

APPORT DU FACTEUR DE CROISSANCE ÉPIDERMIQUE HUMAIN RECOMBINANT INJECTÉ EN INTRA- LÉSIONNEL DANS LE TRAITEMENT DES PLAIES CHRONIQUES

USE OF HUMAN RECOMBINANT EPIDERMAL GROWTH FACTOR AS INTRA-LESION INJECTION IN THE TREATMENT OF CHRONIC WOUNDS

Bhihi A.,  Sahibi M., Elamrani M.D., Benchamkha Y.

Service de Chirurgie Plastique, Réparatrice, Esthétique et des Brûlés, CHU Mohammed VI, Marrakech, Maroc

RÉSUMÉ. L'utilisation du facteur de croissance épidermique humain recombinant (FCEHR) en intra- lésionnel dans les pieds diabétiques a fait l'objet de plusieurs études ayant prouvé son efficacité, allant jusqu'à éviter l'amputation. Son efficacité sur les plaies chroniques est en cours d'étude, avec des résultats pertinents. Nous avons analysé les résultats sur une série de 10 patients présentant des plaies chroniques colligés dans le service de chirurgie plastique du centre hospitalier Mohammed VI de Marrakech. Il s'agit d'une étude prospective réalisée entre janvier et avril 2019, portant sur dix patients présentant des plaies chroniques suivis dans le service de chirurgie plastique ayant bénéficié d'une infiltration intra- et péri- lésionnelle FCEHR. La moyenne d'âge était de 48,8 ans avec des extrêmes de 17 et 69 ans. Tous nos patients étaient de sexe masculin. Huit patients vivaient dans des conditions défavorables. La durée d'évolution moyenne des lésions était de 8,1 ans avec des extrêmes allant de 6 mois à 37 ans. La taille moyenne de la perte de substance (PDS) était de 10,4 cm² avec des extrêmes allant de 4 à 18 cm². Les étiologies des PDS étaient variables, dominées par les causes traumatiques dans 60% des cas. Quatre patients ont rapporté des douleurs au niveau du site d'injection et 20% des vertiges. L'évolution des lésions a été évaluée régulièrement par un examen clinique et des photographies. Un bourgeonnement permettant une greffe a été obtenu dans 30% des cas, une épidermisation dans 40% des cas et une réduction très significative de la taille de PDS dans 30% cas. L'usage du FCEHR est une avancée thérapeutique encourageante dans la médecine régénérative, qui a prouvé son efficacité dans les plaies chroniques avec un coût global réduit.

Mots-clés : plaie chronique, facteur de croissance épidermique humain recombinant, cicatrisation, bourgeonnement, épidermisation

SUMMARY: *The use of recombinant human factor in intralesional diabetic foot has been the subject of several studies that have proven its effectiveness, to the extent of avoiding amputation. Its effectiveness on chronic wounds is currently being studied, with relevant results. We analyzed the results of a series of patients with chronic wounds treated in the Plastic Surgery Department of the Mohammed VI Medical Center in Marrakech. This is a prospective study conducted between January and April 2019, involving ten patients with chronic wounds, who benefited from intra- and peri-lesional infiltration of recombinant human factor. The average age was 48.8 years with extremes of 17 and 69 years. All our patients were male. 80% of our patients lived in adverse conditions. The average duration of the lesions was 8.1 years with extremes ranging from 6 months to 37 years. The average size of the loss of substance was 10.4 cm² with extremes ranging from 04 to 18 cm². The etiologies of the loss of substance were variable, dominated by loss of substance post-accident on a public road in more than 60% of the cases. 40% of our patients reported pain at the level of the site and 20% vertigo. Evolution of the lesions was regularly evaluated by clinical examination and photographs. Budding was obtained in 30% of the cases after grafting, epidermalization in 40% of the cases, and a very significant reduction in the size of the loss area in 30% of cases. The use of recombinant human factor is one of the encouraging therapeutic advances in regenerative medicine that has proven effective on chronic wounds with a reduced overall cost.*

Keywords: *chronic wounds, recombinant human factor, healing, budding, epithelialization*

 Auteur correspondant : Abdelkoddous Bhihi. Courriel: abdelkoddousbhihi@gmail.com
Manuscrit : soumis le 08/10/2019, accepté le 28/10/2019

Introduction

La prise en charge des plaies chroniques a vu ces dernières années l'apparition de nouvelles molécules telles que les facteurs de croissance sous forme topique, les équivalents de peau obtenus par ingénierie tissulaire, l'héparine de bas poids moléculaire etc. mais leur impact pratique n'a pas répondu aux attentes suscitées par les résultats des essais cliniques.¹⁻⁵ L'injection intra lésionnelle du facteur de croissance épidermique humain recombinant (FCEHR) a récemment été approuvée et introduite dans plusieurs pays pour le traitement des ulcères de pied diabétique. Un effet stimulant significatif de ce produit sur le processus de cicatrisation, résultant du développement de tissu de granulation et de la réépithélialisation, ainsi qu'une réduction du nombre de récurrences de lésions au cours du suivi, une réduction significative du nombre d'amputations ont été mis en évidence par ces essais, avec un profil d'innocuité acceptable.⁶ Cependant, l'usage du FCEHR dans les plaies chroniques est très peu étudié. Le but de ce travail est d'étudier ses effets cliniques et thérapeutiques en injection intra- lésionnelle dans les plaies chroniques.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective portant sur dix patients colligés dans le service de chirurgie plastique, réparatrice, esthétique et des brûlés du CHU Mohammed VI sur une durée de 8 semaines entre janvier et avril 2019, avec un recul de 6 mois.

Les critères d'inclusion étaient un âge supérieur à 18 ans, l'absence de cicatrisation de la lésion après 6 mois d'évolution et l'absence de pathologie tumorale sous-jacente. Un consentement éclairé des patients sur la nature des produits, la dose et le rythme des injections était obtenu. Des prélèvements locaux, des biopsies ainsi que des bilans biologiques ont été réalisés chez tous nos patients avant le début du traitement.

Les patients ont reçu FCEHR (HEBERPROT-P®) à la dose de 75 µg, 3 fois par semaines pendant 8 semaines maximum. Lors de chaque séance, la plaie a été nettoyée avec du sérum salé puis le produit a été préparé en rajoutant 5cc de sérum salé. A l'aide d'une

aiguille 27Ga, on injectait le produit à la périphérie de la plaie à des points équidistants puis en allant vers le centre pour assurer une meilleure répartition du produit. Un pansement simple à base de compresses humides recouvrait ensuite la lésion. Une surveillance clinique régulière de l'état local était assurée par l'équipe soignante ainsi que général à la recherche de tout effet secondaire. Les photographies étaient systématiques, lors de chaque séance, permettant une évaluation précise de l'évolution des lésions.

Résultats

La moyenne d'âge était de 48,8 ans avec des extrêmes de 18 et 69 ans. Tous nos patients étaient de sexe masculin. En ce qui concerne le niveau socio-économique, 80% de nos patients vivaient dans des conditions défavorables. La durée d'évolution moyenne des lésions était de 8,1 ans avec des extrêmes allant de 6 mois à 37 ans. La taille moyenne de la PDS était de 10,4cm² avec des extrêmes allant de 04 à 18cm². Dans les antécédents, on retrouve un cas de diabète, un cas d'HTA et un cas de tabagisme. Les effets indésirables observés, essentiellement des douleurs au site d'injection chez 40% des patients et des vertiges dans 20% des cas. Aucun cas de frissons, de fièvre, d'infection locale ou de nausées/vomissements n'a été observé. Un bourgeonnement a été obtenu dans 30% des cas puis greffé (Fig. 1), une

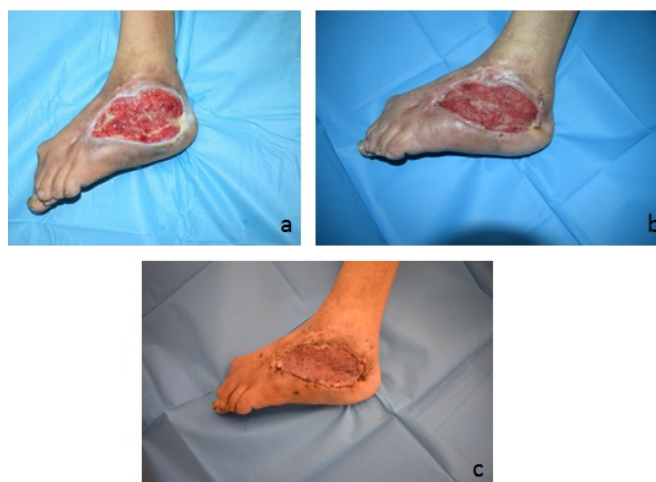


Fig. 1 - Patient âgé de 50 ans, tabagique présentant une PDS post traumatique depuis 1 an, avec échec d'une première greffe. a) avant traitement, b) après 4 semaines de traitement, c) intégration de la deuxième greffe de peau.

épidermisation dans 40% des cas et une réduction très significative de la taille de PDS dans 30% des cas (Fig. 2).

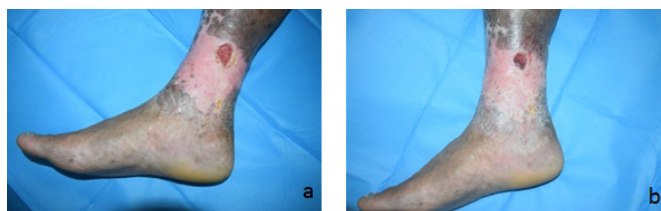


Fig. 2 - Patient âgé de 69 ans présentant une PDS post-AVP depuis 37 ans. a) avant traitement, b) réduction de la taille de la PDS après 8 semaines de traitement.

Discussion

Le facteur de croissance épidermique (EGF) est un polypeptide de 53 acides aminés, isolé pour la première fois par Cohen à partir des glandes sous-maxillaires de souris.⁷ Il stimule la prolifération des fibroblastes, des kératinocytes et des cellules endothéliales vasculaires qui contribuent à la cicatrisation. Son mécanisme d'action repose sur l'interaction avec des récepteurs spécifiques (EGFR) à activité tyrosine kinase.⁸ La présence de ces récepteurs a été rapportée dans la majorité des tissus humains avec une abondance relative dans la peau.⁹ Le facteur de croissance a été initialement utilisé comme topique local. Des études cliniques ont été menées pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'application topique du facteur de croissance dans différentes indications telles que le pied diabétique, l'ulcère radio-induit, l'ulcère veineux, les brûlures et les sites donneurs de greffes.¹⁰⁻¹⁶ La biodisponibilité du facteur de croissance au niveau des couches profondes de la plaie est un facteur important pour obtenir une efficacité optimale. Cela peut constituer une limitation avec les formules topiques, car la diffusion de l'agent actif est affectée par le tissu nécrotique, le sepsis, l'inflammation et les protéases des plaies.^{17,18} L'injection intra-lésionnelle permet de déposer le facteur de croissance au niveau des zones souhaitées et d'éviter les agents inactivants. Dans toutes les études, le FCEHR intra-lésionnel a été

utilisé à l'hôpital, en complément du traitement standard des plaies qui comprenait un contrôle métabolique, une décharge de toute pression, un débridement de tissus nécrotiques et infectés, de pansements humides et des antibiotiques systémiques si nécessaire, afin de supprimer les signes d'infection avant le début des injections de FCEHR. Le traitement a été bien toléré par nos patients, aucun ne l'a abandonné. La majorité des effets secondaires étaient légers et facilement gérables, représentés essentiellement par la douleur qui accompagnait l'injection. Les événements indésirables graves ne sont pas imputables au traitement, mais aux pathologies sous-jacentes des patients.⁶ L'un des principaux problèmes de sécurité posés par l'utilisation du FCEHR par voie parentérale est la possibilité de développement d'un cancer. Toutefois, à la différence du Platelet Derived Growth Factor (PDGF), FCEHR ne peut pas initier de transformation maligne.¹⁹ Cependant, la promotion d'une tumeur préexistante, cliniquement évidente ou non, est potentiellement possible, d'où l'intérêt des biopsies réalisées systématiquement chez tous nos patients. FCEHR est doté de la compétence biologique suffisante pour potentiellement inverser la chronicité des plaies.²⁰ Après 6 mois de recul, aucun de nos patients n'a présenté de récurrence.

Conclusion

Cette étude montre que le traitement par FCEHR intra-lésionnel peut être bénéfique pour les patients avec des plaies chroniques, pour lesquels il n'existe pas de thérapie spécifique. La cicatrisation des plaies a donc été stimulée. De futures études contrôlées sont nécessaires pour évaluer plus en détail l'impact possible de cette thérapie prometteuse, car ces lésions restent un problème médical non résolu et un fardeau économique important pour les systèmes de soins médicaux.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Brem H, Sheehan P, Boulton A: Protocol for treatment of diabetic foot ulcers. *Am J Surg*, 187: 1S-10S, 2004.
- 2 Veves A, Falanga V, Armstrong D et coll: Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care*, 24: 290-295, 2001.
- 3 Rullan M, Cerdá L, Frontera G et coll: Treatment of chronic diabetic foot ulcers with bemiparin: a randomized, triple-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Diabet Med*, 25: 1090-5, 2008.
- 4 Margolis D, Bartus C, Hoffstad O et coll: Effectiveness of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Wound Rep Regen*, 13: 531-6, 2005.
- 5 Gregor S, Maegele M, Sauerland S et coll: Negative pressure wound therapy. A vacuum of evidence? *Arch Surg*, 143: 189-96, 2008.
- 6 López-Saura P, Yera-Alos B, Valenzuela-Silva C et coll: Medical practice confirms clinical trial results of the use of intralesional human recombinant epidermal growth factor in advanced diabetic foot ulcers. *Adv Pharmacoepidem Drug Safety*, 2: article 1000128, 2013.
- 7 Cohen S: Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem*, 237: 1555-62, 1962.
- 8 Bazley L, Gullick W: The epidermal growth factor receptor family. *Endocr Relat Cancer*, 12 Suppl 1: S17-27, 2005.
- 9 Werner S, Grose R: Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 83, 835-70, 2003.
- 10 Tsang M, Wong W, Hung C et coll: Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*, 26: 1856-61, 2003.
- 11 Hong J, Jung H, Kim Y: Recombinant human epidermal growth factor (EGF) to enhance healing for diabetic foot ulcers. *Ann Plast Surg*, 56: 394-8, 2006.
- 12 Barroso MC, Díaz C, Alsina S et coll: Human recombinant epidermal growth factor in the treatment of radiogenic ulcers. *Biotechnologica Aplicada*, 10: 12, 1993.
- 13 Quiñones M, McCook J, Zacca E et coll: Efecto del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante sobre las úlceras de miembros inferiores causadas por insuficiencia venosa crónica. *Progreso en Ciencias Médicas*, 5: 11-4, 1991.
- 14 Borges H, Martínez A, López L et coll: Factor de crecimiento epidérmico humano recombinante acelera la cicatrización de quemaduras en niños. Estudio a doble ciegas. *Biotechnol Apl*, 11: 204-8, 1994.
- 15 Martínez A, López L, Pérez R et coll: Uso del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante en crema de sulfadiazina de plata en el tratamiento de pacientes quemados. *Biotechnol Apl*, 11: 209-12, 1994.
- 16 Brown G, Nanney L, Griffen J et coll: Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *N Engl J Med*, 321: 76-9, 1989.
- 17 Mast B, Schultz G: Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair Regen*, 4: 411-20, 1996.
- 18 Medina A, Scott P, Ghahary A et coll: Pathophysiology of chronic nonhealing wounds. *J Burn Care Rehabil*, 26: 306-19, 2005.
- 19 Berlanga-Acosta J, Gabilondo-Cowley J, García del Barco-Herrera D et coll: Epidermal Growth Factor (EGF) and Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) as tissue healing agents: clarifying concerns about their possible role in malignant transformation and tumor progression. *J Carcinogene Mutagene*, 2: 100-15, 2011.
- 20 Tiaka E, Papanas N, Manolakis A et coll: Epidermal growth factor in the treatment of diabetic foot ulcers: an update. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*, 24: 37-44, 2012.

Conflicts d'intérêt. Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.