



Regranex®

## I. INTRODUCTION

De nouveaux produits obtenus par "bioengineering" commencent à nous être proposés en Belgique en droite ligne de Grande-Bretagne et des Etats-Unis. Parmi ceux-ci le "Regranex®", produit issu de cultures et de productions par des bactéries génétiquement manipulées et fabriquant des facteurs de croissance dérivés de plaquettes (PDGF). **Ce produit est décrit par certains auteurs comme "fabuleux", dénoncé par d'autres comme excessivement coûteux au vu des résultats.**

C'est afin de pouvoir éclaircir et de documenter cette contradiction que j'ai choisi ce sujet. Faire une corrélation entre la problématique du pied diabétique (en effectuant un rappel physiopathologique) et la description du fonctionnement de ce produit à l'aide d'une revue de littérature permettra certainement d'y voir plus clair.

Il va de soi que la motivation sous-jacente à ce travail est mon intérêt pour la problématique des amputations de pieds diabétiques faute de traitements alternatifs... préoccupation devenue internationale depuis la Déclaration de St. Vincent.

Le diabète est un syndrome chronique dont le symptôme principal est une hyperglycémie à jeun (>126 mg/dl) ou postprandiale (>200 mg/dl OGTT+2h) dont l'étiologie est une carence en insuline.

Quelques chiffres : le diabète touche 2 à 3 % de la population belge (la moitié ne savent pas qu'ils sont atteints !), 50 % des amputations de causes non traumatiques concernent des diabétiques, 5 à 15 % de la population diabétique seront un jour confrontés à cette mutilation (cela donne 67 000 amputations par an aux USA).

Un ulcère de pied diabétique représente une hospitalisation 60 % plus longue qu'une hospitalisation pour une autre complication du diabète. Son coût annuel aux USA est estimé à 1 milliard de dollars !

Les lésions du pied diabétique représentent donc un enjeu médical, humain et économique considérable. On a par exemple estimé à 2 millions le nombre d'Américains diabétiques qui auront ce problème dans les 25 prochaines années.

Cette maladie du pied diabétique est favorisée par des troubles neurologiques et/ou vasculaires sur lesquelles une atteinte infectieuse devient vite catastrophique.

Nous savons que ce type de plaie survient presque toujours après 40 ans... 90 % des diabétiques de nos régions ont cet âge. Toutefois, des mesures d'hygiène stricte ainsi qu'un bon contrôle insulinique pourraient retarder, voire supprimer les problèmes de plaies chez le diabétique.

## **II. ETIOLOGIE DE LA PLAIE DIABÉTIQUE**

### **II. 1. ATTEINTE NEUROLOGIQUE**

L'atteinte neurologique est la conséquence des neuropathies sensitivo-motrices et autonomes. Il s'agit principalement d'une diminution des sensations douloureuses et thermiques. A l'examen, on constate que le pied est chaud et œdématié avec anhidrose et parésie musculaire entraînant secondairement des lésions articulaires tarsiennes (tarso-métatarsiennes et métatarso-phalangiennes pouvant aller jusqu'à la Neuroarthropathie de Charcot).

Il s'ensuit des déformations structurales (pied plat, pied creux, orteils en marteau) avec redistribution pathologique des points de pression et formation à ce niveau de callosités. C'est là qu'apparaît le mal perforant plantaire, indolore, constituant une porte ouverte aux infections.

### **II. 2. ATTEINTE INFECTIEUSE**

L'infection est une menace très grave pour le pied diabétique. Les germes impliqués vivent en anaérobie ou en aérobie (staphylocoques, streptocoques, pyocyaniques et protéus).

Plusieurs germes sont souvent présents. L'examen clinique montre souvent un pied rouge et œdématié, une porte d'entrée (parfois bien cachée sous les callosités !) et d'éventuelles mycoses.

L'imagerie médicale (radiographie, tomodensitométrie et scintigraphie) ainsi que les examens biologiques (carte bactériologique principalement) permettent de préciser le diagnostic et d'orienter la thérapeutique.

### **II. 3. ATTEINTE VASCULAIRE**

L'atteinte vasculaire assombrit souvent le pronostic des troubles trophiques. Le bilan de l'ischémie repose sur l'anamnèse médicale (claudication intermittente) et sur l'examen clinique qui montre des pieds froids, pâles à l'élévation et cyanosés en déclive, une peau fine et luisante, une dépilation, un épaissement des ongles, des pouls périphériques absents et parfois une gangrène.

L'écho-doppler, la pression transcutanée en oxygène (TcPO<sub>2</sub>) au dos du pied et l'artériographie confirment l'insuffisance artérielle et sa gravité.

### **II. 4 . MODIFICATION DES PHÉNOMÈNES DE CICATRISATION**

Cet aspect est développé dans le chapitre IV.



### III. QUELQUES PRINCIPES DE CICATRISATION

Il nous faut développer certains principes de cicatrisation afin de permettre à l'éventuel lecteur néophyte de comprendre le lien entre les chapitres IV (Glycémie et Cicatrisation) et VI (Regranex®). Cette partie n'a pas la prétention de développer tout le processus de cicatrisation in extenso mais bien les facteurs utiles à connaître pour comprendre l'utilité éventuelle d'utiliser localement des facteurs de croissance dans une plaie de patient diabétique.

#### III. 1. FACTEURS DE CROISSANCE ET CICATRISATION

Lorsqu'une plaie survient, les plaquettes se concentrent sur le lieu de celle-ci pour jouer leur rôle hémostatique, elles arrivent via les vaisseaux abîmés.

Ces plaquettes s'agrègent, adhèrent au collagène présent dans la plaie, il y a production de thrombine, le tout induisant la formation de fibrine. La fibrine se place comme des mailles, formant un "tampon" hémostatique stable.

Durant la phase inflammatoire les plaquettes relâchent aussi des facteurs de croissance de leurs granules, parmi ceux-ci le "facteur de croissance dérivé de plaquette" (PDGF pour Platelet-Derived Growth Factor), qui est un des premiers facteurs sécrétés durant le processus de cicatrisation.

Les facteurs de croissance sont maintenant connus comme étant essentiels à la cicatrisation des plaies.

Les facteurs de croissance sont une sous-classe de cytokines (des peptides) dont la fonction est généralement triple : ils causent des mouvements de cellules (chimiotactisme), ils provoquent des divisions cellulaires (mitose), et ils aident à la formation de nouveaux tissus (synthèse).

Dans les 3 ou 4 jours qui suivent, les lymphocytes - dont des neutrophiles et des macrophages - commencent à "nettoyer" la plaie, éliminant les bactéries et le tissu nécrotique.

Les macrophages sont aussi connus pour être des synthétiseurs de facteurs de croissance tels que le PDGF, le bFGF (Fibroblast Growth Factor), l'EGF (Epidermal Growth Factor), et le TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor) dirigeant ainsi l'étape suivante de la cicatrisation.

Dans la phase proliférative, les facteurs de croissance sont à la tête du processus de stimulation de la prolifération (mitose) des fibroblastes (qui sont néo-angiogènes) et d'autres cellules (dont les cellules épithéliales).

Des fibroblastes spécialisés (myofibroblastes) aident à la contraction de la plaie et à la

construction du nouveau tissu de soutien par le collagène. Par l'apport continu en facteurs de croissance (tel le PDGF) la production de tissus de granulation et d'épithélialisation apparaît. Cette phase commence approximativement 4 à 6 jours après l'apparition de la plaie et se termine vers la 3ème semaine.

Une fois que la plaie achève sa fermeture finale, le processus de cicatrisation continue avec la phase de remodelage du tissu dermique afin de produire un tissu de résistance plus fort (donnant d'ailleurs parfois des cicatrisations hypercontractées). Ceci inclus aussi une réparation des vaisseaux sanguins lésés et une revascularisation - on note une haute activité des fibroblastes. Cette phase de remodelage peut prendre 2 ans après la guérison de la plaie, c'est pourquoi la cause de cette plaie doit être au plus vite décelée et corrigée... la cicatrisation réelle et définitive ne pouvant être garantie avant cette période.

### **III. 2. HUMIDITÉ ET CICATRISATION**

Cela fait seulement une vingtaine d'années (la moitié en Belgique) que les avantages d'un environnement humide interactif sont reconnus et appliqués dans la cicatrisation de plaie en pratique clinique. Nous allons revoir l'utilité de cet environnement....

La cicatrisation requiert l'activité et le déplacement de cellules vivantes tels les neutrophiles, les macrophages, les fibroblastes, et autres kératinocytes... aucun d'eux ne serait capable de fonctionner sur un terrain sec.

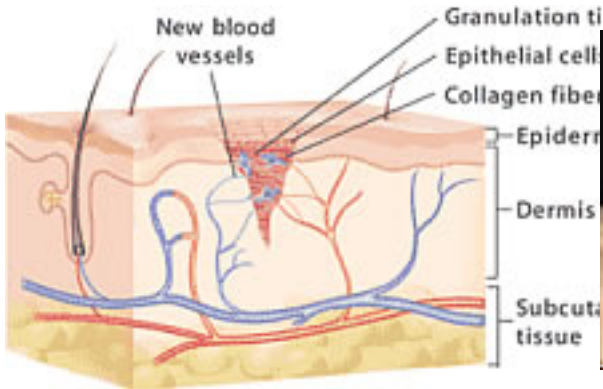
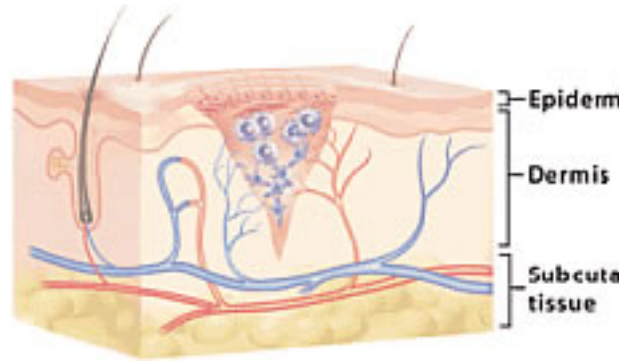
Un environnement humide stimule les neutrophiles à relâcher leurs enzymes protéolytiques qui sont utiles dans la phase difficile de débridement-nettoyage de la plaie. Dans un environnement humide les macrophages peuvent se déplacer aisément et travailler dans le lit même de la plaie. Les facteurs de croissance ne savent vivre que dans un milieu très humide.

Une plaie sèche, croûteuse, réduit la vitesse de réépithélialisation.

On pense aussi qu'une plaie humide est moins douloureuse - mais cela n'a pas été vraiment étudié.

Laisser un pansement interactif humide, parfois cher à l'achat, sur une plaie coûte moins cher (en matériel secondaire au pansement et en temps de travail) qu'une réfection de plaie quotidienne voire biquotidienne.

Il ne faut pas non plus sous-estimer la qualité de vie du patient. Coûter moins cher (payer moins cher), guérir plus vite, en ayant peut-être moins mal, avec un pansement qui ne doit pas être refait tous les jours, peut être considéré comme une amélioration de la qualité de vie.



## IV. GLYCÉMIE ET CICATRISATION

### IV. 1. NORMOGLYCÉMIE

L'état actuel des connaissances impose de traiter au mieux l'hyperglycémie dès le début de la maladie. Cette stratégie est confortée par l'étude récente de la DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) dont les résultats apportent une preuve irréfutable de l'effet favorable d'un contrôle glycémique strict. Cette étude prospective montre qu'après presque 10 ans de suivi intensif (4 autocontrôles et injections d'insuline par jour, contact hebdomadaire avec une infirmière-conseil de l'équipe multidisciplinaire, moyennes de glycémie à 155 mg/dl et HbA1c à 7,1 %) de diabétiques insulinodépendants on peut constater une diminution de 50 % des complications microvasculaires et neurologiques par rapport à ceux traités conventionnellement aux USA (moyenne de glycémie à 231 mg/dl et HbA1c à 8,9 %).

### IV. 2. HYPERGLYCÉMIE

L'Hyperglycémie est responsable de dommages intracellulaires principalement à cause d'une enzyme nommée aldose réductase. Celle-ci intervient dans la voie des polyols qui produit à partir de l'accumulation pathologique de glucose intracellulaire un excès de sorbitol. Ce sorbitol s'accumule à l'intérieur des cellules, ne sachant traverser la membrane cellulaire il entraîne un gonflement dû à l'augmentation de la pression osmotique.

Suite à l'accumulation de sorbitol, ainsi qu'à l'effet direct de l'hyperglycémie, la concentration de myoinositol intracellulaire diminue, ce qui a pour effet d'altérer les pompes Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>ATPase. Il en résulte une augmentation du Na<sup>+</sup> intracellulaire responsable de lésions intracellulaires. De plus la baisse de transferts de phosphatidylinositol dans les membranes cellulaires pourrait causer des

altérations au niveau de la structure de la membrane cellulaire, altérations qui seraient responsables de production anormale de protéines de la matrice telles que le collagène.

#### **IV. 3. LA MEMBRANE CELLULAIRE BASALE**

On retrouve un épaississement de la membrane basale dans les capillaires et les artérioles des personnes diabétiques. Cette membrane est constituée de protéines telles que le collagène, la laminine et de l'héparane sulfate. Les protéoglycans déterminent les charges caractéristiques de la membrane. La glycosylation de certaines protéines entraîne des modifications au niveau de ces charges et modifie la perméabilité de la membrane entraînant l'accumulation et le dépôt de certaines substances favorisant l'artériosclérose. Ce phénomène est accentué par l'épaississement de la membrane basale dû à une augmentation du flux dans la microvascularisation de certains tissus, ce qui représente une agression permanente pour l'endothélium.

On sait que ces phénomènes encore peu connus augmentent en fonction de la durée du diabète. L'augmentation de la rigidité de la membrane basale limiterait surtout au niveau de la peau les phénomènes de dilatation compensatoires des artérioles en réponse à des changements de pression.

De même, l'augmentation de l'épaississement de la membrane pourrait en plus modifier la perméabilité à certaines molécules, être aussi un obstacle au passage des leucocytes activés. Ceci expliquerait la plus grande susceptibilité des patients diabétiques à souffrir d'infections locales.

De plus, la glycosylation de la membrane des globules rouges modifie les capacités de cette cellule à la déformation, ne sachant plus pénétrer dans les petits capillaires par manque de flexibilité, les tissus sont alors privés de l'oxygène nécessaire à la guérison.

Il existe en général une balance entre les dépôts de fibrinogène et leur dégradation. Le diabète déséquilibre cette balance augmentant le taux de fibrinogène dans le sang et responsable, comme décrit plus haut, tout d'abord d'un épaississement de la membrane basale, mais aussi d'une augmentation de la viscosité du sang, entraînant l'agrégation des globules rouges. Ceci augmente la durée du processus d'inflammation et interfère avec la guérison.

#### **IV. 4. LA MICROCIRCULATION**

On a pu étudier une augmentation des concentrations en endothelium-relaxing factor dans des cultures de cellules endothéliales dans un milieu riche en glucose.

L'endothélium joue un rôle important dans la régulation de la perméabilité capillaire.

Les dommages causés par l'hyperglycémie ont des implications importantes au niveau du transport cellulaire et sont influencés par des valeurs élevées de produits circulants de l'endothélium tel que le facteur Von Willebrand et l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Le facteur Von Willebrand est un cofacteur dans la fonction des plaquettes. Son taux élevé est responsable d'une augmentation de l'agrégation plaquettaire, ce qui interfère aussi avec les processus d'inflammation et retarde le processus de guérison.

#### **IV. 5. LA CONSOMMATION D'OXYGÈNE**

Le métabolisme est augmenté chez les diabétiques et la consommation d'oxygène est plus élevée. Or en plus du problème du transport de l'oxygène par les globules rouges (voir plus haut) il existe une plus grande affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine glycosylée (élevée chez les diabétiques bien sûr !), entraînant une baisse de la libération d'oxygène dans les tissus et interférant alors avec le processus de guérison.

#### **IV. 6. LES RADICAUX LIBRES**

Ils sont normalement éliminés par les facteurs antioxydants tels que les fractions réduites de glutathion, de vitamines C et E. Les taux de ces agents protecteurs sont diminués chez les diabétiques sans doute en raison d'une carence en NADPH consommé par la voie des polyols. La toxicité des radicaux libres s'exerce, entre autres, sur les cellules endothéliales et plaquettaires par l'intermédiaire d'une peroxydation lipidique. Ce pourrait être le facteur précipitant dans les dommages au niveau de la microvascularisation (microangiopathie).

#### **IV. 7. LA FONCTION DES LEUCOCYTES**

Il y a une altération de la fonction des granulocytes chez les diabétiques : baisse de la phagocytose ainsi que de la réponse chimiotactique.

Des études ont montré que c'est l'hyperglycémie qui était responsable de cette baisse de phagocytose et de neutralisation des bactéries, et d'autres ont montré, en plus, que ces granulocytes "diabétiques" avaient des défauts intrinsèques.

Il existe aussi un phénomène d'augmentation de l'adhésion des leucocytes au niveau des vaisseaux, ce qui limite tout d'abord leur progression vers les sites de plaies et entraîne des dommages au niveau de la paroi des vaisseaux. L'épaississement de la membrane inhiberait aussi la diapédèse des leucocytes retardant le processus de guérison mais, en plus, en s'agrégeant, ils sont responsables de l'occlusion de la lumière des capillaires. Ce phénomène aggrave l'ischémie.

#### **IV. 8. LE COLLAGÈNE**

Le diabète incontrôlé altérant la synthèse du collagène en le glycosylant empêche la mise en place d'un tissu solide au niveau des plaies. Un collagène défectueux au niveau de sa structure produit des liaisons anormales avec les protéoglycans, ce qui produit des mailles de tissu de granulation défectueuses.

Il a été démontré que ce phénomène est amélioré par l'administration d'insuline, de même que la durée de cette administration. En effet, quand l'insuline est administrée immédiatement après la formation de la plaie chez des animaux, la formation de tissu de granulation retourne à la normale.

#### **IV. 9. LES FACTEURS DE CROISSANCE**

Des études ont montré que les facteurs de croissance ont un effet significatif sur le chimiotactisme cellulaire, la prolifération cellulaire, et le phénomène d'angiogenèse. Les plaies

réfractaires des diabétiques résultent probablement d'une déficience de ces facteurs. En effet, ces plaies ont une concentration abaissée en PDGF (Platelet Derived Growth Factor) par rapport à des plaies de sujets non-diabétiques. Cette réduction pourrait être causée par la baisse de production de PDGF par les cellules, plutôt que d'une réduction des cellules productrices de PDGF. La production de PDGF est en effet limitée au niveau de la plaie. Le diabète modifierait le signal au niveau de la plaie entraînant la baisse des niveaux de PDGF.

Il a été montré (voir plus loin) que l'application topique de facteur de croissance pourrait être stimulante pour la guérison. Les mécanismes responsables seraient la stimulation de la division et de la migration des cellules épidermiques et conjonctivales ainsi que de l'angiogenèse. Contrairement aux facteurs de croissance, les taux de protéases (enzymes détruisant ceux-ci) ne sont pas abaissés et même 150 fois supérieurs. Il y a donc réellement un épuisement de production de ces facteurs dans les plaies chroniques.

## **V. TRAITEMENTS**

### **V. 1. PRÉVENTIF**

La prévention consiste principalement en une éducation du patient diabétique et de ses proches ainsi que d'un contrôle médical régulier.

Outre l'équilibre glycémique (par de l'autocontrôle et l'autonomie au traitement) cette approche éducative sera axée sur l'apprentissage au patient de règles d'hygiène simple, on les appelle les "10 commandements du pied".

1. Ne pas marcher pieds nus.
2. Inspecter quotidiennement ses pieds avec ses mains (la vue n'est pas toujours fiable).
3. Les laver quotidiennement à l'eau tiède, pas de bain prolongé, bien les sécher et surtout entre les orteils.
4. On peut un peu gommer l'hyperkératose avec une pierre ponce mais il vaut mieux aller voir une podologue.
5. Hydrater les pieds à l'aide de vaseline.
6. Garder des ongles longs et coupés droits, de préférence limés et soignés par une podologue.
7. Chaussures à talons plats et bout large, les montrer à son diabétologue.
8. Pas de chaussettes serrantes, de préférence en coton.
9. Ne jamais soigner une plaie ou arracher un bout de peau soi-même, consulter.
10. Tout signe inhabituel doit être communiqué à son spécialiste.

### **V. 2. CURATIF**

Une fois de plus, il s'agit d'un travail pluridisciplinaire, celui-ci repose aussi sur des "commandements". L'expertise de l'équipe est très importante, il faut que les pieds diabétiques soient vus par des équipes qui ont l'habitude d'en voir, c'est à dire qui en voient tous les jours.

1. Equilibrer le diabète.
2. Faire un bilan général et corriger les carences, ainsi qu'une carte bactériologique des tissus profonds pour déterminer les agents infectieux (1 colonisateurs)
3. Arrêter et délimiter l'extension de la lésion.
4. Inspecter quotidiennement.



5. Enlever l'hyperkératose entourant la lésion.
6. Débrider et nettoyer la lésion (éventuellement chirurgicalement).
7. Appliquer un pansement adéquat (déterSION /nettoyage à granulation à épithélialisation)
8. Repos complet, jambe étendue, marche non autorisée si point d'appui (très souvent).
9. Antibiotiques par voie générale si infection et en fonction des germes.
10. Des études préconisent l'administration de vasodilatateurs et de différents agents augmentant la perfusion périphérique (Praxilène®, Loftyl®, Persantine®, ...).

### V. 3. CHIRURGICAL.

On conseille une approche chirurgicale lorsqu'il y a une importante ischémie et/ou infection (ostéite). L'ostéite est curetée, une gangrène gazeuse sera nettoyée, des nécroses peuvent être parées, une sympathectomie peut être effectuée pour augmenter l'apport sanguin au niveau de la plaie (mais le diabète a souvent déjà fait les dégâts nécessaires au niveau des nerfs sympathiques), on peut utiliser une chirurgie de reconstruction avec lambeau, soit de revascularisation par pontage, voire une amputation ; l'éventail de solutions chirurgicales est donc très étendu mais doit être le résultat d'une concertation pluridisciplinaire... l'action chirurgicale est souvent une des possibilités à envisager dans la guérison de certaines plaies de pieds diabétiques mais elle n'est pas un remède que l'on peut appliquer seul.

De nombreuses plaies peuvent guérir plus efficacement spontanément avec des soins curatifs intensifs tels que décrits plus haut qu'avec un "simple" parrage-fermeture chirurgical.

Le thème de ce travail n'étant pas chirurgical, ce sujet ne sera pas plus développé.



## VI. REGRANEX®

### VI. 1. QU'EST-CE QUE LE REGRANEX® ?

Il s'agit de becaplermin, un facteur de croissance dérivé de plaquettes (PDGF pour Platelet-Derived Growth Factor) fabriqué par génie génétique.

Regranex® est indiqué dans le traitement d'ulcère de pied diabétique neuropathique touchant le tissu sous-cutané, ou plus, et correctement vascularisé.

Son efficacité a été démontrée lorsqu'il est ajouté à un traitement classique de plaie, c'est-à-dire : après un débridement, avec des soins quotidiens (thérapie humide), un contrôle de l'infection, ainsi qu'un repos strict du point de pression.

Le Regranex® mime la présence d'une protéine naturelle du corps qui habituellement stimule la mise en action de facteurs de cicatrisation au niveau de la plaie.

Ce produit est du PDGF humain recombiné (d'où son nom "rhPDGF") produit par des cellules-levures (bactéries dont des gènes ont été modifiés) et non pas à base de cellules sanguines (tels que dans des essais antérieurs), en résumé : un gène de la chaîne B de l'ADN d'un PDGF humain a été inséré dans une levure (*Saccharomyces cerevisiae*) qui se met à produire alors la Becaplermin (rhPDGF) qui est composée de deux chaînes polypeptidiques jumelles liées ensemble par un pont de disulfide.

Celle-ci est en suspension dans un gel (à usage externe bien sûr) à base d'eau saline (carboxyméthylcellulose = CMC) et est donc préservée dans un tube.

La composition exacte des composants inactifs du tube est : chlorure de sodium, trihydrate d'acétate de sodium, acide acétique glacial, eau pour injection, methylparaben, propylparaben et m-cresol comme préservateurs, et hydrochloride

l-lysine comme stabilisateur. Un gramme de Regranex® contient 100 µg de Becaplermin.

Il est bien toléré, il n'y a pas plus d'effets secondaires qu'avec un placebo.

Son efficacité n'a pas été prouvée dans le cas d'ulcères de stade I et II (n'atteignant pas le tissu sous-cutané) ainsi que dans les cas d'ulcères de pieds diabétiques par ischémie.

Son utilité dans le cadre des ulcères chez des patients non-diabétiques est en cours d'évaluation.

L'utilisation de Regranex® est contre-indiquée en cas de lésions néoplasiques aux alentours de la plaie, ainsi que chez les patients allergiques à un de ses composants (principalement les parabens), c'est à dire chez 2% de ceux-ci.

## **VI. 2. ETUDES CLINIQUES**

Nous décrivons ici l'étude préliminaire ayant permis à la société McNeil Pharmaceutical de mettre le produit sur le marché américain. Certaines illustrations se trouvent en annexe.

L'effet du Regranex® sur l'incidence et la durée d'une cicatrisation d'un ulcère d'extrémité chez le diabétique a été étudié par 4 études randomisées.

Sur 922 patients étudiés, 478 reçurent soit du Regranex® 0,003% soit du 0,01%. Tous les participants aux études avaient un ulcère d'extrémité diabétique neuropathique touchant le tissu sous-cutané ou plus (stades III et IV).

93 % des patients enrôlés pour cette étude avaient un ulcère de pied. Les 7 % restants avaient des ulcères de jambe ou de cheville. Ces ulcères étaient présents depuis au moins 8 semaines et avaient une vascularisation jugée adéquate ( $TcPO_2 > 30$  mm Hg, 1cm au-dessus de l'ulcère).

Dans les 4 études, 95 % des ulcères avaient une surface de plus de 10 cm<sup>2</sup>, les autres présentaient une surface moyenne de 1,4 à 3,5 cm<sup>2</sup>.

Tous les groupes traités ont bénéficié d'un programme de traitement d'ulcère adéquat consistant

en un débridement complet à la lame, une suppression du point d'appui sur la plaie, un traitement systématique de l'infection par voie générale si nécessaire, un pansement humide changé 2 fois par jour, des débridements supplémentaires quand nécessaire.

Le Regranex® 0,003% ou 0,01% ou le gel placebo était appliqué une fois par jour. Lors de la deuxième réfection de pansement de la journée ce gel était doucement rincé avec du sérum physiologique, et un nouveau pansement humide était appliqué.

Les patients ont été traités jusqu'à guérison complète, sur une période de plus de 20 semaines. Il a été considéré que le traitement était un échec si l'ulcère ne montrait pas une réduction de 30 % de surface après 8 à 10 semaines d'application du gel.

Les premières conclusions ont été effectuées après 20 semaines, tel que présenté sur le tableau en Figure 1. Dans chaque étude il y a eu une comparaison entre les bons soins d'ulcères décrits ci-dessus avec application de Regranex®, avec application de gel, voire sans application de produit.

Dans l'étude n°1, multicentrique, en double aveugle, avec contrôle placebo, sur 382 patients, l'incidence de la fermeture complète avec Regranex® 0,003% (n=61) était de 48 % contre 25 % avec le gel placebo (n=57 ; p=0,02 ; analyse par régression).

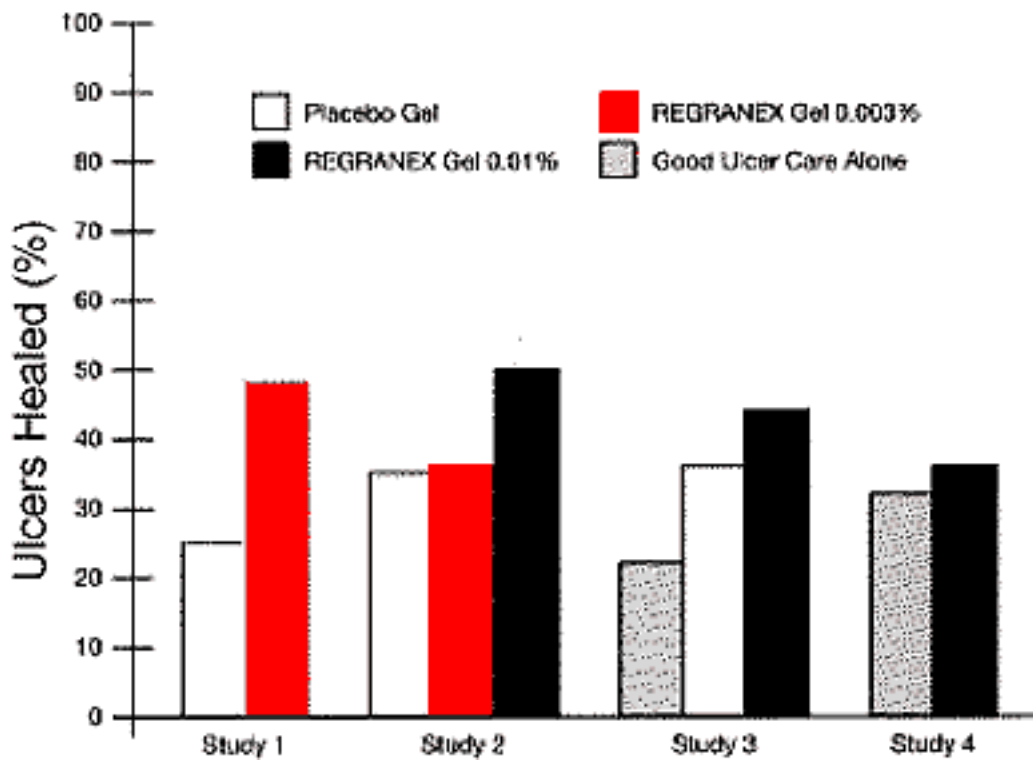
Dans l'étude n°2, multicentrique, en double aveugle, avec contrôle placebo, sur 382 patients, l'incidence de la fermeture complète avec Regranex® 0,01% (n=123) était de 50 % contre 36 % avec Regranex® 0,003% (n=132) et 35% avec le gel placebo (n=127). Seul le Regranex® 0,01% avait une différence significative avec le placebo (p=0,01 ; analyse par régression).

Le but de l'étude n°3, multicentrique, avec contrôle placebo, sur 172 patients, était de vérifier l'innocuité du gel (= placebo) contenant la Becaplermin (n=70) comparé à de bons soins d'ulcères seuls (n=68). L'étude incluait une petite part de patient (n=34) dont le contenu du tube était du gel avec Regranex® 0,01%. L'incidence de guérison était de 44 % avec Regranex®, 36% avec le gel placebo et 22 % avec les soins seuls.

Dans l'étude n°4, multicentrique, "évaluateur aveugle", sur 250 patients, l'incidence de la fermeture complète avec Regranex® 0,01% (n=128) (36 %) et de bons soins de plaies seuls (n=122) (32 %) la différence n'était pas significative.

Les résultats de ces études sont illustrés sur le graphique suivant :

Figure 1: Incidence of Complete Healing



En général, quand Regranex® est associé à une plus grande incidence de fermeture complète d'ulcère, cette augmentation d'incidence apparaît approximativement après 10 semaines et augmente avec la durée du traitement (Table 1).

	REGRANEX Gel 0.01% (%)	Placebo Gel (%)
Week 2	1	0
Week 4	6	2
Week 6	9	6
Week 8	16	14
Week 10	23	18
Week 12	34	25
Week 14	37	28
Week 16	43	33
Week 18	46	34
Week 20	50	37

Table 1: Life Table Estimates of the Incidence (%) of Complete Healing Over Time for Study 2.

Dans une période de suivi de 3 mois sans mesures standardisées de préventions ou d'instructions particulières, l'incidence de récurrence d'ulcère était d'environ 30 % dans tous les

groupes traités, démontrant que la solidité de la fermeture de l'ulcère était comparable dans tous les groupes.

### VI. 3. PRÉCAUTIONS D'USAGE

La stérilité du gel Regranex® n'est pas garantie, elle n'est donc pas indiquée sur le tube, seul un peu de bioburden permet de préserver le produit. Il ne devrait donc pas s'utiliser dans des plaies qui se ferment par première intention.

Si des réactions sur le site d'application apparaissent, la possibilité d'une sensibilisation ou une irritation causée par les parabens ou le m-cresol doit être envisagée.

Des effets de la Becaplermin sur des tendons exposés, des ligaments, ou des os à nu n'a pas été établie chez l'homme. Dans les études précliniques, les rats à qui on avait injecté dans les métatarses 3 à 10 µg de becaplermin (environ 60 à 200 µg/kg) tous les jours pendant 13 jours ont montré des modifications histologiques indiquant une accélération de la production de périoste et une exostose de subpérioste. Le tissu mou adjacent au site d'injection présentait une fibroplasie accompagnée d'une infiltration de cellules mononucléaires reflétant l'habileté du PDGF à stimuler la croissance du tissu conjonctif.

### VI. 4. UTILISATION

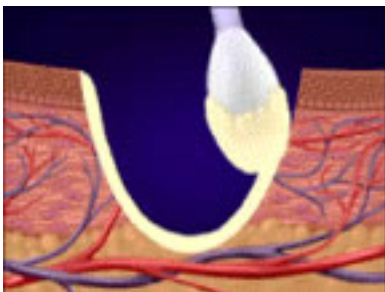
1. Déposer un peu de gel sur un abaisse-langue ou un coton-tige
2. Appliquer sur toute la surface de l'ulcère une couche de 1 mm de gel.
3. Recouvrir d'un pansement humide (NB : le fabricant ne donne pas plus d'explication que "saline-moistened dressing").
4. Après une douzaine d'heures, enlever le pansement et rincer le gel résiduel à l'aide de sérum physiologique.
5. Recouvrir d'un pansement humide.

Il est important d'utiliser Regranex® en combinaison avec de bons soins de plaies tels que décrits plus haut. Ce produit ne se suffit pas à lui tout seul.

Un excès de ce produit n'a jamais prouvé un bénéfice quelconque pour le patient.

Le Regranex® doit être conservé au frigo (2-8° C) - mais ne doit pas geler.

Il faut respecter la date d'expiration sur le tube.



### VI. 5. INTERACTIONS

Il n'y a pas d'interactions connues. Mais les études n'ont jamais essayé d'appliquer deux produits différents en même temps sur la même plaie.

## **VI. 6. CARCINOGENÈSE, MUTAGENÈSE ET FÉCONDITÉ**

La Becaplermin n'a pas été genotoxique dans les tests effectués in vitro (pas de mutation de bactéries ou de cellules de mammifères, pas d'aberrations chromosomiques, ni de dommages ou de réparations sur l'ADN). Elle n'a pas été mutagène dans les essais in vivo par son introduction dans le noyau de cellules souches de la souris.

La carcinogenèse et la toxicité sur les cellules reproductives n'ont pas été étudiées.

## **VI. 7. MATERNITÉ**

Des essais sur la reproduction animale n'ont pas été réalisés. Il n'est pas non plus connu d'effets sur le fœtus d'une femme enceinte traitée avec du Regranex®.

Pour ces raisons, le Regranex® devrait être utilisé en dernier recours chez les femmes enceintes ou désirant l'être.

## **VI. 8. ALLAITEMENT**

Beaucoup de peptides comme les facteurs de croissance peuvent passer dans le lait maternel, mais on n'a jamais fait d'essais de ce produit sur une femme allaitante... on préconise donc la prudence pour cette application.

## **VI. 9. UTILISATION PÉDIATRIQUE**

Il n'a pas été établi d'effet bénéfique pour le patient diabétique âgé de moins de 16 ans.

## **VI. 10. RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

Les patients traités au Regranex®, au placebo, ou uniquement avec des soins de plaie sans produit particulier ont la même incidence de complications des ulcères telles l'infection, la cellulite, ou l'ostéomyélite.

Cependant, des rashes érythémateux sont apparus chez 2 % des patients traités au Regranex® et/ou au placebo, alors que ce n'est jamais arrivé chez les autres.

L'incidence de désordres cardio-vasculaires, respiratoires, musculosquelettiques ou sur le système nerveux central et périphérique n'a pas été différente pour les différents groupes d'études.

Les patients traités au Becaplermin n'ont pas développé d'anticorps contre ce produit.

## **VI. 11. PRÉSENTATION - DISPONIBILITÉ**

Regranex® (becaplermin) est disponible sous forme de gel à usage externe préservé dans un tube. L'aspect de ce gel est transparent voire très légèrement rosé. La concentration est de 100 µg de Becaplermin par gramme de gel.

Il y a des tubes de 2 ; 7,5 ; et 15 g.

Le produit est commercialisé partout dans le monde (sur prescription médicale) sauf en Europe. Il est officiellement à l'étude au Royaume-Uni, mais on sait que d'autres centres l'essaient plus officieusement dans d'autres pays.

Le fabricant est OMJ Pharmaceuticals, Inc à Puerto Rico - USA, la distribution est faite par

McNeil Pharmaceutical au New Jersey - USA (ce sont toutes des filiales de Johnson & Johnson Pharmaceuticals).

Les essais en laboratoires ont eu lieu dès 1985, sur des patients dès 1993.

La Food and Drug Administration des USA a approuvé la vente le 17/12/1997 et a reconnu son utilité le 2/11/1998.

Le distributeur pour l'Europe sera Janssen-Cilag.

## **VII. CONCLUSION**

Comme expliqué dans l'introduction la problématique de l'ulcère de pied neuropathique chez le patient diabétique est un enjeu considérable.

On compte les hospitalisations en semaines et non en jours pour ces patients !

Si, comme le montre les études sur le Regranex®, on peut augmenter la guérison totale de 23 % après 10 semaines et de 50 % après 20 semaines ce produit est à considérer comme une des "armes" à envisager chez le patient diabétique souffrant d'ulcères aux pieds.

"Une des armes" car comme l'ont aussi montré les études sur le Regranex® et de nombreuses autres, certains principes connus maintenant de tous et associés à du placebo ne donnent pas de si mauvais résultats que ça !

Ces principes, outre l'équilibre glycémique, sont : débridement - nettoyage, soins quotidiens (thérapie humide), contrôle de l'infection, ainsi qu'un repos strict du point de pression.

La société McNeil donne peu d'indications sur le pansement utilisé pour recouvrir la plaie.

Une infirmière interrogée par Email à Cardiff (Wound Healing Research Unit - Heath Park) où ont lieu des essais cliniques actuellement explique qu'ils placent chez eux des compresses imbibées de sérum physiologique et qu'ils recouvrent d'un pansement occlusif semi-perméable (Tegaderm®).

L'utilisation ne semble pas compliquée.

A l'ère des pansements hydrocolloïdes qu'on laisse plusieurs jours sur la plaie, certains pourraient considérer la réfection biquotidienne d'un pansement comme un recul en arrière... une explication et même une formation des soignants seraient nécessaires avant l'utilisation de tels produits.

Le produit n'étant pas commercialisé chez nous il est difficile d'évaluer le coût de son utilisation.

Si on se réfère aux résultats en nombre de semaines gagnées le tube devrait coûter très cher avant qu'on puisse dire qu'il l'est trop.

En contrepartie des semaines gagnées il faut mettre en balance la qualité de vie des patients soignés : beaucoup d'entre eux, dans diverses études, considèrent qu'un pansement fait souvent diminue la qualité de vie et l'image de soi. Une fois de plus, une information et une éducation de ceux-ci seraient nécessaires.

Il faut aussi prendre en considération qu'à domicile ce traitement demanderait une visite biquotidienne de l'infirmière - aux USA le problème a été réglé en autorisant le patient ou sa

famille à faire le pansement si celui-ci est vu au moins une fois par 24 heures par une infirmière ou un médecin... à méditer peut-être...

Personnellement, j'attends avec impatience les essais de ce produit en Belgique, je suis plutôt optimiste au vu des articles qu'il m'a été donné de consulter dans le cadre de ce travail...

#### VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. STEED DL, et al, "Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers", in Journal of Vascular Surgery, Jan. 1995, pp. 71-81
2. STEED DL, DONOHOE D, WEBSTER MW, LINDSEY L, "Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers", in Journal of American College of Surgeons, Jul. 1996, Vol. 183, pp. 61-64
3. FIELD CK, KERSTEIN MD, "Overview of wound healing in a moist environment", in American Journal of Surgery, 1994, 167 (suppl. 1A), pp. 1S-6S.
4. FOSTER A, "Treating Feet", in Diabetes Update, Spring 1999, pp. 14-16.
5. GARRET B, "Re-epithelialisation", in Journal of Wound Care, jul. 1998, Vol. 7 N°7, pp. 358-359.
6. ROBSON MC, "Le rôle des facteurs de croissance dans la cicatrisation des plaies chroniques", in Journal des Plaies et Cicatrisations, n°10, Déc. 1997, pp. 19-24.
7. ROSS R, "Peptide regulatory factors : platelet-derived growth factor", in Lancet, 1989, I : 1179-1182.
8. SILHI N, "Diabetes and wound healing", in Journal of Wound Care, jan. 1998, Vol.7 N°1, pp. 47-51.
9. TEOT L, CAPTIER G, "Le bourgeonnement des plaies : des étapes fondamentales à l'attitude pratique", in Journal des Plaies et Cicatrisations, n° 5, Mai 1997, pp. 12-18.

#### Sites Internet sur le sujet :

[www.regranex.com](http://www.regranex.com) - site commercial et explications sur le fonctionnement du produit

[www.ortho-mcneil.com](http://www.ortho-mcneil.com) - site commercial et explications sur la production du produit

[www.diabetes.org](http://www.diabetes.org) - site de l'Ass. Améric. du Diabète, références sur la maladie

[www.carenet.com](http://www.carenet.com) - site commercial destiné aux soignants, études de cas et photos

[www.aapma.org](http://www.aapma.org) - site de l'Association Américaine des podologues

[www.aadenet.org](http://www.aadenet.org) - site de l'Association Américaine des Educateurs en Diabétologie