

Rapport

technologique

numéro 52

février 2005

**Greffes de peau
artificielle dans le
traitement des plaies
chroniques : une
méta-analyse de
l'efficacité clinique
et une étude
coûts-efficacité**

Adresser toute demande de publications à :

OCCETS
600-865, avenue Carling
Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8
Tél. : (613) 226-2553
Télec. : (613) 226-5392
Courriel : pubs@ccohta.ca

ou télécharger les publications du
site Web de l'OCCETS à :
<http://www.ccohta.ca>

Citer comme suit : Ho C, Tran K, Hux M, Sibbald G, Campbell K. *Greffes de peau artificielle dans le traitement des plaies chroniques : une méta-analyse de l'efficacité clinique et une étude coûts-efficacité* [Rapport technologique n° 52]. Ottawa : Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2005.

La production de ce rapport a été rendue possible grâce à une contribution financière du Programme de subventions de partenariat entre les gouvernements fédéraux, provinciaux et territoriaux dans le cadre des politiques et des stratégies en matière de soins de santé de Santé Canada.

L'OCCETS assume la pleine responsabilité quant à la forme et au contenu définitifs du présent rapport. Les énoncés, les conclusions et les opinions exprimés dans ce rapport ne représentent pas nécessairement l'opinion de Santé Canada ou de l'un ou l'autre des gouvernements provinciaux ou territoriaux.

La reproduction de ce document à des fins non commerciales est autorisée à condition que l'OCCETS soit dûment mentionné.

L'OCCETS est un organisme sans but lucratif financé par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux.

Dépôt légal – 2005
Bibliothèque nationale du Canada
ISBN : 1-894978-70-6 (imprimée)
ISBN : 1-894978-71-4 (en ligne)

POSTE-PUBLICATIONS CONVENTION NU. 40026386
PORT DE RETOUR GARANTIE À
OFFICE CANADIEN DE COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ
600-865, AVENUE CARLING
OTTAWA (ONTARIO) K1S 5S8

Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé

**Greffes de peau artificielle dans le traitement des plaies
chroniques : une méta-analyse de l'efficacité clinique
et une étude coûts-efficacité**

Chuong Ho, M.D. M.Sc.¹

Khai Tran, M.Sc., Ph.D.¹

Margaret Hux, M.Sc.²

Gary Sibbald, M.D. FRCPC, ABIM.DAAD, Méd.³

Kaitryn Campbell, MBSI¹

février 2005

¹ Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé, Ottawa (Ontario)

² Health Economics and Outcomes Research, Innovus Research Inc., Burlington (Ontario)

³ Département de médecine, Université de Toronto; Dermatology Day Care and Wound Healing Clinic, Sunnybrook and Women's College, Centre des sciences de la santé, Toronto (Ontario)

Examineurs

Les personnes mentionnées ci-dessous ont eu l'amabilité d'offrir leurs observations sur le présent rapport.

Examineurs externes

Brian T. Kunimoto, M.D. FRCPC
Professeur agrégé d'enseignement clinique
Université de la Colombie-Britannique
Vancouver (C.-B.)

Craig Mitton, Ph.D.
Professeur adjoint
Université de la Colombie-Britannique
Vancouver (C.-B.)

Andrew N. Lin, M.D., FRCPC
Professeur agrégé
Université de l'Alberta
Edmonton (Alb.)

Examineurs du Conseil consultatif scientifique de l'OCCETS

David Hailey, Ph.D.
Département des sciences de la santé publique
Université de l'Alberta
Edmonton (Alb.)

Charles Wright, M.D. FRCSC, FRCSE, FRCSEd
Conseiller en affaires médicales et universitaires,
Planification et évaluation de programme
Toronto (Ont.)

Le présent rapport est un examen d'articles, d'études, de documents et d'autres renseignements publiés (regroupés sous l'appellation « documentation d'origine ») auxquels l'OCCETS a pu avoir accès. L'OCCETS ne peut donner l'assurance, ni être tenu responsable, de l'exactitude du contenu de la documentation d'origine sur laquelle se fonde le rapport; l'OCCETS décline également toute responsabilité quant à la qualité, la propriété, l'inexactitude ou le bien-fondé des énoncés, renseignements ou conclusions qui figurent dans la documentation d'origine.

L'OCCETS assume la pleine responsabilité quant à la forme et au contenu définitifs du présent rapport. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'OCCETS, et non pas celle des membres de ses conseils ou des examineurs.

Paternité de l'ouvrage

D^r Chuong Ho a dirigé l'élaboration du protocole, supervisé l'analyse documentaire, rédigé la version préliminaire, révisé le rapport et préparé le rapport pour fins de publication. D^r Khai Tran a travaillé avec D^r Ho afin d'évaluer la pertinence des articles, d'évaluer leur qualité, d'extraire des données et de terminer le rapport. D^r Gary Sibbald et M^{me} Margaret Hux ont apporté une expertise clinique et une expertise économique respectivement; et ont contribué à la rédaction du document provisoire et à ses révisions subséquentes. M^{me} Kaitryn Campbell était chargée de la conception et de l'exécution des stratégies de recherche documentaire, de même que de la rédaction de la section et de l'annexe connexe sur la recherche documentaire.

Remerciements

Les auteurs remercient M^{me} Becky Skidmore, spécialiste de l'information à l'OCCETS, qui a vérifié et formaté les références bibliographiques, de même que tous les membres du personnel de l'OCCETS qui ont travaillé en équipe pour réaliser ce projet. Nous remercions également M^{me} Patricia Coutts, spécialiste du traitement des plaies et coordonnatrice des essais cliniques à la Wound Healing Clinic de Toronto, qui nous a fourni de l'information sur les coûts des produits de peau artificielle.

Conflits d'intérêts

D^r Gary Sibbald a été conseiller et chercheur pour Smith & Nephew Inc. (fabricants du Dermagraft). Les autres auteurs n'ont pas déclaré de conflit d'intérêts.



Greffes de peau artificielle pour le traitement des plaies chroniques

Appellation de la technologie

Greffes de peau artificielle pour le traitement des plaies chroniques de la peau

Maladie/trouble

L'ulcération chronique de la peau, causée par diverses maladies, est une des principales causes de maladies et de décès chez les adultes et les personnes âgées. Bien que la plupart des plaies guérissent à l'aide d'un traitement conventionnel, certaines ne guérissent pas, en particulier les ulcères de jambe chez les patients qui ont une mauvaise circulation du sang veineux et les ulcères de pied chez les patients atteints du diabète.

Description de la technologie

Divers produits de peau artificielle peuvent servir de substituts à la peau naturelle et permettre à une peau normale de se reformer.

Le sujet

Les plaies chroniques de la peau présentent un défi du point de vue des soins de santé. Les produits de remplacement de la peau sont dispendieux. Leur utilité et leur rentabilité dans le traitement local des plaies difficiles à guérir doivent être déterminées.

Objectifs de l'évaluation

Notre objectif consistait à examiner la sécurité et l'efficacité cliniques des greffes de peau artificielle pour les patients souffrant de plaies chroniques de la peau, notamment, les ulcères de pied diabétique et les ulcères de jambe veineux. La rentabilité a également été examinée.

Méthodes

Nous avons procédé à une recherche documentaire pour déterminer 23 essais cliniques qui comparaient les résultats cliniques associés aux greffes de peau artificielle jumelées à un traitement standard par rapport au traitement standard administré seul. Nous avons procédé à une méta-analyse des données sur la durée de la guérison, les événements indésirables et les coûts, données qui provenaient de près de 2 000 patients.

Conclusions

- Les greffes de peau artificielle favorisent la fermeture des plaies. Cela entraîne une guérison plus fréquente et plus rapide des ulcères de pied diabétique chroniques, comparativement à une thérapie standard. On constate des bienfaits 11 à 12 semaines après la greffe.
- Les mêmes bienfaits de la guérison d'une plaie n'ont pas été constatés dans le cas des ulcères de jambe veineux, bien que les données probantes soient plus limitées.
- Une greffe de peau artificielle n'a pas d'incidence considérable sur les événements indésirables, comme l'infection, la cellulite et l'ostéomyélite.
- À court terme, le recours à la greffe de peau artificielle entraîne une augmentation des coûts. Toutefois, au bout d'un an, il peut y avoir des économies nettes.

Le présent résumé est tiré d'un rapport exhaustif d'évaluation d'une technologie de la santé disponible sur le site Web de l'OCCETS (www.ccohta.ca) : Ho C, Tran K, Hux M, Sibbald G, Campbell K. *Greffes de peau artificielle dans le traitement des plaies chroniques : une méta-analyse de l'efficacité clinique et une étude coûts-efficacité.*

Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS)

600-865, avenue Carling, Ottawa ON Canada K1S 5S8 Tél. : (613) 226-2553 Téléc. : (613) 226-5392 www.ccohta.ca

L'OCCETS est un organisme sans but lucratif indépendant qui appuie la prise de décisions éclairées en matière de soins de santé en fournissant de l'information fiable et objective sur les technologies de la santé.

RÉSUMÉ

Le sujet

L'ulcération chronique en raison du diabète ou d'une insuffisance vasculaire cause la morbidité et la mortalité chez les adultes et les personnes âgées. Les coûts, l'inconfort social et la douleur sont souvent associés aux ulcères chroniques. Les ulcères de jambe veineux sont associés à la douleur, tandis que les ulcères de pied diabétique entraînent des déficiences fonctionnelles liées au besoin d'éviter de supporter le poids du corps.

Les équivalents de peau sont utilisés dans le traitement des ulcères chroniques. Le Dermagraft[®] est un derme humain génétiquement modifié qui est composé de fibroblastes dermiques néonataux. L'Apligraf[®] est une couche dermique de fibroblastes humains dans le collagène bovin de type 1 comportant une couche épidermique formée par des kératinocytes humains. Leur efficacité clinique est incertaine, alors que la grande partie des coûts associés à l'utilisation de greffes de peau pour le traitement des ulcères de jambe chroniques est un enjeu dans le domaine des soins de santé.

Plusieurs essais cliniques randomisés ont comparé les différents types de greffes de peau artificielle par rapport au traitement conventionnel. Un examen systématique est justifié, étant donné le grand nombre d'essais cliniques contrôlés et randomisés (ECR), la forte demande de greffes de peau artificielle, le coût élevé de ces greffes et leur efficacité incertaine.

Objectifs

Notre objectif consiste à examiner les preuves scientifiques de l'efficacité clinique, les méfaits et la rentabilité des greffes de peau artificielle qui sont utilisées pour les patients qui sont touchés par des plaies chroniques de la peau associées à la maladie, notamment, les ulcères de pied diabétique et les ulcères de jambe veineux. Nous étudions également les facteurs qui ont des répercussions sur la rentabilité. Le rapport vise à aider les décideurs et d'autres personnes dans le domaine des soins de santé qui participent à la prestation de services de traitement des plaies.

Méthodes

On a obtenu les écrits publiés en menant des recherches dans plusieurs bases de données à l'aide d'une stratégie définie et en dépouillant à la main les bibliographies des documents sélectionnés. On a procédé à une méta-analyse des ECR afin de comparer les résultats cliniques de l'utilisation de la peau artificielle en plus d'un traitement standard par rapport au traitement standard administré seul. La proportion de patients chez qui on a constaté une guérison complète des plaies (GCP) avec ou sans greffe de peau artificielle a été résumée à différentes périodes de référence (pour tous les types d'ulcères); pour les ulcères de jambe veineux et les ulcères de pied diabétique séparément; et pour le Dermagraft et l'Apligraf séparément. Il y avait suffisamment d'études sur ces deux produits pour nous permettre de les évaluer séparément. Le temps nécessaire à la guérison et l'incidence des événements indésirables ont été résumés à partir d'essais cliniques. Les répercussions économiques associées à l'utilisation de produits de peau artificielle pour les ulcères de jambe veineux et les ulcères de pied diabétique ont été examinées.

Résultats

Nous avons déterminé 2 772 résumés dans les recherches d'origine dans diverses bases de données. De plus, 11 commandes de communiqués subséquentes ont été relevées jusqu'en mai 2004. De ces documents, 117 rapports ont été extraits. Après l'élimination des rapports qui ne satisfaisaient pas nos critères de sélection, il restait 23 rapports pertinents décrivant 17 ECR et six études économiques.

Examen clinique : Pour ce qui est des résultats de GCP après 12 et 24 semaines, mais pas à huit semaines, les proportions de patients ayant subi un traitement à l'aide de greffes de peau artificielle, sans égard au type d'ulcère, sont beaucoup plus élevées que celles des patients qui ont suivi un traitement conventionnel. Chez les patients atteints d'ulcères de pied diabétique, on constate une augmentation considérable de la GCP. L'augmentation de la GCP chez les patients souffrant d'ulcères de jambe veineux n'est pas statistiquement significative, probablement en raison de la diversité et du nombre limité d'études. L'utilisation de l'Apligraf entraîne une augmentation plus élevée de la guérison des plaies, comparativement à l'utilisation du Dermagraft. Le traitement à l'Apligraf est associé à un nombre nécessaire à traiter moins élevé, comparativement au Dermagraft. Toutefois, cette différence de l'efficacité observée peut être attribuable à d'autres facteurs, comme le traitement du patient et le risque de base. Même si les groupes traités avec des greffes de peau artificielle ont moins d'événements indésirables que les groupes ayant subi un traitement conventionnel, les différences ne sont pas statistiquement significatives, comme le montre l'IC à 95 % des risques relatifs.

Examen économique : Pour ce qui est des ulcères de jambe veineux, deux modèles d'évaluation coûts-efficacité ont été utilisés pour comparer la peau artificielle (Apligraf) au traitement standard^{1,2}. Sur une période de trois et six mois, l'utilisation de la peau artificielle a été associée à 22 et 60 jours d'ulcères évités à un coût incrémental de 14 \$CAN par jour (période de trois mois) et de 1,05 \$ par jour (période de six mois). Lorsque l'on prenait en considération les avantages cliniques des ulcères traités et les coûts des ulcères non traités sur une période d'un an, un traitement de compression modérée avec l'Apligraf était associé à 2,85 mois supplémentaires sans ulcère et à une économie de 10,089 \$CAN par patient.

Dans le cas des ulcères de pied diabétique, deux modèles d'évaluation ont été utilisés pour comparer l'utilisation de la peau artificielle (Apligraf et Dermagraft) au traitement standard^{3,4} pendant un an. Les deux évaluations ont révélé des périodes plus longues sans ulcère au cours de l'année (deux mois et 1,3 mois). Si on incluait le coût de sept morceaux d'Apligraf, alors il y avait un coût incrémental pour les évaluations. L'évaluation qui incluait le coût de deux morceaux d'Apligraf était associée à une réduction des coûts.

En résumé, on dispose de preuves de l'efficacité clinique et de la rentabilité de la peau artificielle lorsqu'elle est utilisée chez les personnes souffrant d'ulcères de pied diabétique. Pour une pratique clinique rentable, le nombre de morceaux du substitut de peau devrait être un ou deux, et tous les autres facteurs doivent être optimisés.

Conclusions

Les résultats des essais cliniques révèlent que les greffes de peau artificielle favorisent la fermeture de plaies, résultant en une guérison plus fréquente et plus rapide des ulcères de pied diabétique chroniques, comparativement à une thérapie standard. On dispose de peu de données probantes sur l'efficacité clinique des greffes de peau artificielle utilisées dans le traitement des ulcères de jambe veineux. À court terme, l'utilisation de la peau artificielle entraîne une augmentation des coûts. Après un an, ses effets cliniques peuvent toutefois représenter des économies nettes.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	iv
1 INTRODUCTION.....	1
1.1 Contexte.....	1
1.1.1 Fardeau de la maladie.....	1
1.2 Aperçu de la technologie	3
2 LE SUJET	6
3 OBJECTIFS	6
4 EXAMEN CLINIQUE ET ÉCONOMIQUE	7
4.1 Méthodes.....	7
4.1.1 Recherche documentaire	7
4.1.2 Critères de sélection et méthode.....	7
4.1.3 Stratégie d'extraction des données	8
4.1.4 Stratégie d'évaluation de la qualité	8
4.1.5 Méthode d'analyse des données	9
4.2 Résultats.....	9
4.2.1 Quantité de recherches disponibles et qualité des recherches.....	9
4.2.2 Caractéristiques des essais cliniques	10
4.2.3 Analyse et synthèse des données.....	11
4.2.4 Résultats des études économiques.....	26
5 DISCUSSION	31
5.1 Examen clinique	31
5.2 Examen économique.....	33
5.3 Application des résultats dans les services de santé canadiens.....	34
6 CONCLUSION	35
7 RÉFÉRENCES.....	36
Annexe 1 : Stratégies de recherche documentaire	40
Annexe 2 : Formulaire d'évaluation de la qualité de l'étude	48
Annexe 3 : Caractéristiques de base des patients pour les études cliniques	49
Annexe 4 : Critères d'inclusion et d'exclusion des études cliniques	53
Annexe 5 : Résultats des études cliniques.....	59

Annexe 6 : Études de rentabilité de l'utilisation de la peau artificielle dans le traitement des ulcères de jambe veineux ne guérissant pas	61
Annexe 7 : Études de rentabilité de l'utilisation de la peau artificielle dans le traitement des ulcères de pied diabétique ne guérissant pas	64
Annexe 8 : Études non comparatives de l'utilisation de la peau artificielle pour les ulcères de jambe veineux	66
Annexe 9 : Conditions de mise en décharge de l'Apligraf et du Dermagraft dans les études cliniques	70

1 INTRODUCTION

1.1 Contexte

La peau est composée de trois couches (l'épiderme, le derme et le tissu adipeux sous-cutané). La couche extérieure de l'épiderme est un écran de protection contre l'infection et la perte d'hydratation. L'élasticité et l'intégrité mécanique de la peau résident dans la couche plus profonde du derme, où les vaisseaux sanguins qui nourrissent la couche de l'épiderme sont situés. La couche la plus profonde, qui est composée de tissus conjonctifs détendus, contient des coussinets adipeux semblables à des coussins. Les kératinocytes constituent le type de cellule prédominante dans l'épiderme. La couche extérieure de ces cellules forme un écran de protection entre le corps et l'environnement. Les cellules kératinocytes souches, qui sont situées dans la couche basale de l'épiderme, se répartissent en différents sous-types. La matrice extracellulaire de la couche du derme est formée de protéines qui sont sécrétées par les fibroblastes, c'est-à-dire des cellules de tissus conjonctifs.

Les plaies chroniques (ulcères de peau) peuvent être attribuables à une insuffisance veineuse, à une neuropathie diabétique, à une maladie vasculaire périphérique, à des plaies de pression, à une maladie infectieuse ou à des plaies opératoires graves (brûlures ou l'excision visant à enlever le cancer de la peau). Les ulcères de peau ont des répercussions considérables sur la santé publique sur le plan de l'incapacité, de la morbidité et du risque de mortalité accrus, augmentant ainsi les dépenses au chapitre des ressources en soins de santé.

Ce rapport est un examen des données probantes sur l'utilisation des greffes de peau artificielle cultivée dans le traitement des ulcères de peau chroniques, tout en étant axé sur les ulcères de jambe veineux et les ulcères de pied diabétique. Les études portant sur les brûlures sont exclues.

1.1.1 Fardeau de la maladie

Les plaies chroniques et difficiles à guérir sont courantes, particulièrement au sein de la population âgée, chez qui les mécanismes d'affection sous-jacente sont de plus en plus fréquents. La prévalence des ulcères de jambe résultant d'une insuffisance veineuse est de 1,69 % chez la population âgée du R.-U. Le taux d'incidence global est de 0,76 % pour les hommes et de 1,42 % pour les femmes⁵. Les patients atteints du diabète courent un risque de développer des ulcères de pied en raison de la neuropathie, ce qui peut réduire leur capacité de détecter le trauma qui entraîne une rupture de la peau. Une mauvaise circulation (affection vasculaire) et l'infection chez le patient atteint du diabète peuvent être des facteurs de complication, ou moins souvent, la principale cause des ulcères de pied. On estime que les ulcères de pied touchent 10 à 15 % des patients atteints du diabète au cours de leur vie; et d'ici 2025, 300 millions de personnes seront atteintes du diabète⁶. L'amputation des membres inférieurs est la complication la plus redoutée associée au diabète. Chaque année, plus de 50 000 patients aux É.-U. ont besoin d'une amputation pour ostéomyélite. La plupart de ces patients ont des ulcères de pied diabétique⁷.

D'autres patients ont des plaies de pression. Les taux d'incidence des plaies de pression aux É.-U. représentent de 0,4 à 38 % des soins actifs, de 2,2 à 23,9 % des soins à long terme et de 0 à 17 % des soins à domicile, pourcentages enregistrés entre le 1^{er} janvier 1990 et le 31 décembre 2000.

Les résultats d'un examen complet récent ont révélé que les patients ayant des ulcères de jambe veineux avaient une qualité de vie (QV) beaucoup moins bonne, comparativement aux personnes en santé⁸. Les ulcères de jambe représentent une menace au fonctionnement physique, ayant des répercussions négatives sur le fonctionnement psychologique, et dans une moindre mesure, sur le fonctionnement social. Parmi les limites, il y avait notamment la douleur, l'immobilité, les troubles du sommeil, le manque d'énergie, une réduction du travail et des activités de loisir, des inquiétudes, des frustrations et un manque d'estime de soi⁸.

Les ulcères de pied diabétique ont une importante répercussion sur la QV. Il y a un manque de mobilité qui affecte la capacité qu'a le patient d'accomplir des tâches quotidiennes et de participer à des activités de loisir. Ces restrictions ont une incidence sur le sens du soi d'une personne⁹. Les conséquences des ulcères de pied mènent souvent à la dépression et entraînent une mauvaise QV¹⁰. L'état de santé et la QV perçus sont moins favorables étant donné la moins grande capacité d'être actif¹¹. Ces éléments ont des répercussions profondes sur la QV et entraînent des conséquences économiques importantes.

Les ulcères de peau sont associés à un risque considérable de comorbidité et de mortalité^{12,13}. Les coûts de guérison d'un ulcère de jambe veineux dépendent de la gravité de la lésion. La plupart des patients ayant des lésions chroniques nécessitent un suivi à long terme, des hospitalisations répétées, une réadaptation, des services sociaux et des soins à domicile¹⁴. Dans une étude des dossiers de soins des patients qui avaient des ulcères veineux n'ayant pas été guéris avant une greffe de peau, Kirsner *et ses collaborateurs*¹⁵ ont révélé que le coût médian pour une période de suivi de 13 semaines était de 16 860 \$, d'un point de vue d'un payeur de services médicaux aux É.-U. Fivenson *et ses collaborateurs*¹⁶ en sont venus à la conclusion que le coût moyen associé à la période de trois mois précédant une greffe était de 4 400 \$ d'un point de vue d'un payeur de services médicaux.

Les coûts du traitement des plaies pour les ulcères de pied diabétique sont importants, les patients nécessitant des soins continus et un traitement coûteux en fonction de la cause profonde. Certains patients nécessitent également le traitement de l'infection. Sibbald *et ses collaborateurs*¹⁷ ont constaté que pour une période d'un an, alors que les patients recevant un traitement standard ont vécu 162 jours avec un ulcère, le coût canadien des soins médicaux directs était d'environ 11 000 \$. D'un point de vue social, y compris les heures de travail perdues, le coût était d'environ 16 513 \$ par patient.

Le traitement standard qui suit les pratiques actuelles recommandées peut être efficace dans la guérison des plaies¹⁸. Le traitement des ulcères veineux inclut une compression visant à compenser l'insuffisance veineuse et des pansements locaux pour la plaie. Les lignes directrices récentes recommandent une forte compression plutôt qu'une compression légère, ce qui était précédemment utilisé. Le traitement recommandé pour les ulcères de pied diabétique inclut notamment un débridement chirurgical, un changement régulier des pansements humides pour les plaies, la mise en décharge du poids à l'aide de chaussures spéciales ou d'appareils plâtrés et le contrôle ou le traitement de l'infection^{18,19}.

Dans le cas des ulcères de pied diabétique, un traitement standard inclut un traitement au niveau de la cause et des soins locaux^{18,20,21}. L'insuffisance vasculaire devrait être corrigée par un pontage ou une angioplastie. Les patients devraient être suivis de façon à assurer un contrôle diabétique adéquat, un traitement systémique de l'infection, des soins des pieds adéquats et une réduction de la pression locale grâce à des orthèses, des appareils moulés ou des dispositifs de décharge appropriés. Le traitement local de l'ulcère inclut un débridement chirurgical actif fréquent; cette intervention à elle seule augmente les taux de guérison²². Il inclut également la prestation d'un environnement humide favorisant la guérison des plaies²¹.

Même avec un traitement standard, la guérison peut toutefois être lente et de nombreux ulcères peuvent demeurer non guéris. Les soins prolongés et la morbidité connexe entraînent souvent un fardeau pour le système de santé et pour le patient. L'utilisation de greffes de peau artificielle en plus d'un traitement standard actuel représente un moyen optionnel de traitement. Les traitements associés à une guérison plus rapide devraient être comparés, non seulement pour ce qui est de la sécurité clinique et de l'efficacité, mais également du point de vue des répercussions économiques, y compris les coûts des traitements et les coûts des soins évités ou nécessaires.

Les produits de greffe de peau artificielle ont tous des avantages et des désavantages. La production de produits plus nouveaux peut offrir la possibilité d'autres options de traitement des plaies chroniques et difficiles à guérir.

1.2 Aperçu de la technologie

La plupart des plaies peuvent être guéries à l'aide d'un traitement conventionnel, lequel inclut le débridement, des pansements humides et une réduction de la pression. Toutefois, la guérison est souvent retardée, en raison d'une affection sous-jacente, notamment, le diabète et l'insuffisance vasculaire. Certaines plaies non guéries peuvent persister¹². La greffe de peau provenant d'une autre région du corps du patient ou d'un donneur est utilisée afin de favoriser la guérison. Avec certains produits, les composantes non vivantes de la peau sont appliquées en une couche afin d'aider à la formation d'une nouvelle peau. La matière biologique ou synthétique des substituts de peau imite certaines des caractéristiques les plus importantes d'une peau normale et permet à la peau normale de se régénérer. Depuis peu, plusieurs produits composés de cellules vivantes de peau sont maintenant offerts sur le marché pour le traitement des plaies chroniques. Ces produits peuvent constituer un traitement efficace et sécuritaire des plaies chroniques.

Les substituts de peau biologiques visant à couvrir les plaies peuvent être classés en trois catégories : les greffes d'épiderme cultivé, qui remplacent seulement l'épiderme de surface, les remplacements dermiques, qui remplacent la couche dermique inférieure, et les greffes composites. Plusieurs produits sont disponibles dans chacune des catégories. Le présent document est axé sur les produits recommandés pour les ulcères chroniques, notamment, les ulcères de jambe veineux et les ulcères de pied diabétique. Les technologies actuelles sont résumées au Tableau 1.

Les greffes d'épiderme cultivé incluent les kératinocytes cultivés, qui sont basés sur des tissus autologues ou allogéniques obtenus par une biopsie.

Les couches de kératinocytes autologues (p. ex., Epicel, Genzyme Biosurgery, Cambridge MA; EpiDex, EpiSource, Lausanne, Suisse; Laserskin, Fidia Advanced Biopolymers, Abano Terme, Italie) de l'épiderme artificiel génétiquement modifié proviennent de tissus obtenus du patient nécessitant un traitement. Ces couches ne sont pas des cellules de derme ou de peau, même si un néoderme se développe à l'endroit d'une plaie qui est couverte de couches de kératinocytes.

Afin de produire l'Epicel, les tissus du derme et de l'épiderme provenant d'une biopsie cutanée sont séparés par la trypsine. Les kératinocytes sont isolés de l'épiderme et cultivés afin qu'ils deviennent des couches au bout de quelques semaines. Afin de produire l'EpiDex, des disques de kératinocytes de 0,8 cm² chacun sont cultivés à partir de la gaine épithéliale externe d'un poil provenant du patient nécessitant de la peau artificielle. Ces disques sont placés sur la plaie en vue de couvrir approximativement 50 % de celle-ci. L'autogreffe Laserskin[®] est un substitut épidermique composé de kératinocytes autologues cultivés sur une membrane micro-perforée au laser de HYAFF[®], un biomatériau dérivé de l'acide hyaluronique. Ce substitut dermique peut être utilisé pour des plaies plus profondes. Il y a quelques inconvénients à utiliser les couches de kératinocytes. Un décalage de plusieurs semaines entre la biopsie et la greffe est nécessaire afin de permettre la culture de kératinocytes en une couche prête à l'emploi. Les autres inconvénients sont notamment la fragilité des feuilles, la stabilité à court terme de la greffe, un manque de composants dermiques et une régénération lente du néoderme.

Le fait d'utiliser des couches de kératinocytes allogéniques produites grâce à un donneur autre que le patient qui a besoin du traitement peut réduire la période d'attente. Même s'il n'y a pas de rejet considérable des kératinocytes allogéniques par les patients, ces feuilles n'ont pas de composant dermique et sont associées à des problèmes de contracture et d'instabilité de la greffe.

Les produits de peau artificielle qui ont une matrice dermique incluent notamment AlloDerm, Integra DRT, Hyalograft 3D, Apligraf et Dermagraft.

Le Dermagraft[®] (Smith & Nephew, La Jolla CA) est le premier produit monocouche qui contient une structure dermique vivante et active du point de vue métabolique^{23,24}. Il s'agit de fibroblastes cultivés génétiquement modifiés à partir de tissus provenant du prépuce de nouveaux-nés et cultivés dans un treillis bioabsorbable de polyglactine^{5,25} ou d'acide polyglycolique. Pendant la prolifération, les fibroblastes cultivés sécrètent du collagène, du glycosaminoglycane, de la fibronectine, des facteurs de croissance et des protéines de la matrice extracellulaire. La matrice dermique d'auto-production contourne les problèmes de contracture des plaies et d'instabilité de la greffe. Le Dermagraft[®] a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement des ulcères de pied diabétique profonds.

L'Apligraf[®] (graftskin; Organogenesis Inc., Canton MA; et Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover NJ) est un substitut de peau vivante composé d'une couche dermique profonde et d'une couche de l'épiderme ayant ses propres cytokines et sa propre matrice dermique. Ce substitut est cultivé grâce à la création de « réserves » de fibroblastes et de kératinocytes qui proviennent du prépuce de nouveaux-nés. Les fibroblastes sont mélangés avec du collagène bovin de type I dans un milieu de culture. Au bout d'une semaine, les fibroblastes entraînent une contraction de la gelée, formant ainsi une matrice dermique. Au cours des deux jours suivants, les kératinocytes couvrent la matrice dermique. Ensuite, le milieu de culture est diminué de façon à exposer la couche de l'épiderme à l'air, ce qui permet la maturation du composant de kératinocytes par épithélialisation. L'Apligraf a été approuvé pour le traitement des ulcères veineux et des ulcères de pied diabétique aux É.-U. et au Canada^{25,26}.

Tableau 1 : Technologies actuelles²³

Types	Avantages	Désavantages	Applications	Coût
Autogreffes épidermiques cultivées : kératinocytes épidermiques humains cultivés grâce à une biopsie auprès du patient nécessitant un traitement	Couverture permanente de la plaie, couverture d'une partie importante grâce à une biopsie de peau	Trois semaines pour la culture de la greffe (croissance lente habituellement en raison de l'échantillon provenant d'un donneur plus âgé), biopsie(s) de peau, contraction de la cicatrice, instabilité sans matrice structurale dermique, coût élevé	Brûlures, ulcères de jambe chroniques, épidermolyse bulleuse, plaies résultant de la résection du naevus congénital géant, vitiligo, mastoïdite chronique, spadias congénital, ulcères de pression, remplacement de la cornée	29,60 \$CAN /cm ² , 1 089 \$US/50 cm ² de morceau de peau artificielle, frais de transformation et de transport qui s'appliquent également (Genzyme Biosurgery)
Allogreffes épidermiques cultivées : kératinocytes épidermiques humains cultivés grâce à une biopsie sur un donneur	Disponibilité immédiate, aucune biopsie nécessaire, cryopréservation et stockage	Transmission possible de maladies, survie non permanente	Brûlures, ulcères de jambe chroniques, zones donneuses, épidermolyse bulleuse, cicatrices faciales associées à la dermabrasion	Tel que susmentionné
Fibroblastes dermiques allogéniques vivants (p. ex., Dermagraft®) : fibroblastes néonataux humains sur un treillis de polyglactine	Disponibilité immédiate, bonne résistance au déchirement, facilité de manipulation, aucun rejet, entreposage pour ≤6 mois	Coût élevé, courte durée de vie en stockage	Ulcères diabétiques	18,39 \$CAN/ cm ² , 689,80 \$US/ 5 cm x 7,5 cm de morceau de peau artificielle (Smith & Nephew)
Grefe allogénique d'un équivalent de peau bicouche vivant (p. ex., Apligraf® ou Graftskin) : peau artificielle avec une couche épidermique de kératinocytes humains cultivés sur une structure dermique formée à partir de fibroblastes cultivés	Disponibilité immédiate, application facile, intervention à l'externe, évitement de plaies sur zone donneuse	Courte durée de vie en stockage (doit être utilisé dans les cinq jours), coût élevé	Ulcères veineux, plaies découlant d'une ablation (cancer de la peau), épidermolyse bulleuse	35,56 \$CAN/ cm ² , 1 155 \$US/7,5 cm de diamètre de morceau de peau artificielle (Organogenesis)

2 LE SUJET

L'ulcération chronique causée par le diabète ou l'insuffisance vasculaire entraîne la morbidité et la mortalité chez les adultes et les populations de personnes âgées. Les coûts, l'inconfort social et la douleur sont souvent associés aux ulcères chroniques.

Les équivalents de peau, y compris les fibroblastes dermiques allogéniques vivants et la greffe allogénique d'un équivalent de peau bicouche vivant, ont été utilisés dans le traitement des ulcères de jambe. Leur efficacité clinique est toutefois incertaine et leur coût constitue un enjeu pour les soins de santé.

Plusieurs essais cliniques contrôlés et randomisés (ECR) ont comparé les différents types de greffes de peau artificielle au traitement conventionnel. Étant donné le grand nombre d'ECR et en raison de la forte demande de greffes de peau artificielle, du coût élevé de ces dernières et de leur efficacité incertaine, un examen systématique est justifié.

3 OBJECTIFS

Le présent rapport a comme objectif d'examiner les preuves de l'efficacité clinique, les méfaits et la rentabilité des greffes de peau artificielle, comparativement au traitement conventionnel chez les patients atteints de plaies chroniques de la peau causées par le diabète et l'insuffisance veineuse. Le rapport vise à aider les décideurs dans le domaine des soins de santé et d'autres intéressés qui participent d'une façon ou d'une autre à la prestation des services de traitement des plaies.

On atteint cet objectif en répondant aux questions suivantes :

- Quelles sont les données scientifiques sur l'efficacité clinique et les méfaits concernant l'utilisation des greffes de peau artificielle pour les patients atteints de plaies chroniques de la peau causées par le diabète et l'insuffisance veineuse?
- Quelles sont les preuves de rentabilité lorsque les greffes de peau artificielle sont utilisées par des patients atteints d'ulcères de pied diabétique et d'ulcères de jambe veineux?

4 EXAMEN CLINIQUE ET ÉCONOMIQUE

4.1 Méthodes

4.1.1 Recherche documentaire

Nous avons fait des recherches afin de trouver toutes les publications de 1980 à aujourd'hui qui sont axées sur l'utilisation des greffes de peau artificielle par les patients atteints d'ulcères de pied diabétique et d'ulcères de jambe veineux. La recherche a été restreinte aux études portant sur l'humain et ne comprenait pas de limite de langue. Des recherches de mise à jour ont été menées à des intervalles prédéterminés.

La liste des bases de données bibliographiques qui ont fait l'objet de recherches incluait notamment PubMed, la Cochrane Library (Cochrane Collaboration et Update Software par Internet), le service en ligne CINAHL*direct*[®] par Internet (1982 à aujourd'hui), le système DIALOG[®], OneSearch[®] sur MEDLINE[®] (1966 à aujourd'hui), EMBASE[®] (1974 à aujourd'hui), BIOSIS Previews[®] (1969 à aujourd'hui), PASCAL et INSPEC (1983 à aujourd'hui). Les citations répétées ont été automatiquement retirées des recherches dans DIALOG[®].

On a décelé de la littérature grise à l'aide de la grille de vérification des ETS de l'OCCETS, et elle inclut notamment les sites Web du Réseau international des organismes d'évaluation des technologies de la santé (RIOETS), les bases de données du NHS CRD de l'Université de York, les sites Web des lignes directrices sur la pratique et les répertoires d'essais cliniques. Les actes de conférence et d'autres renseignements pertinents ont été extraits des bases de données spécialisées et des sites Web d'associations, d'organisations et de sociétés pertinentes, y compris l'Association canadienne de dermatologie, la American Academy of Dermatology, la Société canadienne des chirurgiens plasticiens et la American Society of Plastic Surgeons. On a utilisé Google[™] pour les recherches sur Internet.

Les listes de références des études pertinentes, des articles de recension et des rapports ont fait l'objet d'un dépouillement manuel dans le but de déterminer les articles pertinents. Les résumés et les actes pertinents des conférences et des réunions d'associations ont fait l'objet d'un dépouillement manuel dans le but de repérer des renseignements supplémentaires. Les détails concernant la stratégie de recherche sont présentés à l'Annexe 1.

4.1.2 Critères de sélection et méthode

a) *Critères de sélection*

Aux fins du présent examen, l'étude doit être pertinente du point de vue des objectifs du projet. Les greffes de peau artificielle incluses pour l'examen sont des greffes vivantes (avec des cellules de peau vivante) qui sont offertes sur le marché ou dont l'utilisation est approuvée en Amérique du Nord, en Europe ou au Japon pour le traitement des plaies chroniques. Pour ce qui est de la section clinique du présent rapport, les études incluses doivent être des essais cliniques contrôlés et randomisés. Les lettres, les éditoriaux, les brefs commentaires et une deuxième

publication de la même étude qui présente les mêmes résultats sont exclus. Les mêmes critères de sélection sont utilisés pour la section économique, sauf que les études non randomisées sont également incluses.

b) Méthode de sélection

Deux examinateurs (CH et KT) ont choisi indépendamment les essais cliniques pertinents. Les désaccords ont été réglés par une discussion. Deux examinateurs (CH et MH) ont indépendamment choisi les études économiques pertinentes.

4.1.3 Stratégie d'extraction des données

Après la sélection des essais cliniques pertinents, les données sur l'efficacité clinique et les événements indésirables ont été extraites à l'aide d'une formule qui a été conçue pour saisir l'information sur l'essai clinique (premier auteur, année de la publication, journal, type de document, période et pays d'étude, nombre de centres, sources de financement, plan d'étude, taille de l'échantillon); les caractéristiques du patient (âge, sexe, statut de fumeur, problèmes de santé, traitements précédents); l'intervention (traitement, dosage, médicaments concomitantes); les résultats [nombre de patients chez qui on a constaté une guérison complète des plaies (GCP), durée médiane de la guérison complète]; et les événements indésirables (nombre d'événements indésirables généraux; nombre de patients souffrant d'une infection, d'ostéomyélite, de cellulite, de nouveaux ulcères). Les données ont été extraites par deux examinateurs (CH et KT) et vérifiées afin qu'elles soient exactes.

Pour ce qui est des données économiques, on a conçu une formule visant à saisir l'information sur l'évaluation (premier auteur, année de la publication, parrain, année et pays); le type d'évaluation (méthodes et conception du modèle, le cas échéant); les résultats de l'analyse de l'hypothèse de base; et la sensibilité aux changements dans les hypothèses et les paramètres de l'évaluation. Les données ont été extraites par deux examinateurs (CH et MH) et vérifiées afin qu'elles soient exactes.

4.1.4 Stratégie d'évaluation de la qualité

La qualité des ECR inclus a été évaluée à l'aide de l'échelle de Jadad en cinq points²⁷. Cette échelle permet d'évaluer la randomisation (0 à 2 points), la méthode de double insu (0 à 2 points) et les retraits et les abandons (0 à 1 point); comparativement aux essais cliniques ayant une note élevée (>2), les essais cliniques ayant une faible note (≤ 2) sont associés à l'exagération des estimations des avantages. La dissimulation de la répartition a été catégorisée comme étant adéquate, inadéquate ou indéfinissable. La qualité a été évaluée à l'aide d'une formule d'évaluation (Annexe 2) basée sur l'échelle de Jadad.

Les études économiques ont été examinées à l'aide des critères méthodologiques canadiens pour l'évaluation des évaluations publiées²⁸. Les examens de dossiers non comparatifs qui ont fait rapport de données sur le traitement par une peau artificielle utilisé pour ces patients dans la pratique habituelle et sur les résultats cliniques connexes et les coûts avant et après l'utilisation de la peau artificielle sont inclus séparément.

4.1.5 Méthode d'analyse des données

Les résultats étudiés étaient le nombre de patients chez qui on a constaté une GCP après six à huit semaines, 11 à 12 semaines et 24 semaines; et la durée médiane de la GCP. Les résultats relatifs aux événements indésirables incluaient le nombre d'événements indésirables généraux; le nombre d'événements indésirables graves; de même que le nombre de patients souffrant d'une infection, de cellulite, d'ostéomyélite et d'une ré-ulcération. La fermeture des plaies est le plus couramment définie comme une épithélialisation complète avec absence de drainage. Les événements indésirables qui étaient le plus couramment signalés étaient notamment l'infection, la cellulite et l'ostéomyélite.

Toutes les comparaisons étaient entre les greffes de peau artificielle (Apligraf, Dermagraft, Hyalograft 3D, EpiDex, l'allogreffe épidermique et l'allogreffe à partir de kératinocytes) jumelées à une thérapie conventionnelle et la thérapie conventionnelle administrée seule. La plupart des études étaient axées sur l'importance des soins cliniques recommandés.

Afin de comparer les résultats des différents groupes de traitement, les risques relatifs (RR) et les intervalles de confiance (IC) à 95 % correspondants ont été calculés et des graphiques axiaux ont été produits à l'aide du logiciel Review Manager 4.2.4. Une valeur de >1 pour un RR indiquait que le traitement par une greffe de peau artificielle était meilleur. On a utilisé le test du chi carré afin d'évaluer la variance de la taille dans les essais cliniques, $p < 0,10$ indiquant une hétérogénéité considérable. Les RR ont été mis en commun à l'aide du modèle à effets aléatoires. Afin de faciliter l'interprétation de la signification clinique, le programme Visual Rx a été utilisé pour calculer le nombre nécessaire à traiter (NNT) pour tous les résultats statistiquement significatifs. La signification statistique a été définie à titre de $p < 0,05$ ou d'IC à 95 % du RR qui n'incluait pas l'unité.

Les NNT des résultats favorables ont été calculés en fonction d'un ratio d'incidence approché (RIA), tandis que ceux des résultats indésirables ont été calculés à l'aide du RR.

4.2 Résultats

4.2.1 Quantité de recherches disponibles et qualité des recherches

Nous avons déterminé 2 772 références dans nos recherches d'origine dans plusieurs bases de données. Onze références subséquentes se sont rajoutées jusqu'à mai 2004. De ces références, 117 rapports ont été extraits. Après l'élimination des rapports qui ne satisfaisaient pas aux critères de sélection, il reste 23 rapports pertinents décrivant 23 essais cliniques uniques (figure 1). La cote de qualité médiane des ECR selon l'échelle de Jadad était de 2 (intervalle de 1 à 4). L'élément de qualité non respecté le plus courant (ou pas signalé adéquatement) était celui de l'évaluation en aveugle.

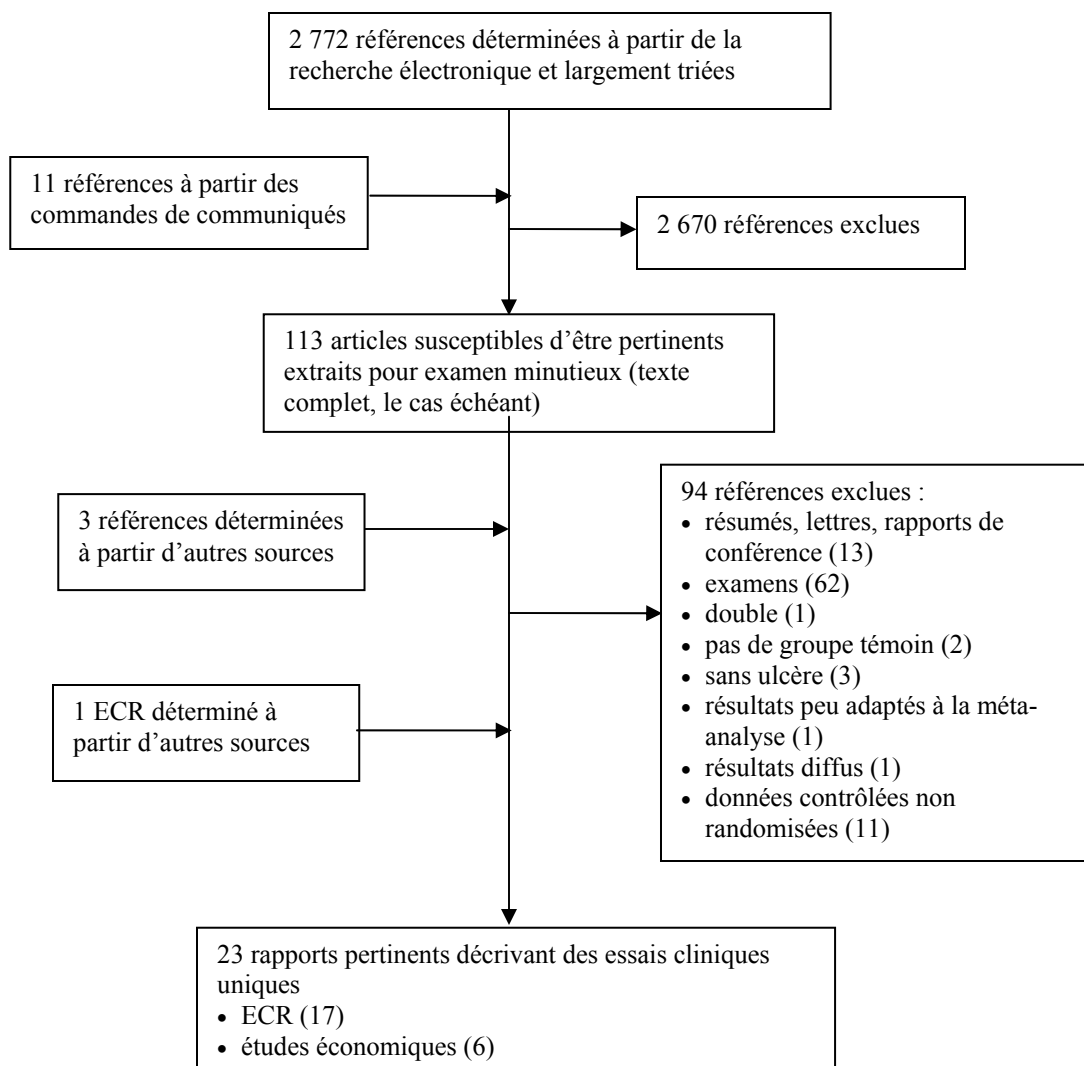
4.2.2 Caractéristiques des essais cliniques

a) Études cliniques

Dix-sept ECR ont été inclus dans l'analyse²⁹⁻⁴⁵ (les patients atteints d'ulcères de pied diabétique étaient inclus dans neuf essais cliniques, ceux atteints d'ulcères de jambe veineux étaient présents dans sept essais cliniques et ceux atteints d'ulcères de pied divers ne guérissant pas étaient présents dans un essai clinique). L'Annexe 3 présente les caractéristiques de base des participants aux essais cliniques. L'Annexe 4 présente les critères d'inclusion et d'exclusion des patients dans chaque essai clinique.

Aucun ECR n'a été mené exclusivement au Canada. Quatorze des essais cliniques étaient des essais cliniques multicentriques et un de ces essais incluait des patients du Canada. La plupart des patients dans les ECR inclus provenaient des É.-U.

Figure 1 : Rapports sélectionnés



Tous les ECR étaient des essais cliniques contrôlés par placebo; la plupart d'entre eux n'avaient pas été menés avec une méthode d'insu.

Le Dermagraft a été évalué dans six essais cliniques^{34-36,38,39,41}, l'Apligraf l'a été dans sept essais cliniques^{30,32,33,40,42,43,45}, l'allogreffe à partir de kératinocytes l'a été dans deux essais cliniques^{31,37}, le Hyalograft 3D et le Laserskin Autograft l'ont été dans un essai clinique²⁹ et l'EpiDex (autogreffe à partir de kératinocytes) l'a été dans un essai clinique⁴⁴. Les détails des ECR inclus sont présentés au Tableau 2.

b) Études économiques

Six études économiques ont été incluses dans l'analyse. L'Apligraf a été évalué dans cinq essais cliniques^{1-3,15,16} et le Dermagraft l'a été dans un essai clinique⁴. Quatre de ces études étaient des études d'évaluation économique modélisées; deux des études évaluaient les substituts de peau artificielle pour les ulcères de jambe veineux et deux évaluaient les substituts de peau artificielle pour les ulcères de pied diabétique. Deux études de dossiers non comparatives évaluaient les résultats cliniques et économiques pour les patients ayant utilisé l'Apligraf pour des ulcères de jambe veineux. Le Tableau 3 présente les caractéristiques des études économiques incluses.

4.2.3 Analyse et synthèse des données

a) Résultats des études cliniques

Patients chez qui on a constaté une guérison complète des plaies

Pour ce qui est des 17 ECR résumés à l'Annexe 5, les résultats pour les patients chez qui on a constaté une GCP et étant traités à l'aide de greffes de peau en plus d'un traitement standard, comparativement au groupe témoin (traitement standard administré seul), sont regroupés en trois catégories selon la période de traitement, le type d'ulcère et le type de greffe de peau utilisée. La première catégorie ainsi que la deuxième ne font pas la différence entre les types de greffes de peau utilisées, tandis que la troisième catégorie couvre les deux types d'ulcères.

Les données tirées d'un essai clinique sur l'Apligraf et de deux essais cliniques sur l'allogreffe à partir de kératinocytes sont présentées à la Figure 2. Les estimations globales de l'efficacité de tous les traitements à 11-12 semaines sont présentées à la Figure 3. Les données tirées de trois essais cliniques sur l'Apligraf à 24 semaines sont présentées à la Figure 4.

La Figure 5 présente le nombre de patients atteints d'ulcères de jambe veineux chez qui une GCP a été constatée après 11 à 12 semaines. La Figure 6 présente le nombre de patients atteints d'ulcères de pied diabétique chez qui une GCP a été constatée après 11 à 12 semaines.

Puisque suffisamment d'essais cliniques évaluaient l'efficacité de l'Apligraf (cinq essais cliniques) et du Dermagraft (six essais cliniques), comparativement au traitement standard administré seul, une méta-analyse distincte a été menée dans le but d'évaluer l'utilisation de chaque produit séparément. Le nombre de patients chez qui on a constaté une GCP après 11 à 12 semaines de traitement avec l'Apligraf et le Dermagraft est présenté aux Figures 7 et 8 respectivement.

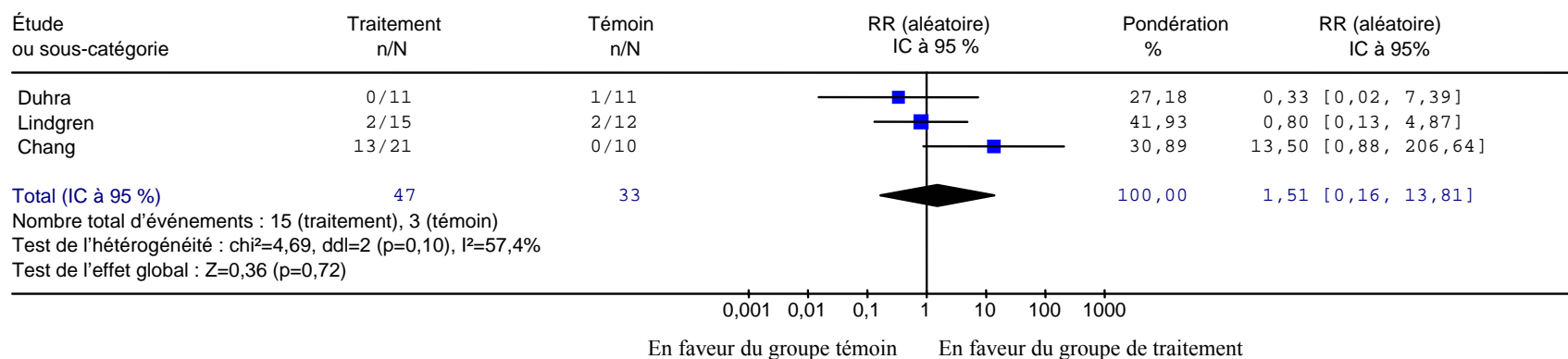
Tableau 2 : Caractéristiques des études cliniques incluses

Étude	Contexte	Plan	Groupe d'étude (nombre de patients)	Type d'ulcères	Note sur l'échelle de Jadad	Sources de financement
Marston ³⁸	É.-U., multi-centrique	ECR, simple insu	Dermagraft (130), témoin (115)	Pied diabétique	4/5	Smith & Nephew
Caravaggi ²⁹	Italie, multi-centrique	ECR, sans mécanisme d'insu	Hyalograft3D+ Laserskin (43), témoin (36)	Pied diabétique	2/5	Fidia Advanced Biopolymers
Krishnamoorthy ³⁶	R.-U., Canada, multi-centrique	ECR, sans mécanisme d'insu	Dermagraft (40), témoin (13)	Ulcère de jambe veineux	3/5	Smith & Nephew
Tausche ⁴⁴	Allemagne, Suisse, multi-centrique	ECR, sans mécanisme d'insu	Epidex (43), témoin (34)	Ulcère de jambe veineux	2/5	IsoTis
Hanft ³⁵	É.-U., multi-centrique	ECR, simple insu	Dermagraft (24), témoin (22)	Pied diabétique	3/5	Smith & Nephew
Sams ⁴³	É.-U., multi-centrique	ECR, sans mécanisme d'insu	Apligraf (9), témoin (8)	Pied diabétique	2/5	Département de l'agriculture des É.-U.
Veves ⁴⁵	É.-U., multi-centrique	ECR, sans mécanisme d'insu	Apligraf (112), témoin (96)	Pied diabétique	3/5	Organogenesis
Chang ³⁰	É.-U.	ECR, sans mécanisme d'insu	Apligraf (21), témoin (10)	Pied ne guérissant pas	1/5	Non indiqué
Falanga ³³	É.-U., multi-centrique	ECR, sans mécanisme d'insu	Apligraf (72), témoin (48)	Ulcère de jambe veineux difficile à guérir	1/5	Organogenesis
Pham ⁴⁰	É.-U., multi-centrique	ECR, sans mécanisme d'insu	Apligraf (16), témoin (17)	Pied diabétique	2/5	Organogenesis et Novartis
Falanga ³²	É.-U., multi-centrique	ECR, sans mécanisme d'insu	Apligraf (146), témoin (129)	Ulcère de jambe veineux	1/5	Organogenesis
Lindgren ³⁷	Suède	ECR, sans mécanisme d'insu	Allogreffe à partir de kératinocytes (15), témoin (12)	Ulcère de jambe veineux	1/5	Mölnlycke et Nutek
Pollak ⁴¹	É.-U., multi-centrique	ECR, simple insu	Dermagraft (109), témoin (126)	Pied diabétique	3/5	Advanced Tissue Sciences
Naughton ³⁹		ECR, simple insu	Dermagraft (139), témoin (142)	Pied diabétique	3/5	Advanced Tissue Sciences
Gentzkow ³⁴	É.-U., multi-centrique	ECR, simple insu	Dermagraft (37), témoin (13)	Pied diabétique	3/5	Advanced Tissue Sciences
Sabolinski ⁴²	É.-U., multi-centrique	ECR, sans mécanisme d'insu	Apligraf (127), témoin (106)	Veineux	1/5	Organogenesis
Duhra ³¹	R.-U.	ECR, double insu	Allogreffe à partir de kératinocytes (11), témoin (11)	Veineux	3/5	Non indiqué

Tableau 3 : Caractéristiques des études économiques incluses

Étude	Contexte	Plan	Groupe d'étude (nombre de patients)	Type d'ulcères	Sources de financement
Allenet ⁴	France	Modèle de rentabilité	Dermagraft, traitement conventionnel	Pied diabétique	Gouvernement
Redekop ³	Pays-Bas, Suisse	Modèle de rentabilité	Apligraf, bon traitement des plaies	Pied diabétique	Novartis
Schonfeld ¹	É.-U.	Modèle de rentabilité	Apligraf + faible compression, botte de soutien à faible pression	Ulcère de jambe veineux	Novartis
Sibbald ²	Canada	Modèle de rentabilité	Apligraf + forte compression, bandage à forte compression	Ulcère de jambe veineux	Novartis
Kirsner ¹⁵	É.-U.	Examen rétrospectif des dossiers de facturation	Apligraf (16)	Ulcère de jambe veineux	Novartis
Fivenson ¹⁶	É.-U.	Examen rétrospectif des dossiers de facturation	Apligraf (13)	Ulcère de jambe veineux	Novartis

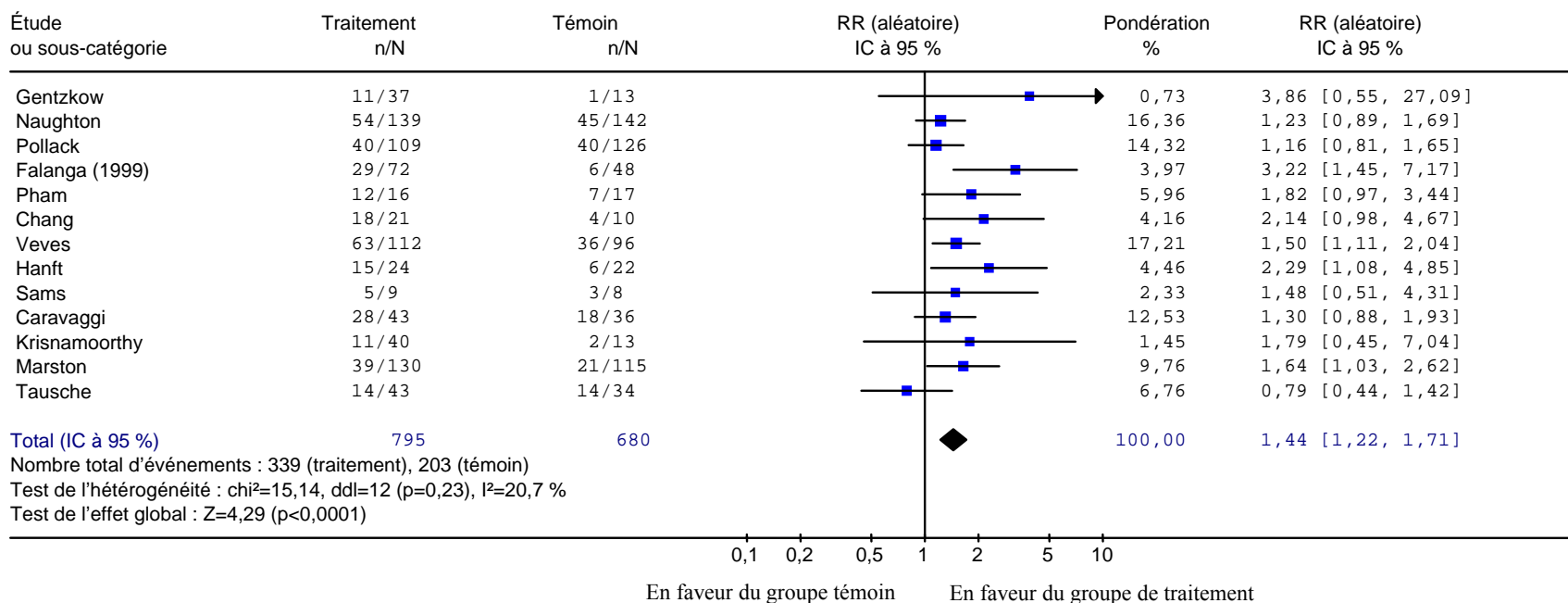
Figure 2 : Nombre de patients chez qui on a constaté une GCP après six à huit semaines



14

Trois essais cliniques examinent le nombre de patients chez qui on a constaté une GCP après six à huit semaines de traitement et ayant eu recours à des greffes de peau artificielle en plus d'un traitement standard (groupe de traitement) ou à un traitement standard administré seul (groupe témoin). Duhra *et ses collaborateurs*³¹ et Lindgren *et ses collaborateurs*³⁷ ont utilisé l'allogreffe à partir de kératinocytes dans leurs études; Chang *et ses collaborateurs*³⁰ ont utilisé l'Apligraf. Ces essais cliniques ont été menés auprès d'un nombre limité de participants (le nombre total de patients dans chaque étude variait entre 22 et 31). Dans deux essais cliniques sur trois, les RR sont en faveur du traitement standard. Les données mises en commun provenant de ce nombre limité d'essais cliniques révèlent que le résultat n'est pas statistiquement significatif. Un test du chi carré révèle une certaine hétérogénéité ($p=0,10$) dans les essais cliniques à la limite de la signification statistique.

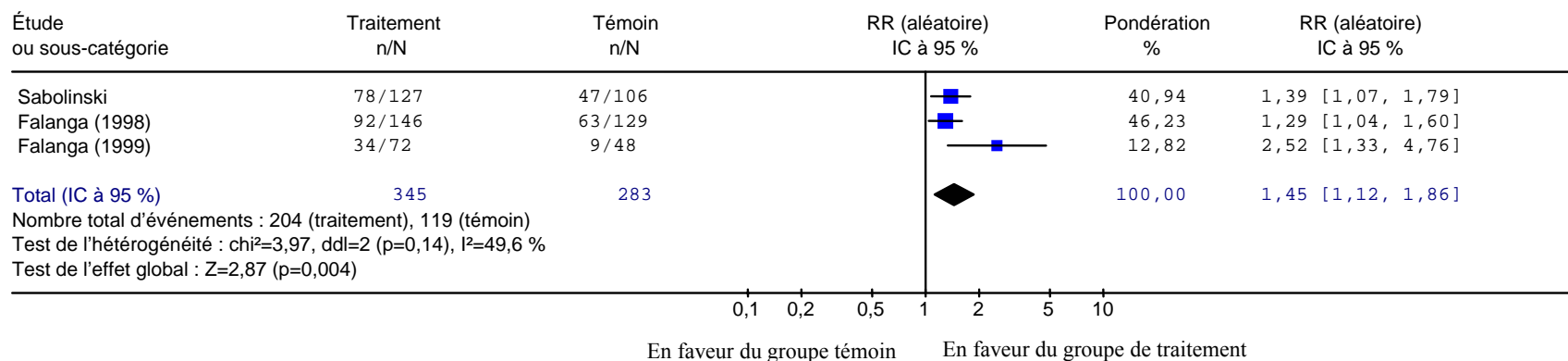
Figure 3 : Nombre de patients chez qui on a constaté une GCP après 11 à 12 semaines



15

Treize essais cliniques examinent le nombre de patients chez qui on a constaté une GCP après 11 à 12 semaines de traitement et ayant eu recours à des greffes de peau artificielle en plus d'un traitement standard (groupe de traitement) ou à un traitement standard administré seul (groupe témoin). Cinq essais cliniques ont utilisé l'Apligraf^{30,33,40,43,45}, six ont utilisé le Dermagraft^{34-36,38,39,41}, un a utilisé le Hyalograft 3D en plus du Laserskin²⁹ et un a utilisé l'EpiDex⁴⁴. Tous les essais cliniques, à l'exception de l'étude de Tausche *et ses collaborateurs*, ont des RR qui favorisent le traitement à l'aide de greffes de peau artificielle. Seulement quatre essais cliniques sur 13 ont toutefois une limite de confiance moins élevée >1. L'estimation globale révèle qu'un traitement de 12 semaines avec greffe de peau artificielle favorise une augmentation de 44 % de la GCP, comparativement au traitement standard administré seul. Cette augmentation est statistiquement significative avec un IC à 95 % de (1,22, 1,71). Un test du chi carré révèle une certaine homogénéité (p=0,23) dans les essais cliniques.

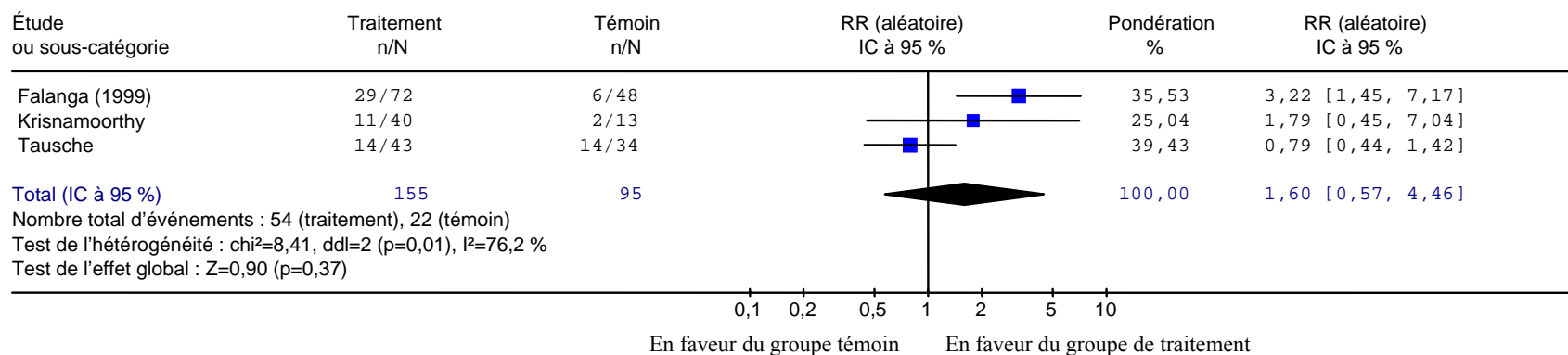
Figure 4 : Nombre de patients chez qui on a constaté une GCP après 24 semaines



16

Trois essais cliniques^{32,33,42} examinent le nombre de patients chez qui on a constaté une GCP après 24 semaines de traitement et ayant eu recours à des greffes de peau artificielle en plus d'un traitement standard (groupe de traitement) ou à un traitement standard administré seul (groupe témoin). Toutes les études ont utilisé l'Apligraf et ont des RR qui favorisent le groupe de traitement. L'estimation globale révèle qu'un traitement de 24 semaines avec l'Apligraf favorise une augmentation de 45 % de la GCP, comparativement au traitement standard administré seul. L'augmentation est statistiquement significative avec un IC à 95 % de (1,12, 1,86). Un test du chi carré révèle une certaine homogénéité ($p=0,14$) dans les essais cliniques.

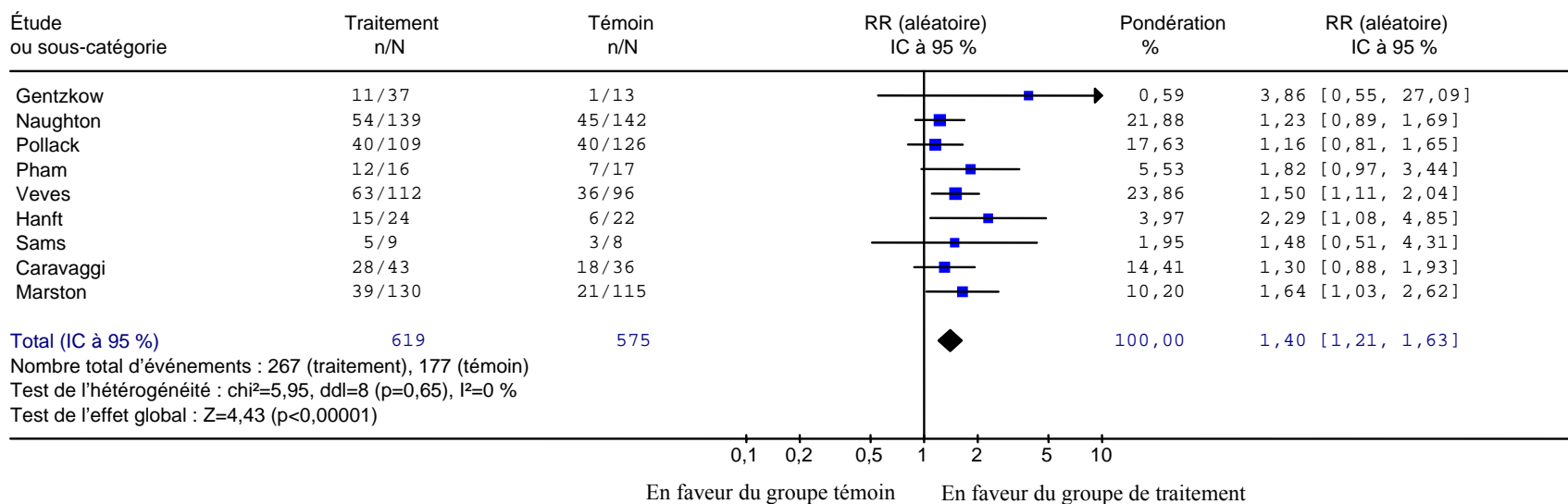
Figure 5 : Nombre de patients atteints d'ulcères de jambe veineux chez qui on a constaté une GCP après 11 à 12 semaines



17

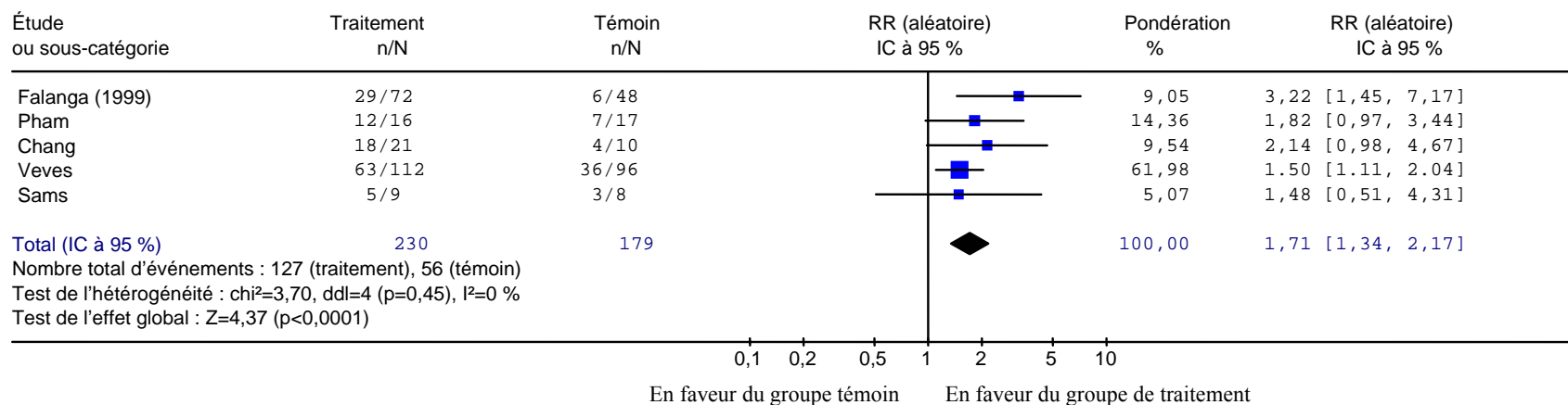
Trois essais cliniques examinent l'effet des greffes de peau artificielle sur la guérison des plaies chez les patients atteints d'ulcères de jambe veineux. Tausche *et ses collaborateurs*⁴⁴ ont étudié l'EpiDex. Falanga *et ses collaborateurs*³³ et Krisnamoorthy³⁶, utilisant l'Apligraf et le Dermagraft respectivement, ont des RR en faveur du groupe de traitement. L'estimation globale révèle une augmentation de 60 % des chances de guérison après 12 semaines de traitement. Le résultat n'est pas statistiquement significatif pour un IC à 95 % de (0,57, 4,46). Un test du chi carré révèle une certaine hétérogénéité ($p=0,01$) dans les essais cliniques.

Figure 6 : Nombre de patients atteints d'ulcères de pied diabétique chez qui on a constaté une GCP après 11 à 12 semaines



Neuf essais cliniques examinent l'effet des greffes de peau artificielle sur la guérison des plaies chez les patients atteints d'ulcères de pied diabétique. Il y a eu trois essais cliniques sur l'Apligraf^{40,43,45}, cinq essais cliniques sur le Dermagraft^{34,35,38,39,41} et un essai clinique sur le Hyalograft 3D en plus du Laserskin²⁹. Tous les essais cliniques ont des RR en faveur du groupe de traitement. L'estimation globale révèle que les patients atteints d'ulcères de pied diabétique qui ont suivi un traitement de 12 semaines à l'aide de greffes de peau artificielle ont 40 % plus de chances d'avoir une GCP. L'augmentation est statistiquement significative avec un IC à 95 % de (1,21, 1,63). Un test du chi carré révèle une certaine homogénéité ($p=0,65$) dans les essais cliniques.

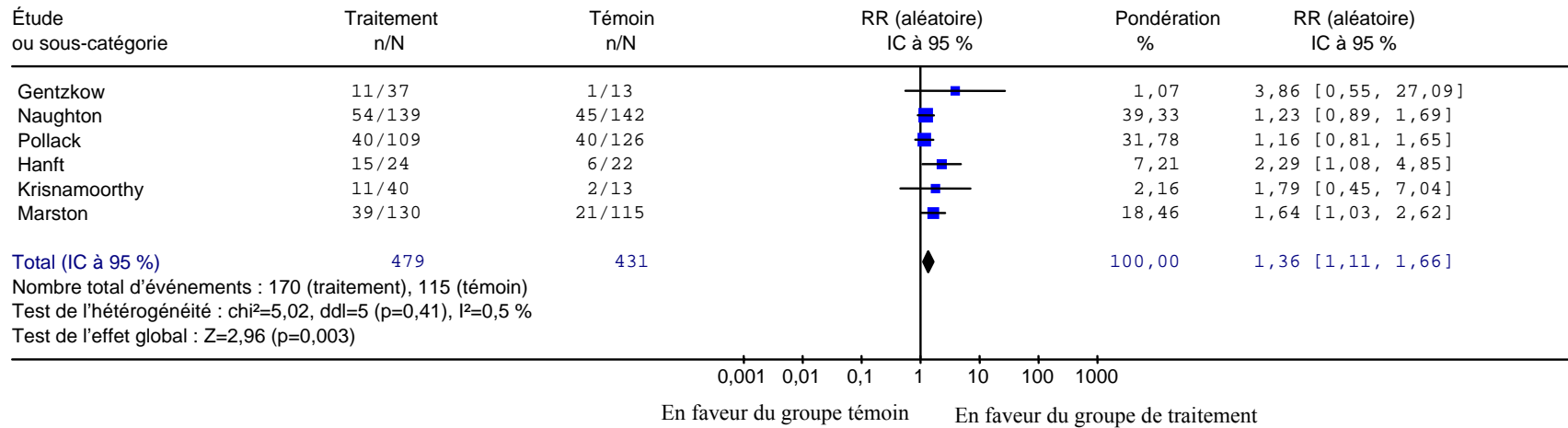
Figure 7 : Nombre de patients utilisant l’Apligraf chez qui on a constaté une GCP après 11 à 12 semaines



19

Cinq essais cliniques^{30,33,40,43,45} examinent l’effet de l’Apligraf sur la GCP chez les patients souffrant d’ulcères de pied diabétique ou d’ulcères de jambe veineux. Toutes les études ont des RR en faveur du traitement à l’Apligraf, comparativement au traitement standard administré seul. L’estimation globale révèle qu’un traitement de 12 semaines avec l’Apligraf augmente les chances de GCP de 71 %. L’augmentation est statistiquement significative avec un IC à 95 % de (1,34, 2,17). Un test du chi carré révèle une certaine homogénéité ($p=0,45$) dans les essais cliniques.

Figure 8 : Nombre de patients utilisant le Dermagraft chez qui on a constaté une GCP après 11 à 12 semaines



20

Six essais cliniques^{34-36,38,39,41} examinent l'effet du Dermagraft sur la GCP chez les patients souffrant d'ulcères de pied diabétique ou d'ulcères de jambe veineux. Toutes les études ont des RR en faveur du traitement à l'aide du Dermagraft, comparativement au traitement standard administré seul. L'estimation globale révèle qu'un traitement de 11 à 12 semaines à l'aide du Dermagraft augmente les chances de GCP de 36 %. L'augmentation est statistiquement significative avec un IC à 95 % de (1,11, 1,66). Un test du chi carré révèle une certaine homogénéité ($p=0,41$) dans les essais cliniques.

Durée de la guérison complète des plaies

Neuf essais cliniques ont signalé une durée médiane pour la GCP, cette durée variant entre 39 et 91 jours pour les groupes de traitement et de 77 à 196 jours pour les groupes témoins (Tableau 4). Tous les essais cliniques ont signalé une durée médiane de la GCP plus courte pour les patients traités à l'aide de greffes de peau, comparativement à ceux qui ont suivi un traitement standard administré seul.

Tableau 4 : Durée de la guérison complète des plaies

Étude	Durée médiane de la guérison complète des ulcères (jours)	
	Traitement	Témoin (thérapie conventionnelle administrée seule)
Caravaggi ²⁹	Hyalograft 3D plus Laserskin, 57	77
Veves ⁴⁵	Apligraf, 65	90
Chang ³⁰	Apligraf, 49	105
Pham ⁴⁰	Apligraf, 38,5	81
Falanga ³²	Apligraf, 61	181
Pollack ⁴¹	Dermagraft, 91	196
Naughton ³⁹	Dermagraft, 91	196
Sabolinski ⁴²	Apligraf, 57	181
Gentzkow ³⁴	Dermagraft* A: 84 B: >84 C: >84	>84

*Groupe A : un morceau de Dermagraft appliqué toutes les semaines, pour un total de huit morceaux et de huit applications;
Groupe B : deux morceaux de Dermagraft appliqués toutes les deux semaines, pour un total de huit morceaux et de quatre applications;
Groupe C : un morceau de Dermagraft appliqué toutes les deux semaines, pour un total de quatre morceaux et de quatre applications.

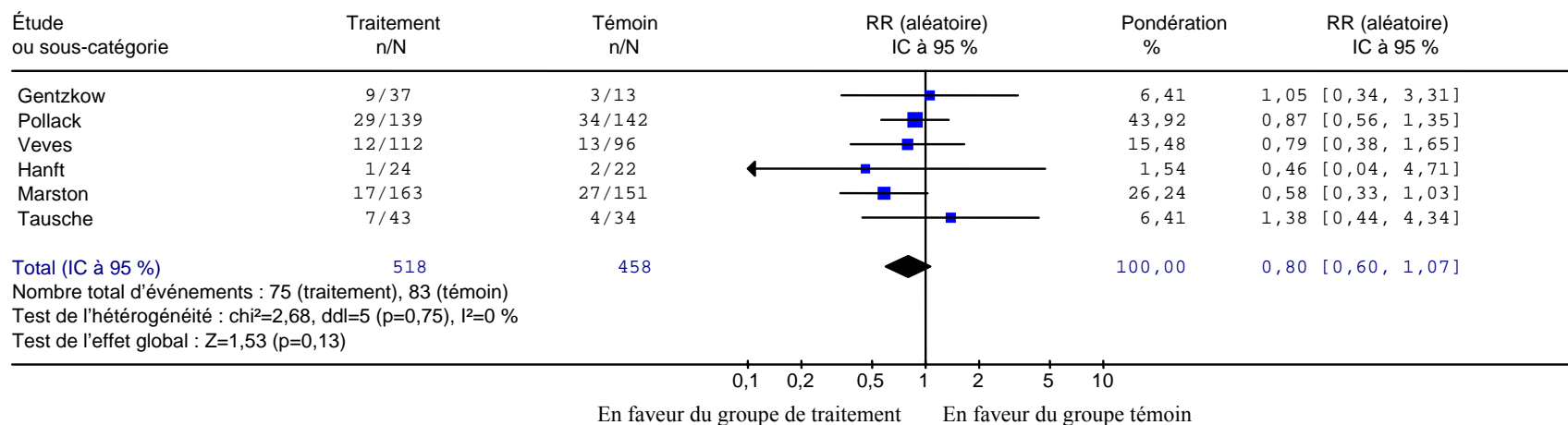
Événements indésirables

Les données sur les événements indésirables, y compris l'infection, la cellulite et l'ostéomyélite, sont présentées aux Figures 9, 10 et 11 respectivement. Le traitement des ulcères chroniques à l'aide de greffes de peau artificielle ne révèle pas de réduction statistiquement significative des taux d'infection, de cellulite ou d'ostéomyélite, comparativement au traitement standard administré seul.

Résumé

Les résultats tirés des ECR inclus sont résumés au Tableau 5. Pour ce qui est des résultats de la GCP, la proportion de patients chez qui on a constaté une guérison complète des plaies dans les groupes de traitement est beaucoup plus élevée que cette même proportion au sein des groupes témoins après 11 à 12 semaines et 24 semaines, mais pas entre six et huit semaines. Les patients atteints d'ulcères de pied diabétique ont connu une augmentation considérable des taux de GCP, ce qui n'a pas été le cas chez les patients atteints d'ulcères de jambe veineux. L'Apligraf révèle une plus forte augmentation des chances de guérison des plaies, comparativement au Dermagraft. Le traitement à l'Apligraf est associé à un NNT moins élevé, comparativement au Dermagraft. Toutefois, cette différence de l'efficacité observée peut être attribuable à d'autres facteurs, notamment, le traitement du patient et le risque de base. Même si les groupes de traitement révèlent un nombre d'événements indésirables particuliers moins élevé, comparativement au nombre observé au sein des groupes témoins, les différences ne sont pas statistiquement significatives, comme l'indique l'IC à 95 % du RR.

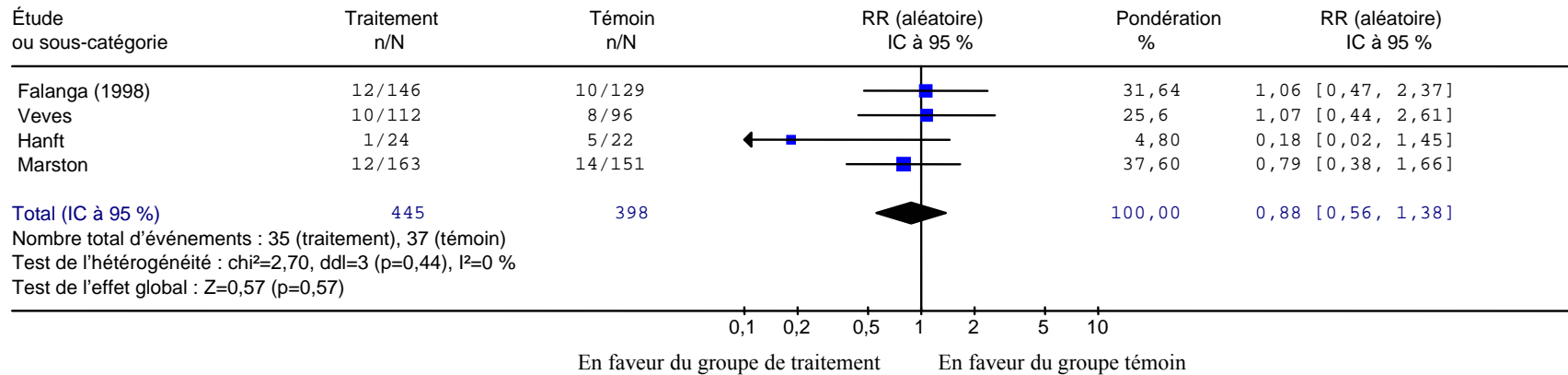
Figure 9 : Infection



22

Six essais cliniques^{34,35,38,41,44,45} signalent le taux d'infection qui est survenu pendant le traitement à l'aide de greffes de peau artificielle en plus du traitement standard ou pendant le traitement standard administré seul. Deux essais cliniques^{34,44} sur six ont des RR en faveur du traitement conventionnel (groupe témoin), mais sans signification statistique. Les données mises en commun révèlent que le traitement à l'aide de greffes de peau artificielle entraîne une réduction de 20 % du risque d'infection. Le résultat n'est pas statistiquement significatif avec un IC à 95 % de (0,60, 1,07). Un test du chi carré révèle une certaine homogénéité ($p=0,75$) dans les essais cliniques.

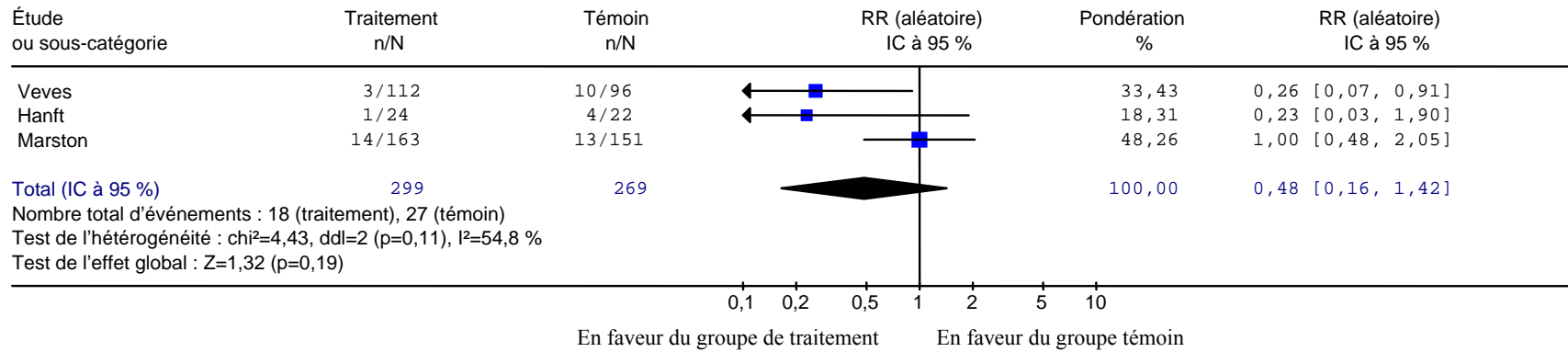
Figure 10 : Cellulite



23

Quatre essais cliniques^{32,35,38,45} signalent le taux de cellulite survenu pendant le traitement à l'aide de greffes de peau artificielle en plus du traitement standard ou pendant le traitement standard administré seul. Deux essais cliniques^{32,45} sur quatre ont des RR en faveur du traitement conventionnel (groupe témoin), mais sans signification statistique. Les données mises en commun tirées du nombre limité d'essais cliniques révèlent que le traitement à l'aide des greffes de peau artificielle entraîne une réduction de 12 % du risque de cellulite. Les résultats ne sont pas statistiquement significatifs avec un IC à 95 % de (0,56, 1,38). Un test du chi carré révèle une certaine homogénéité ($p=0,44$) dans les essais cliniques.

Figure 11 : Ostéomyélite



24

Trois essais cliniques^{35,38,45} signalent le taux d'ostéomyélite survenu pendant le traitement à l'aide de greffes de peau artificielle en plus de la thérapie conventionnelle ou pendant la thérapie conventionnelle administrée seule. Un essai clinique³⁸ sur trois a un RR qui ne révèle pas de différence entre les deux groupes de traitement. Les données mises en commun tirées du nombre limité d'essais cliniques révèlent que le traitement à l'aide des greffes de peau artificielle entraîne une réduction de 52 % du risque d'ostéomyélite. Les résultats ne sont pas statistiquement significatifs avec un IC à 95 % de (0,16, 1,42). Un test du chi carré révèle une certaine homogénéité ($p=0,11$) dans les essais cliniques.

Tableau 5 : Résultats tirés des études cliniques incluses

Durée du traitement	Nombre de patients		% guérison complète des plaies		RR (IC à 95 %)	NNT (IC à 95 %)
	Traitement	Témoin	Traitement	Témoin		
6 à 8 semaines	47	33	32	9	1,51 (0,16, 13,81)	14 PDS
11 à 12 semaines	796	681	43	30	1,44 (1,22, 1,71)	7 (5, 13)
24 semaines	345	283	57	42	1,45 (1,12, 1,86)	6 (4, 11)

Types d'ulcères	Nombre de patients		% guérison complète des plaies		RR (IC à 95 %)	NNT (IC à 95 %)
	Traitement	Témoin	Traitement	Témoin		
Ulçère de jambe veineux	155	95	35	23	1,60 (0,57, 4,46)	8 PDS
Ulçère de pied diabétique	619	575	43	31	1,40 (1,21, 1,63)	8 (6, 15)

Types de greffes de peau	Nombre de patients		% guérison complète des plaies		RR (IC à 95 %)	NNT (IC à 95 %)
	Traitement	Témoin	Traitement	Témoin		
Apligraf (11 à 12 semaines)	230	179	55	31	1,71 (1,34, 2,17)	4 (3, 7)
Dermagraft (11 à 12 semaines)	479	431	35	27	1,36 (1,11, 1,66)	10 (6, 30)

Événements indésirables	Nombre de patients		% événements indésirables		RR (IC à 95 %)	NNT (IC à 95 %)
	Traitement	Témoin	Traitement	Témoin		
Infection	518	458	14	18	0,80 (0,60, 1,07)	28 PDS
Ostéomyélite	299	269	6	10	0,48 (0,16, 1,42)	20 PDS
Cellulite	445	389	8	9	0,88 (0,56, 1,38)	90 PDS

RR=risque relatif; NNT=nombre nécessaire à traiter; IC=intervalle de confiance; PDS=pas de différence significative.

Sans égard au type d'ulcère traité ou aux greffes de peau artificielle utilisées dans le traitement, l'estimation globale révèle que le bienfait des greffes de peau artificielle dans la GCP devient statistiquement significatif après 11 à 12 semaines, mais pas entre six à huit semaines de traitement. Le traitement des ulcères à l'aide de l'Apligraf ou du Dermagraft augmente les chances de guérison des plaies, comparativement à la thérapie conventionnelle administrée seule. À en juger par le RR et le NNT, l'Apligraf est privilégié par rapport au Dermagraft dans le traitement des ulcères. Toutefois,

cette différence de l'efficacité observée peut être attribuable à d'autres facteurs, notamment, le traitement du patient et le risque de base. Les résultats des trois études portant sur les ulcères de jambe veineux ne sont pas concluants, comparativement aux résultats des neuf études portant sur les ulcères de pied diabétique. Aucune différence significative des événements indésirables, comme l'infection, la cellulite et l'ostéomyélite, n'a été observée entre le groupe de traitement et le groupe témoin.

4.2.4 Résultats des études économiques

Un examen distinct a été mené pour les études qui évaluaient les modèles de rentabilité associés à l'utilisation de la peau artificielle dans le traitement des ulcères de jambe veineux et des ulcères de pied diabétique. Des examens de dossiers non comparatifs qui évaluaient les résultats cliniques et économiques associés à l'utilisation de la peau artificielle dans les cas d'ulcères de jambe veineux ont également été menés.

a) Rentabilité de la peau artificielle utilisée pour les ulcères de jambe veineux

Deux études ont utilisé différents modèles afin d'évaluer la rentabilité de la peau artificielle (Apligraf[®]) utilisée dans le cas d'ulcères de jambe veineux difficiles à guérir. Leurs éléments de conception sont présentés au Tableau 6 et leurs résultats sont résumés à l'Annexe 6.

Schonfeld *et ses collaborateurs*¹ ont procédé à une évaluation économique de l'utilisation de l'Apligraf (équivalent de peau humaine) pour les ulcères veineux avec pansements à faible compression, comparativement à une faible compression à l'aide de la botte d'Unna en plus d'un bandage élastique autoadhérent. La toute dernière combinaison, également appelée botte de Duke, assure une meilleure compression. Leur évaluation a été basée sur un essai clinique d'un an réalisé par Falanga *et ses collaborateurs*³², qui ont évalué les deux traitements sur une période de six mois avec un suivi sécuritaire jusqu'à un an. Ils ont constaté que l'équivalent de peau humaine était associé à de plus grandes chances de guérison (63 % contre 49 %, $p=0,02$) et à une période de guérison plus courte (61 jours contre 181 jours, $p=0,003$) pour tous les patients et qu'il n'y avait aucune différence significative au niveau de la récurrence, du rejet, de l'abandon ou des événements indésirables. Dans une analyse de sous-groupe subséquente portant sur les ulcères difficiles à guérir, on a constaté un effet encore plus significatif; 60 % contre 31 % de ces ulcères étaient guéris à un an³³. Schonfeld *et ses collaborateurs*¹ ont utilisé un modèle de Markov avec des cycles d'un mois pour évaluer la rentabilité de ce traitement pour les ulcères difficiles à guérir (ceux présents pour ≥ 1 an) en fonction de ces résultats. Ils ont obtenu des estimations de l'utilisation de ressources associée au traitement d'un ulcère non guéri, du nombre d'événements indésirables et d'hospitalisations à partir d'une enquête auprès de dermatologues, de chirurgiens vasculaires et de podiatres, et les prix unitaires appliqués provenaient de sources de coûts standard. Ils ont présumé la moyenne d'approximation de 3,34 applications de l'équivalent de peau humaine pour le traitement initial et pour le traitement des ulcères récurrents chez les patients désignés pour l'option d'équivalent de peau humaine.

Sibbald *et ses collaborateurs*² ont fait enquête sur une stratégie différente basée sur le jugement clinique que le traitement par compression à forte pression serait le plus important pour les ulcères veineux, de sorte qu'il serait le traitement standard. Par conséquent, une peau artificielle serait appliquée avec forte compression et comparée à la forte compression administrée seule. Ils ont choisi le système de bandage à quatre couches avec ou sans l'utilisation de la peau artificielle

à titre d'interventions comparatives pertinentes. Puisqu'il n'existait pas de données tirées d'essais cliniques comparant directement la forte compression avec ou sans l'utilisation de la peau artificielle, ils ont présenté les meilleures données probantes existantes provenant de la publication de l'essai clinique de Falanga et de deux essais cliniques de trois mois portant sur les résultats associés au bandage à quatre couches à un groupe Delphi de cliniciens, qui ont estimé que sur une période de trois mois, 60 % des patients seraient guéris contre 67,5 % des patients utilisant l'Apligraf en plus d'un bandage à quatre couches. La proportion de patients ayant dû faire face à une récurrence et la durée avant la récurrence étaient équivalentes, même s'il était présumé que les patients ayant à l'origine reçu le substitut de peau guériraient des ulcères récurrents plus rapidement. On présumait que la proportion de patients sujets à des infections modérées et graves était plus élevée avec l'Apligraf, selon les données tirées de l'essai clinique de Falanga. On supposait une application de l'Apligraf. L'utilisation des ressources a été estimée par le groupe Delphi pour les états de santé pertinents et la perspective sociétale incluait le coût associé aux périodes d'absence du travail.

Tableau 6 : Études de rentabilité de l'usage de la peau artificielle dans le traitement des ulcères de jambe veineux ne guérissant pas

	Schonfeld et ses collaborateurs¹	Sibbald et ses collaborateurs²
Produit d'étude	Équivalent de peau humaine (Apligraf [®]) avec pansements de faible compression, jusqu'à huit implants par semaine	Apligraf [®] et le système de bandages à quatre couches, appliqué une fois (hypothèse)
Intervention comparative	Soutien à faible pression (botte d'Unna)	Forte compression administrée seule (système de bandage à quatre couches)
Indication	Patients atteints d'ulcères de jambe veineux difficiles à guérir	Patients atteints d'ulcères de jambe veineux
Pays, perspective, année, devise	É.-U., régime de soins médicaux commercial, 1996, dollar	Canada, soins de santé (coûts médicaux directs), 1996-1997, dollar
Plan d'étude	Cycle mensuel du modèle de Markov	Modèle de décision par ordinateur
Horizon analytique	Un an	Trois mois, six mois
Sources des données sur les effets	Un ECR ³² – 12 mois; augmentation des chances de guérison, rapidité de la guérison et effet plus grand pour les ulcères difficiles à guérir; aucune différence au niveau de la récurrence, du rejet, de l'abandon et des événements indésirables	Consensus du groupe Delphi après un examen des données probantes disponibles (cinq dermatologues, deux omnipraticiens); augmentation des chances de guérison, rapidité du traitement; taux plus élevé d'infections modérées, graves; aucune différence de la récurrence
Sources des données sur les coûts	Enquête auprès de dermatologues, de chirurgiens vasculaires, de podiatres menée afin d'estimer l'utilisation des ressources (moyenne utilisée) : visites de médecin, visites pour soins à domicile, pansements de compression, tests en laboratoire, interventions, traitement des événements indésirables, hospitalisations; 3,3 applications de l'équivalent de peau humaine (moyenne d'approximation), dans le cas d'une récurrence de 3,3	Groupe Delphi; chacun a estimé sa propre utilisation des ressources (moyenne utilisée) : services professionnels de soins de santé, soins à domicile, tests en laboratoire, admissions à l'hôpital, visites en salle d'urgence, fournitures pour le traitement des plaies (pansements), dépenses des patients, absence du travail; une application de l'Apligraf; périodes d'absence du travail incluses dans l'hypothèse de base

Schonfeld *et ses collaborateurs* ont constaté que la stratégie d'équivalent de peau humaine donnait 2,85 mois supplémentaires sans ulcère sur une période d'un an et engendrait des économies de 7 452 \$ (10 089 \$CAN) (devise convertie en fonction des taux historiques pour l'année d'évaluation obtenus à <http://www.xe.com/ict/table.cgi>), de sorte qu'elle était dominante par rapport à l'utilisation de la botte d'Unna. On a constaté que ces résultats n'étaient pas sensibles aux variations des taux de guérison, des coûts et des hypothèses selon lesquelles les taux de récurrence et d'événements indésirables étaient égaux ou supérieurs dans le groupe de traitement à l'aide de l'équivalent de peau humaine. On a constaté que les résultats étaient sensibles au recours à l'hospitalisation, de sorte que lorsque les coûts d'hospitalisation étaient doublés ou lorsque l'utilisation des ressources était présumée être inférieure pour l'hospitalisation, il y avait un rapport coûts-efficacité incrémental de 800 \$ par mois supplémentaire sans ulcère (1 083 \$CAN), ce qui est équivalent à 36 \$CAN par journée supplémentaire sans ulcère.

Sibbald *et ses collaborateurs* ont constaté que l'utilisation de l'Apligraf était associée à 22 jours d'ulcères de moins sur trois mois à un rapport coûts-efficacité incrémental de 14 \$ par jour d'ulcères évité pour le système de soins de santé et d'un point de vue sociétal. Ces résultats se maintenaient dans les analyses de sensibilité avec divers paramètres, bien que le fait d'inclure le coût du temps passé hors des activités habituelles dans la perspective sociétale a donné lieu à des estimations de réductions de coûts. Lorsque les résultats étaient étendus sur une période de six mois, on estimait qu'il y avait de 60 à 67 jours supplémentaires sans ulcère à des coûts incrémentaux de 1,05 \$ à 4,26 \$ par journée supplémentaire sans ulcère.

b) Rentabilité de la peau artificielle pour les ulcères de pied diabétique

Deux études ont utilisé différents modèles pour évaluer l'efficacité de l'utilisation de la peau artificielle (Apligraf[®]) pour les ulcères de pied diabétique difficiles à guérir. Les éléments de conception des études sont présentés au Tableau 7 et leurs résultats sont résumés à l'Annexe 7.

Chaque évaluation est basée sur un ECR. Dans les deux études, l'utilisation de la peau artificielle a diminué le temps de guérison et fait en sorte qu'un plus grand nombre d'ulcères ont été guéris au cours de la période d'étude. L'étude de Veves *et ses collaborateurs*⁴⁵ (qui a été utilisée par Redekop *et ses collaborateurs*) a révélé moins d'infections et d'amputations avec la peau artificielle. Ces événements indésirables sans récurrence ont été incorporés dans leur modèle. Allenet *et ses collaborateurs*⁴ ont montré un taux de récurrence moins élevé et un taux de guérison plus rapide associés à l'utilisation de la peau artificielle, en présumant que les deux traitements avaient la même probabilité d'infection et d'amputation lorsque l'ulcère n'était pas guéri. Ainsi, le bienfait de la peau artificielle se manifeste par sa réduction du temps de guérison.

Les populations de patients présumées pour ces évaluations sont comparables. Les populations sont composées de patients atteints d'ulcères non guéris qui ne souffrent pas de nécrose ou d'infection, et qui ont une pression artérielle adéquate dans le membre affecté pour permettre la guérison. Les deux groupes (avec ou sans l'utilisation de la peau artificielle) reçoivent des éléments similaires des soins recommandés, y compris un débridement chirurgical, des pansements humides changés toutes les semaines et des aides visant à éviter qu'il y ait une pression sur l'ulcère (mise en décharge du poids). Il est présumé que les patients n'utilisent pas d'antibiotiques prophylactiques, à moins que de tels antibiotiques soient utilisés pour le traitement de l'infection.

Tableau 7 : Études de rentabilité de l'utilisation de la peau artificielle dans le traitement des ulcères de pied diabétique ne guérissant pas

	Allenet et ses collaborateurs⁴	Redekop et ses collaborateurs³
Produit d'étude	Dermagraft, jusqu'à huit implants par semaine	Équivalent de peau humaine (Apligraf [®]); jusqu'à cinq implants par semaine
Intervention comparative	Débridement chirurgical, contrôle de l'infection, pansements humides, mise en décharge du poids	Débridement, pansements humides, changement hebdomadaire des pansements, mise en décharge du poids
Indication	Ulcères dermiques profonds de longue date chez des patients français atteints du diabète; aucune nécrose, aucune infection, pas d'ischémie des membres inférieurs	Ulcères de pied diabétique non guéris pour >2 semaines; aucune nécrose, aucune infection, pas d'ischémie des membres inférieurs
Pays, perspective, année, devise	France, perspective sociétale (coûts directs seulement), année non mentionnée, franc français	Pays-Bas, perspective sociétale (coûts directs seulement), 1999, euro
Plan d'étude	Cycle d'une semaine du modèle de Markov	Cycle de quatre semaines du modèle de Markov
Horizon analytique	Un an	Un an
Sources des données sur les effets	ECR ³⁹ – essai clinique de 10 semaines, suivi jusqu'à 32 semaines; augmentation chaque semaine des chances de guérison au cours des 10 premières semaines; moins de récurrence, guérison plus rapide des ulcères récurrents; même probabilité d'infection pendant que l'ulcère est non guéri; même risque d'amputation en cas d'infection grave	ECR ⁴⁵ – essai clinique sur 12 semaines; augmentation des chances de guérison, rapidité de la guérison; récurrence non incorporée dans le modèle; moins d'infections, d'amputations
Sources des données sur les coûts	Groupe de diabétologues spécialisés provenant de centres d'excellence français; sources de coûts nationaux standard pour les prix unitaires; dans l'hypothèse de base du Dermagraft, on a utilisé sept morceaux, l'analyse de sensibilité huit morceaux (maximum)	Estimations à partir des écrits lorsque possible; coût d'amputation tiré de deux études, une donnant la fréquence des amputations majeures et mineures, l'autre donnant la durée de l'hospitalisation pour chacune; dans l'hypothèse de base de l'Apligraf on a utilisé deux morceaux; l'analyse de sensibilité 4 morceaux (utilisation de la moyenne d'essai)

Chaque évaluation utilise un modèle de Markov afin de combiner les probabilités de transition entre les états de santé et le coût des états de santé et pour estimer les résultats cliniques totaux et les coûts pendant un an.

Allenet *et ses collaborateurs*⁴ basent leurs probabilités de guérison et de récurrence sur la proportion de patients guéris à la fin de la période d'essai de 10 semaines et du suivi de 32 semaines. Pour une thérapie conventionnelle, ils ont estimé, à l'aide d'une analyse de régression, un taux de guérison commun (2,8 % par semaine) pour l'ensemble des 32 semaines. Pour ce qui est du Dermagraft, le taux de guérison était estimé à 6,7 % pour les 10 premières semaines et à 2,1 % par semaine par la suite. Selon les données tirées d'essais cliniques, la récurrence des ulcères avec le Dermagraft a été réduite et les ulcères récurrents guérissaient plus rapidement, bien que le même taux d'infection et d'amputation était supposé lorsque le patient avait un ulcère actif.

Redekop *et ses collaborateurs*³ basent la probabilité de guérison sur la proportion de patients guéris dans l'essai clinique au bout de 12 semaines et utilisent le même taux (que celui du bon traitement des plaies administré seul) après les quatre premières semaines. Ils n'ont pas inclus la récurrence des ulcères dans le modèle, puisque les différences des essais cliniques (en faveur de l'Apligraf) n'étaient pas significatives. Les différences au niveau de l'ostéomyélite et de l'amputation en faveur de l'Apligraf observées dans l'essai clinique ont été incluses dans le modèle d'évaluation.

Allenet *et ses collaborateurs*⁴ ont constaté que, sur une période d'un an, l'utilisation du Dermagraft a suscité la guérison de 21 ulcères supplémentaires par 100 patients et permis à chaque patient d'avoir 8,33 semaines supplémentaires sans ulcère à un rapport coûts-efficacité incrémental de 38 784 FF (10 589 \$CAN) par ulcère guéri supplémentaire, ce qui représente 182 \$CAN par journée supplémentaire sans ulcère. D'une façon générale, ce résultat se maintenait dans les analyses de sensibilité, qui exploraient les répercussions de ne pas présumer de coût hebdomadaire pour l'état guéri, d'accroître l'usage moyen à huit morceaux de Dermagraft (le maximum de tout patient dans l'essai clinique) et de varier la durée de réadaptation pour une amputation majeure ou mineure. Les risques d'amputation ne variaient pas.

Redekop *et ses collaborateurs*³ ont constaté que l'utilisation de l'Apligraf prolongeait de 1,3 mois le temps sans ulcère pendant l'année, occasionnant des épargnes moyennes de 654 € (1 210 \$CAN). Par conséquent, on a constaté que l'Apligraf était dominant (coût moins élevé et meilleurs résultats cliniques) comparativement au traitement clinique standard sans greffe de peau artificielle. Ce résultat se maintenait dans la variation des coûts pour un ulcère non infecté. Dans le cas où l'utilisation de quatre morceaux d'Apligraf était présumée (moyenne d'approximation), il y avait un coût incrémental de 980 € (1 814 \$CAN) ou 641 € (1 186 \$CAN) par mois supplémentaire sans ulcère, ce qui représente 60 \$CAN ou 40 \$CAN par journée sans ulcère. Le ratio coûts-efficacité était moindre et révélait un coût incrémental estimé par mois supplémentaire sans ulcère allant jusqu'à 2 000 € (3 702 \$CAN), ce qui correspond à 124 \$CAN par jour sans ulcère, dans le cas où les hypothèses entourant l'infection et l'amputation variaient. Les autres hypothèses étaient que l'utilisation de la peau artificielle ne réduit pas le risque d'infection plus qu'elle ne réduit le temps passé avec un ulcère et un coût moins élevé associé à l'amputation.

c) Études non comparatives de l'utilisation de la peau artificielle pour les ulcères de jambe veineux

Deux études de la série de cas^{15,16} ont évalué les résultats cliniques et économiques chez les patients souffrant d'ulcères de jambe veineux ne guérissant pas et ayant subi un traitement à l'Apligraf dans un contexte plus « réel » (Annexe 8).

Dans l'étude de Fivenson *et ses collaborateurs*¹⁶, le traitement à l'Apligraf a été donné à 13 patients dont la taille des ulcères avait augmenté de 2,3 % par semaine au cours des trois mois précédents.

Pendant les trois mois suivant le début du traitement à l'Apligraf (moyenne de 1,5 application par ulcère), le taux moyen de fermeture des ulcères était de 2,9 % par semaine. Les données sur les coûts obtenues auprès de cinq patients indiquent que le coût des soins des patients pendant les trois mois avant et pendant le traitement à l'Apligraf était de 4 399 \$ et 4 458 \$ respectivement.

Kirsner *et ses collaborateurs*¹⁵ ont déterminé 16 patients consécutifs dont la taille des ulcères avait augmenté de 6 % en moyenne par semaine depuis le début du traitement à la clinique. Sur une période de suivi moyenne de 13 semaines après le début du traitement à l'Apligraf (moyenne de 2,25 applications par ulcère), huit patients (13 de 24 ulcères) ont été guéris et le taux moyen de fermeture des ulcères était de 9,5 % par semaine. Le coût médian du traitement avant et pendant le traitement à l'Apligraf était de 16 860 \$ et 15 907 \$ respectivement.

5 DISCUSSION

Un examen approfondi des écrits concernant l'efficacité clinique, la sécurité et les résultats économiques associés à l'utilisation des greffes de peau artificielle vivante chez les patients souffrant d'ulcères de peau chroniques a permis de déterminer 17 ECR sur l'utilisation des produits de remplacement de peau vivante pour les cas d'ulcères de jambe veineux chroniques (sept essais cliniques) et d'ulcères de pied diabétique chroniques (neuf essais cliniques) et un essai clinique mixte. Ces essais cliniques comparaient l'utilisation de la peau artificielle et le traitement standard au traitement standard administré seul.

5.1 Examen clinique

L'efficacité principale du traitement a été évaluée en fonction de la proportion de patients susceptibles d'afficher une GCP. Six à huit semaines après la transplantation, aucun bienfait significatif n'a été constaté. Au bout de 11 à 12 semaines, on a toutefois constaté une augmentation statistiquement significative de 44 % du taux de guérison, augmentation qui était constante d'un essai clinique à l'autre. Vingt-quatre semaines après la greffe, on a constaté une augmentation statistiquement significative de 45 % des chances de guérison des plaies. Dans toutes les études qui ont fait rapport de données sur la rapidité de la guérison, on notait une durée médiane plus courte avant la guérison complète des ulcères. La préparation du lit des plaies et l'absence d'infection étaient des facteurs importants dans la détermination du taux de réussite de l'utilisation d'une greffe de peau artificielle. La peau artificielle ne peut remplacer le meilleur traitement conventionnel – elle devrait être utilisée conjointement avec ce traitement.

Les patients atteints d'ulcères de jambe veineux avaient 60 % plus de chances d'avoir une GCP, comparativement au traitement standard après 12 semaines, mais le résultat n'était pas statistiquement significatif. Les patients souffrant d'ulcères de pied diabétique ont connu une augmentation statistiquement significative de 40 % des chances de guérison après 12 semaines. La combinaison de neuropathie, d'affection vasculaire périphérique et d'infection chez les patients souffrant de pathogenèse de la peau diabétique chronique peut avoir une incidence sur le taux de guérison des plaies.

Il y avait un nombre suffisant d'essais cliniques pour évaluer l'efficacité de l'Apligraf administré seul. Ce produit a révélé une augmentation statistiquement significative de 71 % des chances de guérison, comparativement au traitement standard sans substitut de peau au bout de 12 semaines après une greffe. L'Apligraf a une couche épidermique qui meurt au bout de deux à quatre semaines. Si la plaie est fermée lorsque les cellules épidermiques meurent, la plaie peut s'ouvrir, à moins que la couverture de cellules épidermiques de l'hôte suive le rythme du dépérissement. Pour cette raison, toute fermeture d'une plaie avant quatre semaines après la dernière application peut être incertaine.

L'utilisation du Dermagraft était associée à une augmentation statistiquement significative de 36 % des chances de guérison 12 semaines après la greffe. L'efficacité moindre du Dermagraft, comparativement à l'Apligraf, pour ce qui est des chances de GCP peut être attribuable au fait que cinq essais cliniques sur six avec le Dermagraft ont été menés auprès de patients souffrant d'ulcères de pied diabétique. La pathogenèse des plaies diabétiques chroniques peut avoir une incidence limitative sur l'utilisation du Dermagraft. De plus, dans la plupart des études sur l'Apligraf^{30,40,43,45}, les patients étaient dans un régime rigoureux de mise en décharge, utilisant des béquilles ou des fauteuils roulants pour la première semaine de l'étude (Annexe 9). Cela donnerait un résultat supérieur, comparativement à de nombreuses études portant sur le Dermagraft, où les patients ont reçu un traitement de mise en décharge aux points de pression et ont utilisé des appareils plâtrés ou des chaussures spéciales et des appareils de redressement^{34,38,39,41}.

Une guérison plus rapide grâce à l'utilisation d'un substitut de peau artificielle signifierait qu'un patient passe moins de temps avec une plaie ouverte sujette à des infections. Ce point est un des nombreux facteurs qui peuvent avoir une incidence sur le risque d'infection. Toutefois, une infection peut être difficile à déceler puisque la plaie est couverte par un substitut de peau. Même si les essais cliniques qui ont signalé les taux de différentes formes d'infection n'ont pas trouvé de différences statistiquement significatives entre les traitements, une greffe de peau artificielle est associée à une réduction globale de 20 % du risque de toute infection, à une réduction de 12 % de la cellulite, une forme d'infection légère, et à une réduction de 52 % du risque d'ostéomyélite, une infection profonde pouvant atteindre l'os. Dow *et ses collaborateurs*⁴⁶ ont discuté des controverses entourant le diagnostic et le traitement de l'infection des plaies chroniques.

Plusieurs essais qui n'étaient pas des ECR sur la guérison des plaies à l'aide de l'utilisation de la peau artificielle ont été déterminés à l'extérieur de cette étude. Ils étaient hétérogènes et limités du point de vue de la qualité. Ces essais cliniques ont duré entre 8 et 35 semaines et fourni plus d'information concernant la guérison sur une plus longue période. Une proportion plus élevée de patients dans ces études affichaient une guérison, comparativement aux ECR inclus dans le rapport.

De plus amples essais cliniques sont nécessaires pour avoir suffisamment de données en vue d'évaluer avec assurance d'autres produits de greffes de peau.

5.2 Examen économique

Quatre modèles d'évaluations ont examiné les coûts et les résultats associés à l'utilisation de produits de peau artificielle pour le traitement des ulcères chroniques. Chaque modèle comparait l'utilisation d'un produit de peau artificielle au traitement standard sans peau artificielle.

L'utilisation de l'Apligraf dans le cas d'ulcères de jambe veineux a été évaluée dans deux études pendant trois à six mois et pendant un an^{1,2}. On constate une meilleure rentabilité à plus long terme. Sur une période de trois mois, à l'aide d'un modèle stratégique de forte compression avec ou sans l'Apligraf, on a estimé que 22 jours d'ulcères ont été évités à un coût incrémental de 14 \$ par jour pour la société. Sur une période de six mois, de 60 à 67 jours d'ulcères ont été évités à un coût incrémental de 1,05 \$ à 4,26 \$ par jour d'ulcères évité². Sur une période d'un an, le traitement par compression modérée à l'aide de l'Apligraf a été dominant par rapport à la compression modérée administrée seule, entraînant 2,85 mois supplémentaires sans ulcère et des économies de 10 089 \$CAN par patient¹. Les résultats de ces évaluations se maintenaient dans les diverses hypothèses.

L'utilisation du Dermagraft et de l'Apligraf pour les ulcères de pied diabétique a été évaluée pendant un an dans deux études menées en France et aux Pays-Bas respectivement. Chacune des études était basée sur un ECR^{3,4}. Les deux évaluations ont constaté une augmentation des périodes sans ulcère pendant l'année (à deux mois et 1,3 mois). L'utilisation de sept morceaux de Dermagraft était associée à un coût incrémental de 182 \$CAN par jour sans ulcère, tandis qu'il a été démontré que l'utilisation de deux morceaux d'Apligraf était associée à des économies globales.

Un important facteur de coût des évaluations économiques dans les deux cas a été la quantité de peau artificielle utilisée. En ce qui a trait aux ulcères de pied diabétique, l'examen clinique sur lequel l'évaluation d'Allenet était fondée a utilisé entre un et huit morceaux de Dermagraft. Le modèle d'évaluation utilisé pour une estimation de l'hypothèse de base était une moyenne de sept morceaux par patient. Il évaluait, dans les analyses de sensibilité, l'incidence de l'utilisation de huit morceaux, le maximum utilisé par tout patient. Cette évaluation a révélé un coût incrémental par ulcère supplémentaire guéri. Dans l'évaluation de Redekop, basée sur des données tirées des examens de dossiers révélant une guérison avec une utilisation moyenne de peau artificielle moins élevée par rapport à l'essai clinique, l'hypothèse de base utilisait une moyenne de deux morceaux d'Apligraf par patient et révélait des économies globales. Une analyse de sensibilité de quatre morceaux de peau artificielle (utilisation moyenne dans l'essai clinique) a révélé un coût incrémental pour chaque ulcère supplémentaire guéri.

Parmi les autres éléments de conception des modèles d'évaluation, il y a notamment l'effet de l'utilisation de la peau artificielle sur la rapidité de la guérison, la récurrence, l'infection et l'amputation. Ces évaluations diffèrent puisqu'il y a des différences dans les résultats d'essais cliniques sous-jacents. Cet examen systématique a confirmé les principaux résultats sur lesquels ces évaluations économiques sont fondées. Il confirme qu'il y a une plus grande probabilité de GCP à plus long terme (>12 semaines suivant la greffe). Même si les réductions de l'infection, de la cellulite et de l'ostéomyélite grâce à l'utilisation de la peau artificielle sont raisonnablement constantes dans les essais cliniques, elles ne sont pas statistiquement significatives.

La modélisation signifie nécessairement l'utilisation d'hypothèses et la combinaison d'information provenant de différentes sources, de sorte que les conclusions peuvent être validées. Les modèles d'évaluation sont souvent critiqués parce que la comparaison voulue touche l'efficacité et le coût des traitements qui sont utilisés dans la pratique « réelle », tandis que les principales estimations de l'efficacité et du traitement utilisées pour alimenter le modèle sont souvent obtenues à partir d'essais cliniques. Les études non comparatives donnent une évaluation du traitement des patients dans un contexte de soins plus habituel, de l'efficacité du traitement et des coûts connexes. Elles assurent une confirmation des principaux éléments mis en œuvre dans le modèle d'évaluation économique. L'utilisation de la peau artificielle par les patients qui n'ont pas réussi à guérir à l'aide d'un traitement conventionnel a donné lieu à une amélioration des taux de guérison. En outre, les coûts totaux étaient similaires avant et après l'utilisation de la peau artificielle, ce qui confirme qu'il y a eu des épargnes associées à la guérison, lesquelles ont aidé à compenser le coût d'acquisition de la peau artificielle.

Même si les résultats de ces évaluations économiques semblent être encourageants, ils sont sujets à des hypothèses et devraient être considérés comme des résultats préliminaires.

5.3 Application des résultats dans les services de santé canadiens

Le Canada a été le premier pays à approuver l'Apligraf pour les ulcères de jambe veineux en avril 1997 et le Dermagraft pour les ulcères de pied chez les personnes atteintes du diabète en août 1997. Au Canada, les patients atteints de ces maladies vivent souvent dans la collectivité, participent à des cliniques spécialisées ou subissent des traitements pour leurs plaies à domicile. Le coût des soins à domicile est énorme. Ces patients ont souvent besoin d'être hospitalisés pour des infections graves ou d'autres complications diabétiques. Les traitements qui peuvent accélérer la guérison peuvent être une amélioration à la pratique clinique. Plusieurs facteurs doivent être pris en considération avant que ces produits puissent être utilisés en vue d'améliorer les résultats cliniques pour les patients.

Les produits de peau artificielle devraient être pris en considération pour les patients qui sont les plus susceptibles d'en tirer profit. Cela exige une sélection consciencieuse des patients et l'évaluation des plaies locales et des troubles médicaux concomitants. L'âge moyen des patients atteints d'ulcères veineux dans de nombreuses séries dépasse 70 ans et les récurrences sont courantes. Les maladies concomitantes fréquentes, les médicaments et les cofacteurs qui peuvent retarder la guérison contribueront à la difficulté de transformer les ECR pour les substituts de peau en des résultats rentables pour les systèmes de soins de santé.

Les personnes atteintes du diabète sont plus fréquemment touchées par des infections vasculaires périphériques et des infections, et des déformités découlant d'une neuropathie. Tous ces facteurs entraînent une augmentation du risque de non-guérison des ulcères et d'amputation. Dans la collectivité, un mauvais contrôle de la glycémie et d'autres complications, notamment, la néphropathie, nuiront à la capacité des ulcères de pied de guérir. Bon nombre de ces patients ayant un mauvais contrôle de leur glycémie sont exclus des essais cliniques signalés dans cette étude.

Même si les greffes de peau artificielle peuvent stimuler la guérison locale des plaies, elles n'éliminent pas la cause de la plaie, les complications contribuant à la non-guérison, le problème de conformité des patients et les préoccupations des patients entourant la qualité de vie et la douleur. Ces facteurs doivent être optimisés pour permettre une guérison locale réussie des plaies. Les personnes atteintes du diabète et d'ulcères de pied devraient être évaluées par des équipes spécialisées en ce qui a trait à l'approvisionnement vasculaire adéquat, l'infection et la mise en décharge appropriée aux points de pression du pied.

En résumé, il y a des preuves d'efficacité clinique et de rentabilité lorsque la peau artificielle est utilisée chez les personnes atteintes d'ulcères de pied diabétique. Pour une pratique clinique rentable, on devrait utiliser un ou deux morceaux de substituts de peau et tous les autres facteurs devraient être optimisés.

6 CONCLUSION

Les résultats des essais cliniques révèlent que l'utilisation d'une greffe de peau artificielle en plus d'une thérapie standard favorise la fermeture des plaies, entraînant une guérison plus fréquente et plus rapide des ulcères de pied diabétique chroniques, comparativement à la thérapie standard administrée seule. L'incidence sur la guérison des ulcères de jambe veineux n'est pas statistiquement significative. Les risques d'infection, de cellulite et d'ostéomyélite ne sont pas influencés par l'utilisation des greffes de peau.

À court terme, l'utilisation de la peau artificielle a suscité une augmentation des coûts au-delà de ceux de la thérapie standard administrée seule. Toutefois, lorsque les effets cliniques et les coûts sont pris en considération pour une période d'un an, les épargnes découlant d'une diminution des jours d'ulcères peuvent résulter en des épargnes nettes associées à l'utilisation de la peau artificielle.

Parmi les facteurs qui déterminent la rentabilité, il y a notamment le nombre de morceaux de peau artificielle utilisés, les taux de guérison, de même que les taux de récurrence et d'infection associés aux ulcères de jambe veineux et aux ulcères de pied diabétique.

Les décideurs du domaine de la santé doivent veiller à ce que les produits de peau artificielle dispendieux soient utilisés sur les patients qui sont les plus susceptibles de tirer profit de leur utilisation. Cela nécessite une sélection consciencieuse des patients et l'évaluation des plaies locales et des troubles médicaux concomitants. Le coût des soins à domicile est énorme. De plus amples données doivent être recueillies sur la rentabilité d'intégrer l'utilisation des produits de peau artificielle dans les soins courants. Les données probantes suggèrent que l'utilisation de ces produits sur un petit groupe sélectionné de patients pourrait avoir un rôle particulier.

7 RÉFÉRENCES

1. Schonfeld WH, Villa KF, Fastenau JM, Mazonson PD, Falanga V. An economic assessment of Apligraf® (Graftskin) for the treatment of hard-to-heal venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2000;8(4):251-7.
2. Sibbald RG, Torrance GW, Walker V, Attard C, MacNeil P. Cost-effectiveness of Apligraf™ in the treatment of venous leg ulcers. *Ostomy Wound Manage* 2001;47(8):36-46.
3. Redekop WK, McDonnell J, Verboom P, Lovas K, Kalo Z. The cost effectiveness of Apligraf® treatment of diabetic foot ulcers. *PharmacoEconomics* 2003;21(16):1171-83.
4. Allenet B, Parée F, Lebrun T, Carr L, Posnett J, Martini J, et coll. Cost-effectiveness modeling of Dermagraft® for the treatment of diabetic foot ulcers in the French context. *Diabetes Metab* 2000;26(2):125-32.
5. Margolis DJ, Bilker W, Santanna J, Baumgarten M. Venous leg ulcer: incidence and prevalence in the elderly. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(3):381-6.
6. Boulton AJ, Vileikyte L. The diabetic foot: the scope of the problem. *J Fam Pract* 2000;49(11 Suppl):S3-S8.
7. Kantor J, Margolis DJ. Management of leg ulcers. *Semin Cutan Med Surg* 2003;22(3):212-21.
8. Persoon A, Heinen MM, van der Vleuten CJ, de Rooij MJ, Van De Kerkhof PC, van Achterberg T. Leg ulcers: a review of their impact on daily life. *J Clin Nurs* 2004;13(3):341-54.
9. Kinmond K, McGee P, Gough S, Ashford R. 'Loss of self': a psychosocial study of the quality of life of adults with diabetic foot ulceration. *J Tissue Viability* 2003;13(1):6-16.
10. *Ontario drug benefit formulary/comparative drug index: no. 38. Effective September 4, 2003.* Toronto: Ministry of Health; 2003. Disponible : http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/formulary/ed38_0_bk.pdf.
11. Hjelm K, Nyberg P, Apelqvist J. Gender influences beliefs about health and illness in diabetic subjects with severe foot lesions. *J Adv Nurs* 2002;40(6):673-84.
12. Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A. Long-term prognosis for patients with chronic leg ulcers: a prospective cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13(5):500-8.
13. Lindholm C, Bergsten A, Berglund E. Chronic wounds and nursing care. *J Wound Care* 1999;8(1):5-10.
14. Apelqvist J, Ragnarson Tennvall G, Larsson J, Persson U. Long-term costs for foot ulcers in diabetic patients in a multidisciplinary setting. *Foot Ankle Int* 1995;16(7):388-94.
15. Kirsner RS, Fastenau J, Falabella A, Valencia I, Long R, Eaglstein WH. Clinical and economic outcomes with graftskin for hard-to-heal venous leg ulcers: a single-center experience. *Dermatol Surg* 2002;28(1):81-2.

16. Fivenson D, Scherschun L. Clinical and economic impact of Apligraf® for the treatment of nonhealing venous leg ulcers. *Int J Dermatol* 2003;42(12):960-5.
17. Sibbald RG, Torrance G, Hux M, Attard C, Milkovich N. Cost-effectiveness of becaplermin for nonhealing neuropathic diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Manage* 2003;49(11):76-84.
18. Inlow S, Orsted H, Sibbald RG. Best practices for the prevention, diagnosis, and treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Manage* 2000;46(11):55-68.
19. Millington JT, Ellenzweig JM. Management and treatment of diabetic foot wounds in the elderly. *Ann Long Term Care* 2003;11(1):26-32. Disponible : <http://www.mmhc.com/attachments/1054651930-millington.pdf> (consulté le 3 mars 2004).
20. Browne AC, Sibbald RG. The diabetic neuropathic ulcer: an overview. *Ostomy Wound Manage* 1999;45 Suppl 1A:6S-20S.
21. Sibbald RG, Williamson D, Orsted HL, Campbell K, Keast D, Krasner D et coll. Preparing the wound bed--debridement, bacterial balance, and moisture balance. *Ostomy Wound Manage* 2000;46(11):14-35.
22. Steed DL, Diabetic Ulcer Study Group. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. *J Vasc Surg* 1995;21(1):71-8.
23. Bello YM, Falabella AF, Eaglstein WH. Tissue-engineered skin. Current status in wound healing. *Am J Clin Dermatol* 2001;2(5):305-13.
24. Jones I, Currie L, Martin R. A guide to biological skin substitutes. *Br J Plast Surg* 2002;55(3):185-93.
25. Curran MP, Plosker GL. Bilayered bioengineered skin substitute (Apligraf®): a review of its use in the treatment of venous leg ulcers and diabetic foot ulcers. *BioDrugs* 2002;16(6):439-55.
26. Shen JT, Falanga V. Innovative therapies in wound healing. *J Cutan Med Surg* 2003;7(1):217-24.
27. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ et coll. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
28. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes* [Oxford medical publications]. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1997.
29. Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, Sommara M, Dalla Noce S, Faglia E et coll. HYAFF 11-based autologous dermal and epidermal grafts in the treatment of noninfected diabetic plantar and dorsal foot ulcers: a prospective, multicenter, controlled, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2003;26(10):2853-9.
30. Chang DW, Sanchez LA, Veith FJ, Wain RA, Okhi T, Suggs WD. Can a tissue-engineered skin graft improve healing of lower extremity foot wounds after revascularization? *Ann Vasc Surg* 2000;14(1):44-9.

31. Duhra P, Blight A, Mountford E, Cheshire I, Withers A, Ilchyshyn A. A randomized controlled trial of cultured keratinocyte allografts for chronic venous ulcers. *J Dermatolog Treat* 1992;3:189-91.
32. Falanga V, Margolis D, Alvarez O, Auletta M, Maggiasimo F, Altman M et coll. Rapid healing of venous ulcers and lack of clinical rejection with an allogeneic cultured human skin equivalent. *Arch Dermatol* 1998;134:293-300.
33. Falanga V, Sabolinski M. A bilayered living skin construct (APLIGRAF®) accelerates complete closure of hard-to-heal venous ulcers. *Wound Repair Regen* 1999;7(4):201-7.
34. Gentzkow GD, Iwasaki SD, Hershon KS, Mengel M, Prendergast JJ, Ricotta JJ et coll. Use of dermagraft, a cultured human dermis, to treat diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1996;19(4):350-4.
35. Hanft JR, Surprenant MS. Healing of chronic foot ulcers in diabetic patients treated with a human fibroblast-derived dermis. *J Foot Ankle Surg* 2002;41(5):291-9.
36. Krishnamoorthy L, Harding KG, Griffiths D, Moore K, Leaper D, Poskitt K et coll. The clinical and histological effects of Dermagraft® in the healing of chronic venous leg ulcers. *Phlebology* 2003;18:12-22.
37. Lindgren C, Marcusson JA, Toftgård R. Treatment of venous leg ulcers with cryopreserved cultured allogeneic keratinocytes: a prospective open controlled study. *Br J Dermatol* 1998;139(2):271-5.
38. Marston WA, Hanft J, Norwood P, Pollak R, for the Dermagraft Diabetic Foot Ulcer Study Group. The efficacy and safety of dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial. *Diabetes Care* 2003;26(6):1701-5.
39. Naughton G, Mansbridge J, Gentzkow G. A metabolically active human dermal replacement for the treatment of diabetic foot ulcers. *Artif Organs* 1997;21(11):1203-10.
40. Pham HT, Rosenblum BI, Lyons TE, Giurini JM, Chrzan JS, Habershaw GM et coll. Evaluation of a human skin equivalent for the treatment of diabetic foot ulcers in a prospective, randomized, clinical trial. *Wounds* 1999;11(4):79-86.
41. Pollak RA, Edington H, Jensen JL, Kroeker RO, Gentzkow GD, Dermagraft Diabetic Ulcer Study Group. A human dermal replacement for the treatment of diabetic foot ulcers. *Wounds* 1997;9(1):175-83.
42. Sabolinski ML, Alvarez O, Auletta M, Mulder G, Parenteau NL. Cultured skin as a 'smart material' for healing wounds: experience in venous ulcers. *Biomaterials* 1996;17(3):311-20.
43. Sams HH, Chen J, King LE. Graftskin treatment of difficult to heal diabetic foot ulcers: one center's experience. *Dermatol Surg* 2002;28(8):698-703.
44. Tausche AK, Skaria M, Böhlen L, Liebold K, Hafner J, Friedlein H et coll. An autologous epidermal equivalent tissue-engineered from follicular outer root sheath keratinocytes is as effective as split-thickness skin autograft in recalcitrant vascular leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2003;11(4):248-52.

45. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML, for the Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care* 2001;24(2):290-5. Disponible : <http://care.diabetesjournals.org/cgi/reprint/24/2/290.pdf> (consulté le 26 août 2003).
46. Dow G, Browne A, Sibbald RG. Infection in chronic wounds: controversies in diagnosis and treatment. *Ostomy Wound Manage* 1999;45(8):23-40.

Annexe 1 : Stratégies de recherche documentaire

le 15 janvier 2004

Dans Dialog®

- de = descripteur, c.-à-d. vedette-matière médicale (terme de thésaurus ou vocabulaire contrôlé)
- ti = titre (c.-à-d. mot qui doit se trouver dans le champ titre de la fiche bibliographique)
- ab = résumé (c.-à-d. mot qui doit se trouver dans le champ résumé de la fiche bibliographique)
- ! = éclatement d'un terme; inclut également les termes plus précis, c.-à-d. les termes qui sont sur le plan conceptuel des sous-ensembles d'un terme plus vaste
- F1\$ = une grande catégorie MeSH, p. ex., comportement ou mécanismes du comportement, sujette à un éclatement de façon à inclure tous les termes liés au comportement et aux mécanismes du comportement, comme il est défini par la National Library of Medicine, c.-à-d. environ 400 termes MeSH
- () = les mots doivent être côte à côte
- (2n) = il y a deux mots d'intervalle au maximum entre les mots cherchés, dans les deux directions
- ? = troncature
- dt = type de publication
- Set 22 : Set 23 = Set 22 OU Set 23

Dans PubMed

- [MeSH] = Vedettes-matières médicales (terme de thésaurus ou vocabulaire contrôlé)
- [Title/Abstract] = le terme doit apparaître dans le titre ou le résumé de la fiche
- [All Fields] = le terme doit apparaître dans l'un ou l'autre des champs

BASE DE DONNÉES	LIMITES	MOTS CLÉS
Dialog® OneSearch® (y compris MEDLINE® (1966-aujourd'hui), EMBASE® (1974- aujourd'hui), BIOSIS Previews® (1969- aujourd'hui), PASCAL, INSPEC (1983- aujourd'hui)	humains 1980+	<ol style="list-style-type: none"> 1. s (Skin Transplantation OR Skin()transplantation OR Transplants OR Transplantation OR Transplantation, Homologous! OR Transplantation, Heterologous)/de from 155 2. s Transplantation!/de from 73 3. s (Skin Grafting OR Transplantation OR Organ Transplantation)/de from 5 4. s (transplant? OR dermatoplasty OR graft? OR replac? OR autograft? OR allograft?)/ti,ab 5. s s1:s4 6. s ((Artificial Organs OR Bioartificial Organs OR Prostheses and Implants OR Absorbable Implants OR Implants, Experimental)/de AND (Skin!/de OR skin/ti,ab)) OR ((Tissue Engineering OR Tissue Culture)/de AND (Skin!/de OR skin/ti,ab)) from 155 7. s ((Artificial Organs, Tissues and Cells! OR Endoprosthesis OR Biodegradable Implant)/de AND (Skin!/de OR skin/ti,ab)) OR ((Tissue

		<p>Engineering OR Tissue Culture!)/de AND (Skin!/de OR skin/ti,ab)) from 73</p> <p>8. s ((Artificial Organs/de AND (Skin/de OR skin/ti,ab)) OR ((Tissue Engineering/de OR Tissue Culture/de) AND (Skin/de OR skin/ti,ab)) from 5</p> <p>9. s (artificial? OR bio()artificial OR bioartificial OR bio()engineer? OR bioengineer? OR cellular()matrix OR culture? OR equivalent OR living()cell()composite? OR man()made OR replac? OR substitute? OR synthetic? OR tissue()engineer?)/ti,ab AND Skin!/de from 155</p> <p>10. s (artificial? OR bio()artificial OR bioartificial OR bio()engineer? OR bioengineer? OR cellular()matrix OR culture? OR equivalent OR living()cell()composite? OR man()made OR replac? OR substitute? OR synthetic? OR tissue()engineer?)/ti,ab AND Skin!/de from 73</p> <p>11. s (artificial? OR bio()artificial OR bioartificial OR bio()engineer? OR bioengineer? OR cellular()matrix OR culture? OR equivalent OR living()cell()composite? OR man()made OR replac? OR substitute? OR synthetic? OR tissue()engineer?)/ti,ab AND Skin/de from 5</p> <p>12. s s6:s11</p> <p>13. s Skin, Artificial/de from 155</p> <p>14. s Artificial Skin/de from 73</p> <p>15. s (Skin Transplantation OR Skin()transplantation/de) AND (artificial? OR bio()artificial OR bioartificial OR bio()engineer? OR bioengineer? OR cellular()matrix OR culture? OR equivalent OR living()cell()composite? OR man()made OR replac? OR substitute? OR synthetic? OR tissue()engineer?)/ti,ab from 155</p> <p>16. s (Skin Transplantation! OR Skin Graft!)/de AND (artificial? OR bio()artificial OR bioartificial OR bio()engineer? OR bioengineer? OR cellular()matrix OR culture? OR equivalent OR living()cell()composite? OR man()made OR replac? OR substitute? OR synthetic? OR tissue()engineer?)/ti,ab from 73</p> <p>17. s Skin Grafting/de AND (artificial? OR bio()artificial OR bioartificial OR bio()engineer? OR bioengineer? OR cellular()matrix OR culture? OR equivalent OR living()cell()composite? OR man()made OR replac? OR substitute? OR synthetic? OR tissue()engineer?)/ti,ab from 5</p> <p>18. s ((artificial? OR bio()artificial OR bioartificial OR bio()engineer? OR bioengineer? OR cellular()matrix OR culture? OR equivalent OR living()cell()composite? OR man()made OR replac? OR substitute? OR synthetic? OR tissue()engineer?)(3n)(skin OR dermi? OR derma? OR epiderm?))/ti,ab</p> <p>19. s (Apligraf OR Dermagraft OR Epicel OR Graftskin OR OrCel OR INTEGRA OR TransCyte)/ti,ab from 155, 5, 144, 4</p>
--	--	--

	<p>20. s TN=(Apligraf OR Dermagraft OR Epicel OR Graftskin OR OrCel OR INTEGRA OR TransCyte) from 73</p> <p>21. s s13:s20</p> <p>22. s Single-Blind Method/de OR Double-Blind Method/de OR Meta-Analysis/de OR Random Allocation/de from 155</p> <p>23. s dt=(Clinical Trial, Phase I OR Clinical Trial, Phase II OR Clinical Trial, Phase III OR Clinical Trial, Phase IV) from 155</p> <p>24. s dt=(Clinical Trial OR Controlled Clinical Trial OR Meta-Analysis OR Multicenter Study OR Randomized Controlled Trial) from 155</p> <p>25. s (Controlled Clinical Trials! OR Clinical Trials! OR Epidemiologic Research Design! OR Research Design!)/de from 155</p> <p>26. s (Comparative Study OR Placebos)/de from 155</p> <p>27. s Meta Analysis/de OR Randomized Controlled Trial/de OR Controlled Study!/de from 73</p> <p>28. s (Clinical Trial OR Multicenter Study)/de from 73</p> <p>29. s (Phase 1 Clinical Trial OR Phase 2 Clinical Trial OR Phase 3 Clinical Trial OR Phase 4 Clinical Trial)/de from 73</p> <p>30. s (Double Blind Procedure OR Major Clinical Study OR Placebo OR Crossover Procedure OR Drug Comparison!)/de from 73</p> <p>31. s (Single Blind Procedure OR Comparative Study! OR Evidence Based Medicine! OR Clinical Study!)/de from 73</p> <p>32. s (Clinical Trial OR Comparative Study! OR Meta-Analysis OR Multicenter Study OR Randomized Clinical Trial OR Placebo OR Randomized Controlled Trial OR Randomized Trial)/de from 5</p> <p>33. s (Clinical Trial OR Randomized Clinical Trial OR Randomized Design OR Double Blind Study OR Metaanalysis OR Multicenter Study OR Randomization OR Placebo)/de from 144</p> <p>34. s (random? OR RCT? ? OR single()(blind? OR dumm? OR mask?) OR double()(blind? OR dumm? OR mask?))/ti,ab</p> <p>35. s (triple()(blind? OR dumm? OR mask?) OR treble()(blind? OR dumm? OR mask?))/ti,ab</p> <p>36. s (placebo? OR meta()analy? OR metaanaly? OR quantitative?)(review? OR overview? OR synthesi?) OR integrative()research OR research()integration)/ti,ab</p> <p>37. s (systematic?)(review? OR overview?) OR methodologic?)(review? OR overview?))/ti,ab</p> <p>38. s (clinical()(trial? OR study OR studies) OR multigent?(2n)(trial? OR study OR studies) OR multi()cent?)(trial? OR study OR studies))/ti,ab</p> <p>39. s (control?)(study OR studies OR trial?) OR crossover()(design OR study OR studies OR trial?)/ti,ab</p> <p>40. s (comparative()(trial? OR study OR studies))/ti,ab</p> <p>41. s (head() »to »)(head OR off()label? OR</p>
--	--

		<p>follow(up)/ti,ab</p> <p>42. s dt=Review from 155</p> <p>43. s Review/de from 73</p> <p>44. s (Comparative Study OR Epidemiologic Studies! OR Evaluation Studies! OR Morbidity! OR Mortality! OR Prognosis!)/de from 155</p> <p>45. s (Cohort Analysis OR Comparative Study! OR Morbidity! OR Mortality! OR Prognosis OR Survival!)/de from 73</p> <p>46. s (Comparative Study OR Epidemiological Studies OR Morbidity OR Mortality OR Mortality Rate OR Prognosis)/de from 5</p> <p>47. s (natural()history OR inception()cohort OR predict? OR prognos? OR outcome)/ti,ab</p> <p>48. s (case()control()(stud? OR trial?))/ti,ab OR (retrospective()(stud? OR trial?))/ti,ab OR (cohort()(stud? OR trial?))/ti,ab</p> <p>49. s (prospective()(stud? OR trial?))/ti,ab OR (observational()(stud? OR trial?))/ti,ab OR (follow()up()(stud? OR trial?))/ti,ab</p> <p>50. s s22:s49</p> <p>51. s ((s5 AND s12) OR s21) AND s50</p>
PubMed	humains 1980+	<p>Les résultats seront importés dans la base de données temporaire Reference Manager; les doubles sont automatiquement décelés par le programme de détection des doubles de Reference Manager.</p> <p>1. Skin Transplantation[MeSH] OR Skin/transplantation[MeSH terms] OR Transplants[MeSH] OR Transplantation[MeSH:noexp] OR Transplantation, Homologous[MeSH] OR Transplantation, Heterologous[MeSH] OR transplant*[title/abstract] OR dermatoplasty[title/abstract] OR graft*[title/abstract] OR replac*[title/abstract] OR autograft*[title/abstract] OR allograft*[title/abstract]</p> <p>2. ((Artificial Organs[MeSH:noexp] OR Bioartificial Organs[MeSH] OR Prostheses and Implants[MeSH:noexp] OR Absorbable Implants[MeSH] OR Implants, Experimental[MeSH]) AND (Skin[MeSH] OR skin[title/abstract])) OR ((Tissue Engineering[MeSH] OR Tissue Culture[MeSH]) AND (Skin[MeSH] OR skin[title/abstract])) OR ((artificial*[title/abstract] OR bioartificial[title/abstract] OR bioartificial[title/abstract] OR bioengineer*[title/abstract] OR bioengineer*[title/abstract] OR culture*[title/abstract] OR equivalent[title/abstract] OR living cell composite*[title/abstract] OR man-made[title/abstract] OR substitut*[title/abstract] OR synthetic*[title/abstract] OR tissue-engineer*[title/abstract] OR cellular matrix[title/abstract]) AND (skin[title/abstract] OR</p>

		<p>dermi*[title/abstract] OR derma*[title/abstract] OR epiderm*[title/abstract] OR Skin[MeSH]))</p> <p>3. Skin, Artificial[MeSH] OR artificial skin[title/abstract] OR skin substitute*[title/abstract] OR skin replac*[title/abstract] OR skin equivalent[title/abstract] OR Apligraf[all fields] OR Dermagraft[all fields] OR Epicel[all fields] OR Graftskin[all fields] OR OrCel[all fields] OR INTEGRA[all fields] OR TransCyte[all fields] OR (Skin Transplantation[MeSH] OR Skin/transplantation[MeSH terms]) AND (artificial*[title/abstract] OR bio-artificial[title/abstract] OR bioartificial[title/abstract] OR bio-engineer*[title/abstract] OR bioengineer*[title/abstract] OR culture*[title/abstract] OR equivalent[title/abstract] OR living cell composite*[title/abstract] OR man-made[title/abstract] OR substitut*[title/abstract] OR synthetic*[title/abstract] OR tissue-engineer*[title/abstract] OR cellular matrix[title/abstract])</p> <p>4. in process[filter] OR publisher[filter] OR clinical trials[MeSH] OR epidemiologic research design[MeSH] OR multicenter study[ptyp] OR randomized controlled trial[ptyp] OR controlled clinical trial[ptyp] OR clinical trial[ptyp] OR Research Design[MeSH] OR random*[Title/Abstract] OR single blind*[Title/Abstract] OR single dumm*[Title/Abstract] OR single mask*[Title/Abstract] OR double blind*[Title/Abstract] OR double dumm*[Title/Abstract] OR double mask*[Title/Abstract] OR triple blind*[Title/Abstract] OR triple dumm*[Title/Abstract] OR triple mask*[Title/Abstract] OR treble blind*[Title/Abstract] OR treble dumm*[Title/Abstract] OR treble mask*[Title/Abstract] OR clinical trial[Title/Abstract] OR clinical trials[Title/Abstract] OR multicent* trial[Title/Abstract] OR multicent* trials[Title/Abstract] OR multicent* study[Title/Abstract] OR multicent* studies[Title/Abstract] OR controlled study[Title/Abstract] OR controlled studies[Title/Abstract] OR controlled trial[Title/Abstract] OR controlled trials[Title/Abstract] OR RCT*[Title/Abstract] OR comparative study[Title/Abstract] OR comparative studies[Title/Abstract] OR crossover design[Title/Abstract] OR crossover study[Title/Abstract] OR crossover studies[Title/Abstract] OR crossover</p>
--	--	--

		<p>trial*[Title/Abstract] OR head to head[Title/Abstract] OR off label*[Title/Abstract] OR follow up*[Title/Abstract] OR meta-analysis[ptyp] OR Meta-Analysis[MeSH] OR systematic[sb] OR meta analy*[Title/Abstract] OR metaanaly*[Title/Abstract] OR meta-analy*[Title/Abstract] OR quantitative* review*[Title/Abstract] OR quantitative* overview*[Title/Abstract] OR quantitative* synthesi*[Title/Abstract] OR quantitative* syntheses[Title/Abstract] OR integrative research[Title/Abstract] OR research integration[Title/Abstract] OR systematic review*[Title/Abstract] OR systematically review*[Title/Abstract] OR systematic overview*[Title/Abstract] OR systematically overview*[Title/Abstract] OR methodologic review*[Title/Abstract] OR methodologically review*[Title/Abstract] OR methodologic overview*[Title/Abstract] OR methodologically overview*[Title/Abstract] OR review[ptyp] OR Epidemiologic Studies[MeSH] OR Comparative Study[MeSH] OR Evaluation Studies[MeSH] OR Prognosis[MeSH] OR Morbidity[MeSH] OR Mortality[MeSH] OR Morbidity[MeSH Subheading] OR Mortality[MeSH Subheading] OR natural history[title/abstract] OR inception cohort[title/abstract] OR predict*[title/abstract] OR prognos*[title/abstract] OR outcome[title/abstract] OR case control study[Title/Abstract] OR case control studies[Title/Abstract] OR case control trial[Title/Abstract] OR case control trials[Title/Abstract] OR retrospective study[Title/Abstract] OR retrospective studies[Title/Abstract] OR retrospective trial[Title/Abstract] OR cohort study[Title/Abstract] OR cohort studies[Title/Abstract] OR cohort trial[Title/Abstract] OR cohort trials[Title/Abstract] OR prospective study[Title/Abstract] OR prospective studies[Title/Abstract] OR prospective trial[Title/Abstract] OR prospective trials[Title/Abstract] OR observational study[Title/Abstract] OR observational studies[Title/Abstract] OR observational trial*[Title/Abstract] OR follow up study[Title/Abstract] OR follow up studies[Title/Abstract] OR follow up trial*[Title/Abstract] OR followup study[Title/Abstract] OR followup studies[Title/Abstract] OR followup trial[Title/Abstract] OR followup trials[Title/Abstract]</p> <p>5. ((Set 1 AND Set 2) OR Set 3) AND Set 4</p>
--	--	--

<p>Service en ligne CINAHL<i>direct</i>[®]</p>	<p>humains 1980+</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Skin Transplantation/de OR Transplantation/de OR Organ Transplantation/de OR Grafts!/de 2. (transplant? OR dermatoplasty OR graft? OR replac? OR autograft? OR allograft?)/ti,ab 3. (Artificial Organs OR Prostheses and Implants OR Tissue Culture)/de AND (Skin!/de OR skin/ti,ab) 4. (artificial? OR bio()artificial OR bioartificial OR bio()engineer? OR bioengineer? OR cellular()matrix OR culture? OR equivalent OR living()cell()composite? OR man()made OR replac? OR substitute? OR synthetic? OR tissue(engineer?)/ti,ab AND Skin!/de 5. Skin, Artificial/de 6. (Skin Transplantation/de) AND (artificial? OR bio()artificial OR bioartificial OR bio()engineer? OR bioengineer? OR cellular()matrix OR culture? OR equivalent OR living()cell()composite? OR man()made OR replac? OR substitute? OR synthetic? OR tissue(engineer?)/ti,ab 7. ((artificial? OR bio()artificial OR bioartificial OR bio()engineer? OR bioengineer? OR cellular()matrix OR culture? OR equivalent OR living()cell()composite? OR man()made OR replac? OR substitute? OR synthetic? OR tissue(engineer?)(3n)(skin OR dermi? OR derma? OR epiderm?))/ti,ab 8. (Apligraf OR Dermagraft OR Epicel OR Graftskin OR OrCel OR INTEGRA OR TransCyte)/ti,ab 9. ((Set 1:Set 2) AND (Set 3:Set 4)) OR (Set 5:Set 8) 10. Experimental Studies! OR Meta Analysis OR Clinical Research! 11. Comparative Studies OR Crossover Design OR Professional Practice, Evidence-Based! OR Nonexperimental Studies! 12. DT=(Clinical trial OR Systematic Review) 13. (random? OR RCT? ? OR single()(blind? OR dumm? OR mask?) OR double()(blind? OR dumm? OR mask?))/ti,ab 14. (triple()(blind? OR dumm? OR mask?) OR treble()(blind? OR dumm? OR mask?))/ti,ab 15. (placebo? OR meta()analy? OR metaanaly? OR quantitative?)(review? OR overview? OR synthesi?) OR integrative()research OR research()integration)/ti,ab 16. (systematic?)(review? OR overview?) OR methodologic?)(review? OR overview?))/ti,ab 17. (clinical()(trial? OR study OR studies) OR multicent?(2n)(trial? OR study OR studies) OR multi()cent?)(trial? OR study OR studies))/ti,ab 18. (control?)(study OR studies OR trial?) OR crossover()(design OR study OR studies OR trial?) OR head()to()head)/ti,ab 19. (comparative()(trial? OR study OR studies))/ti,ab 20. (head() »to »)(head OR off()label? OR follow()up)/ti,ab 21. DT=Review
---	--------------------------	--

		<p>22. (Morbidity! OR Mortality! OR Prognosis OR Treatment Outcomes)de</p> <p>23. (natural()history OR inception()cohort OR predict? OR prognos? OR outcome)/ti,ab</p> <p>24. (case()control()(stud? OR trial?))/ti,ab OR (retrospective()(stud? OR trial?))/ti,ab OR (cohort()(stud? OR trial?))/ti,ab</p> <p>25. (prospective()(stud? OR trial?))/ti,ab OR (observational()(stud? OR trial?))/ti,ab OR (follow()up()(stud? OR trial?))/ti,ab</p> <p>26. Set 9 AND (Set 10:Set 25)</p>
La Cochrane Library par Internet		<p>Même stratégie que pour PubMed, c.-à-d. vedettes-matières médicales et mots de texte, utilisant la syntaxe et les caractéristiques du système propres à la Cochrane Library.</p> <p>Les résultats ont été importés dans la base de données temporaire Reference Manager; les doubles sont automatiquement décelés par le programme de détection des doubles de Reference Manager.</p>
Grille de vérification de l'ETS de l'OCCETS		Inclut les organismes d'ETS, les organismes analogues aux organismes d'ETS, les répertoires d'essais cliniques, les guides de pratique clinique, etc. Recherche de littérature grise afin de déterminer si d'autres projets sont prévus ou en cours, ou s'il y a des examens dans ce domaine qui ont été produits par des organismes.
Recherche sur Internet		Moteur de recherche Google™ et autres, au besoin.
Bases de données spécialisées		Au besoin.
Sites Web d'associations/de sociétés appropriées		Pour des résumés de conférence.

Annexe 2 : Formulaire d'évaluation de la qualité de l'étude

Référence :	
Examineur :	
N° de catégorie	Résultat
1 Randomisation : Est-ce qu'on a signalé qu'il s'agissait d'une étude randomisée (c.-à-d. utilisation de mots comme aléatoirement, hasard, randomisation)? Il faut accorder un point s'il est indiqué que l'étude est « randomisée ». Oui=1, non=0. Il faut accorder un point supplémentaire si l'étude décrit une méthode appropriée de randomisation (tableau de nombres aléatoires établis par ordinateur). Méthode appropriée=1, méthode inappropriée=0. Si le compte rendu indique que l'étude est randomisée mais qu'elle fait appel à une méthode de randomisation non appropriée (p. ex., date de naissance, numéros de l'hôpital), il faut soustraire un point. Méthode inappropriée= -1.	
2 Double insu : Est-ce qu'on a signalé qu'il s'agissait d'une étude à double insu? Il faut accorder un point s'il est indiqué qu'il s'agit d'une étude « à double insu ». Oui=1, non=0. Si l'étude décrit une méthode appropriée de double insu (placebo identique : couleur, forme, goût), il faut accorder un point supplémentaire. Oui=1, non=0. Si le compte rendu indique qu'il s'agit d'une étude à double insu faisant appel à une méthode non appropriée (p. ex., comparaison de comprimés et d'injections sans placebo), il faut soustraire un point. Méthode inappropriée= -1.	
3 Retraits et abandons : Est-ce que les retraits et abandons étaient décrits? Il faut accorder un point si l'étude signale le nombre de retraits ou d'abandons et leurs motifs. Il ne faut pas accorder de point s'il n'y a pas de description. Oui=1, non=0.	
Résultat total (pour les catégories 1 à 3)	
(0 à 2=faible; 3 à 4=intermédiaire, 5=élevé)	
	Niveau de satisfaction
4 Dissimulation de la répartition : Randomisation centrale; bouteilles ou contenants numérotés ou codés; médicaments préparés dans une pharmacie, numérotés en série; enveloppes opaques et scellées=satisfaisante Alternance; mention du numéro de dossier ou de la date de naissance=insatisfaisante La méthode de dissimulation n'est pas signalée ou ne correspond à aucune des catégories=indéfinissable	

Annexe 3 : Caractéristiques de base des patients pour les études cliniques

Étude	Caractéristiques des patients	Traitement	
		Dermagraft	Conventionnel
Marston ³⁸	Nombre de patients	130	115
	Sexe (hommes/femmes)	90/40	91/24
	Âge moyen (ans)	55,8	55,5
	Plage d'âge (ans)	27 à 83	31 à 79
	Diabète de type 1	32	27
	Diabète de type 2	98	88
	Ulcère sur l'avant-pied ou l'orteil	112	102
	Ulcère au talon	18	13
	Durée moyenne de l'ulcère (semaines)	41	67
	Zone moyenne de l'ulcère (cm ²)	2,31	2,53
	Plage de la zone de l'ulcère (cm ²)	0,75 à 16,7	0,5 à 18,0
Caravaggi ²⁹		Hyalograft 3D + Laserskin	Conventionnel
	Nombre de patients	43	36
	Zone de l'ulcère (cm ²)	5,3±6,76	6,2±7,58
	Profondeur de l'ulcère (mm)	6,1±5,68	8,0±5,46
	Durée de l'ulcère (mois)	4,0 (jusqu'à 10,0)	4,0 (jusqu'à 6,0)
	Ulcère à l'avant-pied (nombre)	31	24
	Ulcère à mi-pied	7	7
	Ulcère à l'arrière-pied	3	2
	Ulcère non précisé	2	3
Krishnamoorthy ³⁶		Dermagraft	Conventionnel
	Nombre de patients	40	13
	Sexe (hommes/femmes)	16/24	6/7
	Âge (ans) moyenne±DS	69,1±13,3	67,3±17,8
	Zone médiane de l'ulcère (cm ²)	7,0	9,2
	Zone de l'ulcère (cm ²) (min., max.)	(3,2, 25,2)	(3,7, 25,0)
	Durée médiane de l'ulcère (jours)	43,3	73,7
	Durée de l'ulcère (jours) (min., max.)	(9,0, 260,0)	(8,7, 260,0)
Tausche ⁴⁴		Epidex	Conventionnel
	Nombre de patients	43	34
	Sexe (hommes/femmes)	20/23	12/22
	Âge (ans) moyenne±DS	71,6±1,6	66,7±2,1
	Origine de l'ulcère : veineuse	35	31
	Origine de l'ulcère : artérioveineuse	8	3
	Durée moyenne de l'ulcère (mois)	74,2	68,1
	Plage de la durée de l'ulcère (mois)	3 à 588	4 à 372
	Zone de l'ulcère (cm ²) moyenne±DS	14,3±1,7	19,9±3,4
	Zone médiane de l'ulcère (cm ²)	13,8	12,8
		Plage de la zone de l'ulcère (cm ²)	0,77 à 49,6

Étude	Caractéristiques des patients	Traitement	
		Dermagraft	Conventionnel
Hanft ³⁵	Nombre de patients	24	22
	Patients avec ulcères pendant >6 sem.	14	14
	Sexe (hommes/femmes)	13/1	13/1
	Âge (ans) moyenne±DS	54,07±15,62	58,21±10,79
	Âge médian (ans)	52,50	56,00
	Plage d'âge (ans)	27 à 73	44 à 77
	Durée de l'ulcère (sem.) moyenne±DS	21,00±18,20	80,79±188,90
	Durée médiane de l'ulcère (semaines)	15,50	16,00
	Plage de la durée de l'ulcère	7 à 75	7 à 728
	Zone de l'ulcère (cm ²) moyenne±DS	1,56±0,83	1,54±0,81
	Zone médiane de l'ulcère (cm ²)	1,19	1,23
	Plage de la zone de l'ulcère (cm ²)	0,90 à 3,38	0,84 à 3,77
	Ulcère (nombre) à l'avant-pied ou à l'orteil	10	13
	Ulcère (nombre) au talon	4	1
Sams ⁴³		Apligraf	Conventionnel
	Nombre de patients	9	8
	Sexe (hommes/femmes)	7/2	6/2
	Âge (ans) moyenne±DS	51,9±12,81	55,5±6,19
	Âge médian (ans)	55,0	57,0
	Plage d'âge (ans)	25 à 67	46 à 63
	Durée de l'ulcère (mois) moyenne±DS	12,8±18,0	23,1±18,6
	Durée médiane de l'ulcère (mois)	5,0	20,50
	Plage de la durée de l'ulcère (mois)	1,0 à 48,0	3,0 à 60,0
	Zone de l'ulcère (cm ²) moyenne±DS	2,79±2,06	2,42±1,37
Zone médiane de l'ulcère (cm ²)	2,38	1,84	
Plage de la zone de l'ulcère (cm ²)	1,02 à 7,45	1,00 à 4,22	
Veves ⁴⁵		Apligraf	Conventionnel
	Nombre de patients	112	96
	Sexe (hommes/femmes)	88/24	74/22
	Âge (ans) moyenne±DS	58±10	56±10
	Durée de l'ulcère (mois) moyenne±DS	11,5±13,3	11,1±12,5
	Zone de l'ulcère (cm ²) moyenne±DS	2,97±3,10	2,83±2,45
Chang ³⁰		Apligraf	Conventionnel
	Nombre de patients	21	10
	Sexe (hommes/femmes)	16/5	8/2
	Âge (ans)	71	67
	Zone de l'ulcère (cm ²)	4,9	4,7
	Ulcère (nombre) à l'avant-pied	9	6
	Ulcère (nombre) au talon	2	0
Amputation transmétatarsienne	10	4	
Falanga ³³		Apligraf	Conventionnel
	Nombre de patients	74	48
	Sexe (hommes/femmes)	43/31	31/17
	Âge (ans) moyenne±DS	58,7±15,7	57,1±15,2
	Âge médian (ans)	60	55
	Plage d'âge (ans)	20 à 86	31 à 83
Zone de l'ulcère (cm ²)	1,82±3,39	1,62±1,95	

Étude	Caractéristiques des patients	Traitement	
		Apligraf	Conventionnel
Pham ⁴⁰	Nombre de patients	16	17
	Sexe (hommes/femmes)	13/3	14/3
	Âge médian (ans)	58	56
	Plage d'âge (ans)	53 à 60	52 à 61
	Zone médiane de l'ulcère (cm ²)	2,5	1,8
	Plage de la zone de l'ulcère (cm ²)	1,6 à 3,4	1,3 à 5,0
	Durée médiane de l'ulcère (mois)	2,5	2,0
	Plage de la durée de l'ulcère (mois)	2,0 à 5,3	1,5 à 6,0
Falanga ³²		Apligraf	Conventionnel
	Nombre de patients	146	129
	Sexe (hommes/femmes)	78/68	65/64
	Âge (ans) moyenne±DS	60,2±14,7	60,4±15,1
	Âge médian (ans)	62,5	63,0
	Plage d'âge (ans)	28,0 à 84,0	31,0 à 85,0
	Zone de l'ulcère (cm ²) moyenne±DS	1,33±2,69	1,05±1,61
	Durée de l'ulcère <6 mois (nombre)	43	41
	Durée de l'ulcère de 6 mois à 1 an (nombre)	25	33
	Durée de l'ulcère de 1 à 2 ans (nombre)	26	12
Durée de l'ulcère >2 ans (nombre)	52	43	
Lindgren ³⁷		Allogreffe à partir de kératinocytes	Conventionnel
	Nombre de patients	15	12
	Sexe (hommes/femmes)	3/12	6/6
	Âge médian (ans)	76	76
	Plage d'âge (ans)	62 à 89	56 à 83
	Zone médiane de l'ulcère (cm ²)	7,9	4,4
	Plage de la zone de l'ulcère (cm ²)	2,3 à 40,2	2 à 24,8
Durée de l'ulcère (nombre/ans)	7/<2, 8/>2	5/<2, 7/>2	
Pollack ⁴¹		Dermagraft	Conventionnel
	Nombre de patients	109	126
	Sexe (hommes/femmes)	80/29	91/35
	Âge (ans)	55,3	55,5
	Durée de l'ulcère (semaines)	44,4	46,5
Naughton ³⁹		Dermagraft	Conventionnel
	Nombre de patients	139	142
Gentzkow ³⁴		Dermagraft	Conventionnel
	Nombre de patients	37	13
	Sexe (hommes/femmes)	26/11	9/4
	Âge (ans)	63,9	53,8
	Durée de l'ulcère (semaines)	44,8	87,0

Étude	Caractéristiques des patients	Traitement	
		Apligraf	Conventionnel
Sabolinski ⁴²	Nombre de patients	127	106
	Sexe (hommes/femmes)	68/59	52/54
	Âge médian (ans)	62,0	62,0
	Zone médiane de l'ulcère (cm ²)	5,15	3,39
Duhra ³¹		Allogreffe à partir de kératinocytes	Conventionnel
	Nombre de patients	11	11
	Sexe (hommes/femmes)	5/6	4/7
	Âge (ans) moyenne±ET	70,6±4,3	63,7±5,3
	Plage d'âge (ans)	31 à 84	26 à 80
	Zone de l'ulcère (cm ²) moyenne±ET	9,1±1,6	10,7±1,7
	Plage de la zone de l'ulcère (cm ²)	1,7 à 24,0	2,5 à 24,3
	Durée de l'ulcère (ans) moyenne±ET	4,8±1,6	4,5±1,2
Plage de la durée de l'ulcère (ans)	0,5 à 20	0,5 à 20	

Annexe 4 : Critères d'inclusion et d'exclusion des études cliniques

Étude	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Marston ³⁸	<p>≥18 ans, diabète de type I ou II, ulcère présent pendant >2 semaines, ulcère de pied sur la surface plantaire de l'avant-pied ou au talon et ≥1,0 cm² au jour 0; l'ulcère touche le derme et s'étend jusque dans les tissus sous-cutanés, mais sans exposition du muscle, du tendon, de l'os ou de la capsule articulaire; la plaie ne présente pas de débris nécrotiques et semble être caractérisée par des tissus vascularisés sains; circulation adéquate jusqu'au pied comme l'indique le pouls palpable</p>	<p>Gangrène sur l'une ou l'autre des parties du pied touché; ulcère sur déformité de Charcot; zone de surface totale de l'ulcère >20 cm²; la taille de l'ulcère a diminué ou augmenté de ≥50 % pendant la période de dépistage; malnutrition grave, comme le démontre l'albumine <2,0; taux du glucose aléatoire >450 mg/dL; cétones dans l'urine; ulcère non étudié sur le pied d'étude à 7,0 cm de l'ulcère d'étude; les patients reçoivent des corticostéroïdes par voie orale ou topique, des agents immunosuppresseurs ou cytotoxiques, du coumadin ou de l'héparine; antécédents de troubles de saignement; SIDA ou VIH positif; cellulite, ostéomyélite ou autre preuve d'infection</p>
Caravaggi ²⁹	<p>Diabète de type 1 ou 2; ulcère ≥2 cm² sur la surface plantaire ou la face dorsale du pied sans signe de guérison pendant un mois; degré 1 à 2 selon la classification de Wagner; pression d'oxygène transcutané ≥30 mm Hg; indice de tension brachiale de la cheville ≥0,5</p>	<p>Ulcères avec infection clinique; os exposé, diagnostic d'ostéomyélite par radiographie; incapacité de tolérer les appareils plâtrés pour mise en décharge du poids; avec maladies comportant de mauvais pronostics.</p>
Krishnamoorthy ³⁶	<p>Ulcère de jambe veineux profond sans exposition du muscle, du tendon ou de l'os; reflux veineux dans les veines des systèmes superficiels ou en profondeur démontré par un examen vasculaire approprié ou des antécédents reconnus de thrombose veineuse profonde ou l'apparence de la jambe est typique d'un membre touché par le syndrome post-phlébitique (c.-à-d. endroit de l'ulcère, hémোসidérose, œdème interstitiel, dermite de stase); durée de l'ulcère</p>	<p>Autres causes d'ulcération (p. ex., vascularite rhumatoïde, ulcère de pied diabétique); œdème de la jambe grave non contrôlé par des pansements compressifs; infections des tissus mous qui interfèrent avec la guérison de plaies; mobilité restreinte; affection sous-jacente (p. ex., maladie vasculaire périphérique importante, néphropathie)</p>

Étude	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
	<p>>2 mois mais <60 mois avant la visite de dépistage; ulcère de 3 cm² à 25 cm²; indice de tension brachiale de la cheville ≥0,7; ulcère guéri à <50 % à partir de la visite de dépistage jusqu'au jour de la première application</p>	
Tausche ⁴⁴	<p>Patients âgés de >40 ans atteints d'ulcères veineux ou d'ulcères artérioveineux mixtes entre la cheville et le genou; les ulcères ont duré >3 mois et étaient <100 cm²</p>	<p>Vasculopathie traitable par chirurgie, critères d'ischémie chronique (pression sur la cheville et le gros orteil ≤50 mm Hg et ≤30 mm Hg respectivement); angiopathie inflammatoire et neuropathie grave dans la jambe d'étude; exposition du fascia, du tendon ou de l'os dans l'ulcère de référence; immunodéficience, paramètres hématologiques anormaux ou maladie systémique grave; réduction de ≥30 % de l'étendue de la surface de l'ulcère entre la troisième et la sixième semaine</p>
Hanft ³⁵	<p>Patients âgés de ≥8 ans atteints du diabète sucré de type 1 ou de type 2; ulcère présent pendant >2 semaines; ulcère de pied sur la surface plantaire de l'avant-pied ou au talon; zone de l'ulcère ≥1,0 cm²; les ulcères touchent le derme et s'étendent jusque dans les tissus sous-cutanés, mais sans exposition du muscle, du tendon, de l'os ou de la capsule articulaire; la plaie est sans débris nécrotiques et ne présente pas de signes d'infection clinique; circulation adéquate jusqu'au pied; capacité d'utiliser les moyens acceptés de contrôle des naissances et résultats négatifs au diagnostic sérique de la grossesse chez les patientes capables de porter des enfants; volonté de participer à l'étude clinique et capacité de se conformer au régime de suivi</p>	<p>Gangrène sur le pied touché; ulcère sur déformité de Charcot du mi-pied ou sur les os du tarse; ulcère en raison d'étiologie non diabétique; ulcères ayant pour cause que les tunnels ou les voies des sinus ne peuvent être complètement débridés; zone de l'ulcère ≥20 cm²; la zone de l'ulcère a diminué ou augmenté de ≥50 % pendant la période de dépistage; troubles médicaux supplémentaires, y compris les maladies rénales, hépatiques, hématologiques, neurologiques ou immunitaires; maladie maligne autre que le carcinome basocellulaire du visage; sérumalbumine <2,0 mg/dL; abus d'alcool ou de drogues; glucose aléatoire >450 mg/dL; cétones dans l'urine; ulcère non étudié sur</p>

Étude	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
		<p>le pied d'étude à 7,0 cm de l'ulcère d'étude; patients recevant des corticostéroïdes, des agents immunosuppresseurs ou cytotoxiques, du Coumadin, de l'héparine; antécédents de troubles de saignement; SIDA ou VIH positif; le patient a participé à une autre étude dans les 30 jours précédents; interventions osseuses volontaires visant à étudier le pied dans les 30 jours précédant la visite de dépistage; patients ayant précédemment reçu un traitement au Dermagraft; ulcère accompagné de cellulite, d'ostéomyélite ou d'autres preuves cliniques d'infection</p>
Sams ⁴³	<p>Patients âgés de 18 à 80 ans atteints d'ulcères de pied; diabète de type 1 ou 2; ulcère de pied profond entre 1 cm² et 16 cm² après le débridement sur la surface plantaire, médiane ou latérale du pied (prolongement du talon) s'étendant jusqu'au derme, mais sans exposition du tendon, du muscle, de la capsule ou de l'os; durée de l'ulcère >2 semaines; neuropathie plantaire déterminée par l'absence de sensation dans le test au monofilament standard; hémoglobine A_{1C} entre 6 % et 12 %; pouls de l'artère dorsale du pied et de l'artère tibiale postérieure déterminé par palpation digitale et exploration ultrasonographique au Doppler; indice brachial de la hanche ≥0,65</p>	<p>Infection, tunnels ou voies des sinus; pied de Charcot actif sur l'extrémité étudiée; grossesse ou lactation; ischémie considérable des membres inférieurs (indice tibio-brachial <0,65); dialyse rénale; hépatite active ou chronique; abus d'alcool ou de substances; participation à des essais cliniques portant sur des médicaments dans les trois mois ou sur des dispositifs dans les 30 jours; exposition aux stéroïdes, aux agents immunosuppresseurs, à la thérapie par rayonnement ou à la chimiothérapie dans le mois précédent; maladie chronique avec sérumalbumine <2 mg/dL; valeurs de la phosphatase alcaline ou de la lactico-déshydrogénase >2 fois la limite supérieure de la normale; maladie rénale, hépatique, hématologique, neurologique ou immunitaire</p>

Étude	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Veves ⁴⁵	Patients de 18 à 80 ans; diabète de type 1 ou 2, HbA _{1c} entre 6 % et 12 %; ulcères neuropathiques profonds (à l'exclusion du dos du pied et du calcanéum); durée de l'ulcère ≥2 semaines, taille de l'ulcère suivant le débridement entre 1 cm ² et 16 cm ² ; palpation de pouls dans l'artère dorsale du pied et l'artère tibiale postérieure	Infection clinique à l'endroit de l'ulcère; ischémie des membres inférieurs considérable sur le plan clinique (indice t:b <0,65), maladie de Charcot active; ulcère de pathophysiologie non diabétique (p. ex., rhumatoïde, lié au rayonnement ou lié à la vascularite); troubles médicaux considérables qui empêchent la guérison des plaies (p. ex., maladie du foie, anémie aplastique, sclérodermie, malignité, traitement avec des agents immunosuppresseurs ou des stéroïdes)
Chang ³⁰	Ulcère de pied ne guérissant pas ou amputation partielle du pied requise; indice tibio-brachial <0,5 avant la revascularisation; pontage ou angioplastie dans les 60 jours suivant l'inclusion; plaies propres, non infectées en phase de granulation débridées (sans débris nécrotique et tendons exposés à la base)	Indice t:b <0,7 après la revascularisation; utilisation récente de stéroïdes; chimiothérapie; traitement antérieur par rayonnement; plaies <2,0 cm ² ou avec corticale exposée
Falanga ³³	Groupe de patients atteints d'ulcères veineux difficiles à guérir (durée de l'ulcère >1 an); mêmes critères que dans l'étude de Falanga ³²	Mêmes critères que dans l'étude de Falanga ³²
Pham ⁴⁰	Patients âgés de 18 à 80 ans; période de dépistage de sept jours, diabète de type 1 ou 2 en plus d'ulcères profonds sur la surface plantaire, médiale ou latérale du pied; zone de l'ulcère entre 1 cm ² et 16 cm ² ; palpation du pouls dans l'artère dorsale du pied et l'artère tibiale postérieure; HbA _{1c} entre 6 % et 12 %	La taille de l'ulcère a diminué de 30 % pendant la période de dépistage; maladie de Charcot active; infection clinique à l'endroit de l'ulcère étudié; indice t:b <0,65; ulcère de pathophysiologie non diabétique; troubles médicaux qui empêchent la guérison des plaies
Falanga ³²	Signes et symptômes d'ulcération veineuse, notamment, l'hyperpigmentation de la peau environnante, les varicosités et la lipodermatosclérose; absence d'insuffisance artérielle (indice t:b	Signes cliniques de cellulite, de vascularite ou de maladies vasculaires du collagène; grossesse ou lactation; diabète sucré non contrôlé; troubles médicaux considérables qui empêchent la

Étude	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
	>0,65); preuves d'insuffisance veineuse par pléthysmographie – air ou photo; absence de cellulite et exsudation indiquant une contamination bactérienne importante; aucun confinement de l'escarre ou des tissus nécrotiques évidents	guérison des plaies (p. ex., maladie rénale, hépatique, hémopathologique, neurologique ou immunitaire); patients recevant des corticostéroïdes, des agents immunosuppresseurs, suivant une thérapie par rayonnement ou une chimiothérapie ≤1 mois avant l'étude
Lindgren ³⁷	Malades externes atteints d'ulcères veineux situés au tiers distal du côté médial de la jambe	Non signalés
Pollack ⁴¹	Ulcères diabétiques profonds >1 cm ² sur la surface plantaire ou le talon; ulcères guéris <50 % et demeurant >1 cm ² pendant le dépistage de deux semaines; lit de plaies sans débris nécrotiques et sans infection à la randomisation; diabète de type 1 ou 2 avec contrôle glycémique adéquat; circulation adéquate dans le pied; indice brachial de la cheville ≥0,7	Non signalés
Naughton ³⁹	Ulcères difficiles à guérir; diabète avec ulcères de pied neuropathiques profonds sur la surface plantaire de l'avant-pied ou le talon; surface de l'ulcère ≥1 cm ²	Guérison initiale rapide en réponse au traitement standard pendant la période de dépistage
Gentzkow ³⁴	Aucun détail	Aucun détail
Sabolinski ⁴²	Ulcères secondaires à l'insuffisance veineuse chronique (durée de gonflement veineux <20 secondes, critères cliniques caractéristiques de la maladie veineuse); >1 mois d'antécédents d'ulcères non guéris; consentement éclairé approuvé par un conseil d'examen indépendant; disponibilité prévue suivi d'un an; 18 à 85 ans	Surface de l'ulcère <1,6 cm ² ou >200 cm ² ; maladie artérielle (indice t:b <0,65); vascularite, polyarthrite rhumatoïde, autres maladies vasculaires du collagène; troubles médicaux empêchant la guérison des plaies; grossesse ou lactation; cellulite; ostéomyélite; lit de plaies nécrotiques ou avasculaires; ulcère avec os, tendon ou fascia exposé; diabète non contrôlé; exposition aux corticostéroïdes, agents immunosuppresseurs, à la thérapie par rayonnement ou chimiothérapie; participation à d'autres études dans les 3 mois de l'essai clinique

Étude	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Duhra ³¹	Ulcères veineux; surface de l'ulcère <30 cm ² , durée de l'ulcère ≥6 mois	Maladie artérielle (indice de pression sur la cheville mesurée au Doppler <1,0); diabète, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie ou lupus érythémateux systémique pour des raisons cliniques, biochimiques ou sérologiques

Annexe 5 : Résultats des études cliniques

Groupes de traitement	Points de repère	Nombre de patients chez qui on a constaté une GCP	Infection (%)	Ostéomyélite (%)	Cellulite (%)	Ré-ulcération (%)
Résultats de Marston³⁸						
Grefe	12 semaines	39/130 (30 %)	10,4	8,6	7,4	
Témoin	12 semaines	21/115 (18 %)	17,9	8,6	9,3	
Résultats de Caravaggi²⁹						
Grefe	12 semaines	28/43 (65 %)				
Témoin	12 semaines	18/36 (50 %)				
Résultats de Krishnamoorthy³⁶						
Grefe	12 semaines	11/40 (28 %)				
Témoin	12 semaines	2/13 (15 %)				
Résultats de Tausche⁴⁴						
Grefe	12 semaines	14/43 (33 %)	16,3			
Témoin	12 semaines	14/34 (41 %)	11,8			
Résultats de Hanft³⁵						
Grefe	12 semaines	15/24 (63 %)	4,2	4,2	4,2	
Témoin	12 semaines	6/22 (27 %)	9	18	22	
Résultats de Sams⁴³						
Grefe	12 semaines	5/9 (56 %)				
Témoin	12 semaines	3/8 (38 %)				
Résultats de Veves⁴⁵						
Grefe	12 semaines	63/112 (56 %)	11	3	9	
Témoin	12 semaines	36/96 (38 %)	14	10	8	
Résultats de Chang³⁰						
Grefe	12 semaines	18/21 (86 %)				
Témoin	12 semaines	4/10 (40 %)				
Résultats de Falanga³³						
Grefe	12 semaines	29/72 (40 %)				
Témoin	12 semaines	6/48 (13 %)				
Résultats de Pham⁴⁰						
Grefe	12 semaines	12/16 (75 %)				
Témoin	12 semaines	7/17 (41 %)				
Résultats de Falanga³²						
Grefe	24 semaines	92/146 (63 %)			8	12
Témoin	24 semaines	63/129 (49 %)			8	16
Résultats de Lindgren³⁷						
Grefe	8 semaines	2/15 (13 %)				
Témoin	8 semaines	2/12 (17 %)				

Groupes de traitement	Points de repère	Nombre de patients chez qui on a constaté une GCP	Infection (%)	Ostéomyélite (%)	Cellulite (%)	Ré-ulcération (%)
Résultats de Pollak⁴¹						
Greffe	12 semaines	40/109 (38,5 %)	20,9			
Témoin	12 semaines	40/126 (31,7 %)	23,9			
Résultats de Naughton³⁹						
Greffe	12 semaines	54/139 (39 %)				
Témoin	12 semaines	45/142 (32 %)				
Résultats de Gentzkow³⁴						
Greffe	12 semaines	11/37 (30 %)	24			
Témoin	12 semaines	1/13 (8 %)	23			
Résultats de Sabolinski⁴²						
Greffe	24 semaines	78/127 (61 %)				
Témoin	24 semaines	47/106 (44 %)				
Résultats de Duhra³¹						
Greffe	6 semaines	0/11				
Témoin	6 semaines	1/11				

Annexe 6 : Études de rentabilité de l'utilisation de la peau artificielle dans le traitement des ulcères de jambe veineux ne guérissant pas

	Schonfeld et ses collaborateurs ¹	Sibbald et ses collaborateurs ²
Produit étudié	Équivalent de peau humaine (Apligraf [®]) avec des pansements de faible compression appliqués au départ, jusqu'à huit greffes par semaine	Apligraf [®] avec un système de bandages à quatre couches appliqués une fois (hypothèse)
Intervention comparative	Botte d'Unna (botte de soutien à faible pression)	Système de bandages à quatre couches administrés seuls (traitement à forte compression et traitement interactif des plaies avec bandages humides)
Indication (population spécifiée à partir de laquelle les résultats peuvent être généralisés)	Patients atteints d'ulcères de jambe veineux difficiles à guérir [ulcères de peau (stade 2 ou 3) d'une durée de >1 mois réagissant de façon inadéquate au traitement conventionnel de l'ulcère]	Patients atteints d'ulcères de jambe veineux
Population étudiée	L'essai clinique comptait 240 patients âgés en moyenne de 60 ans et atteints d'ulcères de peau profonds (stade 2 ou 3) ayant duré >1 mois et réagissant de façon inadéquate au traitement conventionnel; surface de l'ulcère égale à 1,2±2,5 cm ² (relativement petit)	Le patient typique est d'un âge avancé et présente une enflure de la jambe à la fin de la journée; ulcères de jambe veineux non guéri de 3 cm à 4 cm; base de granulation saine; aucune maladie artérielle significative
Pays, perspective, année, devise	É.-U., régime de soins médicaux commercial, 1996, dollar	Canada, coût (médical direct) des soins de santé, 1996-1997, dollar
Plan d'étude	Cycle du modèle de Markov mensuellement	Modèle de décision informatique
Horizon analytique	1 an	3 mois, 6 mois
Sources de données sur les effets	L'ECR (Falanga et ses collaborateurs ³²) à 12 mois a révélé une amélioration des chances de guérison, une plus grande rapidité de guérison chez tous les patients et un plus grand effet sur les ulcères difficiles à guérir (durée >6 mois); aucune différence significative au niveau de la récurrence, du rejet, de l'abandon, des événements indésirables; probabilités du modèle :	Consensus de groupe Delphi après l'examen des preuves disponibles (5 dermatologues, 2 omnipraticiens) Probabilités à 3 mois Apligraf avec bandages à quatre couches contre bandages à quatre couches administrés seuls Taux de guérison 67,5 % contre 60 % Période de guérison 3,7 semaines contre 8 semaines

	Schonfeld et ses collaborateurs¹	Sibbald et ses collaborateurs²
	Probabilité de guérison d'ulcères à différentes périodes de suivi : Équivalent de peau humaine (Graftskin) Botte d'Unna 1 ^{er} mois 0,0972 0,0625 2 ^e mois 0,3194 0,1042 3 ^e mois 0,4028 0,1250 12 ^e mois 0,5694 0,3125 Évén. indés. (1 ^{er} mois seul.) 0,087 0,062 Interruption (1 ^{er} mois seul.) 0,006 0,030 Récurrence (mensuelle) 0,030 0,037	% récurrence (si guéri) 4 % (les deux traitements) Période moy. avant la récur. 30 jours (les deux traitements) Semaines avant la guérison s'il y a eu récurrence 1,25 semaine contre 4 semaines Infection taux plus élevé d'infection modérée, grave Scénarios du modèle à six mois <ul style="list-style-type: none"> • Le maintien de l'Apligraf a amélioré l'efficacité • L'Apligraf est aussi efficace que les bandages à quatre couches administrés seuls • Les deux groupes : même efficacité réduite
Sources de données sur les coûts	Enquête menée auprès de dermatologues, de chirurgiens vasculaires et de podiatres en vue d'estimer l'utilisation des ressources (moyenne utilisée) : visites de médecins, visites pour soins à domicile, utilisation de l'équivalent de peau humaine et de la botte d'Unna, pansements de compression supplémentaires, essais en laboratoire, interventions, traitement des événements indésirables, hospitalisations; prix unitaires 1996 : Physician Fee and Coding Guide, Livre rouge, Nationwide Inpatient Sample, Medicare National Limits for Clinical Laboratories; équivalent de peau humaine : hypothèse de 3,34 applications (moyenne d'approximation); en cas de récurrence, on suppose également 3,34 applications	Les méthodes de groupe Delphi ont chacune estimé leur propre usage des ressources (moyenne utilisée); usage des ressources : services de professionnels de la santé, soins à domicile, essais en laboratoire, admissions à l'hôpital, visites en salle d'urgence, fournitures pour le traitement des plaies (pansements), dépenses des patients, absence du travail; Apligraf : on suppose une application seulement; on a incorporé l'absence du travail dans l'hypothèse de base
Résultats du rapport coûts-efficacité incrémental de référence	Équivalent de peau humaine (Apligraf) (un an) résulte en 2,85 mois de plus sans ulcère, engendrant des économies de 7 452 \$	Analyse sur trois mois <ul style="list-style-type: none"> • 22 jours supplémentaires sans ulcère • 14 \$ par jour d'ulcères évité (les deux perspectives) Analyse sur six mois : 60 (scénario 1) à 67 (scénario 3) jours supplémentaires sans ulcère; les coûts incrémentaux varient entre 1,05 \$ et 4,26 \$ par jour d'ulcères évité (les deux perspectives)

	Schonfeld et ses collaborateurs¹	Sibbald et ses collaborateurs²
Analyses de sensibilité	<p>Les résultats se sont maintenus (c.-à-d. l'équivalent de peau humaine demeure rentable)</p> <ul style="list-style-type: none"> • taux de guérison équivalents pour l'équivalent de peau humaine, la botte d'Unna • taux de récurrence, événement indésirable, interruption tous équivalents ou plus élevés dans le groupe de l'équivalent de peau humaine • le coût de l'équivalent de peau humaine a doublé • utilisation des ressources estimée à partir de sous-ensembles de médecins, sauf pour deux scénarios • lorsque les coûts des hôpitaux ont doublé, le rapport coûts-efficacité incrémental était de 1 100 \$ par mois de guérison supplémentaire • lorsque l'utilisation des ressources était présumée être inférieure pour l'hospitalisation, le rapport coûts-efficacité incrémental était de 800 \$ par mois de guérison supplémentaire 	<p>Taux de guérison équivalents ou plus grande différence; s'il n'y a pas eu d'augmentation de l'infection avec l'Apligraf, il y a eu une petite amélioration du coût incrémental pour jour d'ulcères évité; le prix de l'Apligraf a changé pour un prix qui était 15 % plus élevé que le prix établi et un qui était 15 % moins élevé; le coût par jour d'ulcères évité varie entre 7 \$ et 20 \$; si les périodes de temps perdu n'ayant pu être consacré aux activités quotidiennes sont incluses dans le coût, on constate des épargnes globales; pour l'analyse sur six mois, aucune étendue de la surface n'est fournie</p>
Facteurs de coûts	<p>Équivalent de peau humaine 3,4 applications (lorsque le coût augmentait de 50 % dans l'analyse de sensibilité, on constatait encore des épargnes); pour ce qui est du coût de l'hospitalisation, l'équivalent de peau humaine n'entraîne plus d'épargnes lorsque le coût est doublé, mais il est encore rentable</p>	<p>Taux de guérison équivalents ou mesure de bienfaits de l'Apligraf; utilisation d'une feuille seulement; le traitement des plaies deviendrait plus rentable sur un an complet</p>
Conclusions	<p>Épargnes après un traitement avec l'équivalent de peau humaine pour les patients atteints d'ulcères difficiles à guérir pendant un an; résultats qui se maintiennent dans plusieurs hypothèses concernant l'efficacité, la sécurité et les coûts</p>	<p>Les résultats révèlent des coûts incrémentaux par jour d'ulcères évité à trois mois; coût par jour d'ulcères réduit à six mois</p>

Annexe 7 : Études de rentabilité de l'utilisation de la peau artificielle dans le traitement des ulcères de pied diabétique ne guérissant pas

	<i>Allenet et ses collaborateurs</i> ⁴	<i>Redekop et ses collaborateurs</i> ³
Produit étudié	Dermagraft appliqué au départ, jusqu'à huit greffes par semaine	Équivalent de peau humaine (Apligraf [®]) appliqué au départ, jusqu'à cinq greffes par semaine
Intervention comparative	Traitement conventionnel : débridement chirurgical, contrôle de l'infection, pansements humides, mise en décharge du poids	Bon traitement des plaies : débridement, pansements humides, changement hebdomadaire des pansements, mise en décharge du poids
Indication (population spécifiée à partir de laquelle les résultats seront généralisés)	Ulcères dermiques profonds de longue date chez des patients français atteints du diabète	Ulcères de pied diabétique
Population étudiée	Patients diabétiques atteints d'ulcères de pied; taille de l'ulcère : 1 cm ² à 25 cm ² , ulcères « de longue date »; sans nécrose, infection ou ischémie des membres inférieurs	Patients diabétiques atteints d'ulcères de pied; taille de l'ulcère non mentionnée, >2 semaines non guéris; sans nécrose, infection ou ischémie des membres inférieurs
Pays, perspective, année, devise	France, sociétale (coûts directs seulement), (année non mentionnée), franc	Pays-Bas, sociétale (coûts directs seulement), 1999, euro
Plan d'étude	Cycle d'une semaine du modèle de Markov	Cycle de quatre semaines du modèle de Markov
Horizon analytique	1 an	1 an
Sources de données sur les effets	<p>ECR (Naughton <i>et ses collaborateurs</i>³⁹) sur dix semaines, suivi de l'essai clinique jusqu'à 32 semaines, probabilités d'origine non disponibles</p> <p>Probabilités du modèle Chance hebdomadaire de guérir; derme : 6,7 % entre la 1^{re} et la 10^e semaine, 2,1 % de la 11^e à la 52^e semaine (par régression); témoin : 2,8 % de la 1^{re} à la 52^e semaine, augmentation >100 % en 10 semaines, légère augmentation à 32 semaines, récurrence : 42 % contre 46 %, guérison : 78 % contre 45 %, deux semaines plus rapide; la source était probablement l'essai clinique; l'infection est une probabilité hebdomadaire si l'ulcère n'est pas guéri, 1,5 % cellulite, 0,2 % ostéomyélite et amputation : probabilité hebdomadaire si la cellulite est de 0,2 %</p>	<p>ECR (Veves <i>et ses collaborateurs</i>⁴⁵), essai clinique sur 12 semaines; taux de guérison 56 % contre 38 % (augm. de 47 %, p<0,01) durée de la guérison 65 jours contre 90 jours p<0,01 ostéomyélite 2,7 % contre 10,4 % p=0,04 amputation 6,3 % contre 15,6 % p=0,03 récurrence 5,9 % contre 12,9 % (pas significative)</p> <p>Probabilités/résultats du modèle 7,8 mois contre 6,3 mois sans ulcère (différence de 1,3 mois, augmentation de 24 %); 0,19 mois contre 0,58 mois sans ulcère infecté (différence de 0,39 mois); amputation : 6,3 % contre 17 %, différence de 12,7 %; récurrence non incluse</p>

	Allenet et ses collaborateurs⁴	Redekop et ses collaborateurs³
Sources de données sur les coûts	Groupe spécialisé de diabétologues français provenant de centres d'excellence; sources des coûts nationaux standard pour les prix unitaires; traitement de l'ulcère/semaine 1 509 FRF semaine 1, 85 FRF par semaine cellulite 1 642 FRF/semaine (approximativement 1 000 €/4 semaines); infection profonde 40 000 FRF/semaine (approximativement 8 500 €/4 semaines); amputation 264 706 FRF une fois (approximativement 40 300 €); hypothèse du dermagraft, sept morceaux, analyse de sensibilité, huit morceaux	Patients hollandais atteints d'ulcères de pied, traitement quotidien à domicile du pied pour 20 % des patients; coût de l'amputation tirée de deux études : une donnait la fréquence des amputations majeures ou mineures, l'autre la durée de l'hospitalisation pour chacune; 690 € pour le traitement de l'ulcère/4 semaines ou 172 €/semaine; ulcère infecté 1 834 €/4 semaines; gangrène 2 388 €/4 semaines; amputation mineure (orteil) 7 569 €, majeure (pied) 15 782 € (une fois); dans l'hypothèse de l'Apligraf, on a utilisé deux morceaux (données d'observation); analyse de sensibilité, quatre morceaux, utilisation moyenne d'essai de l'Apligraf
Résultats du rapport coûts-efficacité incrémental de référence	21 autres ulcères guéris (par 100 patients); 8,33 semaines supplémentaires par patient sans ulcère; Coût incrémental de 6 967 FRF (1999, 1 062 €); 38 784 FRF par ulcère guéri supplémentaire (1999, 5 911 €).	1,3 mois de plus sans ulcère; épargnes de 654 € en moyenne (4 656 € contre 5 310 €); Apligraf dominant
Analyses de sensibilité	Aucun coût hebdomadaire pour les ulcères guéris; 44 318 FRF/ulcère guéri, augmentation à huit morceaux de Dermagraft (maximum) : 53 154 FRF/ulcère guéri; les taux de l'hypothèse d'infection sont les mêmes, même si l'ulcère n'est pas guéri; amputation (variation de la durée de la réadaptation pour une amputation majeure ou mineure); n'a pas changé l'ampleur globale; aucune analyse de sensibilité du taux global d'amputations	Quatre coûts hebdomadaires pour l'augmentation et la diminution de l'ulcère non infecté toujours dominants; augmentation à quatre morceaux d'Apligraf à un coût de 980 €, résultat : 642 €/mois sans ulcère obtenu; lorsque les taux d'infection en surface ne changent pas même si l'ulcère n'est pas guéri, une différence de 803 € à 1 044 € occasionne un montant de 856 € à 1 966 € par mois sans ulcère obtenu; un coût d'amputation inférieur donne comme résultat : 301 €/mois sans ulcère
Conclusions	Le Dermagraft est rentable, les rapports coûts-efficacité incrémentaux demeurant <57 687 FRF par ulcère guéri supplémentaire (pas certains de la raison de ce niveau)	L'Apligraf est avantageux sur le plan clinique et occasionne des épargnes au cours de la première année

Annexe 8 : Études non comparatives de l'utilisation de la peau artificielle pour les ulcères de jambe veineux

	Fivenson et ses collaborateurs¹⁶	Kirsner et ses collaborateurs¹⁵
Intervention	Apligraf [®] en plus de l'utilisation de la thérapie conventionnelle de compression appliqués en clinique (pratique habituelle, aucun contexte d'essai clinique)	Expérience clinique préliminaire de l'équivalent de peau humaine (Apligraf [®]) et coût de la thérapie (examen des dossiers); la combinaison la plus courante de pansements et de l'équivalent de peau humaine était l'utilisation de pansements non adhérents suivie de pansements de pression et de bandages compressifs à plusieurs couches appliqués des orteils aux genoux; l'équivalent de peau humaine était de nouveau appliqué à la discrétion du médecin si la taille de la plaie n'avait pas diminué de >20 % pendant le suivi
Intervention(s) comparative(s)	Aucune	Aucune
Indication, population, diagnostic	Treize patients se sont présentés à l'hôpital Henry Ford de Detroit au Michigan de janvier 1998 à décembre 1999 en raison d'ulcères de jambe veineux ne guérissant pas qui ont par la suite été traités avec l'Apligraf; 54 % des patients étaient des hommes, la moyenne d'âge étant de 67 ans, 85 % avaient déjà eu un ulcère, 39 % souffraient d'hypertension; 21 ulcères : 61 % à la cheville, 71 % atteints de stases veineuses; taille médiane de 13,5 cm ² ; 52 %, ulcères récurrents	Seize patients consécutifs au Cedars Wound Center de Miami; moyenne d'âge de 77 ans; 24 ulcères de jambe veineux; durée moyenne de l'ulcère de 42 mois; tous n'ayant pas réagi à de multiples thérapies
Plan d'étude	Série de cas	Examen des dossiers des 16 patients
Type d'analyse	Description des résultats cliniques et économiques pour la série de cas	Description des résultats cliniques et économiques
Commandite de l'industrie	Subvention de recherche sans restriction de Novartis Pharmaceuticals	Subvention de recherche sans restriction de Novartis Pharmaceuticals
Durée de l'étude et horizon analytique	Patients suivis à partir de la base (première visite à la clinique ou visite la plus près jusqu'à six mois avant l'utilisation de l'Apligraf) jusqu'à trois mois suivant le traitement à l'Apligraf ou la fermeture de l'ulcère (le premier des deux prévalant)	Pré-application de l'équivalent de peau humaine = première visite du patient jusqu'à la date de la première application de l'équivalent de peau humaine; post-application de l'équivalent de peau humaine = date de la première application de l'équivalent de peau humaine jusqu'à la dernière date de visite disponible ou la date de la fermeture de l'ulcère (la première des deux prévalant); patients suivis pour >3 mois après la première application de l'équivalent de peau humaine, suivi moyen de 13 semaines

	Fivenson et ses collaborateurs¹⁶	Kirsner et ses collaborateurs¹⁵
Sources de données sur les effets	Données cliniques extraites des dossiers des patients; l'état de santé du patient et l'état de l'ulcère consignés une fois par semaine pour noter la taille de l'ulcère (avant et après l'Apligraf) et le nombre de traitements à l'Apligraf	Données cliniques extraites des dossiers des patients; prise en note de l'état de santé du patient et de l'état de l'ulcère avant l'utilisation de l'équivalent de peau humaine et à la fin du suivi pour consigner la taille de l'ulcère et le nombre de traitements à l'Apligraf
Sources de données sur les coûts	Coûts d'utilisation des soins médicaux tirés des dossiers de facturation des centres de traitement des plaies pour les visites de malades externes dans les centres de traitement des plaies; interventions médicales, prescriptions pour le traitement des ulcères; pansements pour les ulcères, fournitures; honoraires liés au traitement des ulcères de jambe veineux, Apligraf	Coûts d'utilisation des soins médicaux tirés des dossiers de facturation des centres de traitement des plaies pour les visites de malades externes dans les centres de traitement des plaies; interventions médicales; pansements pour les ulcères, fournitures; honoraires liés au traitement des ulcères de jambe veineux; Apligraf
Pays, année du coût	É.-U., 1998, 1999	É.-U.
Perspective du coût	Payeur des coûts médicaux directs	Payeur des coûts médicaux directs pour le budget des centres de traitement des plaies
Actualisation	Non	Non
Autres caractéristiques du modèle	<ul style="list-style-type: none"> pas une comparaison modélisée les patients seraient ceux dont l'état était défavorable et qui avaient besoin de l'Apligraf, par conséquent, partialité en faveur de l'amélioration après le traitement (régression vers la moyenne) réurrence exclue dans la collecte 	<ul style="list-style-type: none"> pas une comparaison modélisée les patients seraient ceux dont l'état était défavorable et qui avaient besoin de l'Apligraf, par conséquent, partialité en faveur de l'amélioration après le traitement (régression vers la moyenne) réurrence exclue dans la collecte
Qualité de vie liée à la santé	Exclue	Exclue

Résultats	Fivenson <i>et ses collaborateurs</i> ¹⁶		Kirsner <i>et ses collaborateurs</i> ¹⁵	
	Avant le traitement (3 mois)	Après le traitement	Avant le traitement (3 mois)	Après le traitement
Conséquences cliniques		augmentation de 5,9 % de la taille par semaine		16 patients ont réagi à l'équivalent de peau humaine, fermeture moyenne de 9,5 % par semaine
Changement de la taille de l'ulcère par semaine (cm ²)	0,72±0,32			-2,37±1,70
Proportion de patients chez qui on a constaté une fermeture de l'ulcère par semaine	-2,29 %		8 patients, 13 ulcères sur 24 guéris	2,90 %
		8 patients guéris, 13 ulcères sur 24 guéris dans une période de suivi moyen de 13 semaines		Un ulcère
Traitements à l'Apligraf		Moyenne de 1,5 traitement/ulcère, 14 ulcères avec un traitement, 5 ulcères avec 2 traitements, 2 ulcères avec 4 traitements, aucun rejet, bonne adhérence pour tous		Moyenne de 2,25 équivalents de peau humaine/patient
Coût	Moyenne basée sur les données disponibles pour 5 patients : 4 399,40 \$	Moyenne pour tous les patients, y compris l'Apligraf : 4 457,60 \$	16 860 \$	15 907 \$
	Falanga <i>et ses collaborateurs</i> ³³ ont utilisé en moyenne 3,3 traitements par patient et ont obtenu une fermeture complète dans 63 % des cas		Les rapports précédents indiquent qu'il pourrait y avoir un coût indirect important ^{14,16} , coût qui n'est pas pris en considération dans cette étude (ou autres évaluations coûts-efficacité); il s'agit d'un élément prudent de ces évaluations	
Efficacité incrémentale	Taux de guérison plus rapide observé (aucun test statistique effectué)		8 patients guéris, 13 ulcères sur 24 guéris dans une période de suivi moyen de 13 semaines	
Résultats de l'analyse de l'hypothèse de base	Coûts totaux moins élevés dans le sous-groupe		Coûts totaux moins élevés observés	
Conclusions	Les données actuelles suggèrent que l'Apligraf est associé à une guérison plus rapide des ulcères de jambe veineux, comparativement aux thérapies conventionnelles; les ulcères ne se répandent plus, mais guérissent après l'utilisation de l'Apligraf à un taux de 2,37 cm ² /semaine, ce qui prédit une fermeture ultérieure de la plaie		Les données actuelles suggèrent que l'Apligraf est susceptible d'être une thérapie efficace pour les patients atteints d'ulcères de jambe veineux réfractaires; les données relatives aux coûts appuient les résultats d'une évaluation modélisée récente qui a révélé que la thérapie de l'équivalent de peau humaine est associée à des épargnes, comparativement à la botte d'Unna	

Résultats	Fivenson et ses collaborateurs¹⁶		Kirsner et ses collaborateurs¹⁵	
	Avant le traitement (3 mois)	Après le traitement	Avant le traitement (3 mois)	Après le traitement
Commentaires	Les rapports précédents indiquent qu'il pourrait y avoir un coût indirect important ^{9,11} , coût qui n'est pas pris en considération dans cette étude (ou autres évaluations coûts-efficacité); il s'agit d'un élément prudent de ces évaluations		Les rapports précédents indiquent qu'il pourrait y avoir un coût indirect important ^{9,11} , coût qui n'est pas pris en considération dans cette étude (ou autres évaluations coûts-efficacité); il s'agit d'un élément prudent de ces évaluations	

Annexe 9 : Conditions de mise en décharge de l'Apligraf et du Dermagraft dans les études cliniques

Étude	Groupes d'étude (nombre de patients)	Type d'ulcère	Méthode de traitement
Marston ³⁸	Dermagraft (130), témoin (115)	Ulcère de pied diabétique	Débridement chirurgical; afin de déterminer l'influence du Dermagraft sur les taux de guérison dans un environnement de traitement « réel », l'étude permettait aux patients d'être des patients ambulatoires, utilisant des chaussures profondes pour diabétiques avec orthèses personnalisées ou des sandales thérapeutiques
Krishnamoorthy ³⁶	Dermagraft (40), témoin (13)	Ulcère de jambe veineux	Mise en décharge non mentionnée
Hanft ³⁵	Dermagraft (24), témoin (22)	Ulcère de pied diabétique	Les patients ont reçu des instructions pour la décharge du poids; mise en décharge totale non prescrite
Sams ⁴³	Apligraf (9), témoin (8)	Ulcère de pied diabétique	Débridement chirurgical agressif, pansements humides, chaussures de décompression, mise en décharge rigoureuse (utilisation de béquilles ou d'un fauteuil roulant pour les six premières semaines de l'étude)
Veves ⁴⁵	Apligraf (112), témoin (96)	Ulcère de pied diabétique	Débridement, équivalent de peau humaine, Tegapore à l'état humidifié au moyen d'une solution saline, gaze sèche, gaze à base de pétrolatum; tous les patients ont été avisés d'éviter de porter le poids de leur corps (c.-à-d. utilisation de béquilles ou d'un fauteuil roulant pour les six premières semaines de l'étude); tous les patients ont reçu des chaussures tridensité personnalisées au début de l'étude
Chang ³⁰	Apligraf (21), témoin (10)	Ulcère de pied ne guérissant pas	Les patients ont été encouragés à tenir leurs extrémités élevées et à éviter de porter le poids de leur corps pendant 4 à 5 jours
Falanga ³³	Apligraf (72), témoin (48)	Ulcère de jambe veineux difficile à guérir	Mise en décharge non mentionnée
Pham ⁴⁰	Apligraf (16), témoin (17)	Ulcère de pied diabétique	Plaies débridées et irriguées avant le placement de l'Apligraf, de la gaze sèche, de la gaze à base de pétrolatum et du bandage; instructions de ne pas porter le poids du corps
Falanga ³²	Apligraf (146), témoin (129)	Ulcère de jambe veineux	Mise en décharge non mentionnée
Pollak ⁴¹	Dermagraft (109), témoin (126)	Ulcère de pied diabétique	Trois éléments dans les protocoles de traitement : débridement, pansement humide, réduction de pression

Étude	Groupes d'étude (nombre de patients)	Type d'ulcère	Méthode de traitement
Naughton ³⁹	Dermagraft (139), témoin (142)	Ulcère de pied diabétique	Débridement, pansement, mise en décharge standard (y compris chaussures et orthèses spéciales)
Gentzkow ³⁴	Dermagraft (37), témoin (13)	Ulcère de pied diabétique	Les patients ont reçu des instructions pour la décharge du poids et des chaussures thérapeutiques de haute qualité (Apex Ambulator faites sur mesure)
Sabolinski ⁴²	Apligraf (127), témoin (106)	Ulcère veineux	Mise en décharge non mentionnée