

La thérapie matricielle une nouvelle branche de la médecine régénérative et ses applications dans le traitement des brûlés : du fondamental à la clinique

D. BARRITAUT¹, S. AL HARBI², S. FILIPE GARCIA¹, U. PLASSAT¹, G. ZAKINE³

¹ OTR3 SAS - Paris (75)

² King Fahad Specialist Hospital, Diabetic Centre, Buraidah - Qasseem Area - K.S.A.

³ Service de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, Centre des brûlés, hôpital Trousseau, CHRU de Tour (37)



Résumé

Les RGTA® ou ReGeneraTing Agent forment une nouvelle classe de produits thérapeutiques. Il s'agit de polysaccharides, substitués par des groupements fonctionnalisés, choisis afin de mimer les héparanes sulfates dans leurs fonctions d'organisation de l'échafaudage de la matrice extracellulaire et dans son rôle de stockage et de protection contre la protéolyse des signaux protéiques naturels appelés Facteurs de Croissance, Cytokines, Interleukines, Chimiokines, etc.

Lors d'une agression ou lésion tissulaire comme une brûlure, des enzymes, appelées héparanases, dégradent les héparanes sulfates libérant ainsi ces cytokines qui sont alors elles-mêmes dégradées. Le RGTA® peut protéger ces cytokines ou facteurs de croissance. Cette protection permettra de prolonger leur action et donc leur efficacité. Dans le cas des brûlures, cette action a notamment pour conséquence une modification de la synthèse du collagène, qui aboutira à une meilleure cicatrisation très rapidement visible.

Cet article présente des résultats expérimentaux obtenus dans le cas de l'utilisation de RGTA® pour traiter des brûlures induites chez l'animal et ses actions au niveau moléculaire et au niveau histologique. Nous illustrerons ensuite l'utilisation chez l'homme d'un dispositif médical à base de RGTA®, CACIPLIQ20®, dans le cadre du traitement d'une brûlure sévère mettant les tendons et articulations du pied à nu et en montrant comment l'application topique bi hebdomadaire de CACIPLIQ20® a pu éviter une amputation prévisible.

Mots clés : RGTA®, brûlure, héparanes mimétiques, collagène, régénération tissulaire.

◆ Introduction

Les RGTA® ou **ReGeneraTing Agent** forment une nouvelle classe de produits thérapeutiques qui augmente la vitesse et la qualité de la réparation tissulaire et qui, dans certains cas, conduisent à une véritable régénération des tissus.

Les RGTA® sont initialement définis comme des polymères fonctionnalisés par des groupements carboxyliques, sulfates et des substitutions [1-2] favorisant des propriétés de pénétration ou d'ancrage dans des tissus (chaines alkyles, lipides, aromatiques) ou des agents thérapeutiques autres (corticoïdes, antibiotiques etc). Ils ont la propriété de mimer les héparanes sulfates, qui sont naturellement présents notamment dans la matrice extracellulaire et qui se lient aux signaux protéiques naturels tels que les facteurs de croissance, cytokines, interleukines, chimiokines etc. Leur structure les rend résistants aux dégradations protéolytiques [1]. Ils peuvent ainsi comme les héparanes sulfates assurer la mission de protection des facteurs de croissance tels que FGF-1 et -2 et TGF- β même dans des milieux riches en héparanases comme le sont les zones lésionnelles [3]. Ils ont déjà montré leur capacité régénératrice dans divers modèles animaux mais également lors d'essais cliniques sur des ulcères chroniques périphériques. [4-8].

Le mode d'action des RGTA® est basé sur notre compréhension moléculaire de l'homéostasie tissulaire. Au cours d'une agression tissulaire, de toute nature (physique, chimique, virale, bactérienne, ischémique..), une mort massive de cellules se produit, toute l'architecture matricielle est détruite. Les héparanes sulfates sont très rapidement dégradés entraînant la destruction des facteurs de croissances qui ne sont alors plus protégés. Des cellules circulantes et inflammatoires, arrivent très rapidement sur le site de la lésion tissulaire et apportent des enzymes et des facteurs de croissance qui ne correspondent pas à ceux originellement présent dans le tissu. Leur action est de réparer le plus rapidement possible la lésion sans s'attacher à respecter l'organisation locale des cellules. Cette action explique l'apparition d'une cicatrice ou encore de tissus fibreux de comblement également appelé fibrose [9].

Dans le cas des brûlures, l'augmentation de l'activité des cytokines fibrogènes comme le TGF- β 1 conduit à des modifications dans le réseau de fibres de collagène avec notamment une expression majoritaire du collagène de type III [10-11] et



une persistance de cette expression pendant au moins 10 mois. L'utilisation de l'héparine, qui a une action pro-cicatrisante proche des héparanes sulfates, dans le traitement des brûlures est limitée par le risque d'événements indésirables : des hémorragies potentiellement graves liées à l'activité anticoagulante, des thrombocytopénies, ou encore des allergies [12-13]. Les RGTA® ne possèdent quasiment pas cette activité anticoagulante [14] et peuvent donc, par leur action, rétablir les processus normaux de synthèse de collagène et éviter l'apparition de trace cicatricielle tout en accélérant le processus de reconstruction tissulaire.

◆ Évolution des collagènes lors du traitement

Le RGTA® OTR4120 a été étudié lors d'une évaluation de la qualité de remodelage de la matrice dans un modèle animal de brûlure cutanée expérimentale chez le rat [15]. La brûlure était induite par un disque de cuivre préalablement chauffé dans de l'eau bouillante et appliqué pendant 5 secondes sur la peau du dos de rats Hairless. La blessure était immédiatement rincée soit avec du sérum physiologique, soit avec une solution contenant 0,1 mg/ml d'OTR4120 dilué dans un tampon salin. Les animaux ont également reçu de la solution saline ou de l'OTR4120 (100mg/100g de poids corporel) en intramusculaire. Par la suite, les applications cutanées de solution saline ou d'OTR4120 ont été répétées comme précédemment un jour sur trois pendant le premier mois puis 1 fois par semaine pendant le mois suivant. Les administrations intramusculaires ont quant à elles été répétées une fois par semaine pendant 3 mois puis une fois par mois les mois suivants pendant toute la durée totale de l'étude soit 10 mois après la brûlure.

Les animaux ont été répartis en 4 groupes : sain (peau non brûlée), sain traité (peau non brûlée et traitée par OTR4120), contrôle (peau brûlée et traitée par une solution saline) et traité (peau brûlée et traitée par OTR4120). L'indice fibrotique, qui est le rapport entre le collagène III et le collagène I, est un indice de suivi de qualité du tissu cicatriciel. Dans le groupe sain traité aucune action du RGTA n'est visible du fait d'un manque de pénétration du produit dû à l'absence de lésion. Au cours de la cicatrisation de la peau brûlée et traitée par du sérum physiologique, cet indice fibrotique augmente de façon importante par rapport à la peau saine, la première semaine suivant l'induction de la brûlure. Il reste encore élevé pendant toute la durée des 10 mois de l'étude (figure 1).

Autre marqueur d'intérêt dans l'évolution de la cicatrisation, les métalloprotéases matricielles (MMP) constituent une famille de protéases impliquées dans la dégradation protéolytique de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire [16]. Elles peuvent dégrader tous les composants de structure de la matrice extracellulaire et donc du derme, mais également les facteurs de croissance.

Le traitement par OTR4120 permet de maintenir dans la peau brûlée un indice fibrotique proche de celui de la peau saine (fig. 1). L'augmentation anormale de la synthèse du collagène de type III observée chez les animaux contrôles n'est absolument pas retrouvée lorsque l'animal est traité par OTR4120 (fig. 1). Cet effet spécifique des RGTA® sur la synthèse du collagène de type III a déjà été décrit [17-18] et pourrait impliquer une interaction avec le FGF-2 (Fibroblast Growth Factors). Il serait la raison d'une meilleure reconstruction tissulaire puisque

l'augmentation de la synthèse de collagène de type III est souvent associée à une fibrose et à une cicatrisation excessive.

Il a également été démontré dans des études antérieures que le traitement par RGTA® diminue la production de collagène de type III au niveau de tissus intestinaux de patients atteints de la maladie de Crohn [19].

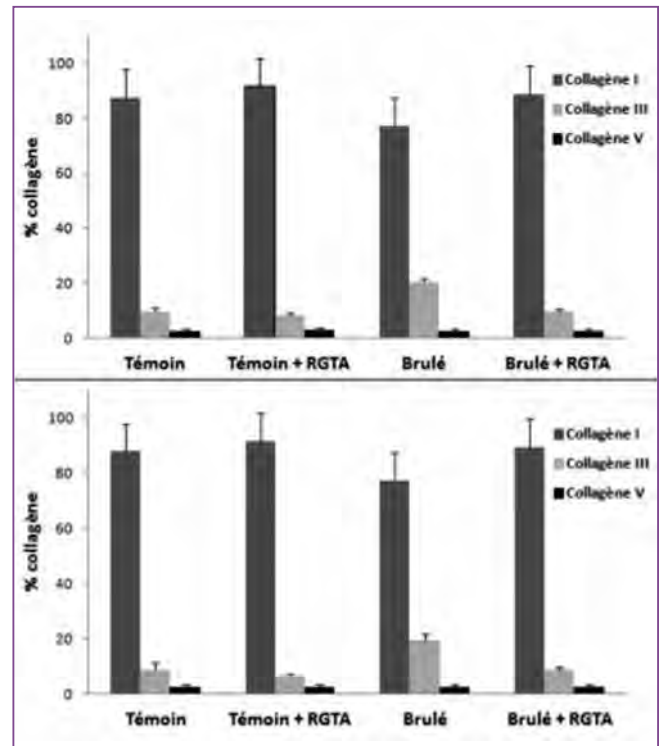


Figure 1 : Répartition de la synthèse de trois types de collagènes au niveau d'échantillon de peau prélevé sur des souris non brûlées (témoin) et brûlées (brulé) avec ou sans traitement par le RGTA®, 7 jours après la brûlure (en haut) ou 10 mois après la brûlure (en bas).

Lors de cette étude, l'expression des métalloprotéases MMP-2 et MMP-9 a augmenté significativement dans la peau brûlée, en accord avec les données provenant d'études chez l'homme [10, 20]. Ce sont des acteurs clés de remodelage de la matrice extracellulaire néoformée comme par exemple lors de la formation de la néo intima vasculaire. La MMP-2, qui est exprimée de façon constitutive, participe à la régulation constante de la dégradation du collagène, tandis que l'expression de MMP-9 est induite au cours d'importantes dégradations de la matrice extracellulaire. OTR4120 est capable d'améliorer l'activation de la pro MMP-2 et donc l'activité de la MMP-2. Comme la MMP-9 joue un rôle crucial dans le remodelage des tissus cicatriciels [16], en augmentant considérablement l'activité de ces deux enzymes, OTR4120 peut permettre un remodelage tissulaire rapide et approprié.

Une autre explication possible des effets d'OTR4120 réside dans sa capacité d'interagir spécifiquement avec le TGF-β1 (Transforming Growth Factor) et à améliorer sa biodisponibilité [17, 21]. Le TGF-β1 est impliqué dans la production et la régénération de la matrice extracellulaire en condition physiologique comme dans des conditions pathologiques [22] et joue un rôle essentiel dans le contrôle de l'indice fibrotique en stimulant la production de collagène de type I mais également de collagène de type III, de MMP-2 et MMP-9.



◆ Évolution histologique des brûlures lors du traitement

Dans ce même modèle de brûlure thermique induite chez le rat, une analyse histologique de la peau brûlée traitée ou non par OTR4120 a été menée [23]. Il apparaît qu'OTR4120 stimule la production de nouveaux vaisseaux dès les premiers jours. De plus, l'épiderme est plus mature dans le groupe traité par OTR4120 que dans le groupe contrôle, où trois couches de kératinocytes étaient visibles, comparativement à quatre dans le groupe contrôle sept jours après la brûlure. D'une façon générale, la réparation épidermique est avancée d'environ un jour. En effet, le nombre de couches de kératinocytes est toujours plus important, dans le groupe traité par OTR4120 par rapport au groupe contrôle (figure 2). Entre 7 jours et 30 jours, l'épiderme est constamment plus épais dans le groupe OTR4120.

Cependant la qualité de l'épiderme nouvellement formé semble similaire dans les deux groupes. Au jour 14, la densité des fibroblastes est plus élevée dans le groupe OTR4120. Cet effet pourrait être attribué à l'effet protecteur du OTR4120 vis-à-vis du FGF-2, qui est chimiotactique et mitogène pour les fibroblastes *in vitro* et *in vivo*. Le développement précoce d'un aspect myofibroblastique suite au traitement par OTR4120 peut également s'expliquer par la protection du FGF-2.

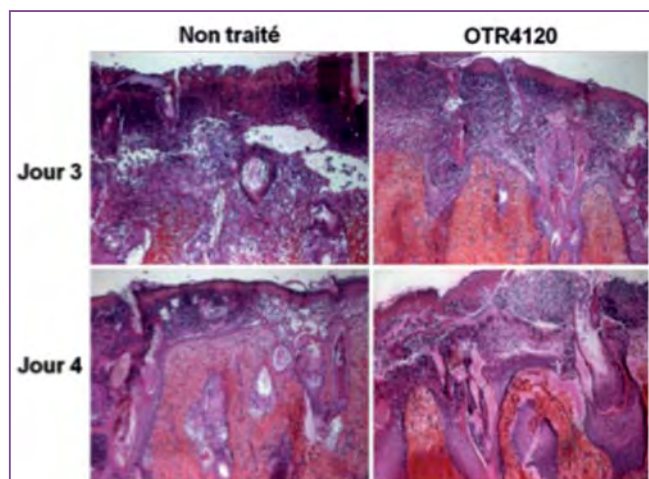


Figure 2 : Étude histologique aux jours 3 et 4 au grossissement x100. Trois jours après la brûlure, le groupe contrôle ne présente pas de couche de kératinocytes, tandis que le groupe OTR4120 en présente une. Au jour 4, deux couches sont visibles dans le groupe contrôle contre cinq pour le groupe traité avec OTR4120.

La kératine 14 a été choisie pour ses propriétés de marqueur de la division des kératinocytes et de l'épithélium lors de la restauration de la peau [24]. En effet, quand les cellules basales cessent de se diviser pour s'engager dans la voie de la différenciation terminale qui aboutit à la production de squames, les gènes de la kératine 5 et 14 ne sont plus exprimés et sont remplacés par l'expression des gènes de la kératine 1 et 10.

Dans le modèle brûlure, la présence de kératine 14 est plus marquée dans le groupe traité par OTR4120 que dans le groupe témoin 3 jours après l'induction de la brûlure.

Au jour 4, l'expression du gène de la kératine 14 a atteint un sommet dans le groupe traité, celle-ci était beaucoup plus grande que dans le groupe témoin.

Au jour 5, la kératine 14 se retrouve essentiellement au niveau de l'épithélium dans le groupe OTR4120 alors qu'elle est confinée à la couche granuleuse et au stratum spinosum

dans le groupe contrôle. Ainsi, le traitement par OTR4120 induit une cinétique d'évolution plus rapide de l'expression de la protéine de la kératine 14, en concordance avec les éléments histologiques montrant une accélération de la réépithélialisation.

La plupart des facteurs de croissances heparin-binding joue un rôle clé dans la guérison des brûlures. [25-27], accélère la division des kératinocytes en stimulant la synthèse des composants de la matrice telle que le collagène, la fibronectine, et certains protéoglycanes [28] et améliore l'épithélialisation des plaies dans un modèle de souris diabétiques [29].

Chez l'homme, l'application topique de FGF-2 sur des brûlures et des ulcères dermiques chroniques permet une accélération de la guérison [30-32]. Dans un modèle de plaie induite chez le rat, leur administration améliore clairement la réépithélialisation et la synthèse du collagène par les fibroblastes [33-35]. Chez l'homme, le TGF- β augmente et régule l'angiogenèse par des actions sur la synthèse de la matrice extracellulaire, l'activation des fibroblastes, et la synthèse de collagène et de fibronectine production [36]. L'OTR4120 semble donc exercer des effets protecteurs par le maintien de la biodisponibilité de tous ces facteurs de croissance. Ces facteurs sont normalement stockés sur les héparanes sulfates de la matrice extracellulaire, mais lors d'une blessure ou d'une brûlure, les héparanases qui sont parmi les premières enzymes activées les détruisent, libérant ainsi les facteurs de croissances qui sont dégradés à leur tour.

En tant que mimétique des héparanes sulfates, l'OTR4120 peut donc constituer une protection stable de ces facteurs de croissance « heparin-binding » [1]. Étant moins sensible à la dégradation leurs effets pourraient ainsi durer malgré la présence des héparanases permettant de ce fait une meilleure action des facteurs de croissance dans la reconstruction de la structure de la matrice extracellulaire et conduisant de fait à une meilleure réparation de la zone lésée.

◆ Du laboratoire à l'homme

La technologie des RGTA® a débouché sur plusieurs produits qui ont été développés en clinique humaine. Le premier produit, mis sur le marché comme dispositif médical de classe III sous le nom commercial de CACIPLIQ20®, est indiqué dans le traitement des plaies cutanées chroniques.

Un premier essai clinique a permis de montrer son efficacité sur des ulcères artéritiques rebelles aux traitements usuels en moyenne depuis 7 mois chez des patients atteints d'ischémie critique ne pouvant plus ou pas bénéficier d'une revascularisation chirurgicale. Deux mois de traitement ont permis la fermeture de la moitié des ulcères [37]. Dans un autre essai incluant des patients avec escarres ou ulcères veineux trainant depuis plus de 2 ans, une réactivation de la cicatrisation par CACIPLIQ20® a été observée dès le premier mois de traitement.

Concernant les brûlures, l'action du CACIPLIQ20® n'a pas été encore publiée. Le cas présenté ici (figure 3) est une ulcération par brûlure thermique grave du 3^e degré chez un patient diabétique, neuropathique stagnant depuis plus de trois mois. Devant l'absence de cicatrisation et le risque

de gangrène réel sur ce terrain, l'amputation était prévue. Bien que CACIPLIQ20® ne soit pas indiqué dans la prise en charge des brûlures, ce traitement a permis d'offrir au patient une alternative. Conformément à son utilisation usuelle, CACIPLIQ20® a été appliqué deux fois par semaine à l'aide d'une compresse imbibée de produit, recouvrant les zones à nu visibles sur la photo (figure 3). La compresse est laissée 5 minutes sur la plaie avant d'être jetée. La plaie est ensuite recouverte d'un pansement non adhérent de type tulle gras. Une cicatrisation complète et de bonne qualité a été permise en 4 mois par le RGTA®.



Figure 3 : Évolution de la brûlure d'un patient traité par CACIPLIQ20® à raison d'une application tous les 3 jours. Une cicatrisation complète et de bonne qualité est obtenue en 4 mois (125j).

Plusieurs autres patients atteints de brûlures profondes sur des terrains difficiles ont ainsi pu être traités et guéris ce qui a permis d'éviter dans certains cas une amputation. Il en a été

de même avec des brûlures chimiques (acide) ou à l'eau bouillante ne cicatrisant pas.

Ainsi, les résultats sur l'homme semblent confirmer ceux obtenus dans les modèles de brûlures chez l'animal et permettent d'envisager des applications cliniques du CACIPLIQ20® au traitement des brûlures associées ou non à une cicatrisation difficile.

◆ Conclusion

Le traitement par les RGTA® appelé thérapie matricielle, en améliorant la rapidité et la qualité de la cicatrisation, trouve toute sa place en brûlologie. D'autres investigations sont nécessaires pour évaluer le potentiel de la thérapie matricielle utilisée seule ou associée à des greffes de peau mince expansées ou non, des dermes artificiels ou à la culture de kératinocytes.

Conflit d'intérêt : Denis Barritault est inventeur, propriétaire des brevets sur la technologie des RGTA® et Président de la société OTR3 qui fabrique CACIPLIQ20®.

📖 Bibliographie

- 1 • Tardieu M., Gamby C., Avramoglou T., Jozefonvicz J., and Barritault D., Derivatized dextrans mimic heparin as stabilizers, potentiators, and protectors of acidic or basic FGF. *J Cell Physiol*, 1992. 150(1): p. 194-203.
- 2 • Ledoux D., Papy-Garcia D., Escartin Q., Sagot M.A., Cao Y., et al., Human plasmin enzymatic activity is inhibited by chemically modified dextrans. *J Biol Chem*, 2000. 275(38): p. 29383-90.
- 3 • Vlodavsky I., Friedmann Y., Elkin M., Aingorn H., Atzmon R., et al., Mammalian heparanase: gene cloning, expression and function in tumor progression and metastasis. *Nat Med*, 1999. 5(7): p. 793-802.
- 4 • Zakine G., Martinod E., Fornes P., Sapoval M., Barritault D., et al., Growth factors improve latissimus dorsi muscle vascularization and trophicity after cardiomyoplasty. *Ann Thorac Surg*, 2003. 75(2): p. 549-54.
- 5 • Blanguaert F., Saffar J.L., Colombier M.L., Carpentier G., Barritault D., and Caruelle J.P., Heparan-like molecules induce the repair of skull defects. *Bone*, 1995. 17(6): p. 499-506.
- 6 • Barbier-Chassefiere V., Garcia-Filipe S., Yue X.L., Kerros M.E., Petit E. et al., Matrix therapy in regenerative medicine, a new approach to chronic wound healing. *J Biomed Mater Res A*, 2009. 90(3): p. 641-7.
- 7 • Tong M., Zbinden M.M., Hekking I.J., Vermeij M., Barritault D., and van Neck J.W., RGTA® OTR 4120, a heparan sulfate proteoglycan mimetic, increases wound breaking strength and vasodilatory capability in healing rat full-thickness excisional wounds. *Wound Repair Regen*, 2008. 16(2): p. 294-9.
- 8 • Chebbi C.K., Kichenin K., Amar N., Nourry H., Warnet J.M., et al., [Pilot study of a new matrix therapy agent (RGTA® OTR4120) in treatment-resistant corneal ulcers and corneal dystrophy]. *J Fr Ophtalmol*, 2008. 31(5): p. 465-71.
- 9 • Mutsaers S.E., Bishop J.E., McGrouther G., and Laurent G.J., Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol*, 1997. 29(1): p. 5-17.
- 10 • Ulrich D., Noah E.M., von Heimburg D., and Pallua N., TIMP-1, MMP-2, MMP-9, and PIIINP as serum markers for skin fibrosis in patients following severe burn trauma. *Plast Reconstr Surg*, 2003. 111(4): p. 1423-31.



- 11 • Ulrich D., Noah E.M., Burchardt E.R., Atkins D., and Pallua, N., Serum concentration of amino-terminal propeptide of type III procollagen (PIIINP) as a prognostic marker for skin fibrosis after scar correction in burned patients. *Burns*, 2002. 28(8): p. 766-71.
- 12 • Jabr K., Johnson J.H., McDonald M.H., Walsh D.L., Martin W.D., Johnson A.C., Pickett J.M., and Shantha-Martin U., Plasma-modified ACT can be used to monitor bivalirudin (Angiomax) anticoagulation for on-pump cardiopulmonary bypass surgery in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *J Extra Corpor Technol*, 2004. 36(2): p. 174-7.
- 13 • Saliba M.J. Jr., Heparin in the treatment of burns: a review. *Burns*, 2001. 27(4): p. 349-58.
- 14 • Papy-Garcia D., Barbier-Chassefière V., Rouet V., Kerros M.-E., Klochendler C., et al., Nondegradative Sulfation of Polysaccharides. Synthesis and Structure Characterization of Biologically Active Heparan Sulfate Mimetics. *Macromolecules*, 2005. 38(11): p. 4647-4654.
- 15 • Garcia-Filipe S., Barbier-Chassefière V., Alexakis C., Huet E., Ledoux D., et al., RGTA OTR4120, a heparan sulfate mimetic, is a possible long-term active agent to heal burned skin. *J Biomed Mater Res A*, 2007. 80(1): p. 75-84.
- 16 • Sawicki G., Marcoux Y., Sarkhosh K., Tredget E.E., and Ghahary A., Interaction of keratinocytes and fibroblasts modulates the expression of matrix metalloproteinases-2 and -9 and their inhibitors. *Mol Cell Biochem*, 2005. 269(1-2): p. 209-16.
- 17 • Alexakis C., Mestries P., Garcia S., Petit E., Barbier V., et al., Structurally different RGTA®s modulate collagen-type expression by cultured aortic smooth muscle cells via different pathways involving fibroblast growth factor-2 or transforming growth factor-beta1. *FASEB J*, 2004. 18(10) : p. 1147-9.
- 18 • Mestries P., Borchiellini C., Barbaud C., Duchesnay A., Escartin Q., et al., Chemically modified dextrans modulate expression of collagen phenotype by cultured smooth muscle cells in relation to the degree of carboxymethyl, benzylamide, and sulfation substitutions. *J Biomed Mater Res*, 1998. 42(2): p. 286-94.
- 19 • Alexakis C., Caruelle J.P., Sezeur A., Cosnes J., Gendre J.P., et al., Reversal of abnormal collagen production in Crohn's disease intestinal biopsies treated with regenerating agents. *Gut*, 2004. 53(1): p. 85-90.
- 20 • Young P.K. and Grinnell F., Metalloproteinase activation cascade after burn injury: a longitudinal analysis of the human wound environment. *J Invest Dermatol*, 1994. 103(5): p. 660-4.
- 21 • Mestries P., Alexakis C., Papy-Garcia D., Duchesnay A., Barritault D., et al., Specific RGTA® increases collagen V expression by cultured aortic smooth muscle cells via activation and protection of transforming growth factor-beta1. *Matrix Biol*, 2001. 20(3): p. 171-81.
- 22 • Thyberg J., Differentiated properties and proliferation of arterial smooth muscle cells in culture. *Int Rev Cytol*, 1996. 169: p. 183-265.
- 23 • Zakine G., Barbier V., Garcia-Filipe S., Luboinski J., Papy-Garcia D. et al., Matrix therapy with RGTA® OTR4120 improves healing time and quality in hairless rats with deep second-degree burns. *Plast Reconstr Surg*, 2011. 127(2): p. 541-50.
- 24 • Fuchs E. and Green H., Changes in keratin gene expression during terminal differentiation of the keratinocyte. *Cell*, 1980. 19(4): p. 1033-42.
- 25 • Rouet V., Hamma-Kourbali Y., Petit E., Panagopoulou P., Katsoris P. et al., A synthetic glycosaminoglycan mimetic binds vascular endothelial growth factor and modulates angiogenesis. *J Biol Chem*, 2005. 280(38): p. 32792-800.
- 26 • Folkman J. and Klagsbrun M., Angiogenic factors. *Science*, 1987. 235(4787): p. 442-7.
- 27 • Hebda P.A., Klingbeil C.K., Abraham J.A., and Fiddes J.C., Basic fibroblast growth factor stimulation of epidermal wound healing in pigs. *J Invest Dermatol*, 1990. 95(6): p. 626-31.
- 28 • Danilenko D.M., Ring B.D., Tarpley J.E., Morris B., Van G. Y., et al., Growth factors in porcine full and partial thickness burn repair: Differing targets and effects of keratinocyte growth factor, platelet-derived growth factor-BB, epidermal growth factor, and neu differentiation factor. *Am J Pathol*.1995; 147:1261-1277.
- 29 • Greenhalgh D.G., Sprugel K.H., Murray M.J., Ross R., PDGF and FGF stimulate wound healing in the genetically diabetic mouse. *Am J Pathol*.1990; 136:1235-1246.
- 30 • Fu X., Shen Z., Chen Y., Xie J., Guo Z., Randomised placebo-controlled trial of use of topical recombinant bovine basic fibroblast growth factor for second-degree burns. *Lancet*, 1998. 352(9141): p. 1661-4.
- 31 • Jimenez P.A. and Rampy M.A., Keratinocyte growth factor-2 accelerates wound healing in incisional wounds. *J Surg Res*, 1999. 81(2): p. 238-42.
- 32 • Staiano-Coico L., Krueger J.G., Rubin J.S., D'Limi S., Vallat V.P., et al., Human keratinocyte growth factor effects in a porcine model of epidermal wound healing. *J Exp Med*, 1993. 178(3): p. 865-78.
- 33 • Soler P.M., Wright T.E., Smith P.D., Maggi S.P., Hill D.P., et al., In vivo characterization of keratinocyte growth factor-2 as a potential wound healing agent. *Wound Repair Regen*, 1999. 7(3): p. 172-8.
- 34 • Heldin C.H. and Westermark B., Platelet-derived growth factor: mechanism of action and possible in vivo function. *Cell Regul*, 1990. 1(8): p. 555-66.
- 35 • Brown R.L., Breeden M.P., and Greenhalgh D.G., PDGF and TGF-alpha act synergistically to improve wound healing in the genetically diabetic mouse. *J Surg Res*, 1994. 56(6): p. 562-70.
- 36 • Sporn M.B. and Roberts A.B., A major advance in the use of growth factors to enhance wound healing. *J Clin Invest*, 1993. 92(6): p. 2565-6.
- 37 • Desgranges P, Louissaint T, Allaire E, Godeau B, Kichenin K, Becquemin JP, et al. Matrix protection therapy in vascular disease: first clinical pilot study of RGTA®. Résumé publié dans les comptes rendus du WHWS International Meeting. Toronto; 2008.

Summary

Matrixtherapy a new branch of regenerative medicine and its developments in burned treatment : from fundamental to clinic

RGTA®, for RegeneraTing Agent, form a new class of therapeutics. These molecules are polysaccharides substituted by functionalized groups selected to protect signal proteins such as growth factors, cytokines, interleukins, chemokines, against proteolytic degradation. These proteins play a key role in cellular communication and are naturally stored in the extracellular matrix via interactions with heparansulfate. During tissue damage such as burning, enzymes called heparanases are released and degrade heparan sulfates, no more protecting signal proteins. RGTA® will replace natural degraded HS and again protect these cytokines or growth factors. This protection will extend their action and therefore their effectiveness. In the case of burns, this action would also result in restoring collagen synthesis to healthy tissue levels. This change allows a better quality of the repaired lesion readily visible on the appearance of tissues. This review presents the experimental results of the use of RGTA® to treat burns in animal models analysed at a molecular and histological level. Then a case of a human treatment with a medical device CACIPLIQ20® based on RGTA® technology illustrated matrix therapy in the treatment of a burn.

Key words : RGTA®, burns, heparan-sulfates.