



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

22 décembre 2009

CONCLUSIONS	
Nom :	PEDIMED DM , crème
Modèles et références :	Tube de 100 ml
Fabricant :	PIERRE FABRE MEDICAL DEVICES (France)
Demandeur :	PIERRE FABRE MEDICAMENT (France)
Indication :	Prévention et traitement des signes et symptômes de la sécheresse cutanée (xérose) dans le cadre de soins podologiques, notamment dans la prise en charge du pied du diabétique.
Données disponibles :	Une étude non publiée monocentrique contrôlée randomisée (chaque patient étant son propre témoin) en double aveugle, réalisée sur 54 patients diabétiques pendant une durée de 28 jours, est fournie dans le dossier. L'objectif est d'évaluer l'efficacité de PEDIMED DM par rapport à un placebo, dans le traitement de la xérose des pieds des patients diabétiques.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant Les données cliniques ne permettent pas d'établir l'intérêt de PEDIMED DM dans la prise en charge du pied du patient diabétique, compte tenu du critère de jugement choisi et des critères de sélection des patients dans l'étude fournie.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

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

■ Conditionnement

Tube de 100 ml

■ Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

Prévention et traitement des signes et symptômes de la sécheresse cutanée (xérose) dans le cadre de soins podologiques, notamment dans la prise en charge du pied du diabétique.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription sur la LPPR.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe I, déclaration CE de conformité par le fabricant.

■ Description et fonctions assurées

Crème de protection cutanée

Nom des composants	Fonctions
Vaseline	Agent filmogène et émollit
Siloxane (cyclopenta) mel 1501	Agent filmogène et émollit
Urée	Agent hydratant, humectant et doué de propriété hygroscopique
Lactamide MEA 97%	Agent hydratant et humectant
Glycérine	Agent hydratant et humectant
Piroctone Olamine	Conservateur
Nicotinate tocophéryl	Anti-oxydant
Stéarate de glycérol	Agent de consistance
Acide stéarique	Agent émulsifiant et de consistance
Macrogol 600	Agent de consistance
Siloxane (cyclopenta) décaméthyl	Agent d'étalement
Triethanolamine	Agent tampon
Extrait alcoolique de ruscus 2%	Agent rafraîchissant
Parfum 17692-15 (allergène du parfum : Benzyl benzoate, citral, hexyl cinnamal, limonene, linalool)	Agent odorant
Eau purifiée	Véhicule

■ Acte ou prestation associée

La pose du dispositif médical ne justifie pas la réalisation préalable systématique d'un acte diagnostique ou thérapeutique. Cependant, des actes de prévention des lésions des pieds à risque

de grade 2¹ ou 3¹ chez le patient diabétique sont inscrits à la Nomenclature générale des actes professionnels (NGAP) [article 4 (Actes de prévention de pédicurie-podologie) du chapitre II (Pied) du titre XII (Actes portant sur le membre inférieur) de la deuxième partie (Nomenclature des actes médicaux n'utilisant pas les radiations ionisantes)]. Ils sont pris en charge par l'assurance maladie.

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

Un rapport d'étude non publié est fourni dans le dossier.

Il s'agit d'une étude monocentrique contrôlée randomisée (randomisation par pied, chaque patient est traité par les deux produits) en double aveugle, réalisée sur 54 patients. L'objectif est d'évaluer l'efficacité de PEDIMED par rapport à un placebo (véhicule), dans le traitement de la xérose au niveau des pieds des patients diabétiques. Le critère de jugement principal est la sécheresse cutanée, évaluée à l'aide du score XAS « *xerosis assessment scale* », coté de 0 (pas de xérose) à 8 (fissure profonde). PEDIMED était appliqué 2 fois par jour pendant 28 jours sur le pied droit ou gauche selon la randomisation, le véhicule sur l'autre pied. La composition qualitative de PEDIMED et du véhicule est détaillée en annexe 2.

Les résultats concernant le critère de jugement principal ont montré une diminution du score XAS significativement plus importante ($p < 0,0001$) sur les pieds traités par PEDIMED (diminution moyenne de -2,6 (1,4) et médiane de -3 [-3 ; -2]) par rapport aux pieds traités par le placebo (diminution moyenne de -1,5 (1,4) et médiane de -2 [-2 ; -1]) après 28 jours de traitement.

Les résultats concernant les critères secondaires ont indiqué à J28 une évolution favorable significative en faveur de PEDIMED sur les critères suivants : score cutané global ($p < 0,0001$), nombre de fissures ($p = 0,039$), index d'hydratation cutanée ($p < 0,0001$), épaisseur ($p = 0,013$) et hétérogénéité des squames ($p = 0,026$). Aucune différence significative n'a été montrée sur le nombre de pieds ayant une xérose et une hyperkératose, la surface et la densité optique de la desquamation à J28. L'efficacité, jugée par les patients à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) était significative entre les groupes à J28 ($p = 0,015$) et non significative à J14. La satisfaction n'était pas significativement différente entre les groupes à J14 et J28.

Les résultats de cette étude sont fournis en annexe 1.

Les principales limites de cette étude sont :

- les critères de sélection des patients : la population de patients sélectionnés n'est pas représentative de l'ensemble des patients diabétiques (notamment exclusion des patients ayant des co-morbidités sévères associées) ;
- le critère de jugement : il s'agit d'un critère intermédiaire ne permettant pas de démontrer l'intérêt du produit sur les conséquences pathologiques de la xérose (ulcération, infection, amputation, etc.). La faible variation des résultats est également soulignée.

En conclusion, ces éléments limitent l'interprétation des résultats de cette étude.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Les alternatives concernent les topiques émollients utilisés dans la xérose, et notamment la xérose du pied du patient diabétique.

¹ Gradation du groupe international de travail sur le pied diabétique (International Working Group of the diabetic foot) :
Grade 2 : Neuropathie sensitive (définie par l'anomalie du test au monofilament de 10 g ou un seuil de perception vibratoire > 25 V), associée à une artériopathie des membres inférieurs (définie par l'absence des pouls du pied ou un IPS < 0,90) et/ou à une déformation du pied (hallux valgus, orteils en griffe ou en marteau, proéminence de la tête des métatarsiens) ;
Grade 3 : antécédents d'ulcération du pied (grade 3 a) et/ou amputation des membres inférieurs (grade 3b).

Au vu des données fournies, l'intérêt thérapeutique de PEDIMED DM dans la prévention et le traitement des signes et symptômes de la sécheresse cutanée du pied du patient diabétique, en vue d'une diminution des complications associées, n'est pas établi.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

La xérose ou sécheresse cutanée ne correspond pas systématiquement à une situation pathologique. Chez les patients diabétiques, elle peut être à l'origine de complications au niveau du pied (hyperkératose avec apparition de fissures ou de crevasses, responsable d'une brèche cutanée).

Chez les patients diabétiques, la gravité des lésions des pieds est soulignée par la fréquence des amputations des membres inférieurs (85 % des amputations sont précédées d'une ulcération du pied ; 1 patient sur 5 présentant un ulcère du pied devra être amputé).²

Les lésions des pieds chez le diabétique sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation de la qualité de vie.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

La xérose du pied, associée ou non à des fissures ou des crevasses, est retrouvée chez 82% des patients diabétiques³.

La prévalence des lésions des pieds chez le patient diabétique est estimée entre 1,5 et 4,5 % chez les patients diabétiques si l'on ne tient compte que des plaies non cicatrisées ; si l'on considère également les patients ayant eu un antécédent de plaie du pied, cette prévalence atteint 12 à 15%². En France, l'étude ENTRED (Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques) fait état d'une prévalence d'ulcères du pied, cicatrisés ou non, de 6 % selon les données issues des patients, et de 1,5 % selon les déclarations des médecins. L'incidence annuelle des ulcérations du pied chez le diabétique est estimée entre 0,5 et 3 %. Globalement, 15% des diabétiques présenteront une ulcération du pied au cours de leur vie.²

2.3 Impact

Il existe de nombreux émoullients et crèmes hydratantes qui peuvent être utilisés dans la sécheresse cutanée.

En conclusion, compte tenu des données fournies ne permettant pas de démontrer l'intérêt thérapeutique de PEDIMED DM, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de PEDIMED DM est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

² HAS. Séances de prévention des lésions des pieds chez le patient diabétique, par le pédicure-podologue. Rapport d'évaluation. Service évaluation des actes professionnels. Juillet 2007.

³ Litzelman DK, Marriott DJ, Vinicor F. Independent physiological predictors of foot lesions in subjects with NIDDM. Diabetes Care. 1997;20(8):1273-1278.

ANNEXE 1 : DONNEES CLINIQUES

Référence/ Nom de l'étude	Rapport d'étude non publié: Evaluation of the benefit of PEDIMED in the treatment of xerosis located on the foot in diabetic patients
Type de l'étude	Etude monocentrique randomisée contrôlée en double aveugle
Date et durée de l'étude	01/2008-10/2008
Objectif de l'étude	Évaluer l'efficacité de PEDIMED par rapport à un placebo (véhicule), dans le traitement de la xérose au niveau des pieds des patients diabétiques
Dispositifs utilisés	PEDIMED sur un pied, un placebo sur l'autre pied
METHODE	
Critères d'inclusion	Age de 18 à 75 ans Diabète de type 1 ou 2 Sécheresse cutanée au niveau des pieds (score XAS ⁴ entre 3 et 7 avec un écart maximum d'un point entre les 2 pieds) Aucune application de topiques émoullissants ou agents kératolytiques depuis au moins 2 semaines
Critères de non inclusion	Lésion ulcérée ou infectée au niveau des pieds Score XAS < 3 ou > 7 Insuffisance artérielle périphérique Troubles liés à une amputation Pathologie hyperkératosique non liée au diabète (telle que dermatite atopique, ichtyose et psoriasis) Hyperkératose nécessitant des soins de pédicurie Hémodialyse Allergies connues à l'un des constituants du produit Maladie hépatique, cardiovasculaire, neurologique (en dehors des neuropathies diabétiques), maladies du rein, désordres métaboliques, cancer.
Cadre et lieu de l'étude	Centre de recherche sur la peau, Hôtel Dieu, Toulouse, France
Critère de jugement principal	Mesure du score XAS (évaluant la desquamation et la fissure cutanée) après 28 jours de traitement
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Score XAS à J14 - Score cutané global à J14 et J28 (XAS coté 0-8, rugosité cutanée cotée 0-2, hyperkératose cotée de 0-2) - Nombre de pieds ayant une xérose, fissure et/ou hyperkératose à J14 et J28 - Hydratation cutanée mesurée par cornéométrie à J14 et J28 - Desquamation (test D-Squames ⁵) à J14 et J28 - Satisfaction : auto-évaluation, à l'aide de l'échelle EVA côté de 0 (non satisfait ou efficace) à 10 (satisfait ou efficace) - Tolérance
Taille de l'échantillon	Calculé a priori : 60 inclusions Inclus : 55 patients, 54 patients évaluable
Durée de suivi	28 jours
Méthode de randomisation	Produits attribués au pied droit/gauche de chaque patient par tirage au sort
Méthode d'analyse des résultats	Variables quantitatives : test de Wilcoxon (si distribution des données symétrique) et test du signe le cas échéant Variables qualitatives : test de Mac Nemar Analyse en ITT

⁴ XAS : xerosis assessment scale : cotation de 0 (pas de xérose) à 8 (fissure profonde)

⁵ Test D-Squames : analyse par traitement informatisé d'images concernant la surface des squames, l'épaisseur, la densité optique moyenne et l'hétérogénéité du prélèvement.

RESULTATS					
Nombre de sujets analysés	54 patients évalués				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Age moyen : 57 ± 12,7 ans [25-77] 42,6% de diabétiques de type 1 Pas de différence entre les groupes à l'inclusion				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	- Evolution du score XAS				
	Score XAS		PEDIMED (n=54)	PLACEBO (n=54)	p
	J0	Moyenne (ET)	4,2 (1,3)	4,3 (1,3)	NS
		Médiane	4 [3 ;5]	4 [3 ;5]	
		Min ;Max	(3 ;7)	(3 ;7)	
	J28	Moyenne (ET)	1,7 (1,7)	2,8 (2,0)	<0,0001
		Médiane	1 [0 ;3]	2 [1 ;4]	
		Min ;Max	(0 ;7)	(0 ;7)	
	Evolution entre J0 et J28	Moyenne (ET)	-2,6 (1,4)	-1,5 (1,4)	
		Médiane	-3 [-3 ; -2]	-2 [-2 ; -1]	
		Min ;Max	(-6 ;0)	(-6 ;3)	
	Pas de différence en fonction du côté de l'application (droit/gauche) des produits.				
	Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	- Score XAS à J14			
		Score XAS		PEDIMED (n=54)	PLACEBO (n=54)
Evolution entre J0 et J14		Moyenne (ET)	-1,6 (1,2)	-0,9 (0,9)	<0,0001
		Médiane	-2 [-2 ;0]	-1 [-2 ;0]	
		Min ;Max	(-5 ;0)	(-3 ;1)	
Pas de différence en fonction du côté de l'application (droit/gauche) des produits.					
- Score cutané global à J14 et J28 (XAS coté 0-12, rugosité cutanée coté 0-2, hyperkératose coté 0-2)					
Score cutané global		PEDIMED (n=54)	PLACEBO (n=54)	p	
J0		Moyenne (ET)	6 (1,9)	6 (1,8)	NS
		Médiane	5 [5 ;7]	5,5 [5;7]	
		Min ;Max	(3 ;10)	(3 ;10)	
Evolution entre J0 et J14		Moyenne (ET)	-2,3 (1,6)	-1,4 (1,2)	<0,0001
		Médiane	-2 [-3 ; -1]	-1 [-2 ; -1]	
		Min ;Max	(-6 ;0)	(-4 ;1)	
Evolution entre J0 et J28	Moyenne (ET)	-3,8 (1,8)	-2,2 (1,7)	<0,0001	
	Médiane	-4 [-5 ; -2]	-2 [-3 ; -1]		
	Min ;Max	(-8 ;0)	(-6 ;3)		
- Nombre de pieds présentant xérose, fissures et/ou hyperkératose à J14 et J28					
Xérose	PEDIMED (n=54)	PLACEBO (n=54)	P		
J0	43 (79,6%)	44 (81,5%)	NS		
J14	41 (75,9%)	42 (77,8%)			
J28	36 (66,7%)	40 (74,1%)			
Hyperkératose	PEDIMED (n=54)	PLACEBO (n=54)	P		
J0	28 (51,9%)	29 (53,7%)	NS		
J14	20 (37%)	22 (40,7%)			
J28	8 (14,8%)	14 (25,9%)			
Fissures	PEDIMED (n=54)	PLACEBO (n=54)	P		
J0	11 (20,4%)	10 (18,5%)	NS		
J14	6 (11,1%)	12 (22,2%)			
J28	3 (5,6%)	10 (18,5%)			

- Cornéométrie (mesure de l'hydratation cutanée) à J14 et J28

Cornéométrie		PEDIMED (n=54)	PLACEBO (n=54)	p
J0	Moyenne (ET)	13,1 (7,8)	12,6 (6,6)	NS
	Médiane	12,1 [8,6 ;14,7]	11,7 [8,4 ;15]	
	Min ;Max	(5,7 ;56,5)	(5,7 ;49,3)	
Evolution entre J0 et J14	Moyenne (ET)	6,4 (9,9)	4 (9,4)	0,0002
	Médiane	4,8 [0,3 ;9,1]	2,1 [-1,2 ;5,6]	
	Min ;Max	(-5,6 ;47,4)	(-7,7 ;43,6)	
Evolution entre J0 et J28	Moyenne (ET)	7,5 (9,6)	4,6 (10,6)	<0,001
	Médiane	4,6 [1,2 ;10,9]	2,4 [-1,6 ;7,6]	
	Min ;Max	(-8,1 ;39)	(-11,4 ;49,1)	

- Evolution de la desquamation (test D-Squames) à J14 et J28

Test D-Squames	PEDIMED (n=54)	PLACEBO (n=54)	p
Surface			
J0-J14 (%)	-6,3	-1,5	0,032
J0-J28 (%)	-13	-16,5	NS
Epaisseur			
J0-J14 (%)	-21,5	-1,9	0,0002
J0-J28 (%)	-25,3	-15,2	0,013
Densité optique			
J0-J14 (%)	-22,8	-2	0,0003
J0-J28 (%)	-28,7	-22	NS
Hétérogénéité			
J0-J14 (%)	-16,4	24,2	0,0002
J0-J28 (%)	-25,4	-6,5	0,026

- Evaluation par les patients (EVA (0-10))

Efficacité du produit		PEDIMED (n=54)	PLACEBO (n=54)	p
J14	Moyenne (ET)	6 (2,5)	5,4 (2,7)	NS
J28	Moyenne (ET)	7 (2,1)	5,8 (2,8)	0,015

Satisfaction		PEDIMED (n=54)	PLACEBO (n=54)	p
J14	Moyenne (ET)	7,6 (2,4)	7,8 (2,4)	NS
J28	Moyenne (ET)	7,4 (2,5)	7,2 (2,4)	NS

- Evaluation de la tolérance

5 effets indésirables chez 4 patients (7,4%):
chirurgie d'épaule, fièvre, sciatique, dermatite bulleuse, sensation de brûlure cutanée.

ANNEXE 2 : Composition PEDIMED – Véhicule

Nom des composants	PEDIMED DM	Vehicule	Fonction
Vaseline	X		Agent filmogène et émollient
Siloxane (cyclopenta) mel 1501	X		Agent filmogène et émollient
Urée	X		Agent hydratant, humectant et doué de propriété hygroscopique
Lactamide MEA 97%	X		Agent hydratant et humectant
Glycérine	X		Agent hydratant et humectant
Piroctone Olamine	X	X	Conservateur
Nicotinate tocophéryl	X	X	Anti-oxydant
Stéarate de glycérol	X	X	Agent de consistance
Acide stéarique	X	X	Agent émulsifiant et de consistance
Macrogol 600	X	X	Agent de consistance
Siloxane (cyclopenta) décamethyl	X	X	Agent d'étalement
Triethanolamine	X	X	Agent tampon
Extrait alcoolique de ruscus 2%	X	X	Agent rafraîchissant
Parfum 17692-15 (allergène du parfum : Benzyl benzoate, citral, hexyl cinnamal, limonene, linalool)	X	X	Agent odorant
Eau purifiée	X	X	Véhicule