

Fragmentation des indentations en hydrogel

À propos de 4 nouvelles observations

F. D'Hermies (1), J.-F. Korobelnik (2), S. Bertin (1), D. Chauvaud (1), G. Renard (1), J. Audouin (3), J. Diebold (3), A. Duprez (4)

(1) Laboratoire d'Ophtalmologie, Service d'Ophtalmologie, Hôtel-Dieu, 1, place du Parvis de Notre-Dame F 75181 Paris Cedex 04.

(2) Service d'Ophtalmologie, Fondation Rothschild, 25-29, rue Manin, F 75940 Paris Cedex 19.

(3) Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Hôtel-Dieu, Paris.

(4) Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Faculté de Médecine, BP 184, F 54505 Vandœuvre-les-Nancy Cedex.

Correspondance : F. D'Hermies, à l'adresse ci-dessus.

Reçu le 4 mai 1999. Accepté le 23 septembre 1999.

Fragmentation of hydrogel episcleral implants: a series of 4 cases

F. D'Hermies, J.-F. Korobelnik, S. Bertin, D. Chauvaud, G. Renard, J. Audouin, J. Diebold, A. Duprez

J. Fr. Ophtalmol., 2000 ; 23, 2 : 174-179

A histopathologic study was performed on 4 capsule specimens obtained after surgical removal of hydrogel episcleral implant previously sutured to the scleral surface aiming to reattach the retina. Fragments of hydrogel were found on the inner surface of the capsular fragments, each of them parts of the capsule, which coated the hydrogel implant on the scleral surface. Some fragments were surrounded with a foreign body giant cell granulomatous reaction. Changes in scleral curvature and scleral thinning were consequences of the buckling procedure. The hydrogel fragmentation previously observed in experimental and human specimens gave histologic evidence of degradation of this material after its implantation on the eye surface. This characteristic demonstrates the instability of the material after implantation.

Key-words: Retinal detachment, scleral buckling, biocompatibility, foreign body reaction, Granuloma, biocompatible materials.

Fragmentation des indentations en hydrogel : à propos de 4 nouvelles observations

L'étude de 4 pièces opératoires obtenues après ablation d'un matériau d'indentation en hydrogel mis en place antérieurement pour traiter un décollement de rétine rhégmato-gène a permis d'étudier les altérations subies par ce matériau. Les modifications de l'hydrogel implanté étaient dominées l'accumulation de fragments au contact de la capsule. Ils s'entouraient ou non d'une réaction granulomateuse géantocellulaire dirigée contre ces fragments. L'hydrogel, matériau microporeux et manifestement instable, subit une fragmentation périphérique témoignant de sa dégradation. Ce phénomène paraît donc très fréquent puisqu'il concerne les 4 prélèvements étudiés.

Mots-clés : Décollement de la rétine, indentation épisclérale, biocompatibilité, réaction à corps étranger, granulome, biomatériaux.

INTRODUCTION

Le décollement de la rétine rhégmato-gène est une affection chirurgicale dont le traitement comporte très souvent une indentation épisclérale qui a pour objectif de déformer durablement la paroi du globe afin de la rapprocher de la rétine décollée pour obturer les déchirures rétinien-niennes ou réduire les tractions rétinovitréennes [1-3]. Elle fait appel à des biomatériaux fixés à la surface de la tunique sclérale. Leur contact avec les tissus oculaires et péri-oculaires provoque des modifications constantes des tissus. Les matériaux modernes étant non résorbables, ils subissent eux-mêmes rarement des modifications, car leur grande stabilité physicochimique a été sélectionnée dans ce but. Pour les matériaux en silicone (gomme et éponges) leur caractère pratiquement inaltérable les met à l'abri de toute dégradation dans les conditions biologiques standards. Il est pourtant un matériau en hydrogel (Miragel®) qui au début de son utilisation paraissait réunir des caractéristiques très encourageantes, mais avec un temps de recul, il a montré qu'il pouvait s'altérer après implantation. L'observation de 4 prélèvements réalisés dans 4 yeux tous implantés par ce même matériau (hydrogel) a permis de confirmer que

ces altérations étaient vraisemblablement d'une grande fréquence sinon constantes.

OBSERVATIONS CLINIQUES ET MÉTHODES

Méthodes

Les 4 derniers cas d'ablation de matériel d'indentation en hydrogel réalisé chez des patients opérés de décollement de rétine ayant donné lieu à un prélèvement conjoint de tissu provenant soit du matériau lui-même, soit de la capsule fibreuse développée à son contact ont été sélectionnés pour cette étude, en raison de leur qualité morphologique. Une étude rétrospective des dossiers cliniques a été menée, couplée à l'analyse histopathologique. Les prélèvements réalisés ont été en totalité ou en partie fixés dans du liquide de Bouin aqueux, puis préparés pour une étude en histopathologie standard. Outre la coloration en Hématoxyline Eosine Safran usuelle, 2 autres utilisant le trichrome de Masson et le PAS ont été préparées. Les prélèvements étant souvent de petite taille, les sections obtenues étaient peu nombreuses. L'étude morphologique, vu le nombre restreint de cas, n'a pu être que qualitative. Ont été particulièrement recherchés : la capsule, les cellules inflammatoires et les dépôts anormaux.

Observations cliniques

Observation n° 1

M. L.G., 49 ans, a été opéré en 1990 d'un décollement de la rétine de l'œil droit en mettant en place un cerclage en hydrogel en 1990. Le matériau implanté était devenu progressivement de plus en plus saillant sous la conjonctive, sans toutefois en provoquer l'érosion. Cette voussure motiva l'ablation de l'éponge, rendue possible par l'aspect favorable du fond d'œil avec une rétine bien appliquée partout. L'ablation chirurgicale fut réalisée en février 1999, sans incident sous anesthésie péribulbaire. Un prélèvement de la capsule fut réalisé dans le même temps afin d'en faire l'étude anatomopathologique. Les suites opératoires furent simples.

Observation n° 2

Une jeune femme, Mme S.D., âgée de 27 ans, a été opérée en décembre 1998 dans le but d'enlever le matériel d'indentation placé sur son œil gauche 4 années plus tôt pour un décollement rhéomatogène traité par une association indentation cryoapplication.

L'indentation en hydrogel était placée longitudinalement de 2 à 8 h. Elle était devenue gênante car elle faisait saillie sous la conjonctive et la paupière, source de désagrément lors des mouvements de l'œil. L'abla-

tion fut menée sous anesthésie péribulbaire sans incidents et avec des suites simples. Au cours de ce retrait de l'indentation, un prélèvement de la capsule autour du matériau implanté fut réalisé pour en faire l'analyse anatomopathologique.

Observation n° 3

M. M.M., 67 ans, fut opéré en décembre 1998 d'une ablation d'un matériel d'indentation circulaire, mis en place pour traiter 6 ans auparavant un décollement de la rétine par déchirure géante de l'œil droit. Au cours de l'intervention, un fragment de capsule a pu être prélevé pour analyse anatomopathologique. Le diamètre de l'indentation en hydrogel de section ovale était rapporté à 9 mm. L'ablation fut réalisée du fait de la présence de douleurs associées à une rougeur temporale de la conjonctive mais sans érosion visible cependant. L'intervention se déroula sans incident et les suites en furent simples.

Observation n° 4

M. Y.H., âgé de 28 ans, a été opéré en mars 1999 pour une expulsion de son matériel d'indentation, placé en 1990 à la surface de l'œil gauche pour un décollement de la rétine rhéomatogène. Un fragment de la capsule a été prélevé au cours de l'intervention pour une étude histopathologique. L'intervention et les suites se passèrent sans complications.

Pour chacun de ces patients, l'ablation ne se fit pas sans difficultés techniques. En effet, la fragmentation de l'hydrogel a imposé à chaque fois son retrait par morcellement sans la moindre possibilité de traction à la pince, comme il est habituel de procéder pour une éponge en silicone. Ainsi, il a été nécessaire de pousser successivement les différents morceaux du matériel, afin de les accoucher pour les extraire du lit d'implantation.

175

RÉSULTATS

Les 4 prélèvements ont tous en commun les modifications suivantes :

- 1) une portion de tissu fibreux représentant une partie de la capsule qui engaine le matériau implanté ;
- 2) des fragments de matériel (hydrogel) dont l'aspect microscopique est caractéristique.

Les fragments capsulaires se reconnaissent par la disposition ordonnée lamellaire, de couches des fibres de collagène. Lorsqu'il existe un tel agencement, la reconnaissance de la capsule est facile. Cette structure est une partie de la gaine ou capsule qui entoure et isole le matériau d'indentation. Les fragments de l'hydrogel sont très aisément reconnus si l'on connaît leurs caractéristiques morphologiques. Leur seule présence permet

de deviner le type de matériau utilisé. Ils sont constitués par des amas très inégaux de dépôts un peu grumeleux.

Le prélèvement réalisé sur le patient n° 1 comportait 2 parties séparées et différentes dans leur aspect. L'une était faite d'un tissu fibreux cicatriciel dense, pauvre en cellules et en vaisseaux. Cette partie du prélèvement pouvait tout à fait correspondre à une pièce capsulaire dans laquelle l'interface avec le matériau n'était pas retrouvée. L'autre partie était constituée par du tissu capsulaire, identifiable par l'agencement de son armature collagène sur une partie de son étendue (*fig. 1*). Mais l'élément le plus frappant dans cette partie du prélèvement était l'accumulation considérable de fragments mal colorables sur l'essentiel de leur surface, dont seuls les contours étaient visibles, grâce à la coloration d'un liquide éosinophile moulant les limites des dépôts. Leur taille inégale et leurs contours irréguliers et leur caractère accolé donnent une image rappelant un peu celle de pop corns (*fig. 2*). Au contact de ces fragments, on pouvait observer de nombreuses cellules, comme dans des fragments incorporés dans l'épaisseur de la capsule fibreuse (*fig. 3*). Une irrégularité du contour capsulaire pouvait se remarquer dans la zone où les fragments apparaissaient les plus denses et les plus nombreux.

Le prélèvement réalisé sur le patient n° 2 était constitué par un important fragment de tissu fibro-adipeux d'origine orbitaire comportant des axes vasculaires. Sur un des bords du prélèvement, on pouvait individualiser une partie de la capsule par la présence d'un tissu fibreux dense riche en collagène et comportant une disposition lamellaire des faisceaux. À la surface libre de cette partie de la capsule, des fragments peu colorables, aux contours irréguliers, de taille variable et volontiers agglomérés entre eux réunissaient toutes les caractéristiques de fragments d'hydrogel (*fig. 4*). Leur seule présence signifiait la fragmentation, et donc la dégradation du produit dans son site d'implantation. Aucune réaction cellulaire ne put être reconnue, ni entre les fragments, ni dans l'épaisseur de la capsule.

Sur le prélèvement réalisé chez le patient n° 3, la principale composante était celle d'une lame fibreuse épaisse, caractéristique d'une capsule. D'un côté elle était bordée d'un tissu fibro-adipeux, de l'autre il était possible d'y observer un vrai granulome, non confluent, fait de cellules géantes parfois centrées par des fragments d'hydrogel partiellement colorés (*fig. 5*).

Quant aux prélèvements du patient n° 4, ils ne comportaient pas de structure tissulaire bien définie. Il s'agissait simplement de fragment du matériel d'indentation prélevé. Cependant son étude microscopique permit d'apporter des informations intéressantes. Le contour du matériau apparaissait irrégulier, parfois déchiqueté. Un liseré hémorragique l'entourait très fréquemment, mais des amas cellulaires, et même 1 à 2 cellules géantes pouvait s'observer, soit au contact

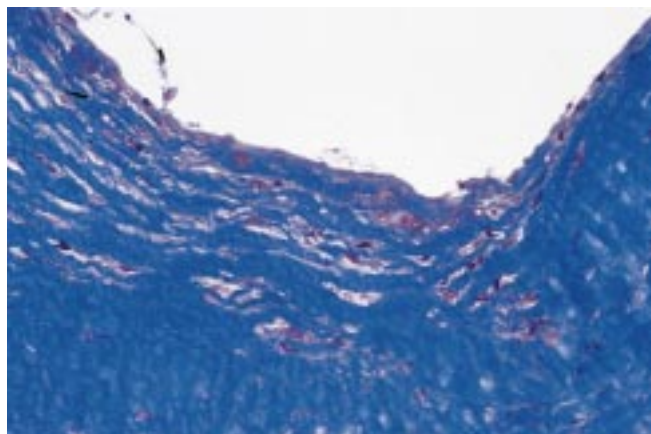
soit au voisinage du contour du matériau. Plus à distance de la partie principale un amas de fragments d'apparence grumeleuse put être reconnu, dans un fond hémorragique. Des résidus cellulaires avec 1 à 2 cellules géantes pouvaient être identifiés dans cette partie du prélèvement.

Ainsi, dans les 4 prélèvements, une accumulation de fragments d'hydrogel purent être identifiés attestant le caractère fréquent, voire constant de la dégradation de ce matériau d'indentation.

COMMENTAIRES

Les altérations tissulaires constatées dans le décollement de la rétine ont été observées et rapportées depuis longtemps [4-15]. Par contre, les modifications des tissus induites par l'emploi des matériaux d'indentation n'ont pas suscité d'études aussi approfondies. L'analyse des 4 spécimens nous a permis de montrer la grande fréquence de la fragmentation subie par l'hydrogel encapsulé après implantation.

L'encapsulation d'un matériau implanté dans les tissus est presque constamment observée avec les matériaux non résorbables. Le fait important est le rôle central joué par la réaction inflammatoire dans la genèse de ce tissu fibreux néoformé [16]. Une fois formée, la capsule comporte une surface en contact avec le matériau, véritable interface hôte matériau implanté. Une des caractéristiques promotionnelles de l'implant en hydrogel provenait de sa propriété anti-infectieuse, liée à son pouvoir de libération dans le site d'implantation d'antibiotiques dont on l'imprégnait avant son implantation [17]. Ce matériau poreux utilisé depuis 1981 [18] a été l'objet de nombreux travaux, attestant tous dans un 1^{er} temps d'une excellente tolérance [19-23]. Ces faits rassurants ont été contredits en 1992 par une étude utilisant la spectrophotométrie infrarouge [24] et montrant une dégradation chimique de l'hydrogel implanté. Des travaux plus récents ont pu montrer chez l'animal et chez l'homme que ce matériau subissait une détérioration après son implantation tissulaire, sous formes de fragments périphériques, tant sur des globes entiers chez le lapin [25], que sur des fragments capsulaires chez l'homme [26]. Une fragmentation macroscopique d'un implant en hydrogel mis en place depuis 10 ans chez un patient a été rapportée, mais sans étude histopathologique [27]. Plus récemment encore, une étude portant sur 386 patients implantés avec de l'hydrogel a permis d'évaluer l'incidence des intolérances au matériau [28]. Celle-ci demeure faible (3,9 %) et l'ablation de l'hydrogel pour ce motif atteint 1,3 % du total des patients implantés. Il a été trouvé une seule culture positive pour le *S. epidermidis* sur les 5 cas explantés. Cela semble indiquer qu'un facteur différent de l'infection est à la source



1	2
3	4
5	

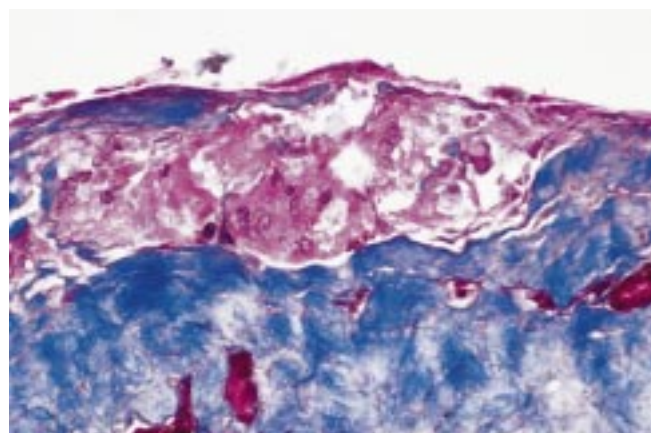
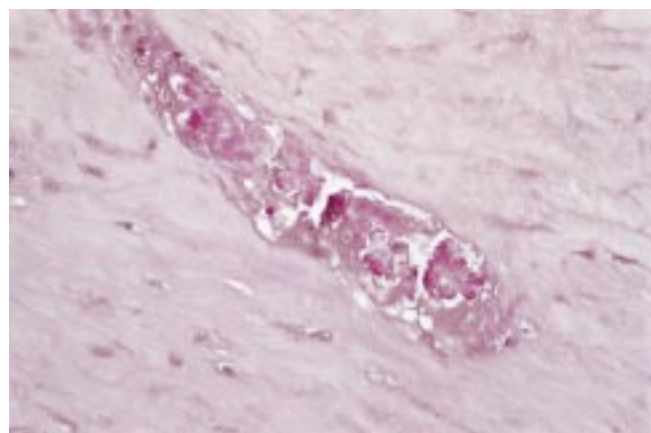
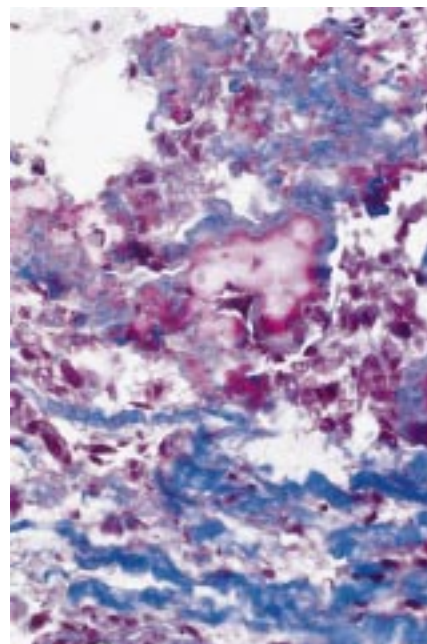


Figure 4 : Portion capsulaire faite d'un tissu fibreux dense, entièrement recouverte de fragments d'hydrogel. Il n'y a par contre pas de réaction cellulaire visible. (Trichrome Masson, $\times 125$).

Figure 5 : Fragment capsulaire (tissu fibreux en bas) revêtu de fragments d'hydrogel eux-mêmes entourés d'une réaction cellulaire avec cellules géantes particulièrement bien visibles. (Trichrome Masson, $\times 125$).

Figure 1 : Aspect microscopique d'une pièce capsulaire développée autour d'un implant en hydrogel. La concavité supérieure est tournée vers l'implant et l'agencement des fibres de collagène suit le contour de cette cavité. Il n'y a pas de fragmentation du matériau. (Trichrome Masson, $\times 125$).

Figure 2 : Hydrogel réduit en fragments constitués par des amas acellulaires polylobés, comme au centre de la figure, dont seul le pourtour est souligné par la coloration. Des cellules inflammatoires uni ou plurinucléées viennent s'agglutiner autour de ces fragments. (Trichrome Masson, $\times 125$).

Figure 3 : Des fragments d'hydrogel peuvent s'observer dans l'épaisseur même de la capsule, englobés partiellement par des cellules géantes. (PAS, $\times 125$).

de l'intolérance et pourrait peut-être s'expliquer par la dégradation du produit, en faisant abstraction de la disposition géométrique de l'implant dont le rôle est primordial. Dans l'enquête qui conduit à incriminer les anomalies possibles d'un matériau, il convient de prendre toujours en compte la disposition géométrique de celui-ci sur le tissu qui le supporte, ainsi que sa taille, son volume, sa forme et les propriétés de sa surface. Il est de plus en plus indiscutable pour l'hydrogel que la fragmentation périphérique qu'il subit déclenche la réaction granulomateuse, celle-ci peut être ou non à l'origine d'une intolérance clinique.

En effet, la fragmentation de l'hydrogel semble bien susciter dans l'organisme l'apparition d'une réaction à corps étranger avec cellules géantes. L'hypothèse la plus vraisemblable de cette réaction est l'irrégularité de l'interface avec les fragments du matériau, lui faisant perdre son inertie biologique [29]. Les autres matériaux très stables comme le silicone dont les capsules sont d'une grande régularité ne donnent pas lieu à de telles réactions. Les macrophages interviennent dans l'interaction entre les tissus implantés et l'implant [30, 31]. Dérivées des macrophages, eux-mêmes représentants du système des phagocytes mononucléés, les cellules géantes s'accumulent au contact des fragments d'hydrogel, et sont plus fréquemment observées autour des matériaux à surface rugueuse.

CONCLUSION

L'inertie d'un matériau implanté semble davantage un objectif à atteindre qu'une réalité biologique. Tout matériau implanté se comporte comme un corps étranger, et, lorsque sa taille lui interdit d'être soumis à la phagocytose et qu'il n'est pas résorbable, il devient encapsulé. La capsule est le moyen pour l'organisme d'exclure et d'isoler le matériau de l'organisme. Si le matériau devient instable au cours de son implantation, une dégradation est possible, qui, lorsqu'elle s'accompagne de fragmentation peu susciter une réaction à cellules géantes. Cette bio-instabilité n'a jusqu'à présent pas entraîné de perte de biofonctionnalité de l'implant. En tout cas, l'histoire de l'hydrogel comme matériau d'indentation est particulièrement riche d'enseignements pour l'avenir. Elle doit bien faire comprendre à tous ceux qui emploient des biomatériaux, et ils sont nombreux en ophtalmologie, que ces produits sont loin d'être inertes et sans effets sur les tissus. Tout nouveau produit nécessite une attitude de vigilance prolongée, avec, en cas d'incident, une étude histopathologique qui peut permettre de déceler suffisamment tôt une anomalie parfois sévère. Les constatations peuvent aller jusqu'à faire abandonner l'emploi du produit dans certains cas. Il faut souligner enfin que tout incident ou accident

concernant un biomatériau implanté doit être désormais déclaré aux responsables de la matériau-vigilance, qui pourront ainsi collecter les informations sur tout le territoire et proposer les mesures d'intérêt sanitaire éventuellement nécessaires.

RÉFÉRENCES

1. Schepens CL. Scleral buckling with circling element. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol*, 1964;68:959-79.
2. Michels RG. Scleral buckling methods for rhegmatogenous detachment. *Retina*, 1986;6:1-49.
3. William GA, Aaberg TM. Techniques of scleral buckling. In: Ryan SJ. (ed) *Retina*: CV Mosby, Saint Louis, 1989;pp.111-149.
4. Boniuk M, Zimmerman LE. Necrosis of the uvea sclera and retina following operations for retinal detachment. *Arch Ophthalmol*, 1961;66:318-26.
5. Boniuk M, Zimmerman LE. Necrosis of the iris, ciliary body, lens and retina following scleral buckling operations with circling polyethylene tubes. *Trans Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol*, 1961;65:671-93.
6. Boniuk M., Zimmerman LE. Pathological anatomy of complications, Schepens CL, Regan CDJ (ed) *Controversial aspects of the management of retinal detachment*, Little Brown, Boston, 1965; pp.263-311.
7. Kornblueth W, Behr A, Zauberman C. Histopathological findings following scleral buckling. *Am J Ophthalmol*, 1964; 57: 261-4.
8. Witschel H, Faulhorn J. Gewebereaktionen auf Plomben — und Cerclage — material: Polyamid-Silikon-Polyester. *Graefes Arch klin exp Ophthalmol*, 1978;206:217-226.
9. Apple DJ, Naumann GOH. *Retina*, Naumann GOH, Apple DJ (eds), Pathology of the eye, Springer-Verlag, New York, 1986;pp.577-696.
10. Green WR. *Retina*, Spencer WH (ed) *Ophthalmic pathology*, WB Saunders, Philadelphia, 1996;pp.667-1331.
11. Wilson DJ, Green WR. Histopathologic study of the effect of retinal detachment surgery on 49 eyes obtained post mortem. *Am J Ophthalmol*, 1987;103:167-79.
12. Lucas DR. *The Retina*. In: Lucas DR (ed) *Greer's ocular pathology*, Blackwell, Oxford, 1989;pp.148-94.
13. Von Domarus D, Naumann GOH. Accidental and surgical trauma and wound healing of the eye, Naumann GOH, Apple DJ (eds), *Pathology of the eye*, Springer-Verlag, New York, 1986;pp.185-248.
14. Yanoff M, Fine BS. *Retina*, Yanoff M, Fine BS (ed) *Ocular pathology*, JB Lippincott, Philadelphia, 1989;377-465.
15. Barr CC. The histopathology of successful retinal detachment. *Retina*, 1990;10:189-94.
16. Vistnes LM, Ksander GA, Kosek J. Study of encapsulation of silicone rubber implants in animals. *Plast Reconstr Surg*, 1978;62:580-8.
17. Refojo MF, Leong FL, Chan IM, Tolentino FI. Absorption and release of antibiotics by a hydrophilic implant for scleral buckling. *Retina*, 1983;3:45-9.
18. Refojo MF, Leong FL. Poly(methyl-acrylate-co-hydroxyethyl-acrylate) hydrogel implant material of strength and softness. *J Biomed Mater Res*, 1981;15:497-508.
19. Refojo MF, Natchiar G, Liu HS, Lahav M, Tolentino FI. New hydrophilic implant for scleral buckling. *Ann Ophthalmol*, 1980;12:88-92.
20. Tolentino FI, Refojo MF, Schepens CL. A hydrophilic acrylate implant for scleral buckling. Technique and clinical experience. *Retina*, 1981;1:281-6.
21. Tolentino FI, Lahav M, Refojo MF, Liu LHS, Chan IM. Hydrophilic acrylate scleral implants in rabbits. Long-term clinicopathologic observations. *Retina*, 1983;3:50-8.
22. Ho PC, Chan IM, Refojo MF, Tolentino FI. The MAI hydrophilic implant for scleral buckling: A review. *Ophthalmic Surg*, 1984;15: 511-5.
23. Tolentino FI, Roldan M, Nassif J, Refojo MF. Hydrogel implants for scleral buckling. Long term observations. *Retina*, 1985;5:38-41.

24. Marin JF, Tolentino FI, Refojo MF, Schepens CL. Long term complications of the MAI hydrogel intrascleral buckling implant. *Arch Ophthalmol*, 1992;110:86-8.
25. D'Hermies F, Korobelnik JF, Savoldelli M, Chauvaud D, Pouliquen Y. Miragel versus Silastic used as episcleral implants in rabbits. An experimental and histologic comparative study. *Retina*, 1995;15: 62-7.
26. D'Hermies F, Korobelnik JF, Caputo G, Mashhour B, Chauvaud D, Pouliquen Y, Renard G. Encapsulation of scleral buckling materials. A study of 60 specimens. *Ophthalmology*, 1998;105:1079-86.
27. Ki Hwang, Lim JI. Hydrogel exoplant fragmentation 10 years after scleral buckling surgery. *Arch. Ophthalmol*, 1997;115:1205-6.
28. Roldan-Pallares M, Del Castillo Sanz JL, Awad-El Susi S, Refojo MF. Long-term complications of silicone and hydrogel explants in retinal reattachment surgery. *Arch Ophthalmol*, 1999;117:197-201.
29. Williams DF. The response of the body environment to implants, Williams DF, Roaf R (eds), *Implants in surgery*, WB Saunders, London, 1973;pp.203-97.
30. Coleman DL, King RN, Andrade JD. The foreign body reaction: A chronic inflammatory response. *J Biomed Mater Res*, 1974;8:199-211.
31. Ziats NP, Miller KM, Anderson JM. In vitro and in vivo interactions of cells with biomaterials. *Biomaterials*, 1988;9:5-13.