

**MONOGRAPHIE
ONGUENT SANTYL**

(Collagénase)

Agent de débridement enzymatique topique

Smith & Nephew Inc.
D'APPROBATION
Mississauga, Ontario
L5N 6H8

DATE

7 décembre 2023

N° de contrôle : 278543

NOM DU MÉDICAMENT

ONGUENT SANTYL
(Collagénase)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent de débridement enzymatique topique

FORMULE STRUCTURELLE ET CHIMIE

La collagénase est une grande molécule protéique d'origine biologique dérivée de la fermentation de l'organisme *Clostridium histolyticum*. L'enzyme peut être obtenue sous deux formes, la première étant une protéine dont le poids moléculaire est de 105 000, soit la collagénase A; et la deuxième étant une molécule dont le poids moléculaire est de 57 000, soit la collagénase B. SANTYL contient un mélange de ces deux formes dans une proportion indéterminée. Tant la collagénase A que la collagénase B requièrent la présence de groupes sulfhydryles libres pour pouvoir former un complexe de substrat enzymatique. Du zinc doit être lié à l'enzyme pour rendre la collagénase active. Le pH optimal pour l'activité enzymatique se situe entre 7 et 8. Comme toutes les enzymes comprenant des groupes sulfhydryles au foyer d'activité, la collagénase peut être inactivée par des métaux lourds, comme le mercure, l'argent, le cobalt, le magnésium et le manganèse. Le substrat spécifique pour la collagénase est le collagène. Cependant, on peut trouver des quantités minimales d'activités amidase et estérase dans la préparation enzymatique de la collagénase.

DESCRIPTION

Chaque gramme d'onguent SANTYL contient 250 unités d'enzyme collagénase par gramme de pétrolatum blanc U.S.P. Le dosage de la puissance de la collagénase est basé sur la digestion du collagène non dénaturé (provenant du tendon d'Achille de bovins) à un pH de 7,2 à 37 °C pendant 24 heures. Le nombre de peptides clivés est mesuré par la réaction avec la ninhydrine. On soustrait les peptides libérés par un contrôle de la digestion de la trypsine. Une unité nette de collagénase solubilisera un produit réactif à la ninhydrine équivalant à 4 micromoles de leucine.

ACTION

La collagénase digère le collagène à un pH et à une température physiologiques. Puisque le collagène représente 75 % du poids des tissus secs de la peau, la collagénase est utile pour détruire les débris dans le lit de la plaie des ulcères cutanés ou des brûlures. Un débridement rapide contribue à la formation du tissu de granulation et ultérieurement à l'épithélialisation des tissus lésés.

INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES

L'onguent SANTYL est un onguent stérile indiqué pour le débridement des zones cutanées ulcérées^{3, 4, 5, 6, 7, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 32} ou gravement brûlées^{8, 9, 10, 12, 13, 29}.

CONTRE-INDICATIONS

L'application est contre-indiquée chez les patients ayant présenté une hypersensibilité locale ou généralisée à la collagénase.

MISE EN GARDE

Les patients atteints de conditions débilantes devraient être surveillés étroitement pour éviter la généralisation des infections bactériennes, en raison de la possibilité théorique que les enzymes de débridement augmentent le risque de bactériémie.

PRÉCAUTIONS

Le pH optimal de l'enzyme se situe entre 7 et 8^{14, 15}. Un pH significativement inférieur a un effet défavorable sur l'action de l'enzyme et des précautions appropriées devraient être prises.

L'action de l'enzyme est également affectée défavorablement par les détergents et l'hexachlorophène^{11, 17}, ainsi que par les ions de métaux lourds^{14, 16} comme le mercure et l'argent utilisés dans certains antiseptiques ; et également par le cobalt, le magnésium et le manganèse. Si on estime que ces produits ont été utilisés, il est préférable de nettoyer soigneusement la zone affectée par des lavages répétés avec une solution saline normale avant d'appliquer l'onguent SANTYL. Les bains contenant des ions de métaux ou des solutions acides comme Burow (acétate d'aluminium) devraient être évités à cause de l'ion de métal et du faible pH. Les solutions nettoyantes comme le peroxyde d'hydrogène ou le Dakin (hypochlorite de sodium dilué) n'entravent pas l'action de l'enzyme.

L'application de l'onguent devrait être limitée à la zone affectée pour éviter le risque d'irritation ou de macération de la peau saine ; cependant, l'enzyme n'endommage pas le nouveau tissu de granulation^{30, 31}. À l'occasion, on note un érythème bénin sur le tissu environnant, particulièrement quand l'application de l'onguent enzymatique n'a pas été limitée à la lésion. Cela peut être évité facilement en contrôlant l'application soigneusement ou par l'application sur la peau saine d'un produit protecteur comme la pâte Lassar (oxyde de zinc – 25 %).

Puisque l'enzyme est une protéine, une sensibilité peut se développer lors d'une utilisation prolongée, bien que cela n'ait pas été observé jusqu'à présent.

EFFETS INDÉSIRABLES

Une irritation, une macération ou un érythème ont été notés lorsque la peau saine a été en contact de façon prolongée avec SANTYL, soit par l'application de l'onguent sur les régions où la peau est saine, soit par l'application excessive dans le lit de la plaie provoquant un débordement sur la peau saine environnante lorsque des bandages sont appliqués. L'incidence signalée pour ce type de réaction est de 1,8 %. Aucun effet systémique indésirable n'a été rapporté avec l'utilisation de SANTYL.

TRAITEMENT DU SURDOSAGE

L'onguent SANTYL peut être rendu inerte par l'application de la solution Burow U.S.P. (pH 3,6-4,4) sur la zone de traitement. Si nécessaire, le produit sera appliqué de nouveau avec prudence.

PHARMACOLOGIE

Puisque le collagène représente 75 % du poids des tissus secs de la peau, la capacité de la collagénase de digérer les fibres de collagène insolubles par clivage des liaisons peptidiques à un pH et à une température physiologiques la rend particulièrement efficace dans la destruction des débris. La collagénase contribue ainsi à la formation du tissu de granulation et ultérieurement à l'épithélialisation^{3,4} des ulcères cutanés et des brûlures sévères.

Les brûlures causées par l'eau chaude étant résistantes au débridement enzymatique et leur périphérie étant similaire aux brûlures de contact ou autres lésions, elles représentent une base appropriée pour évaluer l'efficacité de l'action de débridement de la collagénase. Dans une étude de ces brûlures sur des cobayes, la moyenne de débridement de la collagénase a été de 83 % sur les animaux traités, tandis que celui du placebo a été de 8 %. Cela démontre la capacité de la collagénase à débrider un type réfractaire de brûlure et de fournir une base saine pour le processus de guérison¹⁸.

TOXICOLOGIE

1. L'étude de l'enzyme collagénase, dérivée de *Clostridium histolyticum*, a commencé en 1949 avec les travaux de MacLennan, Mandl et Howes¹. Ils avaient choisi les souches H4 et 230-2 parmi 80 souches de *C. histolyticum* à cause de leurs rendements enzymatiques élevés et de leur faible taux de toxicité. MacLennan et autres ont établi que les souches H4 et 230-2 de *C. histolyticum* n'ont pas produit, ou en quantité infime, de neurotoxine (toxine) mortelle. L'absence complète ou presque complète de toxine a été confirmée plus tard par Howes, Mandl et Zaffuto³³. Les effets pharmacologiques de la collagénase ont aussi été décrits dans cette publication.

Il est important de noter que l'enzyme incorporée dans l'onguent SANTYL (collagénase) est tirée d'une sous-culture de la souche H4 décrite dans l'étude de

Howes, Mandl et Zaffuto. Tel qu'il en ressort dans l'étude, l'enzyme présente un faible taux de toxicité.

2. Toxicité systémique aiguë de la poudre de collagénase¹⁹

La toxicité aiguë de quatre lots de poudre de collagénase, administrée par voie intraveineuse à des souris mâles, a été démontrée. Les résultats de ces études sont présentés ci-dessous :

Lot de collagénase	DL50 (mg/kg)	Limites de confiance (mg/kg)	DL1 (mg/kg)	Fonction de la pente
551	320	308 - 333	283	1,07
552	290	266 - 316	239	1,23
553	306	231 - 333	251	1,21
550	532	488 - 539	412	1,21

3. Toxicité de la poudre de collagénase administrée par voie intraveineuse à des lapins

Comme suite aux rapports indiquant que de grandes doses de collagénase administrées quotidiennement par voie intraveineuse ont produit une baisse du nombre de plaquettes sanguines, trois études de toxicité intraveineuse ont été effectuées sur des lapins. Les résultats de ces études sont décrits ci-dessous :

- a) La poudre de collagénase a été administrée cinq fois par semaine pendant trois semaines aux lapins à des doses de 0,25 mg/kg/jour et de 2,5 mg/kg/jour. La poudre a été administrée cinq fois par semaine pendant sept jours à une dose de 7,5 mg/kg/jour.

Les températures rectales, prises une heure avant et après l'administration de la collagénase, ont indiqué que les solutions de collagénase, telles qu'utilisées, étaient pyrogènes.

Les données recueillies ont indiqué que la poudre de collagénase, lorsqu'administrée quotidiennement par voie intraveineuse, 5 jours par semaine, à des doses de 0,25 mg/kg/jour pendant 3 semaines, 2,5 mg/kg/jour pendant 3 semaines et 7,5 mg/kg/jour étaient non toxiques pour les lapins. Aucun symptôme toxique n'a été noté sur les animaux traités et tous sont restés en bonne condition pendant l'étude. Aucune preuve de saignement par les orifices, d'hyperémie de l'œil ou d'hémorragie des tissus et des viscères n'a été démontrée pendant l'examen *post mortem*. Aucune pathologie brute ou histopathologie n'a été notée chez les animaux. Les doses quotidiennes de 2,5 mg/kg et de 7,5 mg/kg ont produit une diminution des plaquettes. Cependant, cet effet a été réversible avec la dose quotidienne de 2,5 mg/kg, tandis que la réversibilité n'a pas été suivie chez les animaux traités avec une dose quotidienne de 7,5 mg/kg. Les changements dans le

nombre de plaquettes sanguines n'ont été associés à aucune manifestation toxique chez les animaux²².

- b) Dans une deuxième étude, les effets produits par l'administration intraveineuse de la poudre de collagénase à une dose de 0,25 mg/kg/jour, 5 fois par semaine pendant 3 semaines ont été étudiés chez les lapins. Les données expérimentales permettent de conclure que la poudre de collagénase était non toxique chez les lapins lorsqu'administrée de cette façon. Aucun symptôme toxique n'a été noté chez les animaux traités. Tous sont restés en bonne condition pendant l'étude. Aucune preuve de saignement par les orifices, d'hyperémie de l'œil ou d'hémorragie des tissus et des viscères n'a été démontrée pendant l'examen *post mortem*. De plus, aucune pathologie brute ou histopathologie n'a été notée chez les animaux.
- c) Dans une troisième étude, la poudre de collagénase, à des concentrations de 0,25 mg/kg/poids corporel, 2,5 mg/kg/poids corporel et 7,5 mg/kg/poids corporel, a été injectée à des lapins faisant partie d'un programme d'injections intraveineuses pendant un total de trois semaines. Les trois dosages ont causé une réaction pyrogène chez les animaux. Après les premier et deuxième jours d'injections, une augmentation de la vascularisation a été notée jusqu'au douzième jour après le début du traitement, après quoi la condition a presque disparu. Aucune pathologie brute n'a été notée au cours de l'expérience, à part la mort non expliquée d'un lapin, huit jours après le début de l'expérience.

On a conclu qu'avec les dosages utilisés, l'enzyme était pyrogène dans quelques cas. Une dose élevée a semblé causer une perte de poids temporaire ou une augmentation de poids très lente pendant l'expérience. Il semblerait que l'injection intraveineuse des plus grandes doses ait abouti à une diminution relative du nombre des plaquettes sanguines et des valeurs des hématocrites, mais que ce changement s'est résorbé de lui-même après une courte période de repos de deux à cinq jours.

Les études de toxicité du produit final

1. Toxicité dermique subaiguë

Le dos de vingt lapins a été rasé de près afin de comparer les régions de peau mesurant environ 7 × 7 pouces. La scarification des régions dénudées a été réalisée chez la moitié des animaux des deux groupes.

Pendant 15 jours ouvrables consécutifs, le produit d'essai (250 unités de collagénase par gramme de pétrolatum) ou de contrôle (pétrolatum) a été appliqué délicatement sur le dos des lapins à une dose quotidienne de 3,5 g par kilogramme de poids corporel.

Un léger érythème passager et habituel, qui a diminué d'intensité avant la fin de l'étude, a été le seul signe de toxicité locale.

Il n'y a eu aucune découverte notable en ce qui concerne des effets toxiques possibles provoqués par le produit selon l'étude basée sur des découvertes de laboratoire.

Aucune preuve de toxicité systémique n'a été notée selon des critères histopathologiques¹⁹.

2. Test de Draize (irritation primaire de la muqueuse de l'œil)

Il a été établi que l'instillation de 100 mg d'onguent SANTYL n'est pas irritante pour les yeux des lapins²¹.

3. Traitement des brûlures infectées chez les lapins

L'influence de la collagénase sur l'incidence des bactériémies associées aux lésions de peau infectées a été étudiée.

Les résultats corroborent la conclusion selon laquelle la collagénase n'affecte pas la probabilité d'infection ou la prédisposition à développer une bactériémie²³.

4. Débridement avec SANTYL* (collagénase)

Des brûlures à l'eau chaude ont été artificiellement produites sur six cobayes. Trois animaux ont été traités avec l'onguent SANTYL 0,3 % et trois avec du pétrolatum blanc, et ce, pendant trois jours. Il y a eu un débridement significatif dans chaque groupe (collagénase : 80 %, pétrolatum blanc : 68 %)²⁴.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

L'onguent SANTYL* devrait être appliqué une fois par jour de la façon suivante :

1. Avant l'application, les lésions doivent être nettoyées délicatement avec une gaze saturée d'une solution saline normale (tamponnée à un pH de 7,0-7,5) ou de peroxyde d'hydrogène pour enlever toute pellicule et toute matière digérée.
2. En cas d'infection, révélée par la présence de cultures positives, de pus, d'inflammation ou d'odeur, il est préférable d'utiliser un agent antibactérien approprié. Neomycin-Bacitracin-Polymyxin B (Neosporin) est compatible avec l'onguent SANTYL. Cet antibiotique (liquide ou en poudre) devrait être appliqué sur la lésion avant l'application de l'onguent SANTYL. Si l'infection ne se résorbe pas, cesser l'utilisation de l'onguent SANTYL jusqu'à la rémission de l'infection.
3. L'onguent SANTYL devrait être appliqué directement dans les plaies profondes à l'aide d'un abaisse-langue en bois ou d'une spatule. Pour les plaies superficielles, appliquer l'onguent SANTYL sur une gaze stérile qui sera déposée sur la plaie. Recouvrir la plaie d'une gaze stérile retenue par une bande transparente ou un bandage de Kling.

4. La scarification des escarres épaisses à l'aide d'une lame n° 11 peut accélérer le débridement. Il est également souhaitable d'enlever le plus de débris libres que possible à l'aide de pinces et de ciseaux.
5. Enlever tout excès d'onguent à chaque changement de pansement.
6. Cesser l'utilisation de l'onguent lorsque le tissu nécrosé est suffisamment débridé et que la granulation est bien entamée.

FORMES POSOLOGIQUES

SANTYL est offert comme onguent stérile dans une base de pétrolatum blanc conditionné dans des tubes de 30 grammes.

BIBLIOGRAPHIE

1. MacLennan, J.D., Mandl, I. et Howes, E.L.: J. Clin. Invest. 32:1317, 1953.
2. Mandl, I.: Advances in Enzymology, Interscience Publ. 23:163, 1961.
3. Boxer, A.M., Gottesman, N., Bernstein, H. et Mandl, I.: Geriatrics 24:75, 1969.
4. German, F.M.: In Collagenase, Gordon & Breach, Publ., 1971.
5. Haimovici, H.: In Collagenase, Gordon & Breach, Publ., 1971.
6. Hoover, N.W. et Ivins, J.C.: AMA Arch. Surg. 79:701, 1959.
7. Mazurek, I.: Med. Welt. 22:150, 1971.
8. Zimmermann, W.E.: Dans: Collagenase, Gordon & Breach, Publ., 1971.
9. Gruenagel, H.H.: Med. Clin. 58:442, 1963.
10. Connell, J.F., Jr., Bowe, J.J., DelGuercio, L. et Rousselott, L.M.: Am. J. Surg. 93:694, 1957.
11. Howes, E.L., Mandl, I., Zaffuto, S. et Ackermann, W.: Sur. Gyn. Obst., 109:177, 1959.
12. Rehn, J.: Med. Clin. 58:799, 1963.
13. Krauss, H., Koslowski, L. et Zimmermann, W.E.: Langenbecks Arch. Klin. Chir. 303:23, 1963.
14. Mandl, I., Zipper, H. et Ferguson, L.T.: Arch. Bio. Chem. Biophys., 74:465, 1958.
15. Tytell, A.A. et Hewson, K.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 74:555, 1950.
16. Mandl, I., MacLennan, J. et Howes, E.L.: J. Clin. Invest., 32:1323, 1953.
17. Howes, E.L.: 20th Congr. Soc. Int. of Chir. Rome, 1963.
18. Linder, J.M., M.D., FACS.: Debridement of experimental burns in guinea pigs with collagenase/ABC; 1964. Voir : Volume II, Exhibit V.
19. Johnson & Johnson: Acute systemic toxicity studies in the mouse and subacute dermal toxicity studies in the rabbit, 1962. Voir : Volume II, Exhibit II.
20. NIH Data: Report on collagenase experiment in rabbits. Voir : Volume II, Exhibit I.
21. Rakieten, N., M.L.: Draize Eye Test, primary irritation to eye mucosa made on collagenase/ABC Ointment Lot No. 072-90C-03. Voir : Volume II., Exhibit III.
22. Rakieten, N., M.L.: Toxicity studies on collagenase powder Lot No. 67-08C-04 Potency 60,000 C Units per gram, following daily intravenous administration to rabbits, 1968. Voir : Volume II, Exhibit I.
23. Rakieten, N., M.L.: Treatment with collagenase of infected scalds in rabbits. Voir : Volume II, Exhibit IV.
24. Bothwell, J.W.: Debridement with collagenase ointment, Letter to Dr. G. Hildick-Smith, March 2, 1962. Voir : Volume II, Exhibit VI.

25. Bardfeld, L.A.: Treatment of dermal ulcers of the lower extremity with collagenase, dans Mandl, I.: Collagenase, New York, Gordon & Breach, 1972, pp. 191-195.
26. Barrett, D., Klibanski, A.: Collagenase debridement. Amer. J. Nurs. 73:849-851, May 1973.
27. Lee, L.K., Ambrus, J.L.: Collagenase therapy for decubitus ulcers. Geriatrics 30:91-98, May 1975.
28. Locke, R., Heifitz, N.: Collagenase as an aid in healing. J. Amer. Podiatry Assoc. 65:242-247, March 1975.
29. Mahler, D.L.: The use of collagenase ointment for various clinical purposes. En cours.
30. Rao, D.B., et autres: Collagenase in the treatment of dermal and decubitus ulcers. J. Amer. Geriat. Soc. 23:22-30, January 1975.
31. Varma, A.O., et autres: Debridement of dermal ulcers with collagenase. Surg. Gynecol. Obstet. 136:281-282, February 1973.
32. Vetra, H. et Whittaker, D.: Hydrotherapy and topical collagenase for decubitus ulcers. Geriatrics 30:53-58, August 1975.
33. Howes, E.L., Mandl, I. et Zaffuto, S.: J. Bact. 79:191, (1960).