



Nouveautés en cicatrisation oculaire

Louis Hoffart, Florence Jourdan

Des résultats encourageants dans la cicatrisation cornéenne ont été constatés après utilisation de traitements innovants tels que les collyres osmoprotecteurs, les collyres de sérum autologue, riches en facteurs de croissance, ou le recours à la thérapie matricielle.

Les greffes de cellules limbiques représentent les principales avancées dans le domaine chirurgical tandis que les greffes de membrane amniotique restent un traitement de choix dans la prise en charge des ulcères cornéens chroniques résistants aux traitements médicaux.

Enfin, les progrès réalisés dans leurs matériaux, permettent aux verres scléaux de constituer une alternative lorsque les traitements médicaux ou chirurgicaux sont inefficaces.

Des troubles de la cicatrisation cornéenne sont observés au cours de nombreuses pathologies de la surface oculaire telles que les syndromes secs, les kératites auto-immunes, les kératites toxiques ou les traumatismes chimiques ou physiques. Ces agressions aboutissent à des altérations de la surface oculaire responsables de l'induction d'une réaction inflammatoire. Toutes les couches de la cornée peuvent être intéressées selon l'étiologie, la sévérité, la durée de l'agression et présenter une réaction fibrotique cicatricielle responsable d'une opacification cornéenne.

Les traitements usuels de ces altérations de la surface oculaire sont représentés par les vitamines, les inhibiteurs des collagénases, les anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens et les substituts lacrymaux. Dans les cas sévères, peuvent être ajoutés la ciclosporine, le sérum autologue ou les greffes de membrane amniotique.

Les mécanismes de la cicatrisation cornéenne sont à présent mieux connus et présentent de nombreux points communs avec la cicatrisation cutanée. Cependant, les exigences finales de la cicatrisation cornéenne sont telles qu'elles nécessitent d'en déterminer toutes les particularités, notamment sur l'induction d'une opacification ou d'une néovascularisation. Des études récentes montrent des résultats encourageants après utilisation de la thérapie matricielle, des facteurs de croissance ou des cultures cellulaires dans la cicatrisation cornéenne.

Service d'ophtalmologie, Hôpital de la Timone, Marseille

Les nouveaux traitements médicaux

Les substituts lacrymaux

Des facteurs de croissance essentiels à la stabilité cellulaire de la surface oculaire sont présents dans les larmes et sont nécessaires au maintien de la transparence cornéenne. Un déficit ou un déséquilibre de ces facteurs est incriminé dans des troubles de la cicatrisation cornéenne. De nombreux substituts lacrymaux ou collyres lubrifiants sont disponibles et présentent des caractéristiques physico-chimiques variées associées à de nombreuses classes thérapeutiques (alcool polyvinylique, méthylcellulose, carbomères, gélatures, acide hyaluronique, émulsions lipidiques...). Cependant, aucun d'eux ne permet de recréer un film lacrymal normal du fait de la complexité de cette structure multicouche et de la stabilisation de la solution sur la surface oculaire.

La dernière innovation dans ce domaine concerne une nouvelle classe de collyres dits « osmoprotecteurs » visant à protéger les cellules de l'épithélium cornéen du stress osmotique. La mise à disposition d'agents trophiques, tels que la vitamine A, sous forme de collyres facilite leur application par les patients mais leur utilisation est empirique et repose essentiellement sur des propriétés de protection mécanique. Du fait de l'absence de médicament de la famille des tétracyclines disponibles sous forme topique actuellement dans la pharmacopée, l'utilisation de cette famille d'antibiotique par voie orale permet une inhibition des métalloprotéinases qui sont impliquées dans les mécanismes de digestion enzymatique du stroma

Dossier

cornéen après agression de la surface oculaire. Elles pourraient retarder la fonte stromale et favoriser la cicatrisation épithéliale.

Facteurs de croissance, collyres de sérum autologue ou de sang de cordon ombilical

Le collyre au sérum autologue est un traitement majeur des formes sévères de kératoconjonctivite sèche et peut avoir un effet spectaculaire en cas d'épithéliopathie chronique ou de trouble de la cicatrisation cornéenne. Le sérum autologue accélère la cicatrisation épithéliale, grâce à l'apport de facteurs de croissance (dont l'*Epidermal Growth Factor*, EGF, et le *Transforming Growth Factor*, TGF- β), de vitamines et de fibronectine qui participent à la cicatrisation cornéenne en facilitant notamment la migration épithéliale.

Le sérum autologue est préparé en pharmacie hospitalière et sa conservation au froid doit être respectée sous peine de contamination microbienne du flacon. Son mode d'action repose sur les facteurs de croissance, les facteurs vitaminés, la fibronectine. Dans le sérum autologue, l'EGF, le FGF (*Fibroblast Growth Factor*) et la vitamine A existent aux concentrations adaptées contrairement au TGF- β , présent à une concentration supérieure à celle des larmes. Son action délétère sur la croissance fibroblastique impose donc une dilution à 20 %. La vitamine A, présente en concentration importante dans le sérum, peut contribuer à la cicatrisation épithéliale. Les difficultés de l'utilisation de cette thérapeutique sont liées à la procédure de prélèvement et aux restrictions de délivrance du fait des risques microbiologiques. Quelques études comparant le collyre de sérum autologue et le collyre de sérum extrait de sang de cordon ombilical ont démontré l'efficacité supérieure de ce dernier du fait des concentrations bien supérieures d'EGF, TGF- β et NGF (*Nerve Growth Factor*) [1].

L'application de facteurs de croissance isolés est également en cours d'évaluation. Leurs effets trophiques ainsi que leur action sur la prolifération et la migration des cellules sont particulièrement étudiés (EGF, NGF...). L'administration topique de NGF s'est avérée efficace dans le traitement des ulcères trophiques chez l'homme [2]. Cependant, son utilisation est encore du domaine expérimental.

La thérapie matricielle

Les agents de régénération (RGTA® pour *ReGeneraTing Agents*) sont des biopolymères conçus pour mimer les propriétés de protection des héparanes sulfates vis-à-vis des protéines matricielles et des facteurs de croissance. Ces RGTA® protègent différents facteurs de croissance et facteurs angiogéniques qui ont l'héparine comme ligand.

Ainsi, le TGF- β , régule la synthèse du collagène et des glycosaminoglycanes et contribue à la formation de la matrice extracellulaire. Sa protection par le RGTA® démontrée *in vitro* ne peut que favoriser cette activité *in vivo* [3].

Ce traitement se présente sous la forme d'un collyre contenant un nano-polymère biodégradable qui, instillé sur la cornée, prend la place des héparanes sulfates dégradés et résiste aux enzymes du remodelage car il n'est pas détruit par les héparanases. La fixation des RGTA® aux protéines matricielles permettrait aussi aux facteurs de croissance et aux cytokines d'agir sur le site lésé et de favoriser un retour à une organisation matricielle proche de l'état physiologique. Cette thérapeutique innovante devrait être prochainement disponible sous forme de dispositif médical.

Les traitements chirurgicaux

La greffe de membrane amniotique

Utilisée en chirurgie ophtalmologique depuis le début des années 2000, la greffe de membrane amniotique (GMA) a radicalement modifié le pronostic des ulcérations cornéennes sévères et résistantes au traitement médical. Les GMA sont indiquées dans les atteintes pré-perforatives de la surface oculaire telles que les syndromes de Stevens-Johnson ou les brûlures compliquées d'ischémie limbique étendue. La membrane amniotique est utilisée comme un pansement biologique suturé à la conjonctive (*overlay*) ou dans le fond de l'ulcère (*inlay*) cornéen en une ou plusieurs couches. La membrane amniotique est riche en facteurs de croissance ainsi qu'en inhibiteurs des protéases et apporte une matrice extracellulaire qui facilite la migration vers le centre des cellules des berges de l'ulcère.

Les greffes de cellules limbiques

L'identification des cellules souches limbiques a permis de mettre au point les techniques de greffes de limbe. Elles ont pour principe d'apporter sur un œil présentant une insuffisance limbique responsable d'une conjonctivalisation de l'épithélium cornéen, des cellules souches limbiques saines qui sont capables de proliférer et de régénérer un épithélium cornéen normal et stable. L'allogreffe de limbe était jusqu'à récemment la seule méthode disponible pour traiter les atteintes sévères bilatérales. Cette technique s'accompagne d'un risque de rejet du greffon imposant le recours à un traitement immunosuppresseur. Elle est réservée aux cas d'atteinte unilatérale et nécessite un prélèvement limbique sur l'œil sain d'une taille suffisante pour obtenir un bon résultat clinique. La possibilité de greffer un épithélium cornéen sain, synthétisé *in vitro* à partir de cellules souches auto-

logues, représente une alternative thérapeutique particulièrement intéressante. Il a maintenant été démontré que les cellules souches limbiques humaines isolées à partir d'une biopsie limbique d'environ 1 mm² prélevé peuvent être cultivées *in vitro*.

La greffe de cellules souches épithéliales est une approche logique qui donne déjà des résultats intéressants dans le traitement de pathologies de la surface oculaire débouchant sur une cécité cornéenne. Ces techniques innovantes sont en cours d'introduction en France dans le cadre d'essais thérapeutiques. Plusieurs techniques ont été décrites pour réaliser ces greffes de cellules épithéliales cultivées avec, au départ, deux voies différentes : la co-culture avec des fibroblastes et la culture sur une membrane amniotique humaine. L'autogreffe de cellules cultivées ne semble pas meilleure qu'une autogreffe de limbe. Elle présente néanmoins l'avantage de n'utiliser qu'un petit fragment du limbe de l'œil donneur pour les greffes de cellules souches limbiques et d'être réalisable en l'absence d'œil sain controlatéral pour les greffes de cellules épithéliales de la muqueuse buccale [4].

Apports de la contactologie

Les verres scléraux (*figure 1*) sont un concept ancien mais bénéficient des évolutions des matériaux avec notamment une perméabilité à l'oxygène accrue. Ils permettent une prise en charge des cas les plus complexes lorsque les traitements médicaux ou chirurgicaux sont inefficaces, particulièrement en cas de facteur mécanique irritatif chronique (dystriehiasis, fibrose conjonctivale...). Ils

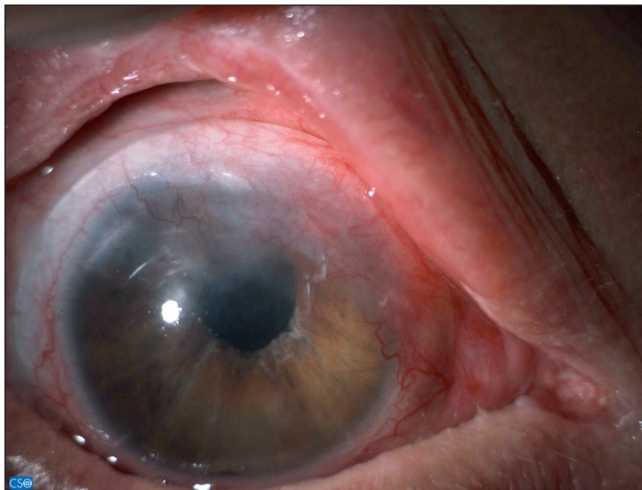


Figure 1. Lentille sclérale (Dr F. Jourdan, Marseille).

permettent de diminuer l'inconfort oculaire lié à une kératite chronique dans le cas d'un syndrome sec sévère et d'améliorer l'acuité visuelle en corrigeant un astigmatisme irrégulier. Leur disponibilité est cependant limitée du fait des difficultés d'adaptation et peu de centres les utilisent, les indications de ces verres étant pourtant fréquentes dans le cas des atteintes chroniques de la surface oculaire.

Conclusion

Les troubles de la cicatrisation oculaire sont multifactoriels. Les stratégies thérapeutiques viseront donc les différents mécanismes par l'association de différents traitements. Dans toutes les situations, les substituts lacrymaux visqueux sont à mettre en œuvre et sont souvent utiles dans ces indications. Les collyres avec conservateurs seront évités. L'utilisation d'agents trophiques comme la vitamine A en pommade ou collyre peut améliorer le confort du patient. Une prise orale de tétracyclines pourrait retarder la fonte stromale et favoriser la cicatrisation épithéliale.

Si ces mesures s'avèrent insuffisantes, il devient alors légitime de proposer un traitement pro-cicatrisant par collyre de sérum autologue en cure courte de deux à quatre mois. Une greffe de membrane amniotique est indiquée en cas d'ulcère creusant et de menace de perforation cornéenne. Les greffes de cellules souches sont réservées aux cas de pathologies chroniques de la conjonctive avec insuffisance en cellules souches limbiques (syndrome de Stevens-Johnson, pemphigoïde...). En cas d'étiologie inflammatoire aux troubles de la cicatrisation de la surface oculaire, les corticoïdes et immunosuppresseurs topiques et généraux sont parfois indiqués.

Bibliographie

1. Yoon KC, Heo H, Im SK, You IC *et al.* Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eye drops for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(1):86-92.
2. Lambiase A, Sacchetti M, Bonini S. Nerve growth factor therapy for corneal disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23(4):296-302.
3. Khammari-Chebba CK, Kichenin K, Amar N *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 Ophthalmol.* 2008;31(5):465-71.
4. De Luca M, Pellegrini G, Green H. Regeneration of squamous epithelia from stem cells of cultured grafts. *Regen Med.* 2006;1(1):45-57.