Influence des médicaments sur la cicatrisation des plaies

Marion Jordan

Pharmacienne spécialiste en pharmacie hospitalière FPH

Hôpital du Valais

ISSN 1864-1121 74528

11. Jahrgang 3 2017

Hôpital du Valais
Spital Wallis

Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

WUND MANAGEMENT

Schwerpunktthema: Medikamente und Wundheilung

Übersicht

Bedeutung von Medikamenten
für die Wundheilung

Der Dekubitus – Eine differenzierte Betrachtung
von Dekubitusdiagnose und -klassifikation

Patientenrelevanter Nutzen von
Wundauflagen bei Menschen mit
Diabetischem Fußsyndrom
– Ergebnisse eines Rapid Evidence Assessment

Agenda

- **Physiologie / pathophysiologie de la cicatrisation**
- **Polymédication**
- **Impact des médicaments sur la cicatrisation**
- **Tabagisme et thérapie de substitution de la nicotine**
  - **Third-Hand-Smoke**
- **Take Home Messages**

Agenda

- **Physiologie / pathophysiologie de la cicatrisation**
- Polymédication
- Impact des médicaments sur la cicatrisation
- Tabagisme et thérapie de substitution de la nicotine
  - Third-Hand-Smoke
- Take Home Messages

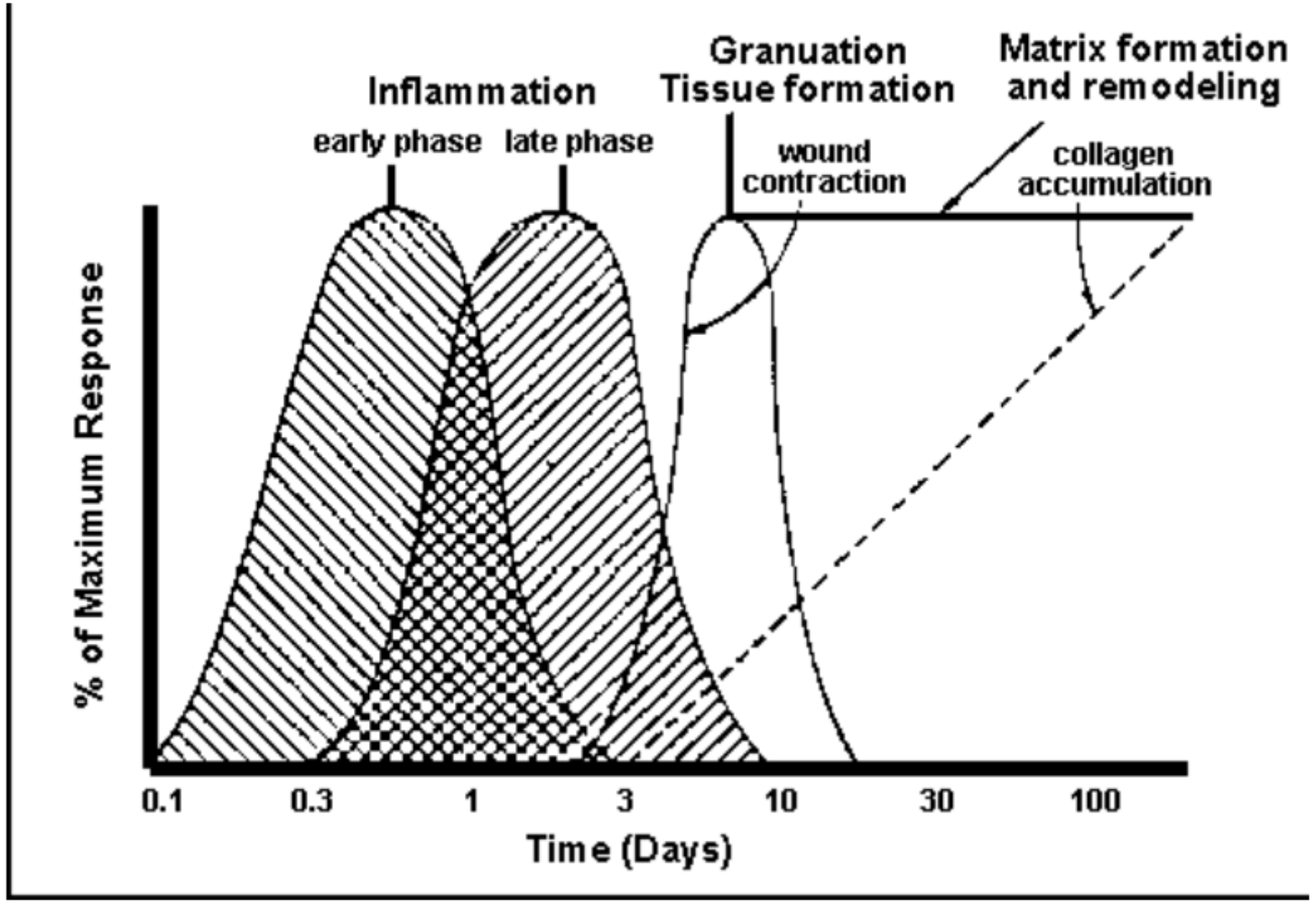
Physiologie / pathophysiologie de la cicatrisation

- **4 phases:**
  - Coagulation / hémostase
  - Inflammation
  - Prolifération
  - Epithélisation (contraction / remodelage / maturation)

- Physiologiquement, ces 4 phases du processus de la cicatrisation se déroulent de manière coordonnée et séquentielle.

- **En cas de plaies/ulcères chroniques non cicatrisants**, la plaie ne traverse pas ces stades de cicatrisation dans l'ordre ou dans le temps.

Physiologie / pathophysiologie de la cicatrisation



- **Impact des médicaments sur la cicatrisation**

  - La cicatrisation peut être dérangée au niveau de **chacune** de ces phases et même au niveau de **plusieurs** phases.

  - La manière et l'ampleur de l'interaction dépendent du **mécanisme d'action** du principe actif mis en cause.

  - Les **interactions** médicamenteuses peuvent augmenter la toxicité d'un principe actif connu pour son impact sur la cicatrisation.

  - Plus le nombre de médicaments est grand, plus il y a de risques de problèmes, autant en raison de leur nombre que des interactions résultantes.

Agenda

- Physiologie / pathophysiologie de la cicatrisation
- **Polymédication**
- Impact des médicaments sur la cicatrisation
- Tabagisme et thérapie de substitution de la nicotine
  - Third-Hand-Smoke
- Take Home Messages

Polymédication

- **Prise de plusieurs médicaments, sans consensus quant au nombre:**
  - Souvent considérée dès ≥ 5 différents principes actifs.

- **En augmentation** (Gao et al.; 2018, étude anglaise) **:**
  - Nombre de patients (>65 ans) prenant **> 5 médicaments** / jour a passé de 12% à 49% en 20 ans
  - Entre 1991 et 2008 le **nombre *médian* de médicaments** par sujet a passé de 2 à 4 (max 8 à 23)

- **Petite enquête en Valais dans un service de gériatrie en septembre 2022 (19 patients; âge moyen: 84.1 ans):**
  - Nombre moyen de principe actif par personne : 11.5
  - Nombre médian de principe actif par personne: 11.8
  - Nombre maximal de principes actifs prescrits d'office: 17
  - Nombre minimal de principes actifs prescrits d'office: 7

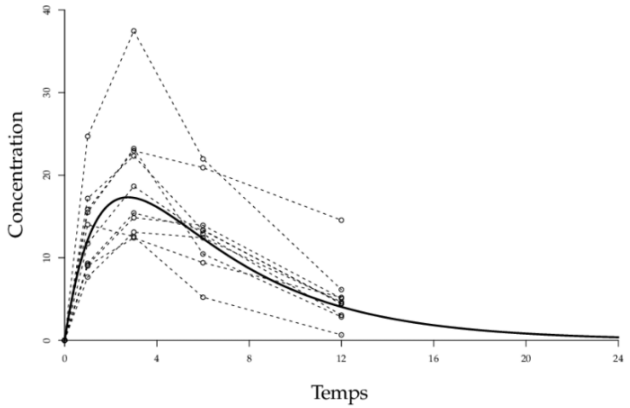
Gao L, Maidment I, Matthews FE, Robinson L, Brayne C; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Medication usage change in older people (65+) in England over 20 years: findings from CFAS I and CFAS II. Age Ageing. 2018 Mar 1;47(2):220-225. doi: 10.1093/ageing/afx158. PMID: 29036509; PMCID: PMC6037294.

Polymédication -> Risques

Polymédication -> Risques

- **Augmente le risque des interactions médicamenteuses:**

  - **Au niveau du métabolisme (cytochromes hépatiques)**
    - Accumulation du principe actif
      -> toxicité augmente
    - Diminution du taux du principe actif
      -> effet thérapeutique diminue



- **Augmente le risque d'effets indésirables médicamenteux / toxicité**

Agenda

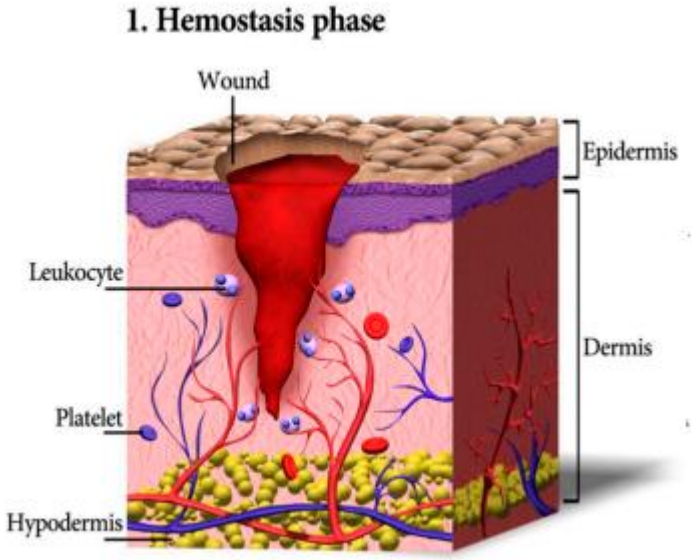
- Physiologie / pathophysiologie de la cicatrisation
- Polymédication
- **Impact des médicaments sur la cicatrisation**
- Tabagisme et thérapie de substitution de la nicotine
  - Third-Hand-Smoke
- Take Home Messages

Impact des médicaments sur la cicatrisation

Saignement / hémostase

- **Implication de:**
  - Thrombocytes
  - Cascade de coagulation
  - Vasoconstriction
  - Libération de facteurs de croissance

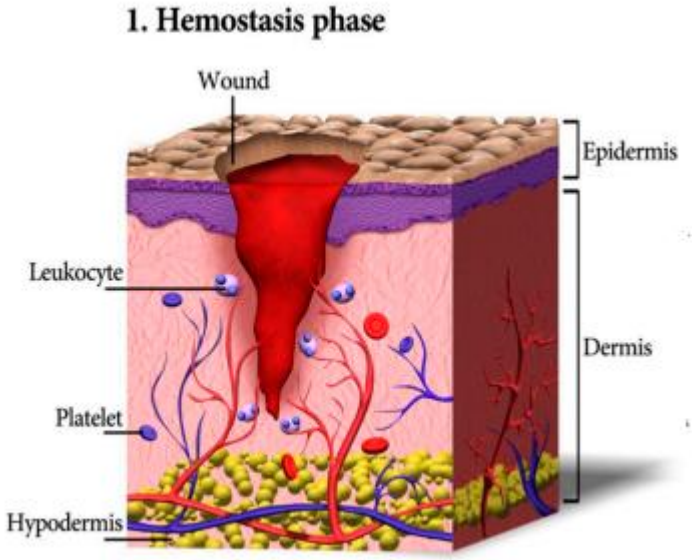
- **Médicaments qui interagissent dans cette phase:**
  - Anticoagulants
  - Médicaments antiplaquettaires
  - AINS



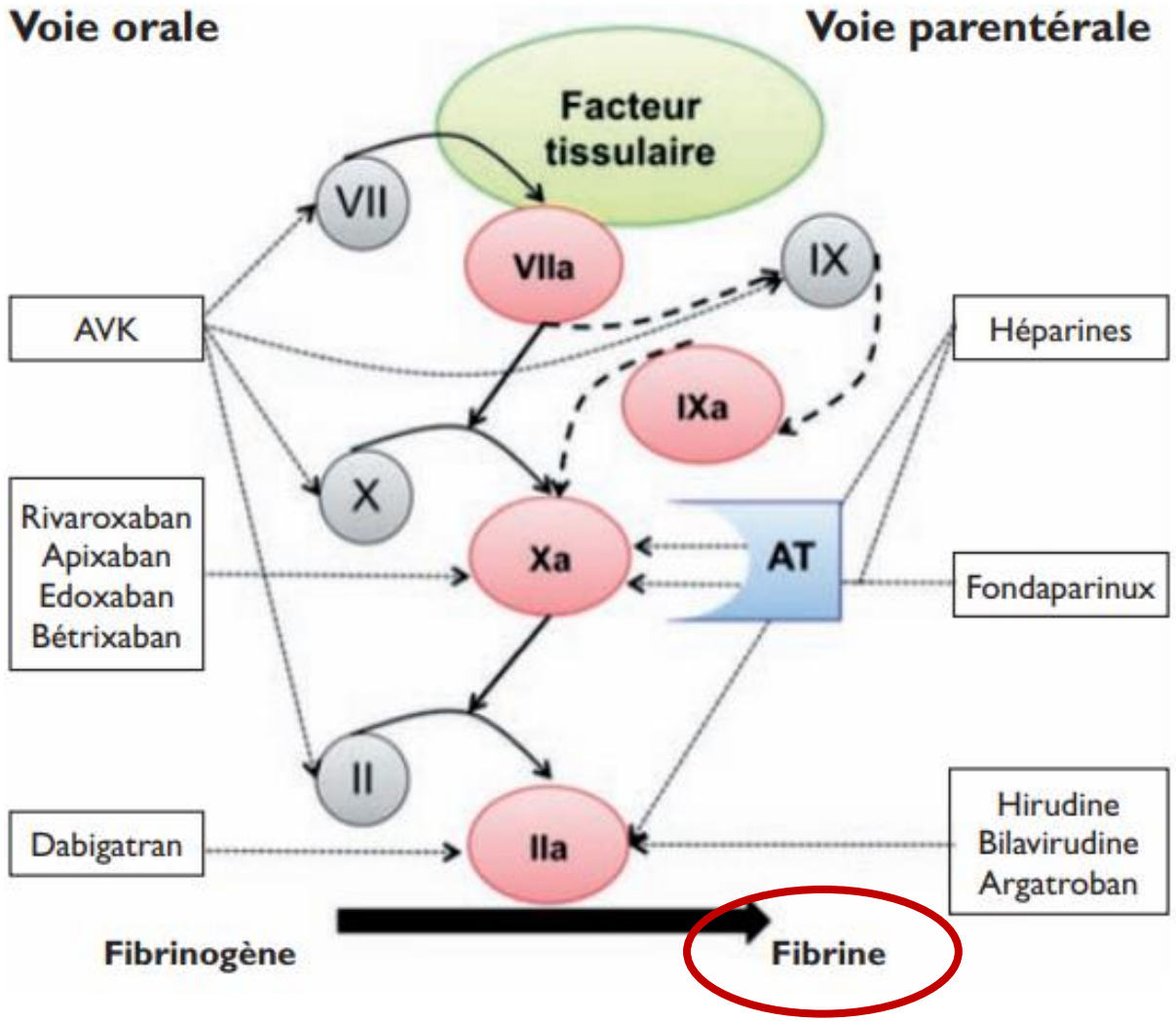
Saignement / hémostase

- **Implication de:**
  - Thrombocytes
  - Cascade de coagulation
  - Vasoconstriction
  - Libération de facteurs de croissance

- **Médicaments qui interagissent dans cette phase:**
  - Anticoagulants
  - Médicaments antiplaquettaires
  - AINS



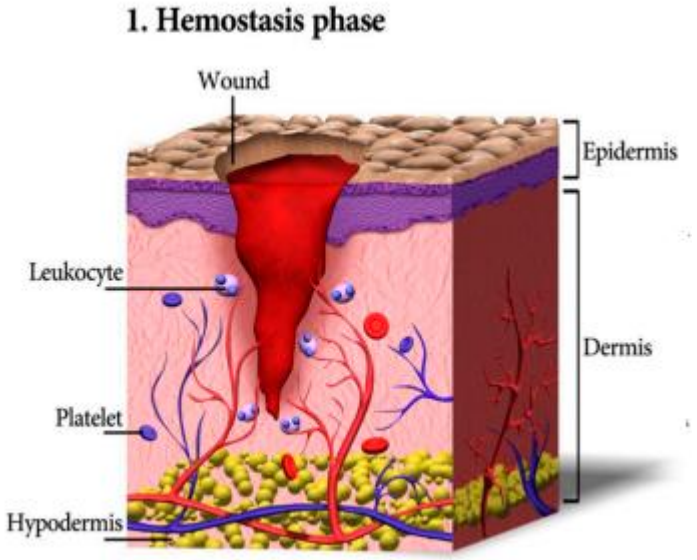
Saignement / hémostase:
Cible pharmacologique des anticoagulants



Saignement / hémostase

- **Implication de:**
  - Thrombocytes
  - Cascade de coagulation
  - Vasoconstriction
  - Libération de facteurs de croissance

- **Médicaments qui interagissent dans cette phase:**
  - Anticoagulants
  - Médicaments antiplaquettaires
  - AINS



Saignement / hémostase:
Médicaments antiplaquettaires

- **Inhibition de l'agrégation thrombocytaire:**

  - Thienopyridines:
    - Clopidogrel (Plavix®)
    - Prasugrel (Efient®)

  - Acide acétylsalicylique (Aspirine cardio®)

  - Antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa:
    - Tirofiban (Aggrastat®)
    - Eptifibatide (Integrilin®)

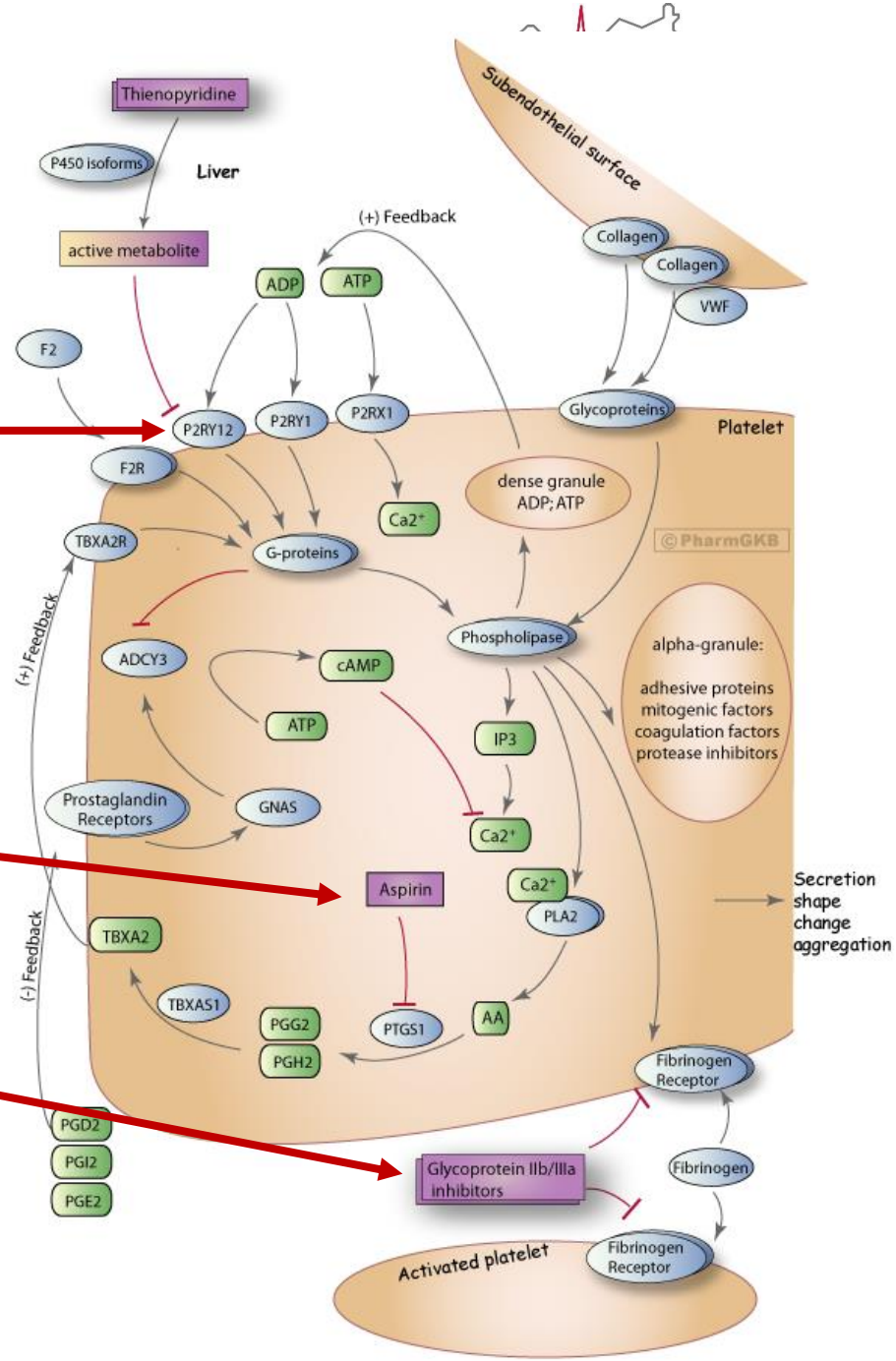
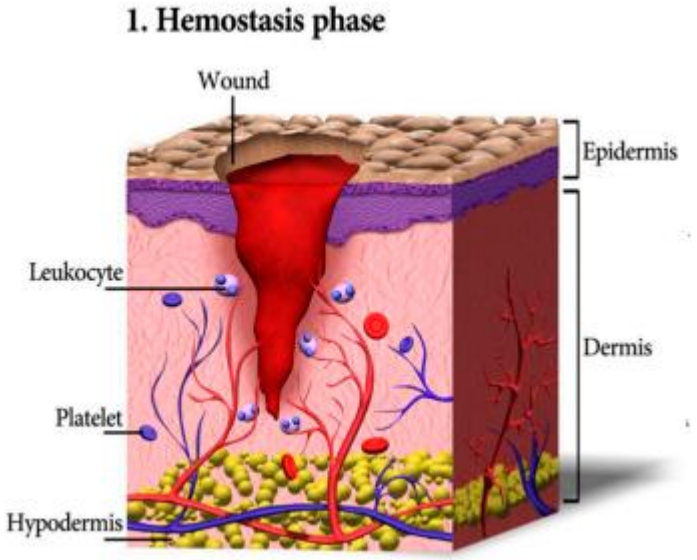


Image: Platelet aggregation pathway. *Pharmacogenetics and genomics.* 2011. Sangkuhl Katrin, Shuldiner Alan R, Klein Teri E, and Altman F
DOI:10.1097/FPC.0b013e3283406323

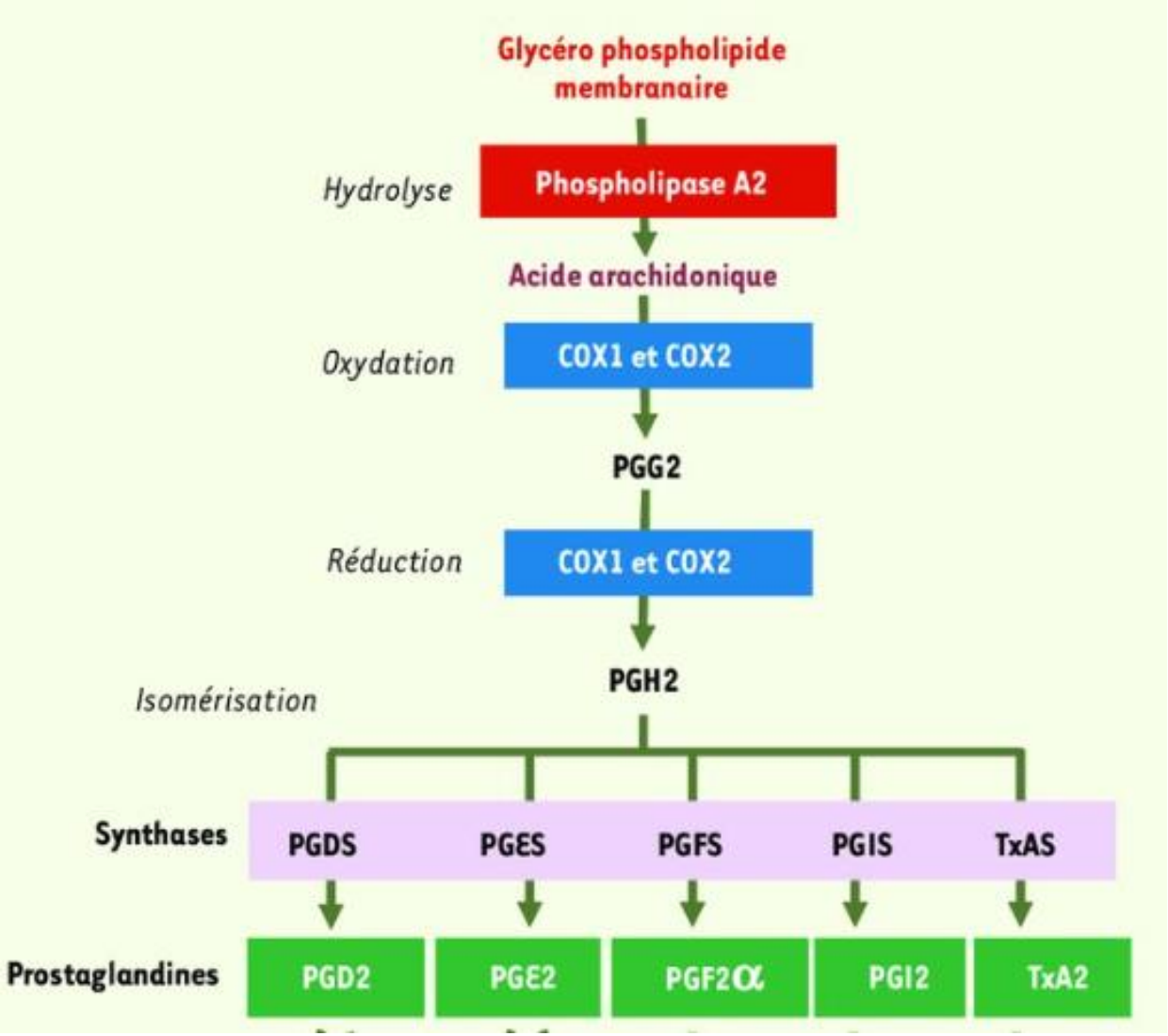
Saignement / hémostase

- **Implication de:**
  - Thrombocytes
  - Cascade de coagulation
  - Vasoconstriction
  - Libération de facteurs de croissance

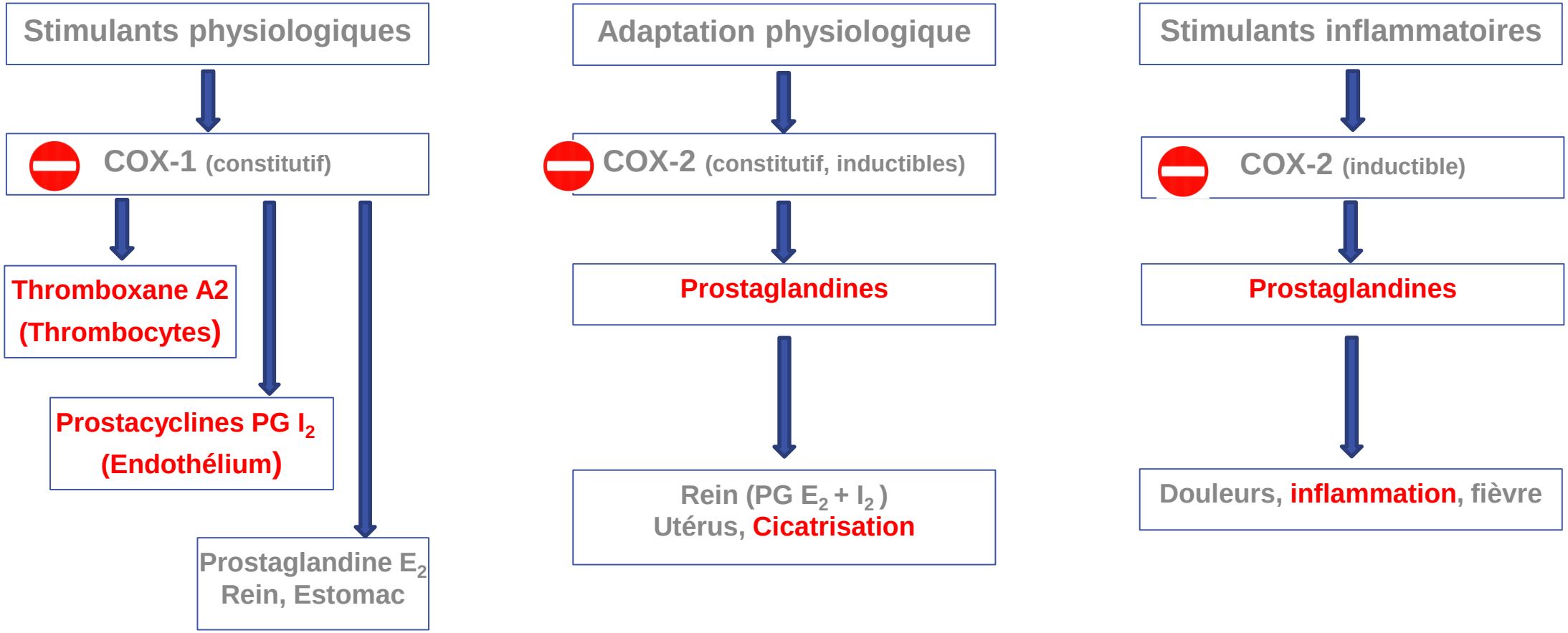
- **Médicaments qui interagissent dans cette phase:**
  - Anticoagulants
  - Médicaments antiplaquettaires
  - **AINS**



Saignement / hémostase:
Biosynthèse des prostaglandines

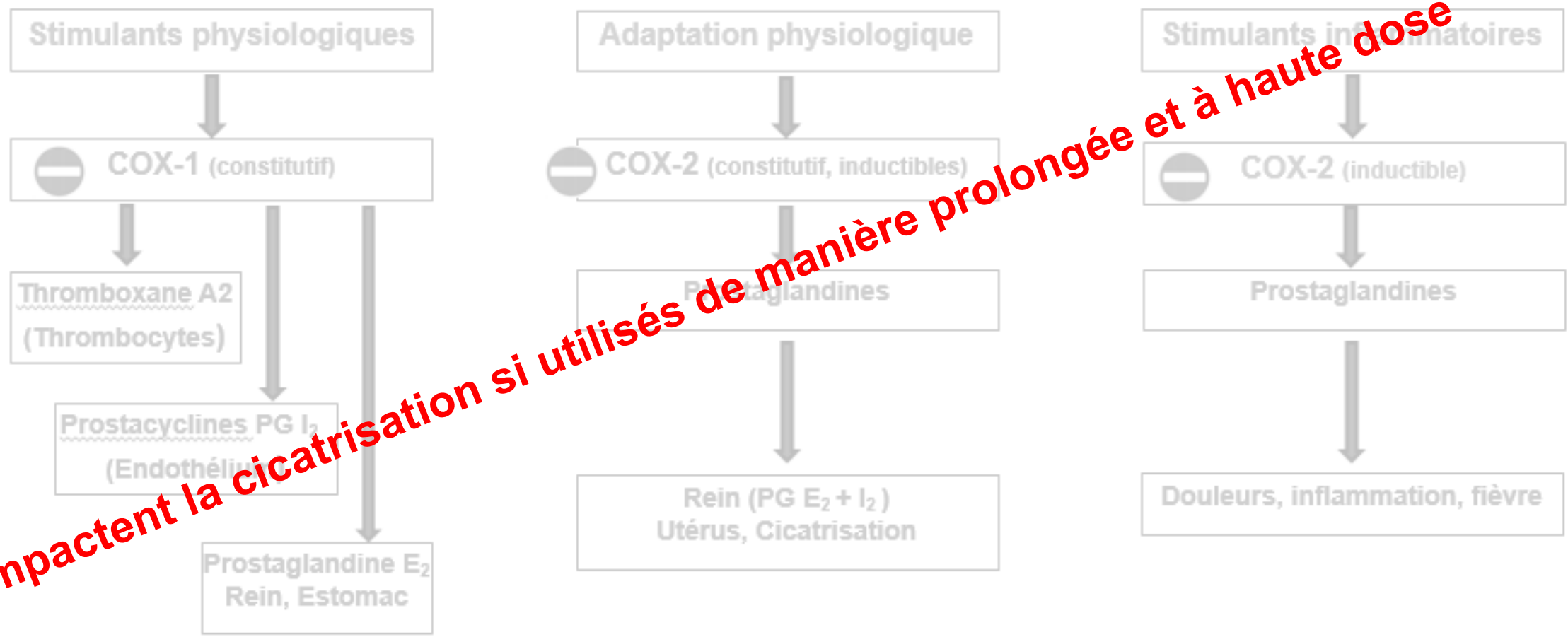


Saignement / hémostase:
Cibles des AINS



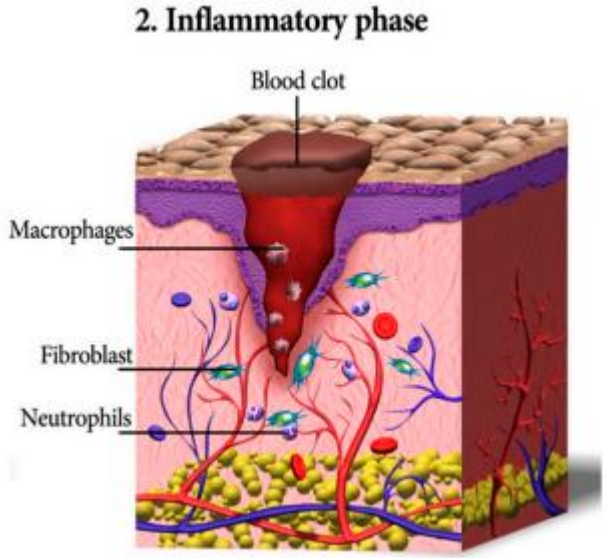
= Inhibition

Saignement / hémostase:
Cibles des AINS



Phase inflammatoire

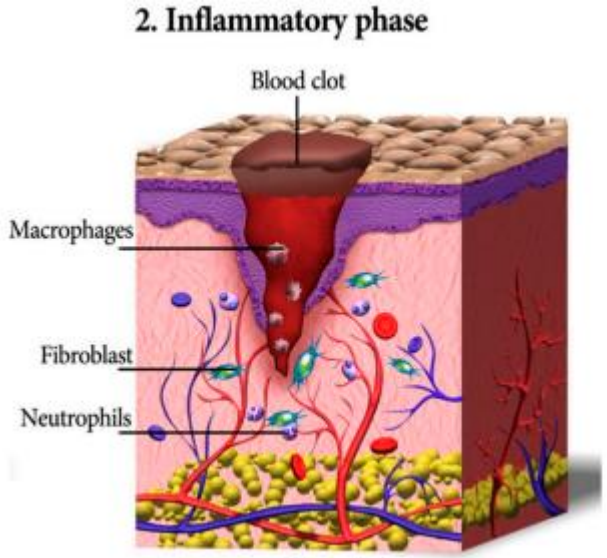
- **Implication du système immunitaire:**
  - Recrutement cellulaire:
    - Macrophages
    - Leucocytes
    - Mastocytes
  - Humoral / cytokines:
    - IL-1β, TNF-α, FGF, PDGF, EGF, TGF



- **Médicaments qui interagissent dans cette phase:**
  - Antibiotiques
  - Antiseptiques
  - Colchicine
  - Glucocorticoïdes
  - Immunosuppresseurs
  - AINS

Phase inflammatoire

- **Implication du système immunitaire:**
  - Recrutement cellulaire:
    - Macrophages
    - Leucocytes
    - Mastocytes
  - Humoral / cytokines:
    - IL-1β, TNF-α, FGF, PDGF, EGF, TGF



- **Médicaments qui interagissent dans cette phase:**
  - Antibiotiques
  - Antiseptiques
  - Colchicine
  - Glucocorticoïdes
  - Immunosuppresseurs
  - AINS

- Diminuent la réponse inflammatoire
- Inhibent l'angiogenèse
- Inhibent la fonction des fibroblastes et la mitose
- Inhibent la formation du tissu fibreux ce qui affaiblit la résistance de la cicatrice

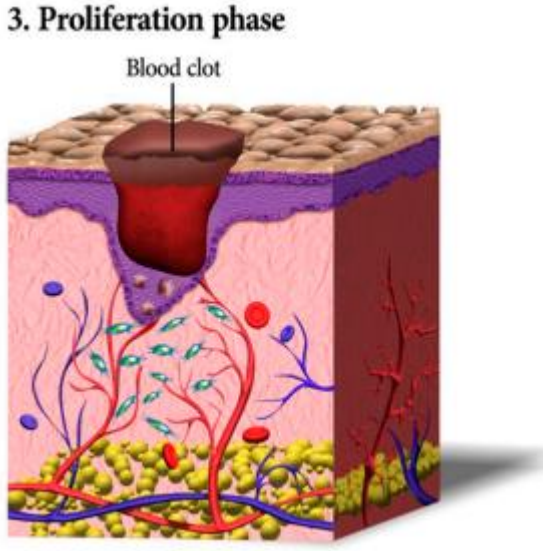
- **Classes thérapeutiques / substances:**
  - Inhibiteurs mTOR
    - **Sirolimus**
    - **Everolimus**
  - Ciclosporine
  - Tacrolimus
  - Inhibiteur du TNF-alpha
    - **Infliximab**
    - **Adalimumab**

Pour ces substances:

retard de la cicatrisation des plaies / déhiscences occasionnelles ou fréquentes

Phase proliférative

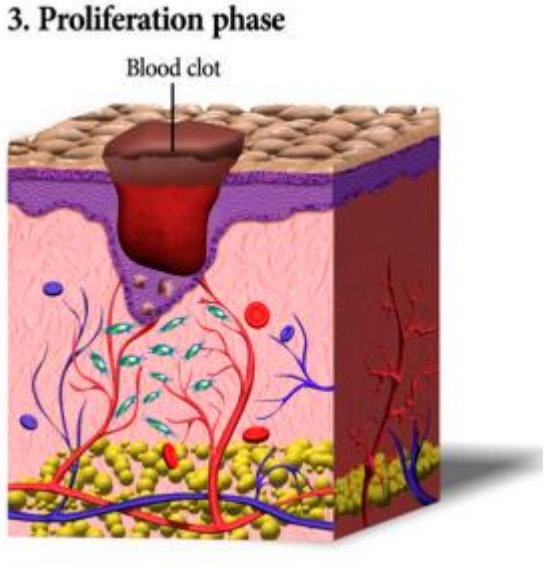
- **Implication de:**
  - Facteurs de croissance cellulaire libérés par:
    - Cellules épithéliales
    - Fibroblastes
    - Cellules endothéliales
  - Angiogenèse
  - Cytokines favorisant la granulation



- **Médicaments qui interagissent dans cette phase:**
  - Médicaments antinéoplasiques
  - Colchicine
  - Corticostéroïdes
  - Vasoconstricteurs
  - Etc.

Phase proliférative

- **Implication de:**
  - Facteurs de croissance cellulaire libérés par:
    - Cellules épithéliales
    - Fibroblastes
    - Cellules endothéliales
  - Angiogenèse
  - Cytokines favorisant la granulation



- **Médicaments qui interagissent dans cette phase:**
  - Médicaments antinéoplasiques
  - Colchicine
  - Corticostéroïdes
  - Vasoconstricteurs
  - Etc.

- **Chimiothérapie de manière générale:**
  - Réduction de la réponse inflammatoire
  - Suppression de la synthèse des protéines
  - Inhibition de la reproduction cellulaire
  - Augmentation du risque d'infection des plaies
  - Diminution de la production de fibrine

- **Bevacizumab:**
  - Déhiscence de la plaie

    -> Ne pas administrer durant au moins 28 jours après une chirurgie

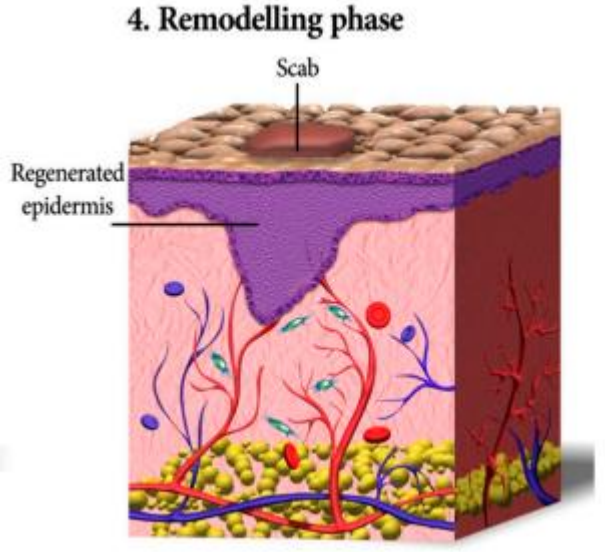
- **Sorafenib:**

  -> Recommandation d'interrompre le traitement **avant** toute intervention **chirurgicale majeure**.

Phase de remodelage

- **Implication de:**
  - Fibroblastes
  - Cellules endothéliales
  - Cytokines qui favorisent le remodelage

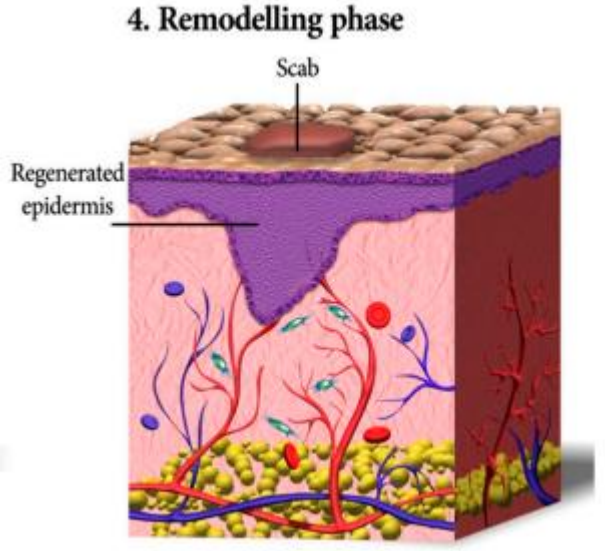
- **Médicaments qui interagissent dans cette phase:**
  - Corticostéroïdes
  - Antibiotiques
  - Phenytoïne
  - Antiseptiques
  - AINS



Phase de remodelage

- **Implication de:**
  - Fibroblastes
  - Cellules endothéliales
  - Cytokines qui favorisent le remodelage

- **Médicaments qui interagissent dans cette phase:**
  - Corticostéroïdes
  - Antibiotiques
  - Phenytoïne
  - Antiseptiques
  - AINS



Phase de remodelage:
Corticostéroïdes

- Diminution des médiateurs inflammatoires
- Diminution de l'adhésion des plaquettes
- Diminution du recrutement des leucocytes et diminution de la phagocytose
- Diminution de la formation des tissus
- Diminution du remodelage tissulaire

- Problématique si appliqué à long terme

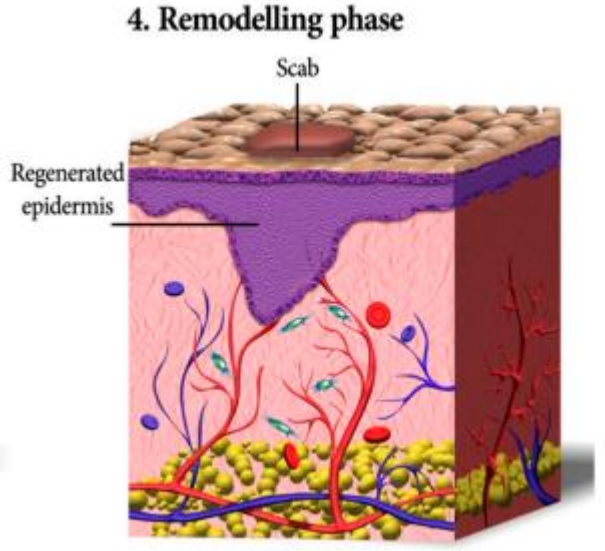
L'utilisation topique locale de corticostéroïdes peut aider à la guérison des plaies.

Journal of wound care Vol 16 ,may 2007; Use of topical corticosteroids on chronic leg ulcers

Phase de remodelage

- **Implication de:**
  - Fibroblastes
  - Cellules endothéliales
  - Cytokines qui favorisent le remodelage

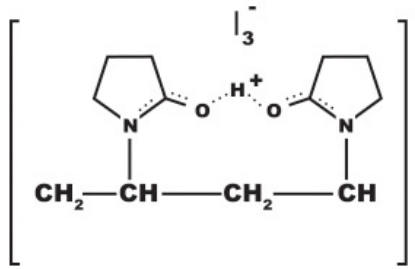
- **Médicaments qui interagissent dans cette phase:**
  - Corticostéroïdes
  - Antibiotiques
  - Phenytoïne
  - Antiseptiques
  - AINS

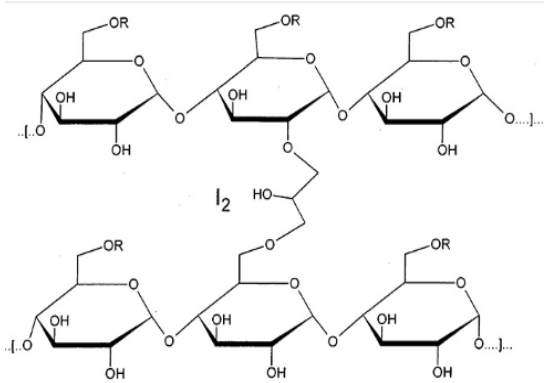


- Les antiseptiques ont un effet **cytotoxique** sur les kératocytes et fibroblastes
  - Retard de ré-épithelisation
  - Inhibition de la contraction de la plaie
  - Impact au niveau de la solidité du tissu

- Iode:
  - PVP-Iode
  - Cardexomer Iode

- Alcool éthylique





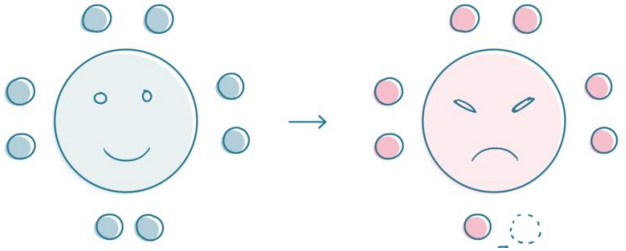
Agenda

- Physiologie / pathophysiologie de la cicatrisation
- Polymédication
- Impact des médicaments sur la cicatrisation
- **Tabagisme et thérapie de substitution de la nicotine**
  - Third-Hand-Smoke
- Take Home Messages

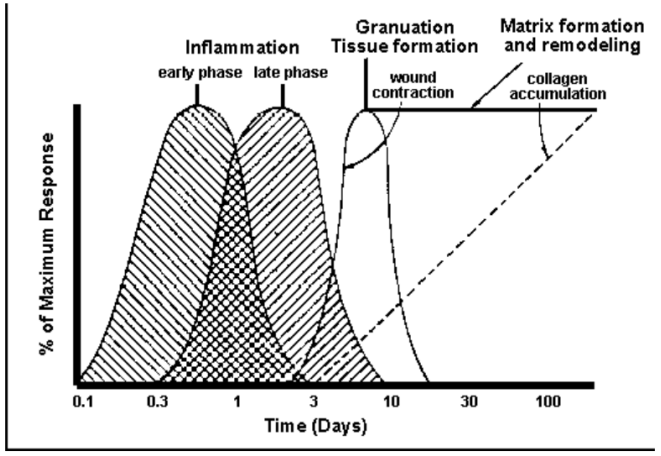
Espace fumeurs

Tabagisme

- **Ingrédients de la fumée de cigarette :**
  - Tabac (contient > 4000 différentes substances)
  - Nicotine
  - Monoxyde de carbone
  - Cyanure d'hydrogène



- **Impact sur la cicatrisation:**
  - Vasoconstriction périphérique
  - Altération la fonction thrombocytaire
  - Diminution de la prolifération des EC et des fibroblastes
  - Diminution de l'oxygénation
  - Diminution de l'angiogenèse



Gushiken LFS, Beserra FP, Bastos JK, Jackson CJ, Pellizzon CH. Cutaneous Wound Healing: An Update from Physiopathology to Current Therapies. Life (Basel). 2021 Jul 7;11(7):665. doi: 10.3390/life11070665. PMID: 34357037; PMCID: PMC8307436.

Thérapie de substitution de la nicotine (TSN)

The Association of Nicotine Replacement Therapy With Outcomes Among Smokers Hospitalized for a Major Surgical Procedure

Mihaela S. Stefan, MD, PhD; Quinn Pack, MD; Meng-Shiou Shieh, PhD; Penelope S. Pekow, PhD; Steven L. Bernstein, MD; Karthik Raghunathan, MD, MPH; Katie S. Nason, MD, MPH; and Peter K. Lindenauer, MD

- **TSN periopératoire n'est pas associée à des résultats défavorables après la chirurgie.**

- **TSN devraient être prescrits de façon systématique dans la phase periopératoire**

Stefan MS, Pack Q, Shieh MS, Pekow PS, Bernstein SL, Raghunathan K, Nason KS, Lindenauer PK. The Association of Nicotine Replacement Therapy With Outcomes Among Smokers Hospitalized for a Major Surgical Procedure. Chest. 2020 May;157(5):1354-1361. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.054. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31790653; PMCID: PMC7268437.

Agenda

- Physiologie / pathophysiologie de la cicatrisation
- Polymédication
- Impact des médicaments sur la cicatrisation
- Tabagisme et thérapie de substitution de la nicotine
  - **Third-Hand-Smoke**
- Take Home Messages

Third hand smoke

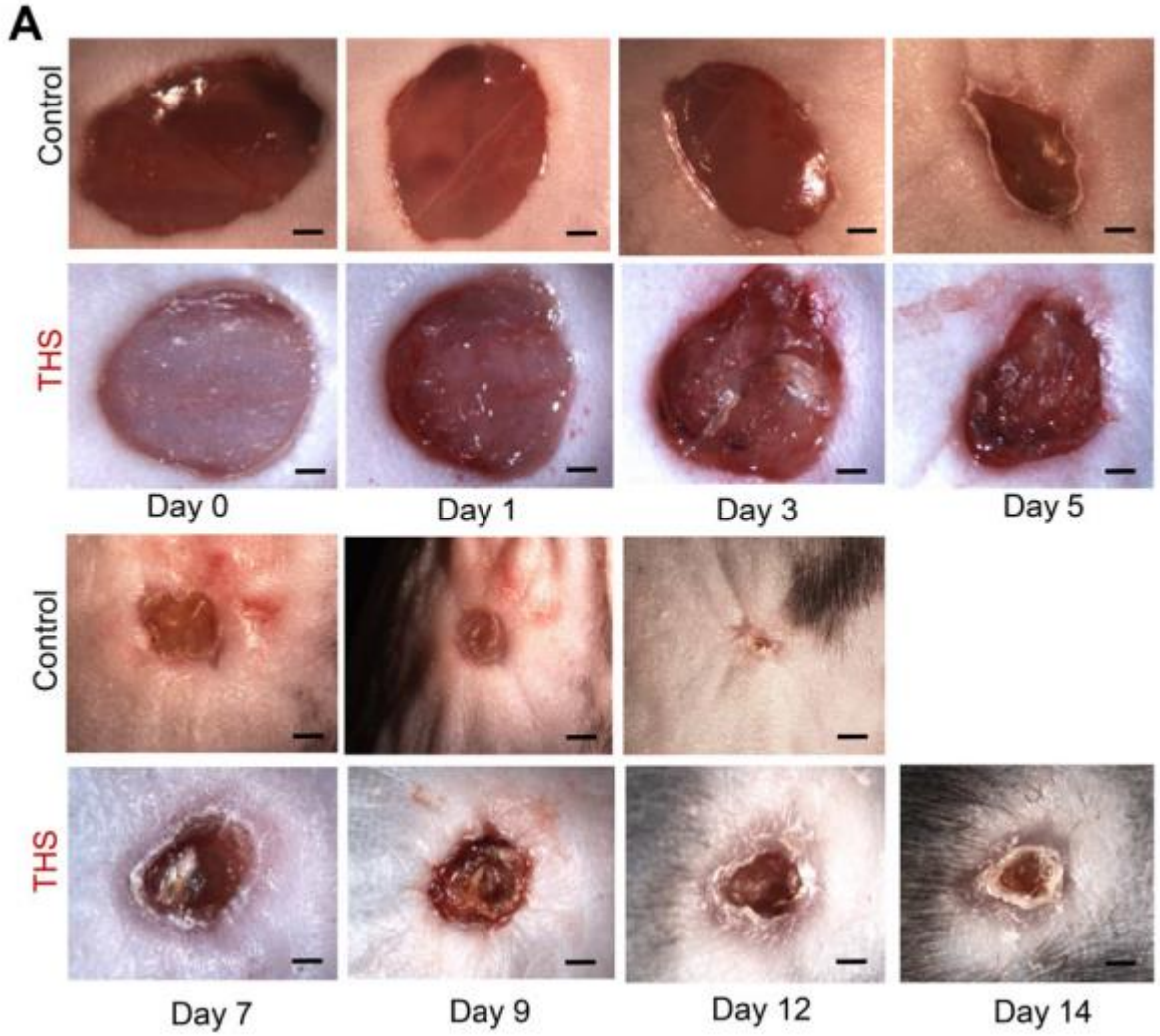
Tobacco toxins deposited on surfaces (third hand smoke) impair wound healing

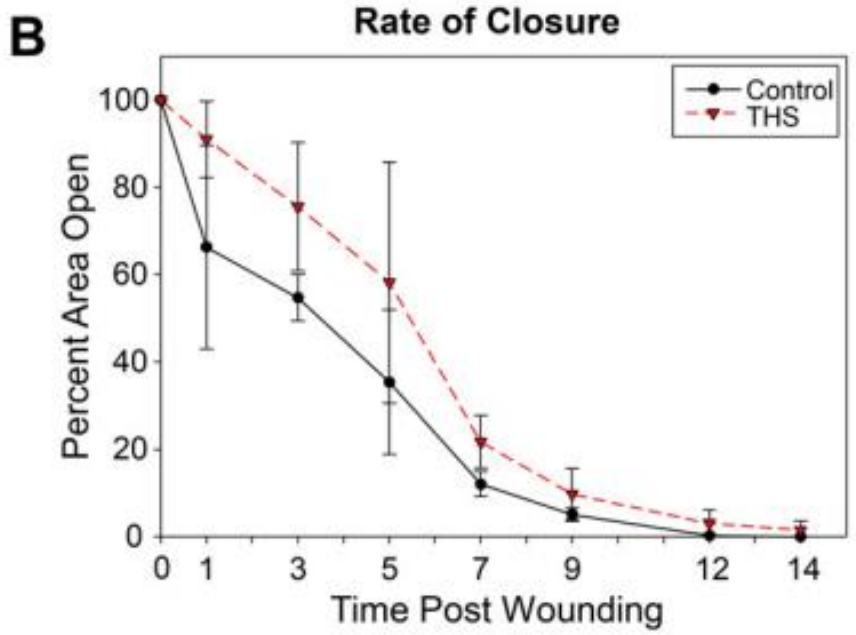
Sandeep Dhall*, Raquelle Alamat*, Anthony Castro*, Altaf H. Sarker†, Jian-Hua Mao†, Alex Chan*, Bo Hang† and Manuela Martins-Green*

*Department of Cell Biology and Neuroscience, University of California at Riverside, Riverside, CA 92521, U.S.A.
†Biological Systems & Engineering Division, Lawrence Berkeley National Laboratory, Berkeley, CA 94720, U.S.A.

- **Dépôts de tabac sur les surfaces, les meubles, dans les rideaux, les vêtements**

Third hand smoke:
Cicatrisation





Dhall S, Alamat R, Castro A, Sarker AH, Mao JH, Chan A, Hang B, Martins-Green M. Tobacco toxins deposited on surfaces (third hand smoke) impair wound healing. Clin Sci (Lond). 2016 Jul 1;130(14):1269-84. doi: 10.1042/CS20160236. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27129193.

Agenda

- Physiologie / pathophysiologie de la cicatrisation
- Polymédication
- Impact des médicaments sur la cicatrisation
- Tabagisme et thérapie de substitution de la nicotine
  - Third-Hand-Smoke
- **Take Home Messages**

Take Home Message

Take Home Message

- La cicatrisation peut être dérangée au niveau de **toutes** les phases et même au niveau de **plusieurs** phases.
- L'impact toxique peut **dépendre** de la **posologie,** de la **durée** d'exposition et de la **galénique**
- Les **interactions** médicamenteuses peuvent rendre plus toxique un principe actif
- La **polymédication** est un problème. Elle impacte probablement la cicatrisation des plaies.
- Il est nécessaire de **stopper** certains traitements **avant une intervention chirurgicale**
- Le **tabac** peut avoir un effet négatif sur la cicatrisation
- La **thérapie de substitution** de la nicotine n'a pas d'impact négatif sur la cicatrisation

Merci pour votre attention

Littérature proposée

- Gethin G, Touriany E, van Netten JJ, Sobotka L, Probst S; The impact of patient health and lifestyle factors on wound healing, Part 1 : Stress, sleep, smoking, alcohol, common medications and illicit drug use; J Wound Management, 2022: DOI: 10.35279/jowm2022.23.01.sup01.01

- Janice M. Beitz; Wound Management and Prevention; Volume 63 - Issue 3 - March 2017 ISSN 1943-2720; Pharmacologic of Medications on Wound Healing and Wound Development: A Literature-based Overview