



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

10 janvier 2007

CONCLUSIONS			
Nom :	RELEASE AG, pansements hydro-alginate à l'argent		
Modèles et références:	Modèle	Taille (cm)	Boîte de
	DAC 011F	11 x 11	16
	DAC 020F	10 x 20	10
	DAC 02016F	10 x 20	16
Demandeur et fabricant :	Johnson & Johnson Wound Management - Ethicon SAS		
Données disponibles :	<u>Etudes :</u> Le dossier est argumenté par une étude comparative randomisée réalisée chez 99 patients atteints d'ulcères veineux de jambe ou d'escarres, visant à montrer la supériorité de RELEASE AG par rapport au pansement ALGOSTERIL. Le critère de jugement principal était de nature composite : score mASEPSIS permettant d'objectiver la diminution du risque d'infection locale. L'évaluation du score mASEPSIS a été effectuée uniquement au cours des 2 premières semaines de traitement, le suivi total étant de 4 semaines. L'étude ne rapporte pas de différence significative sur le critère de jugement principal. Par conséquent aucune supériorité du pansement RELEASE AG par rapport au comparateur, en termes de risque d'infection de la plaie, n'est démontrée. La multiplication des tests statistiques se rapportant aux critères secondaires augmente de manière importante le risque de conclure à tort qu'il existe une différence. Aucune conclusion ne peut donc être portée les concernant. Le dossier ne comporte aucune étude permettant d'affirmer l'équivalence de RELEASE AG et d'ALGOSTERIL. Les pansements RELEASE AG sont pris en charge sous la description générique intitulée « <i>Pansements hydrocolloïdes à base de carboxyméthylcellulose et pansements hydrocellulaires</i> ». Dans le cadre de la révision des pansements, cette description générique est actuellement en cours de réévaluation.		
Service Rendu (SR) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique des pansements - l'intérêt de santé publique des pansements Ce service rendu sera revu dans le cadre de la révision des descriptions génériques des pansements.		

Indications :	Actuellement la prise en charge des « pansements hydrocolloïdes à base de carboxyméthylcellulose » est assurée pour le traitement des escarres, des ulcères et des brûlures. Les indications des pansements inscrits par description générique sur la liste des produits et prestations remboursables seront revus.
Eléments conditionnant le SR : - Conditions de prescription et d'utilisation, - Spécifications techniques :	Ceux actuellement retenus sur la LPP. Ces éléments seront revus dans le cadre de la révision de la nomenclature des pansements.
Amélioration du SR :	Absence d'ASR (niveau V) par rapport aux autres dispositifs correspondant à la description générique des « <i>pansements hydrocolloïdes à base de carboxyméthylcellulose</i> ».
Type d'inscription :	Ligne générique
Durée d'inscription de la ligne générique correspondante :	Jusqu'à la révision de la nomenclature des pansements.
Conditions de renouvellement de la ligne générique :	Sans objet jusqu'à la révision de la nomenclature des pansements.
Population cible :	Elle sera définie dans le cadre de la révision des descriptions génériques des pansements.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

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 : demande d'inscription sous nom de marque.

■ Modèles et références

Modèle	Taille (cm)	Boîte de
DAC 011F	11 x 11	16
DAC 020F	10 x 20	10
DAC 02016F	10 x 20	16

■ Conditionnement

Pansements stériles emballés individuellement, conditionnés en boîte.

■ Applications

La demande de modification des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :

- traitement des plaies exsudatives en phase de détersion.

Historique du remboursement

Première demande de modification des conditions d'inscription sur la LPPR.

Les pansements RELEASE AG bénéficient du remboursement par l'intermédiaire de la description générique intitulée « *Pansements hydrocolloïdes à base de carboxyméthylcellulose et pansements hydrocellulaires* ».

Leur prise en charge est assurée pour le traitement des escarres, des ulcères et des brûlures.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Dispositif médical de classe III, notification par BSI (0086), Grande Bretagne.

■ Description

Pansement en non tissé contenant :

- Fibres d'alginate de calcium : 51 %
- Carboxymethylcellulose (CMC) imprégnée dans les fibres d'alginate de calcium : 9%
- Polyamide : 32 %
- Argent : 8 % (imprégné dans les fibres de polyamide ; total de 110,8 mg d'argent imprégnés pour 100 cm² de pansement)

■ Fonctions assurées

Action : recouvrement de plaies (aiguës ou chroniques) exsudatives, en tant que pansement primaire, avec maintien d'un environnement humide au niveau de la plaie et libération prolongée d'ions argent.

■ Acte ou prestation associée

Actes infirmiers (nomenclature NGAP) :

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

Service Rendu

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

Le dossier est argumenté par une étude comparative randomisée ¹ réalisée chez 99 patients atteints d'ulcères veineux de jambe ou d'escarres, visant à montrer la supériorité de RELEASE AG par rapport au pansement ALGOSTERIL, en termes de diminution du risque d'infection locale. Les patients étaient suivis pendant 4 semaines. L'évaluation du critère principal (score composite mASEPSIS, constitué de différents critères d'infection de la plaie), était faite uniquement lors des 2 premières semaines de traitement.

Le critère de jugement principal de cette étude est cliniquement pertinent compte tenu de la finalité visée par la libération d'ions argent dans la plaie. Les indications et le comparateur choisis sont adaptés à la problématique. La méthodologie de l'étude est globalement satisfaisante, elle comporte cependant des imprécisions concernant la qualité de la randomisation et ne permet pas d'écarter les risques de biais de mesure sur le critère de jugement principal (absence d'information sur l'indépendance et l'objectivité de la mesure).

L'étude ne rapporte pas de différence significative sur le critère de jugement principal. Par conséquent aucune supériorité du pansement RELEASE AG par rapport au comparateur, en termes de risque d'infection de la plaie, n'est démontrée. La multiplication des tests statistiques se rapportant aux critères secondaires augmente de manière importante le risque de conclure à tort qu'il existe une différence. Aucune conclusion ne peut donc être portée les concernant.

Le dossier ne comporte aucune étude permettant d'affirmer l'équivalence de RELEASE AG et d'ALGOSTERIL.

L'effet indésirable le plus fréquemment cité dans la littérature, lié à l'emploi de topiques contenant des dérivés de l'argent, est la survenue de dyschromies locales ². Des rares cas d'argyrisme par passage systémique d'argent ont également été décrits, après application répétée sur une grande surface de crèmes contenant de l'argent ^{3, 4}. Néanmoins aucun cas de passage systémique, lié à l'emploi d'un pansement contenant de l'argent, n'est retrouvé.

Les pansements RELEASE AG sont pris en charge sous la description générique intitulée « *Pansements hydrocolloïdes à base de carboxyméthylcellulose et pansements hydrocellulaires* ». Dans le cadre de la révision des pansements, cette description générique est actuellement en cours de réévaluation.

Au total, l'utilisation de RELEASE AG est documentée dans les ulcères veineux de jambe et les escarres, mais les données disponibles ne permettent pas d'affirmer l'effet thérapeutique propre au pansement.

¹ Meaume S, Vallet D, Morere MN, Téot L. Evaluation of a silver-releasing hydro-alginate dressing in chronic wounds with signs of local infection. J Wound Care. 2005;14: 411-419. Erratum in: J Wound Care. 2005;14: 479

² Fisher N. Scar-localized argyria secondary to silver sulfadiazine cream. J Am Acad Dermatol. 2003;49:730-732

³ Chaby G, Viseux V, Poulain JF. Insuffisance rénale aiguë après application topique de sulfadiazine argentique. Ann Dermatol Venereol. 2005;132:891-893

⁴ Viala J, Simon L, Le Pommelet C. Agranulocytose après application de sulfadiazine argentique chez un nourrisson de 2 mois. Arch Pediatr. 1997;4:1103-1106

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement des plaies chroniques est différent selon leur étiologie (contention pour les ulcères veineux, support diminuant la pression et/ou décharge dans les escarres, décharge dans la plaie du pied chez un diabétique) et le traitement local est effectué avec des pansements choisis en fonction des caractéristiques de la plaie et de la peau péri-lésionnelle.

L'objectif des soins locaux est de contrôler le micro-environnement de la plaie. Ceci implique de maintenir un milieu humide, favorable à la cicatrisation. Dans la plaie exsudative l'objectif est également d'éviter que des exsudats trop abondants n'endommagent la peau péri-lésionnelle.

A titre d'exemple, les recommandations issues de la conférence de consensus « *Prévention et traitements des escarres de l'adulte et du sujet âgé* » organisée par l'ANAES (15-16 novembre 2001) a proposé de choisir le type de pansement en fonction de l'état de la plaie :

« ÉTAT DE LA PLAIE	TYPE DE PANSEMENT
Plaie anfractueuse	Hydrocolloïde pâte ou poudre Alginate mèche / hydrofibre mèche Hydrocellulaire forme cavitaire
Plaie exsudative	Alginate / hydrocellulaire Hydrofibre
Plaie hémorragique	Alginate
Plaie bourgeonnante	Pansement gras Hydrocolloïde Hydrocellulaire
Plaie avec bourgeonnement excessif	Corticoïde local Nitrate d'argent en bâtonnet
Plaie en voie d'épidermisation	Hydrocolloïde Film polyuréthane transparent Hydrocellulaire, pansement gras
Plaie malodorante	Pansement au charbon

Le recouvrement de la plaie par un pansement permet de maintenir un milieu local favorisant le processus de cicatrisation spontanée. Aucun élément dérivé de l'étude de la littérature ne permet de préconiser un pansement plutôt qu'un autre. Le choix du pansement s'appuie en particulier sur l'aspect de la plaie (sèche, exsudative, hémorragique, malodorante sa couleur (échelle colorielle). »),

Au total, il existe des éléments de consensus concernant la place dans la stratégie thérapeutique des pansements alginates et hydrocolloïdes. Cependant aucun consensus n'est retrouvé concernant l'utilisation de pansements contenant de l'argent dans les plaies chroniques.

En conclusion, la place dans la stratégie thérapeutique des pansements contenant de l'argent n'est pas définie et les études présentées ne démontrent pas l'effet thérapeutique attendu de RELEASE AG, dans les indications revendiquées. L'intérêt des pansements RELEASE AG n'est donc pas établi.

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. Certaines plaies et notamment les brûlures laissent des cicatrices pouvant être une source de problèmes psychologiques et/ou relationnels.

Les complications infectieuses des plaies sont susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital.

Dans la majorité des cas les plaies aiguës et chroniques 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 plaies chroniques sont principalement représentées par les ulcères de jambe, les escarres et les plaies du pied diabétique.

L'évaluation de la prévalence et de l'incidence des ulcères de jambe repose sur des données internationales, aucune donnée française n'ayant été retrouvée. Les résultats issus de ces études épidémiologiques internationales sont peu comparables compte tenu de l'hétérogénéité des schémas expérimentaux utilisés (études réalisées en population ou dans des sous-groupes spécifiques, classes d'âge non superposables, inclusion ou exclusion des ulcères de pied, existence ou inexistence d'une validation clinique des cas et d'une définition claire de l'ulcération, sélection ou non des ulcères selon l'étiologie). Une analyse sur l'épidémiologie des ulcères de jambe a été réalisée à partir de 13 études publiées entre 1983 et 1997 ⁵. Dans cette étude, 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.

L'escarre est une affection fréquente dans certaines populations de patients, mais les données épidémiologiques actuelles sont insuffisantes pour évaluer précisément sa prévalence et son incidence en France. Selon les études, la prévalence des escarres varie considérablement en fonction des populations à risque. D'après le rapport issu de la conférence de consensus "*Prévention et traitement des escarres de l'adulte et du sujet âgé*" tenue les 15 et 16 novembre 2001, la prévalence des escarres pour l'ensemble de la population française, calculée à partir d'extrapolations, serait de 300 000 personnes.

Deux études étrangères ayant estimé la prévalence des plaies du pied diabétique non cicatrisés sont disponibles. La première est une étude anglaise, prospective, réalisée auprès d'une cohorte de 9 710 patients diabétiques. A l'inclusion, la prévalence des ulcères du pied non cicatrisés a été de 1,7% ⁶. La seconde étude, réalisée aux Pays-Bas, auprès de 609 patients diabétiques, a retrouvé une prévalence de 1,8% ⁷. Par extrapolation de ces chiffres à la population des patients diabétiques en France, il y aurait environ 35 000 patients atteints d'un ulcère de pied non cicatrisé.

Plusieurs études étrangères donnent des chiffres d'incidence annuelle des nouveaux ulcères du pied chez les patients diabétiques. L'étude anglaise susmentionnée, indique une incidence annuelle moyenne de 2,2% ⁸. Les résultats d'une étude réalisée aux Pays-Bas auprès de 511

⁵ D'après l'intervention du Pr Bégaud. Epidémiologie des ulcères de jambe. Ann Dermatol Vénéréol 2002 ; 126 : 1225-1226

⁶ Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC. The North-West diabetes foot care study : incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based cohort. Diabet Med 2002 ; 19 ; 377-384.

⁷ De Sonnaville JJ, Colly LP, Wijkel D, Heine RJ. The prevalence and determinants of foot ulceration in type II diabetic patients in a primary health care setting. Diabetes Res Clin Pract 1997 ; 35: 149-156.

⁸ Il y aurait environ 2 millions de personnes diabétiques en France (Cf. Rapport du GTNDO, 2003)

patients diabétiques suivis dans le cadre du Nijmegen Monitoring Project (NMP) entre 1993 et 1998, montrent une incidence annuelle des nouveaux ulcères comprise entre 1,2 et 3% selon l'année de référence. L'incidence moyenne calculée sur cette période est de 2,1% par an ⁹. Ces résultats sont cohérents également avec ceux d'une étude de cohorte rétrospective réalisée chez 8 905 patients diabétiques américains dont les nouveaux cas d'ulcères de pied ont été enregistrés entre 1993 et 1995 ¹⁰. Cette étude rapporte une incidence moyenne annuelle de 1,9%. In fine, l'incidence des nouveaux ulcères du pied extrapolée à la population diabétique correspondante en France ⁸ serait comprise entre 1 et 3% ce qui représentent de 20 000 à 60 000 patients par an.

2.3 Impact

La prise en charge à domicile des plaies chroniques et aiguës présente un intérêt pour la santé publique, compte-tenu du caractère de gravité et/ou de la fréquence des pathologies concernées.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le Service rendu RELEASE AG est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 selon la description générique actuelle des pansements hydrocolloïdes.

Ce service rendu sera revu dans le cadre de la révision des descriptions génériques des pansements. La création d'une description générique de pansements alginates sera également évaluée.

⁹ Muller IS, De Grauw W, Van Gerwen W, Bartelink ML, Van den Hoogen H, Rutten G. Foot ulceration and lower limb amputation in type 2 diabetic patients in dutch primary health care. Diabetes care, 2002 ; 25 : 570-574.

¹⁰ Ramsey SD Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Reiber GE, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. Diabetes care 1999 ; 22 : 382-387.

Eléments conditionnant le Service Rendu

- Spécifications techniques minimales
Celles actuellement retenues sur la LPP.

- Modalités d'utilisation et de prescription
Néant.

Ces éléments seront revus dans le cadre de la révision de la nomenclature des pansements.

Amélioration du Service Rendu

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (niveau V) par rapport aux autres dispositifs correspondant à la description générique des « pansements hydrocolloïdes à base de carboxyméthylcellulose ».

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement de la ligne générique :

Sans objet jusqu'à la révision de la nomenclature des pansements.

Durée d'inscription de la ligne générique :

Sans objet jusqu'à la révision de la nomenclature des pansements.

Population cible

Elle sera définie dans le cadre de la révision des descriptions génériques des pansements.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Meaume S, Vallet D, Morere MN, Téot L. Evaluation of a silver-releasing hydro-alginate dressing in chronic wounds with signs of local infection. J Wound Care. 2005;14: 411-419. <i>Erratum in: J Wound Care. 2005;14: 479</i>		
Type de l'étude	Etude comparative, en ouvert, randomisée (stratification par type de plaie)		
Date et durée de l'étude	Non précisée		
Objectif de l'étude	Evaluer l'impact clinique de l'utilisation d'un pansement hydro-alginate à l'argent pour minimiser le risque d'infection locale dans les plaies chroniques colonisées.		
METHODE			
Critères d'inclusion	Patients adultes hospitalisés ou pouvant être vus tous les jours pendant 14 jours par les investigateurs et répondant à l'un des critères suivants : - ulcère de jambe > 2 cm dans une dimension et ne dépassant pas 20 cm, IPS (indice de pression systolique) > 0,7 au cours des six mois précédents - escarre de grade III–IV (système NPUAP) localisée à l'ischion, au sacrum, au trochanter ou au talon		
Cadre et lieu de l'étude	Multicentrique (13 centres)		
Produits étudiés	RELEASE Ag versus ALGOSTERIL (pansement d'alginate de calcium pur)		
Critère de jugement principal	Score mASEPSIS ¹¹ obtenu au cours des 2 premières semaines de traitement		
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Non spécifiés		
Taille de l'échantillon	Taille de l'échantillon calculé a priori : 50 patients par groupe ; 99 patients randomisés (51 et 48 patients respectivement dans le groupe test et dans le groupe témoin) ; étiologies des plaies : 28 escarres et 71 ulcères veineux de jambe		
Méthode de randomisation	Par blocs de 6		
Méthode d'analyse des résultats	En intention de traiter		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	16 patients de la population en ITT n'ont pas complété les 4 semaines de suivi pour les raisons suivantes :		
	Motif de l'arrêt	RELEASE Ag	ALGOSTERIL
	Pansement alginate plus indiqué (plaie sèche)	1	1
	Retrait du consentement	1	0
	Evènement intercurrent *	4	1
	Grefe de la plaie	1	1
	Infection de la plaie	1	2
	Aggravation de la plaie	2	4
	TOTAL	10	9
* Evènements intercurrents : arrêt cardiaque (1), accident de voiture (1), patient transféré dans un autre hôpital (2), patient parti en vacances (1)			
Durée du suivi	4 semaines		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	D'avantage de patients diabétiques sont inclus dans le groupe Release Ag (33,3% versus 12,5%, p=0,018) ; les patients de plus de 80 ans sont plus nombreux dans le groupe Algosteril (52,1% vs. 21,6%, p= 0,005).		

¹¹ Score composite ASEPSIS modifié – réf. European Multi-centre Study Depletion of Autologous Whole Blood LDAWB 2001 ; développé pour quantifier les infections post-opératoires de la plaie ; tient compte de signes d'infection de la plaie: exsudat séreux, érythème, exsudat purulent, séparation des tissus profonds, antibiothérapie, drainage de pus sous anesthésie locale, débridement sous anesthésie générale, isolation de germes pathogènes, hospitalisation de plus de 14 jours.

Résultats inhérents au critère de jugement principal :

	Ulcères de jambe		Escarres		Total		
	Release Ag	Algosteril	Release Ag	Algosteril	Release Ag	Algosteril	p
Score mASEPSIS (augmente en fonction de l'appréciation des signes d'infection de la plaie)							
population en ITT	111.8 ± 79.1 (n=38)	86.3 ± 51.0 (n=33)	81.8 ± 45.1 (n=13)	115.3 ± 80.2 (n=15)	104.2 ± 72.8 (n=51)	95.4 ± 62.2 (n=48)	NS
population en PP	102.7 ± 70.3 (n=29)	77.4 ± 48.4 (n=27)	87.3 ± 42.2 (n=12)	111.3 ± 74.2 (n=12)	98.2 ± 63.2 (n=41)	87.8 ± 58.7 (n=39)	NS
ITT population sans procédure "LOVCF"	118.3 ± 83.7 (n=38)	69.7 ± 62.9 (n=33)	83.6 ± 45.3 (n=13)	142.9 ± 140.9 (n=15)	109.5 ± 76.8 (n=51)	111.1 ± 95.2 (n=48)	NS
ITT : Intention de traiter; PP : per-protocol; LOVCF : <i>last value carried forward</i> (reconduction de la dernière valeur mesurée disponible)							

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)

	Ulcères de jambe		Escarres		Total		
	Release Ag	Algosteril	Release Ag	Algosteril	Release Ag	Algosteril	p
Evolution surface de la plaie *							
Diminution absolue à 4 semaines (cm ²)	-9.5 ± 17.9	-6.0 ± 11.7	-7.2 ± 9.0	-0.8 ± 10.0	-8.9 ± 16.0	-4.4 ± 11.3	NS
Diminution relative à 4 semaines (%)	-21.0 ± 45.4%	-28.5 ± 37.0%	-31.6 ± 38.1%	-13.9 ± 50.3%	-23.7 ± 43.6%	-24.0 ± 41.6%	NS
Taux de cicatrisation à 4 sem. (cm ² /jour)	0.34 ± 0.64	0.21 ± 0.42	0.26 ± 0.32	0.03 ± 0.36	0.32 ± 0.57	0.16 ± 0.40	**0.02 4
Score de sévérité de la plaie */*** (augmente en fonction de l'appréciation des signes d'infection de la plaie)							
Score médian à 4 semaines	11.8 ± 3.4	12.3 ± 3.3	12.1 ± 3.9	13.8 ± 4.3	11.9 ± 3.5	12.8 ± 3.7	NS
Diminution absolue à 4 semaines	-5.7 ± 2.8	-4.4 ± 4.3	-5.5 ± 4.2	-3.6 ± 5.0	-5.6 ± 3.2	-4.1 ± 4.3	NS
% de diminution du score	-32.6 ± 15.4%	-25.0 ± 21.8%	-30.7 ± 23.0%	-17.5 ± 32.0%	-32.1 ± 17.4%	-22.6 ± 25.3%	0.034
* population en ITT avec procédure LOVCF après 4 semaines ** ANOVA on log-transformed data *** critères d'appréciation : exsudats, odeur, tissu nécrotique, dépôt fibrineux, signes de granulation + épithélialisation							