

CONSENSUS  
INTERNATIONAL

# RÔLE DES PROTÉASES DANS LE DIAGNOSTIC DES PLAIES

étude menée par un groupe d'experts



RÉDACTRICE :  
Suzie Calne

ÉDITEUR :  
Kathy Day

DIRECTEUR DE LA  
PUBLICATION :  
Jason Beckford-Ball

IMPRIMÉ PAR :  
Printwells

PUBLIÉ PAR :  
Wounds International  
Enterprise House  
1-2 Hatfields  
London SE1 9PG, UK  
Tel: + 44 (0)20 7627 1510  
Fax: +44 (0)20 7627 1570  
info@woundsinternational.com  
www.woundsinternational.com

© Wounds International 2011

Document subventionné par  
une bourse d'études sans  
restriction de Systagenix.



Les points de vue exprimés  
dans ce document sont ceux  
des auteurs et ne reflètent  
pas nécessairement ceux de  
Systagenix.

#### Pour citer ce document

*Consensus international. Rôle  
des protéases dans le diagnostic  
des plaies. Étude menée par  
un groupe d'experts.* Londres :  
Wounds International, 2011.

## AVANT-PROPOS

En février 2011, un groupe international d'experts s'est réuni au Cap, en Afrique du Sud, pour s'appuyer sur le document de consensus *Diagnostics et plaies*<sup>1</sup> publié en 2008 par la World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). L'objectif était d'étudier l'importance de l'activité protéasique dans la cicatrisation, et de parvenir à un consensus quant à l'intérêt de disposer d'un test de diagnostic clinique rapide.

Pour garantir le succès de test, les médecins devront savoir clairement quand, comment et pourquoi l'utiliser. Le consensus des experts participant à la réunion a de nouveau confirmé que l'activité protéasique élevée était actuellement le meilleur marqueur disponible indiquant une cicatrisation perturbée lorsque les autres causes ont été exclues, et que l'utilisation efficace d'un test de diagnostic rapide des protéases avait le potentiel de faire évoluer le traitement des plaies dans le monde.

**Professeur Keith Harding**



### GROUPE D'EXPERTS

**Keith Harding**, School of Medicine, Cardiff University (Royaume-Uni)

**David G Armstrong**, Southern Arizona Limb Salvage Alliance (SALSA), University of Arizona (États-Unis)

**Simon Barrett**, Humber NHS Foundation Trust (Royaume-Uni)

**Hanna Kaufman**, Wound Healing Unit, Maccabi Healthcare Services, Haïfa (Israël)

**José Luis Lázaro Martínez**, Diabetic Foot Unit, Universidad Complutense, Madrid (Espagne)

**Dieter Mayer**, Clinic for Cardiovascular Surgery, University Hospital of Zurich (Suisse)

**Zena Moore**, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin (Irlande)

**Marco Romanelli**, Wound Healing Unit, University of Pisa (Italie)

**Douglas Queen**, Department of Dermatology & Wound Healing, Cardiff University (Royaume-Uni)

**Greg Schultz**, University of Florida, Gainesville, Floride (États-Unis)

**Thomas Serena**, Pennsylvania North Centers for Advanced Wound Care, Pennsylvanie (États-Unis)

**Gary Sibbald**, University of Toronto (Canada)

**Robert Snyder**, Wound Healing Center, University Hospital, Floride (États-Unis)

**Robert Strohal**, Federal University Teaching Hospital of Feldkirch (Autriche)

**Kathryn Vowden**, University of Bradford and Bradford Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (Royaume-Uni)

**Peter Vowden**, University of Bradford and Bradford Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (Royaume-Uni)

**Paolo Zamboni**, University of Ferrara (Italie)

# Que sont les protéases ?

Les protéases (aussi connues sous le nom de protéinases) jouent un rôle-clé dans le processus normal de cicatrisation<sup>2</sup> (tableau 1). Les protéases sont des enzymes qui agissent sur les protéines en les décomposant en peptides et en acides aminés. Au cours de la cicatrisation, les principales protéases qui entrent en jeu sont les métalloprotéinases matricielles (MMP) et les sérine-protéases, par ex. l'élastase. En général, dans les plaies, différentes protéases agissent sur différentes protéines. Celles-ci comprennent les protéines de la matrice extracellulaire (MEC) et les protéines du tissu conjonctif telles que le collagène, la gélatine, les protéoglycanes et l'élastine.

Dans le processus normal de cicatrisation, les protéases décomposent les protéines endommagées de la MEC ainsi que les corps étrangers afin qu'un nouveau tissu puisse se former et que la cicatrisation puisse avoir lieu dans de bonnes conditions. Cependant, lorsque le niveau de l'activité protéasique est trop élevé, l'équilibre fragile entre la décomposition et la réparation des tissus est perturbé.

L'excès de protéases provoque la dégradation des nouvelles protéines de la MEC ainsi que d'autres protéines, par ex. les facteurs de croissance et les récepteurs de facteur de croissance. Par conséquent, la cicatrisation est perturbée par les dommages causés aux protéines de la MEC et par le prolongement anormal de la phase inflammatoire de la cicatrisation empêchant la plaie de passer au stade de prolifération<sup>2</sup>.



**L'activité protéasique joue un rôle essentiel dans la cicatrisation<sup>3</sup>. Toutefois, lorsqu'elles ne sont plus sous contrôle et qu'elles échappent à toute surveillance, les protéases peuvent provoquer suffisamment de dommages à la matrice extracellulaire, aux facteurs de croissance et aux récepteurs de facteur de croissance pour affecter la cicatrisation et détruire les tissus normaux**

## LES SOURCES DE PROTÉASES

Sécrétées par les cellules impliquées dans le processus de réparation telles que les fibroblastes et les cellules endothéliales, les protéases sont également produites par des cellules immunitaires stimulées par un processus inflammatoire ou une infection. Par exemple, l'élastase des neutrophiles humains (ENH) est produite par des neutrophiles et est responsable de la dégradation de la fibronectine dans les plaies qui ne cicatrisent pas.

Ceci est important car les produits de la dégradation de la fibronectine stimulent la libération des MMP<sup>4,5</sup>. La fibronectine intacte (nécessaire à l'adhésion des cellules et au signalment des facteurs de croissance) est absente dans les plaies qui ne cicatrisent pas, mais il a été démontré qu'elle réapparaissait dans le lit des plaies, au début de la cicatrisation<sup>6</sup>.

Il a été suggéré que la présence d'une concentration élevée de fer dans les tissus due à l'extravasation des érythrocytes était un autre stimulus de la surexpression des MMP chez les patients souffrant d'une maladie veineuse chronique<sup>7</sup>. En outre, les patients atteints d'une maladie veineuse chronique et souffrant également d'une hémochromatose génétique (C282Y) responsable du métabolisme anormal du fer présentent un risque considérablement élevé de développer un ulcère de jambe d'origine veineuse<sup>8</sup>.

### Que sont les protéases ?

Les protéases sont des enzymes qui décomposent les protéines en peptides et en acides aminés. Au cours de la cicatrisation, les principales protéases qui entrent en jeu sont les métalloprotéinases matricielles (MMP) et les sérine-protéases, par ex. l'élastase. En général, dans les plaies, différentes protéases agissent sur différentes protéines. Celles-ci comprennent les protéines de la matrice extracellulaire (MEC) et les protéines du tissu conjonctif telles que le collagène, la gélatine, les protéoglycanes et l'élastine.

**Tableau 1 | Principaux rôles des protéases dans la cicatrisation normale<sup>2</sup>**

Principale phase de cicatrisation	Rôles des protéases
■ Inflammation	■ Élimination de la MEC endommagée (contribution au débridement autolytique)
■ Prolifération	■ Dégradation de la membrane basale des capillaires pour l'angiogenèse ■ Contribution au détachement et à la migration des cellules
■ Remodelage	■ Contraction de la MEC cicatricielle ■ Remodelage de la MEC cicatricielle

À l'avenir, une analyse des variantes génétiques pourrait faire partie du processus de dépistage dans le cadre de l'évaluation du risque d'ulcération et du potentiel de cicatrisation.

Autre source de protéases : les bactéries présentes dans les plaies. En plus de stimuler la production de protéases en activant le système immunitaire, certaines bactéries présentes dans les plaies peuvent elles-mêmes sécréter des protéases. Cependant, l'impact des protéases bactériennes sur la cicatrisation et leur contribution à l'activité de cicatrisation globale restent à déterminer.



**Actuellement, on en sait plus sur les protéases que sur tout autre marqueur biochimique impliqué dans la cicatrisation**

### **L'ACTIVITÉ PROTÉASIQUE ÉLEVÉE : UN MARQUEUR DE LA NON-CICATRISATION**

De nombreuses études animales et humaines indiquent que l'activité protéasique (les MMP et l'élastase des neutrophiles humains [ENH]) des plaies qui refusent de cicatriser est élevée<sup>9-20</sup>.

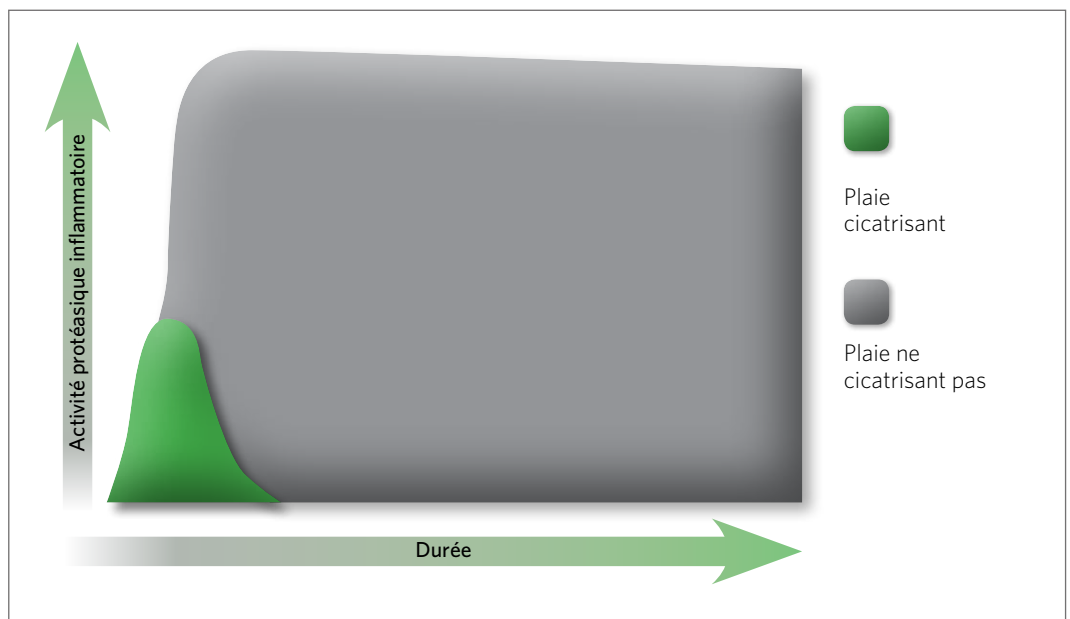
Au cours d'une cicatrisation normale, on observe initialement une augmentation rapide des taux de protéases<sup>21,22</sup>. Les taux culminent vers le troisième jour et commencent à baisser vers le cinquième jour (figure 1). Dans le cas des plaies qui ne cicatrisent pas, cependant, les protéases atteignent non seulement des taux plus élevés, mais ces taux persistent beaucoup plus longtemps. Résultat : l'environnement de la plaie est hautement destructeur.

Bien que le rapport entre les protéases, l'inflammation et la cicatrisation soit généralement compris, d'autres marqueurs associés à l'inflammation (tels que le TNF-alpha) peuvent justifier une étude plus approfondie et être des candidats potentiels aux tests de diagnostic<sup>23</sup>. Néanmoins, les données actuellement disponibles suggèrent que les protéases sont le biomarqueur le plus prometteur en matière d'évaluation de la cicatrisation à un niveau biochimique.



**Les causes du déséquilibre entre l'augmentation de la production de protéases et l'absence d'inhibition des protéases dans les plaies refusant de cicatriser ou les plaies chroniques ne sont pas parfaitement comprises, mais une surveillance régulière de l'activité protéasique pendant le traitement peut permettre une gestion appropriée**

**Figure 1** | Évolution de l'activité protéasique au cours de la cicatrisation



# Comprendre le rôle des protéases

Lorsque l'on forme les médecins au sujet des protéases, il est important de leur enseigner le concept d'équilibre et de déséquilibre de la cicatrisation, c'est-à-dire l'équilibre entre la synthèse et la dégradation de la MEC. Les principaux enseignements sont les suivants :

- Les protéases sont importantes pour l'organisation et le remodelage de la nouvelle MEC. Au début de la cicatrisation des plaies aiguës, l'activité protéasique connaît une hausse importante. Dans le cas des plaies qui cicatrisent normalement, l'activité atteint son apogée pendant les 2-3 premiers jours, puis ralentit jusqu'à atteindre des taux très bas avant la première semaine<sup>21</sup>
- Les stimulus susceptibles de prolonger l'activité protéasique élevée incluent la présence de tissu endommagé, de corps étrangers, de bactéries et de biofilms
- Si l'activité protéasique est trop élevée, les protéases commencent à dégrader et à détruire la MEC, détériorent le nouveau tissu, endommagent le lit de la plaie et retardent la cicatrisation
- Les interventions qui réduisent le nombre de protéases nocives et rétablissent l'équilibre peuvent contribuer à la cicatrisation<sup>24</sup>.

## Encadré 1 : terminologie des plaies présentant des problèmes de cicatrisation (25)

- Chronique
- Retardée
- Difficile à cicatriser
- Stagnante
- Récalcitrante
- Difficile
- Complexe
- Sans réaction

Pour approfondir la discussion sur les plaies qui ne cicatrisent pas, consultez le Débat sur les plaies chroniques du Wounds International Journal, vol. 1 ; numéro 2 ([www.woundsinternational.com](http://www.woundsinternational.com)).

## PRÉDIRE LES PROBLÈMES DE CICATRISATION

Les plaies qui cicatrisent difficilement sont souvent qualifiées de « chroniques ». Cependant, cela n'est pas forcément utile car le terme « chronique » suppose une longue durée et la nécessité d'attendre avant de déterminer si une plaie met du temps à guérir. Les médecins savent que les plaies des patients présentant certaines comorbidités (par ex., du diabète sucré) ou des patients prenant certains médicaments (par ex., des stéroïdes) peuvent être considérées comme des plaies qui cicatrisent difficilement au moment où elles surviennent.

En outre, le terme « chronique » peut exclure les plaies aiguës (par ex., les plaies chirurgicales) qui ont du mal à cicatriser. Par conséquent, un certain nombre de termes sont utilisés pour décrire les plaies dont la cicatrisation est ralentie ou difficile (voir l'encadré 1, à gauche).

De nombreux facteurs autres que la durée influencent la capacité de cicatrisation. L'évaluation initiale de toutes les plaies devrait prévoir la détermination de ces facteurs (tableau 2). Le régime de soins des patients présentant une plaie de n'importe quel type devrait, par conséquent, prévoir la gestion de tous les facteurs rectifiables. La détection précoce des facteurs rectifiables donne aux médecins la possibilité de mettre en œuvre des soins qui peuvent accélérer la cicatrisation.



## POINTS IMPORTANTS

### L'importance de l'activité protéasique

- L'activité protéasique élevée est le meilleur marqueur biochimique disponible permettant de prédire la mauvaise cicatrisation à la fois des plaies aiguës et chroniques
- Si la proportion de protéases et l'activité protéasique sont appropriées au stade de cicatrisation, la cicatrisation se fera dans de meilleures conditions et en temps voulu
- Des recherches sont nécessaires pour identifier et clarifier :
  - le niveau d'activité protéasique approprié au cours du débridement autolytique ;
  - la raison pour laquelle l'activité protéasique peut devenir déséquilibrée et le moment spécifique où ce phénomène a lieu pendant la cicatrisation ;
  - l'activité protéasique propre aux plaies stagnantes ou en cours de cicatrisation pour différents types de plaies, par ex., les escarres et les plaies vasculitiques ;
  - la manière dont les facteurs spécifiques aux patients tels que l'âge, le taux d'hormone et les comorbidités affectent l'activité protéasique ;
  - les relations synergétiques et chronologiques entre les différentes protéases, c'est-à-dire la manière dont les différentes MMP et élastases coopèrent pour dégrader les protéines de la MEC ;
  - les relations synergétiques et chronologiques entre les différentes protéases, c'est-à-dire la manière dont les différentes MMP et élastases coopèrent pour dégrader les protéines de la MEC ;
  - l'impact des contributions bactériennes à l'activité protéasique
- L'établissement d'un registre collectant des données sur l'activité protéasique de différents types de plaies à différents stades de cicatrisation fournirait des informations utiles sur le pronostic de cicatrisation.

Cependant, il est également important que les médecins identifient les plaies qui ont très peu de chances de cicatriser un jour, par ex., celles des patients atteints d'une tumeur maligne ou d'une maladie avancée, ou des patients sous chimiothérapie ou prenant des stéroïdes à haute dose.

### LA RÉDUCTION DE LA SURFACE DE LA PLAIE : UN SIGNE DE CICATRISATION

Des recherches ont indiqué qu'une réduction de la surface des plaies entre la 2<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> semaines était un bon indicateur de la capacité de cicatrisation avant la 12<sup>ème</sup> semaine. Dans le cas des ulcères de jambe d'origine veineuse, il a été démontré qu'une réduction de 20 à 40 % de la surface de la plaie entre la 2<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> semaines indiquait une cicatrisation<sup>27</sup>, tandis que pour les ulcères du pied diabétique, une réduction supérieure à 50 % avant la 4<sup>ème</sup> semaine suggérait également une cicatrisation<sup>28-30</sup>.

Par conséquent, il est logique que les plaies qui n'atteignent pas ces niveaux de cicatrisation dans ces délais exigent une réévaluation du régime de soin.

Cependant, au lieu d'attendre que les problèmes s'aggravent, il serait très utile de pouvoir déterminer encore plus rapidement les cas où des thérapies avancées pourraient contribuer à la cicatrisation. La détection des marqueurs de la cicatrisation, tels que l'activité protéasique, peut permettre aux médecins d'identifier les plaies qui poseront problème<sup>2</sup>.



**Même lorsque le traitement de la plaie et du patient est optimal et que l'infection a été exclue, certaines plaies ne cicatrisent pas. Ces plaies peuvent être touchées par une inflammation persistante, associée à une activité protéasique élevée, qui empêche la cicatrisation de progresser vers le stade de prolifération**

**Tableau 2 | Facteurs susceptibles d'influencer la capacité de cicatrisation<sup>26</sup>**

Spécialité	Facteurs
■ Patient	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Étiologie</li> <li>■ Comorbidité (ex. diabète sucré, maladie auto-immune)</li> <li>■ Allergie</li> <li>■ Médicament (ex. stéroïdes)</li> <li>■ État psychosocial</li> <li>■ Douleur</li> <li>■ Concordance</li> </ul>
■ Plaie	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Durée</li> <li>■ Taille</li> <li>■ Condition du lit de la plaie</li> <li>■ Ischémie</li> <li>■ Inflammation / infection</li> <li>■ Site anatomique</li> <li>■ Réponse au traitement</li> </ul>
■ Fourniture de soins	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Compétences et connaissances des médecins</li> <li>■ Système de santé (disponibilité, coût / remboursement)</li> </ul>

# Évaluation de l'activité protéasique

## MÉTHODES D'ÉVALUATION ACTUELLES DE L'ACTIVITÉ PROTÉASIQUE

### Analyse de laboratoire

Actuellement, il est très difficile d'évaluer le taux de protéases dans les plaies. Des études ont analysé les types et les taux de protéases, ainsi que l'activité protéasique, des liquides de plaies provenant de biopsies réalisées dans des conditions de laboratoire. Ces études impliquaient différentes techniques, par ex. la zymographie sur gélatine qui détecte principalement la MMP-2 et la MMP-9, les méthodes ELISA qui utilisent des anticorps pour mesurer le taux de protéases, et des analyses évaluant l'activité enzymatique des protéases.

Les résultats de ces études révèlent une tendance constante de faibles taux d'activité protéasique dans les plaies aiguës, et des taux élevés dans les plaies stagnantes ou cicatrisant mal qui diminuent lorsque les plaies commencent à cicatriser<sup>10,17</sup>. Cependant, pour la plupart des médecins, une évaluation en laboratoire de l'activité protéasique n'est pas envisageable.

### Évaluation clinique

Dans le cas d'une plaie ne cicatrisant pas normalement, on peut suspecter la présence d'une activité protéasique excessive si elle n'a pas répondu au traitement ou si elle n'évolue pas après avoir initialement répondu au traitement, si :

- le traitement complet comprend une correction de la cause initiale (ex. la compression pour une stase veineuse), la prise en charge des problèmes du patient (ex. la douleur) et un traitement local optimal des plaies (débridement et mise dans un environnement humide), et si :
- L'infection n'est pas suspectée ou a été exclue.

Il peut être difficile de faire la distinction entre les signes cliniques d'inflammation pouvant indiquer une activité protéasique élevée et les symptômes d'infection. Les signes peuvent inclure une rougeur au niveau du lit de la plaie, une absence ou une diminution de la granulation qui peut saigner facilement au contact, ainsi qu'une augmentation de l'exsudat et de la douleur.

Cependant, même si la plupart des plaies non infectées qui ne cicatrisent pas présentent un excès de protéases, ce ne sera pas le cas de toutes les plaies de ce type.

Par conséquent, les médecins peuvent supposer à tort qu'une plaie non infectée ne cicatrisant pas, montrant une inflammation chronique, ayant reçu des soins appropriés et dont les causes initiales ont été traitées présente une activité protéasique élevée.

Une étude en cours portant sur plus de 100 plaies aiguës et chroniques a démontré que des médecins qualifiés utilisant les critères cliniques de l'inflammation chronique n'ont pas été en mesure d'identifier avec exactitude les plaies présentant une activité protéasique élevée. En effet, les seules plaies où l'activité protéasique est corrélée avec l'examen clinique sont les ulcérations vasculitiques<sup>31</sup>. La figure 2 (au verso) démontre la difficulté de prévoir une activité protéasique élevée en s'appuyant uniquement sur un examen clinique.



**Les signes cliniques n'indiquent pas toujours la présence d'une activité protéasique élevée. Une détection précise de l'activité protéasique élevée permettrait une utilisation appropriée des traitements visant à modifier l'activité protéasique et éviterait l'usage inapproprié de thérapies avancées**

#### L'importance du taux de protéases pour la cicatrisation

Les études révèlent une tendance constante de faibles taux d'activité protéasique dans les plaies aiguës, et des taux élevés dans les plaies stagnantes ou cicatrisant mal qui diminuent lorsque les plaies commencent à cicatriser<sup>10,17</sup>. Cependant, pour la plupart des médecins, une évaluation en laboratoire de l'activité protéasique n'est pas envisageable et une évaluation clinique est nécessaire.

**Figure 2** | L'observation clinique ne permet pas de détecter la présence d'une activité protéasique élevée. Sur ces photos, l'activité protéasique des plaies est-elle faible ou élevée ? (Les réponses sont données en bas de la page — les photos sont reproduites avec l'aimable autorisation de Tom Serena)



A : homme non diabétique âgé de 52 ans présentant un ulcère de jambe d'origine veineuse ancien. On observe peu d'exsudats après l'utilisation d'un pansement à base d'argent. Le traitement a été récemment remplacé par un traitement à la collagénase et des bandages de compression. Les douleurs du patient sont réduites au minimum.



B : femme non diabétique âgée de 40 ans présentant des ulcères de jambe d'origine veineuse chroniques, latéraux et bilatéraux, actuellement soignés par un pansement à l'alginate et par compressothérapie. L'ulcère de la jambe droite (en haut à gauche) présente une base de granulation nette. L'ulcère de la jambe gauche a développé, à plusieurs reprises, des escarres qui ont nécessité un curetage.



C : ulcère de pression de stade III traité à la cellulose oxydée régénérée (COR) associée à de l'argent / du collagène.



D : patiente non diabétique présentant une plaie aiguë au dos de la main après infiltration d'une intraveineuse. La plaie est en cours de cicatrisation.



E : patient présentant une vascularite connue au niveau du membre inférieur.



F : ulcère du pied diabétique neuropathique traité avec un pansement alginate à l'argent et oxygénothérapie hyperbare.

#### Réponses

**Test positif de l'activité protéasique élevée : A, D et E.**

**Test négatif de l'activité protéasique élevée : B (les deux jambes), C et F.**



# Gestion de l'activité protéasique élevée

Les plaies ne cicatrisant pas malgré la correction des causes initiales, l'exclusion d'une infection et des soins optimaux, peuvent rester dans un état inflammatoire persistant associé à une activité protéasique élevée. Le traitement de ces plaies nécessite une approche méthodique, souvent interdisciplinaire, qui se concentre sur la correction de la cause initiale de l'inflammation. Des soins doivent être prodigués conformément aux protocoles locaux appropriés adoptant les principes fondamentaux d'une bonne gestion des plaies.



**L'utilisation d'un test rapide de diagnostic destiné à mesurer l'activité protéasique peut permettre au médecin d'utiliser des thérapies avancées en indiquant clairement celles appropriées et celles qui ne le sont pas, et à quel moment le traitement doit commencer et s'arrêter**

## Principes

Un certain nombre d'interventions peuvent réduire l'activité protéasique d'une plaie. Les trois principes fondamentaux impliqués dans le traitement des plaies présentant une activité protéasique suspectée sont les suivants :

- **traitement** de la cause initiale et de tous les facteurs susceptibles d'aggraver la plaie, par ex. : compression, soulagement de la pression, ischémie correcte et nutrition sous-optimale ;
- **optimisation** du lit de la plaie et de l'état du patient, par ex. : préparation du lit de la plaie (débridement, etc.), traitement des plaies par pression négative (TPN), diminution de la charge bactérienne ;
- **régulation** de l'activité protéasique, par ex. : pansements « anti-protéase ».



**Les substituts cutanés / dermiques complexes doivent être utilisés avec précaution sur les plaies ne cicatrisant pas lorsque l'activité protéasique est élevée car une dégradation de la matrice pourrait se produire**

## RÉDUCTION DE L'ACTIVITÉ PROTÉASIQUE EXCESSIVE

Les techniques suivantes peuvent réduire l'activité protéasique des plaies :

- **Nettoyage** : un nettoyage régulier des plaies peut contribuer à la réduction de l'activité protéasique en éliminant les débris de surface qui pourraient constituer un stimulus inflammatoire. En outre, le nettoyage peut aider à réduire l'activité protéasique en éliminant l'exsudat des plaies contenant des protéases. Des études examinant les effets du nettoyage sur l'activité protéasique sont attendues
- **Débridement** : l'élimination de la fibrine lors de chaque changement de pansement ou un débridement chirurgical à des intervalles appropriés peut contribuer à la réduction de l'activité protéasique excessive en éliminant le tissu nécrotique et en diminuant la charge bactérienne qui peut constituer un stimulus inflammatoire. Là encore, des études examinant l'effet du débridement sur l'activité protéasique sont attendues
- **Inactivateurs de la protéase** : les pansements anti-protéase (ex. collagène / cellulose oxydée régénérée (COR) se lient aux protéases (MMP et élastase) et les neutralisent<sup>32,33</sup>
- **Pansements antiseptiques (ex. iode ou argent)** : une réduction du taux de bactéries peut diminuer l'activité protéasique en réduisant la production de protéases hôtes ou bactériennes<sup>34</sup>. On pense que l'argent pourrait également réduire l'activité des MMP en déplaçant l'ion zinc permettant aux MMP de fonctionner à partir des enzymes<sup>35</sup>
- **Anti-inflammatoires** : la doxycycline, administrée par voie orale ou topique, est un puissant anti-inflammatoire et antimicrobien qui inhibe l'activité protéasique<sup>36</sup> — la stéroïdothérapie a un effet anti-inflammatoire car elle augmente l'expression des protéines anti-inflammatoires et diminue l'expression des protéines pro-inflammatoires. Jusqu'ici, ces traitements ont été principalement expérimentés sur les plaies vasculitiques et la pyoderma gangrenosum. Des études examinant d'autres types de plaies et l'utilisation potentielle d'une combinaison de ces traitements sont attendues
- **Pansements et dispositifs absorbant / éliminant l'exsudat** : les pansements et les matériaux absorbants peuvent réduire l'activité protéasique en éliminant les exsudats des plaies contenant des protéases<sup>37</sup>, bien que cela n'ait pas encore été démontré dans un contexte clinique. En stimulant la cicatrisation, le TPN peut réduire l'activité protéasique<sup>38,39</sup>.



**Lors de l'utilisation de thérapies avancées telles que les pansements anti-protéase ou les produits luttant contre les infections, il peut être utile de réaliser un test de diagnostic rapide pour mesurer l'évolution de l'activité protéasique afin de contrôler l'efficacité du traitement et de déterminer s'il est nécessaire ou non de le modifier**

#### **PANSEMENTS ANTI-PROTÉASE**

Comme toute thérapie avancée, les pansements anti-protéase doivent être intégrés avec précaution au protocole globale de prise en charge, lequel doit être adapté à l'état du lit de la plaie, à la charge bactérienne et au niveau d'exsudation.

En général, les pansements anti-protéase (ex. COR / collagène) sont utilisés pendant de courtes périodes allant de deux à quatre semaines, et suivis d'une réévaluation complète de l'efficacité du traitement. Un traitement intermittent ou par impulsion est parfois aussi administré, par ex. deux semaines de traitement avec le pansement anti-protéase suivies de deux semaines sans pansement.

Il a été démontré qu'un pansement collagène / COR réduisait l'activité protéasique et avait un effet positif sur la cicatrisation de différentes plaies qui refusaient de cicatriser<sup>24,33,40</sup>.

L'utilisation d'un pansement anti-protéase doit être une intervention clairement planifiée, c'est-à-dire que la durée de traitement proposée doit être clairement exposée et accompagnée d'une date d'examen. Pendant le traitement, il est essentiel que les progrès de la cicatrisation soient régulièrement évalués, par ex. la marge de la plaie, la surface de base et la surface de la plaie. Dans le cas des ulcères de jambe d'origine veineuse, un signe d'amélioration indiquant une probabilité de cicatrisation serait une réduction de 20 à 40 % de la surface de la plaie après quatre semaines<sup>27</sup>.

L'introduction d'un test de diagnostic rapide mesurant l'activité protéasique excessive permettrait une utilisation plus ciblée des modulateurs de protéase. Une analyse de l'activité protéasique peut également permettre d'examiner les autres effets potentiellement bénéfiques de l'utilisation continue de modulateurs de protéase sur la cicatrisation lorsque les protéases sont sous contrôle.



**D'après les connaissances actuelles sur le rôle des protéases dans le ralentissement de la cicatrisation, toutes les plaies non infectées dont la cicatrisation stagne ou ralentit, chez un patient évalué et traité de manière appropriée, sont des candidates potentielles à un test de diagnostic rapide**

# Intérêt d'un test rapide de diagnostic

Dans l'idéal, un nouvel outil de diagnostic des plaies indiquera les modifications spécifiques à apporter à la pratique ou au traitement qui permettront de faire progresser la cicatrisation<sup>1</sup>.

Un test de diagnostic rapide des protéases constituera une innovation en matière de traitement des plaies. Il est prévu d'utiliser ce test pour déterminer si l'activité protéasique des plaies qui ne cicatrisent pas comme prévu est élevée.

## UTILISATION D'UN TEST DE PROTÉASES

Un test rapide de protéases peut aider les médecins à prendre des décisions éclairées et rentables quant au traitement approprié. Par exemple, il ne serait pas approprié d'utiliser un pansement anti-protéase sur une plaie où l'activité protéasique est faible, et les substituts cutanés, les lambeaux et les greffes de peau ne conviendraient pas à une plaie présentant une activité protéasique élevée.

Orienter la thérapie dans cette direction peut permettre de changer moins fréquemment de pansement, d'éviter les interventions inutiles, de réduire la durée des soins, de diminuer le nombre de consultations, de raccourcir la durée totale du traitement, d'identifier et de prévenir rapidement les complications, d'améliorer la qualité de vie et d'accélérer la cicatrisation et la reprise du travail. Ces avantages potentiels pourraient à l'avenir conduire les organismes réglementaires à exiger que le test soit effectué avant la mise en place de traitements spécifiques.

Le contrôle des protéases, par ex. via des tests hebdomadaires, peut permettre aux médecins de déterminer si les soins réduisent efficacement l'activité protéasique et, par conséquent, si l'approche du traitement actuel est appropriée. On a émis l'hypothèse que les résultats d'un test de diagnostic rapide des protéases pourraient finalement être utilisés pour déterminer la réussite du traitement et pourraient devenir un critère d'évaluation alternatif de la cicatrisation.

On peut démontrer que le test de diagnostic rapide des protéases a le potentiel de contribuer à l'identification précoce des plaies dont la cicatrisation peut être potentiellement difficile, évitant ainsi les retards et les risques associés au « délai d'attente » avant le classement d'une plaie dans la catégorie « difficile à cicatriser ». Cette analyse peut également permettre d'éviter d'autres tests de diagnostic coûteux, par ex., les tests invasifs tels que les biopsies des plaies, et cela pourrait servir à confirmer le diagnostic d'affections inflammatoires telles que la vascularite.

Un test de diagnostic rapide des protéases facile à réaliser peut être l'occasion d'évaluer le traitement des plaies à distance, c'est-à-dire que les médecins / patients pourraient analyser l'activité protéasique élevée d'une plaie, puis demander conseil ou décider de consulter un confrère en fonction des résultats. Par exemple, pour un médecin peu expérimenté, les résultats de l'analyse pourraient lui permettre de déterminer s'il doit consulter un spécialiste ou non.

Pour que cette analyse soit acceptée, les organismes payeurs auront besoin qu'on leur prouve sa rentabilité ; l'analyse devra être largement adoptée par les principaux leaders d'opinion et ses avantages devront être clairement démontrés.



**Pour qu'un test de diagnostic rapide fasse partie intégrante de la pratique, des données devront démontrer la validité du test sur divers types de plaie dans la pratique clinique. Une question essentielle reste sans réponse : comment traiter les plaies dont l'activité protéasique est élevée mais qui se mettent à cicatriser sans complication et celles dont l'activité protéasique est faible mais qui refusent de cicatriser**

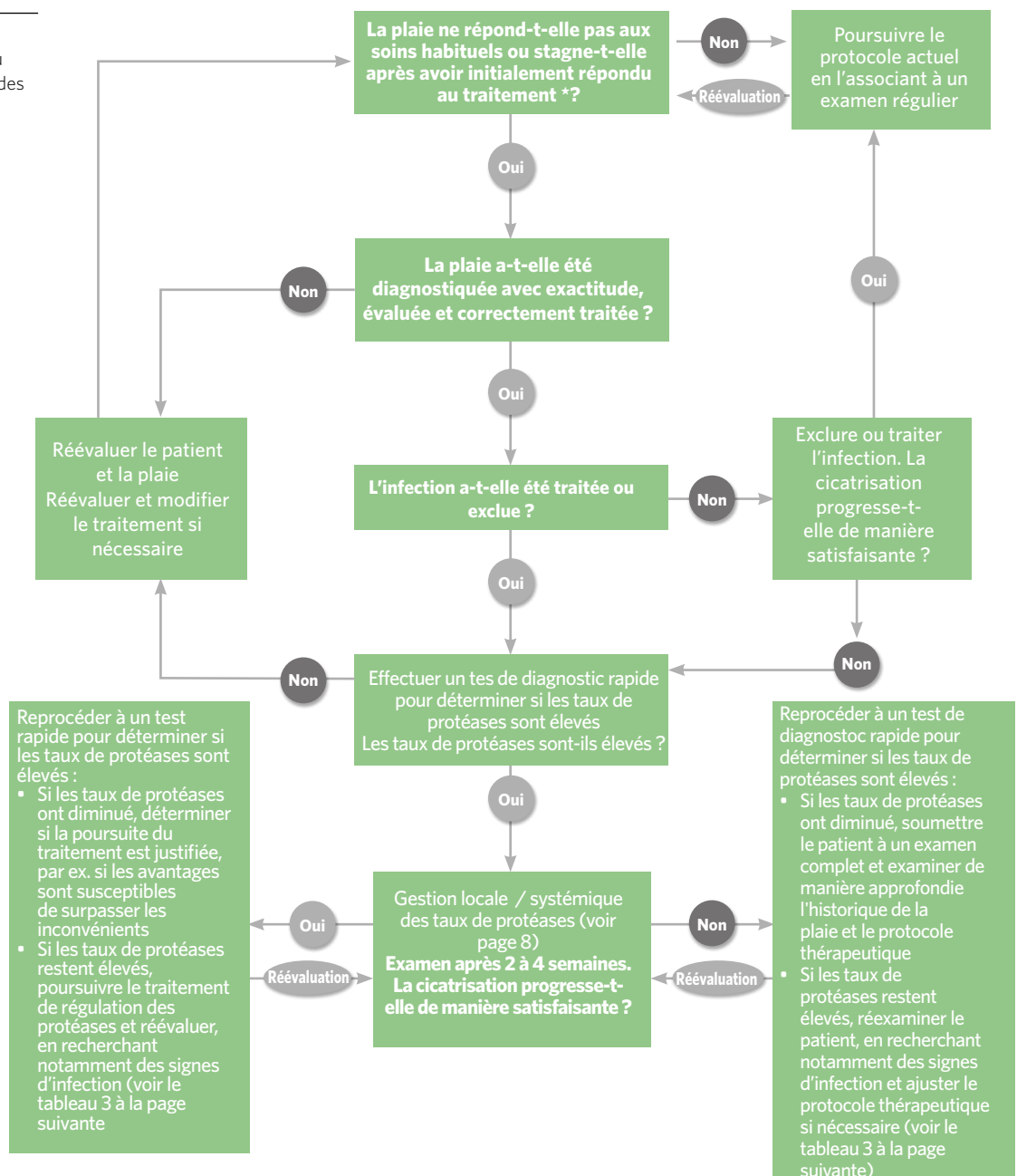
# Méthode d'utilisation potentielle du test de diagnostic rapide des protéases

Un test de diagnostic rapide des protéases mené sur des plaies qui ne répondent pas au traitement doit être effectué dans le cadre d'une réévaluation et d'une optimisation des soins continus, conformément aux pratiques et politiques de soins des plaies locales. La figure 3 et le tableau 3 illustrent la manière dont un test pourrait être utilisé en pratique, après son introduction.



**Des recherches complémentaires devront être menées pour mieux caractériser le rôle de ce test dans la pratique clinique**

**Figure 3** | Méthode d'utilisation potentielle du test de diagnostic rapide des protéases



\*Identification du stade de cicatrisation par le biais d'une évaluation complète et rapide qui comprend l'examen et la correction de la cause de la plaie. Les problèmes de cicatrisation sont plus susceptibles de survenir chez les patients immunodéprimés ou présentant des comorbidités telles qu'un diabète ou une tumeur maligne.

**Tableau 3** | Relations entre l'activité protéasique, les bactéries / l'infection, et le mode de traitement

	SIGNES / SYMPTÔMES D'INFECTION	ACTIVITÉ PROTÉASIQUE	
		Activité protéasique faible	Activité protéasique élevée
BASSE TENEUR BACTÉRIENNE	Aucun signe d'infection	Pansement humide	Pansement anti-protéase
HAUTE TENEUR BACTÉRIENNE	<b>Infection superficielle</b> <b>Trois des symptômes suivants :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Non-cicatrisation</li> <li>● Exsudat ▲</li> <li>● Douleur ▲</li> <li>● Plaie rouge et friable</li> <li>● Débris et odeur</li> </ul>	Pansement antimicrobien	Pansement anti-protéase avec activité antimicrobienne ; +/- antibiotique systémique
	<b>Infection profonde / systémique :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Taille ▲</li> <li>● Température ▲</li> <li>● Douleur ▲</li> <li>● Fistule / os exposé</li> <li>● Nouvelles plaies / plaies satellites</li> <li>● Érythème / œdème</li> <li>● Odeur</li> <li>● Protéines de phase aiguë élevées</li> </ul>	Antibiotique systémique	Antibiotique systémique Anti-inflammatoire systémique Pansement antimicrobien Pansement anti-protéase avec activité antimicrobienne



Il est possible que les organismes payeurs acceptent l'existence d'une mesure objective destinée à guider le traitement si cela permet aux médecins de fournir un traitement rapide et d'obtenir une réduction du temps de cicatrisation, et si l'on peut démontrer que l'analyse réduit globalement les coûts



## POINTS IMPORTANTS

### Utilisation du test de diagnostic rapide des protéases

- Le test de diagnostic rapide des protéases doit uniquement être réalisée si les résultats permettent d'influencer les décisions cliniques quant à un traitement local des plaies
- Éviter les faux positifs et les faux négatifs en suivant attentivement les instructions
- Déterminer quand le test affiche un résultat positif et un résultat négatif
- Comprendre ce que ces résultats signifient et les conséquences qu'ils auront sur les soins
- Déterminer si le test doit être effectué avant ou après le débridement ou le nettoyage
- Si le nettoyage doit avoir lieu avant le test déterminer la ou les solutions qui peuvent être utilisées, et comment la solution choisie peut affecter les résultats
- Connaître le type d'exsudat de plaie qui doit être utilisé pour le test et le volume nécessaire
- Savoir comment collecter l'exsudat de la plaie
- Déterminer à quel moment, après la collecte de l'exsudat, le test doit être réalisé
- Déterminer si et comment la présence de sang ou de tissu nécrotique peut affecter les résultats du test
- Connaître les mesures à prendre si l'exsudat est difficilement accessible ou absent
- Savoir pourquoi, quand et à quelle fréquence réaliser un nouveau test
- Comprendre la validité du test dans différents types de plaies, c'est-à-dire la précision avec laquelle le test mesure l'activité protéasique de différents types de plaies
- Comprendre la sensibilité et la spécificité du test et la manière dont elles peuvent affecter l'interprétation du test, c'est-à-dire à quelle fréquence les vrais positifs (activité protéasique élevée signalée lorsque l'activité est élevée) et les vrais négatifs (activité protéasique faible signalée lorsque l'activité est faible) sont indiqués par le test.

## RÉFÉRENCES

1. World Union of Wound Healing Societies (WUWHs). *Principles of best practice: Diagnostics and wounds. A consensus document*. London: MEP Ltd, 2008.
2. Gibson D, Cullen B, Legerstee R, et al. *MMPs Made Easy*. Wounds International 2009; 1(1): Disponible sur le site : <http://www.woundsinternational.com>
3. Agren MS, Mirastschijski U, Karlsmark T, Saarialho-Kere UK. Topical synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases delays epidermal regeneration of human wounds. *Exp Dermatol* 2001; 10(5): 337-48.
4. Grinnell F, Zhu M. Fibronectin degradation in chronic wounds depends on relative levels of elastase,  $\alpha 1$  proteinase inhibitor and  $\alpha 2$  macroglobulin. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 335-41.
5. Grinnell F, Zhu M. Identification of neutrophil elastase as the proteinase in burn wound fluid responsible for the degradation of fibronectin. *J Invest Dermatol* 1994; 103(2): 155-61.
6. Herrick SE, Sloan P, McGurk M, et al. Sequential changes in histologic pattern and extracellular matrix deposition during the healing of chronic venous ulcers. *Am J Pathol* 1992; 141(5): 1085-95.
7. Zamboni P, Scapoli G, Lanzara V, et al. Serum iron and matrix metalloproteinase-9 variations in limbs affected by chronic venous disease and venous leg ulcers. *Dermatol Surg* 2005; 31(6): 644-49.
8. Zamboni P, Tognazzo S, Izzo M, et al. Hemochromatosis C282Y gene mutation increases the risk of venous leg ulceration. *J Vasc Surg* 2005; 42(2): 309-14.
9. Beidler SK, Douillet CD, Berndt DF, et al. Multiplexed analysis of matrix metalloproteinases in leg ulcer tissue of patients with chronic venous insufficiency before and after compression therapy. *Wound Repair Regen* 2008; 16(5): 642-48.
10. Ladwig GP, Robson MC, Liu R, et al. Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers. *Wound Repair Regen* 2002; 10(1): 26-37.
11. Liu Y, Min D, Bolton T, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2009; 32(1): 117-19.
12. Lobmann R, Ambrosch A, Schultz G, et al. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45(7): 1011-16.
13. Muller M, Trocme C, Lardy B, et al. Matrix metalloproteinases and diabetic foot ulcers: the ratio of MMPsP-1 to TIMP-1 is a predictor of wound healing. *Diabet Med* 2008; 25(4): 419-26.
14. Norgauer J, Hildenbrand Y, Idzko M, et al. Elevated expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) and membrane-type matrix metalloproteinases in venous leg ulcers. *Br J Dermatol* 2002; 147(6): 1180-86.
15. Pirilä E, Korpi JT, Korkiamäki T, et al. Collagenase-2 (MMPsP-8) and matrilysin-2 (MMPsP-26) expression in human wounds of different etiologies. *Wound Repair Regen* 2007; 15(1): 47-57.
16. Rayment EA, Upton Z, Shooter GK. Increased matrix metalloproteinase-9 (MMPsP-9) activity observed in chronic wound fluid is related to the clinical severity of the ulcer. *Br J Dermatol* 2008; 158(5): 951-61.
17. Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S, et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 1999; 7(6): 442-52.
18. Weckroth M, Vaheri A, Lauharanta J, et al. Matrix metalloproteinases, gelatinase and collagenase, in chronic leg ulcers. *J Invest Dermatol* 1996; 106(5): 1119-24.
19. Wysocki AB, Staiano-Coico L, Grinnell F. Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMPsP-2 and MMPsP-9. *J Invest Dermatol* 1993; 101(1): 64-6
20. Yager DR, Zhang LY, Liang HX, et al. Wound fluids from human pressure ulcers contain elevated matrix metalloproteinase levels and activity compared to surgical wound fluids. *J Invest Dermatol* 1996; 107(5): 743-48.
21. Nwomeh BC, Liang HX, Diegelmann RF, et al. Dynamics of matrix metalloproteinases MMPsP-1 and MMPsP-8 in acute open dermal wounds. *Wound Repair Regen* 1998; 6(2): 127-34.
22. Baker EA, Leaper DJ. Profiles of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in intraperitoneal drainage fluid: relationship to wound healing. *Wound Repair Regen* 2003; 11(4): 268-74.
23. Trengove NJ, Bielefeldt-Ohmann H, Stacey MC. Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2000; 8(1): 13-25.
24. Smeets R, Ulrich Dm Unglaub F, et al. Effect of oxidised regenerated cellulose/collagen matrix on proteases in wound exudate of patients with chronic venous ulceration. *Int Wound J* 2008; 5(2): 195-203.
25. Legerstee R. The 'chronic' wound debate. Wounds International 2009; 1(1). Disponible sur le site : <http://www.woundsinternational.com/article.php?issueid=1&contentid=123&articleid=21&page=7>
26. Vowden P, Apelqvist J, Moffatt C. Wound complexity and healing. In: *European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Hard-to-heal wounds: a holistic approach*. London: MEP Ltd, 2008.
27. Flanagan M. Improving accuracy of wound measurement in clinical practice. *Ostomy Wound Manage* 2003; 49(10): 28-40.
28. Sheehan P, Jones P, Caselli D, et al. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 1879-82.
29. Snyder RJ, Cardinal M, Dauphinée DM, Stavosky J. A post-hoc analysis of reduction in diabetic foot ulcer size at 4 weeks as a predictor of healing by 12 weeks. *Ostomy Wound Manage* 2010; 56(3): 44-50
30. Lavery L, Seaman JW, Barnes SA, Armstrong DG, Keith MS. Prediction of healing for postoperative diabetic foot wounds based on early wound area progression. *Diabetes Care* 2008; 31(1): 26-29.
31. Serena T, manuscript in progress, 2011.
32. Cullen B, Smith R, McCulloch E, et al. Mechanism of action of PROMOGRAN, a protease modulating matrix, for treatment of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2002; 10(1): 16-25.
33. Cullen B, Ivins N. Promogran & Promogran Prisma Made Easy. Wounds International 2010; 1(3): Disponible sur le site : <http://www.woundsinternational.com>
34. Widgerow AD. Chronic wound fluid—thinking outside the box. *Wound Repair Regen* 2011; [Epub ahead of print]
35. Walker M, Bowler PG, Cochrane CA. In vitro studies to show sequestration of matrix metalloproteinases by silver-containing wound care products. *Ostomy Wound Manage* 2007; 53(9): 18-25.
36. Stechmiller J, Cowan L, Schultz G. The role of doxycycline as a matrix metalloproteinase inhibitor for the treatment of chronic wounds. *Biol Res Nurs* 2010; 11(4): 226-44.
37. Eming S, Smola H, Hartmann B, et al. The inhibition of matrix metalloproteinase activity in chronic wounds by a polyacrylate superabsorber. *Biomaterials* 2008; 29(19): 2932-40.
38. Mouës CM, van Toorenenbergen AW, Heule F, et al. The role of topical negative pressure in wound repair: expression of biochemical markers in wound fluid during wound healing. *Wound Repair Regen* 2008; 16(4): 488-94.
39. Shi B, Zhang P, Li WZ, et al. Effect of vacuum assisted closure on collagenase activity in human chronic wound. *Chinese J Plast Surg* 2006; 22(6): 465-67.
40. Romanelli M, Dini V, Romanelli P. Hydroxyurea-induced leg ulcers treated with a protease-modulating matrix. *Arch Dermatol* 2007; 143(10): 1310-13.





Ce document a été publié en 2011 par ©Wounds International  
Disponible sur le site : [www.woundsinternational.com](http://www.woundsinternational.com)