

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

15 janvier 2013

CONCLUSIONS

BIATAIN Ag, pansements hydrocellulaires à l'argent

Demandeur : Laboratoire Coloplast (France)

Fabricant : Coloplast A/S (Danemark)

*Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 2)***Indication
revendiquée :****Service Attendu
(SA) :****Données
analysées :**

Traitement des plaies chroniques en retard de cicatrisation et/ou présentant des signes inflammatoires

Insuffisant

Les données cliniques soumises sont insuffisantes pour se prononcer sur l'intérêt des pansements de la gamme BIATAIN Ag

Les données analysées sont issues d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée et en double aveugle totalisant 182 patients. C'est une étude de supériorité ayant pour objectif de comparer BIATAIN à BIATAIN Ag chez 2 groupes de patients ayant un ulcère de jambe veineux ou à prédominance veineuse :

- Groupe BIATAIN Ag: traitement séquentiel par BIATAIN Ag (pansement hydrocellulaire aux ions argent) pendant 6 semaines suivi de BIATAIN (pansement hydrocellulaire sans principe actif) pendant 4 semaines ;
- Groupe BIATAIN : traitement par BIATAIN pendant 10 semaines.

Le critère principal de jugement est la réduction relative de la surface de l'ulcère mesurée par planimétrie à la semaine 6 par rapport à la surface de l'ulcère mesurée au moment de l'inclusion.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document). Il s'agit d'une demande d'inscription sous nom de marque

01.1 MODELES ET REFERENCES

Les pansements BIATAIN Ag existent en versions non adhésive et adhésive. Deux versions sont conçues pour le talon et le sacrum.

Modèle	Référence interne	Taille (cm)	Nombre d'unité par boîte
Non Adhésif			
BIATAIN [®] Ag non adhésive	335690	12,5 x 12,5	16
BIATAIN [®] Ag non adhésive	335670	17,5 x 17,5	10
Adhésif			
<i>Adhésif Hydrocolloïde CMC</i>			
BIATAIN [®] Ag adhésive*	396320	12,5 x 12,5	16
BIATAIN [®] Ag adhésive	334610	17,5 x 17,5	10
BIATAIN [®] Ag Talon	335430	20 x 19	10
BIATAIN [®] Ag Sacrum	335410	23 x 23	10
<i>Adhésif Silicone</i>			
BIATAIN [®] Silicone Ag*	396380	12,5 x 12,5	16

* :

conditionnements actuellement non commercialisés mais revendiqués au remboursement en vue de leur commercialisation future.

01.2 CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande de modifications des conditions d'inscription concerne l'indication suivante : traitement des plaies chroniques en retard de cicatrisation et/ou présentant des signes inflammatoires.

01.4 COMPARETEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est le pansement hydrocellulaire sans substance active BIATAIN.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Les pansements BIATAIN Ag bénéficient de leur compatibilité avec la description générique existante des pansements hydrocellulaires. Compte tenu de la présence d'argent, cette possibilité est exclue à partir du 31 décembre 2012 (arrêté du 16 juillet 2010 / JO du 7 août 2010).

Les pansements BIATAIN Ag (BIATAIN Ag non adhésif, BIATAIN Ag Adhésif, BIATAIN Ag Sacrum, BIATAIN Ag Talon) ont été évalués pour la première fois par la Commission du 11/10/2006¹. La Commission avait émis un avis défavorable quant à son inscription par nom de marque sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1 MARQUAGE CE

Dispositif de classe III, notification par DGM Danish Medical Devices Certification (n°0543), Danemark.

03.2 DESCRIPTION

Les pansements BIATAIN Ag sont composés matrice hydrocellulaire avec argent et adhésif (pour les modèles adhésif Hydrocolloïde et adhésif silicone).

03.3 FONCTIONS ASSUREES

Recouvrement de plaies chroniques (pansement primaire), avec maintien d'un environnement humide au niveau de la plaie et libération prolongée (jusqu'à 7 jours) d'ions argent.

03.4 ACTES ASSOCIES

Les actes sont référencés dans la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP²) dans les titre XVI « soins infirmiers », chapitre I « soins de pratique courante ».

Désignation de l'acte	Coefficient	Lettre clé
Autre pansement	2	AMI ³ ou SFI ⁴
Pansements de brûlure étendue ou de plaie chimique ou thermique étendue, sur une plaie supérieure à 5% de la surface corporelle	4	AMI ou SFI
Pansement d'ulcère étendu ou de greffe cutanée, sur une surface supérieure à 60 cm ²	4	AMI ou SFI
Pansement d'amputation nécessitant détersion, épiluchage et régularisation	4	AMI ou SFI
Pansement de fistule digestive	4	AMI ou SFI

¹ Avis de la Commission du 11/10/2006 relatif à BIATAIN AG, pansements hydrocellulaires à l'argent. HAS ; 2006. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

² Nomenclature Générale Des Actes Professionnels (NGAP), mise à jour en mars 2011 (<http://www.ameli.fr/>) [consulté le 16 Juin 2011]

³ AMI : Actes pratiqués par l'infirmier ou l'infirmière, à l'exception des actes infirmiers de soins qui donnent lieu à application de la lettre clé AIS

⁴ SFI : Soins infirmiers pratiqués par la sage-femme

pansement pour perte de substance traumatique ou néoplasique, avec lésions profondes, sous aponévrotiques, musculaires, tendineuses ou osseuses	4	AMI ou SFI
Pansement chirurgical nécessitant un méchage ou une irrigation	4	AMI ou SFI
Pansement d'escarre profonde et étendue atteignant les muscles et les tendons	4	AMI ou SFI
Pansement chirurgical avec matériel d'ostéosynthèse extériorisé	4	AMI ou SFI

04 SERVICE ATTENDU

04.1 INTERET DU PRODUIT

04.1.1 ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE ET DES EFFETS INDESIRABLES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1 RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 11/10/2006⁵, la Commission s'est prononcée pour un service attendu insuffisant en raison de la faible qualité méthodologique des études fournies.

04.1.1.2 DONNEES SPECIFIQUES

Les éléments de preuve en 2012 s'appuient sur 4 études (Jorgensen *et al.* 2005⁶, Humbert *et al.* 2006⁷, Munter *et al.* 2006⁸, FR008WS) et une méta-analyse reprenant les résultats de ces 4 études.

Les études Jorgensen *et al.* 2005, Humbert *et al.* 2006, Munter *et al.* 2006 ont déjà été analysées dans l'avis du 11 octobre 2006. La commission avait conclu que « ces études comportent des biais méthodologiques substantiels et ne permettent pas de conclure ». Ces 3 études n'ont donc pas été retenues pour cet avis de 2012.

Méta-analyse

Il s'agit d'une méta-analyse non publiée des 4 études (Jorgensen *et al.* 2005, Humbert *et al.* 2006, Munter *et al.* 2006, FR008WS). Elle a pour objectif de comparer l'efficacité de BIATAIN® Ag à celle des pansements sans argent (BIATAIN®, Allevyn®, Algostéril®, meilleures pratiques locales)(groupe contrôle). Cette méta-analyse a été effectuée sans mention :

- de la méthode de recherche documentaire effectuée ;
- des critères de sélection des études rejetées ;
- des critères de sélection des études retenues ;
- de la critique des méthodes des études retenues ;
- de la méthode d'analyse des études retenues (*i.e* analyse par deux personnes indépendantes).

Cette méta-analyse n'a pas été retenue par la Commission en raison du fait que sa méthodologie est décrite partiellement et de ses biais.

⁵ Avis de la Commission du 11/10/2006 relatif à BIATAIN AG, pansements hyfocellulaires à l'argent. HAS ; 2006. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

⁶ Jorgensen B, Price P, Andersen KE. The silver-releasing foam dressing, Contreet Foam, promotes faster healing of critically colonised. *Int Wound J.* 2005 ; 2 (1):64-73.

⁷ Humbert P, Zuccarelli F, Debure C. Ulcères de jambe présentant des signes locaux d'infection : intérêt du pansement Biatain Argent. *Journal des Plaies et Cicatrisations*, 2006, 52 : 41-47.

⁸ Munter KC, Beele H, Russell L. Effect of a sustained silver-releasing dressing on ulcers with delayed healing: the CONTOP study. *J Wound Care.* 2006 ;15:199-206.

Etude 1 : Etude FR008WS (non publiée)

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée et en double aveugle totalisant 182 patients (cf annexe). C'est une étude de supériorité ayant pour objectif de comparer BIATAIN à BIATAIN Ag chez 2 groupes de patients ayant un ulcère de jambe veineux ou à prédominance veineuse :

- Groupe BIATAIN Ag: traitement séquentiel par BIATAIN Ag (pansement hydrocellulaire aux ions argent) pendant 6 semaines suivi de BIATAIN (pansement hydrocellulaire sans principe actif) pendant 4 semaines ;
- Groupe BIATAIN : traitement par BIATAIN pendant 10 semaines.

Le critère principal de jugement retenu est la réduction relative de la surface de l'ulcère mesurée par planimétrie à la semaine 6 par rapport à la surface de l'ulcère mesurée au moment de l'inclusion.

Résultat du critère principal de jugement (analyse en intention de traiter):

	BIATAIN	BIATAIN Ag	Différence (%)	IC [95%]	p
Réduction relative moyenne ajustée de la surface de l'ulcère à la semaine 6 (%) [IC 95%] :	40,2 [26,6-53,8] (n=86)	50,9 [37,4-64,3] (n=78)	10,7	[-1,5-22,9]	NS

La réduction relative moyenne ajustée de la surface de l'ulcère à la semaine 6 pour le sous groupe de patients français est décrite dans le rapport d'étude. Cette analyse n'a pas été prévue par le protocole.

Commentaires

L'étude est menée en double aveugle. Le comparateur est bien choisi (pansement équivalent sans argent). La méthode de randomisation est de qualité mais elle n'a pas été stratifiée sur les centres. L'analyse sur la population française n'étant pas prévue par le protocole, elle n'est pas recevable.

04.1.1.3 EVENEMENTS INDESIRABLES

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent, depuis la première mise sur le marché du produit en janvier 2002, 4 incidents de matériovigilance :

- 3 incidents rapportés en 2003 : 3 patients ayant des réactions cutanées (ampoules, rougeurs), dont 1 patient pour lequel la réaction a été plus sévère et qui a été hospitalisé.
- 1 incident rapporté en 2004 : 1 patient ayant des douleurs au lit de la plaie.

Les données cliniques soumises sont insuffisantes pour se prononcer sur l'intérêt des pansements de la gamme BIATAIN Ag dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des plaies chroniques en retard de cicatrisation et/ou présentant des signes inflammatoires

04.1.2 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Parmi les pansements inscrits par nom de marque, les pansements à l'argent Cellosorb Ag, Urgotul Ag et Urgotul Duo Ag (Laboratoires URGO, avis du 30 septembre 2008) sont indiqués dans le « *traitement séquentiel de 4 semaines des ulcères de jambe à caractère inflammatoire, ayant au moins 3 des 5 signes cliniques suivants : douleur entre deux changements de pansement, érythème péri-lésionnel, œdème, plaie malodorante, exsudat abondant.* »

Tout comme les pansements Cellosorb Ag / Cellosorb Ag Adhésive, les pansements BIATAIN Ag sont dérivés de pansements hydrocellulaires, dont ils reprennent notamment les caractéristiques absorbantes.

Selon l'arrêté du 16 juillet 2010, faisant suite à l'avis du 7 mars 2007, la liste des pansements prises en charge sur la LPPR, par indication, s'établit comme suit :

Indications		Pansements
Phase de cicatrisation	Type de plaie	Pansements recommandés
Traitement non séquentiel	Chronique	Hydrocolloïdes Fibres de carboxyméthylcellulose (CMC)
	Aiguë	Hydrocellulaires Fibres de carboxyméthylcellulose (CMC)
Détersion (traitement séquentiel)	Chronique	Alginates, Hydrogels
	Aiguë	<i>Pas de recommandation spécifique à ce jour</i>
Bourgeonnement (traitement séquentiel)	Chronique	Interfaces, Hydrocellulaires , Vaseline
	Aiguë	Vaseline
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	<i>Pas de recommandation spécifique à ce jour</i>
Plaie infectée	Quelle que soit l'étiologie	<i>Pas de recommandation spécifique à ce jour</i>
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

Les données cliniques ne permettent pas d'établir la place des pansements BIATAIN Ag dans la stratégie thérapeutique du traitement des plaies chroniques en retard de cicatrisation et/ou présentant des signes inflammatoires.

04.2 INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1 GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

04.2.2 EPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les données françaises concernant les ulcères de jambe 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%⁹.

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

⁹ 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 Venerol 2007;134(8):645-51

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 1997¹⁰. 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 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 chroniques¹¹.

04.2.3 IMPACT

Les pansements BIATAIN Ag répondent à un besoin déjà couvert.

L'intérêt thérapeutique de BIATAIN Ag ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de BIATAIN Ag est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

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

¹¹ B. Vallois, Premiers résultats de l'enquête VULNUS - Une photographie des plaies en France. Le Quotidien du Médecin N°8581 du 3 juin 2009.

Référence	
Etude FR008WS	
Non publiée	
Type de l'étude	Etude multicentrique, randomisée, contrôlée et en double aveugle Etude de supériorité
Date et durée de l'étude	Janvier 2009 à avril 2010
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de BIATAIN Ag (pansement hydrocellulaire aux ions l'argent) comparativement à BIATAIN (pansement hydrocellulaire sans principe actif) chez les patients porteurs d'un ulcère de jambe veineux ou à prédominance veineuse, et présentant un retard de cicatrisation malgré un traitement étiologique et local approprié.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Présélection des patients</u> avec un ulcère ayant un retard de cicatrisation défini par une réduction de la surface de la plaie <20% en dépit d'une compression optimale et d'un traitement local approprié après 4 semaines. <u>Critères d'inclusion</u> : - Patients ayant un ulcère de jambe : - veineux ou à prédominance veineuse (indice de pression systolique > 0,8) de taille comprise entre 2 cm et 13 cm dans toutes les directions - modérément à fortement exsudatif en phase de détersion ou de bourgeonnement - n'évoluant pas favorablement (réduction de la taille de l'ulcère de moins de 20 %) malgré un traitement local approprié et bien conduit durant les 4 semaines précédant l'inclusion - traité par une compression adéquate durant les 4 semaines précédant l'inclusion <u>Critères de non inclusion</u> - Ulcère de jambe cliniquement infecté (dont érysipèle et cellulite de la peau péri-ulcéreuse) nécessitant un traitement antibiotique systémique. - Patients ayant reçu une intervention chirurgicale au niveau de l'artère fémorale au cours de deux mois précédant l'inclusion. - Ulcère à étudier préalablement traité par des antibiotiques topiques ou des antiseptiques dont pansements contenant des antibiotiques ou des antiseptiques dans les 4 semaines précédant l'inclusion. - Patients traités par antibiotiques dans les deux semaines précédant l'inclusion.
Cadre et lieu de l'étude	Etude multicentrique réalisée en France (25 centres), au Danemark (3 centres) en Belgique (2 centres), au Royaume-Uni (2 centres) et en Allemagne (5 centres).
Produits étudiés	<u>Groupe traité</u> : pansement BIATAIN Ag (15x15) pendant 6 semaines puis pansement BIATAIN (15 x15) pendant 4 semaines <u>Groupe contrôle</u> : pansement BIATAIN (15x15) pendant 10 semaines Les patients des deux groupes portaient une compression
Critère de jugement principal	Réduction relative de la surface de l'ulcère mesurée par planimétrie à la semaine 6 par rapport à la surface de l'ulcère mesurée au moment de l'inclusion.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Le taux de cicatrisation de Gilman¹² à la semaine 6. Réduction absolue de la surface de l'ulcère de jambe à la semaine 6 mesurée par planimétrie Réduction relative de la surface de l'ulcère de jambe à la semaine 10 mesurée par planimétrie par rapport à la surface de l'ulcère mesurée au moment de l'inclusion.
Taille de l'échantillon	Echantillon calculé à l'avance : 180 patients (avec un taux de sortie de 20%) (Hypothèses : réduction de surface de ~14% avec BIATAIN® et de ~37 % avec BIATAIN Ag risque $\alpha = 0,05$ et $(1-\beta) = 0,80$) 182 patients inclus
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée et stratifiée sur la surface de l'ulcère (2 catégories: $\geq 10 \text{ cm}^2$ et $< 10 \text{ cm}^2$) et l'ancienneté de l'ulcère (2 catégories: ≥ 6 mois et < 6 mois).
Méthode d'analyse des résultats	En Intention de traiter. Analyse des données manquantes (taille et périmètre de l'ulcère) par la méthode LOCF (<i>last observation carried forward</i>).

¹² Distance d'avancement de la bordure de la plaie vers le centre de la plaie pendant une période d'observation. Pour les plaies qui ne cicatrisent pas uniformément, il représente la distance moyenne de l'avancement de la bordure de la plaie.

RESULTATS					
Nombre de sujets analysés	181 patients analysés en Intention de traiter				
Durée du suivi	10 semaines				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<u>Population totale</u>				
		BIATAIN	BIATAIN Ag	Total	p
	Nombre de femme, [%] (n/N)	46,8 (44/94)	60,9 (53/87)	53,6 (97/181)	NR
	Age moyen ± déviation standard, années (N)	72,1 ± 12,4 (94)	75,1 ± 11,8 (87)	73,5 ± 12,2 (181)	NR
	IMC moyen ± déviation standard, kg/m ² (N)	31 ± 7,2 (92)	28,9 ± 8,2 (87)	30 ± 7,8 (179)	NR
	Ancienneté moyenne de l'ulcère ± déviation standard, années (N)	2,8 ± 4,2 (93)	2,9 ± 5,1 (87)	2,8 ± 4,7 (180)	NR
	IPS moyen ± déviation standard (N)	1,1 ± 0,2 (93)	1,1 ± 0,2 (86)	1,1 ± 0,2 (179)	NR
	Nombre de patient avec un ulcère récurrent, [%] (N)	46 [49,5] (93)	48 [55,2] (87)	94 [52,2] (180)	NR
	Surface moyenne de l'ulcère ± déviation standard cm ² (N)	NR	NR	15 ± 13,7 (179)	NR
N= nombre de patients, N= nombre de patient analysés, IMC : Indice de Masse Corporelle, IPS : Index de Pression Systolique, NR : Non renseigné					
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<u>Réduction relative moyenne ajustée de la surface de l'ulcère à la semaine 6 (%) [IC 95%]</u>				
		BIATAIN	BIATAIN Ag	Différence (%)	IC [95%]
	Population totale	40,2 [26,6-53,8] (n=86)	50,9 [37,4-64,3] (n=78)	10,7	[-1,5-22,9]
IC : Intervalle de confiance, n= nombre de patients analysés					
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)		BIATAIN	BIATAIN Ag	Différence (%)	p
	Taux de cicatrisation de Gilman moyen ajusté à la semaine 6 (%) [IC 95%]	0,80 [0,50-1,10] (n=72)	1,03 [0,74-1,03] (n=67)	0,23	[-0,03-0,50]
	Réduction absolue moyenne ajustée de la surface de l'ulcère de jambe à la semaine 6	5,41 [2,76-8,06] (n=86)	5,78 [3,15-8,41] (n=78)	0,37	[-2,01-2,75]
	Réduction relative moyenne ajustée de la surface de l'ulcère de jambe à la semaine 10	46,1 [26,8-65,4] (n=86)	59,7 [40,6-78,8] (n=78)	13,6	[-3,7-30,9]
IC : Intervalle de confiance, n= nombre de patients analysés					
Effets indésirables	<u>Groupe BIATAIN</u>				
	- 19 événements indésirables (EI), dont 4 « liés » ou « possiblement liés » au pansement: prurit (1), macération, douleur et eczéma (2), augmentation de la taille de l'ulcère (1). - 7 EI graves jugé non lié au pansement selon l'évaluation clinique de l'investigateur				
	<u>Groupe BIATAIN Ag</u>				
Effets indésirables	- 22 événements indésirables, dont 6 liés ou « possiblement liés » au pansement : dermatite irritative periulcéreuse (1), douleur de l'ulcère (1), inflammation de la zone periulcéreuse (1), sensation de brulure autour de la plaie (1), infection de l'ulcère étudié (1), rougeur et eczéma (1). - 5 EI graves jugé non lié au pansement selon l'évaluation clinique de l'investigateur				