

I Cicatrisation

Influence de l'équilibre hormonal sur la cicatrisation chez les femmes

RÉSUMÉ : La trophicité cutanée et le processus de cicatrisation sont sous influence hormonale. Les hormones sexuelles et surtout le rapport œstrogène/testostérone, IGF1, le cortisol, la vitamine D sont à évaluer en première intention si un trouble de trophicité cutanée ou un retard de cicatrisation sont à craindre.

Insulinémie, s-DHEA, TSH/TRH seront évalués dans les cas plus complexes.

L'adjonction de ces hormones aide au processus de cicatrisation et peut être proposée si besoin.



G. BERSAND
Médecin Anti-Âge, NICE.

L'abord hormonologique en médecine anti-âge se fait par le biais de l'équilibre physiologique et non pas sous l'angle de la pathologie ; mais l'étude des pathologies nous permet de mieux comprendre la physiologie et de mieux appréhender les équilibres nécessaires à une bonne qualité de peau.

Le chirurgien plasticien a le souci de la qualité de cicatrisation et donc de la qualité du derme pour produire et activer les facteurs physiologiques de cicatrisation.

Les principales hormones qui influencent la qualité de la peau sont :

- les hormones sexuelles : œstrogènes, progestérone, testostérone ;
- les pro-hormones : DHEA ;
- les hormones thyroïdiennes ;
- l'hormone de croissance ;
- l'insuline ;
- la cortisone ;
- la vitamine D.

L'influence des estrogènes sur la qualité de la peau est connue surtout par défaut lorsqu'on constate les effets de la ménopause sur la qualité de la peau. Il existe une corrélation positive entre le niveau circulant d'estrogènes et l'amélioration de l'hydratation cutanée, de la coloration de la peau et de la qualité de cicatrisation [1-3].

Le rôle de la progestérone sur la peau est principalement étudié dans les lésions d'acné et d'hypersensibilité : la 17-hydroxyprogestérone pouvant se convertir directement en dihydrotestostérone [4] son rôle dans l'acné se précise, de même que l'irruption de pathologies inflammatoires de la peau (urticaires, eczéma, angio-œdèmes) surviennent préférentiellement lors des pics de progestine [5, 15].

L'action anabolisante de la testostérone sur la peau s'exerce également par la conversion de la testostérone en DHT par l'intermédiaire de la 5 alpha réductase de type 2 [6] avec une action privilégiée sur le follicule pilo-sébacé et l'adipocyte. La testostérone accroît également l'apoptose des kératinocytes [7] et participe ainsi à l'homéostasie de la peau, ainsi qu'à sa résistance au stress oxydatif et donc à la prévention du vieillissement cutané.

La DHEA améliore l'hydratation cutanée, la production de sébum et la production de collagène [8, 9].

Les hormones thyroïdiennes interviennent dans la prolifération épidermique, le processus de cicatrisation, l'activation des cellules souches et le développement tumoral [10].

L'hormone de croissance (GH) agit sur la prolifération des fibroblastes et sur la migration des kératinocytes par l'intermédiaire de la formation de IGF-1 [11], ce qui justifie, pour certains auteurs, l'utilisation topique d'hormone de croissance sur les cicatrices [12, 13].

L'action anabolisante de l'insuline sur la prolifération des kératinocytes cutanés se fait également par l'intermédiaire des récepteurs à l'IGF-1 [14].

La cortisone, hormone catabolisante, entraîne une atrophie cutanée par altération du métabolisme du collagène [16]. L'activation de cortisone inactive en cortisol actif se fait par la 11b-HydroxySteroiDeshydrogénase (11b-HSD) au niveau cutané. Un inhibiteur de la 11b-HSD a montré chez la souris une activation des fibroblastes et semble une voie intéressante pour contrer les effets de la cortisone sur la peau [17].

Enfin la vitamine D, malgré son nom, se comporte comme une hormone : synthèse organique par la peau et action à distance sur les autres organes. Le derme n'est pas seulement le lieu de synthèse

de la vitamine D mais également un organe cible du calcitriol qui agit sur la prolifération, la différenciation et l'immuno-modulation [18] : les récepteurs à la vitamine D (VDR) activant la prolifération et la différenciation des kératinocytes [19].

Rappel du processus de cicatrisation

Le processus de cicatrisation comporte 2 étapes :

- La réparation cutanée qui elle-même comporte 2 phases :
 - phase vasculaire, immédiate après la création de la plaie, génératrice de l'hémostasie (**fig. 1**) ;
 - phase inflammatoire qui débute 4 jours après le début de la plaie, importante pour la détersion de la plaie ;
- La régénération tissulaire (**fig. 2**).

Ces 2 étapes intéressent 3 plans :

- le derme ;
- l'épiderme ;
- la jonction dermo-épidermique.

La phase vasculaire est donc la phase initiale servant à stopper l'hémorragie par l'activation de "clous" plaquettaires faisant intervenir 2 protéines de coagulation : le facteur Willebrand permettant l'adhésion des plaquettes à l'endothélium, et le fibrinogène permettant l'adhésion des plaquettes entre elles. Les clous plaquettaires sont des amas de plaquettes mortes et fusionnées ; l'action de ces "clous" étant stabilisée par les facteurs de coagulation et finalisée par la transformation de fibrinogène en fibrine sous l'action de la thrombine.

La phase inflammatoire fait intervenir surtout les macrophages attirés par des chimiokines (LTB4, LCP, MIP...), des facteurs de croissance (PDGF, PGF-β), des dérivés bactériens et des protéines diverses. Ces macrophages vont libérer des cytokines stimulant la migration et la prolifération d'autres fibroblastes, entraînant la synthèse d'une matrice extracellulaire : la fibroplasie, ainsi qu'une néo-angiogénèse.

La phase de régénération cellulaire est basée sur le recrutement de cellules

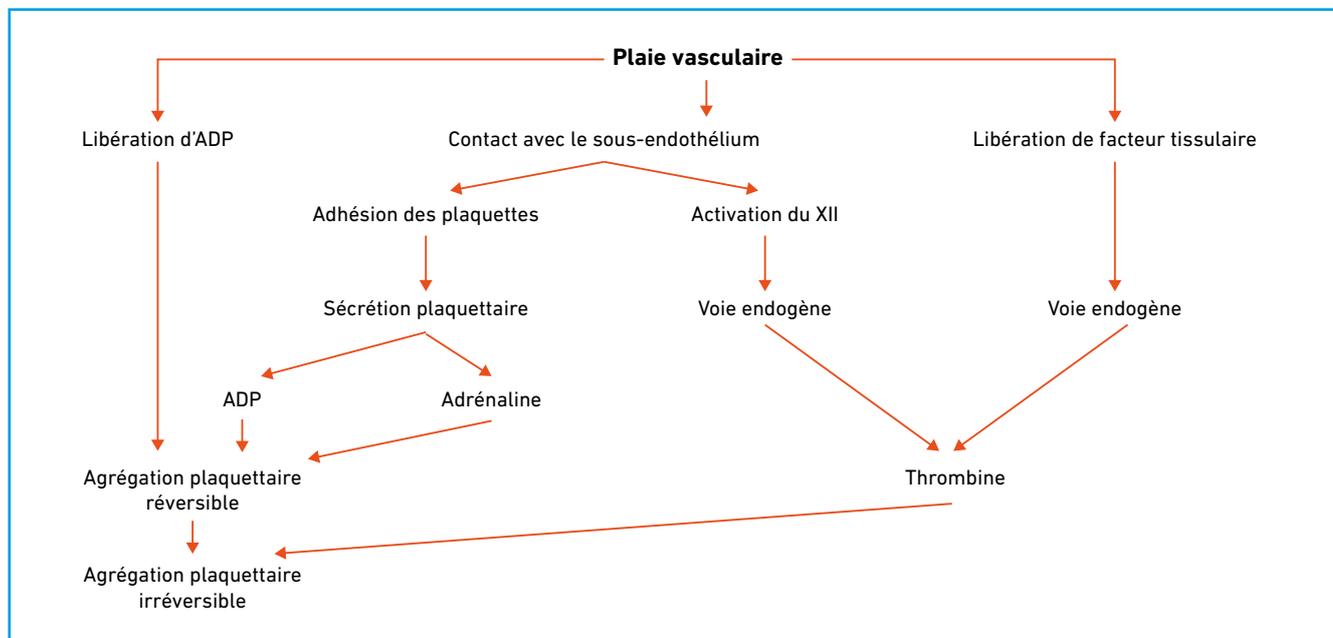


Fig. 1 : Schéma de l'hémostasie primaire (d'après "Physiologie de l'hémostasie primaire" par F. Baledent, Biologiste, hôpital St-Denis).

Cicatrisation

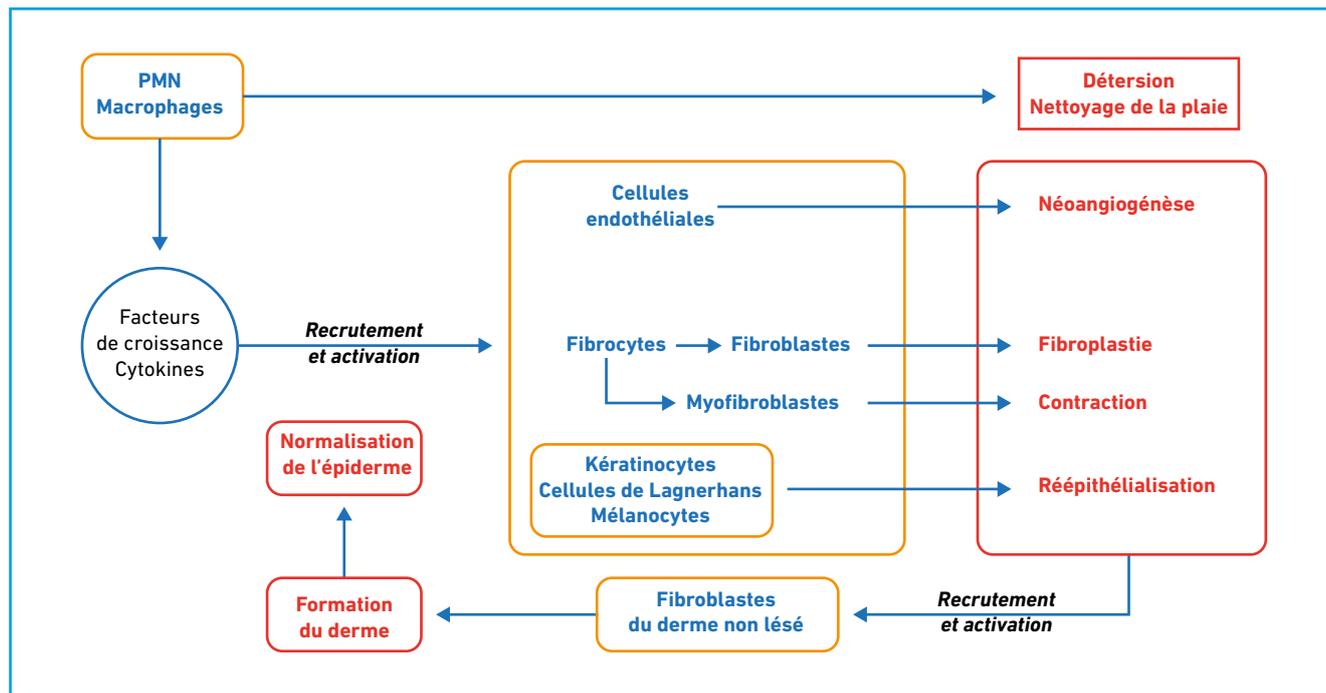


Fig. 2 : Étapes de la cicatrisation cutanée (d'après "Construire la peau" M. Demarchez).

fibroblastiques à partir de cellules mésenchymateuses non différenciées. Ces cellules mésenchymateuses se transforment en fibrocytes (définis par Abe *et al.*, 2001, comme une population de cellules leucocytaires issues de la moelle osseuse et présentant des caractéristiques fibroblastiques), puis en fibroblastes. Le principal acteur de la migration des fibroblastes est le PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*), mais interviennent également l'IL1, le TGF- β , le TGF α , l'EGF et le FGF. Les fibroblastes commencent à produire les produits de la matrice extra-fibrillaire : glucoaminoglycane, protéoglycane, fibronectine, 4 à 5 jours après le début de la plaie, puis les éléments de la matrice extra cellulaire que sont les collagène I et III. Au fur et à mesure que la matrice extracellulaire s'accroît, le nombre de fibroblastes diminue. L'équilibre entre néocollagénose et collagénolyse va s'établir en 3 semaines environ pour aboutir à un tissu mature fibreux. Ensuite débutera la reconstruction d'un néoderme, 3 à 6 semaines après le début de la plaie, qui s'étalera sur plusieurs mois.

La qualité de cicatrisation dépendra donc principalement :

- de facteurs de coagulation (facteur Willebrand, fibrinogène principalement) ;
- de la capacité de l'organisme à mobiliser des macrophages à partir des monocytes circulants, et donc de la formule sanguine initiale ;
- du nombre et de l'activation des fibroblastes par les dérivés plaquettaires et les différentes cytokines circulantes. Cette activation fibroblastique justifie le recours au traitement par PRP (plasma riche en plaquettes) dans le traitement des cicatrices.

Les hormones qui influent sur le processus de cicatrisation

Les œstrogènes :

- augmentent la thrombine lors de la contraception orale et induisent une hypercoagulabilité variable suivant des processus génétiques et non génétiques inconnus [20] ;
- la progestérone administrée par voie transdermique n'a pas d'effet démontré

sur les facteurs d'hémostase ou d'inflammation (facteur VII, facteur Willebrand, facteur V, fibrinogène, anti thrombine III, CRP, IL6, MMP-9, TNF α) [21].

Le déficit en œstrogène induit des retards de cicatrisation en retardant le processus d'inflammation et de re-granulation [22].

Le rapport œstrogène/testostérone est décrit en dermatologie comme un facteur important de régulation de la cicatrisation. Alors que les œstrogènes favorisent la cicatrisation, la testostérone et surtout la 5 α DHT auraient un effet délétère [23, 24].

Ce qui fait suggérer à certains auteurs de proposer un anti-5 α -réductase pour améliorer la cicatrisation des plaies chez les sujets âgés [25].

La DHEA accélère le processus de cicatrisation par l'intermédiaire des récepteurs aux œstrogènes [26]. Les patients sous anti-aromatase, inhibant la métabolisation de la DHEA en œstrogène, ont un risque accru de retard de cicatrisation [27, 32]. Dans l'étude DHEAge du

POINTS FORTS

- La biologie simple permet d'anticiper un retard de cicatrisation.
- Le déficit en œstrogènes, un rapport œstrogène/testostérone faible, une IGF1 élevée, un taux de vitamine D bas, un niveau de DHEA faible sont autant de facteurs hormonaux qui peuvent retarder une cicatrisation et être corrigés pour améliorer le processus.

Pr Baulieu, la DHEA a montré une amélioration de l'épaisseur et de l'hydratation cutanée [8].

En ce qui concerne les hormones thyroïdiennes, les études chez l'homme manquent cruellement alors que l'application topique de T3 ou T4 a montré des effets positifs sur la cicatrisation chez les rats, les souris ou les hamsters [28]. La seule étude référence à ma connaissance date de 1984. Dans cette dernière, Ladenson *et al.* n'ont pas montré de retard de cicatrisation particulier en cas d'hypothyroïdie [29].

Dans une étude de 2014 parue dans *J Surg Res*, il a été montré que la TRH (*Thyroid Releasing Hormone*) accélère le processus de cicatrisation en améliorant le processus de granulation, la ré-épithélisation et la formation de néo-tissu par activation de la migration et de la prolifération de fibroblastes [30].

L'application topique de cultures cellulaires enrichies en thyroxine, insuline et hormone de croissance a montré son efficacité sans effet secondaire sur l'accélération des processus de cicatrisation [31].

L'hormone de croissance (GH), mais surtout la GHRH (*Growth Hormone Releasing Hormone*) améliorent le processus de cicatrisation par activation des fibroblastes et amélioration de la ré-épithélisation [13]. Si la prescription d'hormone de croissance est strictement encadrée en France, la régulation de la GH peut se faire de façon naturelle

et explique l'intérêt de l'arginine [33] [34, 35] ou de stimulants naturels de la L-Dopa [41] dans la recherche de produits de cicatrisation. L'arginine, ou son précurseur α -cétoglutarate d'ornithine [36], active également la proline composant essentiel du collagène cutané.

L'angiogenèse des plaies est améliorée par l'insuline appliquée sur la plaie, même chez les sujets non diabétiques [37, 38]. Dans l'étude publiée en mai 2018 dans *Plast Surg*, l'application locale d'Insuline n'aurait pas d'incidence sur la fibrose [37]. L'insulinothérapie pourrait améliorer le processus de cicatrisation d'après une méta-analyse publiée en 2017 [39].

La cortisone entraîne des retards de cicatrisation en freinant la phase inflammatoire [40].

La vitamine D accélère le processus de cicatrisation par l'activation des cellules souches du follicule épidermique et du follicule pileux [42]: calcium et b-catenin (facteur de transcription cellulaire permettant le renouvellement des cellules souches et la prolifération cellulaire) sont nécessaire à ce processus.

■ Conclusion

Plusieurs hormones influencent la prothicité cutanée et le processus de cicatrisation.

Il semble dès lors pertinent pour le chirurgien, en cas de trouble trophique cutané ou de crainte de retard de

cicatrisation, de pratiquer un bilan hormonal comprenant :

- NFS (% Monocytes);
- les hormones sexuelles : œstrogènes, progestérone, testostérone;
- la s-DHEA;
- IGF1;
- cortisolémie;
- vit D (25 OH D2 + D3);
- +/- TSH us.

Le déficit œstrogénique et surtout le déséquilibre œstrogénique vis-à-vis de la progestérone et/ou de la testostérone devra être compensé pour éviter les troubles trophiques par déficit en collagène principalement.

De même, un déficit relatif en DHEA (normes anti-âge = valeur cible de 9,7 ng/mL chez la femme ménopausée) devra être recherché et compensé si l'administration d'hormones sexuelles est difficile.

Un IGF1 élevé étant souvent le marqueur d'un déficit relatif en hormones de croissance, un dosage peut s'avérer d'autant plus utile qu'une supplémentation simple par arginine ou ornithine (ou un cocktail d'acides aminés essentiels ou semi essentiels contenant arginine et ornithine) permettra d'accélérer naturellement la cicatrisation.

La vitamine D est un dosage simple de routine qui ne sera pas oublié; une dose charge peut être proposée sans crainte pour accélérer le processus de cicatrisation à partir des cellules souches dermiques.

Une cortisolémie élevée sera recherchée *a priori* pour éviter les retards de cicatrisation.

La fonction thyroïdienne sera évaluée, plus par la TRH que par la TSH, en cas de retard de cicatrisation inexpliqué.

BIBLIOGRAPHIE

1. BRINCAT MP, BARON YM, GALEA R. Estrogens and the skin. *Climacteric*, 2005;8:110-123.

Cicatrisation

2. LEPHART ED. A review of the role of estrogen in dermal aging and facial attractiveness in women. *J Cosmet Dermatol*, 2018.
3. CALLEJA-AGIUS J, BRINCAT M. The effect of menopause on the skin and other connective tissues. *Gynecological Endocrinology*, 2012;28:273-277.
4. JU Q, TAO T, HU T *et al.* Sex hormones and acne. *Clin Dermatol*, 2017;35:130-137.
5. LI RC, BUCHHEIT KM, BERNSTEIN JA. Progesterone Hypersensitivity. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2018;18:1.
6. BLAUER M, VAALASTI A, PAULI SL *et al.* Location of androgen receptor in human skin. *J Invest Dermatol*, 1991;97:264-268.
7. KO E, CHOI H, KIM B *et al.* Testosterone stimulates Duox1 activity through GPRC6A in skin keratinocytes. *J Biol Chem*, 2014;289:28835-28845.
8. BAULIEU EE *et al.* Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *PNAS*, 2000;97:4279-4284
9. DANIELL HW. Potential prevention by oral DHEA of superficial tears in elderly atrophic skin. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017;171:155-156.
10. RUIZ-LLORENTE L, CONTRERAS-JURADO C, MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ M *et al.* The thyroid hormone receptors regulate the expression of microRNAs with key roles in skin homeostasis. *Thyroid*, 2018.
11. GRANATA R. Peripheral activities of growth hormone-releasing hormone. *J Endocrinol Invest*, 2016;39:721.
12. DIOUFA N, SCHALLY AV, CHATZISTAMOU I. Acceleration of wound healing by growth hormone-releasing hormone and its agonists. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010;107:18611-18615.
13. SANG WOO LEE, SUK HWA KIM, JI YOUNG KIM *et al.* The effect of growth hormone on fibroblast proliferation and keratinocyte migration. *JPRAS*, 2010;63:364-369.
14. GEFFNER ME, GOLDE DW. Selective insulin action on skin, ovary, and heart in insulin-resistant states. *Diabetes Care*, 1988;11:500-505.
15. RAGHUNATH RS, VENABLES ZC, MILLINGTON GW. The menstrual cycle and the skin. *Clin Exp Dermatol*, 2015;40:111-115.
16. FARDET L, FLAHAULT A, KETTANEH A *et al.* Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *Br J Dermatol*, 2007;157:142-148.
17. TERAQ M, TANI M, ITOI S *et al.* 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 specific inhibitor increased dermal collagen content and promotes fibroblast proliferation. *PLoS One*, 2014;9.
18. LIBON F, CAVALIER E, NIKKELS AF. Vitamin D and the skin. *Rev Med Liege*, 2013;68:458-64.
19. BIKLE DD, TEICHERT A, ARNOLD LA *et al.* Differential regulation of epidermal function by VDR coactivators. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010;121.
20. ZIA A, CALLAGHAN MU, CALLAGHAN JH *et al.* Hypercoagulability in adolescent girls on oral contraceptives-global coagulation profile and estrogen receptor polymorphisms. *Am J Hematol*. 2015;90:725-731.
21. STEPHENSON K, NEUENSCHWANDER PF, KURDOWSKA AK *et al.* Transdermal progesterone: effects on menopausal symptoms and on thrombotic, anticoagulant, and inflammatory factors in postmenopausal women. *Int J Pharm Compd*, 2008;12:295-304.
22. WILKINSON HN, HARDMAN MJ. The role of estrogen in cutaneous ageing and repair. *Maturitas*, 2017;103:60-64.
23. GILLIVER SC, ASHWORTH JJ, ASHCROFT GS. The hormonal regulation of cutaneous wound healing. *Clin Dermatol*, 2007;25:56-62.
24. GILLIVER SC, ASHCROFT GS. Sex steroids and cutaneous wound healing: the contrasting influences of estrogens and androgens. *Climacteric*, 2007;10:276-288.
25. GILLIVER SC, ASHWORTH JJ, MILLS SJ *et al.* Androgens modulate the inflammatory response during acute wound healing. *J Cell Sci*, 2006.
26. MILLS SJ, ASHWORTH JJ, GILLIVER SC *et al.* The sex steroid precursor DHEA accelerates cutaneous wound healing via the estrogen receptors. *J Invest Dermatol*, 2005;125:1053-1062.
27. HOWGATE DJ, GAMIE Z, PANTELADIS P *et al.* The potential adverse effects of aromatase inhibitors on wound healing: in vitro and in vivo evidence. *Expert Opin Drug Saf*, 2009;8:523-535.
28. JOSHUA D. Safer. Thyroid Hormone and Wound healing. *Journal of Thyroid research*, 2013, Art ID 124538.
29. LADENSON PW, LEVIN AA, RIDGWAY EC *et al.* Complications of surgery in hypothyroid patients. *Am J Med*, 1984;77:261-266.
30. NIE C, YANG D, LIU N *et al.* Thyrotropin-releasing hormone and its analogs accelerate wound healing. *J Surg Res*, 2014;189:359-365.
31. LINDENBAUM ES, HAR SHAI Y, ULLMANN Y *et al.* Stimulated healing of recalcitrant wounds by topical application of enriched cell culture medium: a clinical report. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2001;108:104-113.
32. POMARI E, DALLA VALLE L, PERTILE P *et al.* Intracrine sex steroid synthesis and signaling in human epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts. *FASEB J*, 2015;29:508-524.
33. KIRK SJ *et al.* Arginine stimulates wound healing and immune function in elderly human beings. *Surgery*, 1993;114:155-160.
34. BARDUL A *et al.* Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune responses in humans. *Surgery*, 1990;108:331-337.
35. REESI F, MINAIYAN M, TAHERI A. A novel lignin-based nanofibrous dressing containing arginine for wound-healing applications. *Drug Deliv Transl Res*, 2018;8:111-122.
36. SHI HP, FISHEL RS, EFRON DT *et al.* Effect of supplemental ornithine on wound healing. *J Surg Res*, 2002;106:299-302.
37. MARTÍNEZ-JIMÉNEZ MA, VALADEZ-CASTILLO FJ, AGUILAR-GARCÍA J *et al.* Effects of Local Use of Insulin on Wound Healing in Non-diabetic Patients. *Plast Surg*, 2018;26:75-79.
38. HRYNYK M, NEUFELD RJ. Insulin and wound healing. *Burns*, 2014;40:1433-1446.
39. ORYAN A, ALEMZADEH E. Effects of insulin on wound healing: A review of animal and human evidences. *Life Sci*, 2017;174:59-67.
40. EHRLICH HP, HUNT TK. Effects of cortisone and vitamin A on wound healing. *Ann Surg*, 1968;167:324-328.
41. ZHANG Y, WANG XX, ZHANG ZF *et al.* Pea aphid *Acyrtosiphon pisum* sequesters plant-derived secondary metabolite L-DOPA for wound healing and UVA resistance. *Sci Rep*, 2016;6:23618.
42. ODA Y, TU CL, MENENDEZ A *et al.* Vitamin D and calcium regulation of epidermal wound healing. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016;164:379-385.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.