’exception de la majoration de risque connue de développer des cicatrices excessives lors de la période de grossesse.

Question 3 :

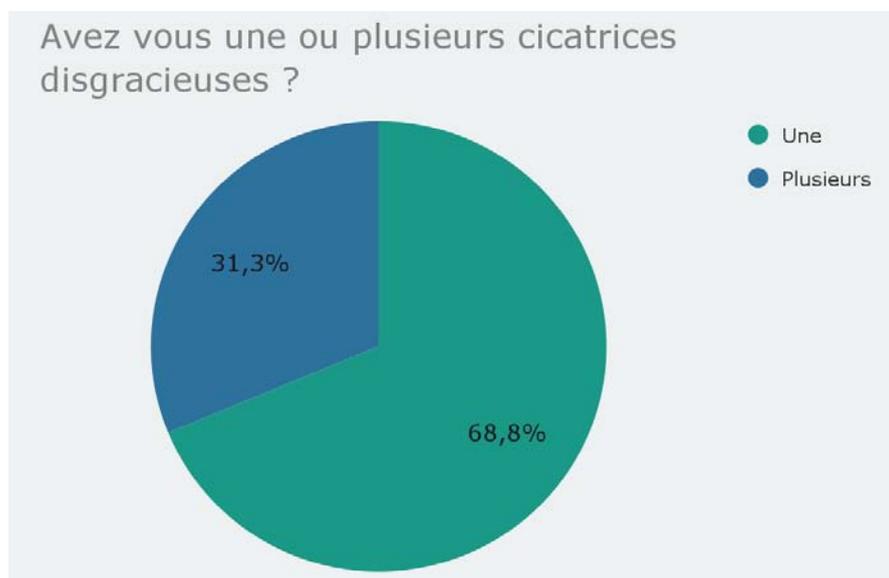


Figure 50 : Réponses à la question “Avez-vous une ou plusieurs cicatrices disgracieuses?”

68,8% des personnes ayant répondues à ce questionnaire ne possèdent qu’une cicatrice qu’ils jugent anormalement disgracieuse.

Question 4 :



Figure 51: Réponses à la question “Si vous avez plusieurs cicatrices disgracieuses, combien en avez-vous?”

Question 5 :

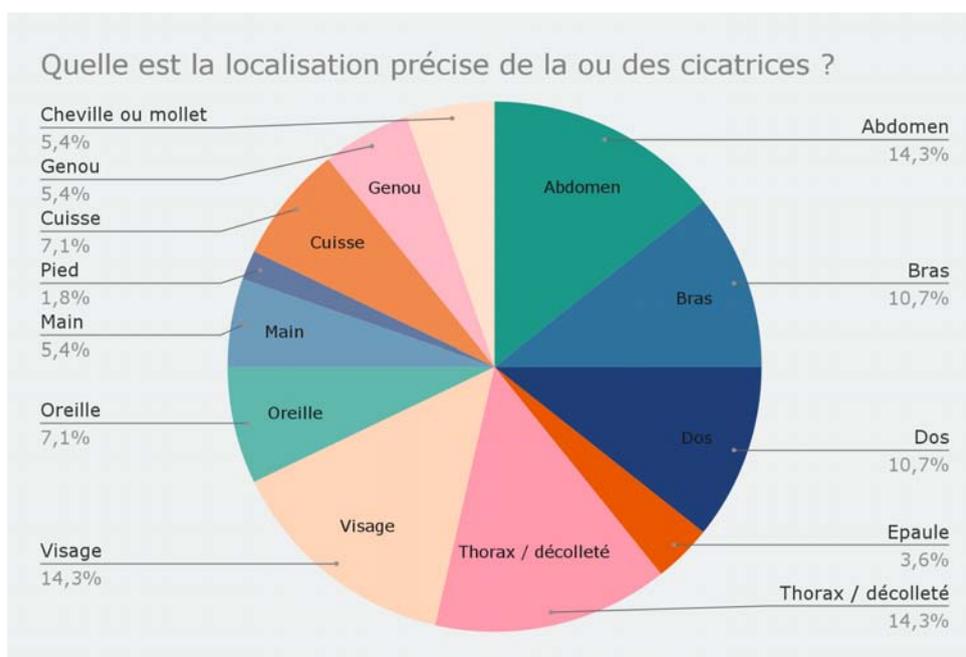


Figure 52 : Réponses à la question “Quelle est la localisation précise de la ou des cicatrices?”

La localisation des cicatrices des patients de cette enquête est variée. On remarque tout de même une prédominance au niveau de l’abdomen, du dos, du thorax et du décolleté. C’est en corrélation avec les informations notées plus tôt dans la partie “facteurs de risques”, les zones de forte tension cutanée sont plus à risque de voir apparaître des cicatrices excessives.

Question 6 :

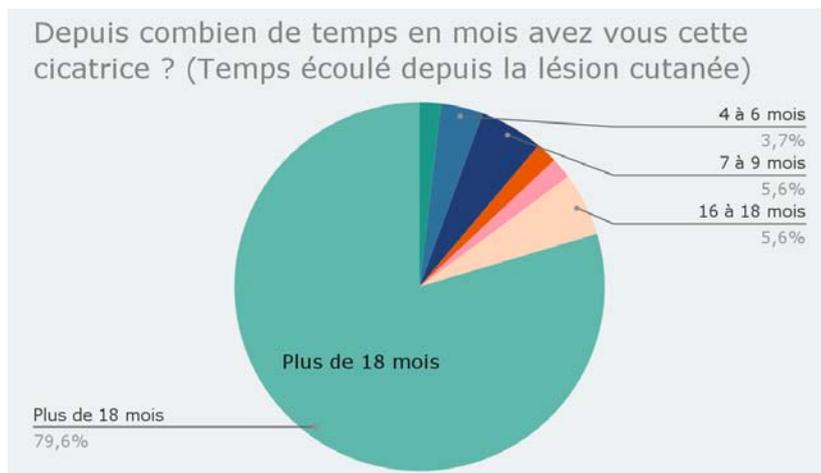


Figure 53 : Réponses à la question “Depuis combien de temps en mois avez-vous cette cicatrice?”

J’ai posé cette question afin de cerner le profil du patient, et d’évaluer la pertinence du diagnostic qui a pu être posé ou non à la question 10.

80% des patients ayant répondu possèdent leur cicatrice depuis plus de 18 mois, ce qui laisse la possibilité à un médecin de poser un diagnostic fiable de cicatrice hypertrophique, chéloïde ou autre.

Question 7 :

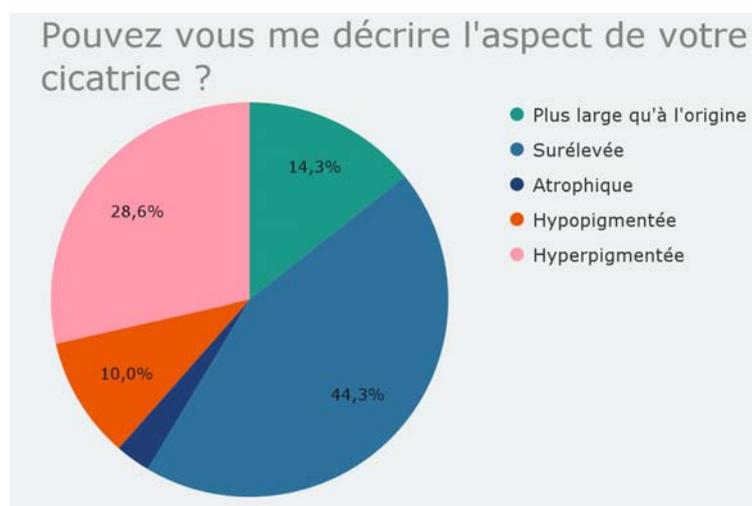


Figure 54 : Réponses à la question “Pouvez-vous me décrire l’aspect de votre cicatrice?”

Cette question avait pour but d’écarter les cicatrices qui ne possèdent aucun critères de cicatrice chéloïde ou hypertrophique. Quelques questionnaires (non compris dans les 48 réponses sélectionnées) ont donc été écartés de cette analyse.

Question 8 :

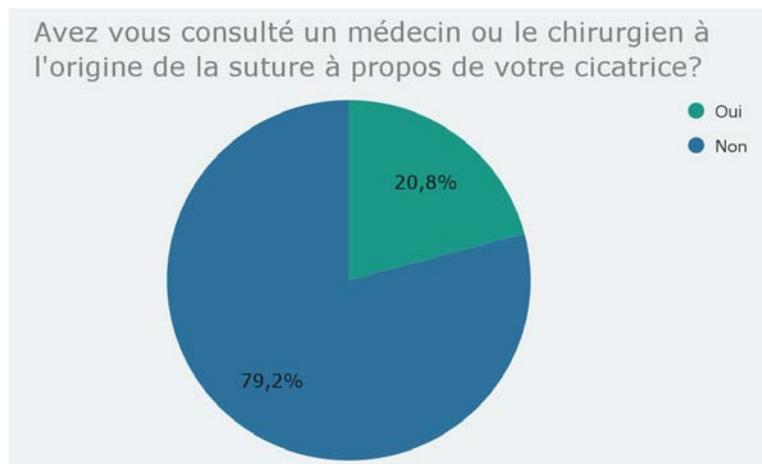


Figure 55 : Réponses à la question “Avez-vous consulté un médecin ou le chirurgien responsable de la suture à propos de votre cicatrice?”

Un faible pourcentage de patients a décidé de consulter. Parmi les patients qui ont consulté, 70% ont déclaré que leur cicatrice a un impact psychologique.

Parmi les patients qui n’ont pas consulté, 63,16% n’ont pas déclaré d’impact psychologique négatif, et 36,84% ont déclaré que leur cicatrice a un impact psychologique négatif. La question 9 propose des hypothèses sur les raisons de cette non consultation.

Question 9 :

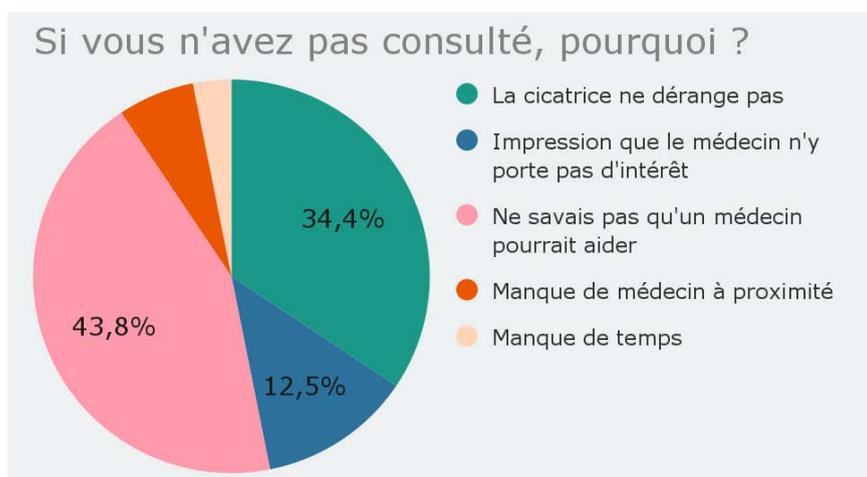


Figure 56 : Réponses à la question “Si vous n’avez pas consulté, pourquoi?”

Parmi les réponses les plus fréquentes, deux ressortent du lot. La première étant que le patient ne savait pas qu’un médecin pourrait l’examiner et lui conseiller des méthodes d’amélioration de la cicatrice. La deuxième réponse la plus fréquente est l’absence de besoin de la part du patient.

Enfin, il est ressorti un sentiment que le médecin pourrait ne pas s'y intéresser, ou que si aucun médecin n'a été impliqué dans un acte de fermeture de la plaie alors ce n'était pas son rôle de suivre le processus de cicatrisation.

Question 10 :

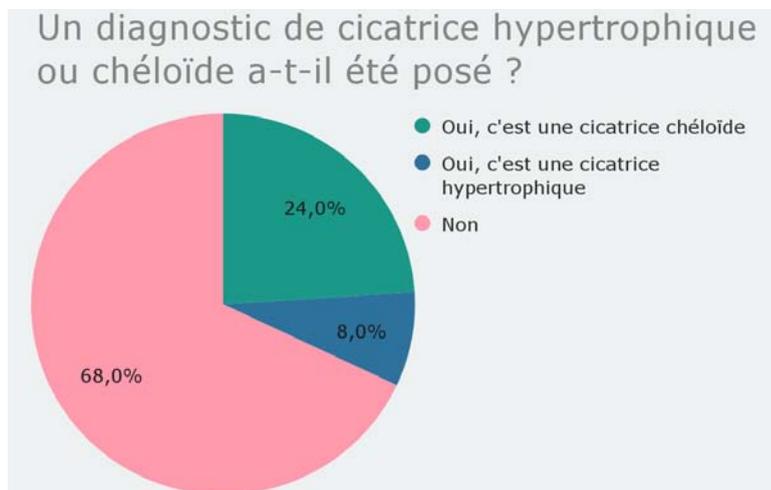


Figure 57 : Réponses à la question “Un diagnostic de cicatrice hypertrophique ou chéloïde a-t-il été posé ?”

68% des patients ayant répondu à ce questionnaire n'ont pas eu de diagnostic posé sur la nature de leur cicatrice. Cela peut être dû à la forte proportion de non consultation, mais aussi au fait que certaines personnes ayant répondues à ce questionnaire ne sont peut être tout simplement pas porteuses de cicatrice chéloïde ou hypertrophique.

La distinction des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes étant encore mal connue par le corps médical, cela pourrait expliquer que 12 patients déclarent être porteurs d'une cicatrice chéloïde, alors que seulement 10 ont indiqué que leur cicatrice dépasse de la plaie initiale.

Question 11 :



Figure 58 : Réponses à la question “Avez-vous parlé de votre cicatrice ou montré votre cicatrice à un pharmacien ?”

Peu de patients ont montré leur cicatrice à un pharmacien. On peut émettre plusieurs hypothèses pour analyser ces réponses :

- Comme précédemment, certains patients ne ressentent peut être pas le besoin de montrer leur cicatrice à un pharmacien car elle ne les dérangent pas.
- On peut supposer que certains patients n'étaient pas informés que les pharmaciens peuvent leur conseiller des dispositifs visant à améliorer l'apparence de la cicatrice et à diminuer les symptômes indésirables.

Question 12 :

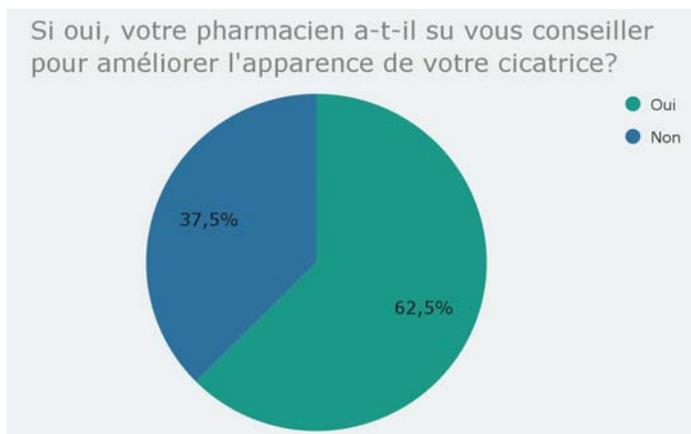


Figure 59 : Réponses à la question “Si oui, votre pharmacien a-t-il su vous conseiller pour améliorer l'apparence de votre cicatrice?”

Les quelques patients ayant demandé conseil à leur pharmacien sont cependant satisfaits à 62,5% des conseils apportés. Une bonne marge d'amélioration reste envisageable.

Question 13 :

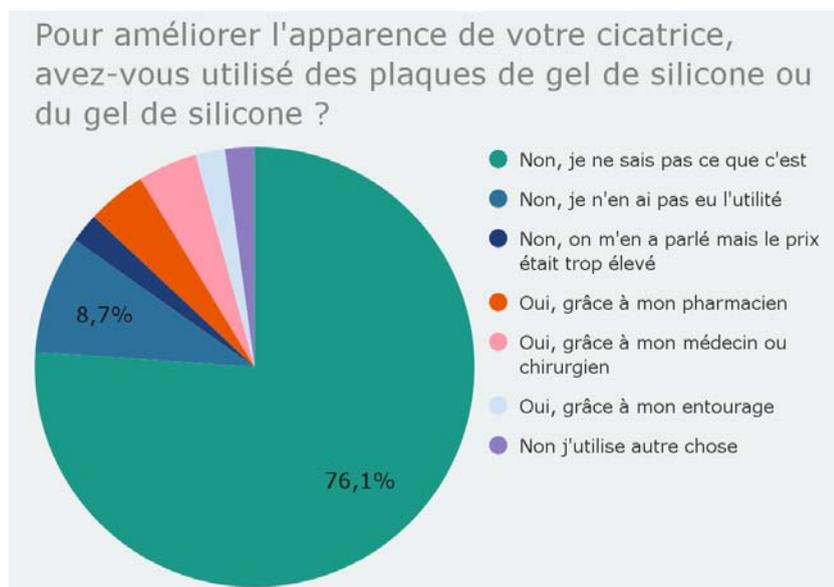


Figure 60 : Réponses à la question “Pour améliorer l'apparence de votre cicatrice, avez-vous utilisé des plaques de gel de silicone ou du gel de silicone?”

Seulement 10,87% des patients de cette enquête ont eu recours aux plaques de gel de silicone ou au gel de silicone pour améliorer l'apparence de leur cicatrice. 76,1% des patients n'en connaissaient pas l'existence. C'est pourtant le moyen le plus simple et le plus efficace en premier recours pour améliorer l'apparence des cicatrices, et cela met donc en évidence la nécessité de diffuser l'information plus largement auprès des médecins, des pharmaciens et des autres personnels soignants afin que ces dispositifs soient plus largement proposés au grand public.

Question 14 :

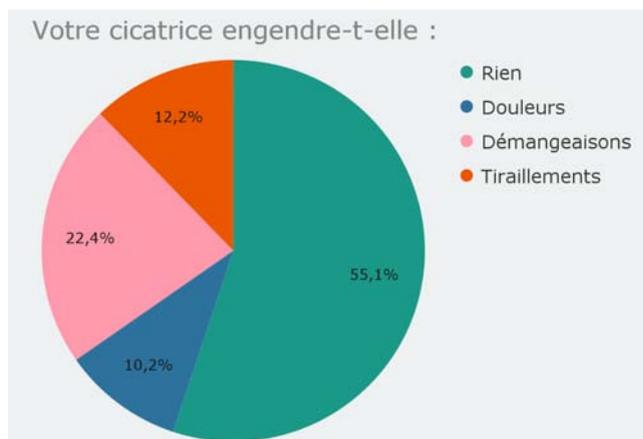


Figure 61: Réponses à la question “Que votre cicatrice engendre-t-elle au niveau physique?”

55,1% des patients ne ressentent pas d'effets physiques dérangeants liés à leur cicatrice.

44,8% des patients ressentent au moins des tiraillements, des douleurs ou des démangeaisons. Chacun de ces symptômes peut être amélioré par l'utilisation des plaques de gel de silicone ou de gel de silicone.

Question 15 :



Figure 62 : Réponses à la question “Votre cicatrice a-t-elle un impact psychologique?”

43,8% des patients interrogés lors de cette enquête déclarent que leur cicatrice a un impact psychologique négatif dans leur quotidien. C'est un pourcentage élevé qui justifie que les professionnels de santé, et notamment les pharmaciens, prennent cette pathologie au sérieux et soient bien informés des prises en charges possibles.

Question 16 :

La dernière question de l'enquête complète la question 15 et est la suivante : "Si oui, pouvez vous m'expliquer en quelques mots l'impact que cela a sur vous ? par exemple : Avez-vous changé vos habitudes pour cacher la cicatrice? Pourquoi?"

Le but était de comprendre comment une cicatrice chéloïde ou hypertrophique peut impacter la vie du patient, au-delà de la gêne fonctionnelle qu'elle peut occasionner.

Les patients ont majoritairement exprimé un sentiment de gêne par rapport aux autres. Dans les réponses qui sont le plus ressorties à propos de ce qui dérange les patients on retrouve :

- l'aspect inhabituel de ce type de cicatrices
- le fait que cela attire le regard des autres
- devoir répondre aux questions curieuses et se justifier
- un sentiment de honte
- le sentiment de ne pas ressembler aux autres, d'être anormal
- le sentiment de ne plus se reconnaître

Au quotidien, cela se traduit par des astuces que mettent en œuvre les patients pour cacher leur cicatrice. Le port du maillot de bain une pièce chez les femmes est la réponse qui est la plus fréquente, mais on retrouve aussi :

- Le port du bonnet
- Porter un foulard pour cacher le décolleté
- Vêtements longs (manches longues, pantalons, robes longues, ...)
- Garder les cheveux longs pour cacher les oreilles ou le cou
- Le tatouage de la cicatrice

Finalement, plus que le rapport à soi-même, c'est le rapport aux autres qui semble déranger le plus les patients.

2. Conseils à l'officine

La prise en charge des cicatrices chéloïdes et hypertrophiques par le pharmacien d'officine s'organise autour de deux points importants : l'orientation vers un médecin qui pourra prescrire des traitements symptomatiques et curatifs si nécessaire, et le conseil de techniques de prévention et d'amélioration de l'apparence de la cicatrice.

Aux vues du sondage effectué précédemment, il est d'autant plus clair que les cicatrices excessives sont une pathologie qui nécessite une bonne connaissance du protocole de prise en charge pour pouvoir soulager le patient autant physiquement que psychologiquement.

En premier lieu, le pharmacien d'officine doit écarter tout facteur de risque impliquant que la prise en charge ne peut être faite à l'officine. Si la cicatrice est douloureuse, prurigineuse ou invalidante au niveau fonctionnel, l'orientation vers un médecin, ou le chirurgien si la cicatrice est due à une intervention chirurgicale, est nécessaire.

En effet, un médecin pourra prescrire selon son diagnostic des traitements symptomatiques tels que des corticoïdes locaux en premier lieu. La dispensation de crèmes hydratantes et de plaques de gel siliconé pourra se faire à posteriori par le pharmacien, en l'absence de contre indication par le médecin.

Si la cicatrice présentée par le patient ne présente pas de caractère disgracieux anormal, alors le pharmacien doit s'intéresser à la localisation de cette dernière, au phénotype du patient et à ses antécédents personnels.

- Si le patient ne semble pas à risque de développer des cicatrices excessives (Cf partie 4, Facteurs favorisant l'apparition des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes) et que la cicatrice ne se trouve pas sur une zone de haute tension cutanée, alors le pharmacien peut conseiller au patient de masser la cicatrice 30 minutes 3 fois par semaines, et de l'hydrater matin et soir dans le but de l'assouplir.
- Si le patient semble à risque de développer des cicatrices excessives ou que la cicatrice se trouve sur une zone de haute tension cutanée, alors le pharmacien doit déconseiller le massage de la cicatrice. En effet, cela pourrait prolonger le phénomène inflammatoire et augmenter la fibroprolifération.

L'hydratation de la cicatrice 2 fois par jour devra tout de même être recommandée, et le conseil d'utilisation des plaques de gel siliconé en prévention est pertinent et recommandé. Ces plaques doivent être utilisées au moins 12 heures par jour et pendant au moins 2 mois pour qu'elles soient efficaces.

Si la cicatrice du patient présente un caractère disgracieux anormal, tel qu'une surélévation, une hyperpigmentation ou une étendue supérieure à la lésion initiale, le pharmacien peut orienter son raisonnement vers une cicatrice chéloïde ou hypertrophique, sans avoir pour but de poser un diagnostic. Si la cicatrice ne dépasse pas les berges de la plaie initiale, c'est probablement une cicatrice hypertrophique, dans le cas contraire c'est probablement une cicatrice chéloïde.

Il faudra ensuite que le pharmacien s'intéresse au délai écoulé depuis la lésion initiale. En effet, comme le diagnostic définitif ne sera posé par un médecin qu'au bout de 18 mois, l'orientation médicale, toujours en l'absence de critères de gravité, peut attendre ce délai.

Dans tous les cas, que la cicatrice ait plus ou moins de 18 mois, le pharmacien doit déconseiller le massage de la cicatrice pour éviter la stimulation de la fibroprolifération. Il peut cependant recommander l'utilisation des plaques de gel siliconé et l'hydratation, même avant la pose de diagnostic définitif.

Quelle que soit la nature de la cicatrice, le pharmacien doit impérativement recommander au patient de ne pas exposer la cicatrice au soleil pendant au moins 1 an après la blessure, pour éviter la pigmentation définitive de la cicatrice.

Ci dessous, quelques exemples de plaques de gel siliconé ou de gels de silicone disponibles en pharmacie d'officine :



Figure 63 : Gel de silicone de la marque SVR® à appliquer 2 fois par jour. (82)



Figure 64 : Gel de silicone de la marque ALLIANCE® à appliquer 1 à 2 fois par jour. (83)



Figure 65 : Gel de silicone de la marque MYLAN® à appliquer 2 fois par jour. (84)



Figure 66 : Plaque de gel de silicone de la marque SMITH & NEPHEW® (85)



Figure 67 : Plaque de gel de silicone de la marque MOLNLYCKE HEALTH CARE® (86)



Figure 68 : Plaque de gel de silicone de la marque ELASTOPLAST® (87)



Figure 69 : Plaque de gel de silicone de la marque MYLAN® (88)

Les patches de gel siliconé étant des dispositifs onéreux et non remboursables, il est utile de savoir qu'ils peuvent être découpés pour s'adapter à la taille de la cicatrice et que la partie restante peut être gardée pour le jour suivant.

3. Réalisation d'un arbre décisionnel

A l'aide des recherches menées lors de cette thèse, j'ai tenté de réaliser un arbre décisionnel visant à faciliter la prise en charge de ce type de pathologie par le pharmacien d'officine.

Prise en charge des cicatrices

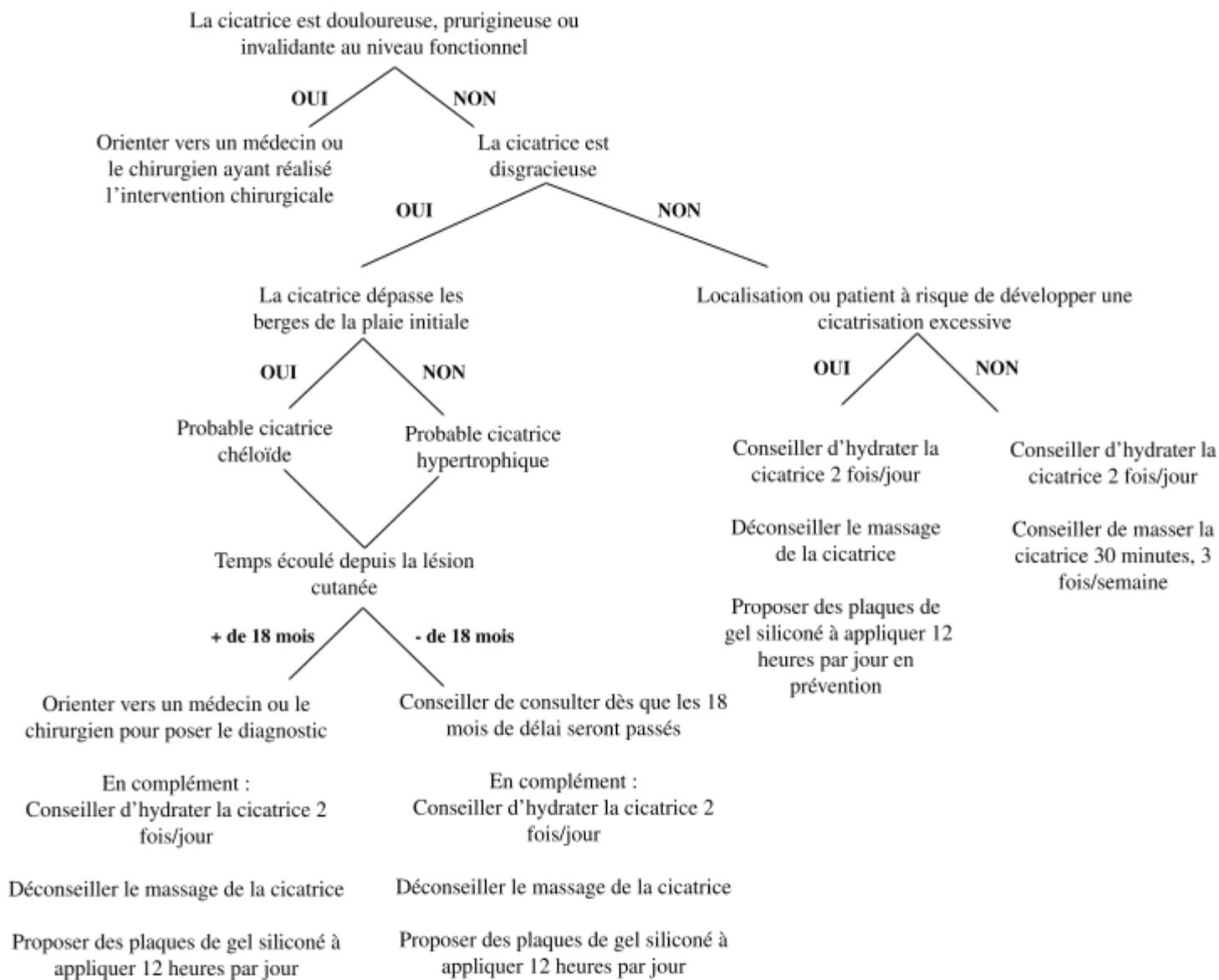


Figure 70 : Arbre décisionnel aidant à la prise en charge des patients atteints de cicatrices chéloïdes et hypertrophiques par le pharmacien d'officine

CONCLUSION

Le manque de données et de connaissances sur les cicatrices hypertrophiques et chéloïdes m'ont paru justifier la réalisation de ce travail de recherche sur ce sujet. Le détail de la structure de la peau et de ses fonctions est indispensable pour réaliser un travail exhaustif, qui permet de mieux comprendre les phénomènes impliqués dans ce type de trouble de la cicatrisation.

Ainsi, nous avons pu prendre conscience que le derme et l'épiderme, souvent perçus à tort comme une simple barrière cutanée, jouent un rôle complexe dans le processus de cicatrisation. Ce dernier est un phénomène physiologique complexe, qui met en jeu de nombreux médiateurs cellulaires pour mener à bien ses 4 phases : l'hémostase, l'inflammation, le bourgeonnement et l'épidermisation, et la maturation. Chacune de ces étapes doit être réalisée normalement, autant dans sa qualité que dans sa temporalité, pour éviter l'apparition d'une cicatrice anormale. (39,41)

Les éléments responsables d'une cicatrisation excessive, qu'elle mène vers une cicatrice hypertrophique ou chéloïde, sont encore mal élucidés. Cependant, le processus physiopathologique majoritairement mis en jeu, en accord avec les nombreuses études citées, semble être une fibroprolifération exagérée. Cette surproduction de collagène et des autres composants de la MEC est liée à de nombreux facteurs et notamment à une hypersensibilité des fibroblastes aux facteurs de croissance. (66,70)

Le deuxième objectif de cette thèse, après celui de mieux comprendre les phénomènes physiopathologiques mis en jeu, était de regrouper les informations concernant les facteurs de risques impliqués dans le développement des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes. Ainsi, la bonne connaissance des facteurs de risques tels que le phototype du patient, le caractère de récurrence, ou la localisation de la lésion, permet de mieux aborder la partie concernant les techniques de préventions et les traitements utilisés pour ces cicatrices. (63,66)

Comme indiqué précédemment, aucun protocole de traitement mondial ou national n'a été édité à ce jour, et les connaissances sur cette pathologie sont amenées à évoluer avec le temps. Cependant, j'ai pu réaliser dans cette thèse un état des lieux des traitements les plus couramment utilisés, de leur efficacité et de l'ordre dans lequel ils sont généralement proposés. Les traitements cités sont applicables quelle que soit la durée écoulée depuis la lésion cutanée. En effet, même si la cicatrice est apparue plusieurs années auparavant, les méthodes d'amélioration de l'apparence de la cicatrice et les traitements peuvent toujours diminuer la sensation de prurit, l'hyperpigmentation ou l'aspect surélevé de la cicatrice. (75,76)

Enfin, ce travail de recherche a pour finalité la réalisation d'un arbre décisionnel de prise en charge des cicatrices excessives à l'officine. Ces cicatrices étant une pathologie mal connue et peu abordée durant les études de pharmacie, la partie "Conseils à l'officine" a pour but de faciliter et d'améliorer la prise en charge de ces cicatrices par les pharmaciens d'officine.

Pour conclure, nous pouvons souligner que les cicatrices hypertrophiques et chéloïdes sont encore mal connues des professionnels de santé mais aussi du grand public, et que leur prise en charge n'est pas à négliger pour améliorer la qualité de vie des patients tant sur le plan fonctionnel que sur le plan psychologique.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire mit à disposition des patients concernés par les cicatrices hypertrophiques et chéloïdes.

Enquête sur l'impact psychologique des cicatrices chéloïdes et hypertrophiques

Bonjour,

Dans le cadre de ma thèse d'exercice, je réalise une enquête visant à évaluer l'impact psychologique que peut avoir une cicatrice hypertrophique ou chéloïde chez un patient.

Si vous pensez être atteint de ce type de cicatrice, merci de répondre à ce questionnaire qui ne prend que quelques minutes à remplir.

Je vous remercie pour votre aide,
Charlotte

***Obligatoire**

1. Quel est votre âge ? *

Une seule réponse possible.

- 16 - 25 ans
- 26 - 35 ans
- 36 - 50 ans
- 50 ans et +

2. Vous êtes : *

Une seule réponse possible.

- Un homme
- Une femme
- Autre

3. Avez vous une ou plusieurs cicatrices disgracieuses ? *

Une seule réponse possible.

1

Plusieurs

4. Si vous avez plusieurs cicatrices disgracieuses, combien en avez-vous?

5. Quelle est la localisation précise de la ou des cicatrices ? *

6. Depuis combien de temps en mois avez vous cette cicatrice ? (Temps écoulé depuis la lésion cutanée) Si vous avez plusieurs cicatrices disgracieuses, merci de cocher les différentes cases correspondantes. *

Plusieurs réponses possibles.

0 à 3 mois

4 à 6 mois

7 à 9 mois

10 à 12 mois

13 à 15 mois

16 à 18 mois

+ de 18 mois

Autre : _____

7. Pouvez vous me décrire l'aspect de votre cicatrice? (Est-elle surélevée ? Plus large qu'à l'origine? Hyperpigmentée? ...) *

8. Avez vous consulté un médecin ou le chirurgien à l'origine de la suture à propos *
de votre cicatrice?

Une seule réponse possible.

Oui

Non

9. Si vous n'avez pas consulté, pourquoi ?

10. Un diagnostic de cicatrice hypertrophique ou chéloïde a-t-il été posé ? *

Plusieurs réponses possibles.

Oui, c'est une cicatrice chéloïde

Oui, c'est une cicatrice hypertrophique

Non

Autre : _____

11. Avez vous parlé de votre cicatrice ou montré votre cicatrice à un pharmacien ? *

Une seule réponse possible.

Oui

Non

12. Si oui, votre pharmacien a-t-il su vous conseiller pour améliorer l'apparence de
votre cicatrice?

Une seule réponse possible.

Oui

Non

13. Pour améliorer l'apparence de votre cicatrice, avez-vous utilisé des plaques de gel de silicone ou du gel de silicone ? *

Une seule réponse possible.

- Non, je ne sais pas ce que c'est
- Non, je n'en ai pas eu l'utilité
- Non, on m'en a parlé mais le prix était trop élevé
- Oui, grâce à mon pharmacien
- Oui, grâce à mon médecin ou chirurgien
- Oui, grâce à internet
- Oui, grâce à mon entourage
- Autre : _____

14. Votre cicatrice engendre-t-elle : *

Une seule réponse possible.

- Des douleurs
- Des démangeaisons
- Un tiraillement
- Rien
- Autre : _____

15. Votre cicatrice a-t-elle un impact psychologique? (Gêne, peur de la montrer, peur des remarques possibles de votre entourage, ...) *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

16. Si oui, pouvez vous m'expliquer en quelques mots l'impact que cela a sur vous ?
par exemple : Avez-vous changé vos habitudes pour cacher la cicatrice?
Pourquoi?

BIBLIOGRAPHIE

1. Kaur A, Midha S, Giri S, Mohanty S. Functional Skin Grafts: Where Biomaterials Meet Stem Cells. *Stem Cells Int.* 1 juill 2019;2019:1-20.
2. Histologie des organes [Internet]. [cité 30 nov 2021]. Disponible sur: <https://doc-pedagogie.umontpellier.fr/medecine/histologieLV/index.php?module=detail&subaction=desc&vue=3&itm=90&g=0&d=1>
3. Layton DW. The Stratum Corneum: Protector of Your Internal Organs [Internet]. *Dermidia.* 2016 [cité 1 déc 2021]. Disponible sur: <https://dermidia.com/the-stratum-corneum-protector-of-your-internal-organs/>
4. Gantwerker EA, Hom DB. Skin: Histology and Physiology of Wound Healing. *Facial Plast Surg Clin N Am.* août 2011;19(3):441-53.
5. Yousef H, Alhadj M, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>
6. Alexandre M, Christine L. *La peau* (2e ed.). Lavoisier; 2012. 288 p.
7. Prost-Squarcioni C. Histologie de la peau et des follicules pileux. *médecine/sciences.* févr 2006;22(2):131-7.
8. LIBRARY HF ISM/SCIENCE PHOTO. Desmosomes (junctions) between cells - Stock Image - C003/0992 [Internet]. Science Photo Library. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencephoto.com/media/95225/view/desmosomes-junctions-between-cells>
9. Piloquet P. Le tissu épithélial. 2015 janv.
10. Simon M, Reynier M. L'ÉPIDERME, UNE BARRIÈRE SUR TOUS LES FRONTS [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2016 [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article84>
11. Breitzkreutz D, Koxholt I, Thiemann K, Nischt R. Skin Basement Membrane: The Foundation of Epidermal Integrity—BM Functions and Diverse Roles of Bridging Molecules Nidogen and Perlecan. *BioMed Res Int.* 2013;2013:179784.
12. Khavkin J, Ellis DAF. Aging Skin: Histology, Physiology, and Pathology. *Facial Plast Surg Clin N Am.* mai 2011;19(2):229-34.
13. Garnier C, Roig Rosello E, Rousselle P. Dynamique de la jonction dermo-épidermique au cours de la régénération de la peau. 2019.
14. reya. La peau [Internet]. SlideServe. 2014 [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.slideserve.com/reya/la-peau>
15. capillary loop [Internet]. Liberal Dictionary. [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.tekportal.net/capillary-loop/>
16. Burgeson RE, Christiano AM. The dermal—epidermal junction. *Curr Opin Cell Biol.* oct 1997;9(5):651-8.
17. Démarchez M. La jonction dermo-épidermique [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2015 [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article47>
18. R.0ce09849abbc48dbd19948616b8fa565 (938×1024) [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://th.bing.com/th/id/R.0ce09849abbc48dbd19948616b8fa565?rik=fb7Qsr7EyHvnyA&riu=http%3a%2f%2fwww.mellificab.fr%2fwp-content%2fuploads%2f2020%2f01%2fStructu>

- re-de-la-jonction-dermo-%c3%a9pidermique-938x1024.png&ehk=53B6Wv5RB7CJ6RhmFr5xOhEX7wK43iLxmRgKr%2fJdUfU%3d&risl=&pid=ImgRaw&r=0
19. Hemidesmosome - JungleKey.fr Wiki [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.junglekey.fr/wiki/definition.php?terme=Hemidesmosome>
 20. Histologie du derme [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_53/site/html/1.html
 21. Losquadro WD. Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer. *Facial Plast Surg Clin N Am.* août 2017;25(3):283-9.
 22. Chapter 13, Page 8 - HistologyOLM [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: http://stevegallik.org/histologyolm_Ch13_P08.html
 23. Simon M, Reynier M. L'EPIDERME, UNE BARRIERE SUR TOUS LES FRONTS [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2016 [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article84#outil_sommaire_6
 24. Nguyen AV, Soulika AM. The Dynamics of the Skin's Immune System. *Int J Mol Sci.* 12 avr 2019;20(8):1811.
 25. van Smeden J, Bouwstra JA. Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients. In: Agner T, éditeur. *Current Problems in Dermatology* [Internet]. S. Karger AG; 2016 [cité 11 mars 2022]. p. 8-26. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/441540>
 26. Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther.* janv 2004;17(s1):43-8.
 27. Sanyal DC, Maji NK. Thermoregulation through Skin under Variable Atmospheric and Physiological Conditions. *J Theor Biol.* févr 2001;208(4):451-6.
 28. Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamina D y la piel. Una revisión para dermatólogos. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* mai 2019;110(4):262-72.
 29. Umar M, Sastry KS, Al Ali F, Al-Khulaifi M, Wang E, Chouchane AI. Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018;31(2):74-86.
 30. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* avr 2018;19(2):223-35.
 31. Passeron T, Ballotti R, Ortonne JP. Mélanogenèse. *EMC - Dermatol-Cosmétique.* nov 2005;2(4):204-16.
 32. Figure 2. Keratinocyte–melanocyte cross talk, which can be stimulated... [Internet]. ResearchGate. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Keratinocyte-melanocyte-cross-talk-which-can-be-stimulated-by-UV-and-facilitate-wound_fig2_260197217
 33. Démarchez M. Biologie de la peau [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2022 [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article28&lang=fr>
 34. Démarchez M. Biologie de la peau [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2022 [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article30&lang=fr>
 35. la sensibilité thermique [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <http://neurobranches.chez-alice.fr/systnerv/systsens/somesthesie3.html>
 36. la sensibilité douloureuse [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <http://neurobranches.chez-alice.fr/systnerv/systsens/somesthesie4.html>
 37. skin-and-mechanoreceptors.jpg (1000x846) [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://integrativelearningcenter.org/wp-content/uploads/2018/11/skin-and-mechanoreceptors>

.jpg

38. Strodbeck F. Physiology of wound healing. *Newborn Infant Nurs Rev.* mars 2001;1(1):43-52.
39. Rippa AL, Kalabusheva EP, Vorotelyak EA. Regeneration of Dermis: Scarring and Cells Involved. *Cells.* 18 juin 2019;8(6):607.
40. How Exercise Might Help with Acne [Internet]. *Acne.org.* [cité 23 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.acne.org/how-exercise-might-help-with-acne.html>
41. Four Stages of Wound Healing | Vohra Wound Physicians [Internet]. *Vohra Wound Care.* 2020 [cité 23 févr 2022]. Disponible sur: <https://cert.vohrawoundcare.com/the-four-stages-of-wound-healing-an-updated-overview-for-clinicians/>
42. Figure 3. Schematic representation of hemostasis and other 3 stages of... [Internet]. *ResearchGate.* [cité 23 févr 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-hemostasis-and-other-3-stages-of-the-wound-healing-process_fig3_344301971
43. Karppinen SM, Heljasvaara R, Gullberg D, Tasanen K, Pihlajaniemi T. Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring. *F1000Research.* 5 juin 2019;8:F1000 Faculty Rev-787.
44. POULIQUEN A et L, Innovantes ® AAMÉS et S. L'inflammation invisible ou Douleur silencieuse [Internet]. *AMESSI.Org® Alternatives Médecines Évolutives Santé et Sciences Innovantes ®.* 2022 [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.amessi.org/L-inflammation-invisible-ou-Douleur-silencieuse>
45. Gabbiani G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases: The myofibroblast. *J Pathol.* juill 2003;200(4):500-3.
46. Foster DS, Jones RE, Ransom RC, Longaker MT, Norton JA. The evolving relationship of wound healing and tumor stroma. *JCI Insight* [Internet]. 20 sept 2018 [cité 8 mars 2022];3(18). Disponible sur: https://insight.jci.org/articles/view/99911?utm_campaign=cover-page&utm_content=qrcode&utm_medium=pdf&utm_source=content
47. Potter DA, Veitch D, Johnston GA. Scarring and wound healing. *Br J Hosp Med.* 2 nov 2019;80(11):C166-71.
48. Wang PH, Huang BS, Horng HC, Yeh CC, Chen YJ. Wound healing. *J Chin Med Assoc.* févr 2018;81(2):94-101.
49. Reinke JM, Sorg H. Wound Repair and Regeneration. *Eur Surg Res.* 2012;49(1):35-43.
50. Ogawa R, éditeur. *Total Scar Management: From Lasers to Surgery for Scars, Keloids, and Scar Contractures* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2020 [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-981-32-9791-3>
51. Gould L, Abadir P, Brem H, Carter M, Conner-Kerr T, Davidson J, et al. Chronic wound repair and healing in older adults: current status and future research. *J Am Geriatr Soc.* mars 2015;63(3):427-38.
52. Pompeo M. Misconceptions about protein requirements for wound healing: results of a prospective study. *Ostomy Wound Manage.* 1 août 2007;53(8):30-2, 34, 36-38 passim.
53. Wilson JA, Clark JJ. Obesity: impediment to postsurgical wound healing. *Adv Skin Wound Care.* oct 2004;17(8):426-35.
54. Goldminz D, Bennett RG. Cigarette smoking and flap and full-thickness graft necrosis. *Arch*

- Dermatol. juill 1991;127(7):1012-5.
55. Wahie S, Lawrence CM. Wound complications following diagnostic skin biopsies in dermatology inpatients. *Arch Dermatol.* oct 2007;143(10):1267-71.
 56. Greiffenstein P, Molina PE. Alcohol-induced alterations on host defense after traumatic injury. *J Trauma.* janv 2008;64(1):230-40.
 57. Radek KA, Matthies AM, Burns AL, Heinrich SA, Kovacs EJ, Dipietro LA. Acute ethanol exposure impairs angiogenesis and the proliferative phase of wound healing. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* sept 2005;289(3):H1084-1090.
 58. 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.* janv 2022;149(1):79-94.
 59. Gottrup F. Oxygen in wound healing and infection. *World J Surg.* mars 2004;28(3):312-5.
 60. Rodriguez PG, Felix FN, Woodley DT, Shim EK. The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* sept 2008;34(9):1159-69.
 61. Junker JPE, Kamel RA, Caterson EJ, Eriksson E. Clinical Impact Upon Wound Healing and Inflammation in Moist, Wet, and Dry Environments. *Adv Wound Care.* sept 2013;2(7):348-56.
 62. Kruse CR, Nuutila K, Lee CCY, Kiwanuka E, Singh M, Caterson EJ, et al. The external microenvironment of healing skin wounds. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc.* août 2015;23(4):456-64.
 63. Ogawa R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *Int J Mol Sci.* 10 mars 2017;18(3):606.
 64. Ogawa R, Dohi T, Tosa M, Aoki M, Akaishi S. The Latest Strategy for Keloid and Hypertrophic Scar Prevention and Treatment: The Nippon Medical School (NMS) Protocol. *J Nippon Med Sch.* 15 févr 2021;88(1):2-9.
 65. Durée et temps de cicatrisation d'une plaie chirurgicale [Internet]. Dr David Picovski. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: <https://docteur-picovski.com/lexique/cicatrisation/>
 66. Philandrianos C, Kerfant N, Jaloux C, Martinet L, Bertrand B, Casanova D. [Keloid scars (part I): Clinical presentation, epidemiology, histology and pathogenesis]. *Ann Chir Plast Esthet.* avr 2016;61(2):128-35.
 67. amiel. Les lésions élémentaires en dermatologie [Internet]. SlideServe. 2012 [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.slideserve.com/amiel/les-l-sions-l-mentaires-en-dermatologie>
 68. Lee JYY, Yang CC, Chao SC, Wong TW. Histopathological Differential Diagnosis of Keloid and Hypertrophic Scar: *Am J Dermatopathol.* oct 2004;26(5):379-84.
 69. Le processus de cicatrisation d'un point de vue histologique [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.lacicatrisation.com/notions-de-base/histologie-de-la-cicatrisation.html>
 70. Andrews JP, Marttala J, Macarak E, Rosenbloom J, Uitto J. Keloids: The paradigm of skin fibrosis — Pathomechanisms and treatment. *Matrix Biol.* avr 2016;51:37-46.
 71. Mostinckx S, Vanhooetghem O, Richert B, De La Brassinne M. Chéloïde et cicatrice hypertrophique. *Ann Dermatol Vénérologie.* avr 2005;132(4):384-7.
 72. Carmassi M, Eraud J, Gonelli D, Magalon G, Andrac Meyer L. Cicatrices chéloïdes : étude d'une série de cas. *Ann Pathol.* avr 2015;35(2):148-53.

73. Physiopathologie de la cicatrice hypertrophique - Article - 2022 [Internet]. On call medicare. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur:
<https://fr.oncallmedicare.com/8355905-hypertrophic-scar-pathophysiology>
74. Phototype/phototype/phototypes - [Biologie de la peau] [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot166>
75. Sidle DM, Kim H. Keloids: Prevention and Management. Facial Plast Surg Clin N Am. août 2011;19(3):505-15.
76. Jaloux C, Bertrand B, Degardin N, Casanova D, Kerfant N, Philandrianos C. [Keloid scars (part II): Treatment and prevention]. Ann Chir Plast Esthet. févr 2017;62(1):87-96.
77. Deflorin C, Hohenauer E, Stoop R, van Daele U, Clijsen R, Taeymans J. Physical Management of Scar Tissue: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Altern Complement Med. 1 oct 2020;26(10):854-65.
78. Bishara S. Atiyeh. Nonsurgical Management of Hypertrophic Scars: Evidence-Based Therapies, Standard Practices, and Emerging Methods. 2007; Disponible sur: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1007/s00266-006-0253-y#>
79. Vêtements Thuasne Cicatrex® : la cicatrisation par compression [Internet]. [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: <https://fr.thuasne.com/fr/tous-les-produitspar-produit/cicatrisation>
80. plaque de gel silicone sur cicatrice - Bing images [Internet]. [cité 21 avr 2022]. Disponible sur:
https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=HZTCtJHa&id=22D74B3D2BB3091DA81E1BD00D2AFF8F54EAEF17&thid=OIP.HZTCtJHaWpAMGv18D5JihQHaHa&mediurl=https%3A%2F%2Fdrlungoci.ro%2Fwp-content%2Fuploads%2F2020%2F05%2FGel-Siliconic-Cicatrici-768x768.jpg&exph=768&expw=768&q=plaque+de+gel+silicone+sur+cicatrice&simid=607990137592044408&form=IRPRST&ck=FE3CC89AA5B828F52EF7285DD9DE1816&selectedindex=1&ajaxhist=0&ajaxserp=0&pivotparams=insightsToken%3Dccid_pFNlIdO*cp_1F06AD835F2CAA1517EF64E24239F365*mid_E37322A36B20062B7389F1CD079F0CB024A49761*simid_608003958790176910*thid_OIP.pFNlIdONmOalr6bBygbgwHaHV&vt=0&sim=11&iss=VSI&cdnurl=https%3A%2F%2Fth.bing.com%2Fth%2Fid%2FR.1d94c2b491da5a900c1afd7c0f926285%3Frik%3DF%252b%252fqVI%252f%252fKg3QGw%26pid%3DImgRaw%26r%3D0&ajaxhist=0&ajaxserp=0
81. Traitement médical des cicatrices chéloïdes par corticothérapie [Internet]. [cité 22 avr 2022]. Disponible sur:
<https://www.lacicatrisation.com/traitement-medical-des-cicatrices-hypertrophiques-et-cheloides.html>
82. Gel de silicone anti-cicatrices et anti-marques 15g DM+ Cicatrices Svr [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur:
https://www.easypara.fr/gel-de-silicone-anti-cicatrices-et-anti-marques-15g-cicavit-dm-cicatrices-svr.html?msclkid=17bfda02c1571fb58d86b873c412122e&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=FR%20-%20Shopping%20-%20Renta%202%2F3%20-%20ROAS%2013&utm_term=4574655578434393&utm_content=Ad%20group%20%231
83. Kelo-Cote – Gel pour Cicatrices, 6g | Alliance Pharma - Parapharmacie Powersanté [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur:
https://www.powersante.com/alliance-pharma-ke-lo-cote-gel-pour-cicatrices-6g.html?msclkid=7d7ea76716181ac0c1d1c51619aac822&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=FR%20-%20SHP%20-%20All%20Products&utm_term=1101501255414&utm_content

- t=Shopping%20-%20Tout%20Produit#description
84. Mylan Dermatix Gel De Silicone Traitement Des Cicatrices Tube 60g | Newpharma [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.newpharma.fr/dermatix/679819/mylan-dermatix-gel-de-silicone-traitement-des-cicatrices-tube-60g.html>
 85. <https://promokit.eu>. CICA-CARE◊ - PLAQUE DE GEL DE SILICONE 6 X 12 CM (BOITE DE 30) [Internet]. plateforme export medical. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.plateformeexportmedical.com/pansements-adhesifs/6102-cica-care-plaque-de-gel-de-silicone-6-x-12-cm-boite-de-30.html>
 86. Molnlycke Health Care Mepiform Pansement Silicone 5x7,5cm 5 unités | Pas cher [Internet]. Santédiscount. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur:
https://www.santediscount.com/molnlycke-health-care-mepiform-pansement-silicone-5x7-5cm-5-unites.html?kk=a4c6294-18089f14f92-9639f&__store=fr&utm_source=leguide&utm_medium=price-comparison&utm_campaign=leguide
 87. www.shop-pharmacie.fr. Elastoplast Réducteur de Cicatrices 21 pansements 21 pc(s) - [shop-pharmacie.fr](http://www.shop-pharmacie.fr) [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur:
<https://www.shop-pharmacie.fr/hygiene-et-sante/F00012640/elastoplast-reducteur-de-cicatrices-21-pansements.htm>
 88. Dermatix : Tous les Produits Dermatix à Bas Prix | Newpharma [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur:
https://www.newpharma.fr/brands/dermatix/03512.html?msclkid=cf1950c09d51122470cf32b1bb72b04b&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=CHA%20-%20Brands%201%20FR%20FR&utm_term=Dermatix&utm_content=Dermatix

Nom - Prénoms : VERNHES Charlotte, Nelly, Sylvie

Titre de la thèse : Processus physiologique de la cicatrisation et circonstances d'apparition des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes.

Résumé de la thèse :

La peau est un organe complexe dont la description histologique et fonctionnelle est nécessaire pour appréhender correctement les processus physiologiques de la cicatrisation. L'explication des processus physiopathologiques responsables des cicatrices chéloïdes et hypertrophiques permettront de mettre en évidence les différents facteurs favorisant l'apparition de ce type de cicatrices. Ce travail regroupe les informations connues à ce jour sur les différentes méthodes visant à prévenir, atténuer ou traiter ce type de cicatrices. De plus, une proposition d'un protocole de prise en charge des cicatrices chéloïdes et hypertrophiques par le pharmacien d'officine a été réalisée pour optimiser la bonne prise en charge de ces patients.

MOTS CLÉS

CICATRISATION - CHÉLOÏDE - HYPERTROPHIQUE - PHYSIOLOGIE -
PHYSIOPATHOLOGIE - PRISE EN CHARGE

JURY

PRÉSIDENTE : Dr Céline COUTEAU, Maître de conférences en
Cosmétologie. UFR Pharmacie de Nantes

ASSESEURS :

Dr Catherine DAVID, Maître de conférences en Physiologie. UFR Pharmacie
de Nantes

Dr Anne HAIE, Pharmacien d'officine, Nantes

Adresse : 1 rue vésale 75005 PARIS