



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

AVIS DE LA CNEDiMTS
25 septembre 2012

CONCLUSIONS	
Nom :	EFFIDIA , compresse imprégnée d'acide hyaluronique EFFIDIA , crème à l'acide hyaluronique
Modèles et références:	- EFFIDIA compresse : Compresse 10 x 10 cm, imprégnée de 4 g de crème dosée à 0,05 % d'hyaluronate de sodium (soit 2 mg par compresse), stérile. Conditionnement : boîte de 10. - EFFIDIA crème : Crème contenant 0,2 % d'hyaluronate de sodium, non stérile. Conditionnements : tube de 25 g, tube de 100 g.
Fabricant :	FIDIA FARMACEUTICI S.P.A (Italie)
Demandeur :	FIDIA FARMACEUTICI S.P.A (Italie)
Données disponibles :	<u>Données fournies lors de la demande d'inscription :</u> 4 études publiées sont fournies à cette demande. <u>Données spécifiques :</u> Compte tenu de leurs faiblesses méthodologiques, les études de Passarini <i>et al.</i> (1982) et Lapilli <i>et al.</i> (1986), spécifiques à EFFIDIA, n'ont pas été retenues par la Commission. <u>Données non spécifiques :</u> La demande repose sur une revendication d'équivalence entre EFFIDIA et IALUSET fondée sur les propriétés physico-chimiques très proches entre ces deux dispositifs. Au vu des compositions de chacun des deux produits, la CNEDiMTS a retenu les études, spécifiques à IALUSET. - Humbert <i>et al.</i> , 2012 Il s'agit d'une étude prospective, comparative, randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle, multicentrique et internationale. 89 patients ont été inclus : 45 dans le groupe acide hyaluronique (compresses imprégnées de 2 mg d'acide hyaluronique) et 44 dans le groupe contrôle (compresses imprégnées d'un véhicule neutre). Le suivi des patients pour le critère de jugement principal se faisait jusqu'à 45 jours. - Dereure <i>et al.</i> , 2012 Il s'agit d'une étude prospective, comparative, randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle, multicentrique et internationale. 101 patients ont été inclus : 50 dans le groupe acide hyaluronique (crème à 0,2 % d'acide hyaluronique) et 51 dans le groupe contrôle (crème neutre). Le suivi des patients pour le critère de jugement principal se faisait jusqu'à 45 jours.
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique de EFFIDIA dans les ulcères de jambe.
Indication retenue :	Traitement non séquentiel des ulcères de jambe.

Eléments conditionnant le SA : - Spécifications techniques : - Sans objet. - Conditions de prescription et d'utilisation : - Application bi-quotidienne sur une plaie désinfectée et nettoyée : - crème : application directe en couche de 2 à 3 mm sur la plaie avant application d'une gaze stérile, ou application préalable sur une gaze stérile ; - compresse : application au contact de la plaie, recouvrement d'une gaze stérile + ouate. Utilisation du pansement sous un bandage approprié (compression).	
Comparateur retenu : IALUSET	
Amélioration du SA : ASA de niveau V	
Type d'inscription : Nom de marque	
Durée d'inscription : 5 ans	
Conditions de renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible ne peut être déterminée avec précision.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

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.

■ Modèles et références

- EFFIDIA compresse
- EFFIDIA crème

■ Conditionnement

- compresse : boîte de 10
- crème : tube de 25 g, tube de 100 g

■ Indication revendiquée

La demande de modifications des conditions d'inscription concerne l'indication suivante : traitement non séquentiel des ulcères de jambe.

■ Comparateur revendiqué et argumentaire

Le comparateur revendiqué est IALUSET. Selon le demandeur, « *EFFIDIA et IALUSET sont deux produits équivalents, de composition identique* ».

Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sous nom de marque sur la LPPR de EFFIDIA. Cette demande de modification des conditions d'inscription fait suite à la fin de prise en charge au 31 décembre 2012, des pansements à base d'acide hyaluronique inscrits à la LPPR sous lignes génériques (codes : 1300299, 1369227, 1395420).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe IIb, notification par LNE/G-MED (n°0459), France.

■ Description

- EFFIDIA compresse : compresses 10 x 10 cm, imprégnées de 4 g de crème dosée à 0,05 % d'hyaluronate de sodium (soit 2 mg par compresse), stérile.
- EFFIDIA crème : crème contenant 0,2 % d'hyaluronate de sodium, non stérile.

■ Fonctions assurées

Recouvrement de plaies (ulcères de jambe), absorption des exsudats et maintien d'un milieu humide.

■ Acte

Les actes sont référencés dans la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP) dans les titres suivants :

TITRE XII - ACTES PORTANT SUR LE MEMBRE INFÉRIEUR CHAPITRE II – PIED Article 3 - Actes de pédicurie
Pansement petit Pansement moyen ou pansements multiples sur un pied Pansement moyen ou pansements multiples sur deux pieds.
TITRE XVI. - SOINS INFIRMIERS CHAPITRE I - SOINS DE PRATIQUE COURANTE Article 2. - Pansements courants
Autre pansement
TITRE XVI. - SOINS INFIRMIERS CHAPITRE I - SOINS DE PRATIQUE COURANTE Article 3. - Pansements lourds et complexes, nécessitant des conditions d'asepsie rigoureuse
Pansement d'ulcère étendu ou de greffe cutanée, sur une surface supérieure à 60 cm ²

Service Attendu

1. Intérêt du produit

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

4 études publiées sont fournies à cette demande.

1.1.1 Données spécifiques

Compte tenu de leurs faiblesses méthodologiques, les études de Passarini *et al.* (1982) et Lapilli *et al.* (1986), spécifiques à EFFIDIA, n'ont pas été retenues par la Commission.

1.1.2. Données non spécifiques

La demande repose sur une revendication d'équivalence entre EFFIDIA et IALUSET basée sur les propriétés physico-chimiques très proches entre ces deux dispositifs.

La Commission considère que les données fournies par rapport à IALUSET sont extrapolables à EFFIDIA. De plus, les deux études disponibles, spécifiques à IALUSET, ont été retenues par la Commission étant donné que IALUSET est déjà inscrit sur la LPPR.

Etude 1 : Humbert *et al.*, 2012¹

Il s'agit d'une étude prospective, comparative, randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle, multicentrique et internationale. Les objectifs étaient d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une compresse imprégnée d'acide hyaluronique (AH) par rapport à une compresse imprégnée d'un véhicule neutre dans le traitement des ulcères de jambes d'origine veineuse ou mixte. 89 patients ont été inclus de novembre 2007 à novembre 2009 : 45 dans le groupe AH (compresses imprégnées de 2mg d'AH) et 44 dans le groupe contrôle (compresses imprégnées d'un véhicule neutre). Le suivi des patients pour le critère de jugement principal se faisait jusqu'à 45 jours.

Le critère de jugement principal de l'étude était le taux de réduction de la surface de l'ulcère à 45 jours.

¹ Humbert P, Mikosinki J, Benchikhi H, Allaert FA. Efficacy and safety of a gauze pad containing hyaluronic acid in treatment of leg ulcers of venous or mixed origin: a doubleblind, randomised, controlled trial. *Int Wound J.* 2012 ; doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.00957.x

Résultat sur le critère de jugement principal :

La réduction de surface de l'ulcère était statistiquement significativement plus importante dans le groupe de patients traités avec la compresse contenant de l'AH que dans le groupe contrôle : 73 % *versus* 46 % (p=0,011).

Les résultats sur les critères de jugements secondaires sont décrits dans l'Annexe I.

Etude 2 : Dereure et al., 2012²

Il s'agit d'une étude prospective, comparative, randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle, multicentrique et internationale. Les objectifs étaient d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une crème à l'AH dans le traitement local des ulcères de jambes d'origine veineuse ou mixte.

101 patients ont été inclus entre juin 2007 et novembre 2009 : 50 dans le groupe AH (crème à 0,2 % d'AH) et 51 dans le groupe contrôle (crème neutre). Le suivi des patients pour le critère de jugement principal se faisait jusqu'à 45 jours.

Le critère de jugement principal de l'étude était le taux de réduction de la surface de l'ulcère à 45 jours.

Résultat sur le critère de jugement principal :

La réduction de surface de l'ulcère était statistiquement significativement plus importante dans le groupe de patients traités avec la crème contenant de l'AH que dans le groupe contrôle : 39 % *versus* 5 % (p=0,002).

Les résultats sur les critères de jugements secondaires sont décrits dans l'Annexe I.

La mesure du taux de cicatrisation est le critère le plus adapté pour évaluer les performances cliniques d'un pansement indiqué dans les plaies chroniques. Cependant, le critère de jugement principal choisi par les deux études ne permet pas de conclure sur le taux de réépidermisation complète. En effet, la réduction relative de la surface de la plaie ne peut être considérée comme un critère prédictif valide de la cicatrisation complète^{3 4}. Le critère de jugement principal retenu par la Commission est le nombre de cicatrisation complète d'ulcère évalué à 12 semaines.

Néanmoins, au vu des données disponibles et des différences mineures de composition avec IALUSET, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à EFFIDIA.

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* »⁵ :

- *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*

² Dereure O, Czubek M, Combemale P. Efficacy and safety of hyaluronic acid in treatment of leg ulcers : a double-blind RCT. J Wound Care. 2012 ; 21(3) : 131-139.

³ FDA, Guidance for Industry. Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds — Developing Products for Treatment, 2006. Document disponible sur www.fda.gov (accédé le 4 septembre 2012).

⁴ Methodological Recommendations for Comparative Effectiveness Research on the Treatment of Chronic Wounds. Center for Medical Technology Policy. Baltimore 2011. Document disponible sur www.cmtpn.org (accédé le 4 septembre 2012).

⁵ Turner TD. Hospital usage of absorbent dressings. Pharma J, 1979, 222, 421-426.

Dans son avis du 7 mars 2007, la Commission a recommandé les indications pour 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 ⁶:

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	<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

Au vu des données, la Commission estime que EFFIDIA a un intérêt dans la stratégie thérapeutique dans la prise en charge des ulcères de jambe, dans le cas d'un traitement non-séquentiel.

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

Le caractère de gravité des plaies aiguës et chroniques 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. 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

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 %.

⁶ Fiche de bon usage des technologies médicales. Les pansements, indications et utilisations recommandées. www.has-sante.fr

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 1997⁷. 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 chroniques⁸.

2.3 Impact

Compte tenu de leur fréquence et/ou de leur caractère de gravité, la prise en charge des plaies chroniques présente un intérêt pour la santé publique.

EFFIDIA s'adresse à un besoin déjà couvert.

Les pansements ont un intérêt de santé publique compte tenu de la gravité, la fréquence et l'impact des ulcères de jambe.

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

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient l'indication suivante : traitement non séquentiel des ulcères de jambe.

Éléments conditionnant le Service Attendu

- **Spécifications techniques minimales**

Sans objet.

- **Modalités d'utilisation et de prescription**

Application bi-quotidienne sur une plaie désinfectée et nettoyée :

- crème : application directe en couche de 2 à 3 mm sur la plaie avant application d'une gaze stérile, ou application préalable sur une gaze stérile
- compresse : application au contact de la plaie, recouvrement d'une gaze stérile + ouate

Utilisation du pansement sous un bandage approprié est primordiale, compte tenu de l'importance de la contention dans le traitement de ulcères de jambe d'origine veineuse⁹.

⁷ Bégaud B. Epidémiologie des ulcères de jambe. Ann Dermatol Vénereol 2002;129(10-C2):1225-6.

⁸ B. Vallois, Premiers résultats de l'enquête VULNUS - Une photographie des plaies en France. Le Quotidien du Médecin N°8581 du 3 juin 2009.

⁹ Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'ulcère de jambe à prédominance veineuse hors pansement. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_459541/prise-en-charge-de-lulcere-de-jambe-a-predominance-veineuse-hors-pansement?xtmc=&xtcr=1 (accédé le 4 septembre 2012)

Amélioration du Service Attendu

- **Comparateur retenu**

Le comparateur retenu est IALUSET, dispositif de composition semblable déjà inscrit sur la LPPR en nom de marque et appartenant à la même catégorie de produit que EFFIDIA.

Comparateur : IALUSET

- **Niveau d'ASA**

Au vu des données disponibles, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) de EFFIDIA par rapport à IALUSET.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

- **Conditions de renouvellement**

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

- **Durée d'inscription proposée**

5 ans

Population cible

Les données épidémiologiques disponibles étant de faible qualité, elles impliquent des incertitudes concernant l'estimation de la population cible des pansements. La marge d'erreur est très importante, avec une population cible globale pouvant être approximativement estimée entre 63 000 à 502 000 personnes par an en France.

La population cible de EFFIDIA ne peut être déterminée avec précision.

Référence	Humbert P, Mikosinki J, Benchikhi H, Allaert FA. Efficacy and safety of a gauze pad containing hyaluronic acid in treatment of leg ulcers of venous or mixed origin: a doubleblind, randomised, controlled trial. Int Wound J. 2012 Mar 8. doi: 10.1111/j.1742- 481X.2012.00957.x
Type de l'étude	Etude clinique prospective, comparative, randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle, multicentrique et internationale.
Date et durée de l'étude	Les inclusions ont eu lieu du 8 novembre 2007 au 24 novembre 2009 avec un suivi à 60 jours.
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'une compresse imprégnée à l'acide hyaluronique dans le traitement local des ulcères de jambe d'étiologie veineuse ou mixte, comparativement à une compresse imprégnée d'un véhicule neutre.
METHODE	
Critères de sélection	CRITERES D'INCLUSION : Patient • dont le diagnostic de l'ulcère de jambe est posé depuis plus de 2 mois et moins de 4 ans ; • présentant un ou plusieurs ulcères de jambe d'origine variqueuse ou postthrombotique ou mixte (veineuse et artérielle) ; • ayant réalisé un Doppler artério-veineux dans les 6 mois précédant l'inclusion présentant : - o des séquelles post-phlébitiques (thrombose résiduelle) et/ou - o un système veineux avec un reflux superficiel ou profond et/ou - o un antécédent de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs (bien documenté) et/ou - o des signes cliniques de syndrome post-thrombotique avec œdème chronique et lipodermatosclérose ; • présentant un index de pression systolique à l'echo-doppler de la cheville/bras $\geq 0,8$; • avec un ulcère cible de surface comprise entre 5 et 40 cm² inclus ; • ne présentant pas de tissu nécrotique ; • n'ayant pas été traité localement par acide hyaluronique au cours des 3 mois précédents l'inclusion ; • avec un traitement compressif adapté, porté durant toute l'étude. CRITERES DE NON INCLUSION : Patient • avec un ulcère d'origine non-vasculaire • avec des signes cliniques significatifs d'insuffisance artérielle ; • avec un ulcère de cause générale ; • diabétique ; • présentant des troubles hépatiques ; • souffrant d'insuffisance rénale ; • ayant une allergie connue aux anesthésiques locaux ; • ayant une thrombose veineuse profonde datant de moins de 3 mois ; • allergie connue à l'un des constituants du dispositif médical utilisé dans l'étude ; • sous traitement retardant le processus de cicatrisation ; • participant ou ayant participé dans les 2 mois précédents la visite d'inclusion à tout autre investigation clinique.
Cadre et lieu de l'étude	L'étude a eu lieu dans 29 centres : 18 en France, 3 au Maroc et 8 en Pologne.
Produits étudiés	• Groupe AH : Compresse imprégnée d'acide hyaluronique à 0,05 % • Groupe contrôle : Compresse imprégnée d'un véhicule neutre
Critère de jugement principal	Le critère de jugement principal de l'étude était le taux de réduction de la surface de l'ulcère à 45 jours. Ce critère a été apprécié par deux lecteurs indépendants, ne connaissant pas le traitement reçu par le patient. Ils ont mesuré la taille des ulcères en utilisant le système Visitrak.
Critères de jugement secondaires	Les critères d'efficacité étaient l'évaluation : • du taux de réduction de la surface de l'ulcère à 15, 30 et 60 jours ; • de l'intensité de la douleur (EVA ; 0 – 100 mm) à 0, 15, 30, 45 et 60 jours ; • de l'aspect de la peau péri-ulcéreuse à 0, 15, 30, 45 et 60 jours ; • du taux de patients présentant une cicatrisation de l'ulcère à 15, 30, 45 et 60 jours ; • de l'aspect de l'ulcère (proportion du tissu de granulation) à 15, 30, 45 et 60 jours ; • de l'observance du traitement à 15, 30, 45 et 60 jours. Les critères de sécurité étaient l'étude de la survenue d'événements indésirables à travers leur nature, leur gravité et leur relation avec le traitement à l'étude.

Taille de l'échantillon	Le calcul de la taille de l'échantillon a été effectué à partir de l'hypothèse d'une différence de 20 % sur le critère de jugement principal (le taux de réduction de la surface de l'ulcère à 45 jours) entre les deux groupes de l'étude. Un écart-type de 40 % de guérison a été estimé à partir d'une étude précédente avec des valeurs de $\alpha = 5\%$ et de $1-\beta = 90\%$. La taille de l'échantillon théorique était estimée à 140 patients en tenant compte de 10 % d'abandon. Une analyse intermédiaire a été prévue dans le plan d'analyse statistique de façon à inclure suffisamment de patients pour conclure à la supériorité en termes d'efficacité d'un traitement par rapport à l'autre. L'analyse intermédiaire sur le critère principal a été réalisée dès que 80 sujets avaient terminé l'étude. Elle a montré une différence significative entre les deux groupes sur l'analyse du critère principal. 89 patients ont été inclus dans l'analyse en ITT. Ces 89 patients ont reçu au moins une application de traitement au cours de l'étude.			
Méthode de randomisation	Les traitements ont été attribués selon une liste de randomisation équilibrée par blocs de 4.			
Méthode d'analyse des résultats	L'étude a été conçue sur la base de l'hypothèse de supériorité de l'efficacité clinique des « compresses imprégnées d'acide hyaluronique » par rapport aux « compresses imprégnées de crème neutre ». L'analyse primaire a été réalisée en ITT (intention de traiter) et une analyse secondaire a été effectuée en PP (per-protocole). L'analyse de la variance (ANOVA) a été utilisée pour comparer les critères principaux et secondaires entre les deux groupes. Les variables qualitatives ont été comparées par un test de Chi-2 (ou le test exact de Fisher si la taille de l'échantillon théorique était inférieur à 5). Les tests ont été considérés comme significatifs avec un α à 5 %.			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	- Population en intention de traiter : 89 patients au total dont 45 dans le groupe AH (compresses IALUSET imprégnées de 2mg d'AH) et 44 dans le groupe contrôle (compresses imprégnées d'un véhicule neutre). - Population en per protocole : 72 patients au total dont 38 dans le groupe AH et 34 dans le groupe contrôle. Au total, 28 patients n'ont pas terminé l'étude : 18 dans le groupe AH 10 dans le groupe contrôle			
Durée du suivi	La durée de suivi de cette étude était de 60 jours.			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		Groupe AH N=45	Groupe contrôle N=44	
	Caractéristiques démographiques			
	Femmes, n (%)	20 (44,4 %)	24 (54,5 %)	
	Age	59,4 ± 2,5*	64,1 ± 2,7*	
	Indice de masse corporelle (kg/m2)	30,3 ± 0,7*	29,3 ± 1,1*	
	Connaissance de l'histoire chirurgicale ou médicale, n (%)	40 (88,9 %)	35 (81,4 %)	
	Nombre total d'ulcères reportés			
	Un ulcère, n (%)	28 (62,2 %)	25 (56,8 %)	
	Deux ulcères ou plus, n (%)	17 (37,8 %)	19 (43,2 %)	
	Localisation de l'ulcère cible de l'étude			
	Face interne latérale, supra-malléolaire, (%)	23 (69,7 %)	17 (58,6 %)	
	Face externe latérale, supra-malléolaire, n (%)	4 (12,1 %)	6 (20,7 %)	
	Malléole, n (%)	2 (6,1 %)	0 (0 %)	
	Sous-malléolaire, n (%)	2 (6,1 %)	2 (3,4 %)	
	Autres, n (%)	2 (6,1 %)	5 (17,2 %)	
	Localisation de l'ulcère cible			
	Jambe gauche, n (%)	25 (55,6 %)	25 (56,8 %)	
	Jambe droite, n (%)	20 (44,4 %)	19 (43,2 %)	
	Ancienneté de l'ulcère (mois)	12,4 ± 12,3**	12,8 ± 12,2**	
	Valeurs manquantes (n)	8	2	
	Surface de l'ulcère (cm2)	13,8 ± 1,3*	12,9 ± 1,3*	
	Valeurs manquantes	0	1	
	Intensité de la douleur	33,2 ± 3,7*	33,4 ± 4,0*	
* moyenne ± erreur type de la moyenne, ** moyenne ± écart-type.				
Les patients étaient comparables entre les deux groupes.				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Le taux de réduction de la surface de l'ulcère à 45 jours :			
		Groupe AH N=45	Groupe contrôle N=44	P
	Taux de réduction de la surface de l'ulcère à 45 jours	73 ± 4,6 %	46 ± 9,6 %	0,011

- 10 -

**Résultats inhérents
aux critères de
jugement
secondaires**

Analyse en Intention de Traiter

- Le taux de réduction de la surface de l'ulcère à 15, 30 et 60 jours :

	Groupe AH N=45	Groupe contrôle N=44	P
Taux de réduction de la surface de l'ulcère à 15 jours	40 %	29 %	Non renseigné
Taux de réduction de la surface de l'ulcère à 30 jours	64 %	36 %	0,012
Taux de réduction de la surface de l'ulcère à 60 jours	77 %	52 %	0,036

- L'évaluation de l'intensité de la douleur :

	Groupe AH N=45	Groupe contrôle N=44	P
Intensité de la douleur à l'inclusion.	33,2 ± 3,7 mm	33,4 ± 4,0 mm	NS
Intensité de la douleur à 30 jours.	12,4 ± 2,6 mm	22,8 ± 3,8 mm	0,026
Intensité de la douleur à 60 jours.	11,5 ± 2,8 mm	13,7 ± 2,9 mm	NS

- L'évolution de l'aspect de la peau dans la région péri-ulcéreuse à 0, 15, 30, 45 et 60 jours :

Cette évolution était comparable entre les deux groupes de traitement, excepté pour l'évaluation du suintement à 60 jours où les patients du groupe « compresses imprégnées d'AH » ont montré une réduction significativement plus importante du suintement que les patients du groupe « compresses imprégnées de crème neutre » (p = 0,014).

- La proportion de patients présentant une cicatrisation de l'ulcère à 15, 30, 45 et 60 jours :

	Groupe AH N=45	Groupe contrôle N=44	P
Proportion de patients présentant une guérison totale de l'ulcère à 45 jours	31,1 %	9,3 %	0,011
Proportion de patients présentant une guérison totale de l'ulcère à 60 jours	37,8 %	16,3 %	0,024

- L'aspect de l'ulcère :

	Groupe AH N=45	Groupe contrôle N=44	P
Evolution de la proportion du tissu de granulation au niveau de l'ulcère à 60 jours.	- 8,5 ± 7,6 %	+ 9,0 ± 8,0 %	Non renseigné

Analyse en Per Protocole

- Le taux de réduction de la surface de l'ulcère à 45 jours :

	Groupe AH N=38	Groupe contrôle N=34	P
Taux de réduction de la surface de l'ulcère à 45 jours	72 %	45 %	0,029

Référence	Dereure O, Czubek M, Combemale P. Efficacy and safety of hyaluronic acid in treatment of leg ulcers : a double-blind RCT. J Wound Care. 2012 ; 21(3) : 131-139.
Type de l'étude	Etude clinique, prospective, comparative, randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle, multicentrique et internationale.
Date et durée de l'étude	Les inclusions ont eu lieu de juin 2007 à novembre 2009 avec un suivi à 60 jours.
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'une crème à l'acide hyaluronique dans le traitement local des ulcères de jambe d'étiologie veineuse ou mixte, comparativement à une crème neutre.
METHODE	
Critères de sélection	CRITERES D'INCLUSION : Patient • dont le diagnostic de l'ulcère de jambe est posé depuis plus de 2 mois et moins de 4 ans ; • avec un ulcère cible de surface comprise entre 5 et 40 cm² inclus ; • ne présentant pas de tissu nécrotique ; • avec une plaie jugée comme pouvant recevoir un traitement compressif adapté ; • ayant : - o des antécédents documentés de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs et/ou - o des preuves cliniques de syndrome post-thrombotique avec œdème chronique et lipodermatosclérose et/ou - o réalisé un Doppler artério-veineux dans les 6 mois précédant l'inclusion présentant des séquelles post-phlébitiques (thrombose résiduelle) et/ou un système veineux avec un reflux superficiel ou profond. • n'ayant pas été traité localement par acide hyaluronique au cours des 3 mois précédents l'inclusion • présentant un index de pression systolique à l'écho-doppler de la cheville/bras $\geq 0,8$. CRITERES DE NON INCLUSION : Patient • avec un ulcère d'origine non-vasculaire ; • avec un ulcère de cause générale ; • avec une insuffisance artérielle significative (index de pression systolique à l'écho-doppler de la cheville/bras $< 0,8$) ; • présentant une suspicion clinique d'infection locale et/ou générale ; • présentant une insuffisance hépatique ou rénale ; • ayant une thrombose veineuse profonde datant de moins de 3 mois ; • diabétique ; • ayant une allergie connue aux anesthésiques locaux ou à l'un des constituants des deux traitements utilisés dans l'étude ; • recevant un traitement retardant le processus de cicatrisation.
Cadre et lieu de l'étude	L'étude a eu lieu dans 24 centres : 17 en France et 7 en Pologne.
Produits étudiés	• Groupe AH : crème contenant 0,2 % d'acide hyaluronique : IALUSET crème ; • Groupe contrôle : crème bénéficiant de la même formulation que la crème IALUSET mais sans l'acide hyaluronique.
Critère de jugement principal	Le critère de jugement principal de l'étude était le taux de réduction de la surface de l'ulcère à 45 jours. Ce critère a été apprécié par deux lecteurs indépendants, ne connaissant pas le traitement reçu par le patient. Ils ont mesuré la taille des ulcères en utilisant le système Visitrak.
Critères de jugement secondaires	Les critères d'efficacité étaient l'évaluation : • du taux de réduction de la surface de l'ulcère à 15, 30 et 60 jours ; • de l'intensité de la douleur (EVA ; 0 – 100mm) à 0, 15, 30, 45 et 60 jours ; • de l'aspect de la peau dans la région péri-ulcéreuse à 0, 15, 30, 45 et 60 jours ; • de la proportion de patients présentant une guérison totale de l'ulcère à 15, 30, 45 et 60 jours ; • de l'évolution de l'aspect de l'ulcère ; • de l'observance du traitement à 15, 30, 45 et 60 jours.

	Les critères de sécurité étaient l'étude de la survenue d'événements indésirables à travers leur nature, gravité, moment d'apparition, durée, relation avec le traitement à l'étude ainsi qu'une description de l'action entreprise pour gérer cet événement.
Taille de l'échantillon	Le calcul de la taille de l'échantillon a été effectué à partir de l'hypothèse d'une différence de 20 % sur le critère de jugement principal (le taux de réduction de la surface de l'ulcère à 45 jours) entre les deux groupes de l'étude. Un écart-type de 40 % de guérison a été estimé à partir d'une étude précédente avec des valeurs de $\alpha = 5\%$ et de $1-\beta = 90\%$. La taille de l'échantillon théorique était estimée à 140 patients en tenant compte de 10 % d'abandon. Une analyse intermédiaire a été prévue dans le plan d'analyse statistique de façon à inclure suffisamment de patients pour conclure à la supériorité en termes d'efficacité d'un traitement par rapport à l'autre. L'analyse intermédiaire sur le critère principal, prévue au protocole, a été réalisée dès que 80 sujets avaient terminé l'étude. Elle a montré une différence significative entre les deux groupes sur l'analyse du critère principal. 101 patients ont été inclus dans l'analyse en ITT. Ces 101 patients ont reçu au moins une application de traitement au cours de l'étude. La puissance permise par ces 101 patients était de 89 %.
Méthode de randomisation	Les traitements ont été attribués selon une liste de randomisation équilibrée par blocs de 4.
Méthode d'analyse des résultats	L'étude a été conçue sur la base de l'hypothèse de supériorité de l'efficacité clinique de la « crème à l'acide hyaluronique » par rapport à la « crème neutre ». L'analyse primaire a été réalisée en ITT (intention de traiter) et une analyse secondaire a été effectuée en PP (per protocole). L'analyse de la variance (ANOVA) a été utilisée pour comparer les critères principaux et secondaires entre les deux groupes. Les variables qualitatives ont été comparées par un test de Chi-2 (ou le test exact de Fisher si la taille de l'échantillon théorique était inférieur à 5). Les tests ont été considérés comme significatifs avec un $p < 0,05$.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	• Population en intention de traiter : 101 patients au total dont 50 dans le groupe AH et 51 dans le groupe contrôle. • Population en per protocole : 75 patients au total dont 38 dans le groupe AH et 37 dans le groupe contrôle. Au total, 27 patients n'ont pas terminé l'étude : • 11 dans le groupe AH • 16 dans le groupe contrôle
Durée du suivi	La durée de suivi de cette étude était de 60 jours.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes			
		Groupe AH N=50	Groupe contrôle N=51
	Caractéristiques démographiques		
	Femmes, n (%)	27 (54 %)	29 (57 %)
	Age	68,6 ± 12,4*	69,7 ± 14,7*
	Indice de masse corporelle (kg/m ²)	29,0 ± 5,3*	28,3 ± 5,7*
	Connaissance de l'histoire chirurgicale ou médicale, n (%)	47 (94 %)	50 (98 %)
	Nombre total d'ulcères reportés		
	Un ulcère, n (%)	33 (66 %)	37 (73 %)
	Deux ulcères ou plus, n (%)	17 (34 %)	14 (28 %)
	Localisation de l'ulcère cible de l'étude		
	Face interne latérale, supra-malléolaire, n (%)	30 (60 %)	29 (57 %)
	Face externe latérale, supra-malléolaire, n (%)	8 (16 %)	13 (26 %)
	Malléole, n (%)	7 (14 %)	4 (7,8 %)
	Sous-malléolaire, n (%)	1 (2,0 %)	1 (2,1 %)
	Autres, n (%)	4 (8,0 %)	4 (7,8 %)
	Localisation de l'ulcère cible		
	Jambe gauche, n (%)	31 (62 %)	30 (59 %)
	Jambe droite, n (%)	19 (38 %)	21 (41 %)
	Ancienneté de l'ulcère (mois)		
	Médiane [intervalle]	7,5 [1 – 48]	9,0 [2 – 42]
	Valeurs manquantes (n)	8	6
	Surface de l'ulcère (cm ²)		
	Médiane [intervalle]	11,1 [2,8 – 39,3]	11,7 [3,67 – 41,1]
	Valeurs manquantes	1	1
	Intensité de la douleur	23,0 ± 26,0*	26,6 ± 29,1*
	* moyenne ± écart-type		
	Les patients étaient comparables entre les deux groupes.		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	• Le taux de réduction de la surface de l'ulcère à 45 jours :		
		Groupe AH N=50	Groupe contrôle N=51
	Taux de réduction de la surface de l'ulcère à 45 jours, (moyenne ± erreur type de la moyenne)	39 ± 6 %	5 ± 9 %
			P
			0,002

**Résultats
inhérents aux
critères de
jugement
secondaires**

Analyse en Intention de Traiter

- Le taux de réduction de la surface de l'ulcère à 15, 30 et 60 jours :

	Groupe AH N=50	Groupe contrôle N=51
Taux de réduction de la surface de l'ulcère à 15 jours	27 %	6,0 %
Taux de réduction de la surface de l'ulcère à 30 jours	33 %	11 %
Taux de réduction de la surface de l'ulcère à 60 jours	39 %	5,0 %

- L'évaluation de l'intensité de la douleur :

	Groupe AH N=50	Groupe contrôle N=51
Intensité de la douleur à l'inclusion.	23,0 mm	26,6 mm
Intensité de la douleur à 15 jours.	18,6 mm	24,6 mm
Intensité de la douleur à 30 jours.	13,5 mm	25,1 mm
Intensité de la douleur à 45 jours.	13,1 mm	27,4 mm
Intensité de la douleur à 60 jours.	11,6 mm	21,6 mm

	Groupe AH N=50	Groupe contrôle N=51	P
Evolution de l'intensité de la douleur, évaluée sur l'EVA entre l'inclusion et 45 jours.	- 9,8 ± 3,5 mm	+ 0,8 ± 3,2 mm	0,029

- L'aspect de la peau péri-ulcéreuse : il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes de traitement

- Le nombre cumulé de patients présentant une guérison totale de l'ulcère :

	Groupe AH N=50	Groupe contrôle N=51
Nombre d'ulcères totalement guéris à l'inclusion	-	-
Nombre d'ulcères totalement guéris à 15 jours.	0	0
Nombre d'ulcères totalement guéris à 30 jours.	1	3
Nombre d'ulcères totalement guéris à 45 jours.	1	3
Nombre d'ulcères totalement guéris à 60 jours.	3	4

- L'évolution de l'aspect de l'ulcère :

	Groupe AH N=50	Groupe contrôle N=51
Proportion de tissu fibreux au niveau de l'ulcère		
à l'inclusion	40,9 %	44 %
à 15 jours	31,1 %	34,1 %
à 30 jours	26,8 %	33,8 %
à 45 jours	28,6 %	35,9 %
à 60 jours	28,6 %	37,6 %
Proportion de tissu en phase de granulation au niveau de l'ulcère		
à l'inclusion	59,1 %	56,0 %
à 15 jours	68,7 %	65,9 %
à 30 jours	71,1 %	64,3 %
à 45 jours	68,9 %	62,2 %
à 60 jours	63,5 %	58,5 %

L'aspect de l'ulcère n'était pas significativement différent entre les 2 groupes de traitement.

Analyse en Per Protocole

- Le taux de réduction de la surface de l'ulcère à 45 jours :

	Groupe AH N=38	Groupe contrôle N=37	P
Taux de réduction de la surface de l'ulcère à 45 jours, (moyenne $\pm$ erreur type de la moyenne)	41 %	15 %	0,044

Evénements indésirables

77 effets indésirables ont été signalés chez 34 patients au cours de l'étude :

- o 35 dans le groupe de patients traités par AH, dont 20 étaient liés au traitement.
- o 42 dans le groupe contrôle, dont 19 étaient liés au traitement.

Ni l'incidence globale des effets indésirables, ni l'incidence des effets indésirables liés au traitement, n'étaient statistiquement différentes entre les deux groupes.