

# Prise en charge médicale des ulcères cornéens

## Utilisation des RGTA

Les ulcères cornéens sont des affections fréquemment rencontrées en pratique vétérinaire quotidienne. Leur traitement passe par la mise en évidence de l'origine de la lésion. Ainsi, le traitement devra être adapté à la cause, il n'y a pas de recette pré-établie, seul le sens clinique du praticien et un suivi régulier permettront de traiter correctement l'ulcère.

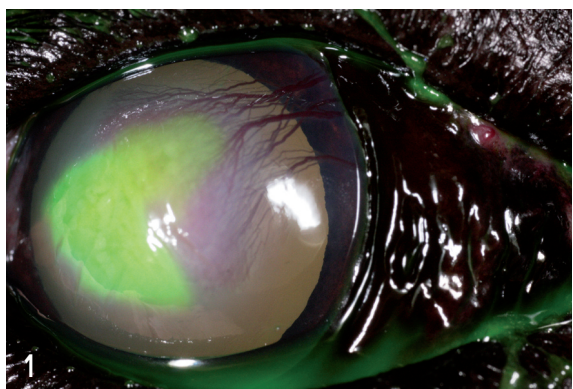


**Bertrand Michaud**  
Docteur vétérinaire  
Clinique Vétérinaire  
le Colomby  
25, chemin des places  
01170 CESSY  
[www.vetophthalmo.fr](http://www.vetophthalmo.fr)

Une nouvelle classe de molécules est récemment apparue dans le traitement des ulcères cornéens et de la cicatrisation des tissus en général, les RGTA (ReGeneraTing Agents - Clerapliq®). Nous expliquerons les modalités d'action de l'OTR4120 et son intérêt en les illustrant par trois cas cliniques.

### Recueillir le diagnostic et les commémoratifs

Un ulcère cornéen est une altération de la surface oculaire souvent douloureuse et de causes variées. Le diagnostic passe par le recueil de commémoratifs précis (mode de vie de l'animal, race, affections concomitantes, évolution de l'atteinte...) avant même d'examiner les yeux (un chien très actif qui passe ses journées dehors est un bon candidat pour les ulcères traumatiques...).

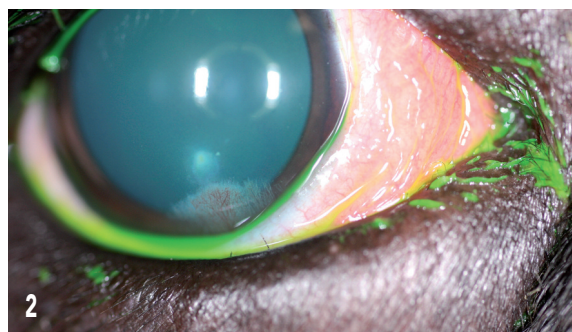


Ulcère épithélial avec néovascularisation importante.

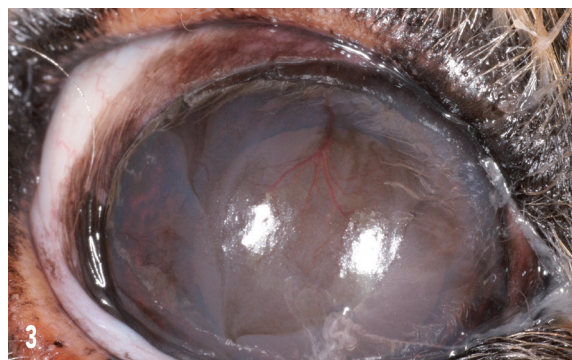
L'objectif premier est de déterminer l'origine de l'ulcère. L'examen ophtalmologique doit être systématiquement précédé par un examen général de l'animal et l'évaluation du score de douleur. Le recueil des commémoratifs (ancienneté de l'ulcère, circonstances d'apparition, traitements préalablement mis en place...) revêt une importance considérable.

Une évaluation des sécrétions lacrymales (test de Schirmer ou test au rouge phénol) est la première étape préalable à la réalisation d'autres tests (fluorescéine, nettoyage des yeux) qui peuvent perturber la quantification de la sécrétion lacrymale basale. On caractérisera le type de sécrétions produites par l'œil (muqueuses, séromuqueuses, mucopurulentes...).

Un système grossissant comme l'ophtalmoscope direct, des lunettes loupes, une lampe à fente ou un appareil de macrophotographie doivent être employés pour examiner l'œil et ses annexes. L'erreur étant de se focaliser sur l'ulcère, il faudra rechercher toute malposition palpébrale ou ectopie ciliaire venant frotter contre la cornée (entropion, distichiasis, cil ectopique, trichiasis...).



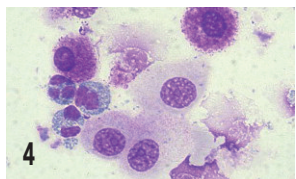
Ulcère cornéen suite à un distichiasis palpébral inférieur.



Kératoconjonctivite sèche non traitée, noter la pigmentation et la sécheresse oculaire visible par le reflet du flash qui est « brouillé ».

Dans un deuxième temps, il convient d'examiner la conjonctive et de noter l'importance du chémosis. Enfin, l'examen de la cornée revêt une importance essentielle, il faut recueillir tous les indices possibles. L'observation attentive doit permettre de déterminer la présence de néovaisseaux cornéens (qui donnent une notion de durée d'évolution de l'ulcère) et d'évaluer la profondeur et la surface de l'atteinte (utilisation de la fluorescéine, présence d'œdème cornéen...). Ces éléments sont essentiels dans la conduite thérapeutique face à une telle affection. Le praticien peut s'aider de différents colorants (fluorescéine, Rose bengale...) pour qualifier l'ulcère et évaluer la souffrance cornéenne.

Enfin la cytologie conjonctivale et cornéenne est une arme déterminante dans le diagnostic étiologique des ulcères. Sa réalisation pratique est simple même si la lecture des lames nécessite un apprentissage. Des recherches étiologiques par PCR ou bactériologie sont rarement effectuées en première intention mais doivent être évoquées dès la première consultation.



Exemple de cytologie oculaire.

Il est également important de représenter l'ulcère (schéma, photographie...) afin d'optimiser le suivi de la lésion au cours du traitement.

## Les traitements disponibles

Le traitement dépend du stade évolutif de l'ulcère et de l'importance de la lyse cornéenne. Au delà du traitement causal (blépharoplastie, retrait des distichiasis...), il y a quatre objectifs essentiels :

### Accélérer la cicatrisation de l'ulcère

- Cela passe par l'utilisation topique de facteurs trophiques (vitamine A, vitamine B12, facteurs de croissance, sérum autologue...) qui permettent d'améliorer la cicatrisation naturelle de la cornée.
- La stimulation de la cicatrisation peut également se faire par le débridement de l'ulcère associé à une kératotomy ponctuée ou radiaire, la pose d'une lentille de contact ou la réalisation d'une clignorrhaphie.
- Récemment des techniques dites de cross-linking transférées de l'ophtalmologie humaine (utilisant les ultra-violets et la riboflavine) ont montré leur efficacité chez l'animal. C'est un système de pontage par création de liaisons covalentes entre les fibres de collagènes déstructurées. Ce mode d'action est proche de celui des Agents Régénérants comme l'OTR4120.

### Limiter la douleur

- Les cycloplégiques topiques (atropine, tropicamide...) sont de bons agents antalgiques.
- Les agents mouillants (acide hyaluronique, carbopol...) permettent de limiter le frottement des paupières sur l'ulcère qui est à l'origine du blépharospasme, signe de douleur oculaire. Certaines formes sont adjuvées de facteurs trophiques, ce qui améliore l'observance des traitements.
- Les lentilles de contact sont de bonnes solutions antalgiques malgré leur coût important, leur faible rémanence et le risque d'emprisonner les germes.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens par voie locale (diclofénac...) présentent peu d'effet antalgique et sont controversés.

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou les morphiniques par voie générale sont à associer systématiquement aux traitements topiques.

### Éviter les surinfections

- Le choix du ou des antibiotiques ainsi que leur voie d'administration (topique et/ou générale) est à déterminer selon :
  - La gravité de l'ulcère
  - Les traitements déjà effectués
  - Les résultats d'analyse
  - L'évolution des lésions
- L'utilisation de substances collagénolytiques (NAC, EDTA...) ne doit pas être systématique. Elles s'emploient dans un cadre précis (lors de kératomalacie par exemple).

### Optimiser l'observance du traitement

- La galénique des produits (collyre ou pommade, action retardée ou rapide, nature de l'excipient permettant ou non un passage dans l'humeur aqueuse) est très importante à considérer suivant la disponibilité et la motivation des propriétaires.
- La multiplication du nombre de traitements est un frein à leur observance, il faut alors rivaliser d'ingéniosité pour simplifier ces derniers (préparation de collyres adjuvés : base lacrymomimétique adjointe d'antibiotiques, de cycloplégiques, d'anti-collagénases...).

Il n'y a pas un traitement d'ulcère, il faut garder à l'esprit qu'il est essentiel de déterminer la cause de l'affection pour mieux la traiter.

## Suivi et évolution

Il est essentiel de revoir le patient 2 jours, 5 jours et 10 jours après la mise en place du traitement. Une modification thérapeutique ne peut intervenir avant le 5<sup>e</sup> jour d'évolution (sauf si retour d'analyses ré-aiguillant le choix du traitement). Si la perte de substance persiste au delà du cinquième jour, une solution de comblement chirurgical est à considérer (greffe conjonctivale pédiculée, greffe de biomatériaux, application de cyanoacrylate...).

## Cas cliniques

Nous avons choisi d'illustrer cette démarche et de présenter l'intérêt des RGTA par l'intermédiaire de trois cas cliniques :

### Cas clinique n°1

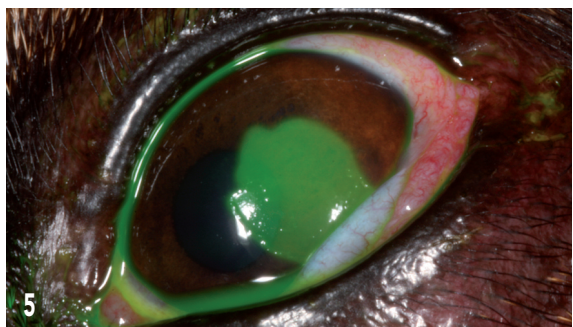
Un chien Jack Russell de 5 ans est présenté à la consultation pour une douleur de l'œil gauche évoluant depuis 5 jours.

La sécrétion lacrymale est évaluée par rouge phénol : valeur normale (18 mm en 15'') pour l'œil gauche, élévation de la valeur (> 25 mm en 15'') pour l'œil droit. À l'examen direct un ulcère épithélial intéressant 30 % de la surface cornéenne, à tendance centrale et inférieure

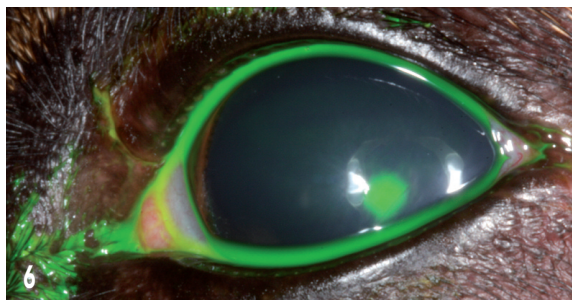


est mis en évidence par la fluorescéine, il est superficiel. L'œil est très douloureux : blépharospasme et épiphora séreux marqué. Un chémosis prononcé est noté. L'examen des annexes ne révèle pas d'agent traumatisant (cil ectopique, distichiasis, entropion, corps étranger...). Aucune néovascularisation n'est présente sur la cornée malgré l'ancienneté de l'atteinte. Il s'agit d'un ulcère épithélial atone.

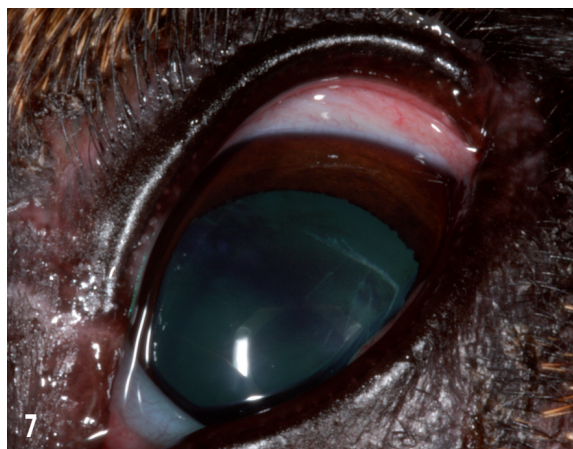
Un traitement associant de l'acétylcystéine et une combinaison néomycine + polymyxine B avait été prescrit par un premier vétérinaire. Dans le sens où cet ulcère semble d'origine traumatique, l'usage d'anticollagénases n'est pas justifié dans ce cas. La thérapeutique antalgique était totalement occultée alors qu'elle joue un rôle important dans la cicatrisation et surtout dans l'avis que se fait le propriétaire de son vétérinaire...



Aspect de l'œil gauche à l'examen initial.



Œil gauche après 48 h de traitement.



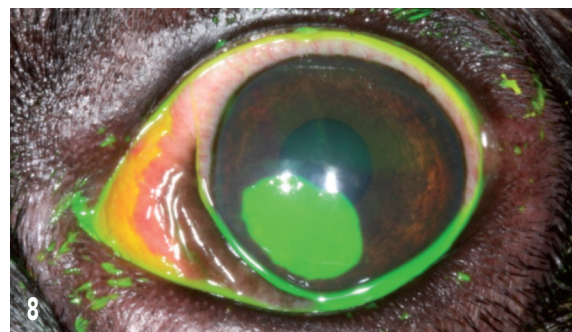
Œil gauche 8 jours après le début du traitement : disparition complète de l'ulcère.

Un traitement à base d'atropine (Atropine 0,5 %® Alcon) 2 fois par jour pendant 3 jours, d'une association néomycine + polymyxine B (5 fois par jour pendant 7 jours) et d'agents de régénération matricielle (Clerapliq® TVM) est proposé à la dose d'une goutte tous les 2 jours pendant 10 jours.

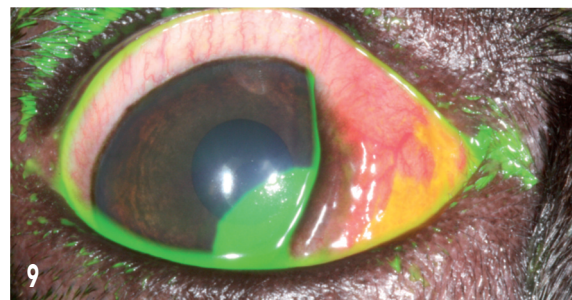
Le chien est contrôlé à J2, l'œil est bien ouvert, le chémosis s'est estompé et la surface de l'ulcère a nettement diminué. À J8 le résultat est parfait, le chien est guéri.

### Cas clinique n°2

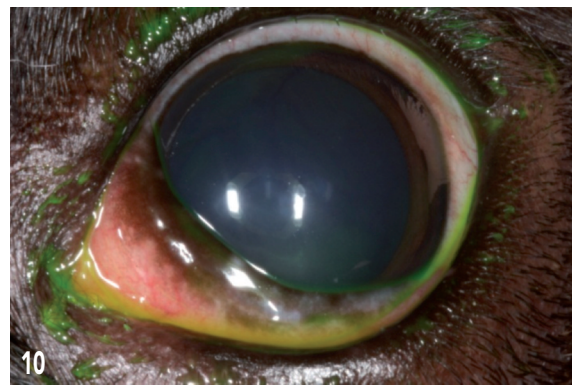
Un chien bouledogue français de 17 mois est présenté à la consultation pour ulcère bilatéral n'évoluant pas après avoir vu un confrère en urgence 3 jours auparavant. Le chien est sous traitement topique hyaluronate de sodium, acétylcystéine et une association néomycine + polymyxine B.



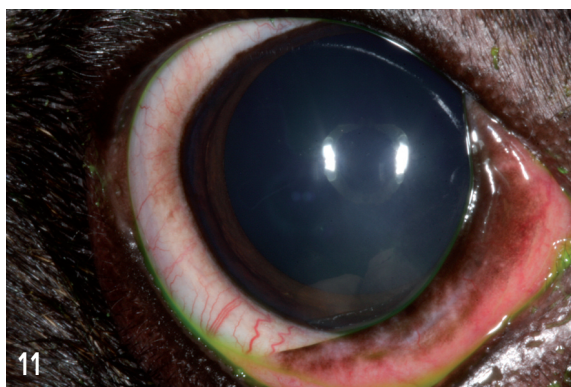
Œil gauche lors de l'examen initial après coloration à la fluorescéine.



Œil droit lors de l'examen initial après coloration à la fluorescéine.



Œil gauche après trois jours de traitement.



Œil droit après trois jours de traitement.

À l'examen à distance, on note une douleur marquée des deux yeux (blépharospasme, épiphora, énophtalmie...) associée à une procidence bilatérale des membranes nictitantes. Le test lacrymal est majoré pour les deux yeux en raison de l'épiphora présent ; ce résultat n'est pas pris en compte.

À l'examen rapproché, on note : un chémosis, une hyperhémie de la membrane nictitante pour les deux yeux ainsi qu'une kératite ulcéreuse sur la zone de projection des corps clignotants. L'examen des annexes et de la chambre antérieure est normal.

Les ulcères sont épithéliaux et très étendus.

Après anesthésie topique, les troisièmes paupières sont éversées et elles présentent une hyperplasie des formations lymphoïdes du côté orbitaire. On réalise alors un raclage de ces éléments. Un examen cytologique révèle la présence de nombreux lymphocytes et macrophages.

Ce sont ces amas lymphoïdes qui génèrent l'irritation de la cornée, on réalise leur excision par raclage.

Un traitement associant atropine, RGTA et diclofénac est proposé par voie topique associé à un traitement général de méloxicam. Trois jours après le début du traitement, l'ulcère est comblé ; 10 jours après, la congestion des troisièmes paupières s'est complètement dissipée.

## Cas clinique n°3

Un chien spitz de 11 ans est référé à la clinique pour un ulcère traumatique de l'œil droit apparu trois semaines auparavant. Il est traité depuis le début avec de la gentamicine par voie topique et du hyaluronate de sodium.

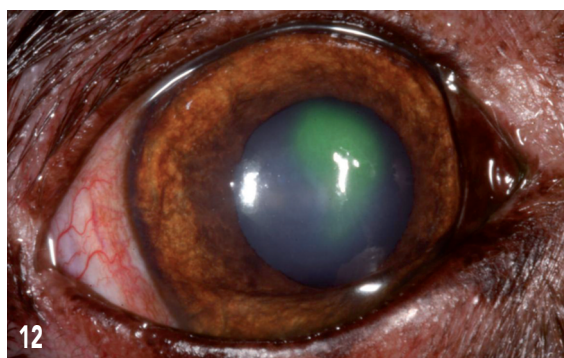
À l'examen à distance, on note une exophtalmie modérée, la présence d'un épiphora et d'un blépharospasme. La sécrétion lacrymale est dans la norme.

L'examen rapproché révèle un chémosis très important,

un ulcère très superficiel et une absence complète de néovaisseaux cornéens. La pression oculaire est normale.

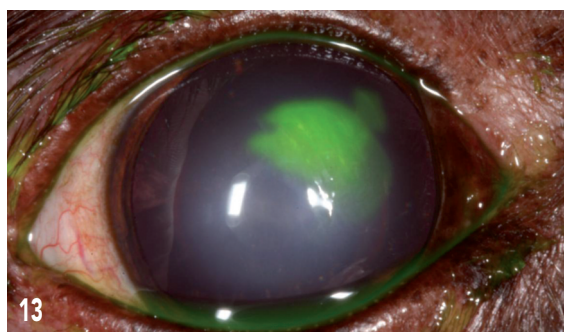
Cet ulcère est un ulcère atone, sur un chien de plus de 8 ans il doit systématiquement faire penser à une maladie systémique pouvant engendrer un retard voire une absence de cicatrisation : le syndrome de Cushing. Le test de stimulation confirmera le diagnostic d'hypercorticisme.

Un traitement trophique et antalgique associant vitamine A, RGTA (Clerapliq®) et Atropine 0,5 %® est proposé. Un traitement à base de trilostane a été mis en place à la réception des résultats du test de stimulation à l'ACTH.



Examen rapproché de l'œil droit après coloration à J0.

Huit jours après, le chien est revu, l'ulcère n'a pas évolué même si la douleur est nettement moindre, le traitement est complété par une kératotomie radiaire visant à stimuler l'appel vasculaire. L'hyperhémie conjonctivale est tout de même nettement moins prononcée que lors de la première visite.



Œil droit 8 jours après.

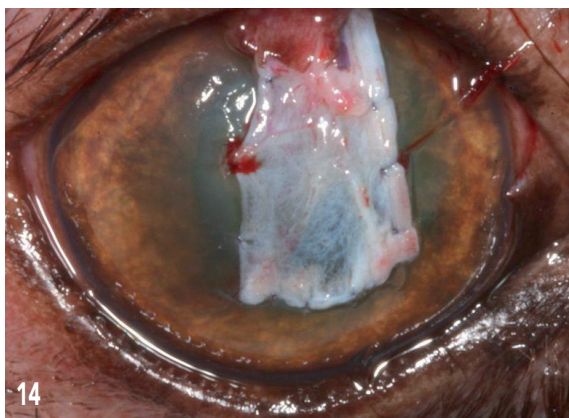
Trois semaines après le début du traitement (soit six semaines après le traumatisme) et malgré la correction de l'hypercorticisme l'ulcère n'étant toujours pas comblé, il est décidé de réaliser une greffe conjonctivale pédiculée. Certains manques de substance ne peuvent être gérés médicalement malgré la mise sur le marché de thérapies novatrices pour le traitement des ulcères. Une solution de comblement chirurgical est



parfois nécessaire, les ulcères atones en sont très souvent pourvoyeurs d'indications opératoires.



Œil droit après 21 jours de traitement Clerapliq®.



Mise en place du lambeau conjonctival pédiculé.

## Les RGTA, solution miracle ?

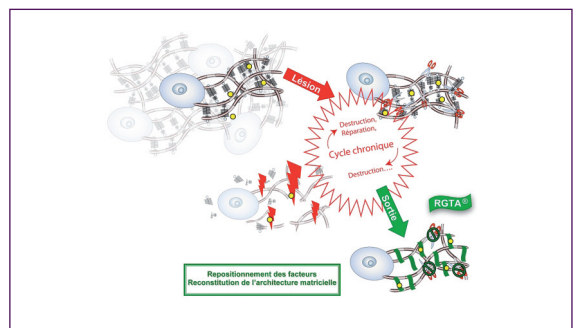
Les altérations cornéennes réfractaires aux traitements usuels sont observées dans de nombreuses affections de la surface oculaire de causes différentes comme les traumatismes physiques ou chimiques, les syndromes secs oculaires et les kératites auto-immunes. Tous ces troubles aboutissent à une altération de la surface oculaire et du film lacrymal avec perte de ses propriétés protectrices et libération de médiateurs inflammatoires. L'atteinte touche de façon variable les différentes couches de la cornée selon l'étiologie, la gravité et la durée de l'agression, ce qui peut aboutir à des réactions fibrotiques cicatricielles avec opacité cornéenne permanente.

Actuellement, les traitements usuels de ces altérations de la surface oculaire sont représentés par les vitamines, les inhibiteurs des collagénases, les anti-inflammatoires et les substituts lacrymaux. Dans les cas les plus graves, on peut avoir recours à la ciclosporine, au sérum autologue ou aux greffes conjonctivales pédiculées, de biomatériaux voire de membrane amniotique.

Les Agents Régénérants (ReGeneraTing Agents) sont une nouvelle famille de molécules innovantes par leur mode d'action. Ce sont de « vrais » cicatrisants.

## Principes de fonctionnement

Les larmes contiennent plusieurs facteurs de croissance biologiquement actifs qui jouent différents rôles dans la prolifération, la migration, la différenciation et la survie cellulaires ainsi que dans le maintien de la transparence cornéenne<sup>2</sup>. Un déficit ou un déséquilibre de ces facteurs est incriminé dans plusieurs affections cornéennes, surtout celles affectant la cicatrisation cornéenne. Certains de ces facteurs de croissance tels que l'épidermal growth factor (EGF), le nerve growth factor (NGF) et l'insulin-like growth factor (IGF) ainsi que des protéines matricielles comme la fibronectine ont montré leur efficacité sur des cultures cellulaires *in vivo* et sur des modèles animaux de lésions cornéennes<sup>5, 6, 9, 11, 13</sup>. Des études récentes montrent aussi des résultats encourageants de l'utilisation du NGF chez l'homme<sup>11</sup>. 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<sup>1, 3</sup>. Les premiers membres de la famille des RGTA sont des dextrans substitués par des groupements carboxyméthyl, sulfate et hydrophobes, le dextran étant parfaitement bien toléré et connu dans la pharmacopée<sup>12</sup>. Ces RGTA protègent différents facteurs de croissance et facteurs angiogéniques qui ont comme ligand l'héparine tels que les Fibroblast Growth Factors 1 et 2 (FGF-1 et FGF-2), le Transforming Growth Factor bêta1 (TGFβ1), ou le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), mais en réalité la quasi-totalité des facteurs de croissance, cytokines ou chimiokines se lient à l'héparine et aux héparanes sulfates<sup>6</sup>.



Schématisme du mode d'action des RGTA vis-à-vis des héparanes sulfates (document OTR3).

Ainsi, le TGFβ1 régule la synthèse du collagène et des glycosaminoglycanes et contribue à la formation de la matrice extracellulaire<sup>1, 7</sup>. Sa protection par le RGTA démontrée *in vitro* ne peut que favoriser cette activité *in vivo*. Ces propriétés expliqueraient que lors de lésions tissulaires, les RGTA remplaceraient les héparanes sulfates détruits en se fixant sur les protéines matricielles et résisteraient aux enzymes du remodelage car ils ne sont pas détruits par les héparanases<sup>1, 3, 12</sup>. La fixation des RGTA aux protéines matricielles permettrait aussi aux facteurs de croissance et aux cytokines d'agir sur le site lésé. Le RGTA favoriserait ainsi un retour à une organisation matricielle proche de l'état physiologique.

Par ces doubles fixations et protections, les RGTAs permettaient de reconstituer le microenvironnement et le bon positionnement dans l'espace et le temps des facteurs sécrétés par les cellules impliquées dans le processus de régénération. Comme l'héparine, l'héparane sulfate et ses analogues, le RGTA inhibe *in vitro* des enzymes protéolytiques telles les élastases, les plasmines, la cathepsine G<sup>1,3</sup>.

Cette propriété pourrait renforcer cet aspect de protection *in vivo* de la matrice. Ces hypothèses ont été confortées par de nombreuses études *in vivo* sur des modèles animaux qui ont démontré que l'administration locale ou systémique de RGTA améliore la vitesse et la qualité de la cicatrisation tissulaire. Ces études ont porté sur des animaux ayant des défauts osseux, des lésions du tractus digestif, des lésions musculaires, gingivales et des ulcérations cutanées, buccales ou cornéennes.

Afin d'exploiter les RGTA chez l'homme et l'animal, le RGTA OTR4120 a été choisi à la fois pour son efficacité

dans des modèles précliniques comme agent de régénération tissulaire et comme protecteur des protéines matricielles et des facteurs de croissance, et pour son absence de toxicité prévisible. En effet, OTR4120 ne possède pas de substitutions potentiellement toxiques comme le carcinogène benzylamine ni de traces résiduelles de produits de classe 3 interdits comme la pyridine utilisée traditionnellement dans les étapes de sulfatation<sup>8</sup>. Ainsi l'OTR4120 accélère la cicatrisation des ulcères buccaux dans un modèle de mucites chimio-induites chez le hamster et assure la protection de la lame basale des épithéliums<sup>9,13</sup>. Chez le lapin, dans un modèle d'ulcération profonde à la soude, altérant la cornée jusqu'aux deux tiers de son épaisseur, une seule goutte d'une solution d'OTR4120 avait suffi pour récupérer en une semaine une cornée presque normale à l'histologie. La cornée traitée avec une solution physiologique était encore très déstructurée et 3 fois plus épaisse et enflammée que celle traitée avec le RGTA OTR4120 (Brignole-Baudouin et al., ARVO abstract 2004). Il avait été également observé une nette différence de sensibilité douloureuse, l'œil traité restant ouvert, alors que l'œil non traité restait très sensible et la paupière fermée. Dans ces modèles, le RGTA OTR4120 agirait comme protecteur tissulaire favorisant le processus cicatriciel en préservant les facteurs et cytokines endogènes.

Disponible depuis avril 2012, Clerapliq<sup>®</sup> est un OTR4120 identique à la formulation humaine qui n'a pas encore été mise sur le marché. Il est indiqué pour ses propriétés antalgiques et structurantes qui permettent souvent d'optimiser la rapidité de comblement des ulcères cornéens.

Il est à conseiller en première intention, en complément des traitements étiologiques.

D'un point de vue personnel (voir encadré), les propriétés des RGTA rendent possible l'expansion de leur utilisation comme adjuvant dans le cadre du traitement des kératoconjunctivites sèches, des kératites pigmentaires ainsi que dans la gestion post-opératoire de toute kératoplastie (greffe cornéenne, kératectomie, chirurgie endoculaire...). La démonstration de leur activité sur tout type de tissu *in vitro* et *in vivo* (os, intestin, peau...) laisse entrevoir un vaste champ d'application dans le domaine médical animal et humain. ■

#### Bibliographie

1. Barritault D, Caruelle J-P. Les agents de régénération (ou RGTAs) : une nouvelle approche thérapeutique. *Ann Pharm Fr*, 2006;64: 135-44.
2. Baudouin C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface, *J Fr Ophthalmol*, 2007;30:239-46.
3. Fredj-Reygrobelle D, Hristova DL, Ettaiche M, Meddahi A, Jozefowicz J, Barritault D. CMDBS, Functional analogue of heparin sulphate as a new class of corneal ulcer healing agents. *Ophthalmic Res*, 1994;26:325-31.
4. Klenkler B, Sheardown H, Jones L. Growth factors in the tear film: role in tissue maintenance, wound healing, and ocular pathology. *Ocul Surf*, 2007;5:228-39.
5. Imanishi J, Kamiyama K, Iguchi I, Kita M, Sotozono C, Kinoshita S. Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea. *Prog Retin Eye Res*, 2000;19:113-9.
6. Lim M, Goldstein MH, Tuli S, Schultz GS. Growth factor, cytokine and protease interactions during corneal wound healing. *Ocul Surf*, 2003;1:53-65.
7. 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.
8. Mestries P, Borchellini 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.
9. Mestries P, Alexakis C, Papy-Garcia D, Duchesnay A, Barritault D, Caruelle JP et al. Specific RGTA increases collagen V expression by cultured aortic smooth muscle cells via activation and protection of transforming growth factor-beta1. *Matrix Biol*, 2001;20:171-81.
10. 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, 15;78:792-7.
11. Tan MH, Bryars J, Moore J. Use of nerve growth factor to treat congenital neurotrophic corneal ulceration. *Cornea*, 2006;25:352-5.
12. Tardieu M, Gamby C, Avramoglou T, Jozefowicz J, Barritault D. Derivatized dextrans mimic heparin as stabilizers, potentiators, and protectors of acidic or basic FGF. *J Cell Physiol*, 1992;150:194-203.
13. Yamada N, Yanai R, Kawamoto K, Nagano T, Nakamura M, Inui M, et al. Promotion of corneal epithelial wound healing by a tetrapeptide (SSSR) derived from IGF-I. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006; 47:3286-92.

#### Retour personnel sur 20 cas traités avec Clerapliq<sup>®</sup>

J'ai réalisé au sein de ma structure une étude rétrospective arrêtée pour le moment à 20 cas d'ulcères cornéens de gravité variable chez des chiens et des chats. Le traitement Clerapliq<sup>®</sup> était proposé soit associé à polymyxine B + néomycine dans le cadre d'ulcères simples épithéliaux non compliqués (12 cas) ou en association avec de la tobramycine en cas d'ulcères profonds ou surinfectés (8 cas). Le Clerapliq<sup>®</sup> était appliqué à raison d'une goutte tous les deux jours pendant 10 jours, la tobramycine à un rythme de 6 applications quotidiennes.

Bien que subjectif car non réalisé en double aveugle, ce traitement semble accélérer le comblement cornéen. Cette optimisation se ressent surtout sur des ulcères atteignant le stroma cornéen. L'action antalgique était présente dès l'application de la première goutte selon l'avis des propriétaires. Aucun effet secondaire n'a été noté sur les 20 cas.

Dans 75 % des cas d'ulcère simple la guérison était jugée complète (comblement total de l'ulcère après 5 jours de traitement) et dans 62,5 % des cas d'ulcère compliqué après 10 jours de traitement.

Sur les 20 cas, quatre cas ont nécessité une modulation de traitement (un changement d'antibiotique et trois ont dû faire l'objet de comblements chirurgicaux).