

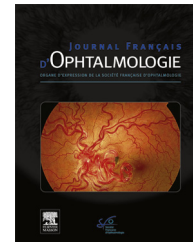


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



LETTRE À L'ÉDITEUR

Cicatrisation d'un ulcère de cor- née neurotrophique résistant par thérapie matricielle[☆]



Healing of a resistant neurotrophic corneal ulcer
using a new matrix therapy agent

Introduction

Les kératites neurotrophiques résultent d'une dénervation partielle ou complète de la cornée provenant de diverses origines, notamment virales. Elles engendrent des troubles de la sensibilité cornéenne et une atteinte dégénérative chronique de l'épithélium cornéen. Elles peuvent se compliquer d'ulcères chroniques, épithéliaux puis stromaux pouvant se perforer.

Les ulcères neurotrophiques résistants aux traitements topiques relèvent habituellement de blépharorraphie, de tarsorrhaphie ou du recouvrement conjonctival, engageant le pronostic visuel.

Nous rapportons le cas d'une patiente monoptalme, sourde et muette, chez qui l'administration compassionnelle de RGTA[®] a permis la cicatrisation d'un ulcère cornéen neurotrophique résistant, préservant ainsi une acuité visuelle ambulatoire et une autonomie sociale.

Cas clinique

Madame F., 48 ans, était adressée pour une baisse d'acuité visuelle de l'œil gauche évoluant depuis plus d'un mois. Cette femme était sourde, muette, et monoptalme fonctionnelle de son œil gauche (amblyopie profonde de son œil droit). Sa fonction visuelle gauche était le support de son contact sensoriel de communication et de son autonomie jusqu'à la survenue de cet épisode la rendant totalement dépendante. La patiente souffrait d'une maladie de Willebrand sans autre antécédent médico-chirurgical.

Il lui avait été instillé successivement une fluoroquinolone, une association fixe corticoïde et néomycine, puis de l'acétylcystéine, sans effet sur l'évolutivité de la lésion. Aucune amélioration cornéenne n'était constatée une semaine après l'arrêt des traitements précédents et le

remplacement de ceux-ci par de l'acide hyaluronique toutes les huit heures associé à une pommade à la vitamine A au coucher et une occlusion palpébrale intermittente.

À l'interrogatoire de son entourage, une kératite herpétique aurait été diagnostiquée cliniquement, plusieurs années auparavant. La patiente ne présentait pas de signes cliniques associés locorégionaux ou généraux. L'acuité visuelle était à compte les doigts à 1,5 m, subjectivement effondrée. L'examen biomicroscopique objectivait une anesthésie cornéo-conjonctivale totale, une plage géographique de fibrose stromale profonde non vascularisée et un ulcère cornéen central et paracentral supérieur à 3 mm, impliquant le tiers stromal antérieur.

Le diagnostic d'ulcère neurotrophique avait été posé. Une origine herpétique ancienne pouvait être évoquée malgré l'absence de confirmation biologique. Une PCR, réalisée lors de la consultation initiale à la recherche de génome de type *herpesviridae*, s'était avérée négative, de même que les prélèvements microbiologiques infectieux.

Devant cet ulcère neurotrophique résistant aux traitements simples, une greffe de membrane amniotique avait été réalisée le lendemain de la consultation.

À 1 mois, nous observions une résolution de l'ulcère, ne laissant persister qu'une kératite ponctuée superficielle diffuse dense.

À 3 mois, une cicatrisation épithéliale hypertrophique, irrégulière associée à une kératite ponctuée superficielle nasale et temporale persistait, sans amélioration quantifiable de la fonction visuelle.

À 6 mois, lors d'un contrôle systématique, une rechute de l'ulcère était objectivée dans la zone centrale de la cornée, de taille 1 × 0,5 mm (Fig. 1A).

Malgré l'intensification du traitement (acide hyaluronique × 6/j, pommade à la vitamine A × 3/j, PEG 400 × 3/j), l'absence d'amélioration imposait une nouvelle greffe de membrane amniotique, neuf mois après la pose de la première.

Malgré ce traitement maximal, l'aire de l'ulcère cornéen augmentait, accompagné d'une kératite ponctuée diffuse. La maladie de Willebrand de la patiente n'incitait pas à l'utilisation de produits autologues dérivés du sang.

Compte-tenu de cette évolution péjorative sous traitement maximal, un traitement compassionnel par CACICOL20[®] était proposé avec consentement éclairé, à raison d'une goutte dans l'œil gauche tous les 2 jours.

Deux semaines après l'initiation du traitement, et après sept instillations de CACICOL20[®], l'aire cornéenne de

[☆] Données présentées aux congrès EVER 2013, Nice et EuCornea 2013, Amsterdam.

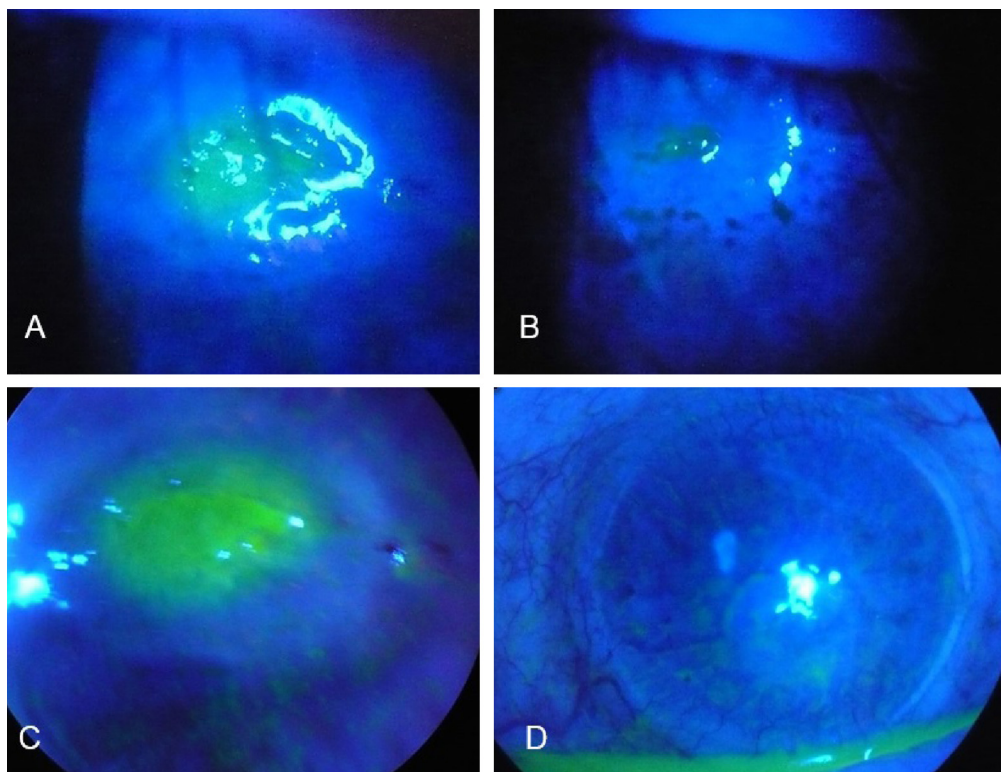


Figure 1. Photographie biomicroscopique de l'ulcère cornéen après instillation d'une goutte de fluorescéine, en lumière bleue : ulcère cornéen central, de taille $1 \times 0,5$ mm (A). Deux semaines après l'initiation du traitement, et après sept instillations de CACICOL20[®], l'aire cornéenne de l'ulcère était réduite à un point central prenant la fluorescéine (B). Un mois après le doublement de la fréquence d'instillation du CACICOL20[®], l'ulcère récidivait, mesurant $1 \times 0,5$ mm (C). La posologie du CACICOL[®] fut alors réduite à 1 goutte tous les 2 jours, associée à de la pommade vitamine A, conduisant à une nouvelle cicatrization, observée 15 jours plus tard (D).

l'ulcère était réduite à un point central prenant la fluorescéine (Fig. 1B).

Cependant, un mois après, lors d'un contrôle systématique par un praticien non averti, la fréquence des instillations fut doublée en espérant hâter la guérison.

À 1 mois de traitement quotidien, l'ulcère récidivait, mesurant $1 \times 0,5$ mm (Fig. 1C).

La posologie du CACICOL[®] fut alors réduite à 1 goutte tous les 2 jours, associée à de la pommade vitamine A et conduisait à une nouvelle cicatrization, obtenue en 15 jours (Fig. 1D).

Un mois plus tard, l'état de la surface oculaire était stable, présentant une importante zone cicatricielle avec une aire ponctuelle fluorescéine $+ < 1$ mm (Fig. 2). L'acuité visuelle était mesurée à $2,5/10^e$, permettant un retour à une autonomie ambulatoire.

Un an plus tard, après arrêt du traitement par CACICOL[®], la patiente ne présentait pas de récurrence d'ulcère, l'état de sa surface oculaire restant stable, cicatricielle (Fig. 3).

Discussion

Ce cas apporte des éléments supplémentaires quant à l'efficacité du RGTA dans l'ulcère cornéen neurotrophique en rapportant non seulement une cicatrization à dose adéquate, mais aussi une récurrence lors d'un changement de dose optimale, résolutive après rétablissement de la dose initiale.

Les kératopathies neurotrophiques sont souvent aggravées par l'utilisation de collyres potentiellement toxiques pour la surface oculaire, et inefficaces sur la trophicité cornéenne. Notre patiente recevait en effet plusieurs traitements inutiles et potentiellement toxiques en raison de la dose de BAK associée : corticoïde, néomycine, fluoroquinolone (pour lesquelles des cas de perforation

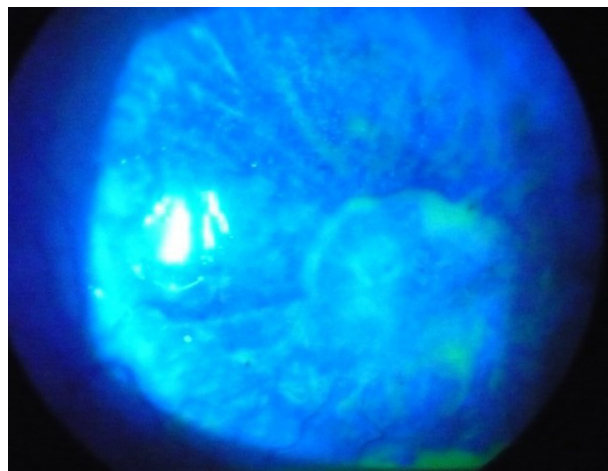


Figure 2. Photographie biomicroscopique après instillation d'une goutte de fluorescéine, en lumière bleue : 1 mois après arrêt du traitement : état de la surface oculaire stable, pas de récurrence de l'ulcère.

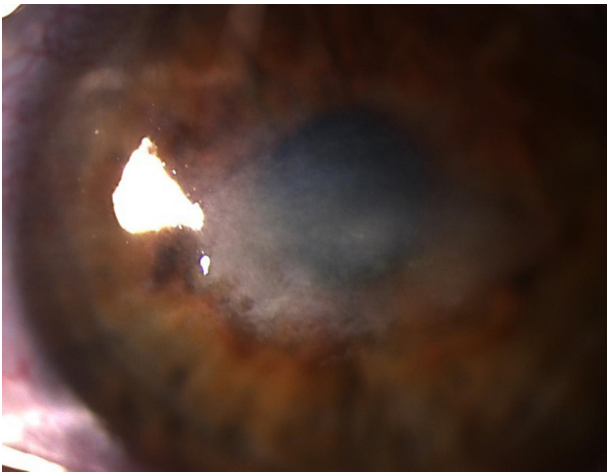


Figure 3. Photographie biomicroscopique : à un an après l'arrêt du traitement : cicatrice stromale antérieure, pas de récurrence d'ulcère.

cornéenne ont été décrits de façon non exceptionnelle [1]).

Au stade de kératite ponctuée superficielle, en sus de l'éviction des collyres toxiques, il est recommandé d'appliquer des produits mouillants à forte dose, et de pratiquer dans un premier temps une occlusion fonctionnelle par pansement ou Steristrips®.

Si ce premier palier est insuffisant, ou sur des atteintes plus évoluées, il est entre autres proposé l'application de sérum autologue [2]. Celle-ci n'a pas été tentée dans le cas présent en raison de la lourdeur du protocole nécessitant la présence régulière de la patiente en consultation, et du risque infectieux proscrit dans un contexte de monophthalmie.

Il a ici été préféré une greffe de membrane amniotique [3–5], qui a permis un résultat initial de bonne qualité, malheureusement suivi d'une rapide récurrence de l'ulcère malgré la poursuite des traitements lubrifiants et cicatrisants classiques prescrits à haute dose.

Les facteurs de gravité classiques en matière d'ulcères cornéens sont l'atteinte du tiers postérieur du stroma, une dimension supérieure à 3 mm, une localisation dans les 3 mm centraux, une pathologie palpébrale telle que paralysie faciale ou ectropion engendrant un mauvais étalement des larmes ou une pathologie lacrymale. La patiente en présentait deux : l'atteinte stromale et la localisation centrale, pouvant expliquer la résistance de l'ulcère aux traitements standards.

Dans un tel contexte d'échec thérapeutique, il est habituellement proposé un recouvrement conjonctival, une blépharorrhaphie ou une tarsorrhaphie. Dans le cas particulier d'une patiente monophthalme, un tel traitement l'aurait condamnée à la cécité. C'est pourquoi nous avons proposé de la faire bénéficier à titre compassionnel d'un nouveau produit actuellement en développement, le CACICOL20®.

Ce produit est un biopolymère de synthèse, du type RGTA (ReGeneraTing Agents). Les RGTA constituent une nouvelle classe thérapeutique, qui augmente la vitesse et la qualité de la réparation tissulaire [6]. Le CACICOL est présenté sous forme d'unidoses de 0,33 mL en solution stérile dans

du chlorure de sodium 0,9 % et contenant 0,4 % de Dextran. Il contient 0,01 % (w/v = 100 µg/mL) de la substance active, le poly(carboxyméthylglucose sulfate), un analogue de l'héparane sulfate.

La structure moléculaire de ces agents mime l'organisation spatiale des héparanes sulfates au sein de l'espace intercellulaire. Comme les héparanes sulfates, les RGTA s'amarrent sur les protéines de structure, mais contrairement à eux, ils ne sont pas soumis à la dégradation enzymatique massive qui s'exerce au niveau des tissus lésés. Ils sont ainsi pérennes dans un environnement lésionnel et capables de fixer et de protéger de la protéolyse les facteurs de croissance locaux libérés par les cellules, qui stimulent la réparation des tissus endommagés [7]. De façon intéressante, ces agents restaurent un environnement extra-cellulaire favorable à l'auto-réparation tissulaire.

Les RTGA ont d'abord été développés au niveau cutané, dans la cicatrisation des brûlures et des ulcères de jambe, avec de très bons résultats [8,9]. En ophtalmologie, le CACICOL20®, actuellement encore en cours de développement clinique, a fait l'objet de travaux expérimentaux [10–12], montrant sa capacité à réduire la prolifération fibroblastique au niveau de la cornée et à stimuler la ré-épithélialisation ainsi qu'à améliorer l'aspect histologique. Son efficacité dans la cicatrisation d'ulcères cornéens ou de kératites a été rapportée par deux études cliniques non contrôlées rétrospective [13], et prospective [14], ainsi que par un cas clinique [15].

Plusieurs éléments émergent de ce cas clinique :

- le CACICOL20® a permis en 2 semaines la cicatrisation quasi complète d'un ulcère de cornée stromal résistant à une démarche thérapeutique conduite selon les usages de bonne pratique en vigueur [16] et incluant une greffe de membrane amniotique. L'effet thérapeutique a donc été rapide ;
- le succès thérapeutique a été obtenu avec un protocole extrêmement léger d'une instillation tous les deux jours. Ceci favorise considérablement l'observance ;
- l'augmentation inappropriée de la fréquence d'instillation à 1 goutte par jour a occasionné une rechute. Cette observation concorde avec les hypothèses sur le mécanisme d'action du RGTA. Administrés en excès, les RGTA déborderaient les capacités d'amarrage des protéines de structure. L'excédent serait alors éliminé dans la circulation générale, entraînant avec lui une partie des facteurs de croissance cellulaire (ceux-ci ne distinguant pas les RGTA fixés aux protéines de structure des RGTA libres). Ceci minimiserait leur efficacité thérapeutique, par manque de facteurs de croissance sur le site lésionnel, limitant l'homéostasie tissulaire recherchée [7] ;
- la tolérance du CACICOL20® s'est révélée excellente. Cela favorise son recours sur des cornées fragiles car pathologiques et débilitées.

Conclusion

L'efficacité, la très bonne tolérance et la faible fréquence d'instillation du CACICOL20® font des RGTA une nouvelle option dans le traitement des lésions de la surface oculaire. Il reste toutefois à en préciser les indications exactes, la posologie idéale et la place dans la stratégie thérapeutique par des essais cliniques appropriés.

Déclaration d'intérêts

AP: Congrès EuCornea: invitation en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par les laboratoires Théa®). CF et J.-L. B déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Références

- [1] Thompson AM. Ocular toxicity of fluoroquinolones. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35:566–77.
- [2] 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.
- [3] Vasseneix C, Toubeau D, Brasseur G, Muraine M. Surgical management of nontraumatic corneal perforations: an 8-year retrospective study. *J Fr Ophtalmol* 2006;29:751–62.
- [4] Chen HJ, Pires R, Tseng S. Amniotic membrane transplantation for severe neurotrophic corneal ulcers. *Br J Ophthalmol* 2000;84:826–33.
- [5] Nubile M, Dua HS, Lanzini M, Carpineto P, Ciancaglini M, Toto L, et al. Amniotic membrane transplantation for the management of corneal epithelial defects: an in vivo confocal microscopic study. *Br J Ophthalmol* 2008;92:54–60.
- [6] Barritault D, Caruelle JP. Les agents de régénération (ou RGTAs): une nouvelle approche thérapeutique. *Ann Pharm Franc* 2006;64:135–44.
- [7] Barritault D, Garcia-Filipe S, Zakine G. Les bases de la thérapie matricielle en médecine régénérative par les RGTA W: du fondamental à la chirurgie plastique. *Ann Chir Plast Esthet* 2010;55:413–20.
- [8] Groah S, Libin A, Spungen M, Nguyen KL, Woods E, Nabili M, et al. Regenerating matrix-based therapy for chronic wound healing: a prospective within-subject pilot study. *Int Wound J* 2011;8:85–95.
- [9] Garcia-Filipe S, Barbier-Chassefiere V, Alexakis C, Huet E, Ledoux D, Kerros ME, 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;80:75–84.
- [10] Brignole F, Potron L, Martin C, Rat P, Riancho L, Caruelle JP, et al. Effects of RTGA OTR4131 on ocular surface: in vivo evaluation on a rabbit corneal healing model and in vitro toxicological studies. *ARVO* 2005. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46 [E-Abstract 2166] <http://abstracts.iovs.org/cgi/content/abstract/46/5/2166>
- [11] Brignole Baudoin F, Warnet JM, Barritault D, Baudoin C. RGTA-based matrix therapy in severe experimental corneal lesions: safety and efficacy studies. *J Fr Ophthalmol* 2013 [Sous presse].
- [12] Cejkova J, Olmiere C, Cejka C, Trosan P, Holan V. The healing of alkali-injured cornea is stimulated by a novel matrix regenerating agent (RGTA CACICOL20): a biopolymer mimicking heparan sulfates reducing proteolytic, oxidative and nitrosative damage. *Histol Histopathol* 2013 [Sous presse].
- [13] Khammari-Chebby C, Kichenin K, Amar N, Nourry H, Warnet JM, Barritault D, et al. Étude pilote d'un nouvel agent de thérapie matricielle (RGTA OTR4120) dans les ulcères de cornée et les dystrophies cornéennes rebelles. *J Fr Ophtalmol* 2008;31:465–71.
- [14] Aifa A, Gueudry J, Portmann A, Delcampe A, Muraine M. "Topical treatment with a new matrix therapy agent (RGTA) for the treatment of corneal neurotrophic ulcers". *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:8181–5, doi:10.1167/iovs.12-10476.
- [15] De Monchy I, Labbé A, Pogorzalek N, Gendron G, M'garrech M, Kaswin G, et al. Management of herpes zoster neurotrophic ulcer using a new matrix therapy agent (RGTA): a case report. *J Fr Ophtalmol* 2012;35:187.
- [16] Bourcier T, Semoun O. Kératites métaherpétiques. In: Labetoulle M, editor. *Herpes et zona oculaire: de la clinique au traitement*. Paris: Ed Med'Com; 2009. p. 125–34.

A. Pison^{a,*}, C. Feumi^a, J.-L. Bourges^{a,b}

^a Service d'ophtalmologie, hôpital Hôtel-Dieu, faculté de médecine, université Paris Descartes, Sorbonne Paris-Cité, 1, place du Parvis-Notre-Dame, 75004 Paris, France

^b Inserm UMRS 872, Team 17, centre de recherche biomédicale des cordeliers, 15, rue de l'École-de-Médecine, 75270 Paris cedex 06, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : aurelie.pison@gmail.com

(A. Pison)

Disponible sur Internet le 23 juillet 2014