



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE METHODOLOGIQUE

Choix méthodologiques pour le développement clinique des pansements

Rapport d'évaluation

En attente de relecture typographique

Décembre 2013

L'argumentaire scientifique de cette évaluation est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service documentation – Information des publics
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
Avant Propos	5
Recommandations de la CNEDiMTS	7
1. Contexte	11
2. Analyse de la littérature.....	12
2.1 Guides méthodologiques.....	12
2.2 Etudes cliniques	23
3. Groupe de travail	28
3.1 Considérations générales.....	28
3.2 Population.....	28
3.3 Aveugle.....	29
3.4 Critères de jugement	29
3.5 Comparateur.....	31
3.6 Soins standards.....	32
3.7 Traitements associés.....	32
4. Conclusions	33
Annexe 1. Méthode de travail	34
Annexe 2. Recherche documentaire.....	37
Annexe 3. Tableaux	41
Annexe 4. Cotations du groupe de lecture	46
Annexe 5. Position des parties prenantes auditionnées.....	50
Références	52
Participants	56
Fiche descriptive	57

Abréviations et acronymes

AROC....Aire sous la courbe *Receiver Operating Characteristic*

BDSP....Banque de Données en Santé Publique

CEDiMTS Commission nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé

CMTP ...*Center for Medical Technology Policy*

ECREtude Contrôlée Randomisée

EVAEchelle Visuelle Analogique

FDA*Food and Drugs Administration*

HIRH.....*Horizontal initial healing rates*

IC.....Intervalle de Confiance

ISDA.....*Infectious Diseases Society of America*

IWGDF...*International Working Group on the Diabetic Foot*

NIH*National Institute of Health*

NR.....Non Renseigné

OR.....*Odds Ratio*

ROC*Receiver Operating Characteristic*

Se.....Sensibilité

Sem.....Semaine

Spé.....Spécificité

VIHR..... *Vertical Initial Healing Rates*

Avant Propos

L'objectif de ce guide méthodologique est d'identifier les éléments clés du protocole d'une étude clinique évaluant les pansements dans le traitement des plaies chroniques qui permettent une évaluation clinique de qualité. Il se concentre sur les éléments du protocole qui sont les plus à même d'améliorer la qualité et la pertinence des données recueillies.

Ce guide est destiné aux industriels, aux structures de recherche et aux porteurs de projets.

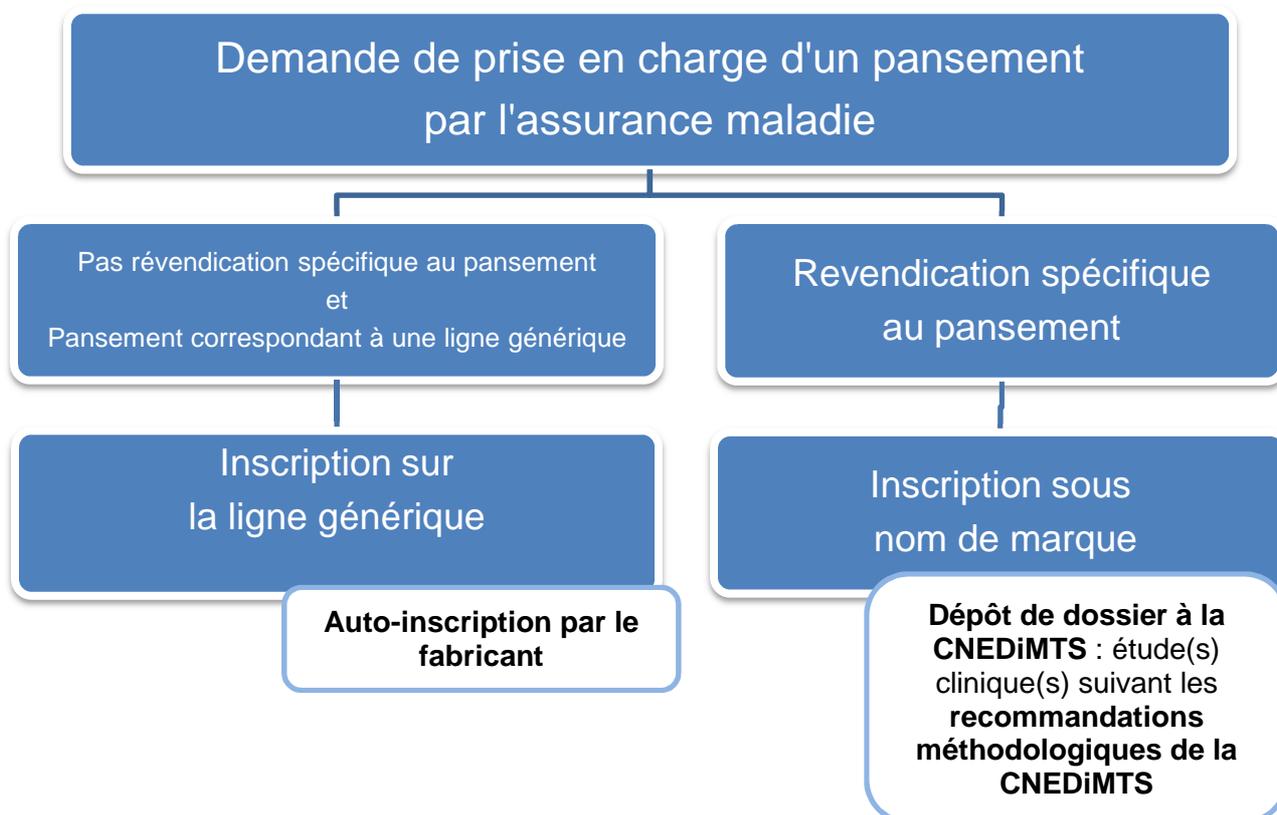
Il concerne :

- les plaies chroniques suivantes : les ulcères de jambe veineux ou artériels, les ulcères du pied diabétique, les escarres et les moignons d'amputations ;
- tous les pansements primaires.

La plupart des pansements sont remboursés grâce aux descriptions génériques disponibles. Ce guide est notamment destiné aux fabricants qui ont des revendications spécifiques pour leurs pansements, en vue d'une inscription sous nom de marque. Les fabricants qui déposeront un dossier de demande de remboursement sous nom de marque pour un pansement devront fournir des études cliniques répondant à ces recommandations (Cf schéma 1). Toutefois, un choix méthodologique différent de ce qui est recommandé dans ce guide est possible, mais devra toujours être argumenté sur des bases scientifiques.

Concernant une demande d'inscription d'évolution de gamme, il appartient au fabricant de décrire le dispositif et d'expliquer le rationnel de la modification. Par ailleurs, si le fabricant juge la réalisation d'investigation clinique inutile, il devra justifier que cette évolution ne modifie pas l'intérêt du produit.

Schéma 1. Conditions d'application des recommandations méthodologiques de la CNEDiMTS



Ce guide méthodologique fait partie d'un ensemble de production sur les choix méthodologiques pour le développement clinique. L'objectif de la première production (« les choix méthodologiques pour le développement clinique des dispositifs médicaux ») était d'identifier les méthodes et conditions permettant une évaluation clinique de qualité, notamment lorsqu'un essai contrôlé randomisé en double aveugle ne peut être réalisé.

Recommandations de la CNEDiMTS

• Considérations générales

Recommandations 1

Les études cliniques doivent rentrer dans le cadre de la méthodologie des études contrôlées randomisées, notamment :

- l'étude doit être menée avec un comité scientifique intégrant un méthodologiste
- une étude contrôlée randomisée est recommandée
- la randomisation doit être centralisée par méthode informatique, l'utilisation d'enveloppe est à proscrire
- la stratification de la randomisation est possible : attention au risque lié à une sur-stratification
- le calcul du nombre de sujets nécessaires en fonction de l'objectif principal doit être rapporté
- l'analyse :
 - essai de supériorité : analyse en intention de traiter
 - essai de non infériorité : analyses *per protocole* et en intention de traiter
- plan d'analyse prévu a priori :
 - pas d'analyse en sous-groupe non prévue au protocole
 - pas d'analyse intermédiaire non prévue au protocole
- la méthode de gestion des données manquantes doit être rapportée
- En cas d'analyse en sous groupe prévue au protocole de l'étude, une interaction entre les sous groupes doit être recherchée
- les données de tolérance doivent être rapportées

• Population

Recommandations 2

- Importance de la représentativité :
 - des patients traités en vie réelle (âge, taille de la plaie, ancienneté, comorbidité ...)
 - étude multicentrique : permet d'inclure plus rapidement des patients et de renforcer l'extrapolation des résultats (centres primaires comme de niveau 3)
- Population plaies chroniques :
 - les études avec une population ayant une seule étiologie de plaie chronique sont à privilégier
 - si des plaies de différentes étiologies sont incluses : la stratification par étiologie est nécessaire (sinon les résultats sont inexploitable) et critère de jugement principal valable pour toutes les étiologies
 - critères diagnostiques de l'étiologie précisés et pertinents
- Population de patients avec des plaies douloureuses : l'intensité de la douleur doit être prise en compte, a priori, dans l'analyse du critère de jugement

- **Aveugle**

Recommandations 3

- Aveugle :
 - Chaque fois que possible, respecter l'aveugle de l'investigateur et du patient
 - Dans tous les cas évaluation en aveugle indispensable du critère de jugement

- **Critères de jugement**

- Cicatrisation de la plaie

Recommandations 4

- Il n'y a pas d'intérêt d'utiliser des critères intermédiaires évalués à 4-8 semaines lorsque le critère clinique est évalué à 12-20 semaines
- Les éléments de preuve de la validité des critères intermédiaires à 4- 8 semaines sur la prédiction de la cicatrisation complète de la plaie à 12-20 semaines sont insuffisants
- Un changement de traitement non prévu au protocole de l'étude doit être considéré comme un échec du traitement étudié
- Critères de jugement acceptables:
 - Cicatrisation complète de la plaie évaluée à un temps t défini en fonction de l'étiologie et du stade de la plaieou
 - délai jusqu'à cicatrisation complète
- L'évaluation d'un pansement qui serait utilisé spécifiquement dans une phase de cicatrisation requiert un essai de stratégie. Dans ce cas, les critères de jugement acceptables restent :
 - la cicatrisation complète de la plaie évaluée à un temps t défini en fonction de l'étiologie et du stade de la plaieou
 - le délai jusqu'à cicatrisation complète
- L'évaluation de la cicatrisation complète de la plaie doit être faite par lecture centralisée de photographies standardisées, en aveugle du traitement alloué
- La cicatrisation complète de la plaie : 100 % d'épidermisation de la perte de substance

► Amélioration des soins

Recommandations 5

- Un traitement peut avoir un bénéfice important sans améliorer l'incidence ou le délai de cicatrisation par rapport aux soins standards. Il faut alors démontrer que ce traitement n'entrave pas la cicatrisation
- Les bénéfices peuvent porter sur:
 - la douleur ;
 - l'infection ;
 - la facilité d'utilisation du pansement par le soignant (doit se traduire par une amélioration pour le patient) ou par le patient ;
 - l'odeur ;
 - la qualité de vie ;
 - la réduction de l'exsudat ;
 - la capacité hémostatique ...
- Pour démontrer le bénéfice d'un pansement en termes d'amélioration des soins, l'étude doit évaluer :
 - le critère de l'amélioration des soins avec une analyse de supériorité
 - et la cicatrisation complète de la plaie avec une analyse de non-infériorité
- Le choix de la borne de non-infériorité doit être justifié et argumenté
- L'amélioration des soins revendiquée doit avoir une pertinence clinique

● **Comparateur**

Recommandations 6

- Le comparateur est le pansement de référence dans la pathologie et la phase de cicatrisation, ce qui peut amener à réaliser des essais de stratégie de succession de pansements
- Dans le cas du pansement avec un composant ou substance ajouté possédant une propriété, revendiquée ou connue, de type pharmacologique ou biologique, le pansement de référence est le même pansement que le pansement étudié, sans le composant ou la substance ajouté.
- Pour les essais de stratégie, décrire les différents types de pansement utilisés dans la prise en charge du patient tout au long de l'étude et dans chacun des bras de l'étude.

● **Soins standards**

Recommandations 7

- Description des soins standards, notamment :
 - Nettoyage de la plaie
 - Détersion mécanique (retrait des tissus fibreux ou nécrotiques)
 - Décharge (pied diabétique et escarre)
 - Compression (ulcères veineux)
 - Soutien nutritionnel
- Soins standards actualisés selon les recommandations validées en vigueur
- Même soins standards dans les deux bras

● **Traitements associés**

Recommandations 8

- Les traitements interdits pendant l'étude sont à préciser dans le protocole
- Rapporter les traitements associés en lien avec l'objectif de l'étude. Ils peuvent dans certains cas être un critère d'évaluation (consommation d'antalgique dans un pansement revendiquant une indication dans la douleur)

1. Contexte

De nombreuses études cliniques évaluant l'efficacité des pansements dans le traitement des plaies chroniques ont été publiées. Cependant, leur valeur ajoutée pour aider les cliniciens et les régulateurs à identifier les meilleurs traitements est souvent limitée en raison de leurs lacunes méthodologiques (1).

En 2007, la HAS a revu les lignes génériques des pansements. La CNEDiMITS avait souligné que : « les données identifiées, permettant de préférer certains types de pansements à d'autres, demeurent d'un niveau de preuve modeste (...). Une meilleure qualité méthodologique sera indispensable pour élaborer des recommandations robustes » (2). La CNEDiMITS avait alors exprimé ses attentes en termes de données cliniques pour les pansements concernant :

- la précision des indications ;
- la formulation de l'objectif de l'étude ;
- le choix du comparateur ;
- le critère de jugement principal ;
- la construction du plan expérimental ;
- la qualité de la randomisation.

Depuis 2007, le niveau de preuve des études cliniques s'est amélioré mais est resté modeste. Des lacunes méthodologiques ont été identifiées dans les 36 dossiers de demande de remboursement de pansement déposés à la CNEDiMITS par les fabricants (entre 2007 et juin 2013). L'analyse des études cliniques soutenant ces demandes de remboursement a soulevé des interrogations concernant notamment :

- le choix du critère principal de jugement : les critères intermédiaires (par exemple « la réduction de la surface de la plaie à 6 ou 8 semaines ») sont-ils prédictifs de la cicatrisation complète de la plaie ?
- quel est le comparateur pertinent, notamment pour les pansements avec ajout (composant ou substance ajoutée possédant une propriété, revendiquée ou connue, de type pharmacologique ou biologique) ?
- la description des soins standards : les mêmes soins standards sont-ils appliqués entre les centres et entre les bras de l'étude ?

Des lacunes ont aussi été identifiées dans plusieurs revues systématiques de la littérature. Les auteurs concluent que de nouvelles études contrôlées randomisées sont à développer. Ces études devraient notamment répondre aux critères suivants :

- durée du suivi plus longue (au moins 6 mois) (3,4) ;
- critères d'inclusion des patients clairs (5) ;
- évaluation des critères de jugement en aveugle (4,5) ;
- un plan expérimental et une analyse des données rigoureux (5,6).

La CNEDiMITS a donc souhaité élaborer un guide méthodologique sur les choix méthodologiques pour le développement clinique des pansements.

2. Analyse de la littérature

2.1 Guides méthodologiques

2.1.1 Recommandations méthodologiques pour l'élaboration d'études comparant l'efficacité de traitement des plaies chroniques, *Center for Medical Technology Policy (CMTP)*

- Objectif

L'objectif de ce guide est de donner des recommandations aux développeurs de produits et aux chercheurs pour la mise en place d'études comparant l'efficacité de traitements des plaies chroniques, et plus particulièrement les ulcères veineux et artériels, les ulcères du pied diabétique, les escarres et les brûlures (1). Ce guide n'est pas spécifique aux pansements.

- Méthode

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce guide est décrite ci-dessous :

1. Identification du sujet, des parties prenantes et des documents principaux (recommandations et revues systématique pertinentes) par une équipe du CMTP.
2. Elaboration d'une première version des recommandations, de leurs argumentaires par l'équipe du CMTP et un groupe de travail technique composé de représentants de: 4 universités (1 gériatre, 1 chirurgien, 1 dermatologue/épidémiologiste, 1 spécialité non renseignée), 2 fondations dans le domaine des plaies chroniques, 1 industriel des sciences de la vie, 1 cabinet de conseil en organisation des soins, 1 centre de soins des plaies et 1 centre de soin à domicile.
3. Diffusion publique de la première version des recommandations :
 - Après des organisations ou groupes de personnes ayant un intérêt sur le sujet
 - Sur le site web
 - Symposium composé de 72 représentants de : 32 organismes de réglementation de la santé, 10 industriels des sciences de la vie, 15 universitaires ou hospitaliers ou chercheurs, 2 fondations dans le domaine des plaies chroniques, 4 cabinets de consultants, 1 organisme de recherche contractuelle, 3 centres de soin, 2 sociétés savantes, 2 cabinets d'avocat, 1 assurance.
4. Rédaction de la version finale des recommandations par le CMTP et le groupe de travail technique.

La méthode d'identification des études cliniques citées dans le guide n'est pas renseignée.

Les intérêts des membres du groupe de travail technique et des participants au symposium ne sont pas renseignés. Le financement des recommandations du CMTP provient de fonds sans restriction du CMTP ou de subvention de fondation mais pas de l'industrie des sciences de la vie ou de plans sanitaires. Le CMTP est financé par des contributions sans restriction (du plan de la santé et d'industrie des sciences de la vie, du gouvernement), de subvention de fondations, de contrats et de sponsor pour l'organisation des réunions.

- Recommandations

- Considérations générales

Etude contrôlée randomisée, stratification

Le CMTP recommande de mener des études contrôlées randomisées (ECR) (y compris des études cliniques pragmatiques), sauf lorsque les freins pour mener ce type d'étude peuvent être identifiés et expliqués.

La méthodologie des ECR devrait suivre les recommandations usuelles des ECR et les résultats devraient être rapportés selon les recommandations CONSORT (7). Les études cliniques pragmatiques ont un intérêt car elles apportent des informations plus en lien avec « la vie réelle » que les ECR dites d'efficacité : les critères d'inclusion des patients sont plus larges, les comparateurs et les critères de jugement sont plus pertinents pour le régulateur (8,9).

L'association d'études observationnelles, de registres ou de base de données aux ECR peut être utilisée pour généraliser les résultats des ECR.

Les ECR sont fortement recommandées, sauf s'il y a des preuves suggérant que la technologie évaluée peut-être supérieure aux soins standards et que les patients sont à risques d'événements sérieux et irréversibles (exemple : amputation dans le cas de l'ulcère diabétique) s'ils ne reçoivent pas la technologie évaluée.

Dans le cas d'études incluant plusieurs sous groupes de patient a priori définis, une randomisation stratifiée devrait être utilisée.

► Population

Le CMTP recommande de mener une étude multicentrique [hôpitaux (patients hospitalisés et non hospitalisés), centres de soins des plaies et des cabinets de ville]. Le soin des plaies est caractérisé par une fragmentation des pratiques de soins, à la fois en termes de lieu et de type de soignants (professionnels de santé spécialisés ou non spécialisés, patients aidés par leurs familles). Une étude multicentrique permet donc de mieux généraliser les résultats de l'étude.

Le CMTP recommande de stratifier ou de mener des études par étiologie et par facteurs de risques de non guérison comme indiqué dans le tableau 1.

Tableau 1. Recommandation pour la stratification ou la séparation de différentes populations de patients

Population	Inclure la population dans la même étude, sans stratification	Inclure la population dans la même étude, avec stratification	Mener une étude à part pour cette population
Etiologie des plaies	--	Recommandé	Alternative acceptable
Sévérité des plaies	Alternative acceptable	Recommandé	--
Patient avec comorbidité ou une maladie grave	Recommandé	--	--
Durée d'évolution de la plaie avant l'inclusion	--	Fortement recommandé	--

Une population hétérogène est une barrière majeure à l'interprétation des données d'efficacité des traitements des plaies chroniques (10,11). La stratification est donc particulièrement importante dans ces études.

Le CMTP recommande d'intégrer dans l'étude une fraction substantielle de patients représentatifs de la population traitée en vie réelle (ex : patients âgés, patients avec multiple comorbidités etc..).

- Aveugle

Le CMTP recommande d'évaluer la cicatrisation de la plaie en aveugle. Les données à rapporter par les patients [*Patient Reported Outcomes* (PROs)] doivent être définies avant de les analyser. Il n'est pas toujours possible de mener une étude en aveugle du patient et du clinicien (exemple : botte d'Unna *versus* pansement standard et débridement). Cependant, dans presque tous les cas, les personnes évaluant les critères de jugement peuvent ne pas connaître les traitements assignés aux patients.

- Critères de jugement

- Amélioration de la cicatrisation des plaies

Les critères principaux devraient se baser sur une mesure à un temps donné qui soit appropriée à l'étiologie et à la sévérité des plaies incluses dans l'étude (Cf. tableau 2)

Tableau 2. Recommandation de critère de jugement de cicatrisation des plaies par étiologie

	Ulcères veineux et artériels	Escarre	Ulcère du pied diabétique
Temps jusqu'à cicatrisation complète	Recommandé (1 ^{er} importance)	Recommandé	Recommandé
Proportion de plaies complètement cicatrisées à 12-16 semaines	Recommandé (2 ^e importance)	Recommandé	Recommandé
Pourcentage de plaies récurrentes à 1 an	Recommandé (3 ^e importance)	Recommandé	--
Pourcentage d'amputations secondaires à 4-6 mois	NA	NA	Recommandé

Le critère le plus fréquemment utilisé est l'incidence de la cicatrisation complète de la plaie entre 12 et 24 semaines. La cicatrisation complète de la plaie à 12 semaines n'est pas forcément le critère idéal car, en vie réelle, peu de plaies ont cicatrisé sur cette courte période. Pour l'ulcère du pied diabétique, la durée de l'étude devrait être de 12 semaines avec un suivi de 3 mois. Pour l'ulcère de jambe veineux non compliqué, la durée de l'étude devrait être de 20 semaines minimum, avec 3 semaines de suivi.

Certaines études sont en faveur de l'utilisation d'un critère intermédiaire à 4 semaines (12,13) mais ce critère n'est pas universellement accepté. En effet, la littérature médicale évaluant la performance des critères intermédiaires sur la prédiction de la cicatrisation des plaies est controversée (12,14-19).

La cicatrisation n'est pas forcément l'objectif de tous les traitements, notamment pour les traitements des stades précoces de cicatrisation. L'objectif peut-être : la réduction de l'exsudat, l'augmentation de la granulation ou la réduction de la douleur. Par exemple, l'objectif des études évaluant des technologies utilisées pour le débridement n'est pas la cicatrisation mais l'établissement d'un lit de la plaie avec une granulation de bonne qualité. Dans ces études, le critère peut-être « plaie prête pour la greffe ».

Amélioration des soins des plaies

Le CMTP recommande d'inclure des critères d'évaluation secondaires importants pour les patients et les décideurs. Les critères secondaires importants pour les patients sont : l'infection, la douleur, les complications, la récurrence de la plaie, l'odeur, l'évitement de l'amputation, la qualité de vie, le statut fonctionnel du patient, la capacité du patient ou du soignant à devenir un participant actif du soin.

Les échelles d'évaluation de la douleur appropriées sont listées ci-dessous

- Echelles d'évaluation de la douleur fortement recommandées :
 - Echelle visuelle analogique (EVA) (20) ;
 - Questionnaire abrégé ou complet sur la douleur de McGill (21);
- Autres échelles validées
 - Echelle d'évaluation numérique (22) ;
 - Echelle individuelle face à la douleur (23)
 - Echelle verbale d'évaluation de la douleur (24)

Les échelles d'évaluation de la qualité de vie utiles sont :

- Questionnaire d'étude de la santé SF-36 (25)
- Questionnaire d'étude de la santé SF-12 (26)
- World Health Organization-5 Well-Being Index (27)
- EuroQol EuroQol 2008¹

Deux classifications sont acceptées pour évaluer la sévérité de l'infection de l'ulcère du pied diabétique : *International Working Group on the Diabetic Foot* (IWGDF) (28) et *Infectious Diseases Society of America* (ISDA)². Il n'existe pas de classification similaire pour les autres étiologies de plaies chroniques.

▸ Comparateur

Le CMTP recommande que le choix du bras « soins standards » soit en accord avec les recommandations cliniques fondées sur les preuves. Il est important de comparer le traitement étudié à un soin standard afin de vérifier qu'il apporte un bénéfice clinique significatif par rapport au standard utilisé dans la pratique médicale courante. Ainsi, le soin standard (et non un placebo) devrait être un bras contrôle afin de s'assurer que l'étude est éthiquement acceptable

▸ Soins standards

Les patients des bras contrôle et traité devraient recevoir les soins standards suivants (29-31):

- débridement des tissus nécrotiques ou infectés ;
- décharge (escarre et ulcère diabétique) ;
- compression (ulcères veineux) ;
- maintien d'une circulation ou d'une perfusion adéquate ;

¹ disponible sur <http://www.euroqol.org>

² disponible sur URL: <http://www.idsociety.org/content.aspx?id=4430#dfi>

- maintien d'un environnement humide (avec des pansements protecteurs sur les escarres et des pansements perméables sur les ulcères diabétiques et veineux) ;
- contrôle de l'infection ;
- soutien nutritionnel ;
- contrôle du glucose sanguin (ulcère diabétique) ;
- lavage de la vessie et de l'intestin (si nécessaire) pour prévenir les infections (escarre).

Pour les bras traité et soins standards, il est recommandé de rapporter les informations suivantes :

- HbA1c (hémoglobine glyquée) (valeur de base)
- Nutrition
- Nombre de lymphocytes
- Données de la culture de la plaie
- Dispositif utilisé le cas échéant

Les traitements par étiologie de plaies sont listés dans le tableau 3.

Tableau 3. Catégories de traitement par étiologie

Etiologie de la plaie	Catégories de traitement/Soins de support
Escarre	<ul style="list-style-type: none"> - Lever la pression des tissus - Nutrition - Infection - Préparation du lit de la plaie - Pansement - Chirurgie et thérapie adjuvantes
Ulcère veineux des extrémités inférieures	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic - Compression - Contrôle de l'infection - Préparation du lit de la plaie - Pansement - Chirurgie - Agents adjuvants (topique, dispositif et systémique) - Maintien sur du long terme
Ulcère diabétique des extrémités inférieures	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic - Décharge - Contrôle de l'infection - Préparation du lit de la plaie - Pansement - Chirurgie - Agents adjuvants (topique, dispositif et systémique) - Prévention de la récurrence
Ulcère par insuffisance artérielle	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic - Chirurgie - Contrôle de l'infection - Préparation du lit de la plaie - Pansement - Thérapie adjuvante (dispositif, systémique, local/topique) - Maintien sur du long terme

► Traitements associés

Le CMTP recommande de suivre les mêmes traitements concomitants (douleur, comorbidité) dans tous les bras de l'étude.

Lorsque les patients étudiés ont des comorbidités, il peut être nécessaire qu'ils reçoivent des traitements concomitants. Ces traitements concernent des problèmes liés à la plaie (douleur ou infection), d'autres aspects de la pathologie (contrôle glycémique chez les diabétiques, traitement pharmacologique pour les ulcères artériels, antibiotiques pour les ostéomyélites, soutien nutritionnel pour les escarres) (32) ou d'autres comorbidités pouvant interagir avec la cicatrisation de la plaie.

Le CMTP recommande de décrire clairement toutes les interventions et d'utiliser le même modèle/version du dispositif pour tous les patients. Lorsque le débridement chirurgical fait partie du protocole, des formations des investigateurs et des coordinateurs sont recommandées avant l'inclusion des patients.

- Commentaires méthodologiques

Au total, le champ d'application du guide CMTP est plus large que ce présent travail (tous les types de traitements et les brûlures sont concernés). La méthode d'élaboration de ce guide est globalement clairement définie. Cependant, la méthode d'identification des études cliniques analysées et les intérêts des experts ayant participé à ce travail ne sont pas renseignés. L'analyse des études cliniques sous-tendant les recommandations n'est pas fournie. Des représentants des industriels ont participé à l'élaboration de ce guide, dès la phase d'élaboration de la première version du document.

2.1.2 Résultats des études contrôlées et comparatives évaluant les plaies qui ne cicatrisent pas: recommandations pour améliorer la qualité des preuves dans la prise en charge des plaies – EWMA document.

- Objectif

L'objectif de ce document est de donner des recommandations pour réaliser des études rigoureuses sur la prise en charge des plaies chroniques [ulcères de jambe (veineux, artériel ou mixte), escarre, ulcère du pied diabétique]. Il décrit aussi comment mener des études cohérentes et reproductibles (33).

- Méthode

Un groupe de travail a été impliqué dans la réalisation de ce travail. Il était composé notamment de 7 cliniciens et de 9 représentants des industriels des sciences de la vie. Les intérêts des membres du groupe de travail ne sont pas précisés. La stratégie de recherche bibliographique n'est pas renseignée. Les références bibliographiques sont listées à la fin du document mais ne sont pas intégrées dans le corps document.

La partie de ce document portant sur les critères de jugement est basée sur une revue systématique de la littérature dont l'objectif est d'identifier les critères principaux et secondaires dans les études cliniques et d'examiner comment ils sont définis, évalués et mesurés dans ces études.

- Recommandations

- Critères de jugement

Amélioration de la cicatrisation de la plaie

Le critère de jugement le plus important pour l'évaluation de la cicatrisation des ulcères est la cicatrisation de la plaie, définie comme l'épithélisation totale sans décharge. Elle doit être confirmée par une source indépendante (photographie). Le suivi doit être suffisamment important pour que la cicatrisation soit confirmée.

La réduction de la surface de la plaie est un critère de jugement valide de l'évaluation de la cicatrisation de la plaie. Il doit être confirmé par un tracé et inclure une valeur seuil pertinente et préalablement définie pour éviter une erreur. Il existe suffisamment de preuves pour utiliser le critère « 50 % de réduction de la surface de la plaie sur une période donnée », à condition que la taille initiale de la plaie et les techniques de mesure soient prises en compte. Le moment de la mesure de ce critère dépend du type de plaie. En effet, pour les auteurs, un nombre substantiel d'études contrôlées randomisées et d'études de cohortes ont montré une forte corrélation entre la réduction de la surface de la plaie à 4 semaines et des critères cliniques évalués à 12 ou 20 semaines. Dans les études évaluant la réduction de la surface de la plaie, le critère prédéfini « réduction de la surface de la plaie supérieure à 50 % » a été considéré pertinent par le groupe de travail de l'EWMA.

Le temps jusqu'à cicatrisation est un critère important. Cependant, il soulève des difficultés méthodologiques, notamment la confirmation de la date exacte de cicatrisation pour chaque patient sur une période d'observation donnée. A ce jour, le délai accepté pour les études sur les ressources est d'un an.

Le choix de la durée de l'étude doit prendre en compte le type, la taille et son histoire naturelle. Ces informations sont aussi importantes pour la stratification des études

Certains traitements sont utilisés pendant une phase précise de la cicatrisation. Dans ce cas, la cicatrisation n'est pas un critère de jugement principal approprié.

Amélioration des soins des plaies

Lorsque l'infection de la plaie est le critère de jugement principal, cela doit-être clairement prédéfini. L'infection peut-être définie de façon binaire (absente ou présente) ou par un score composite ciblant sur les signes cliniques et les symptômes.

Lorsque la douleur est un critère de jugement, il est important de prédéfinir la quantité de réduction de la douleur qui est cliniquement importante, et cela, indépendamment de l'outil d'évaluation utilisé.

L'évaluation de la qualité de vie liée à la santé des patients doit être fondée sur des outils psychométriques.

Le type d'évaluation doit être en accord avec la collecte de données : si dans une évaluation de technologie de la santé une évaluation de la qualité de vie liée à la santé des patients est réalisée, une méthode de collecte des données générique et/ou utilitaire doit être utilisée.

Lorsque l'état de la plaie (niveau d'exsudat, nécrose, odeur, granulation du tissu) est un critère de jugement, cela doit être prédéfini. L'état de la plaie doit être évalué de manière indépendante (exemple : photographie).

Si des paramètres intermédiaires (symptômes, signes ou des critères composites) sont utilisés comme critère principal de jugement, il est essentiel que leurs définitions et que les seuils de différences cliniquement pertinentes soit prédéfinis.

▸ Soins standards

Il est essentiel que les soins standards soient homogènes entre les centres et les groupes car cela permet de diminuer la variabilité et d'évaluer l'effet propre du traitement.

Les soins standards des ulcères cutanés ne cicatrisant pas comprennent notamment :

- Retrait des tissus infectés ou nécrotiques
- Décharge
- Compression pour les ulcères de stase veineuse
- Etablir une circulation sanguine adéquate ou perfusion
- Maintenir un environnement humide
- Nettoyage de la plaie
- Soutien nutritionnel incluant le contrôle métabolique (diabète)
- Soins de l'intestin et de la vessie pour les patients avec escarres à risque de contamination
- Optimisation des conditions générales

• Commentaires méthodologiques

Au total, la méthode d'élaboration de ce guide n'est pas clairement définie. Le groupe de travail était majoritairement composé de représentants d'industrie des sciences de la vie. Les intérêts des experts ayant participé au groupe de travail ne sont pas précisés. Aucune référence bibliographique n'est citée dans le texte. Les technologies concernées ne sont pas précisés.

2.1.3 Guide pour l'industrie : Ulcère cutané chronique et brûlure – développement de produit pour le traitement, *Food and Drugs Administration (FDA)*

- Objectif

L'objectif de ce guide est de donner des recommandations pour le développement de médicaments, de produits biologiques et de dispositifs pour le traitement des ulcères veineux, des ulcères du pied diabétique, des escarres et des brûlures (29).

- Méthode

Ce guide a été élaboré par le *Center for Drugs Evaluation and Research*, le *Center for Biologics Evaluation and Research* et le *Center for Devices Evaluation and Radiological Health* à la FDA.

La méthode d'élaboration de ce guide n'est pas décrite. Aucune référence bibliographique n'est citée.

Les recommandations portant spécifiquement sur une indication en dehors du champ de ce guide n'ont pas été rapportées dans ce document.

- Recommandations

- Considérations générales

La randomisation est particulièrement importante car les soins standards et les caractéristiques des plaies ont un impact important sur les résultats des études. Si des variations dans les soins standards des plaies sont inévitables, une stratification par site est recommandée. Dans certains cas, une stratification a priori de la randomisation par d'autres co-variables importantes (exemple : taille et ancienneté de l'ulcère) peut être appropriée.

- Population

En général, la population de patients choisis devrait être celle qui optimise la capacité de l'étude à détecter l'effet du traitement, mais devrait aussi refléter la population de patients pour laquelle le produit sera indiqué et utilisé. Il est approprié de séparer les études cliniques par étiologie d'ulcère chronique car ils répondent différemment aux traitements.

L'étiologie de l'ulcère peut généralement être déterminée par un examen clinique et l'histoire du patient. Les méthodes suivantes peuvent être utilisées pour confirmer le diagnostic : échographie doppler, mesure de la pression transcutanée d'oxygène, index de pression systolique, test de la sensibilité au filament, mesure de marqueurs biologiques (diabète), histologie des biopsies d'ulcère.

- Aveugle

L'aveugle du patient et de l'investigateur sur le traitement alloué réduit les biais et devrait être pratiqué lorsque c'est faisable. Si ce n'est pas possible, une évaluation en aveugle par une tierce personne devrait être considérée.

- Critères de jugement

Les méthodes utilisées pour évaluer les critères de jugement doivent être prédéfinies et, pour les études multicentriques, standardisées entre les centres.

Amélioration de la cicatrisation de la plaie

Incidence de la cicatrisation complète des plaies

L'un des critères de jugement de la cicatrisation d'une plaie chronique qui ne cicatrise pas le plus objectif et cliniquement pertinent est la cicatrisation complète de la plaie. (29). La cicatrisation complète de la plaie est définie comme la ré-épithélisation de la peau ne nécessitant plus de drainage ou de pansement et confirmée par deux visites à deux semaines d'intervalle.

Le choix du moment de la mesure du critère devrait être fondé sur l'histoire naturelle de la pathologie, le délai estimé de l'efficacité du traitement et la réponse attendue du soin standard dans le bras contrôle.

Les patients inclus dans l'étude devraient être suivis pendant au moins 3 mois après la cicatrisation complète de la plaie.

La cicatrisation partielle ne devrait pas être un critère principal dans les études de phase 3 car le bénéfice clinique d'une variation de la taille de la plaie n'est pas établi.

Accélération de la cicatrisation de la plaie

L'accélération de la cicatrisation de la plaie devrait refléter une réduction cliniquement significative du temps jusqu'à cicatrisation en utilisant une analyse « temps écoulé jusqu'à l'événement » (l'événement étant la cicatrisation complète). Les évaluations doivent être faites à des intervalles suffisamment fréquents pour détecter une différence entre les groupes.

Qualité de la cicatrisation

Les critères de jugement des études évaluant les aspects cosmétiques de la cicatrisation peuvent être : les cicatrices, le contour et le toucher de la peau cicatrisée, normalisation des marques de la peau ou la pigmentation.

La formation d'une cicatrice hypertrophique résultant de la cicatrisation d'une plaie peut être la source d'une perte de fonction (exemple : diminution de l'amplitude de mouvement des articulations). Un critère de jugement fonctionnel doit alors être intégré dans l'étude pour qu'il y ait une revendication fonctionnelle.

Amélioration des soins des plaies

Les produits utilisés pour la prise en charge des plaies peuvent apporter un bénéfice important sans améliorer l'incidence ou le délai de cicatrisation par rapport à un soin standard. Cependant, il est important de démontrer que ces produits n'entravent pas significativement la cicatrisation. Ainsi la cicatrisation de la plaie doit être évaluée comme une donnée de sécurité pour tous les produits ayant une revendication relative aux soins des plaies.

Traitement de l'infection de la plaie

Une infection de la plaie entrave sa cicatrisation. Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité des traitements topiques antimicrobiens peuvent-être : la cicatrisation, la prévention de l'infection ou la guérison de l'infection.

Débridement

Le débridement des tissus nécrotiques est généralement considéré comme faisant partie du soin standard. Il y a donc un débat sur le type d'étude à mettre en place pour évaluer l'efficacité de ces produits. Les critères de jugement cliniquement pertinents sont notamment : l'amélioration de la

cicatrisation de la plaie (augmentation de l'incidence ou accélération de la cicatrisation complète), réduction de la douleur associée au processus de débridement, la diminution de la perte de sang pendant et ou immédiatement après le débridement. Lorsque la cicatrisation de la plaie n'est pas le critère de jugement principal, l'étude doit évaluer si le produit utilisé pour le débridement altère la cicatrisation en comparaison aux soins standards.

Contrôle de la douleur de la plaie

Les critères d'évaluation de l'amélioration de la douleur de la plaie devraient utiliser des outils prospectivement définis et appropriés pour la mesure du type de douleur pour laquelle l'indication est revendiquée. Ces études doivent inclure comme critère de jugement de sécurité, une évaluation de l'effet du produit sur le processus de cicatrisation.

Autres

Les plaies peuvent affecter négativement différents aspects de la vie des patients. Une amélioration cliniquement significative de certains aspects de la vie quotidienne peut être revendiquée si l'essai évalue un bénéfice clinique direct ou si le critère de jugement est évalué avec un outil validé et cliniquement pertinent.

▸ Comparateur

Le bras comparateur est recommandé pour la plupart des études évaluant le traitement des plaies. Il s'agit souvent d'un bras contrôle « placebo ». Le placebo devrait contenir la même formule et le même excipient que le produit étudié, sans l'agent actif. Ces études doivent être réalisées avec les mêmes soins standards dans les deux bras (contrôle et traité).

▸ Soins standards

La FDA définit les soins standards comme « les traitements des plaies généralement acceptés et différents de celui étudié ». Les variations des soins standards pouvant influencer les résultats d'une étude clinique, il est généralement conseillé que tous les centres participants à l'étude utilisent les mêmes soins standards. Ils doivent être définis dans le protocole. Si tous les centres ne peuvent pas utiliser les mêmes soins standards, une randomisation stratifiée sur les centres devrait être considérée. Il est important que la taille de l'échantillon des patients par centres et que le recueil des données soit adaptés pour permettre d'évaluer un effet de la variation des soins standards.

Les soins standards utilisés doivent permettre d'optimiser les conditions de cicatrisation et être décrits prospectivement dans le protocole.

Les soins standards des ulcères cutanés chroniques à considérer sont :

- Retrait des tissus infectés ou nécrotiques
- Décharge
- Compression pour les ulcères de stase veineuse
- Etablir une circulation sanguine adéquate
- Maintenir un environnement humide sur la plaie
- Prise en charge de l'infection de la plaie
- Nettoyage de la plaie
- Soutien nutritionnel incluant le contrôle du glucose sanguin pour les ulcères diabétiques
- Soins de l'intestin et de la vessie pour les patients avec escarre à risque de contamination

- Commentaires méthodologiques

Au total, le champ d'application du guide FDA est plus large que ce présent travail en termes de technologies concernées (médicaments, produits biologiques et dispositifs) et d'indication (les brûlures). La méthode d'élaboration de ce guide n'est pas clairement définie. Aucune référence bibliographique n'est citée.

2.2 Etudes cliniques

2.2.1 Ulcère de jambe veineux

Quatre études évaluant la performance de critères intermédiaires sur la prédiction de la cicatrisation complète de l'ulcère de jambe veineux ont été analysées (12,18,34,35) : 1 étude de cohorte prospective (35), 1 étude de cohorte rétrospective (12) et 2 analyses rétrospectives de groupes contrôles d'études cliniques (18,34). La méthode et les résultats de ces études sont détaillés dans le tableau 9 (Cf. annexe 3).

Dans une étude (Cardinal et al), la population étudiée n'est pas homogène : 306 patients ont un ulcère de jambe veineux et 241 patients ont un ulcère du pied diabétique (18). Une seule étude n'a pas rapporté les caractéristiques des patients étudiés (à l'exception de l'étiologie des plaies étudiées) (18). Dans l'étude de Gelfand *et al.*, les caractéristiques des patients ne sont rapportées que pour 11472 patients des 29189 patients analysés (12).

Seule l'étude de Gelfand *et al.* ne rapporte pas le traitement des ulcères étudiés (12). La durée du traitement est rapportée uniquement dans l'étude de cardinal *et al.* (18).

Les critères intermédiaires évalués dans ces 4 études sont :

- le pourcentage de variation de la surface de la plaie : à 4 et 8 semaines (12), entre la semaine 0 et la 4^e semaine (34) ;
- le pourcentage moyen de réduction de la plaie à 4 semaines (18) ;
- le log de la vitesse de cicatrisation à 4 et 8 semaines (12) ;
- le ratio des logs de la surface à 4 et 8 semaines (12) ;
- l'avancement ajusté moyen initial à 4 semaines (18) ;
- la trajectoire de cicatrisation des plaies à 4 semaines (18) ;
- un modèle associant la vitesse de cicatrisation initiale horizontale [*Horizontal initial healing rates* (HIRH)], la vitesse de cicatrisation initiale verticale [*Vertical initial healing rates* (VIHR)] et l'ancienneté de la plaie à 4 semaines (35).

La cicatrisation complète des ulcères (critère clinique) a été observée à 12 semaines (18) ou à 24 semaines (12,34,35).

Les 4 études analysées n'ont pas précisé si la mesure du critère intermédiaire a été faite en aveugle du résultat de la cicatrisation complète de la plaie.

Trois études ont précisé leurs sources de financement :

- Kecelj *et al.* : agence slovène de recherche et *University medical centre Ljubljana* (Slovénie) (35);

- Kantor *et al.* : l'étude dont est issu le groupe de patients étudié a été financée par Advanced tissue sciences (34);
- Gelfand *et al.* : une subvention sans restriction de Pfizer à l'université de Pennsylvanie et une subvention du *National Institut of Health* (NIH) (12).

Les résultats des études sont présentés dans les tableaux 4 et 5.

Tableau 4. Performance des critères intermédiaires sur la prédiction de la cicatrisation complète à 12 semaines

Critère intermédiaire	AROC	Se (%)	Spé (%)
Pourcentage moyen de réduction de la surface de la plaie à 4 sem. (Cardinal <i>et al.</i>)	NR	58,5	90,5
Trajectoire de cicatrisation des plaies à 4 sem. (Cardinal <i>et al.</i>)	NR	50,4	94,8
Avancement ajusté moyen initial à 4 sem. (Cardinal <i>et al.</i>)	NR	51	94,6
Pourcentage de variation de la surface de la plaie à 4 sem. (Gelfand <i>et al.</i>)	0,79	NR	NR
Log de la vitesse de cicatrisation à 4 sem. (Gelfand <i>et al.</i>)	0,79	NR	NR
Ratio des log de la surface de la plaie à 4 sem. (Gelfand <i>et al.</i>)	0,79	NR	NR

AROC : aire sous la courbe ROC, Se : sensibilité, Spé : spécificité, sem : semaine

Tableau 5. Performance des critères intermédiaires sur la prédiction de la cicatrisation complète à 24 semaines

Critère intermédiaire	AROC	Se (%)	Spé (%)	Corrélation
Pourcentage de variation de la surface de la plaie				
4 sem.	0,72	60	74	NR
Gelfand <i>et al.</i>	0,745	NR	NR	NR
Kantor <i>et al.</i>	[IC 95 % : 0,644-0,830]			
8 sem. (Gelfand <i>et al.</i>)	0,73	NR	NR	NR
Modèle associant VIHR, HIRH et l'ancienneté de la plaie à 4 sem. (Cardinal <i>et al.</i>)	0,91	76	83	NR
Log de la vitesse de cicatrisation à 4 et 8 sem. sur la prédiction de la cicatrisation complète de la plaie à 24 sem. (Gelfand <i>et al.</i>)				
4 sem.	0,72	60	74	OR [†] = 1,74
8 sem.	0,73	NR	NR	[IC 95 % 1,58-1,93] NR
Ratio des log de la surface de la plaie (Gelfand <i>et al.</i>)				
4 sem.	0,72	61	71	NR
8 sem.	0,74	NR	NR	NR

AROC : aire sous la courbe ROC, Se : sensibilité, Spé : spécificité, sem : semaine, IC : Intervalle de confiance ; NR : Non renseigné, VIHR : vitesse de cicatrisation initiale verticale, HIRH : vitesse de cicatrisation initiale horizontale, OR : Odds ratio, [†] : OR ajusté sur le log de la surface des plaies.

La majorité des résultats est rapportée sans leurs intervalles de confiance. Dans l'étude de Kecelj *et al.*, le critère intermédiaire évalué (modèle associant VIHR, HIRH et l'ancienneté de la plaie à 4 semaines) n'est pas clairement défini (35).

2.2.2 Ulcères du pied diabétique

Quatre études évaluant la performance de critères intermédiaires sur la prédiction de la cicatrisation complète de l'ulcère du pied diabétique ont été analysées (14,36-38). Les méthodes et les résultats de ces études sont décrits dans le tableau 10 (Cf. annexe 3).

Il s'agit de 3 analyses rétrospectives de groupes de patients issus d'études contrôlées randomisées (36-38) et d'une étude de cohorte rétrospective (14). L'étude de Warriner *et al.* (37) est une analyse d'un sous groupe de patient de l'étude de Snyder *et al.* (sous groupe de patients ayant au moins 50 % de réduction de la surface de la plaie à 4 semaines) (36).

Seule l'étude de Margolis *et al.* ne rapporte pas le traitement des ulcères étudiés (14). Aucune étude ne rapporte la durée du traitement.

Les critères intermédiaires évalués dans ces 4 études sont :

- le pourcentage de réduction de la plaie à 1, 2, 3 et 4 semaines (36,38) ;
- 90% de réduction de la surface de la plaie à 6, 7 et 8 semaines (37) ;
- le pourcentage de variation de la surface de la plaie à 4 et 8 semaines (14) ;
- le log de la vitesse de cicatrisation à 4 et 8 semaines (14) ;
- le ratio des log de la surface à 4 et 8 semaines (14) ;

La cicatrisation complète des ulcères (critère clinique) a été observée à 12 semaines (14,36-38) ou à 20 semaines (14).

Les 4 études analysées n'ont pas précisé si l'analyse du critère intermédiaire a été faite en aveugle du résultat de la cicatrisation complète de la plaie.

Deux études ont précisé leurs sources de financement :

- Margolis *et al.* : étude financée par une subvention du *National Institute of Diabetes* et de la *Digestive and kidney diseases of the National Institute of Health*
- Shennan *et al.*: étude financée par une subvention de *Johnson and Johnson wound management/Ethicon*

Les résultats des études sont présentés dans les tableaux 6 et 7

Tableau 6. Performance des critères intermédiaires sur la prédiction de la cicatrisation complète à 12 semaines

Critère intermédiaire	AROC	Se	Spé
Pourcentage de réduction de la surface de la plaie			
1 sem. (Snyder <i>et al.</i>)	0,71	NR	NR
2 sem. (Snyder <i>et al.</i>)	0,82	NR	NR
3 sem. (Snyder <i>et al.</i>)	0,86	NR	NR
4 sem.			
(Snyder <i>et al.</i>)	0,91	NR	NR
(Sheehan <i>et al.</i>)	NR	91	58
90% de réduction de la surface de la plaie (Snyder <i>et al.</i>)			
6 sem.	NR	59	74
7 sem.	NR	58	73
8 sem.	NR	66	71
Log de la vitesse de cicatrisation (Margolis <i>et al.</i>)			
4 sem.	0,79	68	71,1
8 sem.	0,85	NR	NR
Pourcentage de variation de la surface de la plaie (Margolis <i>et al.</i>)			
4 sem.	0,80	68	71,2
8 sem.	0,86	NR	NR
Ratio des log de la surface (Margolis <i>et al.</i>)			
4 sem.	0,80	59	79,6
8 sem.	0,86	NR	NR

AROC : aire sous la courbe ROC, se : sensibilité, spé : spécificité, sem : semaine, NR : non renseigné

Tableau 7. Performance des critères intermédiaires sur la prédiction de la cicatrisation complète à 20 semaines

Critère intermédiaire	AROC
Log de la vitesse de cicatrisation (Margolis <i>et al.</i>)	
4 sem.	0,76
8 sem.	0,78
Pourcentage de variation de la surface de la plaie (Margolis <i>et al.</i>)	
4 sem.	0,76
8 sem.	0,78
Ratio des log de la surface (Margolis <i>et al.</i>)	
4 sem.	0,76
8 sem.	0,79

AROC : aire sous la courbe ROC, sem : semaine

Aucune étude n'a rapporté les valeurs des intervalles de confiance des résultats.

a) Au total

Les études analysées ont des limites méthodologiques. Seulement 2 études rapportent la valeur des intervalles de confiance des résultats (12,34). Aucune étude n'a précisé si la mesure du critère intermédiaire a été faite en aveugle du résultat du critère clinique.

Dans la majorité des études analysées, les performances des critères intermédiaires étudiés sur la prédiction de la cicatrisation complète de la plaie à 12 et 24 semaines sont moyennes (AROC de 0,71 à 0,86). Deux études rapportent une aire sous la courbe ROC de 0,91 (18,36). Ce résultat est difficilement interprétable en raison des limites méthodologiques de ces études.

3. Groupe de travail

3.1 Considérations générales

Le groupe de travail a souhaité rappeler quelques points de méthodologie à considérer lors de la mise en place des études cliniques.

Le protocole doit être présenté selon le modèle SPIRIT (39) et les résultats selon le modèle CONSORT (7).

Le nombre de stratifications possible dans une étude doit prendre en compte la taille de l'échantillon et le nombre de centres participant à l'étude. Une étude clinique qui comporte un nombre trop important de stratifications risque de conduire à une sur-stratification. La sur-stratification risque d'entraîner un déséquilibre entre les groupes de traitement.

Une analyse post-hoc est une analyse exploratoire et non de causalité. Elle ne permet pas de modifier un résultat négatif. Elle doit être rapportée comme étant post-hoc.

Recommandations 1

Les études cliniques doivent rentrer dans le cadre de la méthodologie des études contrôlées randomisées, notamment :

- l'étude doit être menée avec un comité scientifique intégrant un méthodologiste
- une étude contrôlée randomisée est recommandée
- la randomisation doit être centralisée par méthode informatique, l'utilisation d'enveloppe est à proscrire
- la stratification de la randomisation est possible : attention au risque lié à une sur-stratification
- le calcul du nombre de sujets nécessaires en fonction de l'objectif principal doit être rapporté
- l'analyse :
 - essai de supériorité : analyse en intention de traiter
 - essai de non infériorité : analyses *per protocole* et en intention de traiter
- plan d'analyse prévu a priori :
 - pas d'analyse en sous-groupe non prévue au protocole
 - pas d'analyse intermédiaire non prévue au protocole
- la méthode de gestion des données manquantes doit être rapportée
- En cas d'analyse en sous groupe prévue au protocole de l'étude, une interaction entre les sous groupes doit être recherchée
- les données de tolérance doivent être rapportées

3.2 Population

La validité externe de l'étude doit être respectée. En pratique, les patients ayant des plaies chroniques sont âgés et ont des comorbidités. Le pronostic de cicatrisation de la plaie varie en fonction de différents facteurs (taille de la plaie, ancienneté...). Ces patients peuvent être traités dans des centres primaires ou des centres très spécialisés (par exemple de niveau 3). L'étude mise en place devra tenir compte de ces facteurs pour le recrutement des patients.

La population de patients étudiés peut porter sur une ou plusieurs étiologies de plaies chroniques. Les résultats des études portant sur une seule étiologie de plaie sont plus facilement transposables à la pratique clinique. Si la population étudiée comporte plusieurs étiologies de plaies, la randomisation des patients doit être stratifiée sur l'étiologie de la plaie. En effet, la prise en charge des plaies varie en fonction de son étiologie.

Les méthodes diagnostiques permettant d'inclure le patient dans l'étude doivent être renseignées et pertinentes afin de s'assurer de l'étiologie des plaies étudiées.

Recommandations 2

- Importance de la représentativité :
 - des patients traités en vie réelle (âge, taille de la plaie, ancienneté, comorbidité...)
 - étude multicentrique : permet d'inclure plus rapidement des patients et de renforcer l'extrapolation des résultats (centres primaires comme de niveau 3)
- Population plaies chroniques :
 - les études avec une population ayant une seule étiologie de plaie chronique sont à privilégier
 - si des plaies de différentes étiologies sont incluses : la stratification par étiologie est nécessaire (sinon les résultats sont inexploitable) et critère de jugement principal valable pour toutes les étiologies
 - critères diagnostiques de l'étiologie précisés et pertinents

3.3 Aveugle

Dans la majorité des études cliniques évaluant les pansements, l'aveugle de l'investigateur et du patient par rapport au traitement alloué peut être difficile à mettre en place. Cela peut rendre nécessaire une évaluation du critère de jugement indépendamment de l'investigateur. Cependant, il est impératif que le critère de jugement soit évalué en aveugle du traitement alloué. En effet, l'évaluation du critère de jugement nécessite un examen clinique dont l'interprétation peut être subjective, ce qui risque de surestimer les effets du traitement. La douleur a une part importante dans le vécu des patients. Dans le cas de l'évaluation de la douleur, le patient doit être en aveugle du traitement qui lui a été alloué pour que les résultats de l'étude soient interprétables. Si l'aveugle complet n'est pas possible, il n'est pas adapté de prendre la douleur comme critère principal.

Recommandations 3

- Aveugle :
 - Chaque fois que possible, respecter l'aveugle de l'investigateur et du patient
 - Dans tous les cas évaluation en aveugle indispensable du critère de jugement

3.4 Critères de jugement

3.4.1 Cicatrisation de la plaie

Les critères intermédiaires utilisés dans les études cliniques évaluant les pansements pour le traitement des plaies chroniques sont généralement évalués après 4 à 8 semaines de traitement (exemple : la réduction de la surface de la plaie à 4 ou 8 semaines). Le critère clinique d'évaluation de la cicatrisation d'une plaie est la cicatrisation complète de la plaie évaluée après 12 à 20

semaines de traitement. Il s'écoule donc peu de temps entre l'évaluation du critère intermédiaire et l'évaluation du critère clinique (4 à 16 semaines). Les critères intermédiaires peuvent avoir un intérêt dans les cas où il faut beaucoup de temps avant de connaître la valeur du critère clinique. Pour l'évaluation des traitements des plaies chroniques, les membres du groupe de travail considèrent que les critères intermédiaires n'ont pas d'intérêt.

Les études cliniques évaluant la performance des critères intermédiaires après 4 à 8 semaines de traitement sur la prédiction de la cicatrisation complète de la plaie après 12 à 20 semaines de traitement présentent des faiblesses : les résultats sont mal rapportés ou de façon incomplètes. En effet, la majorité des études ne rapportent pas d'intervalles de confiance des résultats, ni le nombre de plaies cicatrisées et non cicatrisées. Par ailleurs les résultats relatifs à la performance du critère intermédiaire « réduction de la surface de la plaie à 4-8 semaines » sur la prédiction de la cicatrisation complète rapportés dans ces études sont médiocres. Les éléments de preuve sont insuffisants pour pouvoir utiliser les critères intermédiaires à 4-8 semaines comme critère de jugement.

Dans la pratique clinique, la spécificité des critères intermédiaires à 4-8 semaines a un intérêt: s'il n'y a pas de réduction de la surface de la plaie à 4-8 semaines, le changement de traitement est à discuter.

Le critère de jugement de la cicatrisation de la plaie le plus pertinent pour le patient est la cicatrisation complète. La durée moyenne de cicatrisation d'une plaie varie en fonction de son étiologie et du stade de la plaie. La cicatrisation complète de la plaie est un critère facilement mesurable. Son évaluation requiert une lecture centralisée de photographies standardisées, en aveugle du traitement alloué.

Recommandations 4

- Il n'y a pas d'intérêt d'utiliser des critères intermédiaires évalués à 4-8 semaines lorsque le critère clinique est évalué à 12-20 semaines
- Les éléments de preuve de la validité des critères intermédiaires à 4- 8 semaines sur la prédiction de la cicatrisation complète de la plaie à 12-20 semaines sont insuffisants
- Un changement de traitement non prévu au protocole de l'étude doit être considéré comme un échec du traitement étudié
- Critères de jugement acceptables:
 - Cicatrisation complète de la plaie évaluée à un temps t défini en fonction de l'étiologie et du stade de la plaieou
- L'évaluation d'un pansement qui serait utilisé spécifiquement dans une phase de cicatrisation requiert un essai de stratégie. Dans ce cas, les critères de jugement acceptables restent :
 - la cicatrisation complète de la plaie évaluée à un temps t défini en fonction de l'étiologie et du stade de la plaieou
- L'évaluation de la cicatrisation complète de la plaie doit être faite par lecture centralisée de photographies standardisées, en aveugle du traitement alloué
- La cicatrisation complète de la plaie : 100 % d'épidermisation de la perte de substance

3.4.2 Amélioration des soins

Un traitement peut avoir un bénéfice important sans pour autant avoir un effet sur le délai de cicatrisation. C'est le cas notamment des traitements qui ont un effet sur la douleur.

Il n'existe pas d'échelle d'évaluation de la douleur ou de la qualité de vie spécifique des plaies chroniques.

Recommandations 5

- Un traitement peut avoir un bénéfice important sans améliorer l'incidence ou le délai de cicatrisation par rapport aux soins standards. Il faut alors démontrer que ce traitement n'entrave pas la cicatrisation
- Les bénéfices peuvent porter sur:
 - la douleur ;
 - l'infection ;
 - la facilité d'utilisation du pansement par le soignant (doit se traduire par une amélioration pour le patient) ou par le patient ;
 - l'odeur ;
 - la qualité de vie ;
 - la réduction de l'exsudat ;
 - la capacité hémostatique ...
- Pour démontrer le bénéfice d'un pansement en termes d'amélioration des soins, l'étude doit évaluer :
 - le critère de l'amélioration des soins avec une analyse de supériorité
 - et la cicatrisation complète de la plaie avec une analyse de non-infériorité
- Le choix de la borne de non-infériorité doit être justifié et argumenté
- L'amélioration des soins revendiquée doit avoir une pertinence clinique

3.5 Comparateur

Le comparateur doit être le soin de référence existant dans l'indication évaluée.

Dans le cas du traitement des plaies chroniques, le choix du traitement de référence peut varier en fonction de la pathologie et/ou de la phase de la cicatrisation de la plaie considérée. Le comparateur est donc le pansement de référence dans la pathologie et dans la phase de cicatrisation ce qui peut amener à utiliser plusieurs pansements tout au long de l'étude (traitements séquentiels). En cas de traitements séquentiels, un essai de stratégie thérapeutique sera alors réalisé pour comparer la stratégie thérapeutique comportant le pansement étudié à la stratégie thérapeutique de référence.

Dans le cas des pansements avec un composant ou substance ajouté possédant une propriété, revendiquée ou connue, de type pharmacologique ou biologique, ce comparateur doit être le même pansement, sans le composant ou la substance ajouté. Cela permet une évaluation de l'intérêt de cet ajout.

Recommandations 6

- Le comparateur est le pansement de référence dans la pathologie et la phase de cicatrisation, ce qui peut amener à réaliser des essais de stratégie de succession de pansements
- Dans le cas du pansement avec un composant ou substance ajouté possédant une propriété, revendiquée ou connue, de type pharmacologique ou biologique, le pansement de référence est le même pansement que le pansement étudié, sans le composant ou la substance ajouté.
- Pour les essais de stratégie, décrire les différents types de pansement utilisés dans la prise en charge du patient tout au long de l'étude et dans chacun des bras de l'étude.

3.6 Soins standards

Le traitement étiologique optimal doit avoir été réalisé avant l'entrée dans l'étude.

Les soins standards doivent permettre d'optimiser les conditions de cicatrisation. Ils doivent donc être décrits dans le protocole de l'étude.

Une variation des soins standards peut influencer les résultats d'une étude clinique. Les mêmes soins standards doivent donc être pratiqués dans les deux bras de l'étude

Recommandations 7

- Description des soins standards, notamment :
 - Nettoyage de la plaie
 - DéterSION mécanique (retrait des tissus fibrineux ou nécrotiques)
 - Décharge (pied diabétique et escarre)
 - Compression pour les ulcères veineux
 - Soutien nutritionnel
- Soins standards actualisés selon les recommandations validées en vigueur
- Même soins standards dans les deux bras

3.7 Traitements associés

Dans certains cas, une variation des traitements associés peut influencer les résultats de l'étude. C'est le cas par exemple de la consommation d'antalgique pour un pansement revendiquant une indication dans la douleur. Les traitements associés en lien avec l'objectif de l'étude doivent donc être rapportés.

Recommandations 8

- Les traitements interdits pendant l'étude sont à préciser dans le protocole
- Rapporter les traitements associés en lien avec l'objectif de l'étude. Ils peuvent dans certains cas être un critère d'évaluation (consommation d'antalgique dans un pansement revendiquant une indication dans la douleur)

4. Conclusions

La CNEDiMITS a défini des recommandations sur les choix méthodologiques pour le développement clinique des pansements en se basant sur l'analyse de la littérature et les positions du groupe de travail, du groupe de lecture et des parties prenantes auditionnées.

Les recommandations de la CNEDiMITS portent sur les éléments suivants du protocole d'une étude clinique :

- les considérations méthodologiques générales ;
- la population de patients inclus dans l'étude ;
- les conditions de l'aveugle ;
- le choix des critères de jugement ;
- le choix du comparateur ;
- les soins standards associés au pansement étudié ;
- les traitements associés.

Ces recommandations sont détaillées dans la partie « recommandations de la CNEDiMITS ».

Concernant le choix du critère de jugement de la cicatrisation de la plaie, la CNEDiMITS retient « la cicatrisation complète de la plaie évaluée à un temps t défini en fonction de l'étiologie et du stade de la plaie » ou « le délai jusqu'à cicatrisation complète » car :

- les éléments de preuve de la validité des critères intermédiaires (exemple : réduction de la surface de la plaie à 4-8 semaines) sur la prédiction de la cicatrisation complète de la plaie sont insuffisants ;
- la cicatrisation complète de la plaie est le critère clinique perceptible par le patient. Pour un pansement qui serait spécifiquement utilisé dans une phase de cicatrisation, le critère de jugement de la cicatrisation de la plaie reste donc la cicatrisation complète de la plaie.

Les études cliniques à mener doivent rentrer dans le cadre de la méthodologie des études contrôlées randomisées. La randomisation permet notamment que les autres traitements pouvant interférer sur la cicatrisation de la plaie soient répartis aléatoirement entre les deux groupes, éliminant ainsi le risque de biais.

Un choix méthodologique différent de ce qui est recommandé est possible, mais devra toujours être argumenté sur des bases scientifiques.

Annexe 1. Méthode de travail

• Littérature

• Recherche documentaire

Une recherche documentaire systématique a été réalisée de janvier 2003 à avril 2013, par interrogation des bases de données bibliographiques médicales suivantes:

- Medline (*National Library of Medicine*, Etats-Unis);
- *The Cochrane Library* (Wiley Interscience, Etats-Unis) ;
- BDSP (Banque de Données en Santé Publique) ;
- Les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- Les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

La stratégie de recherche documentaire est décrite en annexe 2.

La recherche a été limitée aux publications en langues anglaise et française. Une veille a été réalisée jusqu'en 05/11/13.

Les évaluations technologiques, les recommandations, les conférences de consensus, les méta-analyses, les revues systématiques, les études contrôlées randomisées et non randomisées, les études observationnelles et comparatives ont été recherchées.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et des fabricants.

• Critères de sélection des documents

▸ Guide méthodologique

Les guides portant sur la méthodologie des études cliniques dans le traitement des plaies chroniques ont été recherchés. Seuls les documents représentatifs d'une organisation professionnelle ou d'un organisme de réglementation de la santé ont été retenus. Seules les recommandations en lien avec l'objectif de ce guide ont été rapportées.

▸ Etudes cliniques évaluant la performance de critères intermédiaires sur la prédiction de la cicatrisation complète de plaies chroniques

Les études cliniques évaluant la performance de critères intermédiaires sur la prédiction de la cicatrisation complète de plaies chroniques (ulcère de jambe, ulcère du pied diabétique, escarre, moignon d'amputation) ont été recherchées. A la lecture de l'ensemble de la publication, seules les études rapportant des valeurs d'aire sous la courbe ROC ou de sensibilité et spécificité ont été retenues. La liste des études non retenues et les raisons de leurs exclusions sont rapportées dans le tableau 11 (Cf. annexe 3).

• Résultats de la recherche

Nombre références uniques identifiées : 1523

Nombre de références analysées : 73

Nombre de références retenues : 29

- 18 documents généraux
- 3 guides méthodologiques sur l'élaboration des études cliniques dans le traitement des plaies chroniques (1,29,33)
- 8 études cliniques ont été analysées (12,14,18,34-38).

Ces références bibliographiques ont été analysées et synthétisées dans la partie analyse de la littérature.

● Groupe de travail

Les membres du groupe de travail ont été nommés par le bureau de la CNEDiMITS.

Conformément au décret n° 2004-1139 du 26 octobre 2004 (art. R. 161-84 à R.161-86 du Code de la sécurité sociale), tous les experts ont rempli une déclaration d'intérêts, mentionnant les liens directs ou indirects avec toute entreprise ou organisme intervenant dans le champ des missions de la HAS. Ces déclarations d'intérêts ont été rendues publiques sur le site Internet de la HAS.

L'analyse des déclarations d'intérêts a été réalisée selon les critères du « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS ». Un tableau récapitulatif des intérêts déclarés a été examiné par le bureau de la CNEDiMITS, qui a arrêté la composition finale du groupe de travail. Les intérêts déclarés par les experts retenus ont tous été considérés comme « non majeurs » par le bureau de la CNEDiMITS.

Le tableau récapitulatif des intérêts déclarés a été exposé et, le cas échéant, mis à jour, à partir des déclarations d'intérêts actualisées des experts au début de chaque réunion de groupe de travail et lors de la présentation de la position du groupe de travail en CNEDiMITS.

Le groupe de travail s'est réuni deux fois.

● Première réunion du groupe de travail

Une version provisoire du guide méthodologique (analyse et synthèse de la littérature) a été envoyée au groupe de travail avant la réunion.

Lors de la réunion, il a été demandé aux membres du groupe de travail de :

- commenter la version provisoire du guide méthodologique ;
- établir des recommandations sur les principaux éléments méthodologiques des études cliniques évaluant les pansements dans le traitement des plaies chroniques qui permettent une évaluation clinique de qualité (Version 1 des recommandations du groupe de travail).

● Deuxième réunion du groupe de travail

Une synthèse des commentaires du groupe de lecture et des fabricants a été envoyée au groupe de travail avant la réunion.

Lors de la réunion, il a été demandé aux membres du groupe de travail d'échanger sur les commentaires du groupe de lecture et des fabricants. Les commentaires pertinents et argumentés ont été pris en compte par le groupe de travail pour établir la version finale des recommandations du groupe de travail (Cf. partie 3. Groupe de travail).

● Groupe de lecture

Les membres du groupe de lecture ont été invités à

- coter et commenter les recommandations du groupe de travail ;
- commenter une version provisoire du guide méthodologique.

Chaque recommandation du groupe de travail a été cotée selon la règle suivante :

Valeur de cotation	Libellé
1	Pas du tout d'accord
5	Ne sais pas
9	Tout à fait d'accord
10	Non concerné

Les résultats des cotations du groupe de lecture sont présentés en annexe (Cf. Annexe 4).

● **Audition des parties prenantes**

Une version provisoire du guide méthodologique a été envoyée au Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales (SNITEM)) avant l'audition.

Le groupe sectoriel «soins cicatrisation»³ du SNITEM a été auditionné.

Les principaux commentaires du groupe sectoriel «soins cicatrisation» du SNITEM sur les recommandations du groupe de travail sont présentés en annexe (Cf. Annexe 5)

● **Examen par la CNEDiMTS**

Ce guide méthodologique a été discuté lors d'une réunion de la CNEDiMTS. Celle-ci a voté des recommandations sur les principaux éléments méthodologiques des études cliniques évaluant les pansements dans le traitement des plaies chroniques qui permettent une évaluation clinique de qualité (Cf. partie recommandation de la CNEDiMTS).

³ Entreprises du groupe sectoriel « soins cicatrisation » du SNITEM: ABBOTT, B. BRAUN MEDICAL, LAB. BROTHIER, BSN RADIANTE SAS, LAB. COLOPLAST, LAB. CONVATEC, COVIDIEN, LAB. GENEVRIER, LAB. LOHMANN & RAUSCHER, 3M France, LAB. MÖLNLYCKE HEALTH CARE PANSEMENTS RAFFIN, PAUL HARTMANN, SEMES, SMITH & NEPHEW, SYSTAGENIX WOUND MANAGEMENT TETRA MEDICAL, LAB. URGO

Annexe 2. Recherche documentaire

1) Base de données bibliographiques Medline

La stratégie de recherche dans la base de données bibliographiques Medline est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau 8 présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline et reprend les étapes successives et souligne les résultats du nombre de références identifiées, puis analysées puis finalement retenues.

Les résultats de la veille sur Medline et les articles non indexés ne sont pas inclus dans le tableau (inclus jusqu'à date).

Tableau 8. Stratégie de recherche dans la base de données Medline

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de référence
Critères de substitution			
Recommandations		01/2000 – 03/2013	76
Étape 1	"Outcome Assessment (Health Care)"[Mesh] OR "Treatment Outcome"[Mesh] OR Time factors[mesh:noexp] OR "Kaplan-Meier Estimate"[Mesh] OR "Body Weights and Measures"[Mesh:noexp] OR "Biological Markers"[Mesh:noexp] OR "Prevalence"[Mesh] OR incidence[mesh] OR "Reproducibility of Results"[Mesh] OR "Severity of Illness Index"[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR Remission Induction[mesh] OR probability[mesh:noexp] OR wound score[Ti] OR surrogate markers[tiab] OR endpoint*[tiab] OR marker*[ti] OR prognosis[mesh:noexp] OR prognosis[ti] OR prediction*[ti] OR prognostic[ti] OR predictor*[ti] OR indicator*[ti] OR modeling[ti]		
ET			
Étape 2	Healing[tiab] OR heal[tiab] OR "Wound Healing"[Mesh:noexp]		
ET			
Étape 3	"Chronic Disease"[MAJR] OR "Diabetic Foot"[Mesh] OR "Varicose Ulcer"[Mesh] OR "Foot Ulcer"[Mesh] OR "Leg Ulcer"[Mesh] OR "Wounds and Injuries"[MAJR] OR "Wound Infection"[Mesh:noexp] OR wound[ti] OR ulcer*[ti]		
Pansement			
Recommandations		01/2003 – 04/2013	8
Étape 1	"Outcome Assessment (Health Care)"[Mesh] OR "Treatment Outcome"[Mesh] OR Time factors[mesh:noexp] OR "Kaplan-Meier Estimate"[Mesh] OR "Body Weights and Measures"[Mesh:noexp] OR "Prevalence"[Mesh] OR incidence[mesh] OR "Reproducibility of Results"[Mesh] OR "Severity of Illness Index"[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR Remission Induction[mesh] OR probability[mesh:noexp] OR wound score[Ti] OR surrogate markers[tiab] OR endpoint*[tiab] OR marker*[ti] OR prognosis[mesh:noexp] OR prognosis[ti] OR indicator*[ti] OR modeling[ti]		
ET			
Étape 2	Healing[tiab] OR heal[tiab] OR "Wound Healing"[Mesh:noexp]		
ET			
Étape 3	Pressure Ulcer"[Mesh] OR "Diabetic Foot"[Mesh] OR "Varicose Ulcer"[Mesh] OR "Foot Ulcer"[Mesh] OR "Leg Ulcer"[Mesh] OR ulcer*[ti]		
SANS			
Étape 4	"Biological Markers"[Mesh:noexp] OR prediction[ti] OR predictor*[ti] OR "In Vitro" [Publication Type]		
ET			

Etape 5	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR (Health Planning Guidelines)/de OR (Practice Guideline OR Guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/pt		
Meta-analyses, revues systématiques		01/2003 – 04/2013	280
Etape 1 à étape 4			
ET			
Etape 6	(metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review* OR systematic literature search)/ti OR Meta-Analysis/pt OR Cochrane Database Syst Rev/so		
Essais contrôlés randomisés		01/2003 – 04/2013	304
Etape 1 à étape 4			
ET			
Etape 7	random*/ti OR (Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR Randomized Controlled Trial/pt		
Essais contrôlés		01/2003 – 04/2013	85
Etape 1 à étape 4			
ET			
Etape 8	random*/ti,ab OR (Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR (Randomized Controlled Trial OR Controlled Clinical Trial OR Multicenter Study)/pt		
Etudes de cohortes		01/2003 – 04/2013	355
Etape 1 à étape 4			
ET			
Etape 9	(cohort* OR longitudinal stud* OR follow-up stud* OR prospective stud* OR retrospective stud*)/ti OR (Cohort Studies OR Longitudinal Studies OR Follow-Up Studies OR Prospective Studies OR Retrospective Studies)/de		
Etudes comparatives		01/2003 – 04/2013	74
Etape 1 à étape 4			
ET			
Etape 10	clinical trial*/ti OR comparative stud*/ti OR versus/ti OR Clinical Trial[Publication Type:NoExp] OR Comparative Study/pt		

Légende tableau

Mesh : Descripteur ; * : troncature ; de: descriptor, ti: title; ab: abstract; pt: publication type; so: journal title

2) Sites consultés

Dernière consultation : mai 2013

Information francophone :

- Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé, Canada
- Agence Nationale de Sécurité Sanitaire - Anes, France
- Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé - ANSM, France
- Association Française de Normalisation – AFNOR
- Association de Langue Française pour l'Étude du Diabète et des Maladies Métaboliques - ALFEDIAM
- Bibliothèque Médicale AF Lemanissier, France
- Catalogue et Index des Sites Médicaux Francophones, France
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Belgique
- Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, France

- Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) – ETSAD, France
- Expertise collective de l'INSERM, France
- Haute Autorité de Santé, France
- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé – INPES, France
- Institut de recherche et documentation en économie de la santé, France
- Institut de la statistique et des études économiques, France
- Institut de veille sanitaire - InVS, France
- La Documentation française, France
- Portail de la statistique publique française, France
- Société Française de Médecine Générale, France

Information anglophone :

- Adelaide Health Technology Assessment, Australie
- Agency for Healthcare Research and Quality, Etats-Unis
- Alberta Heritage Foundation for Medical Research, Canada
- Alberta Medical Association, Canada
- American College of foot and ankle surgeons; Etats-Unis
- American College of Physicians, Etats-Unis
- American Society of plastic surgeons, Etats-Unis
- Association for the advancement of wound care, Etats-Unis
- Australian diabetes foot network, Australie
- Australian wound management association, Australie
- Blue Cross Blue Shield Association, Etats-Unis
- BMJ Clinical Evidence, Royaume-Uni
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Canada
- Canadian Task Force on Preventive Health Care, Canada
- Centers for Disease Control and Prevention Infection Control Guidelines, Etats Unis
- Centre for Clinical Effectiveness, Australie
- Centre for Reviews and Dissemination, Royaume Uni
- CMA Infobase, Canada
- College of Physicians and Surgeons of Alberta, Canada
- Conseil du médicament du Québec, Canada
- Diabetes UK, Royaume-Uni
- European pressure ulcer advisory panel
- European Wound Management Association - EWMA
- Guidelines and Protocols Advisory Committee, Canada
- Guidelines International Network
- Institute for Clinical Systems Improvement, Etats-Unis
- Minnesota Department of Health – health Technology Avisory Committee, Etats-Unis
- National Coordinating Centre for Health Technology Assessment, Royaume-Uni
- National Guidelines Clearinghouse, Etats-Unis
- National Health Services Scotland, Royaume-Uni
- National Institute for Health and Clinical Excellence, Royaume-Uni
- National institute for health research Horizon scanning centre, Australie
- National Institutes of Health, Etats-Unis
- National Library of Guidelines Specialist Library, Royaume-Uni
- National Pressure Ulcer Advisory Panel
- New Zealand Guidelines Group, Nouvelle-Zélande
- New Zealand Health technology Assessment, Nouvelle-Zélande

- Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques de la région centre
- Ontario Medical Advisory Secretariat, Canada
- Ostomy Wound Management
- Regional Evaluation Panel, Royaume-Uni
- Registered Nurse's Association of Ontario – RNAO
- Royal College of Nursing
- Royal College of Physicians of London, Royaume-Uni
- SBU evaluates health care technologies
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Royaume-Uni
- Singapore Ministry of Health, Singapour
- Société de pathologie infectieuse de langue française
- Société française et francophone des plaies et cicatrisations
- Société Française d'Etude et de Traitement des Brûlures
- Stroke Foundation, Australie
- U.S. Preventive Services Task Force, Etats-Unis
- Veterans Affairs Technology Assessment Program, Etats-Unis
- World Union of Wound Healing Societies' Initiative
- Wound care alliance UK
- Wound healing society

3) Veille

Une veille a été réalisée jusqu'au passage en commission sur *Medline* sur la base des équations du tableau 8.

Les sommaires des revues suivantes ont été examinés tout au long du projet : British Medical Journal (BMJ), Journal of the American Medical Association (JAMA), The Lancet, The New England Journal of Medicine; la presse quotidienne médicale, paramédicale et l'Agence Presse Médicale (APM).

Annexe 3. Tableaux

Tableau 9. Performance de critères de substitution sur la prédiction de la cicatrisation des ulcères de jambe veineux

1 ^{er} Auteur, Année	Type d'étude	Population	Traitement	Courbe ROC	Corrélation critères intermédiaires/ clinique																				
Cardina l, 2008 (18)	Analyse rétrospective des 2 études contrôlées randomisées	- étude ulcère de jambe veineux : 306 patients (sur les 366 de l'étude initiale) - étude pied diabétique : 241 patients (sur les 310 de l'étude initiale) - caractéristiques des patients : NR	<u>Etude ulcère de jambe veineux :</u> - groupe traité : dermagraft + compression (12 sem.) - groupe contrôle : compression (12 sem.) <u>Etude ulcère du pied diabétique :</u> - groupe traité : dermagraft + gaze saline (12 sem.) - groupe contrôle : gaze saline (12 sem.)	<u>Critère clinique :</u> 100 % de cicatrisation à de l'ulcère à 12 sem. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Critères intermédiaires</th> <th>Valeur seuil</th> <th>Se (%)</th> <th>Spé (%)</th> <th>AROC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Avancement ajusté moyen initial[†]</td> <td>0,15 cm/sem.</td> <td>51</td> <td>94,6</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Pourcentage moyen de réduction de la plaie à 4 sem.*</td> <td>37,7%</td> <td>58,5</td> <td>90,5</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Trajectoire de cicatrisation des plaies à 4 sem.[‡]</td> <td>91,4%</td> <td>50,4</td> <td>94,8</td> <td>NR</td> </tr> </tbody> </table>	Critères intermédiaires	Valeur seuil	Se (%)	Spé (%)	AROC	Avancement ajusté moyen initial [†]	0,15 cm/sem.	51	94,6	NR	Pourcentage moyen de réduction de la plaie à 4 sem.*	37,7%	58,5	90,5	NR	Trajectoire de cicatrisation des plaies à 4 sem. [‡]	91,4%	50,4	94,8	NR	NR
Critères intermédiaires	Valeur seuil	Se (%)	Spé (%)	AROC																					
Avancement ajusté moyen initial [†]	0,15 cm/sem.	51	94,6	NR																					
Pourcentage moyen de réduction de la plaie à 4 sem.*	37,7%	58,5	90,5	NR																					
Trajectoire de cicatrisation des plaies à 4 sem. [‡]	91,4%	50,4	94,8	NR																					
Kecelj, 2008 (35)	Etude de cohorte prospective	- 81 patients ayant un ulcère de jambe veineux de diamètre < 10 cm - Caractéristique des patients : ratio H/F : 19/62, âge médian (écart) : 76 ans (51-92), vol initial médian de l'ulcère (écart): 234 mm ³ (4-3099), surf initiale médiane de l'ulcère (écart): 578 mm ² (82-2710), ancienneté médiane de l'ulcère (écart): 6 mois (1-60)	Pansement + compression + flavonoïde Durée du traitement : NR	<u>Critère clinique :</u> probabilité de cicatrisation de la plaie à 24 sem. <u>Critères intermédiaires :</u> modèle associant la vitesse de cicatrisation initiale horizontale, la vitesse de cicatrisation initiale verticale et l'ancienneté de la plaie <table border="1"> <thead> <tr> <th>AROC</th> <th>Valeur seuil (%)</th> <th>Se (%)</th> <th>Spé (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,91</td> <td>50</td> <td>76</td> <td>83</td> </tr> </tbody> </table>	AROC	Valeur seuil (%)	Se (%)	Spé (%)	0,91	50	76	83	NR												
AROC	Valeur seuil (%)	Se (%)	Spé (%)																						
0,91	50	76	83																						

1 ^{er} Auteur, Année	Type d'étude	Population	Traitement	Courbe ROC	Corrélation critères intermédiaires/ cliniques																																																							
Gelfand , 2002 (12)	Etude de cohorte rétrospective	- 29189 patients ayant 56488 ulcères de jambe veineux - Caractéristique des patients : <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Plaie cicatrisée à 24 sem.</th> <th>Plaie non cicatrisée à 24 sem.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nbre de pts (%)</td> <td>7529 (65,6)</td> <td>3943 (34,4)</td> </tr> <tr> <td>Nbre de plaies (%)</td> <td>14 037 (55,25)</td> <td>11369 (44,75)</td> </tr> <tr> <td>Age moyen (25^e-75^e pctl)</td> <td>68,31 (57-80)</td> <td>68,66 (57-80)</td> </tr> <tr> <td>Taille médiane de la plaie, mm² (25^e-75^e pctl)</td> <td>84 (14-320)</td> <td>642 (199-1805)</td> </tr> <tr> <td>Ancienneté de la plaie, mois (25^e-75^e pctl)</td> <td>3 (1-6)</td> <td>5 (2-13)</td> </tr> </tbody> </table>		Plaie cicatrisée à 24 sem.	Plaie non cicatrisée à 24 sem.	Nbre de pts (%)	7529 (65,6)	3943 (34,4)	Nbre de plaies (%)	14 037 (55,25)	11369 (44,75)	Age moyen (25 ^e -75 ^e pctl)	68,31 (57-80)	68,66 (57-80)	Taille médiane de la plaie, mm ² (25 ^e -75 ^e pctl)	84 (14-320)	642 (199-1805)	Ancienneté de la plaie, mois (25 ^e -75 ^e pctl)	3 (1-6)	5 (2-13)	NR	<u>Critère clinique</u> : cicatrisation à 24 sem. <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Critères intermédiaires</th> <th colspan="3">4 sem.</th> <th colspan="2">8 sem.</th> </tr> <tr> <th>AROC</th> <th>Valeur seuil</th> <th>Se (%)</th> <th>Spé (%)</th> <th>AROC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Log de la vitesse de cicatrisation</td> <td>0,72</td> <td>0,021 mm²/j</td> <td>60</td> <td>74</td> <td>0,73</td> </tr> <tr> <td>Pourcentage de variation de la surface</td> <td>0,72</td> <td>43,76 %</td> <td>60</td> <td>74</td> <td>0,73</td> </tr> <tr> <td>Ratio des log de la surface</td> <td>0,72</td> <td>0,95</td> <td>61</td> <td>71</td> <td>0,74</td> </tr> </tbody> </table> A 8 sem. : valeur seuil, Se et spé : NR <u>Critère clinique</u> : cicatrisation à 12 sem. 4 sem. : se, spé : NR ; 8 sem. : NR <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>Critères intermédiaires (4 sem.)</th> <th>AROC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Log de la vitesse de cicatrisation</td> <td>0,79</td> </tr> <tr> <td>Pourcentage de variation de la surface</td> <td>0,79</td> </tr> <tr> <td>Ratio des log de la surface</td> <td>0,79</td> </tr> </tbody> </table>	Critères intermédiaires	4 sem.			8 sem.		AROC	Valeur seuil	Se (%)	Spé (%)	AROC	Log de la vitesse de cicatrisation	0,72	0,021 mm ² /j	60	74	0,73	Pourcentage de variation de la surface	0,72	43,76 %	60	74	0,73	Ratio des log de la surface	0,72	0,95	61	71	0,74	Critères intermédiaires (4 sem.)	AROC	Log de la vitesse de cicatrisation	0,79	Pourcentage de variation de la surface	0,79	Ratio des log de la surface	0,79	<u>Critère intermédiaire</u> : log de la vitesse de cicatrisation à 4 sem. <u>Critère clinique</u> : cicatrisation à 24 sem. - OR non ajusté [IC 95 %] : 4,55 [4,19- 4,94] - OR ajusté sur le log de la surface, [IC 95 %] : 1,74 [1,58 – 1, 93]
	Plaie cicatrisée à 24 sem.	Plaie non cicatrisée à 24 sem.																																																										
Nbre de pts (%)	7529 (65,6)	3943 (34,4)																																																										
Nbre de plaies (%)	14 037 (55,25)	11369 (44,75)																																																										
Age moyen (25 ^e -75 ^e pctl)	68,31 (57-80)	68,66 (57-80)																																																										
Taille médiane de la plaie, mm ² (25 ^e -75 ^e pctl)	84 (14-320)	642 (199-1805)																																																										
Ancienneté de la plaie, mois (25 ^e -75 ^e pctl)	3 (1-6)	5 (2-13)																																																										
Critères intermédiaires	4 sem.			8 sem.																																																								
	AROC	Valeur seuil	Se (%)	Spé (%)	AROC																																																							
Log de la vitesse de cicatrisation	0,72	0,021 mm ² /j	60	74	0,73																																																							
Pourcentage de variation de la surface	0,72	43,76 %	60	74	0,73																																																							
Ratio des log de la surface	0,72	0,95	61	71	0,74																																																							
Critères intermédiaires (4 sem.)	AROC																																																											
Log de la vitesse de cicatrisation	0,79																																																											
Pourcentage de variation de la surface	0,79																																																											
Ratio des log de la surface	0,79																																																											
Kantor, 2000 (34)	Analyse rétrospective du groupe contrôle d'une étude multicentrique	- 104 patients ayant un ulcère veineux de la jambe - Caractéristique des patients : Ratio H/F : 59/45 Age moyen : 59,7 ans Taille médiane de l'ulcère (25-75 centile) : 5,77 cm ² (2,96-15,19) Ancienneté de la plaie (écart) : 29,7 sem. (2-300)	-Traitement standard incluant la compression du membre (triple bandage, botte de Unna modifiée toute changée les semaines) -durée traitement : NR	<u>Critère clinique</u> : cicatrisation à 24 sem. <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>Critères intermédiaires</th> <th>AROC (IC 95 %)</th> <th>Se (%)</th> <th>Spé (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>% de variation de la surface de la plaie entre la sem. 0 et la 4^e sem.</td> <td>0,745 (0,644- 0,830)</td> <td>NR</td> <td>NR</td> </tr> </tbody> </table>	Critères intermédiaires	AROC (IC 95 %)	Se (%)	Spé (%)	% de variation de la surface de la plaie entre la sem. 0 et la 4 ^e sem.	0,745 (0,644- 0,830)	NR	NR	NR																																															
Critères intermédiaires	AROC (IC 95 %)	Se (%)	Spé (%)																																																									
% de variation de la surface de la plaie entre la sem. 0 et la 4 ^e sem.	0,745 (0,644- 0,830)	NR	NR																																																									

ROC : Receiver Operating Characteristic, sem : semaine, NR : non renseigné, Nbre : nombre, pts : patients, pctl : percentile, AROC : aire sous la courbe ROC, Se : sensibilité, Spé : spécificité, j : jour, OR : Odds ratio, IC : intervalle de confiance, H : Homme, F : Femme, † moyenne de l'avancée linéaire de la marge de la plaie sur le premier mois (uniquement pour les ulcères du pied diabétique), *Différence de surface de la plaie entre les visites consécutives, ‡ pourcentage de la surface initiale de la plaie cicatrisée par semaine

Tableau 10. Performance de critères de substitutions sur la prédiction de la cicatrisation des ulcères du pied diabétique

1 ^{er} Auteur, Année	Type d'étude	Population	Traitement	Courbe ROC															
Snyder, 2010 (36)	Analyse rétrospective des groupes contrôles des 2 études contrôlées randomisées	- étude A : 133 ulcères du pied diabétique, surface médiane des ulcères (écart ; DS) : 1,51 cm ² (0,7-24,6 ; 3,45) - étude B : 117 ulcères du pied diabétique, surface médiane des ulcères (écart ; DS) : 1,31 cm ² (0,50-14,45 ; 2,14)	- études A et B : Substitut dermique dérivé des fibroblastes <i>versus</i> groupe contrôle - groupe contrôle : débridement si nécessaire, gaze saline humide recouverte d'une gaze sèche, fixation par adhésif, chaussure thérapeutique et recommandation de décharge - Durée du traitement : NR	<u>Critère clinique</u> : cicatrisation de l'ulcère à 12 sem. <u>Critère intermédiaire</u> : Pourcentage de réduction de la surface de la plaie (PAR) à 1, 2, 3 et 4 sem. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Critère intermédiaire</th> <th>AROC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAR 1 sem.</td> <td>0,71</td> </tr> <tr> <td>PAR 2 sem.</td> <td>0,82</td> </tr> <tr> <td>PAR 3 sem.</td> <td>0,86</td> </tr> <tr> <td>PAR 4 sem.</td> <td>0,91</td> </tr> </tbody> </table>	Critère intermédiaire	AROC	PAR 1 sem.	0,71	PAR 2 sem.	0,82	PAR 3 sem.	0,86	PAR 4 sem.	0,91					
Critère intermédiaire	AROC																		
PAR 1 sem.	0,71																		
PAR 2 sem.	0,82																		
PAR 3 sem.	0,86																		
PAR 4 sem.	0,91																		
Warriner, 2011 (37)	Analyse rétrospective des groupes contrôles des 2 études contrôlées randomisées	Analyse d'un sous groupe de 120 patients de l'étude Snyder, 2010 ayant : - au moins 50% de réduction de la surface de la plaie à 4 semaines ; - une plaie non cicatrisée à 4 semaines - la mesure de la surface de la plaie disponible entre la 5 ^e et la 12 ^e semaine Caractéristiques des patients : - surface médiane de la plaie : 1,33 cm ² (groupe plaie cicatrisée à 12 sem.) ; 1,26 cm ² (groupe Plaie non cicatrisée à 12 sem.)	Idem Snyder <i>et al.</i>	<u>Critère clinique</u> : cicatrisation de l'ulcère à 12 sem. <u>Critère intermédiaire</u> : 90% de réduction de la surface de la plaie à 6, 7 et 8 semaines <table border="1"> <thead> <tr> <th>Critères intermédiaires</th> <th>Se (%)</th> <th>Spé (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">90% de réduction de la surface de la plaie à :</td> </tr> <tr> <td>6 sem.</td> <td>59</td> <td>74</td> </tr> <tr> <td>7 sem.</td> <td>58</td> <td>73</td> </tr> <tr> <td>8 sem.</td> <td>66</td> <td>71</td> </tr> </tbody> </table>	Critères intermédiaires	Se (%)	Spé (%)	90% de réduction de la surface de la plaie à :			6 sem.	59	74	7 sem.	58	73	8 sem.	66	71
Critères intermédiaires	Se (%)	Spé (%)																	
90% de réduction de la surface de la plaie à :																			
6 sem.	59	74																	
7 sem.	58	73																	
8 sem.	66	71																	

1 ^{er} Auteur, Année	Type d'étude	Population	Traitement	Courbe ROC																																																														
Margolis DJ, 2003 (14)	Etude de cohorte rétrospective	- 31172 patients ayant un ulcère du pied diabétique neuropathique - Caractéristiques des patients : <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Plaie cicatrisée à 20 sem.</th> <th>Plaie non cicatrisée à 20 sem.</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nombre d'ulcère (%)</td> <td>15 382 (53,7)</td> <td>13242 (46,3)</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Age moyen</td> <td>64 (54-73)[†]</td> <td>65 (54-74)[†]</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Taille médiane de la plaie, mm²</td> <td>133 (49-401)[†]</td> <td>255 (82-827)[†]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>Ancienneté médiane de la plaie, mois</td> <td>1 (0,5-3)[†]</td> <td>2 (0,75-5)[†]</td> <td><0,0001</td> </tr> </tbody> </table> † : (25 ^e -75 ^e percentile)		Plaie cicatrisée à 20 sem.	Plaie non cicatrisée à 20 sem.	p	Nombre d'ulcère (%)	15 382 (53,7)	13242 (46,3)	NR	Age moyen	64 (54-73) [†]	65 (54-74) [†]	NR	Taille médiane de la plaie, mm ²	133 (49-401) [†]	255 (82-827) [†]	<0,0001	Ancienneté médiane de la plaie, mois	1 (0,5-3) [†]	2 (0,75-5) [†]	<0,0001	NR	<u>Critère clinique</u> : cicatrisation à 12 sem. <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Critères intermédiaires</th> <th colspan="2">4 sem.</th> <th colspan="2">8 sem.</th> <th rowspan="2">AROC</th> </tr> <tr> <th>AROC</th> <th>Valeur seuil</th> <th>Se (%)</th> <th>Spé (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Log de la vitesse de cicatrisation</td> <td>0,79</td> <td>0,033 mm²/j</td> <td>68</td> <td>71,1</td> <td>0,85</td> </tr> <tr> <td>Pourcentage de variation de la surface</td> <td>0,80</td> <td>61 %</td> <td>68</td> <td>71,2</td> <td>0,86</td> </tr> <tr> <td>Ratio des log de la surface</td> <td>0,80</td> <td>1,34</td> <td>59</td> <td>79,6</td> <td>0,86</td> </tr> </tbody> </table> A 8 sem. : valeur seuil, Se et spé : NR <u>Critère clinique</u> : cicatrisation à 20 sem. <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Critères intermédiaires</th> <th>AROC</th> <th>AROC</th> </tr> <tr> <th>4 sem.</th> <th>8 sem.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Log de la vitesse de cicatrisation</td> <td>0,76</td> <td>0,78</td> </tr> <tr> <td>Pourcentage de variation de la surface</td> <td>0,76</td> <td>0,78</td> </tr> <tr> <td>Ratio des log de la surface</td> <td>0,76</td> <td>0,79</td> </tr> </tbody> </table> Valeur seuil, se, spé : NR	Critères intermédiaires	4 sem.		8 sem.		AROC	AROC	Valeur seuil	Se (%)	Spé (%)	Log de la vitesse de cicatrisation	0,79	0,033 mm ² /j	68	71,1	0,85	Pourcentage de variation de la surface	0,80	61 %	68	71,2	0,86	Ratio des log de la surface	0,80	1,34	59	79,6	0,86	Critères intermédiaires	AROC	AROC	4 sem.	8 sem.	Log de la vitesse de cicatrisation	0,76	0,78	Pourcentage de variation de la surface	0,76	0,78	Ratio des log de la surface	0,76	0,79
	Plaie cicatrisée à 20 sem.	Plaie non cicatrisée à 20 sem.	p																																																															
Nombre d'ulcère (%)	15 382 (53,7)	13242 (46,3)	NR																																																															
Age moyen	64 (54-73) [†]	65 (54-74) [†]	NR																																																															
Taille médiane de la plaie, mm ²	133 (49-401) [†]	255 (82-827) [†]	<0,0001																																																															
Ancienneté médiane de la plaie, mois	1 (0,5-3) [†]	2 (0,75-5) [†]	<0,0001																																																															
Critères intermédiaires	4 sem.		8 sem.		AROC																																																													
	AROC	Valeur seuil	Se (%)	Spé (%)																																																														
Log de la vitesse de cicatrisation	0,79	0,033 mm ² /j	68	71,1	0,85																																																													
Pourcentage de variation de la surface	0,80	61 %	68	71,2	0,86																																																													
Ratio des log de la surface	0,80	1,34	59	79,6	0,86																																																													
Critères intermédiaires	AROC	AROC																																																																
	4 sem.	8 sem.																																																																
Log de la vitesse de cicatrisation	0,76	0,78																																																																
Pourcentage de variation de la surface	0,76	0,78																																																																
Ratio des log de la surface	0,76	0,79																																																																
Sheehan, 2003 (38)	Analyse rétrospective d'une étude contrôlée randomisée	- 203 patients ayant un ulcère du pied diabétique (sur les 276 de l'étude initiale) - Caractéristiques des patients : Age moyen : 58 ± 11ans ; 74 % d'homme, ancienneté moyenne de l'ulcère (écart) : 7 mois (1-144), surface moyenne de la plaie (écart) : 2,8 cm ² (0,2-42,4)	- Pansement de collagène et cellulose oxydée régénérée <i>versus</i> gaze humide - Traitement complémentaire : débridement fréquent, décharge adéquate et pansement humide Durée du traitement : NR	<u>Critère intermédiaire</u> : Pourcentage de réduction de la surface de la plaie à 4 sem. <u>Critère clinique</u> : cicatrisation complète de la plaie à 12 sem. <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>AROC</th> <th>Valeur seuil (%)</th> <th>Se (%)</th> <th>Spé (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NR</td> <td>53</td> <td>91</td> <td>58</td> </tr> </tbody> </table>	AROC	Valeur seuil (%)	Se (%)	Spé (%)	NR	53	91	58																																																						
AROC	Valeur seuil (%)	Se (%)	Spé (%)																																																															
NR	53	91	58																																																															

ROC : Receiver Operating Characteristic DS : déviation standard, NR : non renseigné, sem : semaine, AROC : aire sous la courbe ROC, Se : sensibilité, Spé : spécificité

Tableau 11. Liste des études non retenues

1^{er} Auteur, Année	Raison de l'exclusion
Chaby G, 2013 (40)	<ul style="list-style-type: none">- les valeurs d'aire sous la courbe ROC du modèle logistique ne sont pas rapportées- la validité du modèle n'est pas rapportée- le nombre de variables étudiés est élevé par rapport aux nombre de patients étudiés
Coerper S, 2009 (19)	<ul style="list-style-type: none">- les valeurs d'aire sous la courbe ROC ou de sensibilité et spécificité ne sont pas rapportées
Hill DP, 2004 (15)	<ul style="list-style-type: none">- les valeurs d'aire sous la courbe ROC ou de sensibilité et spécificité ne sont pas rapportées
Jones KR, 2009 (41)	<ul style="list-style-type: none">- les valeurs d'aire sous la courbe ROC ou de sensibilité et spécificité ne sont pas rapportées
Kantor J, 2000 (42)	<ul style="list-style-type: none">- les valeurs d'aire sous la courbe ROC ou de sensibilité et spécificité ne sont pas rapportées
Eaglstein WH, 2013 (43)	<ul style="list-style-type: none">- revue de la littérature, il ne s'agit pas d'une étude originale
Kurd SK, 2009 (13)	<ul style="list-style-type: none">- les valeurs d'aire sous la courbe ROC ou de sensibilité et spécificité ne sont pas rapportées
Phillips TJ, 2000 (44)	<ul style="list-style-type: none">- les valeurs d'aire sous la courbe ROC ou de sensibilité et spécificité ne sont pas rapportées
Steed DL, 2006 (45)	<ul style="list-style-type: none">- les valeurs d'aire sous la courbe ROC ou de sensibilité et spécificité ne sont pas rapportées

Annexe 4. Cotations du groupe de lecture

Les résultats des cotations de la première version des recommandations du groupe de travail par le groupe de lecture sont présentés ci-dessous.

● Considérations générales

Les études cliniques doivent rentrer dans le cadre de la méthodologie des études contrôlées randomisées, notamment :

<u>Recommandations 1</u>	Médiane
– l'étude doit être menée avec un comité scientifique intégrant un méthodologiste	9
– une étude contrôlée randomisée est recommandée	9
– la randomisation doit être centralisée par méthode informatique, l'utilisation d'enveloppe est à proscrire	9
– la stratification de la randomisation est possible : attention au risque lié à une sur-stratification	9
– le calcul du nombre de sujets nécessaires en fonction de l'objectif principal doit être rapporté	9
– Type d'analyse :	
▪ 6.1. essai de supériorité : analyse en intention de traiter	9
▪ 6.2. essai de non infériorité : analyses per protocole et en intention de traiter	9
– Plan d'analyse prévu a priori :	
▪ 7.1. pas d'analyse en sous-groupe non prévue au protocole	9
▪ 7.2. pas d'analyse intermédiaire non prévue au protocole	9
– Méthode de gestion des données manquantes rapportée	9
– Les données de tolérance doivent être rapportées	9

● Population

<u>Recommandations 2</u>	Médiane
– Importance de la représentativité :	
▪ des patients traités en vie réelle (âge, taille de la plaie, ancienneté, co-morbidité...)	9
▪ étude multicentrique : permet d'inclure plus rapidement des patients et de renforcer l'extrapolabilité des résultats. (centres primaires comme de niveau 3)	9
– Population plaies chroniques :	

<u>Recommandations 2</u>	Médiane
▪ une ou plusieurs étiologies	7,5
▪ si plusieurs étiologies : stratification par étiologie nécessaire (sinon résultats inexploitable) et critère de jugement principal valable pour toutes les étiologies	9
▪ critères diagnostiques de l'étiologie précisés et pertinents	9

● **Aveugle**

<u>Recommandations 3</u>	Médiane
– Chaque fois que possible, respecter l'aveugle de l'investigateur et du patient	9
– Dans tous les cas évaluation en aveugle indispensable du critère de jugement	9

● **Critères de jugement**

▸ Cicatrisation des plaies

<u>Recommandations 4</u>	Médiane
– Il n'y a pas d'intérêt d'utiliser des critères intermédiaires évalués à 4-8 semaines lorsque le critère clinique est évalué à 12-20 semaines	9
– Les éléments de preuve de la validité des critères intermédiaires à 4- 8 semaines sur la prédiction de la cicatrisation complète de la plaie à 12- 20 semaines sont insuffisants	9
– Un changement de traitement doit être considéré comme un échec du traitement étudié	7
– Critères de jugement acceptables :	
▪ Cicatrisation complète de la plaie évaluée à un temps t défini en fonction de l'étiologie et du stade de la plaie	9
▪ délai jusqu'à cicatrisation complète	9
– L'évaluation de la cicatrisation complète de la plaie doit être faite par lecture centralisée de photographies standardisées, en aveugle du traitement alloué	9
– La cicatrisation complète de la plaie : 100 % d'épidermisation de la perte de substance confirmée à 1 mois	9

► Amélioration des soins

<u>Recommandations 5</u>	Médiane
– Un traitement peut avoir un bénéfice important sans améliorer l'incidence ou le délai de cicatrisation par rapport aux soins standards. Il faut alors démontrer que ce traitement n'entrave pas la cicatrisation	9
– Les bénéfices peuvent porter sur : la douleur, l'infection, la facilité d'utilisation du pansement par le soignant (doit se traduire par une amélioration pour le patient) ou par le patient, l'odeur, la qualité de vie, la réduction de l'exsudat, la capacité hémostatique ...	9
– Pour démontrer le bénéfice d'un pansement en termes d'amélioration des soins, l'étude doit évaluer :	
▪ le critère de l'amélioration des soins avec une analyse de supériorité	9
▪ et la cicatrisation complète de la plaie avec une analyse de non-infériorité	9

● **Comparateur**

<u>Recommandations 6</u>	Médiane
– Le comparateur est le pansement de référence dans la pathologie et la phase de cicatrisation, ce qui peut amener à réaliser des essais de stratégie thérapeutique.	9
– Dans le cas du pansement avec ajout, le pansement de référence est le même pansement que le pansement étudié, sans l'ajout.	9
– Pour les essais de stratégie, décrire les différents types de pansement utilisés dans la prise en charge du patient tout au long de l'étude et dans chacun des bras de l'étude.	9

● **Soins standards**

<u>Recommandations 7</u>	Médiane
– Description des soins standards, notamment : nettoyage de la plaie, déterSION mécanique (retrait des tissus fibrineux ou nécrotiques), décharge (pied diabétique et escarre), compression pour les ulcères veineux, soutien nutritionnel	9
– Soins standards actualisés selon les recommandations validées en vigueur	9
– Même soins standards dans les deux bras	9

- **Traitements associés**

<u>Recommandations 8</u>	Médiane
– Les traitements interdits pendant l'étude sont à préciser dans le protocole	9
– Rapporter les traitements associés en lien avec l'objectif de l'étude. Ils peuvent dans certains cas être un critère d'évaluation (consommation d'antalgique dans un pansement revendiquant une indication dans la douleur)	9

Annexe 5. Position des parties prenantes auditionnées

Les principaux commentaires du groupe sectoriel «soins cicatrisation» du SNITEM sur les recommandations du groupe de travail sont rapportés ci-dessous.

• Aveugle

D'après le groupe sectoriel «soins cicatrisation» du SNITEM, une évaluation en simple aveugle serait difficile à mettre en place. Cependant, il reconnaît l'intérêt de l'évaluation en aveugle des tracés, photos, calques...

• Comparateur

- Pansement sans ajout

Le groupe sectoriel «soins cicatrisation» du SNITEM est en accord avec les recommandations du groupe de travail.

- Pansement avec ajout

Dans le cas de l'évaluation d'un pansement avec ajout, le groupe sectoriel «soins cicatrisation» du SNITEM considère que le comparateur ne peut pas toujours être le même pansement que le pansement étudié sans l'ajout. Il considère que le comparateur devrait être le produit de référence défini selon les données de la science dans l'indication revendiquée car le pansement avec ajout n'a pas toujours les mêmes indications que le pansement sans ajout.

• Critères de jugement

D'après le groupe sectoriel «soins cicatrisation» du SNITEM, le critère de jugement « cicatrisation complète de la plaie » ne serait pas adapté à toutes les situations car il ne prendrait pas en compte :

- 1) le cas où le pansement évalué à une action spécifique sur une seule phase de la cicatrisation ou prend en charge un symptôme particulier de la plaie (exemple : infection locale). D'après le groupe sectoriel «soins cicatrisation» du SNITEM, dans ces situations, l'évaluation devrait porter sur la phase de cicatrisation concernée ou sur la prise en charge du symptôme.
- 2) que d'autres éléments de traitements destinés à traiter la pathologie à l'origine de la plaie ont une importance primordiale dans le processus de cicatrisation de la plaie, ce qui représenterait des biais potentiels.
- 3) le délai pour que la plaie soit complètement cicatrisée qui augmenterait le risque d'avoir des patients perdus de vue dans l'étude.

Le groupe sectoriel «soins cicatrisation» du SNITEM considère que le critère intermédiaire « réduction de surface à un moment donné » devrait être majoritairement retenu comme le critère de jugement principal dès lors qu'on ne peut prendre celui de la cicatrisation complète.



Références

1. Center for Medical Technology Policy, Sonnad,SS, Goldsack,J, Mohr,P, Whicher,D. Methodological recommendations for comparative effectiveness research on the treatment of chronic wounds. Baltimore: CMTP; 2012.
2. 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.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_717899/evaluation-des-pansements
3. Briggs M, Nelson EA. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers (Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;Issue 4:CD001177.
4. Vermeulen H, van Hattem JM, Storm-Versloot MN, Ubbink DT. Topical silver for treating infected wounds (Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2007;(Issue 1):CD005486.
5. Nelson EA, Bradley MD. Dressings and topical agents for arterial leg ulcers (Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2007;Issue 1:CD001836.
6. Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, Speak K. Hydrocolloid dressings for healing diabetic foot ulcers (Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;Issue 2:CD009099.
7. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. J Pharmacol Pharmacother 2010;1(2):100-7.
8. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. JAMA 2003;290(12):1624-32.
9. Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, Treweek S, Furberg CD, Altman DG, *et al.* A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. CMAJ 2009;180(10):E47-57.
10. Mouës CM, Vos MC, van den Bermd GJ, Stijnen T, Hovius SER. Bacterial load in relation to vacuum-assisted closure wound therapy: a prospective randomized trial. Wound Repair Regen 2004;12(1):11-7.
11. Braakenburg A, Obdeijn MC, Feitz R, van Rooij I, van Griethuysen AJ, Klinkenbijn JH. The clinical efficacy and cost effectiveness of the vacuum-assisted closure technique in the management of acute and chronic wounds: a randomized controlled trial. Plast Reconstr Surg 2006;118(2):390-7.
12. Gelfand JM, Hoffstad O, Margolis DJ. Surrogate endpoints for the treatment of venous leg ulcers. J Invest Dermatol 2002;119(6):1420-5.
13. Kurd SK, Hoffstad OJ, Bilker WB, Margolis DJ. Evaluation of the use of prognostic information for the care of individuals with venous leg ulcers or diabetic neuropathic foot ulcers. Wound Repair Regen 2009;17(3):318-25.
14. Margolis DJ, Gelfand JM, Hoffstad O, Berlin JA. Surrogate end points for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. Diabetes Care 2003;26(6):1696-700.

-
15. Hill DP, Poore S, Wilson J, Robson MC, Cherry GW. Initial healing rates of venous ulcers: are they useful as predictors of healing? *Am J Surg* 2004;188(1A Suppl):22S-25.
16. Margolis D, Mani R. The significance of measurements in wound healing: where do we go from here? *Int J Low Extrem Wounds* 2007;6(4):243-4.
17. Quan SY, Lazarus GS, Kohli AR, Kapoor R, Margolis DJ. Digital imaging of wounds: are measurements reproducible among observers? *Int J Low Extrem Wounds* 2007;6(4):245-8.
18. Cardinal M, Eisenbud DE, Phillips T, Harding K. Early healing rates and wound area measurements are reliable predictors of later complete wound closure. *Wound Rep Reg* 2008;16(1):19-22.
19. Coerper S, Beckert S, Küper MA, Jekov M, Königsrainer A. Fifty percent area reduction after 4 weeks of treatment is a reliable indicator for healing--analysis of a single-center cohort of 704 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2009;23(1):49-53.
20. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 1983;17(1):45-56.
21. Melzack R. The McGill pain questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975;1(3):277-99.
22. Roth RS, Lowery JC, Hamill JB. Assessing persistent pain and its relation to affective distress, depressive symptoms, and pain catastrophizing in patients with chronic wounds. A pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 2004;83(11):827-34.
23. de Laat EH, Scholte op Reimer WJ, van Achterberg T. Pressure ulcers: diagnostics and interventions aimed at wound-related complaints: a review of the literature. *J Clin Nurs* 2005;14(4):464-72.
24. Shukla D, Tripathi AK, Agrawal S, Ansari MA, Rastogi A, Shukla VK. Pain in acute and chronic wounds: a descriptive study. *Ostomy Wound Manage* 2005;51(11):47-51.
25. McHorney CA, Ware JE, Lu JFR, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care* 1994;32(1):40-66.
26. Guarnera G, Tinelli G, Abeni D, Di Pietro C, Sampogna F, Tabolli S. Pain and quality of life in patients with vascular leg ulcers: an Italian multicentre study. *J Wound Care* 2007;16(8):347-51.
27. WHO Collaborating Centre in Mental Health. Well-being index. Hillerod: WHO-CCMH; 1998.
28. International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot and practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. Bruxelles: IWGDF; 2007.
29. Food and Drug Administration. Guidance for industry: chronic cutaneous ulcer and burn wounds-developing products for treatment. Rockville: FDA; 2006.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071324.pdf>
30. Sawaya GF, Guirguis-Blake J, LeFevre M, Harris R, Petitti D. Update on the methods of the U.S. Preventive

Services Task Force: estimating certainty and magnitude of net benefit. *Ann Intern Med* 2007;147(12):871-5.

31. Bolton L, McNees P, van Rijswijk L, de Leon J, Lyder C, Kobza L, *et al.* Wound-healing outcomes using standardized assessment and care in clinical practice. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2004;31(2):65-71.

32. Thomas DR, Rodeheaver GT, Bartolucci AA, Franz RA, Sussman C, Ferrell BA, *et al.* Pressure ulcer scale for healing: derivation and validation of the PUSH tool. *Adv Wound Care* 1997;10(5):96-101.

33. European Wound Management Association, Gottrup F, Apelqvist J, Price P. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in wound management. *J Wound Care* 2010;19(6):239-68.

34. Kantor J, Margolis DJ. A multicentre study of percentage change in venous leg ulcer area as a prognostic index of healing at 24 weeks. *Br J Dermatol* 2000;142(5):960-4.

35. Kecelj Leskovec N, Perme MP, Jezeršek M, Mozina J, Pavlovic MD, Lunder T. Initial healing rates as predictive factors of venous ulcer healing: the use of a laser-based three-dimensional ulcer measurement. *Wound Repair Regen* 2008;16(4):507-12.

36. Snyder RJ, Cardinal M, Dauphinée DM, Stavosky J. A post-hoc analysis of reduction in diabetic foot ulcer size at 4 weeks as a predictor of healing by 12 weeks. *Ostomy Wound Manage* 2010;56(3):44-50.

37. Warriner RA, Snyder RJ, Cardinal MH. Differentiating diabetic foot ulcers that are unlikely to heal by 12 weeks

following achieving 50% percent area reduction at 4 weeks. *Int Wound J* 2011;8(6):632-7.

38. Sheehan P, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care* 2003;26(6):1879-82.

39. Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche P, Altman DG, Mann H, Berlin JA, *et al.* SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* 2013;346:e7586.

40. Chaby G, Senet P, Ganry O, Caudron A, Thuillier D, Debure C, *et al.* Prognostic factors associated with healing of venous leg ulcers: a multicenter, prospective, cohort study. *Br J Dermatol* 2013.

41. Jones KR. Why do chronic venous leg ulcers not heal? *J Nurs Care Qual* 2009;24(2):116-24.

42. Kantor J, Margolis DJ. Expected healing rates for chronic wounds. *Wounds* 2000;12(6).

43. Eaglstein WH, Kirsner RS, Robson MC. Critère d'évaluation de la Food and Drug Administration (FDA) pour l'homologation des médicaments dans les études sur les plaies chroniques. *J Plaies Cicatrisations* 2013;87(18):22-7.

44. Phillips TJ, Machado F, Trout R, Porter J, Olin J, Falanga V. Prognostic indicators in venous ulcers. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(4):627-30.

45. Steed D, Hill DP, Woodske ME, Payne WG, Robson MC. Wound healing trajectories as outcome measurements of venous stasis ulcer treatment. *Int Wound* 2006;3:40-7.



Participants

► Groupe de travail

Pr Alain BERNARD	Chirurgie thoracique, Hôpital du Bocage, Dijon (21)
Dr Guillaume CHABY	Dermatologie, CHU de Amiens, Amiens (80)
Dr Bruno GIRAUDEAU	Biostatistique, Université de Tours, Tours (37)
Pr Bernard GUILLOT	Dermatologie, CHU de Montpellier (34)
Dr Philippe HENRY	Médecine générale, membre CNEDiMETS, Cabinet libéral, Royan (17)
Mme Maria PERES	Soins infirmiers, Cabinet libéral, Saint Aygulf (83)

► Groupe de lecture

Dr Hélène BACHELET	Pharmacien, CHRU de Lille, Lille (59)
Dr Sophie BLAISE	Cardiovasculaire-Dermatologie, CHU de grenoble, Grenoble (38)
Dr Anne DOMPMARTIN-BLANCHERE	Dermatologie, CHU de Caen, Caen (14)
Dr Serge GRAU – ORTIZ	Médecine générale, Cabinet Libéral, Auterive (31)
Dr Georges HA VAN	Réadaptation fonctionnelle Appareillage, Clinique les trois soleils, Boissise le Roi (77)
Dr Sylvie MEAUME	Dermatologie-Gériatrie, Hopital Charles Foix, Ivry sur seine (94)
Madame Bénédicte NEAU	Soins infirmiers
Dr Jean Michel ROCHET	Réadaptation fonctionnelle Appareillage, Clinique les trois soleils, Boissise le Roi (77)
Dr Pascal TOUSSAINT	Dermatologie, Maison de santé Bagatelle, Talence (33)
Dr Nathalie SALES-AUSIAS	Pharmacien, Hopital Nord de Marseille, Marseille (13)

Fiche descriptive

Intitulé	TITRE
Méthode de travail	Analyse de la littérature – Groupe de travail – Groupe de lecture
Date de mise en ligne	16 Décembre 2013
Objectif	Identifier les éléments clés du protocole d'une étude clinique évaluant les pansements dans le traitement des plaies chroniques qui permettent une évaluation clinique de qualité.
Professionnels concernés	Industriels - structures de recherche - porteurs de projets
Demandeur	Auto-saisine
Promoteur	Haute Autorité de Santé
Pilotage du projet	Fabienne QUENTIN, chef de projet au Service évaluation des dispositifs (SED) (chef du service SED: Catherine DENIS, adjoint : Hubert GALMICHE). Secrétariat : Hélène DE-TURCKHEIM, assistante.
Participants	Cf liste des participants
Recherche documentaire	Réalisée par Aurélien DANCOISNE, documentaliste, avec l'aide de Laurence FRIGERE assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation – information des publics, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service.
Auteurs de l'argumentaire	Fabienne QUENTIN, chef de projet au Service évaluation des dispositifs sous la responsabilité de Catherine DENIS (chef de service du SED) et Hubert GALMICHE (adjoint au chef de service du SED)
Validation	Examen par la Commission Nationale D'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) le 19 Novembre 2013
Autres formats	Format 2clics téléchargeables sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Pas de document d'accompagnement

~



Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr