



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

AVIS DE LA COMMISSION

22 mars 2011

CONCLUSIONS	
Nom :	EFFIDIA PLUS , compresse imprégnée d'acide hyaluronique et de sulfadiazine argentique EFFIDIA PLUS , crème à l'acide hyaluronique et à la sulfadiazine argentique
Modèles et références:	- EFFIDIA PLUS compresse : Compresses imprégnées de 4g de crème dosée à 0,5% d'hyaluronate de sodium (2 mg par compresse) et 1% de sulfadiazine argentique (4 mg par compresse) Conditionnement : boîte de 10 - EFFIDIA PLUS crème : Crème contenant 0,2% d'hyaluronate de sodium et 1% de sulfadiazine argentique Conditionnements : tube de 25 g et tube de 100 g
Demandeur et fabricant :	FIDIA FARMACEUTICI S.p.A., Italie
Indications :	Traitement des brûlures du second degré superficiel et du second degré profond
Données disponibles :	Trois études cliniques, réalisées sur des brûlures du second degré superficiel et profond, sont disponibles. Ces essais comparatifs randomisés étaient conçus pour démontrer la supériorité de la crème EFFIDIA PLUS (associant 0,2% d'acide hyaluronique et 1% de sulfadiazine argentique) par rapport à une crème contenant 1% de sulfadiazine argentique. Ils portent sur un total de 255 patients, suivis jusqu'à 20 ou 28 jours maximum. Ces études comportent des biais et ont un faible niveau de preuve. Ces études visaient à démontrer la supériorité de la sulfadiazine argentique associée à l'acide hyaluronique (EFFIDIA PLUS) par rapport à une crème contenant 1% de sulfadiazine argentique. Ces études ne permettent pas de démontrer une supériorité de la crème EFFIDIA PLUS par rapport à une crème contenant 1% de sulfadiazine argentique. Elles ne permettent pas de considérer ces deux traitements comme équivalents. Au total, l'utilisation de la crème EFFIDIA PLUS est documentée dans la brûlure du second degré, mais les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt clinique de l'association entre l'acide hyaluronique et la sulfadiazine argentique. Il n'existe pas de données cliniques spécifiques concernant EFFIDIA PLUS compresse.
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 thérapeutique n'est pas établi au vu des données cliniques disponibles.

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.

■ Modèles et références

- EFFIDIA PLUS compresse :
- EFFIDIA PLUS crème :

■ Conditionnements

- Compresse : boîte de 10
- Crème : tube de 25 g et tube de 100 g

■ Applications

La demande concerne l'indication suivante : traitement des brûlures du 2^{ème} degré superficiel et du 2^{ème} degré profond.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription.

IALUSET PLUS compresses et crème, ayant la même composition que EFFIDIA PLUS compresses et crème, ont fait l'objet d'avis de la Commission le 5 février 2003 et le 2 décembre 2008.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Dispositifs médicaux de classe III, notification par KEMA (0334), Pays Bas.

■ Description

- EFFIDIA PLUS compresse :
Compresses imprégnées de 4g de crème dosée à 0,5% d'hyaluronate de sodium (soit 2 mg par compresse) et 1% de sulfadiazine argentique (4 mg par compresse)
- EFFIDIA PLUS crème :
Crème contenant 0,2% d'hyaluronate de sodium et 1% de sulfadiazine argentique

■ Fonctions assurées

Recouvrement de plaies et maintien d'un milieu humide.

■ Acte ou prestation associée

Actes CCAM :

16.05 ACTES THÉRAPEUTIQUES SUR LES BRÛLURES DE LA PEAU ET DES TISSUS MOUS

Par pansement chirurgical, on entend : pansement réalisé au bloc opératoire, sous anesthésie générale ou locorégionale.

16.05.01 Pansement chirurgical initial de brûlure

16.05.02 Pansement chirurgical secondaire de brûlure

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 d'inscription est argumentée à l'aide de 3 études cliniques comparant EFFIDIA PLUS à une crème contenant 1% de sulfadiazine argentique (cf. annexe). Ces études étaient conçues pour démontrer la supériorité de la crème EFFIDIA PLUS (ou des crèmes ayant la même composition : CONNETIVINA PLUS ou IALUSET PLUS). Les traitements étaient renouvelés quotidiennement.

o Un essai clinique monocentrique, randomisé, comparatif, réalisé en double insu, publié¹. Réalisé sur 33 patients atteints de brûlures du second degré suivis 28 jours, il rapporte un délai moyen d'obtention d'une cicatrisation totale de $8,2 \pm 2,7$ jours dans le groupe CONNETIVINA PLUS et de $13,1 \pm 5,1$ jours dans le groupe contrôle. Il comporte de multiples biais méthodologiques (notamment : méthode de mesure du critère principal non précisée, randomisation non expliquée, analyse incomplète des caractéristiques des patients à l'inclusion). Les durées de cicatrisation observées (≤ 14 jours en moyenne dans les deux groupes) suggèrent qu'il a été mené sur des brûlures bénignes, cicatrisant spontanément.

o Un essai clinique multicentrique randomisé, comparatif, réalisé en double insu, publié², versus FLAMMAZINE.

Il a été réalisé chez 111 patients atteints de brûlures du second degré superficiel ou profond, suivis 28 jours. La crème CONNETIVINA PLUS, a été comparée à la crème FLAMMAZINE. Le critère d'évaluation principal prévu était le nombre de jours pour obtenir la fermeture de la plaie (100 % d'épithélialisation). L'évolution des plaies est rapportée par une courbe de survie (méthode de Kaplan Meier). Seule une analyse du temps médian de fermeture de la plaie est fournie : 9,5 jours (IC 95% : 7-14) dans le groupe CONNETIVINA PLUS et 14 jours (IC 95% : 13-14) dans le groupe FLAMMAZINE. La Commission note que la moyenne n'a pas été calculée et que les tests statistiques permettant de comparer deux courbes de Kaplan Meier n'ont pas été utilisés. La publication ne fournit pas les données brutes permettant de faire ces tests. Enfin, les durées de cicatrisation observées (≤ 14 jours en médiane dans les deux groupes) suggèrent l'inclusion de brûlures bénignes, cicatrisant spontanément.

o Un essai clinique multicentrique randomisé, comparatif en ouvert, non publié, versus FLAMMAZINE.

Il a été réalisé chez 111 patients atteints de brûlures du second degré, suivis 20 jours. Cet essai rapporte, à J16, un plus grand nombre de patients cicatrisés dans le groupe IALUSET PLUS. Il comporte des biais méthodologiques, découlant notamment de l'absence de procédure d'évaluation en double insu et de la multiplication des tests statistiques.

Ces études visaient à démontrer la supériorité de la sulfadiazine argentique associée à l'acide hyaluronique (EFFIDIA PLUS) par rapport à la sulfadiazine argentique seule. Elles n'ont pas été conçues pour établir la non-infériorité de l'association par rapport à la sulfadiazine argentique employée isolément. Elles ont un faible niveau de preuve et ne permettent pas de démontrer une supériorité de la crème EFFIDIA PLUS par rapport à une crème contenant 1% de sulfadiazine argentique. Elles ne permettent pas de considérer ces deux traitements comme équivalents.

Par ailleurs les études décrivent une application quotidienne des pansements, non justifiée dans la prise en charge des brûlures bénignes de faible étendue.

Il n'existe pas de données cliniques spécifiques concernant EFFIDIA PLUS compresse.

¹ Koller J., Topical treatment of partial thickness burns by silver sulfadiazine plus hyaluronic acid compared to silver sulfadiazine alone: a double-blind, clinical study. *Drugs Exp Clin Res.* 2004;(5-6):183-190.

² Costagliola M, Agrosi M. Second-degree burns : a comparative, multicenter, randomized trial of hyaluronic acid plus silver sulfadiazine vs silver sulfadiazine alone. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:1235-40.

L'utilisation de la crème EFFIDIA PLUS est documentée dans la brûlure du second degré, mais les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt clinique de l'association entre acide hyaluronique et la sulfadiazine argentique.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement des brûlures du second degré, superficielles non infectées, est fonction de l'étendue. D'après la deuxième Conférence de Consensus de l'European Tissue Repair Society³ :

- « - Les brûlures du 2^{ème} degré superficiel (2a) de faible étendue (moins de 10% de la surface corporelle chez l'adulte et moins de 5-8% chez l'enfant) guérissent le plus souvent spontanément et sauf cas particulier peuvent être traitées en ambulatoire. La stratégie de traitement commence par le débridement et excision des phlyctènes, et se poursuit par le recouvrement de la plaie avec un pansement [...]
- Les brûlures du 2^{ème} degré superficiel (2a) étendu relèvent d'un traitement en milieu hospitalier. »

La Société Française d'étude et de traitement de la brûlure (SFETB)⁴ a élaboré en 2006 les recommandations suivantes :

« - TOUTE BRÛLURE DU 2^{EME} OU DU 3^{EME} DEGRÉ DOIT ETRE MÉDICALEMENT SURVEILLÉE

- TOUTE BRÛLURE QUI, APRES 10 JOURS D'EVOLUTION, N'EST PAS CICATRISÉE DOIT ETRE ÉVALUÉE PAR UN BRÛOLOGUE

Les produits utilisables :

- o Brûlure du 1^{er} degré (rougeur cutanée sans phlyctène) : produits catégorie A (pommade ou crème non antiseptique).
- o Brûlure du 2^{ème} degré (présence de phlyctènes)
 - * Brûlures superficielles et, à priori, propres :
 - catégorie C (interface)
 - catégorie B (membranes sans antibactérien avec surveillance étroite)
 - catégorie D (pommades ou pansements avec antibactériens) : si doute sur l'hygiène, zones très algiques (faces palmaires des mains ou plantaires des pieds), ou si brûlures étendues.
 - JAMAIS de produit de catégorie A (risques d'infection).
 - * Brûlures profondes ou brûlures superficielles à priori contaminées ou, de fait, infectées :
 - catégorie D TOUJOURS (après prélèvement bactérien si infection).
- o Les brûlures du 3^{ème} degré justifient toujours d'un avis spécialisé pour traitement chirurgical. »

Dans la classification des catégories de produits proposée par la SFETB, EFFIDIA PLUS est assimilé aux spécialités avec AMM⁵ contenant 1% de sulfadiazine argentique (catégorie D).

La Commission de la Transparence a réévalué comme suit le service rendu d'une de ces spécialités⁶ :

« Les affections concernées [...] n'engagent pas le pronostic vital du patient, n'entraînent pas de complications graves, ni de handicap, ni de dégradation de la qualité de vie.
SICAZINE 1%, crème entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
Le rapport efficacité/effet indésirable du sulfadiazine argentique est moyen.
Cette spécialité est un traitement d'appoint. Il existe des alternatives médicamenteuses.
Le service médical rendu par cette spécialité est faible. »

Il n'existe pas de recommandation spécifique concernant l'association entre acide hyaluronique et sulfadiazine argentique dans la prise en charge de la brûlure.

Dans son avis du 7 mars 2007⁷, la Commission a assimilé les brûlures bénignes du second degré à des plaies aiguës. Les pansements retenus pour la prise en charge de ces plaies sont :

³ ETRS, Fribourg, 1997 <http://www.etrts.org/>

⁴ Brûlures, vol.VI, n°4, p. 215-217, mars 2006, Ed. Carr. Méd. Document disponible sur : <http://www.sfetb.org>

⁵ Exemples de spécialités avec autorisation de mise sur le marché (AMM) : FLAMMAZINE, SICAZINE, crèmes contenant 1% de sulfadiazine argentique (disponibles en tube de 50g (liste I, remboursement à 35%) ou en pot de 500g réservé à l'usage hospitalier)

⁶ SICAZINE 1%, crème en tube, avis de la Commission de la Transparence, 13 avril 2005. Disponible sur <http://www.has-sante.fr>

- en cas de traitement non-séquentiel : les pansements hydrocellulaires et les pansements en fibres de carboxyméthylcellulose
- en cas de traitement séquentiel : les pansements interface, en phase de bourgeonnement

La place dans la stratégie thérapeutique des crèmes contenant 1% de sulfadiazine argentique est étayée, dans des cas spécifiques de brûlures du 2^{ème} degré, par une recommandation de la Société française d'étude et de traitement de la brûlure.

La crème SICAZINE contenant 1% de sulfadiazine argentique bénéficie d'un avis favorable de la Commission de la Transparence, en tant que traitement antiseptique d'appoint.

La place spécifique de la crème et des compresses imprégnées EFFIDIA PLUS ne peut être déduite de ces données.

EFFIDIA PLUS répond à un besoin couvert par d'autres types de pansements et des médicaments utilisés pour la réalisation de pansements.

La place spécifique de la crème et des compresses imprégnées EFFIDIA PLUS, associant acide hyaluronique et sulfadiazine argentique, n'est pas établie.

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

L'évolution des brûlures dépend de leur profondeur⁸ :

	Niveau d'atteinte	Aspect clinique	Evolution
1 ^{er} degré	o atteinte superficielle épidermique	o lésion érythémateuse douloureuse	o guérison sans cicatrice en 4 à 5 jours après desquamation
2 ^{ème} degré superficiel (2a)	o atteinte totale de l'épiderme o écrêtement de la membrane basale o atteinte du derme papillaire	o phlyctènes à parois épaisses suintantes, o fond rose /rouge o douleurs intenses. o saignement à la scarification	o guérison sans cicatrice en 10 à 14 jours o dyschromies possibles
2 ^{ème} degré profond (2b)	o destruction de l'épiderme excepté au niveau des follicules pileux o destruction de la membrane basale plus ou moins complète atteinte du derme réticulaire	o phlyctènes inconstantes à fond rouge brun, o quelques zones blanchâtres o anesthésie partielle o phanères adhérents	o en l'absence d'infection, guérison lente en 21 à 35 jours avec cicatrices majeures o s'approfondit en cas d'infection
3 ^{ème} degré	o destruction de la totalité de l'épiderme o destruction complète de la membrane basale o atteinte profonde du derme et parfois de l'hypoderme	o couleurs variables : du blanc au brun, parfois noire cartonné o lésion sèche, cartonnée o aspect de cuir avec vaisseaux apparents sous la nécrose o absence de blanchiment à la vitro-pression o pas de saignement à la scarification o anesthésie à la piqûre o phanères non adhérents	o traitement chirurgical obligatoire

Les brûlures du 2^{ème} nécessitent une prise en charge spécialisée :

- lorsque leur étendue dépasse 10% de la surface corporelle chez l'adulte et 5 à 8% chez l'enfant

⁷ 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.

⁸ Détermination de la profondeur d'une brûlure, juin 2006. Document disponible sur : <http://www.sfetb.org>

-lorsqu'il existe une atteinte profonde (diagnostic de 2^{ème} degré profond pendant la première semaine d'évolution de la plaie), compte tenu du risque cicatriciel (fonction de l'étendue et de la localisation de la plaie)

Les brûlures du 2^{ème} degré de faible étendue ne mettent pas en jeu le pronostic vital. La guérison est spontanée en 10 à 14 jours dans le stade 2a (superficiel) et en 21 à 35 jours dans le stade 2b (profond). L'évolution du stade 2b aboutit à la formation d'une cicatrice et la gravité est majorée en cas d'infection. Une prise en charge spécialisée peut être nécessaire.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

L'enquête *Santé et Protection sociale (SPS)*⁹, réalisée en population générale, en 2000 et 2002 sur les accidents de la vie courante, fournit des données sur les brûlures. L'enquête réalisée en 2000 indique un taux d'incidence annuel de 18 accidents de la vie courante pour 100 personnes, dont 5,1 % de brûlures¹⁰. Les données 2002 sont du même ordre, avec un taux d'incidence trimestriel de 5,8 accidents pour 100 personnes, ce qui correspond à un taux annuel d'environ 18 accidents pour 100 personnes, et un pourcentage de brûlures de 4,9%¹¹. L'application de ces taux à la population française permet d'estimer le nombre annuel d'accidents de la vie courante à près de 11,3 millions et le nombre annuel de brûlures à environ 560 000.

Ces données ne prennent pas en compte les brûlures provenant d'un accident de la circulation ou d'un accident du travail, ni celles provoquées lors d'une tentative de suicide. Dans les centres de grands brûlés, les accidents de la vie courante représenteraient plus de 70 % des cas, les accidents du travail 18% et les tentatives de suicide 5,6%, alors que les victimes d'accidents de la circulation seraient peu nombreux¹².

Ainsi, en faisant l'hypothèse que les brûlures consécutives à un accident de la vie courante (soit 560 000 brûlures, d'après les données de l'enquête SPS) représentent 70% de l'ensemble des brûlures (c'est-à-dire quelque soit leur type de prise en charge et leur gravité), le nombre de brûlures en France serait d'environ 800 000 par an.

Aucune donnée épidémiologique permettant d'apprécier la proportion des brûlures du second degré superficiel et plus n'a été retrouvée.

2.3 Impact

Compte tenu de leur fréquence et de leur caractère de gravité, la prise en charge des brûlures présente un intérêt pour la santé publique. EFFIDIA PLUS s'adresse à un besoin déjà couvert.

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des brûlures, les pansements ont un intérêt de santé publique.

Néanmoins l'intérêt spécifique de la crème et des compresses imprégnées EFFIDIA PLUS, associant l'acide hyaluronique et la sulfadiazine argentique n'est pas établi.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de la crème et des compresses imprégnées EFFIDIA PLUS est insuffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1.

⁹ Enquête réalisée par l'Institut de recherche et information en économie de la santé, <http://www.irdes.fr>

¹⁰ Garry F. Les accidents de la vie courante en 2000. Point stat n°39/avril 2003. Document disponible à l'adresse : http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Point_Stat_n_39.pdf (accédé le 16 septembre 2008).

¹¹ Garry F. Les accidents de la vie courante en 2002. Point stat n°41/avril 2005. Document disponible à l'adresse : http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Point_Stat_n_41.pdf (accédé le 16 septembre 2008).

¹² Wassermann D. Critères de gravité des brûlures. Epidémiologie, prévention, organisation de la prise en charge. Pathol Biol 2002 ; 50 : 65-73.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Remarque : les études suivantes ont pu être réalisées avec CONNETIVINA PLUS ou IALUSET PLUS, partageant la composition d'EFFIDIA PLUS.

Etude	Koller J., Topical treatment of partial thickness burns by silver sulfadiazine plus hyaluronic acid compared to silver sulfadiazine alone: a double-blind, clinical study. Drugs Exp Clin Res. 2004;(5-6):183-190.			
Type de l'étude	Prospective contrôlée randomisée en double insu			
Date et durée de l'étude	1997			
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité (vitesse de cicatrisation) et la tolérance dans le traitement des brûlures du 2 ^{ème} degré de l'association d'hyaluronate de sodium de sulfadiazine argentique versus sulfadiazine argentique seule.			
METHODE				
Critères d'inclusion	Patients âgés de 18 à 80 ans, ayant des brûlures du 2 ^{ème} degré superficiel et du 2 ^{ème} degré profond couvrant plus de 5% de la surface corporelle totale.			
Cadre et lieu de l'étude	République Slovaque, monocentrique			
Produits étudiés	EFFIDIA PLUS crème versus crème à la sulfadiazine argentique, application quotidienne			
Critère de jugement principal	% non cicatrisé de la lésion initiale (méthode non précisée de mesure de la surface)			
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Temps de cicatrisation Score d'œdème local (0 à 4) Score de douleur estimé par l'investigateur (0-4) Présence de signes locaux d'infection Réponse globale à la thérapie estimée par l'investigateur et le patient			
Taille de l'échantillon	Calculé a priori : 16 patients par groupe Inclusions dans l'étude : 33 patients (EFFIDIA PLUS n=18, FLAMMAZINE n=15)			
Méthode de randomisation	Grille de randomisation par blocs de 4			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	33 patients ; aucun perdu de vue			
Durée du suivi	Jusqu'à cicatrisation complète ou 4 semaines (J0, J7, J14, J21, J28)			
Critère principal	Surface résiduelle de la plaie en %			
		EFFIDIA PLUS n=18	Contrôle n=15	p
	J7	5,8 ± 14,2 %	30,6 ± 28,2 %	0,002
	J14	0	6,2 ± 12,6 %	0,043
	J21	0	0	
	J28	0	0	
Critères secondaires	- délai moyen d'obtention d'une cicatrisation totale : 8,2 ± 2,7 jours dans le groupe EFFIDIA PLUS et 13,1 ± 5,1 jours dans le groupe contrôle (p=0,0015) - score d'œdème : 0,11 ± 0,32 versus 0,5 ± 0,5 à J7 (p < 0,05) - 1 cas d'infection (s. aureus) dans le groupe EFFIDIA PLUS (résolu) - autres critères : aucune différence significative n'a été trouvée			
Remarques méthodologie	- méthode de mesure du critère principal non précisée - biais potentiel de randomisation - analyse incomplète des caractéristiques des patients à l'inclusion - brûlures bénignes (cicatrisation spontanée en moins de 14 jours en moyenne) - analyses statistiques multiples - étude de faible niveau de preuve			

Etude	Costagliola M, Agrosi M. Second-degree burns: a comparative, multicenter, randomized trial of hyaluronic acid plus silver sulfadiazine vs silver sulfadiazine alone. Curr Med Res Opin 2005; 21:1235-40.
Type de l'étude	Prospective contrôlée randomisée en double insu
Date et durée de l'étude	1999-2000
Objectif de l'étude	Évaluer l'efficacité et la tolérance d'une crème composée d'une combinaison fixe d'acide hyaluronique 0,2 % et sulfadiazine argentique 1 % versus sulfadiazine argentique 1 % dans les brûlures du second degré.
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients âgés de 18 à 75 ans, ayant une brûlure : ▪ du deuxième degré (superficielle ou profonde) ▪ ne dépassant pas 5% de la surface corporelle ▪ de moins de 48 heures ▪ due à traumatisme thermique ▪ localisée au tronc ou aux membres
Cadre et lieu de l'étude	5 centres : 2 en France et 1 respectivement en Croatie, Slovénie, et Allemagne
Produits étudiés	CONNETIVINA PLUS crème (dispositif identique à EFFIDIA PLUS crème) versus FLAMMAZINE, en application quotidienne
Critère de jugement principal	Nombre de jours pour obtenir la fermeture de la plaie (100 % d'épithélialisation)
Critère(s) de jugement secondaire(s)	surface de la plaie par analyse numérisée de macrophotographie consommation d'antalgiques douleur (EVA de 0 à 100) picotement gêne aux mouvements confort
Taille de l'échantillon	111 patients (CONNETIVINA PLUS n=56, FLAMMAZINE n=55)
Méthode de randomisation	Liste de randomisation générée par programme informatique
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	111 patients ; 1 perdu de vue
Durée du suivi	Jusqu'à cicatrisation complète ou 4 semaines
Critère principal	Temps médian de fermeture de la plaie : 9,5 jours (IC 95% : 7-14) dans le groupe CONNETIVINA PLUS et 14 jours (IC 95% : 13-14) dans le groupe FLAMMAZINE (p = 0,0073, test de Wilcoxon). Des analyses supplémentaires ont été effectuées postérieurement à la publication, montrant que l'analyse sur les moyennes confirme le résultat statistique observé sur la médiane ¹³
Critères secondaires	- 53 patients ont cicatrisé durant la période de l'étude dans chacun des groupes - pas de différence sur la consommation d'analgésiques sur la période de l'étude - pas de différence sur le critère douleur, gêne aux mouvements, picotements - effets indésirables : un patient du groupe contrôle a présenté des symptômes (frissons, fièvre et céphalées) dont la relation avec le traitement à l'étude a été jugée possible
Remarques méthodologie	- analyse de la <u>médiane</u> du temps de cicatrisation non justifiée compte tenu du critère principal défini au départ de l'étude - brûlures bénignes (cicatrisation spontanée en moins de 14 jours en médiane) - absence de données sur la répartition constatée au cours de l'étude entre brûlures du 2ème degré profond et 2ème degré superficiel, dans les deux groupes - rapport d'étude indisponible, ne permettant pas une nouvelle analyse des données - étude de faible niveau de preuve

¹³ Analyse effectuée en tenant compte de à l'avis IALUSET PLUS du 2 décembre 2008.

Etude	Etude pivot Baux et al. (non publiée)		
Type de l'étude	Prospective contrôlée randomisée en ouvert		
Date et durée de l'étude	Septembre 1992 à mai 1996		
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'IALUSET PLUS crème dans le traitement des brûlures par comparaison avec FLAMMAZINE		
METHODE			
Critères d'inclusion	Patients âgés de 18 à 65 ans, ambulatoires ou hospitalisés, avec brûlures récentes de moins de 48 heures, couvrant plus de 1% et moins de 20% de la surface corporelle totale, avec au moins une zone de 100 cm² atteinte au deuxième degré superficiel et/ou profond.		
Cadre et lieu de l'étude	France, 6 services de brûlés		
Produits étudiés	IALUSET PLUS crème versus FLAMMAZINE crème (renouvellement quotidien en milieu hospitalier)		
Critère de jugement principal	% cicatrisé de la surface traitée (mesures planimétriques sur photographie) (guérison si ≥ 90% de la surface)		
Critère(s) de jugement secondaire(s)	qualité de cicatrisation douleur spontanée infection tolérance		
Taille de l'échantillon	Calculé a priori : 40 patients par groupe Inclusions dans l'étude : 111 patients (IALUSET PLUS n=54, FLAMMAZINE n=57)		
Méthode de randomisation	Grille de randomisation		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	111 Analyse sur la dernière valeur connue 1 patient perdu de vue à J4		
Durée du suivi	20 jours (ou obtention d'une cicatrisation à ≥ 90% de la surface)		
Critère principal	Cumul des patients guéris (cicatrisation à ≥ 90% de la surface)		
		IALUSET PLUS n=54	Contrôle n=57
	J4	1	0
	J8	12	10
	J12	30	26
	J16	47	38
	J20	48	46
			P (test de Fischer)
			NS ¹⁴
			NS
			NS
			0,01
			NS
Critères secondaires	L'étude ne rapporte pas de différences significatives sur les critères secondaires d'efficacité. L'apparition d'une croûte blanchâtre chez 1 patient du groupe EFFIDIA PLUS a été considérée comme un effet indésirable. Elle a été attribuée à une mauvaise évaluation initiale de la profondeur de la brûlure.		
Remarques méthodologie	- étude réalisée en ouvert - données manquantes à l'inclusion (surface de la plaie pour 15 patients) - biais lié aux sorties d'essai pour greffe cutanée (décision du chirurgien, critères non décrits) - tests statistiques multiples - étude de faible niveau de preuve		

¹⁴ NS : non significatif