



Collège des Ophtalmologistes des Hôpitaux de France
Vendredi 14 novembre 2014

CACICOL® ou RGTA-OTR4120

Thérapie matricielle

Agent de régénération tissulaire

*CHASSANG Bénédicte
GRANIER Catherine*

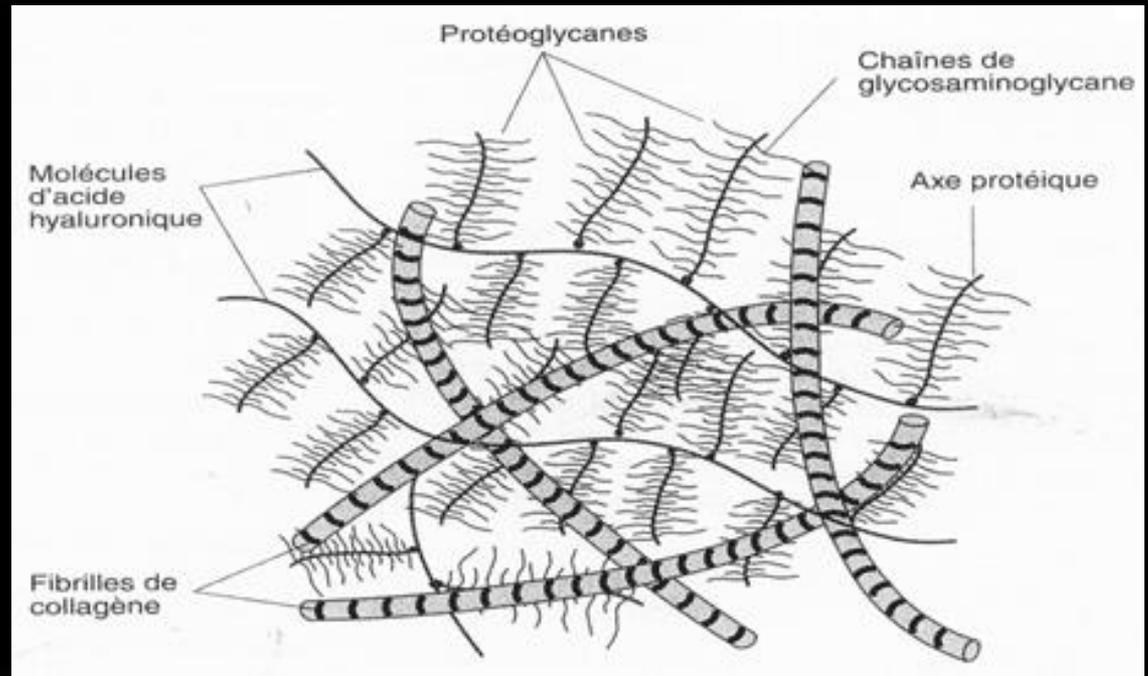


INTRODUCTION

- Physiopathologie du processus de cicatrisation cornéenne très complexe
- Recherche fondamentale et recherche clinique très actives
- Problématique des pathologies de la surface oculaire pour le praticien :
 - Chronicité du phénomène cicatriciel
 - Arsenal thérapeutique de 1^{ère} intention épuisé
- La thérapie matricielle : les agents de régénération tissulaire (RGTA[®])
 - ⇒ RGTA-OTR4120
 - CACICOL[®] en ophtalmologie
 - CACIPLIQ[®] en dermatologie

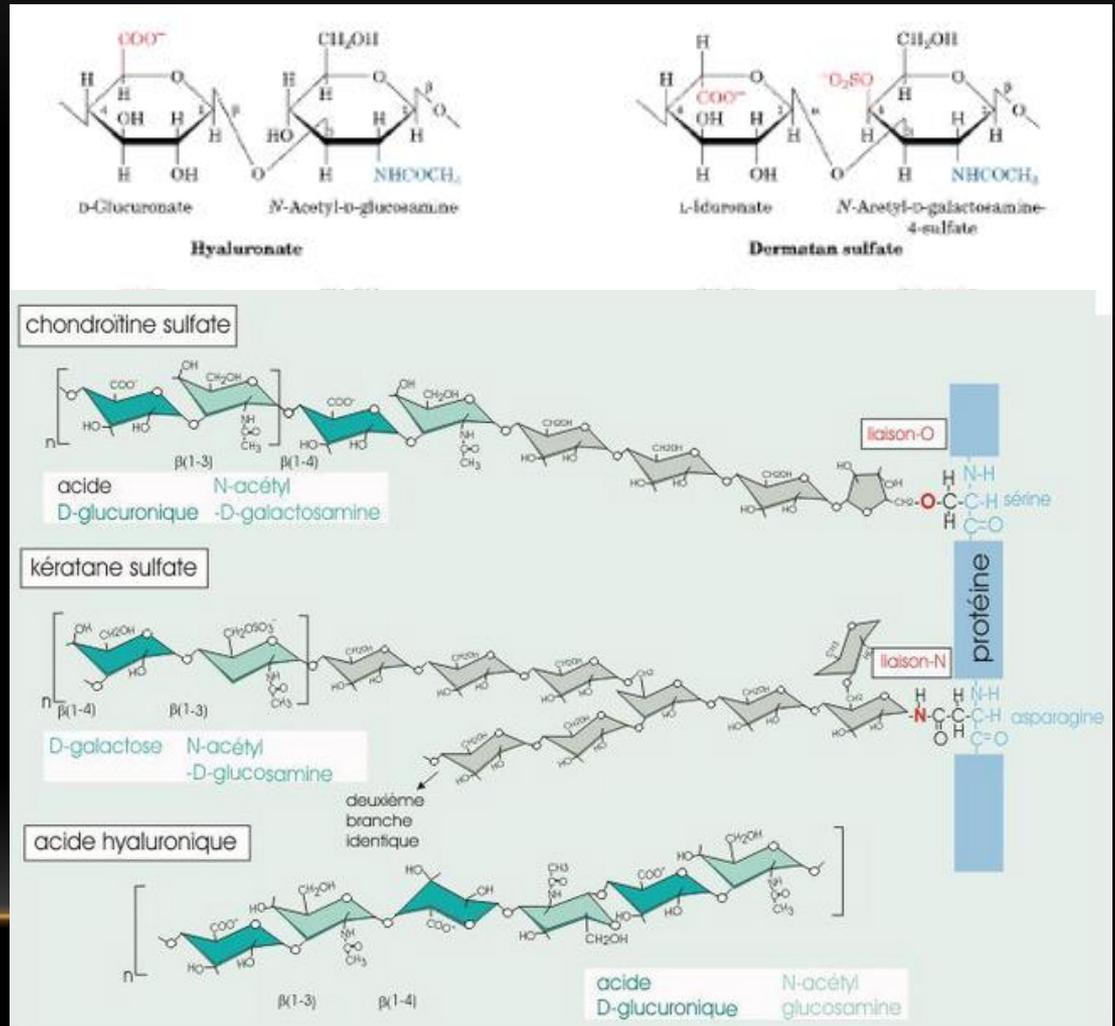
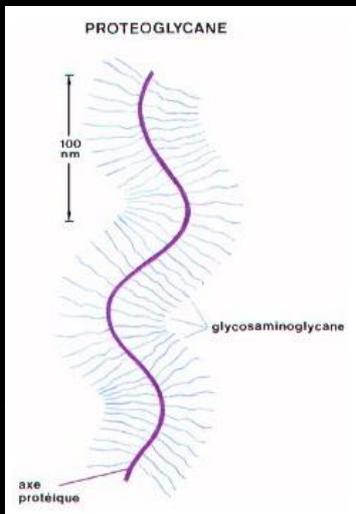
LA MATRICE EXTRA-CELLULAIRE

- Rôle central dans l'homéostasie tissulaire
- Réseau dense complexe
 - Polysaccharides (PG et GAG)
 - Protéines fibreuses (collagène, élastine, fibronectine, laminine)
- Gel fortement hydraté dans lequel baignent des cellules



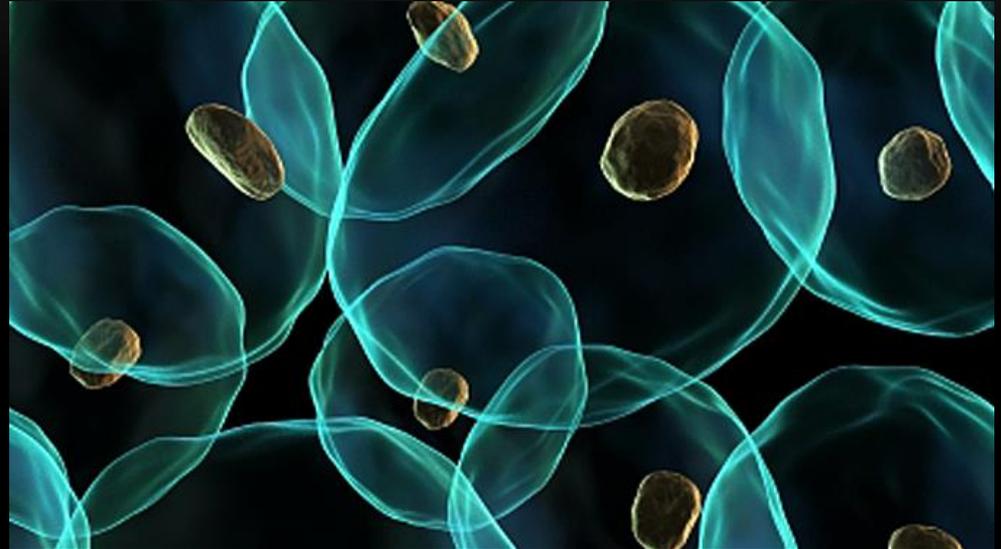
LA MATRICE EXTRA-CELLULAIRE

- **Glycosaminoglycane**
 - Longues chaînes hydrophiles
 - Motif disaccharidique
- **Protéoglycane** : noyau protéique sur lequel sont fixés les GAG



LES PROTÉINES DE LA COMMUNICATION CELLULAIRE

- Facteurs de croissance, cytokines, chimiokines, facteurs angiogéniques, interférons, interleukines...
- Stockés dans la MEC
- Interaction avec des cellules cibles
- Affinité pour les GAG
 - Séquestration dans la MEC
 - Protection des processus de dégradation
- Affinité plus particulière pour l'Héparine et l'Héparane sulfate : « Facteurs de croissance à affinité pour l'héparine » (HBGF)

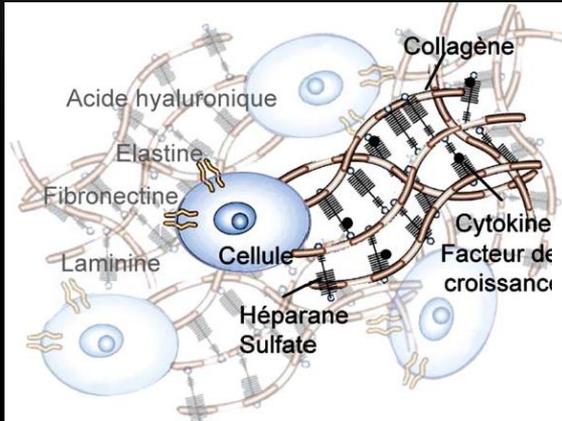


Héparane sulfate

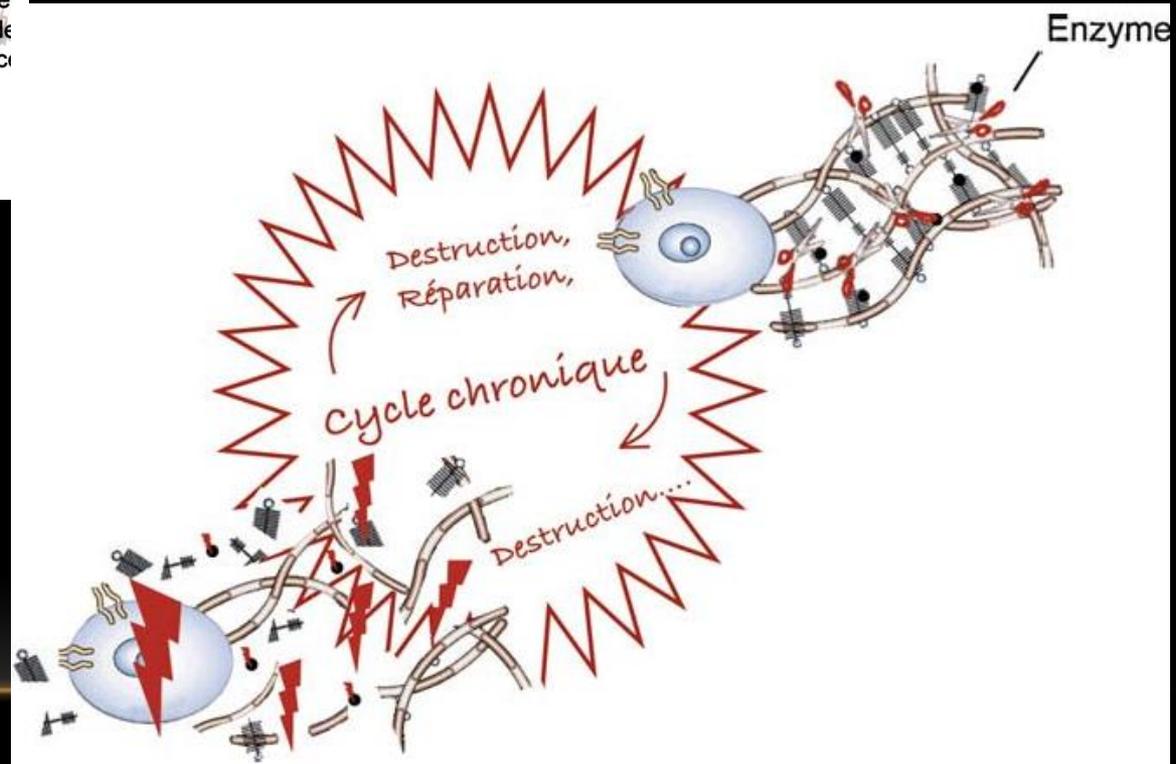
Fonction importante de stockage, de protection et de régulation de la biodisponibilité des cytokines

Fonction de présentation aux récepteurs cellulaires

SOUFFRANCE CELLULAIRE



- Libération d'enzymes dans le micro-environnement
- Dégradation des HS voire digestion de la MEC
- Mise en péril des fdc locaux

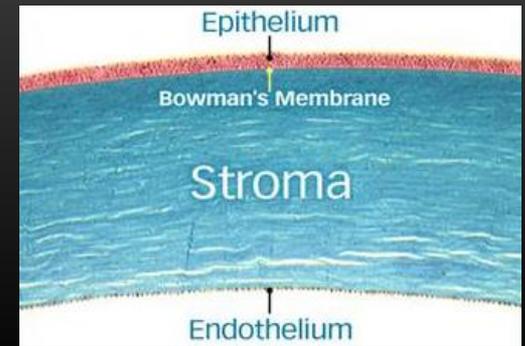


Retard de cicatrisation

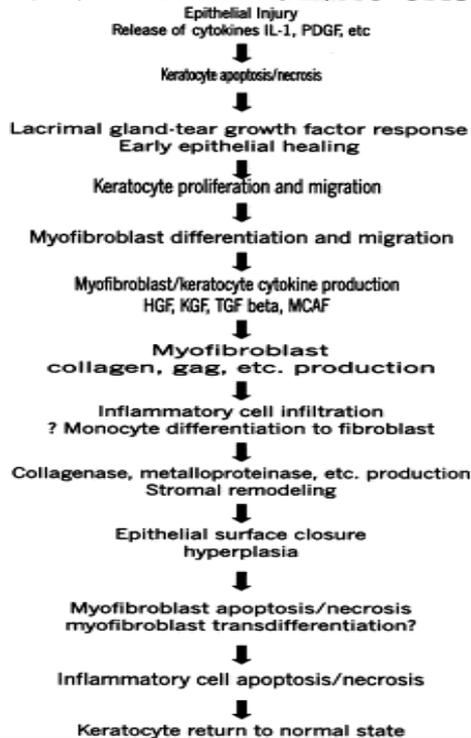


Inflammation chronique

A L'ÉCHELLE DE LA CORNÉE



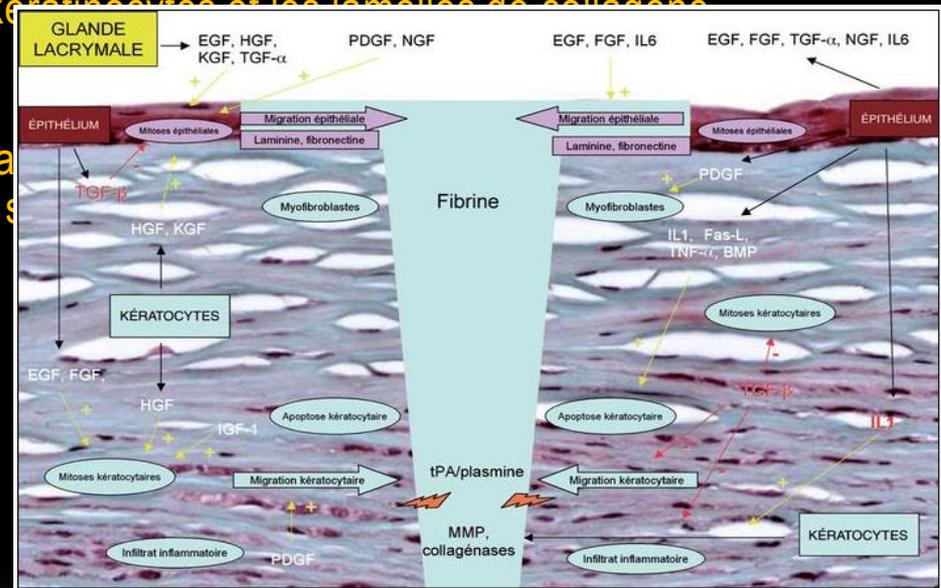
CORNEAL WOUND HEALING CASCADE



cornée et dans la membrane de Bowman

les kératocytes et les lamelles de collagène

de la
ation s



Baudoin *et al.* The corneal wound healing response: cytokine-mediated interaction of the epithelium, stroma, and inflammatory cells. *Prog Retin Eye Res* 2001

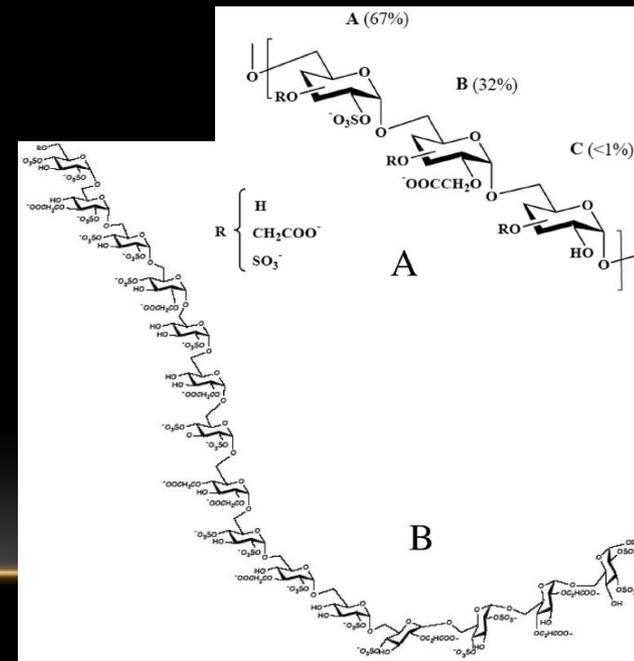
Borderie *et al.* Physiologie de la cornée. EMC 2005

LES AGENTS DE RÉGÉNÉRATION TISSULAIRE

- Ou RGTA®s (ReGeneraTing Agents)
- Nouvelle classe thérapeutique = glycosaminoglycanes de synthèse
- Polysaccharides dérivés du dextrane
- Structure proche de l'héparine
- Mime l'action des héparanes sulfates
=> Protection sélective des cytokines

Molécule de RGTA-OTR4120
1-6 poly (carboxy methyl glucose sulfate)
Motif de base répété 40 fois
Poids 80 000 Da

Barritault *et al.* Les RGTA : une nouvelle approche thérapeutique. Ann Pharm Fr. 2006



LA RECHERCHE PRÉ CLINIQUE

- > 70 études pré cliniques
- Depuis 1965

ANTICOAGULANTS AND EXPERIMENTAL WOUND HEALING

M. ZAHIR

From the Department of Pathology, The Radcliffe Infirmary, Oxford

Received for publication April 12, 1965

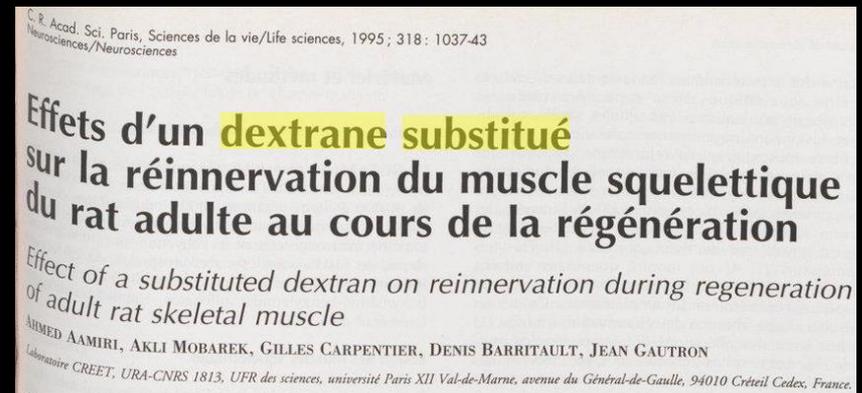
- Les études *in vitro* → les dérivés dextrans
 - ✓ Miment l'héparine
 - ✓ Interagissent, stabilisent et protègent contre la protéolyse les facteurs de croissance
 - ✓ Inhibent les protéases du remodelage tissulaire (plasmine, élastine, cathepsine)
 - ✓ Favorisent la formation des composants matriciels
 - ✓ Effet anti fibrotique en diminuant la synthèse du collagène III
 - ✓ Effet anti inflammatoires
 - ✓ Voire effet anti prolifératif (cytostatique)

Remplacement des HS en se fixant sur les protéines matricielles
Protection des facteurs de croissance
Retour à une organisation matricielle proche de l'état physiologique



LA RECHERCHE PRÉ CLINIQUE

- Nombreuses études *in vivo* depuis 1995
- Dans différents espèces animales
- Dans divers modèles de lésion tissulaire
 - ✓ Cutanée
 - ✓ De la muqueuse digestive
 - ✓ Osseuse
 - ✓ Musculaire
 - ✓ Cornéenne



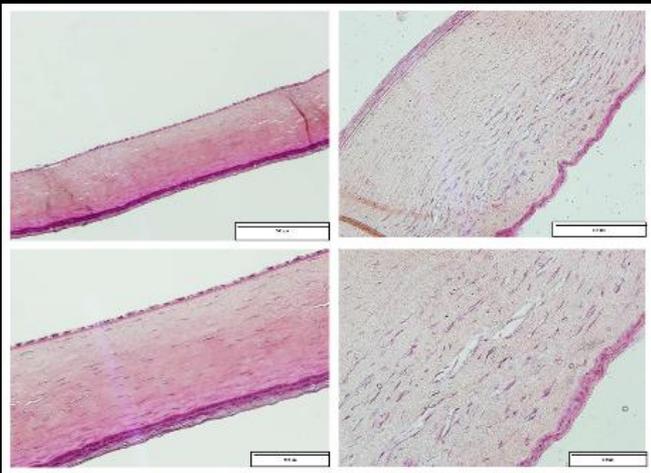
Equipe de recherche
française du
laboratoire CRRET
(Pr Barritault)

Accélération et optimisation du processus cicatriciel
Courbe dose/effet en cloche

- **Fondement principal**
 - Potentialisation des facteurs de croissance endogènes
 - Neutralisation des enzymes protéolytiques
 - Fixation au niveau de la matrice extracellulaire lésée et de ses protéines matricielles
 - Facilitation de la liaison facteurs de croissance – récepteurs cellulaires
-

THÉRAPIE MATRICIELLE et SURFACE OCULAIRE

- Constatations en médecine vétérinaire
- Etudes sur modèle lapin de lésion cornéenne
- Etudes in vitro sur les fibroblastes cornéens

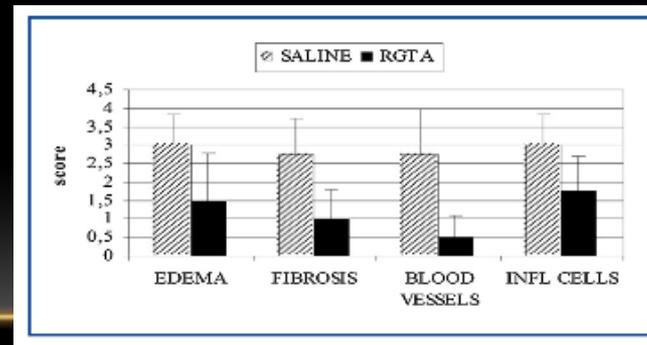
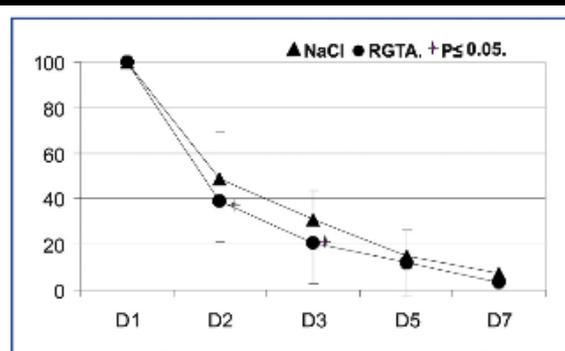


[Equine Vet J. 1980 Apr;12\(2\):88-9.](#)

Heparin treatment of an equine corneal ulcer.

[Frauenfelder H, McIlwraith W.](#)

- Premiers travaux in vitro et in vivo ayant pour objectif de développer un collyre à base de RGTA
- Equipe de Brignole et Baudoin
- Modèle lapin de brûlure cornéenne par base
- Etudes de tolérance et de toxicité
- Efficacité versus placebo dans la vitesse de cicatrisation, le contrôle de l'inflammation, de la fibrose et de la néovascularisation



Baudoin *et al.* RGTA based matrix therapy in severe experimental corneal lesions : safety and efficacy studies. J Fr Ophtalmol 2013

THÉRAPIE MATRICIELLE et SURFACE OCULAIRE

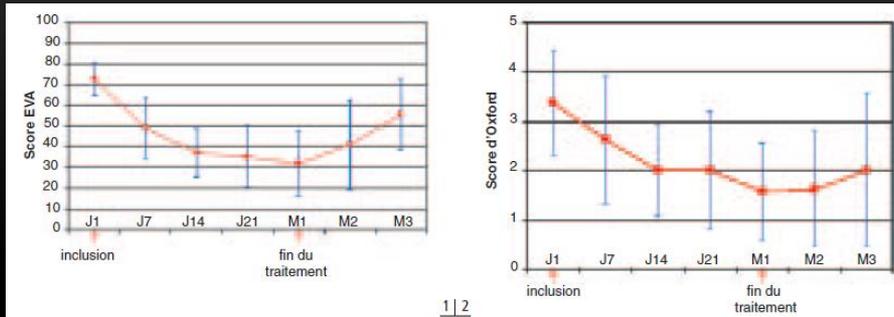
[Histol Histopathol](#). 2014 Apr;29(4):457-78. Epub 2013 Oct 9.

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.

[Ceikova J](#)¹, [Olmieri C](#)², [Cejka C](#)³, [Trosan P](#)⁴, [Holan V](#)⁴.

- Avril 2014
- Equipe tchèque
- Modèle lapin de brûlure cornéenne alcaline
- Traitement par RGTA OTR4120 *versus* placebo
- Analyses morphologiques et immuno-histochimiques
- Inversion de la balance oxydant versus anti oxydant
- Réduction de l'inflammation et de la néovascularisation

Les tâtonnements cliniques



Baudoin *et al.* Etude pilote d'un nouvel agent de thérapie matricielle (RGTA-OTR4120) dans les ulcères de cornée et les dystrophies cornéennes rebelles. J Fr Ophtalmol. 2008

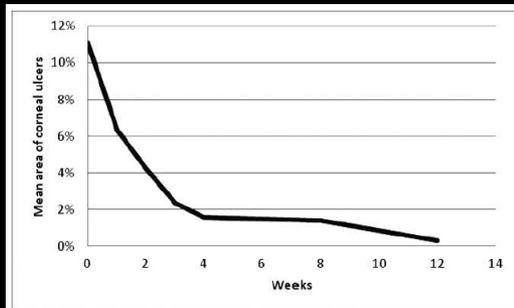


FIGURE 2. Area of the corneal neurotrophic ulcer (%) during RGTA treatment (weeks), in patients displaying complete corneal healing.

Muraine *et al.* Topical treatment with a new matrix therapy agent (RGTA) for the treatment of corneal neurotrophic ulcers. IOVS, 2012

Labetoulle *et al.* Utilisation d'un agent biodégradable de la régénération tissulaire (RGTA) dans le traitement d'un ulcère neurotrophique d'origine zostérien : à propos d'un cas. J Fr Ophtalmol. 2012

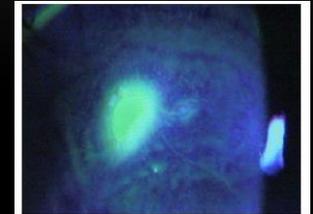


Figure 3. Kératite neurotrophique en cours de cicatrization (sept jours après début du traitement par Cacicol20®).

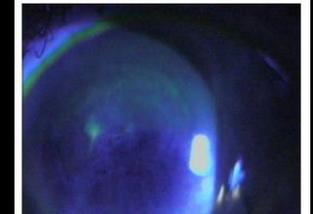
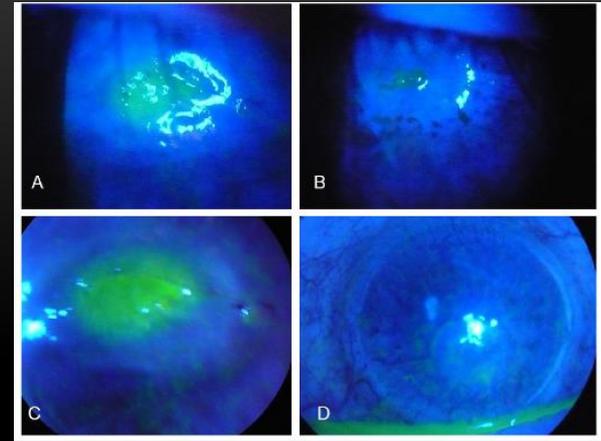


Figure 4. Kératite neurotrophique quasiscicatrisée (14 après début du traitement par Cacicol20®).

Aucune publication sur un essai thérapeutique, contrôlé, randomisé, en double aveugle

Les tâtonnements cliniques

Pison et al. Cicatrisation d'un ulcère de cornée neurotrophique résistant par thérapie matricielle. J Fr Ophtalmol. 2014



[Cornea](#). 2014 Aug;33(8):868-72. doi: 10.1097/ICO.000000000000169.

Combined topical application of a regenerative agent with a bandage contact lens for the treatment of persistent epithelial defects.

[Kymionis GD](#)¹, [Liakopoulos DA](#), [Grentzelos MA](#), [Diakonis VF](#), [Klados NE](#), [Tsoulnaras KI](#), [Tsilimbaris MK](#), [Pallikaris IG](#).

⊖ Author information

¹*Faculty of Medicine, Vardinoyiannion Eye Institute of Crete (VEIC), University of Crete, Heraklion, Crete, Greece; and †Bascom Palmer Eye Institute, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL.

[Clin Experiment Ophthalmol](#). 2014 Nov 2. doi: 10.1111/ceo.12464. [Epub ahead of print]

Novel matrix RGTA promotes rapid corneal wound healing.

[Hughes L](#)¹, [Lockington D](#), [Mantry S](#), [Ramaesh K](#).

⊖ Author information

¹Tennent Institute of Ophthalmology, Gartnavel General Hospital, 1053 Great Western Road, Glasgow, G12 0YN, UK.

Aucune publication sur un essai thérapeutique, contrôlé, randomisé, en double aveugle

Les tâtonnements cliniques

- Communications récentes

- ESCRS 2012 : Cochener et Muraine

A new matrix therapy agent in the treatment of corneal ulcers resistant to conventional treatments

- ESCRS 2013 : Equipe polonaise

New therapy for persistent epithelial defects - report of the first cases.

- ARVO 2013 : Cochener et Derrien

New device for chronic corneal ulcers healing

- SFO 2013 : Maringe, Geudry et Muraine

Echecs des greffes limbiques liés à une anesthésie cornéenne. Intérêt du Cacicol

- EUROCORNEA 2013 : Fajnkuchen et Giocanti

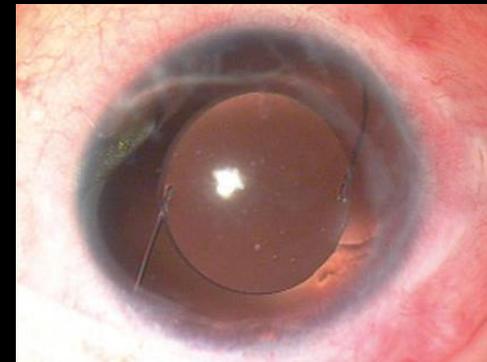
Clinical evaluation of the additive effect of Cacicol®20 in patients with dry eye syndrome

Aucune publication sur un essai thérapeutique, contrôlé, randomisé, en double aveugle

- 1** **Recruiting** [Randomized Double Blinded Study Evaluating CACICOL20 Efficiency Versus Placebo Corneal Chronic Ulcers Healing](#)
Condition: Corneal Ulcer
Interventions: Device: CACICOL20; Device: Placebo
- 2** **Recruiting** [Effect of CACICOL20 on Corneal Epithelial Healing After Cross-linking in Patients With Keratoconus](#)
Condition: Keratoconus
Intervention: Device: RGTA OTR 4120 (CACICOL20)
- 3** **Recruiting** [Matrix Therapy And Bacterial Keratitis](#)
Condition: Bacterial Keratitis
Interventions: Device: RGTA OTR4120 (CACICOL20); Device: physiological salt solution

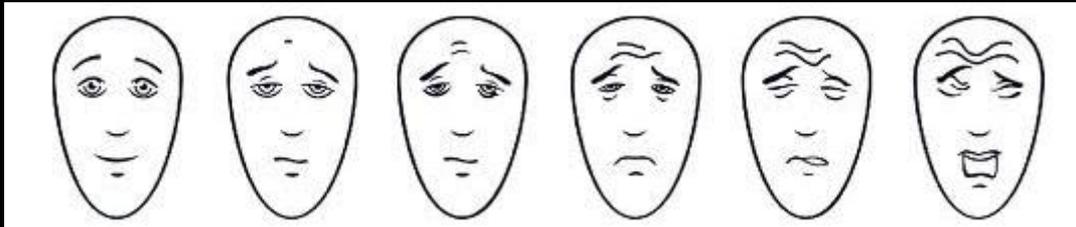
LE CACICOL® (Laboratoire THEA)

- Autorisation européenne avec marquage CE (dispositif médical) en 2008
- Commercialisé en France depuis avril 2014
- Prix 60 euros la boîte de 5 unidoses, non remboursé
- Seconde intention après traitement médical bien suivi
- « Défauts épithéliaux persistants et ulcères neurotrophiques »
- Tout retard de cicatrisation
 - Syndrome sec
 - Insuffisances limbiques : brûlures, Lyell, aniridie
 - Post op cross linking, greffe limbiques
 - Abcès de cornée ?
- Posologie de 1 goutte une à deux fois par semaine à l'appréciation du prescripteur
 - Une goutte un jour sur 2
- Durée de traitement non définie



DISCUSSION

- Etudes randomisées en cours...
- Posologie du traitement à définir précisément
- Interactions avec les antibiotiques et les germes pathogènes non étudiées
- Effet antalgique



- Aucune intolérance, aucune toxicité
- Problème du coût financier



CONCLUSION

- Nouvelle classe thérapeutique
 - Mécanisme d'action multiples
 - Principe de base : protection des cytokines
 - Résultats *in vitro* et sur les modèles animaux encourageants
 - Plusieurs séries de cas cliniques
 - Pas de publication d'études randomisées contrôlées *versus* placebo
-

JE VOUS REMERCIE POUR VOTRE ATTENTION





Collège des Ophtalmologistes des Hôpitaux de France
Vendredi 14 novembre 2014

CACICOL® ou RGTA-OTR4120

Thérapie matricielle

Agent de régénération tissulaire

*CHASSANG Bénédicte
GRANIER Catherine*

