

## Schémas

[Les différents modes d'action des facteurs de croissance](#)

[Facteurs de croissance et bourgeonnement](#)

[Cellules fibroblastiques et cicatrisation](#)

[Les fonctions du macrophage activé](#)

[Les mécanismes de l'inflammation et les phases de la cicatrisation](#)

[Schéma comparatif de la cicatrisation en milieux sec et humide](#)

Elle débute immédiatement par une phase d'hémostase, pendant laquelle la vasoconstriction, l'agrégation plaquettaire, le dépôt de fibrine surviennent simultanément pour contrôler l'hémorragie locale. La matrice initiale de fibrine sert de voie d'accès aux cellules inflammatoires macrophages et polynucléaires, qui préparent l'étape suivante. A ce stade, certaines cytokines, ou facteurs de croissance, comme le Platelet Derived Growth Factor (PDGF), le Transforming Growth Factor bêta (TGF  $\beta$ ), l'Insulin Like Growth Factor (IGF), l'Epidermal Growth Factor (EGF) apparaissent. Ils sont sécrétés par les plaquettes puis par les macrophages et participent à la différenciation des fibroblastes.

**Initialement**, après l'apparition d'une plaie, une vasodilatation régionale survient, induite par des substances vasoactives. La perméabilité vasculaire augmente, ainsi que l'exsudation plasmatisque, entraînant une cascade de phénomènes inflammatoires associant un érythème, un œdème, une douleur locale et une augmentation de la température. Des dépôts de fibrine et des caillots couvrent rapidement le fond de la plaie, dans un but d'hémostase.

Plus tard, leucocytes et macrophages s'accumulent dans la plaie pour phagocyter les bactéries et les tissus dévitalisés qui la recouvrent.

La phase suivante, dite inflammatoire, débute entre la 12<sup>ème</sup> et la 24<sup>ème</sup> heure. La vasodilatation permet d'augmenter la perméabilité capillaire. Les neutrophiles apparaissent vers la 1<sup>ère</sup> heure de la cicatrisation. Ils infiltrent la plaie, attirés par un certain nombre de substances chimiotactiques ( thrombine, plasmine, etc..., qui agissent en modifiant la perméabilité vasculaire) provenant de l'agrégation plaquettaire et de l'activation du système du complément. Le neutrophile est le rempart de l'infection locale. Ces neutrophiles sont rapidement remplacés ou suivis par des macrophages et des lymphocytes.

Le macrophage fonctionne plus comme un régulateur de la phase inflammatoire tardive. D'autres facteurs locaux (interféron  $\alpha$ ,  $\beta$  ou gamma) vont permettre l'activation du macrophage. La fonction du macrophage est multiple, permettant aussi bien la détersion que la stimulation de la phase de réparation en sécrétant des facteurs de croissance nécessaires (interleukine 1, Tumor Necrosis Factor alpha- TNF  $\alpha$ ). Il stimule la prolifération des lymphocytes, des fibroblastes, des kératinocytes et des cellules endothéliales. Le TNF  $\alpha$  est un facteur angiogénique majeur. Il produit également le  $\beta$  FGF ( Fibroblast Growth Factor), l'EGF (Epidermal GF), le PDGF (Platelet Derived GF) et le TGF  $\beta$  (Transforming Growth Factor). Chacun de ces facteurs de croissance a un rôle défini mais ils sont pour beaucoup interchangeable. Le FGF possède un pouvoir

mitogène et stimule la prolifération fibroblastique. L'EGF a des effets sur la migration et la croissance des kératinocytes. Le PDGF est chémostatique pour les macrophages, il inhibe la prolifération du fibroblaste et des lymphocytes B et T.

La multiplication des vaisseaux, ou phase d'angiogénèse est capitale car elle sous tend l'activité cellulaire. Déclenchée par l'œdème qui accompagne l'inflammation, elle est dépendante des facteurs de croissance sécrétés très rapidement par les plaquettes . Les fibroblastes eux-mêmes auto-entretiennent la formation de cette néoangiogénèse. D'autres facteurs spécifiques exercent leur attraction chimiotactique pour ces cellules (fibronectine , protéoglycannes), et permettent leur migration ( métalloprotéinases, activateurs du plasminogène). Le basic Fibroblastic Growth Factor (b FGF) permet leur prolifération.

D'autres facteurs interviennent probablement dans ces réactions cellulaires. Sans formation de nouveaux vaisseaux, il ne peut y avoir d'apport d'oxygène et de nutriments indispensables. D'où la nécessité de la migration de cellules endothéliales vers la plaie.

**La phase de bourgeonnement** dure environ 3 semaines et , lors de la cicatrisation normale, l'épithélialisation se prépare également dès ce moment. Des fibroblastes se multiplient au sein de la plaie, ainsi que des cellules précurseurs des kératinocytes, à partir des berges de la plaie, des follicules pileux et des glandes sudoripares. Après 3 jours, les fibroblastes produisent du collagène, dont les fibres s'orientent selon les forces auxquelles elles sont soumises. Leur prolifération est régie par un certain nombre de facteurs. L'arrêt de cette prolifération se fait en règle générale lorsque le tissu de granulation a comblé la perte de substance et lorsque la prolifération fibroblastique est remontée au niveau des berges.

Le rôle du fibroblaste est important à connaître. Vers le 5ème jour, plus de la moitié des fibroblastes présents dans la plaie se transforment en myofibroblastes. Cette cellule se caractérise par la présence de myofibrilles contractiles au sein de son cytoplasme, qui aboutissent à la contraction de la plaie, ce qui va diminuer sa surface et accélérer sa fermeture.

Ces cellules vont avoir un rôle majeur dans la contraction de la plaie , phénomène majeur de fermeture spontanée des plaies cavitaires. Plus de 40% de myofibroblastes ( contenant une protéine contractile, l'alpha smooth muscle actine) sont présents dans le tissu de bourgeonnement . Lorsque la plaie est cicatrisée, ces cellules meurent sans que le signal déclenchant leur disparition soit parfaitement connu.

Cette cellule fibroblastique est la cellule clef de la phase proliférative. Le fibroblaste va sécréter du collagène type III, puis ultérieurement du collagène type I, de l'héparans sulfate, constituants fondamentaux de la matrice extracellulaire du derme, mais aussi de l'acide hyaluronique, du chondroïtine sulfate, de la fibronectine et une collagénase.

La phase proliférative qui débute s'accompagne d'une diminution des taux de PDGF et d'EGF. Le TGF bêta peut alors stimuler les sécrétions des fibroblastes (qui vont accumuler la substance fondamentale matricielle), leur multiplication et leur différenciation. Le TGF bêta va aussi stimuler l'apparition de cellules épithéliales et endothéliales.

Du 3ème au 15ème jour, on assiste à l'apparition de cellules synthétisant de la substance fondamentale, mais aussi à des facteurs de dégradation de cette même substance qui permettent son remodelage . Après le 30ème jour, et jusqu'au 60ème jour environ, la dégradation du collagène prédomine. Ces différents mécanismes cellulaires agissent en même temps dans des sens apparemment différents. L'influence de ces facteurs de croissance et de dégradation sur le bourgeonnement définit les capacités de remodelage d'une plaie. Ils sont importants à connaître (fig n°5), car ils expliquent les anomalies cicatricielles que l'on rencontre en pathologie humaine.

### **Mode de synthèse et d'action des FC**

Ce sont des agents mitogènes et chémotactiques. Ils sont dénommés de façon variable en fonction de leur action (colony stimulating factor), de leur origine cellulaire ( Platelet Derived Growth Factor) ou de leur cible (Fibroblast Growth Factor). Un facteur peut avoir plusieurs actions physiologiques. L'Epidermal Growth Factor présente des activités qui ne concernent pas seulement la croissance épidermique. Le Fibroblast Growth Factor présente des activités angiogéniques certainement plus importantes que son action sur le fibroblaste qui a été la première mise en évidence d'où son nom.

### **Synthèse des FC**

Les FC sont des protéines synthétisées dans la cellule, selon le modèle habituel de la synthèse protéique (les gènes du FC contenus dans l'ADN sont répliqués par l'ARN messager, qui, par l'intermédiaire du ribosome, produit une séquence d'acides aminés), puis modifiés.

Les FC de synthèse disponibles sur le marché sont pour la plupart issus des progrès du génie génétique.

### **Action**

La libération de ces FC hors de la cellule se fait le plus souvent par exocytose . En fait, une fois parvenu dans le milieu intercellulaire, le FC peut agir de différentes façons sur son effecteur . Soit il se fixe à un récepteur et active alors la cellule dont il est issu, soit il agit sur les récepteurs des cellules avoisinantes, soit il est transporté par voie sanguine jusqu'à une autre cellule.

Le FC peut également ne pas être libéré mais apparaître sur la membrane cellulaire. La cellule porteuse va s'accoler à une cellule dont le récepteur correspondant, apparaît. L'accrolement cellulaire permet le transfert d'information, les "faces apparentes" du FC et du récepteur s'interpénétrant comme la clef dans la serrure.

Le nombre de récepteurs apparents sur une cellule peut varier, selon la disponibilité des FC. Une accumulation en grande quantité des FC diminue la présence des récepteurs par saturation. En réaction, la cellule synthétise moins de membrane adaptée, porteuse du site de réception (régulation négative). Inversement, la synthèse membranaire est plus forte en cas de pénurie relative de FC(régulation positive).

### **Destruction**

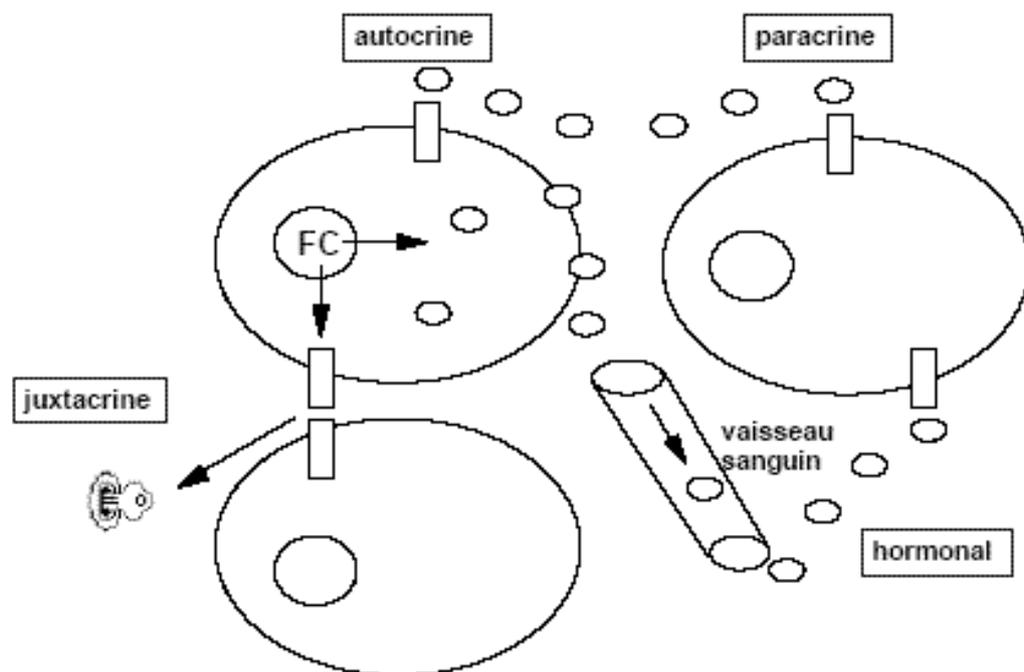
Dans les plaies chroniques, les taux des protéases (enzymes détruisant les FC) sont 150 fois supérieurs aux taux retrouvés dans les plaies aiguës. Ceci semble significatif d'un phénomène d'épuisement de la synthèse des FC dans les plaies chroniques, alors que la synthèse des protéases persiste au même niveau.

L'action des FC sur la cellule cible concerne essentiellement la synthèse de protéines. Le jeu combiné de la production de facteurs de croissance et de protéases se poursuit durant toute la phase suivante, même après épidermisation. La phase de remodelage ou de maturation, sera la dernière étape du processus de cicatrisation.

**L'épidermisation**, par prolifération et confluence des kératinocytes débute à la fois par multiplication par les berges et par migration au sein du tissu de bourgeonnement. Certains facteurs comme la régularité de la surface de la plaie sont déterminants dans la colonisation par contiguïté des kératinocytes.

**L'étape initiale, la phase de détersion**, doit en fait être la plus courte possible, car c'est une étape peu utile dans le processus de reconstruction. De plus, une surinfection peut apparaître au sein des débris nécrosés. Elle est souvent péjorative pour le déroulement du reste du processus de cicatrisation, en aggravant les lésions locales. Certains germes n'interfèrent cependant pas avec les processus de cicatrisation. Le *Pseudomonas* et certains germes banaux ne retardent pas le bourgeonnement, alors que la plupart des staphylocoques induisent une progression de la nécrose par atteinte des berges de la plaie. La suspicion d'une surinfection sur des aspects cliniques plus ou moins évocateurs, doit faire réaliser un prélèvement bactériologique afin d'analyser la virulence d'un agent pathogène. Le traitement local par l'antibiotique adapté est souhaitable. Un traitement par voie générale n'est justifié que lorsque des signes généraux existent, et qu'ils sont en rapport avec une possible bactériémie, c'est à dire le largage dans la circulation sanguine de germes au niveau de la plaie.

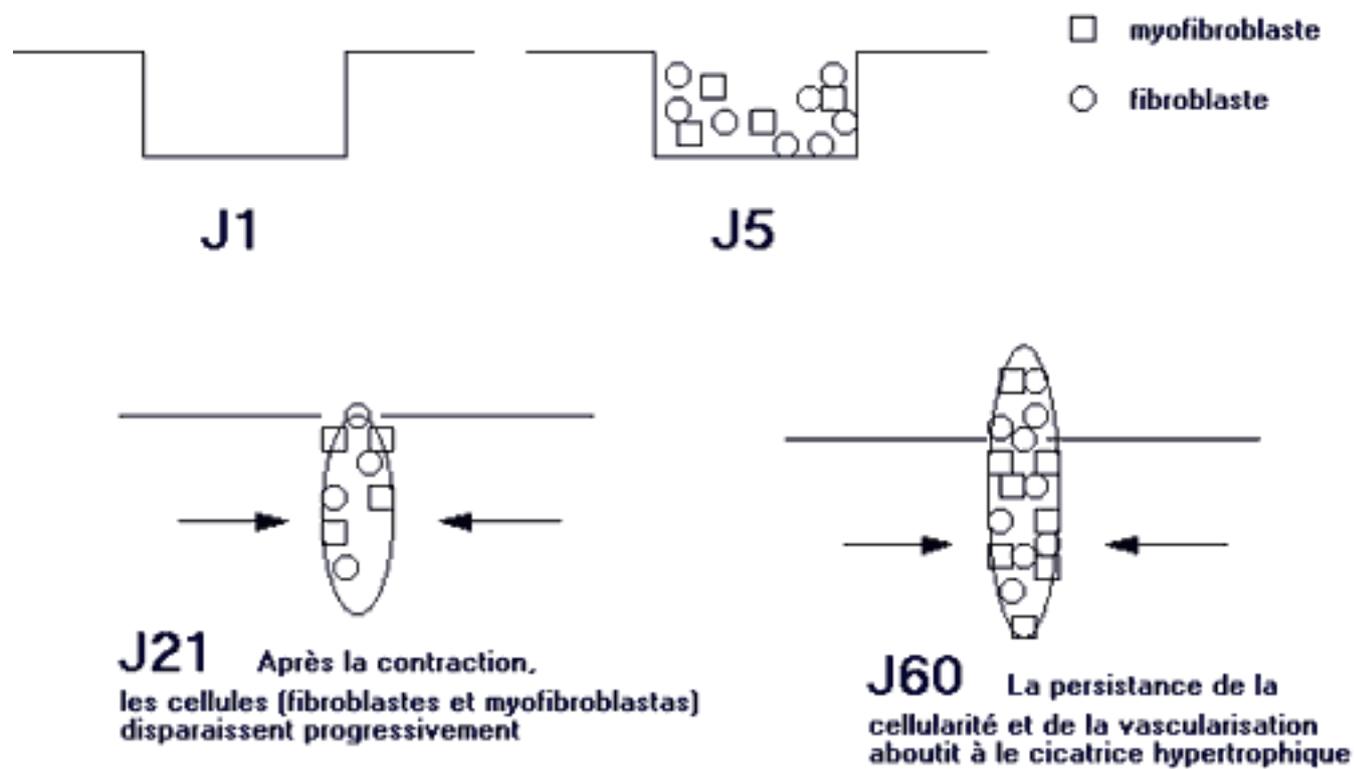
Tout doit donc être mis en œuvre pour que la détersion soit la plus courte possible, la plus complète et la moins traumatique pour le sujet.



**les différents modes d'action des facteurs de croissance**

**facteurs de croissance et bourgeonnement**  
**liste non exhaustive ( d'après Ortonne -31-)**

<b>FC</b>	<b>cellule cible</b>	<b>cellule d'origine</b>	<b>effet biologique</b>
EGF epidermal GF	Fibroblaste	Macrophage	angiogénèse
FGF fibroblastic GF	Cell endoth Fibroblaste Kératinoc.	Monocyte Macrophage Cell endoth	angiogénèse
PDGF platelet derived GF	Fibroblaste Cell musc lis	Plaquette Monocyte Macrophage	Chimiotaxie , prolifération fibroblastique et des cellules musculaires lisses et mésenchymateuses
TGF $\beta$ transforming GF	Fibroblaste Monocyte Lymphocyte	Plaquette	Formation de la matrice extracellulaire
Inter leukine I	Monocyte Fibroblaste	Lymphocyte Macrophage	Chimiotactisme des cellules (Poly Neutro, Mono et Lympho) Stimulation des synthèses collagéniques
Tumor Necrosing Fact alpha	Poly. Neutro	Monocyte	Prolifération fibroblastique
IGF insulin GF	Fibroblaste	Fibroblaste	Prolifération fibroblastique

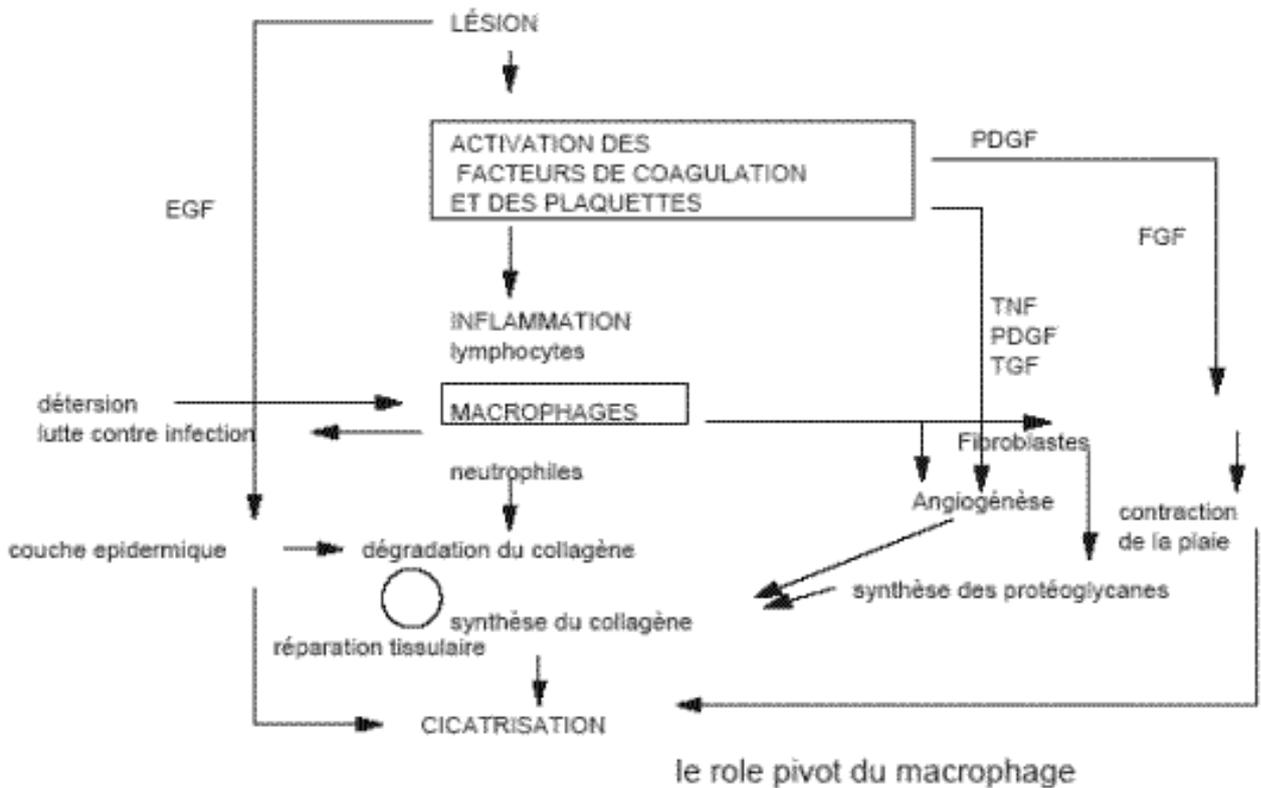


cellules fibroblastiques et cicatrisation

# les fonctions du macrophage activé

activité lysosomale, production du complément  
 production d'interféron gamma  
 sécrétion de thromboplastine  
 synthèse de prostaglandines  
 libération de protéases  
 phagocytose  
 production de facteurs angiogéniques  
 stimulation de la prolifération de fibroblastes

production de :  
 Interleukine 1  
 Transforming Growth Factor alpha et bêta  
 Tumor Necrosis Factor alpha  
 Fibroblast Growth Factor  
 Platelet Derived Growth Factor



## LES MECANISMES DE L'INFLAMMATION

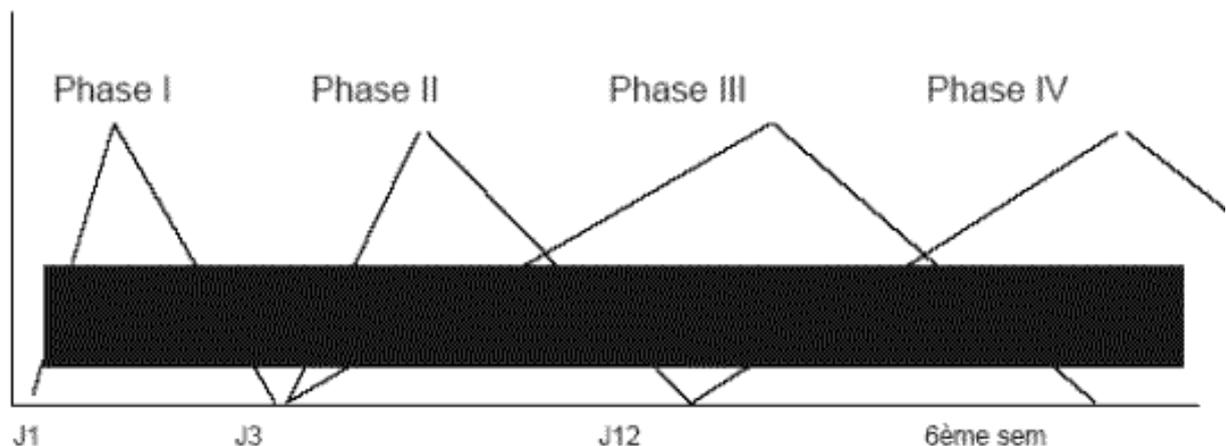
HEMORRAGIE  
FORMATION DU COMPLEMENT  
ATTACHE DES PLAQUETTES A LA MATRICE EXPOSEE  
( via les intégrines bêta 1 et bêta 3)  
AGGREGATION ET DÉGRANULATION DES PLAQUETTES  
LIBERATION DE TGF BÉTA, DE PDGF, FGF  
COAGULATION- HEMOSTASE



DÉTERSION. RESISTANCE A L'INFECTION  
(via les neutrophiles)  
RECRUTEMENT CELLULAIRE  
(durant la phase catabolique)

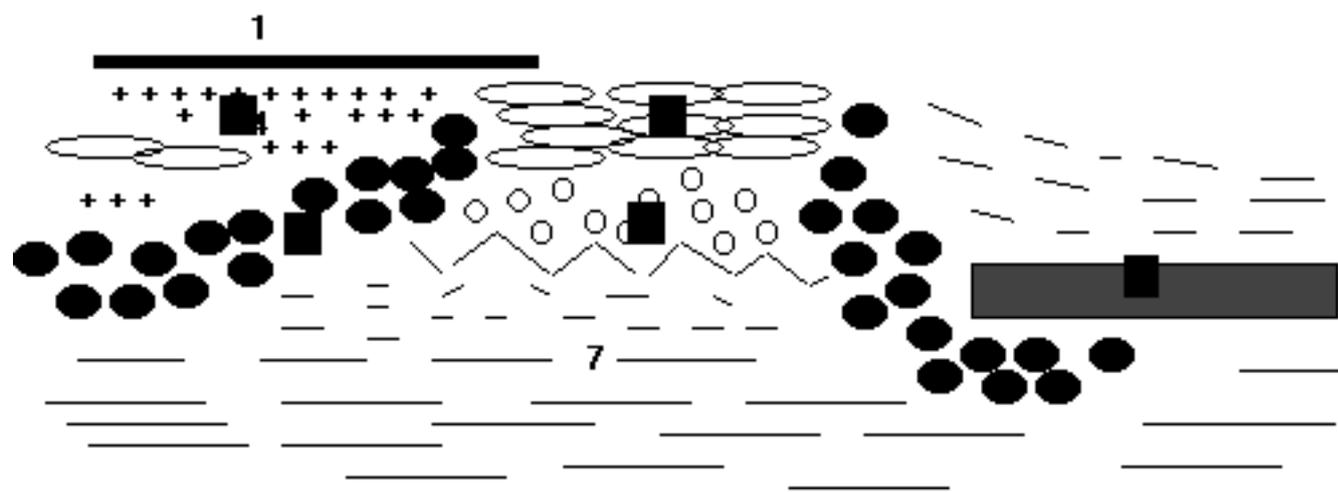


LIBERATION DES FACTEURS DE CROISSANCE  
ET DES CYTOKINES PAR ACTIVATION  
DU VEGF, GEGF, DGG, TGF alpha  
QUI STIMULENT L'ANGIOGENESE



Les phases de la cicatrisation

## SCHEMA COMPARATIF DE LA CICATRISATION EN MILIEUX SEC ET HUMIDE



- 1: pansement occlusif - 2: escarre noire sèche surmonté d'un exsudat  
3: kératinocytes - 4: ambiance humide favorable à la migration cellulaire  
5: migration rapide des kératinocytes - 6: épiderme - 7: derme