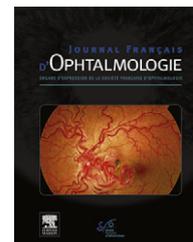




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



CAS CLINIQUE ÉLECTRONIQUE

Utilisation d'un agent biodégradable de la régénération tissulaire (RGTA) dans le traitement d'un ulcère trophique résistant d'origine zostérienne : à propos d'un cas[☆]

Management of herpes zoster neurotrophic ulcer using a new matrix therapy agent (RGTA): A case report

I. De Monchy^a, A. Labbé^b, N. Pogorzalek^a,
G. Gendron^a, M. M'Garrech^a, G. Kaswin^a,
M. Labetoulle^{a,*}

^a Service d'ophtalmologie, CHU Bicêtre, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 78, avenue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

^b Service d'ophtalmologie, centre hospitalier national des Quinze-Vingts, rue de Charenton, 75012 Paris, France

Reçu le 12 mars 2010 ; accepté le 8 juin 2011

MOTS CLÉS

Ulcère
neurotrophique ;
Thérapie matricielle ;
Analogues des
héparanes-sulfates ;
RGTA

Résumé La kératite neurotrophique est une complication possible des infections à HSV ou VZV. Le traitement repose sur l'administration de larmes artificielles et l'éviction de collyres contenant des conservateurs ou toute autre sorte de collyres épithéliotoxiques. Le sérum autologue et la greffe de membrane amniotique peuvent être utilisés mais leur coût et leur sécurité sont toujours débattus. Nous rapportons le cas d'un patient avec un antécédent de zona ophtalmique ayant développé un ulcère épithélial neurotrophique après chirurgie de cataracte sans amélioration malgré trois semaines d'un traitement bien conduit par larmes artificielles (huit gouttes par jour). Une nouvelle solution ophtalmologique contenant un agent de la régénération tissulaire (RGTA, Cacicol20[®]) a été utilisée à la posologie d'une goutte deux fois par semaine pendant six semaines. Une amélioration a été notée dès la première semaine de traitement et une cicatrisation complète a été obtenue en un peu plus de deux semaines avec une bonne tolérance locale et générale. Cet analogue des héparanes-sulfates, qui favoriserait la cicatrisation de la matrice extracellulaire, semble apparaître comme une

[☆] Le texte de cet article est également publié en intégralité sur le site de formation médicale continue du Journal français d'ophtalmologie <http://www.e-jfo.fr>, sous la rubrique « cas clinique » (consultation gratuite pour les abonnés).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : marc.labetoulle@bct.ap-hop-paris.fr (M. Labetoulle).

KEYWORDS

Neurotrophic ulcer;
Matrix therapy;
Heparan mimetic;
RGTA

alternative intéressante au sérum autologue et à la greffe de membrane amniotique dans le traitement des ulcères neurotrophiques rebelles. Cependant, une étude comparative semble indispensable pour en définir les bonnes indications et les règles officielles de son utilisation.
© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Neurotrophic keratopathy is a potential consequence of herpes simplex virus (HSV) or varicella zoster virus (VZV) infection. The treatment is based on artificial tears and the withdrawal of preserved eye drops or other types of epitheliotoxic topical medicines. Autologous serum or amniotic membrane transplantation may also be used in severe cases, but their cost and safety are still under debate. We report a case of a patient with a history of herpes zoster ophthalmicus, who developed a persistent epithelial ulcer after cataract surgery, with no improvement despite 3 weeks of artificial tears (eight drops per day). A new ophthalmologic solution based on a regenerating agent (RGTA, Cacicol20®) was then used, with a dosage of two eye drops per week for 6 weeks. Improvement was observed 1 week later, and complete healing was obtained in less than 3 weeks, with no side effects. This heparin mimetic, which may stimulate extracellular matrix healing, may be a possible alternative therapy to autologous serum or amniotic membrane transplantation in severe neurotrophic ulcer. However, randomized studies are necessary to validate this observation.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les kératites neurotrophiques, appelées aussi kératites métaherpétiques, sont la conséquence d'une dénervation partielle ou complète de la cornée à l'origine d'une atteinte dégénérative chronique de l'épithélium cornéen [1]. Les kératites métaherpétiques, conséquences d'une infection par les virus HSV ou VZV, en constituent la cause la plus fréquente [1–8]. L'hypoesthésie cornéenne entraîne une diminution de la quantité de larmes (diminution du réflexe de larmoiement), et donc de leur qualité, par augmentation de leur viscosité et de leur osmolarité ainsi qu'une inflammation neurogène par augmentation de l'AMPc à l'origine des troubles trophiques directs [1]. Il en résulte une modification importante des concentrations en molécules pro-inflammatoires, ce qui aboutit à une altération des cellules épithéliales cornéennes, avec perte des microvillosités et ralentissement de leur vitesse de renouvellement. La conséquence ultime est l'apparition d'ulcères épithéliaux, puis stromaux, chroniques [9,10]. Ces atteintes épithéliales et stromales sont souvent aggravées par l'utilisation de collyres potentiellement toxiques pour la surface oculaire (collyres antiviraux, antibiotiques, anti-inflammatoires, utilisation de collyres contenant du chlorure de benzalkonium), prescrits pour traiter une éventuelle cause étiologique alors que le problème est essentiellement trophique.

Les signes fonctionnels associent une baisse importante de la vision, un larmoiement et une photophobie. L'évolution peut se faire selon trois stades : simple kératite ponctuée superficielle dans l'aire interpalpébrale (stade I), perte aiguë épithéliale associée à un œdème stromal (les bords du déficit épithélial, d'abord lisses, s'enroulent avec le temps) (stade II), et enfin ulcération avec lyse stromale et risque de perforation cornéenne (stade III) [2].

Les principes thérapeutiques de l'ulcère neurotrophique reposent tout d'abord sur l'éviction de tout collyre toxique pour la surface oculaire, c'est-à-dire en pratique l'éviction des collyres avec conservateurs, et l'arrêt des topiques

antiviraux ou antibiotiques. On associe en général des agents mouillants à forte dose, afin de diluer les effecteurs inflammatoires et inhibiteurs de la cicatrisation (métalloprotéases) [1].

Dans les stades II et III, le sérum autologue dilué ou la greffe de membrane amniotique sont des traitements efficaces. Les limites du sérum autologue sont la difficulté de sa fabrication (nécessité d'une préparation de salle blanche d'un service de pharmacie), et le risque infectieux lié à la fois au mode de préparation et aux principes actifs (facteurs de croissance) contenus dans la préparation [11,12]. Les limites de GMA sont la nécessité de pratiquer une intervention chirurgicale sans compter le coût du greffon et de l'intervention [1,13].

Nous rapportons le cas d'un patient traité pour un ulcère trophique après zona ophtalmique par un agent biodégradable de la régénération tissulaire (Cacicol20®), pouvant servir de substitut, au moins en première intention, aux deux techniques précédemment citées.

Observation

Un patient de 83 ans, pseudophake de l'œil droit, a consulté en mai 2009 pour une baisse d'acuité visuelle liée à une cataracte de l'œil gauche. Dans ses antécédents ophtalmologiques, on retrouvait l'existence d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) bilatérale mais asymétrique, l'œil droit ayant subi plusieurs épisodes néovasculaires traités par anti-VEGF, avec atrophie séquellaire importante. On retrouvait par ailleurs la notion d'un zona ophtalmique gauche survenu quelques années auparavant, relativement sévère au moment de la poussée, ayant laissé des zones d'atrophie sclérale de part et d'autre du méridien de midi (Fig. 1). Les suites postopératoires ont été marquées par la découverte lors de la première visite postopératoire d'une vaste ulcération épithéliale (Fig. 2). Devant l'absence d'amélioration spontanée en 48 heures et l'hypoesthésie

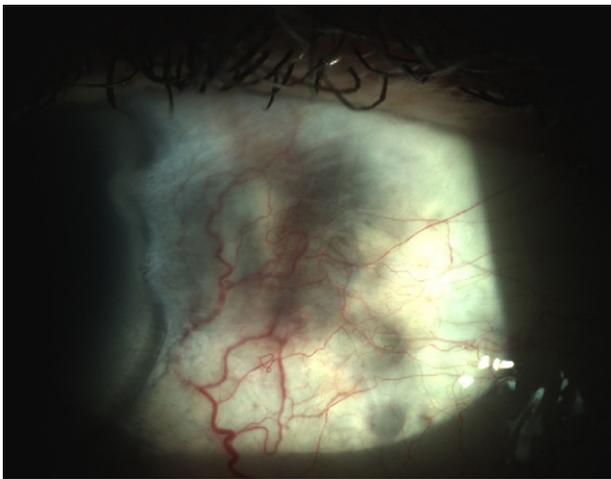


Figure 1. Nécrose sclérale compliquant un zona ophtalmique.

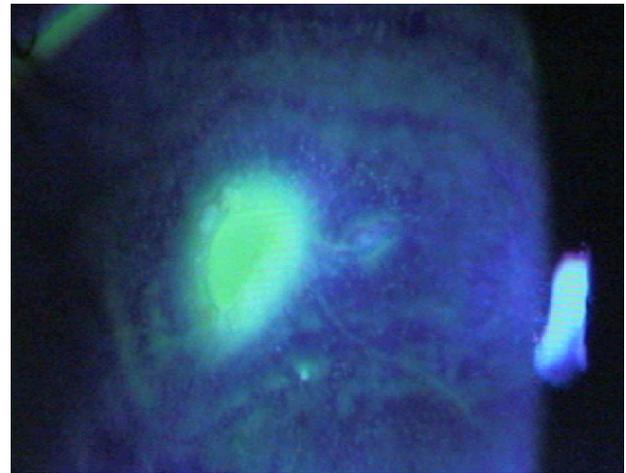


Figure 3. Kératite neurotrophique en cours de cicatrisation (sept jours après début du traitement par Cacicol20®).

cornéenne testée avec un coton monté, le diagnostic d'ulcération neurotrophique postzostérienne a été évoqué. Le traitement postopératoire standard a été modifié, avec introduction d'une corticothérapie topique sans conservateur (à doses rapidement dégressives), associée à des agents mouillants sans conservateur et de la pommade à la vitamine A. Malgré l'élimination de tout traitement topique épithéliotoxique, l'ulcération n'a réduit que très peu en l'espace de trois semaines de traitement (Fig. 2). Un traitement par un agent de régénération tissulaire (Cacicol20®) a alors été proposé, à la posologie d'une goutte deux fois par semaine, en plus des collyres mouillants sans conservateur. Un examen ophtalmologique complet a été réalisé aux troisième, septième, 14^e, 21^e et 28^e et 56^e jour postopératoire. Sous traitement, la surface ulcérée prenant la fluorescéine a réduit de façon régulière (Fig. 3 et 4), et la cicatrisation épithéliale était complète entre la deuxième et la troisième semaine de traitement (Fig. 5) (traitement poursuivi pendant cinq semaines au total). Une opacification gris-blanchâtre, sous-épithéliale, persistait en regard de la zone touchée (Fig. 5), non régressive sous traitement

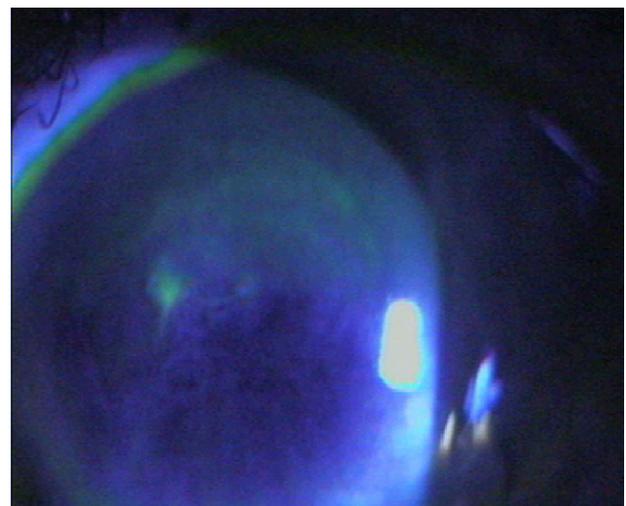


Figure 4. Kératite neurotrophique quasicicatrisée (j14 après début du traitement par Cacicol20®).

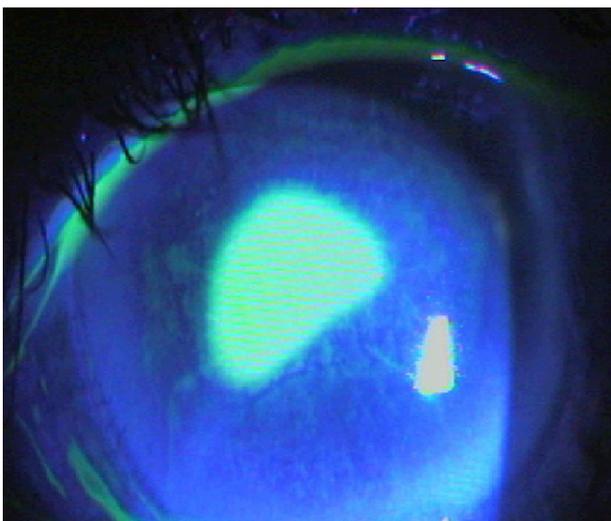


Figure 2. Kératite neurotrophique résistante au traitement mouillant (trois semaines après chirurgie cataracte).

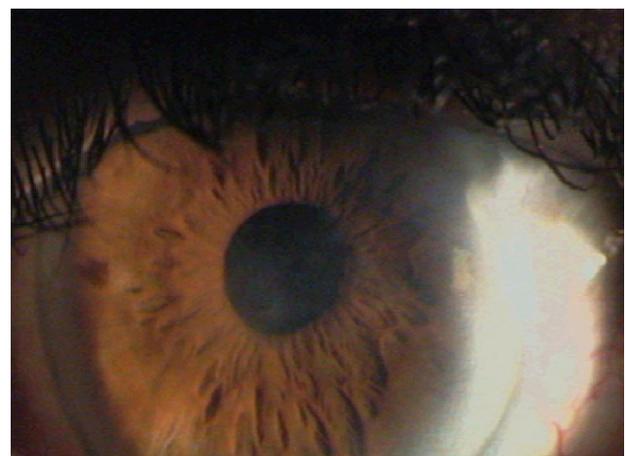


Figure 5. Cicatrisation complète (un mois après début du traitement par cacicol20®); à noter persistance d'une opacification grise-blanche dans le stroma antérieur.

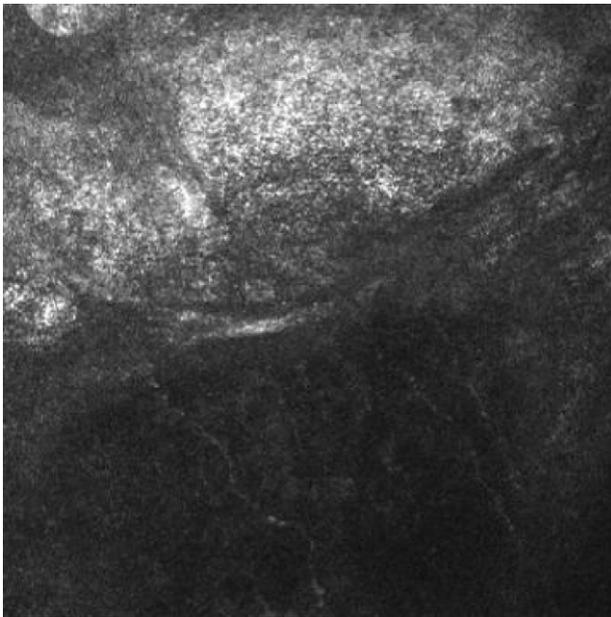


Figure 6. Les nerfs sous-épithéliaux semblent s'arrêter au niveau de la cicatrice.

d'épreuve par corticoïdes topiques non conservés. L'acuité visuelle finale était limitée à 5/10 Parinaud 3 à trois mois de la chirurgie, et est stable depuis cette date. Le fond d'œil gauche montre toujours une DMLA atrophique modérée.

L'étude en microscopie confocale (HRT Heidelberg®), réalisée après cicatrisation complète de l'ulcère, plusieurs mois après l'épisode, montrait un arrêt apparent des terminaisons nerveuses sous-épithéliales en regard des berges de la cicatrice, mais un aspect normal de ces fibres à distance de cette dernière (Fig. 6 et 7). L'esthésiométrie centrale, réalisée à la même période que l'examen en microscopie confocale, montrait des valeurs identiques, mais diminuées,

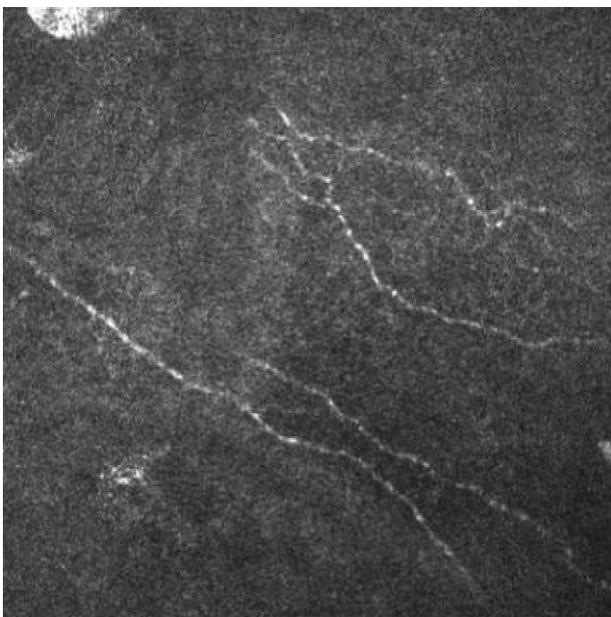


Figure 7. Nerfs sous-épithéliaux d'aspect normal situés à distance de la cicatrice.

à droite comme à gauche (40 mm à l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet, Luneau™).

Discussion

Les symptômes présentés par ce patient illustrent bien une des complications potentielles d'une chirurgie oculaire et de traitements épithéliotoxiques, notamment les collyres contenant du chlorure de benzalkonium [14,15] (corticoïdes, antibiotiques, AINS avec conservateurs), sur une cornée anciennement touchée par un zona ophtalmique sévère.

Le zona ophtalmique s'accompagne d'une diminution de la sensibilité cornéenne centrale chez 21% des patients dès phase aiguë, et chez 49% d'entre eux dans l'année qui suit. Cette hypoesthésie persiste plus d'un an chez environ un tiers des patients [7,16,17].

Lorsqu'elle est très importante, l'hypoesthésie cornéenne peut entraîner une kératite neurotrophique, dont les caractères cliniques peuvent se limiter à une kératite ponctuée superficielle dans l'aire interpalpébrale ou évoluer vers un vaste ulcère épithélial, voire une lyse stromale avec risque de perforation [18]. Dans cette observation, le degré de sensibilité cornéenne aurait pu être évalué initialement de façon précise à l'aide de l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet, le risque d'ulcération étant proportionnel au degré d'hypoesthésie cornéenne [1], et une analyse en microscopie confocale aurait probablement montrée une altération structurelle des plexus nerveux intracornéens responsable, plus que l'altération fonctionnelle, de l'hypoesthésie cornéenne postzostérienne. [19] De façon surprenante, l'esthésiométrie réalisée après guérison était identique, mais réduite, dans les deux yeux. Cette observation est confortée par l'aspect en microscopie confocale (Figs. 6 et 7) qui montre un aspect normal des nerfs sous-épithéliaux en dehors de la zone cicatricielle, cette dernière étant suffisamment peu étendue pour être sélectivement testés avec l'appareil de Cochet-Bonnet. Cependant, une étude comparative en microscopie confocale avant et après traitement par Cacicol 20® aurait peut-être permis de préciser l'évolution structurelle des nerfs épithéliaux au cours du processus évolutif.

Le traitement repose dans un premier temps sur l'arrêt de tous les collyres potentiellement épithéliotoxiques, en particulier ceux qui contiennent des conservateurs. On propose en revanche des instillations répétées d'agents mouillants [10]. En cas de résistance, les deux alternatives les plus couramment utilisées sont le sérum autologue et la greffe de membrane amniotique. Leur efficacité a d'ailleurs été rapportée dans plusieurs types d'altération sévère de la surface cornéenne, comme dans les syndromes secs sévère par syndrome de Gougerot-Sjögren ou pour la maladie de greffon contre l'hôte, ou encore dans des kératites neuro-paralytiques [11,20–23]. Le sérum autologue est prescrit à la posologie d'une goutte trois fois par jour pour une durée de trois mois à renouveler en fonction de l'évolution, son utilisation étant souvent limitée en raison des différentes étapes nécessaires à sa préparation et des complications infectieuses pouvant survenir sous traitement [24].

La greffe de membrane amniotique, elle est utilisée dans les cas extrêmes (perforation cornéenne ou

état préperforant), et dans les atteintes sévères de la surface oculaire (syndromes de Stevens-Johnson ou brûlures chimiques compliquées d'ischémie limbique étendue) [25–27]. Elle permet de renforcer l'adhésion et la différenciation des cellules épithéliales basales, de faciliter la migration et de prévenir l'apoptose cellulaire épithéliale [28]. Parmi l'arsenal thérapeutique des pathologies oculaires de surface, elle constitue également un traitement efficace imposant cependant l'accès rapide à un bloc opératoire et présentant ses risques propres (infectieux notamment).

Le Cacicol20® est un collyre à base de dextrans substitués par des groupements carboxyméthyl, sulfates et hydrophobes, membre de la famille des agents de régénération tissulaire (RGTA). Leur utilisation a d'abord été proposée dans la cicatrisation cutanée après brûlures [29]. Les RGTA, dont l'intérêt thérapeutique avait été décrit en 2005 par Papy Garci et al. [30], sont des biopolymères de grande taille conçus pour remplacer les héparanes-sulfates détruits lors de lésions tissulaires [30–33]. Ces sucres complexes sont habituellement liés spécifiquement aux protéines de la matrice extracellulaire et aux facteurs de croissance, et les protègent de la protéolyse. Ils recréent le microenvironnement extracellulaire permettant la migration et la multiplication des cellules réparatrices [34–37]. De plus, le RGTA inhibe in vitro des enzymes protéolytiques telles que les élastases, les plasmines, la cathepsine G, renforçant cet aspect de protection in vivo de la matrice [38].

Une première étude pilote non contrôlée française a montré l'efficacité des RGTA dans les dystrophies cornéennes chroniques et les ulcères de cornée rebelles, en diminuant notamment les douleurs et en favorisant la cicatrisation [38]. Une cicatrisation cornéenne était obtenue chez la majorité des patients présentant un ulcère cornéen (quatre patients sur cinq) avec une très bonne tolérance locale et générale (pas d'épisode infectieux rapporté) avec cependant une récurrence de l'ulcère chez deux d'entre eux rapidement après l'arrêt du traitement. Cette étude se basait sur une posologie d'une seule goutte hebdomadaire, et concluait qu'une posologie supérieure pourrait être plus efficace. La conclusion de cette étude pilote nous a conduit à proposer, dans notre cas particulier, l'application de deux gouttes par semaine. Cette posologie a permis d'observer un début de cicatrisation significatif dès le septième jour, et d'obtenir une fermeture totale de l'ulcération épithéliale en un peu plus de deux semaines. Le patient n'a pas décrit de douleurs ou brûlures lors de l'instillation, et aucun effet indésirable n'a été observé.

Ce nouveau type de préparation ophtalmique semble être une solution alternative intéressante au sérum autologue et à la greffe de membrane amniotique, dans les ulcères trophiques rebelles. Elle présente l'intérêt d'une posologie réduite (il semblerait qu'une posologie d'une goutte deux fois par semaine soit préférable), et apparemment d'une très bonne tolérance locale et générale. Toutefois, une étude comparative avec les thérapeutiques de référence permettrait d'en cerner plus précisément les bonnes indications, et ainsi éventuellement de définir les règles officielles de son utilisation, qui est pour l'instant réalisée hors du cadre de l'AMM.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Bourcier T, Semoun O. Kératites métaherpétiques. In: Labetoulle M, editor. Herpès et zona oculaire: de la clinique au traitement. Paris: Éditions Med'Com; 2009. p. 125–34.
- [2] Mackie IA. Neuroparalytic (neurotrophic keratitis). Symposium on contact lenses: transactions of the New Orleans Academy of ophthalmology. Saint-Louis: St-Louis Mosby; 1973.
- [3] Miller NR. Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology. Baltimore: Williams and Wilkins; 1985.
- [4] Mackie IA. Role of corneal nerves in destructive disease of cornea. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1978;93:373.
- [5] Cavanagh HD, Pihlaja D, Thoft RA, Dohlman CH. The pathogenesis and treatment of persistent epithelial defects. *Trans Am Acad Ophthalmol Otol* 1976;81:754.
- [6] Cavanagh HD, Colley AM, Pihlaja DJ. Persistent corneal epithelial defects. *Int Ophthalmol Clin* 1979;19:197.
- [7] Cobo ML. Corneal complications of herpes zoster ophthalmicus: prevention and treatment. *Cornea* 1988;7:50.
- [8] Cavanagh HD, Colley AM. The molecular basis of neurotrophic keratitis. *Acta Ophthalmol Suppl* 1989;192:115.
- [9] Holland EJ, Schwartz GS. Classification of herpes simplex virus keratitis. *Cornea* 1999;18:144–54.
- [10] Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. *Cornea*. 2nd ed. Saint-Louis: Elsevier Mosby; 2005, p. 1043–1074 and p. 1189–1196.
- [11] Tsubota K, Goto E, Shinmura S, Shimazaki J. Treatment of persistent corneal defect by autologous serum application. *Ophthalmology* 1999;106:1984–9.
- [12] Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, Ohashi Y, Kojima T, Ishida R, et al. Autologous serum application in the treatment of neurotrophic keratopathy. *Ophthalmology* 2004;111:1115–20.
- [13] Muraine M. Réhabilitation visuelle chirurgicale après kératite herpétique. In: Labetoulle M, editor. Herpès et zona oculaire: de la clinique au traitement. Paris: Éditions Med'Com; 2009. p. 145–58.
- [14] Denoyer A, Ossant F, Arbeille B, Fetissov F, Patat F, Pisella PJ. Évaluation in vivo par échographie à très haute fréquence des modifications épithéliales cornéennes induites par un bêta-bloquant avec 0, 0,1% de chlorure de benzalkonium. *J Fr Ophtalmol* 2006;29:11–8.
- [15] Debbasch C, de Saint Jean M, Pisella PJ, Rat P, Warnet JM, Baudouin C. Cytotoxicité des ammoniums quaternaires sur une lignée de cellules conjonctivales humaines. *J Fr Ophtalmol* 1999;22:950–8.
- [16] Cobo M, Foulks GN, Liesegang T, Lass J, Sutphin J, Wilhelmus K, et al. Observations on the natural history of herpes zoster ophthalmicus. *Curr Eye Res* 1987;6:1959.
- [17] Liesegang TJ. Corneal complications from herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 1985;92:316–24.
- [18] Bourcier T. Kératite neurotrophique. *J Fr Ophtalmol* 2004;27:200–1.
- [19] Patel DV, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal microscopy demonstrating significant alteration of human corneal nerves following herpes zoster ophthalmicus. *Arch Neurol* 2010;67:640–1.
- [20] Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Matsumoto Y, Kaido M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol* 2005;139:242–6.

- [21] Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:390–5.
- [22] Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, Yamada M, Mashima Y, Watanabe R, et al. Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:579–83.
- [23] Mukerji N, Sinha R, Vajpayee RB. Role of autologous serum in persistent epithelial defects. *Br J Ophthalmol* 2002;86:832.
- [24] Poon AC, Geerling G, Dart JK, Fraenkel GE, Daniels JT. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1188–97.
- [25] Mittal V, Sangwan VS, Fernandes M, Thomas R. Survival analysis of conjunctival limbal grafts and amniotic membrane transplantation in eyes with total limbal stem cell deficiency. *Am J Ophthalmol* 2006;141:599–600 [author reply 600].
- [26] Tsubota K, Satake Y, Ohyama M, Toda I, Takano Y, Ono M, et al. Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol* 1996;122:8–52.
- [27] Shay E, Kheirikhah A, Liang L, Sheha H, Gregory DG, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation as a new therapy for the acute ocular manifestations of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Surv Ophthalmol* 2009;54(6):686–96.
- [28] Muraine M, Gueudry J, Toubeau D, Gardea E, Verspyck E, Menguy E, et al. Advantages of amniotic membrane transplantation in eye surface diseases. *J Fr Ophtalmol* 2006;29:1070–83.
- [29] Garcia-felipe S, Barbier Chassefière V, Alexakis C, Huet E, Ledoux D, Kerros ME, et al. RGTA OTR4120, an heparin sulphate mimetic, is a possible long-term active agent to heal burned skin. *J Biomed Mater Res A* 2007;80:75–84.
- [30] Papy-Garcia D, Barbier Chassefière V, Rouet V, Kerros ME, Klochendler C, Tournaire MC, et al. Non degradative sulfation of polysaccharides; synthesis and structure characterization of biologically active heparin sulphate mimetics. *Macromolecules* 2005;38:4647–54.
- [31] Rouet V, Meddahi-Pellé A, Miao HQ, Vlodavsky I, Caruelle JP, Barritault D. Heparin-like synthetic polymers, named RGTAs, mimic biological effects of heparin in vitro. *J Biomed Mater Res* 2006;78:792–7.
- [32] Barritault D, Caruelle JP. Les agents de régénération (ou RGTAs): une nouvelle approche thérapeutique. *Ann Pharm Fr* 2006;64:135–44.
- [33] Mestrie P, Borchiellini C, Barbaud C, Duchesnay A, Escartin Q, Barritault D, et al. Chemically modified dextrans modulate expression of collagen phenotype by cultured smooth muscle cells in relation to the degree of carboxymethyl, benzamide, and sulfatation substitutions. *J Biomed Mater Res* 1998;42:286–94.
- [34] Logeart-Avramoglou D, Huynh R, Chaubet F, Sedel L, Meunier A. Interaction of specifically chemically modified dextrans with transforming growth factor beta 1: potentiation of its biological activity. *Biochem Pharmacol* 2002;63:129–37.
- [35] Tardieu M, Gamby C, Avramoglou T, Jozefonvicz J, Barritault D. Derivatized dextrans mimic heparin as stabilizers, potentiators, and protectors of acidic or basic FGF. *J Cell Physiol* 1992;150:194–203.
- [36] Frank L, Lebreton-Decoster C, Godeau G, Coulomb B, Jozefonvicz J. Dextran derivatives modulate collagen matrix organization in dermal equivalent. *J Biomater Sci Polym Ed* 2006;17:499–517.
- [37] Alexakis C, Mestries P, Garcia S, Petit E, Barbier V, Papy-Garcia D, et al. Structurally different RGTAs 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;18:1147–9.
- [38] Khammari Chebbi C, Kichenin K, Amar N, Warnet JM, Barritault D, Baudouin C. Étude pilote d'un nouvel agent de thérapie matricielle (RGTA OTR4120®) dans les ulcères de cornée et les dystrophies de cornée rebelles. *J Fr Ophtalmol* 2008;31:465–71.