

**ialuset® HYDRO**

## **UN DISPOSITIF SÛR ET EFFICACE POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUFFRANT D'ULCÈRES DE JAMBE D'ORIGINE VEINEUSE OU MIXTE**

D'après la présentation du Docteur **Sylvie MEAUME**

Dermatologue

Université Paris VI, Pierre et Marie Curie

APHP – Pitié-Salpêtrière

Groupe Hospitalier Charles Foix, Ivry-sur-Seine

Service de Gériatrie

### **Ulcère de jambe d'origine veineuse : une pathologie chronique, fréquente et handicapante**

L'ulcère de jambe s'intègre au cadre général des plaies chroniques pour lesquelles la Haute Autorité de Santé indique qu'il s'agit de « *plaie[s] dont le délai de cicatrisation est allongé en raison de la présence d'une ou plusieurs causes de retard de cicatrisation. Selon l'étiologie, une plaie est considérée comme chronique après 4 à 6 semaines d'évolution. Les étiologies incluent notamment les ulcères de jambe, les escarres, les plaies diabétiques, les moignons d'amputation et les brûlures étendues en cas d'allongement des délais de cicatrisation.* » [1].

L'ulcère veineux est défini comme une plaie chronique de la jambe [1] :

- qui ne cicatrise pas depuis plus d'un mois (sauf en cas de récurrence où le diagnostic peut être porté sans attendre ce délai) ;
- dont la physiopathologie est une hyperpression veineuse ambulatoire, secondaire à des reflux dans les veines (superficielles, perforantes ou profondes), et/ou à une obstruction des veines profondes, et/ou à une déficience de la pompe musculaire du mollet ;
- pour laquelle il n'existe pas de participation artérielle.

L'ulcère mixte à prédominance veineuse, moins fréquent que le précédent, est défini comme un ulcère de mécanisme préférentiellement veineux, mais s'accompagnant d'une artérite oblitérante des membres inférieurs d'intensité modérée, qui n'explique pas à elle seule la présence de l'ulcère.

Il s'agit d'une lésion très fréquente puisqu'on estime que le risque cumulé atteint 1% sur la durée d'une vie chez les habitants des pays industrialisés [2]. L'épidémiologie en France a été précisée par l'enquête de prévalence « VULNUS » réalisée à l'initiative de la Société Française et Francophone des Plaies et Cicatrisations (SFFPC). Dans le cadre de la « Journée nationale de la plaie » (cf. <http://journeedelaplaie2008.blogspot.com>) un questionnaire a été adressé à 25 000 professionnels de santé (Médecins, IDE) et échantillons d'hôpitaux (CHU, CHG, CH, cliniques, EHPAD) : les résultats ont montré que l'ulcère des membres inférieurs est la plus fréquente des plaies vues en pratique courante, représentant plus du quart (26%) des plaies chroniques.

### **Un essai clinique de méthodologie remarquablement rigoureuse**

Exploitant de façon optimale le principe de la cicatrisation en milieu humide, les hydrocolloïdes ont solidement démontré leur efficacité dans le traitement des plaies chroniques, dont les ulcères de jambe [3], et sont cités dans le rapport d'évaluation de la Haute Autorité de Santé comme « modèle » des pansements « modernes » [1].

Par ailleurs, l'étude du processus de cicatrisation cutanée a montré le rôle important joué par l'acide hyaluronique, un mucopolysaccharide constitutif de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif, qui apparaît être impliqué à toutes les étapes du processus [4].

Il était donc logique de concevoir un pansement hydrocolloïde comportant de l'acide hyaluronique (ialuset® HYDRO) et d'en évaluer les effets cliniques. Réalisée dans cette perspective, l'étude multicentrique européenne coordonnée par le Docteur Sylvie Meaume a comparé l'efficacité et la tolérance de ialuset® HYDRO à celles d'un pansement hydrocolloïde de référence disponible sur le marché (Duoderm®) dans le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse ou mixte.

Cette étude a été conçue selon une méthodologie particulièrement rigoureuse, bien mise en évidence par l'analyse structurée de ses déterminants.

## MÉTHODES

**Plan expérimental :** essai de non infériorité prospectif randomisé ouvert sur groupes parallèles.

**Cadre :** 18 centres de trois pays européens (France, Italie et Suisse).

**Patients :** 125 patients adultes ( $\geq 18$  ans) hospitalisés ou ambulatoires, atteints d'ulcères de jambe d'origine veineuse ou mixte, évoluant depuis au moins 2 mois (et moins de 1 an), de taille comprise entre 5 et 40 cm<sup>2</sup>, avec présence de fibrine sur moins de 50 % de la surface de la plaie (et tissu nécrotique < 1%). Les critères d'exclusion étaient notamment une suspicion d'infection ou de thrombose veineuse évolutive à l'inclusion, la dénutrition, les ulcères d'origine non vasculaire ou provoqués par une maladie systémique, voire un diabète non contrôlé. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé écrit pour participer à l'étude.

**Intervention :** après une éventuelle détersion chirurgicale initiale de la plaie sous anesthésie locale, les patients ont été traités soit par pansement hydrocolloïde + acide hyaluronique 0,2% (groupe ialuset® HYDRO) (n = 63), soit par pansement hydrocolloïde de référence (groupe HC ; Duoderm®) (n = 62), les deux dispositifs étant présentés sous forme de plaques adhésives de 10 cm x 10 cm. Chaque application a duré entre 24 heures au minimum et 7 jours au maximum dans les deux groupes, le pansement étant changé à saturation. Conformément aux bons usages, les pansements ont été complétés par l'ajout d'une contention adaptée (bas élastiques efficaces) chez tous les patients.

**Critère de jugement principal :** réduction de la surface de la plaie (exprimée en pourcentage de la valeur initiale). Les évaluations systématiques de contrôle ont eu lieu à la fin de la 1<sup>ère</sup>, 2<sup>nde</sup>, 4<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> semaine.

**Critères de jugements accessoires :** date de cicatrisation complète de l'ulcère ; aspect du lit de la plaie (pourcentages respectifs de tissu nécrotique, fibrineux et de granulation) ; aspect de la peau péri-ulcéreuse (intensité de l'érythème, de l'œdème, du suintement, de la macération, odeur, bords scléreux) ; sévérité des symptômes (prurit et douleur, évalués par une échelle visuelle analogique [EVA] standardisée) ; type et quantité d'antalgiques consommés par le/la patient(e). Une évaluation du degré global d'efficacité et de tolérance du traitement par le médecin et par le patient a été réalisée (échelle qualitative à quatre niveaux : très bonne, bonne, assez bonne, mauvaise) et tout événement indésirable (EI) a été enregistré.

**Durée de traitement :** 6 semaines.

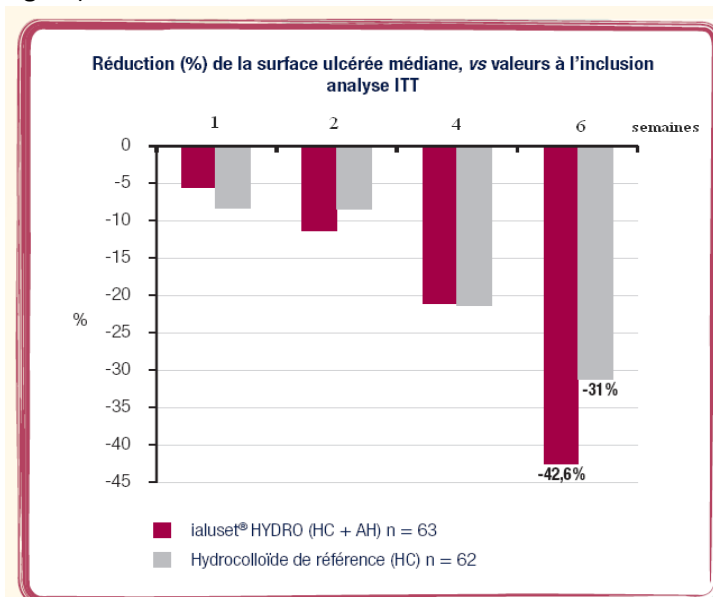
**Nombre de patients suivis :** 17 patients sont sortis de l'étude (7 dans le groupe ialuset® HYDRO et 10 dans le groupe HC). En outre 4 patients de chaque groupe ont interrompu prématurément le protocole en raison de la survenue d'une cicatrisation complète.

**Analyses statistiques :** les critères d'efficacité ont été analysés en intention de traiter (ITT) et en analyse per protocole (56 patients dans le groupe ialuset® HYDRO et 52 pour le groupe HC). Le nombre de sujets nécessaires (taille de l'échantillon ; N = 120) a été déterminé a priori pour un risque alpha de 5%, une puissance de 80% (c'est-à-dire un risque bêta de 20%), en tenant compte d'un taux de perdus de vue de 20% et d'une borne de non infériorité de 50% du dispositif testé, comparativement au dispositif de référence.

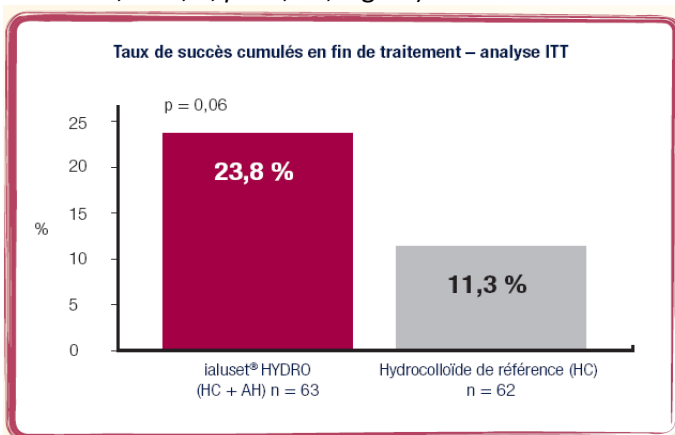
## RÉSULTATS

**Caractéristiques des patients et des ulcères inclus :** les principales caractéristiques démographiques des patients inclus étaient comparables dans les deux groupes, avec notamment un âge moyen de 74 ans environ. La moitié des patients des deux groupes avaient un ulcère unique (le plus souvent malléolaire), les autres sujets ayant entre deux et cinq ulcères, voire davantage. Il s'agissait du premier épisode ulcéreux chez les deux-tiers des patients des deux groupes, et la lésion évoluait depuis moins de 6 mois dans la moitié des cas environ dans les deux groupes (mais la durée d'évolution pouvait dépasser quatre ans, voire sept ans, illustrant le caractère particulièrement chronique de cette lésion).

**Réduction de la surface de l'ulcère :** les deux traitements ont été efficaces pour faire diminuer progressivement la taille de la plaie. À la fin de la période de traitement (semaine 6), la réduction relative médiane de la surface ulcérée était de -42,6 % (IC à 95 % : -66,6 à -5,7) dans le groupe ialuset® HYDRO, contre -31,0 % (IC à 95 % : -51,6 à -8,8) dans le groupe HC ( $p = 0,6$  ; Figure).

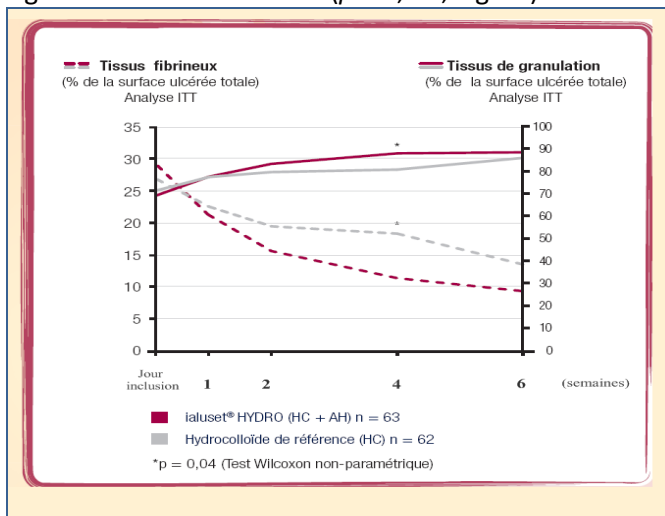


À 6 semaines, la proportion de patients ayant bénéficié d'une cicatrisation complète ou quasi complète (réduction  $\geq 90\%$  de la surface ulcérée) était de 23,8 % (15 cicatrisations complètes) dans le groupe traité par ialuset® HYDRO contre 11,3 % (7 cicatrisations complètes) dans le groupe HC, soit un taux moyen de succès 2,2 fois plus élevé dans le groupe ialuset® HYDRO (IC à 95 % : 0,9 à 5,4 ;  $p = 0,08$  ; Figure).



**Aspect du lit de la plaie :** alors que ce critère était comparable dans les deux groupes au début de l'étude, avec environ 30 % de tissu fibrineux contre 70% de tissu de granulation, cet aspect s'est sensiblement amélioré au cours du traitement dans les deux groupes. Néanmoins, la

proportion de tissu de granulation a été supérieure dans le groupe ialuset® HYDRO sur toute la durée du traitement et de manière significative à la semaine 4 ( $p = 0,04$ ). Parallèlement, on constatait moins de tissu fibrineux dans ce même groupe dès la semaine 2, et ce de manière significative à la semaine 4 ( $p = 0,04$  ; Figure).



**Aspect de la surface de la peau péri-ulcéreuse :** ces critères ont évolué de façon favorable et globalement comparable dans les deux groupes. Néanmoins, l'intensité de la macération était significativement moins forte dans le groupe ialuset® HYDRO à la semaine 6 ( $p = 0,03$ ).

**Symptômes :** les scores de prurit et de douleur évalués par EVA ont montré une évolution positive, comparable dans les deux groupes. De façon notable, la proportion de patients consommant des antalgiques est passé de 52% au début de l'étude à 30% à la semaine 6 dans le groupe ialuset® HYDRO, soit une diminution remarquable de 73,7%, alors que dans le groupe HC cette réduction était limitée à 44,4% (42% au départ contre 29% à la fin de l'étude).

**Effets indésirables (EI) :** l'incidence globale des EI (prurit, œdème, érosion peau péri-ulcéreuse, douleur, etc.) était similaire dans les deux groupes de traitement (4 EI locaux chez les patients traités par ialuset® HYDRO et 5 cas dans le groupe HC). Le niveau de tolérance était similaire ou meilleur avec ialuset® HYDRO qu'avec le HC.

## CONCLUSION

Cet essai de non infériorité, conçu et réalisé avec une méthodologie rigoureuse, a montré que ialuset® HYDRO est au moins aussi efficace qu'un pansement hydrocolloïde de référence dans le traitement des ulcères chroniques de jambe d'origine veineuse ou mixte.

En outre l'étude suggère que ialuset® HYDRO pourrait être plus efficace, à en juger par les tendances notées tant sur le critère d'efficacité principal (réduction de la taille de l'ulcère) que sur d'autres critères d'efficacité : cicatrisation plus rapide, diminution de la consommation d'antalgiques, optimisation de la détersion du tissu fibrineux, etc.

L'étape suivante de cette recherche pourrait être de réaliser un essai de supériorité visant à confirmer les tendances observées.

## Références

1. Haute Autorité de Santé (HAS) – Evaluation des pansements primaires et secondaires. Octobre 2007 – Révision juin 2009
2. Nelson EA, Bradley MD. Dressings and topical agents for arterial leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD001836.
3. Singh A, Halder S, Menon GR, et al. Meta-analysis of randomised controlled trials on hydrocolloid occlusive dressing versus conventional gauze dressing in the healing of chronic wounds. Asian J Surg 2004;27:326-32
4. Bonnetblanc JM. Propriétés pharmacologiques de l'acide hyaluronique. Ann Derm Venereol 2001;9-12.
5. Meaume S, Ourabah Z, Romanelli M, Manopulo R, De Vathaire F, Salomon D, Saurat JH. Efficacy and tolerance of a hydrocolloid dressing containing hyaluronic acid for the treatment of leg ulcers of venous or mixed origin. Curr Med Res Opin 2008;24:2729-39.)