HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

29 mai 2012

CONCLUSIONS	
Nom :	**ANTISCAR,** gel hypertonique pour plaies chroniques
Modèles et références:	Antiscar gel, tube de 50 ml
Demandeur et fabricant :	**Laboratoires Vitrobio (France)**
Indications revendiquées	Traitement des plaies cutanées chroniques de type escarre et ulcères d'origine diabétique.
Données disponibles :	La demande est argumentée à l'aide d'une étude clinique comparative versus placebo, non publiée. Elle a porté sur 101 patients atteints d'au moins une plaie chronique des membres inférieurs, incluant majoritairement des plaies du pied diabétique. Le comparateur était une solution non filmogène et sans effet osmotique contenant du miel. ANTISCAR gel et le placebo étaient utilisés sous un pansement secondaire, avec un renouvellement bi-quotidien des pansements. La durée de suivi était de 6 semaines. Du fait de nombreux biais et insuffisances méthodologiques, tels que l'absence de précautions suffisantes pour s'assurer de la comparabilité des groupes, ainsi que de toute mesure d'insu ou de mesure planimétrique indépendante, cette étude revendiquant la supériorité d'ANTISCAR gel n'est pas interprétable.
Service Attendu (SA) :	**Insuffisant** pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale. L'intérêt n'est pas établi par rapport aux alternatives disponibles.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription par nom de marque sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références
Antiscar gel.
Code EAN 13 : 3760076740596

■ **Conditionnement**
Boîte contenant un tube de 50 ml avec canule.

■ **Applications**
La demande concerne les indications suivantes :
- Traitement des plaies cutanées chroniques de type escarre et ulcères d'origine diabétique.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ **Marquage CE**
Dispositif médical de classe II-a, notification par G-Med (0459).

■ **Description**
Composition du gel :

Actifs	**%**	% Total
Glycérol	68,66	97,66 %
Miel	29,00	
Excipients		
Eau	1,76	99,42%
Extrait sec d'airelles	0,18*	
Extrait sec de feuilles de thé vert	0,30*	0,58 %
Gomme xanthane	0,10	

***** *Quantité d'extraits secs présente dans les solutions hydroglycérinées (0,36 % correspond à 3 % d'extrait de plante)*

■ **Fonctions assurées**
Recouvrement de plaies chroniques avec gélification (filmogène de persistance estimée à 6-8 heures). Obtention d'une pression osmotique au niveau de la plaie (glycérol). Action antibactérienne revendiquée du miel.

■ **Acte ou prestation associée**

Actes infirmiers (nomenclature NGAP) :

TITRE XII. - ACTES PORTANT SUR LE MEMBRE INFÉRIEUR CHAPITRE I. - CUISSE JAMBE
Pansements des ulcères de jambes (détersion, épluchage et régularisation de la lésion) avec maximum de deux pansements par semaine
TITRE XVI. - SOINS INFIRMIERS CHAPITRE I. - SOINS DE PRATIQUE COURANTE
Article 2. - Pansements courants … Autre pansement
Article 3. - Pansements lourds et complexes, nécessitant des conditions d'asepsie rigoureuse Pansements de brûlure étendue ou de plaie chimique ou thermique étendue, sur une plaie supérieure à 5% de la surface corporelle. Pansement d'ulcère étendu ou de greffe cutanée, sur une surface supérieure à 60 cm² Pansement d'amputation nécessitant détersion, épluchage et régularisation Pansement de fistule digestive Pansement pour perte de substance traumatique ou néoplasique, avec lésions profondes, sous aponévrotiques, musculaires, tendineuses ou osseuses Pansement chirurgical nécessitant un méchage ou une irrigation Pansement d'escarre profonde et étendue atteignant les muscles et les tendons Pansement chirurgical avec matériel d'ostéosynthèse extériorisé

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

La demande est argumentée à l'aide d'une étude clinique comparative versus placebo, non publiée (voir annexe). Cette étude désignée RAJ 18-08 a porté sur 101 patients atteints d'au moins une plaie chronique des membres inférieurs, incluant majoritairement des plaies du pied diabétique. Le comparateur (considéré comme placebo) était une solution non filmogène et sans effet osmotique (contenant 10% de miel dilué et 90% de sérum physiologique). ANTISCAR gel et le placebo étaient utilisés sous un pansement secondaire, avec un renouvellement bi-quotidien des pansements. Les critères suivis comprenaient la surface de la plaie, la tolérance, la douleur évaluée par le patient (échelle de 1 à 4) et l'aspect humide ou sec de la plaie. La durée de suivi était de 6 semaines.

Du fait de nombreux biais et insuffisances méthodologiques cette étude revendiquant la supériorité d'ANTISCAR gel n'est pas interprétable.

Diverses données in vitro et chez l'animal utilisant des formules modifiées ont également été fournies. Elles ne sont pas retenues par la commission.

Au total, les données disponibles ne permettent pas d'établir l'effet thérapeutique.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement des plaies dépend de l'état de la plaie et de leur étiologie (compression pour les ulcères veineux, support diminuant la pression et/ou décharge dans les escarres, décharge dans la plaie du pied chez un diabétique, etc…).

L'objectif des soins locaux est de protéger la plaie et de contrôler son microenvironnement. Cet objectif est illustré par les caractéristiques du « *pansement idéal* » [1] :

élimine l'excès d'exsudat et les toxines
maintient une humidité élevée à la surface de la plaie
permet les échanges gazeux
procure une isolation thermique
protège contre la surinfection
ne contient ni particules, ni éléments toxiques
ne cause aucun traumatisme lors de son retrait

Dans le cadre de la révision des descriptions génériques des pansements[2], la HAS n'a pu établir aucune recommandation concernant les pansements osmotiques et les pansements au miel.

Dans son avis du 7 mars 2007, la commission a proposé l'utilisation des différents types de pansements. Cet avis a été suivi par l'arrêté du 16 juillet 2010, complétant comme suit la liste des pansements prises en charge sur la LPPR, par indication [3]:

Indications		**Pansements**
Phase de cicatrisation	**Type de plaie**	**Pansements recommandés**
Traitement non séquentiel	Chronique	Hydrocolloïdes
	Aiguë	Hydrocellulaires Fibres de carboxyméthylcellulose (CMC)
Détersion (traitement séquentiel)	Chronique	Alginates, Hydrogels
	Aiguë	*Pas de recommandation spécifique à ce jour*
Bourgeonnement (traitement séquentiel)	Chronique	Interfaces, Hydrocellulaires, Vaselinés
	Aiguë	Vaselinés
Epidermisation (traitement séquentiel)	Chronique	Interfaces, Hydrocolloïdes
	Aiguë	Interfaces
Cas particuliers	**Etiologie**	
Peau fragile	Maladies bulleuses	Interfaces
Prévention de l'infection	Quelle que soit l'étiologie	*Pas de recommandation spécifique à ce jour*
Plaie infectée	Quelle que soit l'étiologie	*Pas de recommandation spécifique à ce jour*
Plaie hémorragique	Toutes, et toujours la prise de greffe	Alginates
Epistaxis et autres saignements cutanés et muqueux	Trouble de l'hémostase	Coalgan®
Plaie malodorante	Cancers (ORL, peau et sein principalement)	Au charbon activé

La place dans la stratégie thérapeutique du dispositif ANTISCAR gel n'est pas établie par des preuves cliniques suffisantes.

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

Le caractère de gravité des plaies est lié à leurs caractéristiques (surface, profondeur, durée d'évolution), aux risques d'évolution défavorable (risque infectieux, risque cicatriciel) et aux pathologies ou facteurs associés (diabète, ischémie, immobilisation…).
Les plaies non compliquées ne mettent pas en jeu le pronostic vital mais altèrent, notamment lorsqu'elles sont chroniques, la qualité de vie.
Les complications infectieuses des plaies sont susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital.
Dans la majorité des cas les plaies ne mettent pas en jeu le pronostic vital. Les plaies infectées peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

[1] Turner TD. Hospital usage of absorbent dressings. Pharma J, 1979, 222, 421-426.
[2] Haute Autorité de Santé. Evaluation des pansements primaires et secondaires : révision des descriptions génériques de la liste des produits et prestations remboursables. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007. www.has-sante.fr
[3] Fiche de bon usage des technologies médicales. Les pansements, indications et utilisations recommandées. www.has-sante.fr

La chronicité des plaies et l'aspect des cicatrices peuvent entraîner une dégradation plus ou moins marquée de la qualité de vie.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Escarres

Les études portant sur l'épidémiologie des escarres en France sont hétérogènes. Les populations étudiées sont issues de services différents et sont disparates. La taille des échantillons varie de l'échelle d'une unité de soins à celle de groupes d'hôpitaux. Les informations sont recueillies soit par observation directe, soit par examen rétrospectif des dossiers de malades, soit par envoi de questionnaires aux équipes de soins. Ces différences ne permettent pas de comparer les études. A titre informatif :

- la prévalence de l'escarre à domicile, chez les patients de plus de 65 ans en France, a été estimée par la CEPP [4]; elle serait comprise entre 70 000 et 112 000 patients ; des données récentes suggèrent une augmentation de l'escarre à domicile, liée au développement de l'hospitalisation à domicile [5] ;
- à l'hôpital, plusieurs études épidémiologiques françaises indiquent une prévalence des escarres, tous services confondus, comprise entre 5 et 9 % [6 7 8 9 10]. Par type de service, une forte variabilité du taux de prévalence est mise en évidence. Les études françaises rapportent un taux de prévalence plus élevé dans les services de suite et de réadaptation[11]. Une revue de la littérature internationale, limitée aux données des unités de soins intensifs, rapporte des résultats disparates avec des prévalences comprises entre 4 et 49% en Europe[12]. Deux études françaises montrent que l'incidence globale est d'environ 4% [9 11].
- une estimation de la prévalence des escarres, pour l'ensemble de la population française, a été réalisée lors de la conférence de consensus « Prévention et traitement des escarres de l'adulte et du sujet âgé », tenue en 2001[13]. Fondé sur des extrapolations, ce travail estime à 300 000 la prévalence des escarres en France[14].

Ulcères

Les données françaises sont peu nombreuses. Une enquête de prévalence des plaies chroniques dans 14 établissements gériatriques estime la prévalence globale des plaies chroniques à 8,3%, et celle des ulcères de jambe à 1,6% [6].

L'évaluation de la prévalence et de l'incidence des ulcères de jambe dans la population générale repose principalement sur des données internationales. Les résultats issus des études épidémiologiques internationales sont peu comparables compte tenu de l'hétérogénéité des schémas expérimentaux utilisés (études réalisées en population ou dans des sous-groupes spécifiques, classes d'âge non superposables, inclusion ou exclusion des ulcères de pied, existence ou inexistence d'une validation clinique des cas et d'une définition claire de l'ulcération, sélection ou non des ulcères selon l'étiologie). Une analyse sur l'épidémiologie des ulcères de jambe a été réalisée à partir de 13 études publiées entre 1983 et 1997[15]. Dans cette analyse, la prévalence dans la population générale serait comprise entre 0,10 et 0,80%, ce qui, extrapolé à la population française, représenterait de 63 000 à 502 000 personnes. Des données préliminaires

---

[4] Haute Autorité de Santé, Commission d'Evaluation des Produits et Prestations. Avis de la Commission 30 juin 2004. Supports d'aide à la prévention et d'aide au traitement de l'escarre et aides techniques à la posture. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2004.

[5] Allaert FA, et al Evolution de la prévalence des escarres chez les patients suivis à domicile entre 2003 et 2006. Soins Gérontol 2009;(76):12-4.

[6] Caron-Mazet J et al. Enquête de prévalence et des pratiques de prise en charge des plaies chroniques dans 14 établissements gériatriques du Haut-Rhin. Ann Dermatol Venereol 2007;134(8):645-51.

[7] Barbut F et al. Escarres dans un hôpital universitaire de court séjour. Prévalence, facteurs de risque et modalités de prise en charge. Presse Méd 2006;35(5-C1):769-78.

[8] Corbin A et al. Prévalence de l'escarre parmi 1560 patients hospitalisés: enquête sur une semaine donnée dans un centre hospitalier universitaire. Hygiènes 2006;14(3):169-80.

[9] Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Direction centrale des soins. Enquête de prévalence de l'escarre acquise dans les unités de soins à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Paris: APHP; 2007.

[10] Barrois B, *et al.* A national prevalence study of pressure ulcers in French hospital inpatients. J Wound Care 2008;17(9):373-9.

[11] Daideri G, *et al.* L'escarre à l'hôpital en 2003 : enquête de prévalence un jour donné. Rev Epidemiol Sante Publique 2006;54:517-27.

[12] Shahin ES et al. Pressure ulcer prevalence in intensive care patients: a cross-sectional study. J Eval Clin Pract 2008;14(4):563-8.

[13] Société française et francophone des plaies et cicatrisations, AP-HP, ANAES. Prévention et traitement des escarres de l'adulte et du sujet âgé. Conférence de consensus. Paris: ANAES; 2001.

[14] Estimation du nombre de plaies

[15] Bégaud B. Epidémiologie des ulcères de jambe. Ann Dermatol Venereol 2002;129(10-C2):1225-6.

d'une étude française de prévalence en ville montrent que les ulcères des membres inférieurs constituent le type de plaie le plus fréquemment vu par les infirmiers libéraux, soit environ 26% de l'ensemble des plaies prises en charge, et plus de la moitié des plaies chroniques [16].

Plaies du diabétique

La prévalence du diabète traité en France est estimée à 3,8 % de la population générale [17], soit de l'ordre de 2,3 millions de personnes. Deux études européennes ont estimé la prévalence des plaies non cicatrisées du pied diabétique. La première, prospective et réalisée au Royaume-Uni, a été réalisée auprès d'une cohorte de 9 710 patients diabétiques. À l'inclusion, la prévalence des plaies non cicatrisées du pied était de 1,7 % [18]. La seconde, réalisée aux Pays-Bas auprès de 609 patients diabétiques, a constaté une prévalence de 1,8 % [19]. Par extrapolation de ces chiffres à la population des patients diabétiques en France, il y aurait environ 35 000 patients atteints d'une plaie non cicatrisée du pied.

Plusieurs études internationales ont rapporté des chiffres d'incidence annuelle des plaies du pied chez les patients diabétiques. L'étude réalisée au Royaume-Uni déjà mentionnée indique une incidence annuelle moyenne de 2,2 %. Les résultats d'une étude réalisée aux Pays-Bas, auprès de 511 patients diabétiques suivis dans le cadre du Nijmegen Monitoring Project entre 1993 et 1998, montrent une incidence annuelle des nouveaux ulcères comprise entre 1,2 et 3 % selon l'année de référence, avec une incidence moyenne calculée sur la période de 2,1 % par an[20]. Ces résultats sont cohérents avec une revue de la littérature[21] étudiant le fardeau global de la pathologie. Ils le sont également avec ceux d'une étude de cohorte rétrospective, réalisée auprès de 8 905 patients diabétiques américains, dont les nouveaux cas d'ulcères de pied ont été enregistrés entre 1993 et 1995[22]. Cette étude rapporte une incidence moyenne annuelle de 1,9 %. Ainsi, l'incidence des nouveaux ulcères du pied, extrapolée à la population diabétique correspondante en France, serait comprise entre 1 et 3 %[23], ce qui représente 20 000 à 60 000 patients par an. Plus généralement on estime que 15 à 25 % des diabétiques présenteront un ulcère du pied diabétique au cours de leur vie, et que les amputations des membres inférieurs concernent environ 1 % de la population diabétique en France[24].

A titre d'information, une étude sur 1 229 patients diabétiques consécutifs ayant une plaie du pied, admis dans 14 centres hospitaliers européens [25] a évalué la gravité des plaies. Dans cette étude 24 % des patients admis n'avaient ni artériopathie périphérique ni infection de la plaie ; 18 % avaient une artériopathie périphérique et une plaie non infectée ; 27 % avaient une plaie infectée sans artériopathie ; enfin 31 % avaient une plaie infectée dans un contexte d'artériopathie périphérique.

2.3 Impact

Compte tenu de leur fréquence et/ou de leur caractère de gravité, la prise en charge des plaies aiguës et des plaies chroniques présente un intérêt pour la santé publique. ANTISCAR gel s'adresse à un besoin déjà couvert.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service attendu du dispositif ANTISCAR gel est insuffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1.

---

[16] B. Vallois, Premiers résultats de l'enquête VULNUS - Une photographie des plaies en France. Le Quotidien du Médecin N°8581 du 3 juin 2009.

[17] Kusnik-Joinville O et al.. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2005 ? Prat Organ Soins 2007;38(1):1-12.

[18] Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, *et al.* The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. Diabet Med 2002;19(5):377-84.

[19] de Sonnaville JJ et al. The prevalence and determinants of foot ulceration in type II diabetic patients in a primary health care setting. Diabetes Res Clin Pract 1997;35(2-3):149-56.

[20] Muller IS et al. Foot ulceration and lower limb amputation in type 2 diabetic patients in dutch primary health care. Diabetes Care 2002;25(3):570-4.

[21] Boulton AJ et al. The global burden of diabetic foot disease. Lancet 2005;366(9498):1719-24.

[22] Ramsey SD et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. Diabetes Care 1999;22(3):382-7.

[23] Direction Générale de la Santé, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Groupe Technique National de Définition des Objectifs de santé publique. Rapport du GTNDO. Analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants, et les stratégies de santé publique. Définition d'objectifs. Paris: DGS; 2003.

[24] Richard JL, Schuldiner S. Epidémiologie du pied diabétique. Rev Med Interne 2008;29(Suppl 2):S222-S230.

[25] Prompers Let al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. Diabetologia 2007;50(1):18-25.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Etude Vitrobio RAJ 18-08 (non publiée)
Type de l'étude	Contrôlée randomisée réalisée en ouvert
Date et durée	2008 / 5 mois
Objectif de l'étude	Non précisé.
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients âgés de 20 à 80 ans et ayant au moins une plaie des membres inférieurs persistant plus de 2 mois avant l'inclusion.
Cadre et lieu	Monocentrique, Inde
Produits étudiés	Antiscar versus placebo non filmogène et sans effet osmotique (10% de miel dilué dans 90% de sérum physiologique). Après application des traitements, les plaies étaient recouvertes d'une gaze stérile et d'un pansement secondaire absorbant. Une vérification bi-quotidienne avec au besoin renouvellement des pansements était réalisée.
Critère principal	Non précisé
Critères suivis	Tolérance, douleur évaluée par le patient (échelle 1 à 4), aspect humide ou sec de la plaie, surface de la plaie.
Taille échantillon	Non calculé a priori ; 101 patients randomisés entre un groupe traitement (n=56 patients) et un groupe placebo (n=45).
Méthode de randomisation	Non précisée
Analyse des résultats	Pas de remplacement des données manquantes
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	52 patients (69 plaies) du groupe traité et 41 patients (49 plaies) du groupe placebo (4 sorties prématurées et/ou perdus de vue dans chaque groupe)
Durée du suivi	6 semaines
Critères suivis	

	Antiscar (69 plaies)	Placebo (49 plaies)
surface moy J0	52,03 ± 36,66 cm²	56,70 ± 38,29 cm²
surface moy J21	16,7 ± 20,5 cm²	46,84 ± 38,07 cm²
surface moy J42	2,13 ± 3,86 cm²	36,08 ± 30,97 cm²
cicat. complète 4 sem	19/69	2/49
cicat. complète 6 sem	41/69	7/49

L'ensemble des résultats de planimétrie sont annoncés significativement différents entre les deux groupes ($p<0,005$) après J=14.
Les autres critères suivis n'apportent pas de résultat significatif.

Remarques méthodologie	Etude réalisée en ouvert, sans procédure d'évaluation en aveugle de la planimétrie Méthode de randomisation et critère principal non précisés Description incomplète des caractéristiques des patients, sans analyse statistique de la comparabilité des groupes (petites plaies sur-représentées dans le groupe traité ?) Pas d'analyse en intention de traiter, tests statistiques multiples Protocole de soins peu réaliste en pratique (jusqu'à 2 réalisations de pansements par jour) Placébo ayant des propriétés physico-chimique différentes et facilement identifiable