

Efficacité de deux systèmes de compression dans la prise en charge des ulcères de jambe d'origine veineuse : résultats d'une étude européenne randomisée et contrôlée

I. Lazareth,¹ MD; C. Moffatt,² PhD; J. Dissemond,³ MD; A.S. Lesne Padieu,⁴ MD;
F.Truchetet,⁵ MD; S. Beissert,⁶ MD; G.Wicks,⁷ RN; H.Tilbe,⁸ RN; A. Sauvadet,⁹ PhD;
S. Bohbot,⁹ MD; S. Meaume,¹⁰ MD;

1 Unité de médecine vasculaire, Hôpital Saint-Joseph, Paris, France ; 2 Thames Valley University, Londres, R-U ;
3 Chef de clinique, Service de dermatologie, Hôpital universitaire, Essen, Allemagne ; 4 Service de dermatologie, Hôpital universitaire, Dijon, France ; 5 Chef de clinique, Service de dermatologie, Hôpital Beauregard, Thionville, France ; 6 Service de dermatologie, Hôpital universitaire, Münster, Allemagne ; 7 Consultation des ulcères de jambe, Wrafton House Surgery, Hatfield, R-U ; 8 Hôpital communautaire de Trowbridge, Trowbridge, R-U ; 9 Département de R&D, Laboratoires URGO, Chenôve, France ;

10 Chef de clinique, Service de gériatrie, Hôpital Rothschild, Paris, France.
Courriel : ilazareth@hpsj.fr

Effacité de deux systèmes de compression dans la prise en charge des ulcères de jambe d'origine veineuse : résultats d'une étude européenne randomisée et contrôlée

● **Objectif :** Evaluer l'efficacité, la tolérance et l'acceptabilité d'un système de compression innovant constitué de deux couches (UrgoK2 - KTwo ; Laboratoires URGO) par rapport à un système de bandage constitué de quatre couches (Profore ; Smith & Nephew) dans la prise en charge locale des ulcères de jambe d'origine veineuse.

● **Méthode :** Une étude européenne de non infériorité, randomisée et contrôlée, menée dans 37 centres d'étude, dans trois pays (France, Royaume Uni et Allemagne), chez des patients présentant des ulcères de jambe d'origine veineuse. Les participants à cette étude étaient des patients adultes, non immunodéprimés, qui présentaient des ulcères de jambe non infectés, non cancérisés, principalement d'origine veineuse (IPS > 0,8), de superficie comprise entre 2 et 50cm² et de 1 à 24 mois d'ancienneté. Les patients ont été suivis toutes les 2 semaines pendant une période de 12 semaines, ou jusqu'à la cicatrisation complète de l'ulcère. Ces visites comprenaient un examen clinique, des tracés de la surface de l'ulcère et la prise de photographies. Le critère d'efficacité principal était le pourcentage d'ulcères de jambes cicatrisés après les 12 semaines de suivi ; les critères d'efficacité secondaires étaient la réduction relative de la superficie de la plaie (RRS), la réduction absolue de la superficie de la plaie (RAS) et le pourcentage de plaies ayant une RRS ≥ 40 %.

● **Résultats :** Au total, 187 patients ont été randomisés en vue de recevoir soit le système de bandage à deux couches (B2C, n=94) soit le système de bandage à quatre couches (B4C, n=93). Au moment de la randomisation, ces deux groupes étaient comparables en termes de caractéristiques des patients et de types de plaies. A la semaine 12, 44 % des ulcères de jambe d'origine veineuse dans le groupe B2C et 39 % dans le groupe B4C avaient cicatrisé (analyse en intention de traiter [ITT]). L'analyse per protocole (PP) a montré que la cicatrisation complète a été obtenue respectivement chez 48 % et 38 % des patients des groupes B2C et B4C. Une marge de non-infériorité fixée à -10 % est estimée pour démontrer un intervalle de confiance à 95 % et 97,5 % (p=0,001). La RAS était de 6,6 cm² dans le groupe recevant le système à l'essai et de 4,9 cm² dans le groupe témoin. Le pourcentage de plaies ayant une RRS ≥ 40 % était respectivement de 47 % et 44 % pour les systèmes B2C et B4C. Des douleurs entre les changements de pansement ont été rapportées respectivement chez 27 % des patients du groupe recevant le système à l'essai et 40 % des patients du groupe témoin et l'incidence des événements indésirables dans ces deux groupes a été respectivement de 17 % et 25 %. Le système de compression B2C a été jugé être significativement plus facile à appliquer que le B4C (p=0,038).

● **Conclusion :** Le système B2C (KTwo) ne s'est pas avéré être moins efficace qu'un système B4C reconnu (Profore) dans la prise en charge des ulcères de jambe d'origine veineuse. En outre, le système B2C a été jugé plus facile à appliquer et représenter une alternative au traitement classique avec les systèmes B4C actuellement disponibles.

● **Déclaration d'intérêt :** Cette étude a été financée à l'aide d'une subvention versée par les Laboratoires URGO, fabricant de KTwo. S. Bohbot et A. Sauvadet sont employés par les Laboratoires Urgo. S. Meaume a reçu une rémunération à titre de conférencier pour les Laboratoires Urgo. La gestion des données et les analyses statistiques ont été réalisées par Vertical (J.C. Kerihuel ; Paris, France).

I. Lazareth,¹ MD;
C. Moffatt,² PhD;
J. Dissemond,³ MD;
A.S. Lesne Padieu,⁴ MD;
F. Truchetet,⁵ MD;
S. Beissert,⁶ MD;
G. Wicks,⁷ RN;
H. Tilbe,⁸ RN;
A. Sauvadet,⁹ PhD;
S. Bohbot,⁹ MD;
S. Meaume,¹⁰ MD;
1 Vascular Medicine Unit,
Saint-Joseph Hospital,
Paris, France;
2 Thames Valley University,
London, UK;
continued on page 554

thérapie de compression ; ulcère de jambe d'origine veineuse ; étude randomisée contrôlée ; bandage à deux couches

L'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs peut avoir pour conséquence l'apparition d'une stase veineuse, d'une hypertension veineuse et d'un œdème, et entraîner des douleurs, gêne ainsi que l'apparition d'une ulcération au niveau du membre concerné. La thérapie de compression locale permet de prévenir ou de traiter ces effets indésirables.¹

Le bandage compressif à pression élevée constitue un traitement efficace de l'ulcère de jambe, une affection qui touche 1,5-1,8 % de la population adulte

dans les pays industrialisés. Ce traitement permet de cicatriser la plupart des ulcères de jambe d'origine veineuse nouvellement apparus après 1 an.^{2,3} Des études ont montré que les dispositifs de compression à pression élevée sont plus efficaces que ceux exerçant une pression moins importante pour cicatriser les ulcères de jambe d'origine veineuse.⁴ Toutefois, un grand nombre des séquelles d'une ulcération affectent la capacité du patient à tolérer des pressions importantes,⁵ ce qui pose de nombreux problèmes lors de l'application du bandage, nécessitant dès lors une forte expertise de la part du soignant.

Une meilleure compréhension de la physiopathologie sous-jacente des pathologies veineuses et le développement de systèmes capables de mesurer les pressions d'interface sous les bandages de compression ont permis la mise au point de systèmes de compression à plusieurs couches fiables et efficaces.⁶ Un nombre croissant de systèmes de compression est disponible pour le traitement local des ulcères de jambe d'origine veineuse, en particulier les systèmes de compression constitués de plusieurs couches (entre deux et quatre couches). La sélection du système à utiliser va dépendre de plusieurs paramètres, notamment le choix personnel et l'observance du patient, l'acceptabilité et la facilité d'application du système utilisé, et aussi, le coût de chaque système.² Par ailleurs, les études ont montré que le pourcentage de patients dont l'ulcère parvient à une guérison complète est lié à leur acceptation de la thérapie de compression,⁷ facteur qui est lui-même lié à la facilité de pose et au confort ressentis durant le port du bandage de compression.⁸

Plusieurs études randomisées contrôlées (ERC) consacrées à la prise en charge des ulcères de jambe d'origine veineuse rapportent que différents systèmes de compression ont des efficacités similaires,⁹⁻¹⁶ tandis que d'autres études rendent compte d'une supériorité des systèmes à plusieurs couches par rapport aux systèmes de bandes élastiques à allongement court.¹⁷⁻¹⁹

Les Laboratoires URGO ont développé un nouveau système de compression à deux couches (B2C), UrgoK2 constitué de deux bandes distinctes. Ce B2C a été évalué dans le cadre d'une étude clinique menée en ouvert pour le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse et s'est avéré efficace, comme l'a démontré le degré élevé d'observance des patients.²⁰ Chez des volontaires en bonne santé, ce système B2C s'est avéré présenter des pressions d'interface sous bandage similaires à celles observées avec les autres systèmes de compression à plusieurs couches, ainsi qu'une bonne tolérance locale.^{21,22} Le fait d'apporter la preuve que deux systèmes de compression forte présentent le même degré d'efficacité offre un choix plus étendu aux professionnels de santé et aux patients quant à ces systèmes, ce qui a pour avantage éventuel d'améliorer l'observance du traitement.

L'objectif de cette étude clinique randomisée et contrôlée est de comparer l'efficacité thérapeutique et la sécurité d'emploi de deux systèmes de compression multicouche : KTwo et Profore (Smith & Nephew), ce dernier étant un système à quatre couches (B4C) classique, dans le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse.^{13,17,23-26}

Méthode

Cette étude clinique randomisée contrôlée a été menée chez deux groupes parallèles de patients

dans trois pays européens (la France, le Royaume-Uni et l'Allemagne). Elle a nécessité le recours de 37 centres de recherche actifs, de médecins spécialisés en chirurgie vasculaire, en dermatologie et des infirmiers/ères spécialisé(e)s en viabilité tissulaire (Tissue Viability Nurses).

Les patients recrutés pour cette étude de recherche clinique étaient des patients hospitalisés ou des patients externes, qui présentaient soit un ulcère de jambe veineux, soit un ulcère de jambe d'étiologie mixte, confirmé au moment de la randomisation par un indice de pression cheville - bras (IPS) à la cheville compris entre 0,8 et 1,3, et ce, au niveau des deux jambes. Les patients devaient être âgés d'au moins 18 ans et devaient recevoir un traitement pour leur ulcère de jambe au moyen d'un système de compression multicouche (deux, trois ou quatre bandes), et être suivis par la même équipe d'investigateurs tout au long de la période de traitement de 12 semaines. Les critères supplémentaires ci-après devaient en outre être respectés :

- Circonférence de cheville de 18 à 25 cm
- Superficie de l'ulcère cible de 2 à 5 cm²
- Ulcère de 1 à 24 mois d'ancienneté.

Si un patient présentait plusieurs ulcères localisés sur le même membre lors de la visite de recrutement dans l'étude, l'investigateur devait sélectionner une plaie (ulcère cible) qui répondait au plus près aux critères de sélection pour l'évaluation. Cet ulcère devait être situé à une distance minimum de 3 cm du bord de toute autre plaie sur le même membre. Les autres plaies ont été traitées selon le protocole standard du centre d'étude. Tous les ulcères localisés sur le membre inférieur controlatéral ont été traités par l'investigateur au moyen du même système de compression fourni par le promoteur de l'étude.

Les critères d'exclusion comprenaient:

- L'infection clinique soupçonnée de l'ulcère
- Une intervention chirurgicale programmée pour l'ulcère dans les 12 semaines suivant le recrutement dans l'étude
- Le recouvrement de la surface de l'ulcère par du tissu fibrineux sec lors du recrutement dans l'étude, ou un ulcère cancérisé (toute dégénération tissulaire avérée)
- Des antécédents de thrombose veineuse superficielle ou profonde dans les 3 mois précédant le recrutement dans l'étude.

Les patients présentant une hypersensibilité avérée à l'un des composants des systèmes de compression à l'essai ont également été exclus, tout comme ceux qui présentaient une lésion cancéreuse traitée par radiothérapie ou chimiothérapie, les patients sous traitement immunosuppresseur ou sous corticoïdes à fortes doses, ainsi que les patients confinés au lit.

3 Head, Dermatology Department, University Hospital, Essen, Germany;
4 Dermatology Department, University Hospital, Dijon, France;
5 Head, Dermatology Department, Beauregard Hospital, Thionville, France;
6 Dermatology Department, University Hospital, Münster, Germany;
7 Leg Ulcer Clinic, Wrafton House Surgery, Hatfield, UK;
8 Trowbridge Community Hospital, Trowbridge, UK;
9 R&D Department, Laboratoires URGO, Chenôve, France;
10 Head, Geriatric Department, Rothschild Hospital, Paris, France.
E mail: ilazareth@hpsj.fr

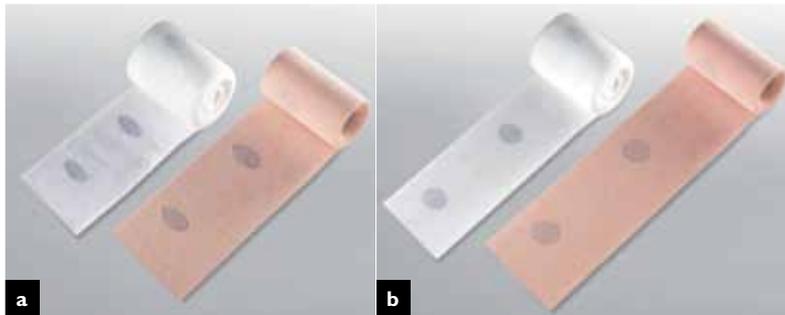


Fig. 1. Composants du bandage à deux couches avec indicateurs de pression, au repos (a) et à un degré d'étirement thérapeutique (b)

Protocole de l'étude

Lors de la visite de recrutement dans l'étude, tous les patients se sont vus demander de donner leur consentement éclairé par écrit, et la mesure de l'IPS a été évaluée à l'aide d'un mini Doppler. Les patients recrutés dans l'étude ont été ensuite randomisés en vue de recevoir soit le système B2C soit le système B4C en suivant une liste de randomisation centralisée préalablement fournie par le statisticien.

Les paramètres démographiques, les antécédents médicaux, chirurgicaux et les renseignements relatifs à l'ulcère de jambe du patient ainsi qu'une description détaillée de la plaie (localisation, date d'apparition, état de la peau périlésionnelle et état du lit de la plaie) ont été documentés par le médecin.

Les systèmes de compression ont été appliqués conformément aux instructions du fabricant, pendant 12 semaines ou jusqu'à cicatrisation complète, sauf en cas de survenue d'un événement indésirable grave rendant impossible le suivi du patient ou en cas de sortie du patient de l'étude. Les changements de pansement ont été effectués par l'équipe de l'étude lors des visites programmées, ainsi que par des infirmiers/ères libéraux/ales entre deux visites. Une lettre spécifique et la procédure à suivre ont été remises à l'infirmier/ère libéral/e de manière à lui expliquer le contenu du protocole et le mode d'emploi pour l'application des deux systèmes de compression. À chaque changement de pansement, le médecin a documenté quel était le pansement primaire qui était appliqué sur la plaie.

Des évaluations par les investigateurs ont été programmées tous les 14 jours \pm 3 jours, pendant 12 semaines (aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12). Ces évaluations ont notamment consisté en un examen clinique, l'acquisition de données planimétriques (tracé de l'aire de la plaie) et la prise de photographies numériques, selon les procédures classiques fournies par le promoteur. Ces visites ont également compris l'évaluation de la tolérance (survenue d'événements indésirables localisés) et des paramètres d'acceptabilité (facilité d'application sur une échelle à 4 points et douleur sur une échelle visuelle analogique [EVA]).

Critères d'efficacité

Le critère d'efficacité principal sélectionné pour les deux systèmes, B2C et B4C, était le nombre d'ulcères complètement cicatrisés (100 % de ré-épithélialisation) après 12 semaines de traitement.

Les critères d'efficacité secondaires étaient la réduction absolue de la superficie de la plaie (RAS ; en cm²) sur la période de 12 semaines, la réduction relative de la superficie de la plaie (RRS ; en %), la réduction relative de la superficie de la plaie \geq 40 % entre la randomisation et la semaine 4 (RRS \geq 40 %) et le temps mis pour parvenir à la cicatrisation complète. Une RRS \geq 40 % à la semaine 4 peut être considérée comme un critère d'efficacité de substitution, permettant de prédire la fermeture complète après 20 et 24 semaines.²⁷⁻³² Les tracés sur feuille d'acétate ont été mesurés à l'insu dans les centres d'étude par deux médecins ne participant pas à celle-ci, à l'aide de logiciels numériques (DeskTop Ruler; AVPSoft).

Les autres critères d'évaluation secondaires pris en compte étaient la tolérance locale (survenue d'événements indésirables locaux), la fréquence de changement des systèmes de compression et les paramètres d'acceptabilité (douleur ressentie entre deux changements de système de compression et facilité d'application des systèmes de compression à l'étude).

Interventions

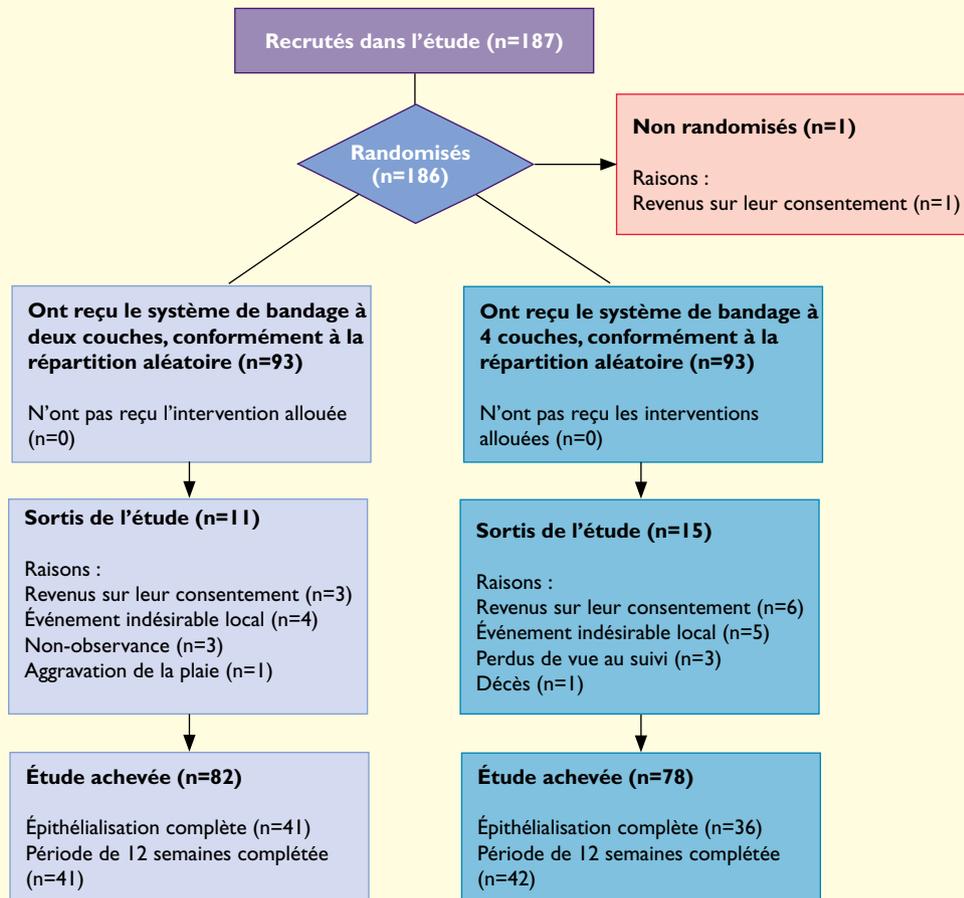
Le système de bandage à 2 couches (B2C) est constitué de deux bandes distinctes : KTech (1ère couche), une bande composée de l'association d'une couche de ouate et d'un tissu compressif à allongement court, et KPress (2ème couche), une bande cohésive à allongement long constituée d'un mélange d'acrylique, de polyamide et d'élasthanne. Des indicateurs de pression sont imprimés sur les deux bandes du B2C afin d'indiquer si elles ont été appliquées correctement (Fig. 1), et permettent d'obtenir le degré de compression thérapeutique recommandé pour traiter les ulcères de jambe d'origine veineuse (soit 40 mm Hg environ).⁴

Le système de bandage à 4 couches (B4C) est constitué de quatre bandes distinctes :

- Profore 1 (Softban naturel), une couche ouate naturelle
- Profore 2 (Softcrepe), une bande légère et conformable
- Profore 3 (Litepress), une bande de compression légère
- Profore 4 (Coplus), une bande cohésive souple.

Le kit Profore comporte également un pansement interface stérile, recommandée par le fabricant à titre de pansement primaire pour les ulcères de jambe d'origine veineuse, et d'interface primaire pour les autres types de plaies cutanées chroniques et/ou en phase de granulation. Le B4C a été sélectionné pour traiter le groupe témoin car il s'agit

Fig. 2. Organigramme des participants à travers chaque phase de l'étude



d'un traitement reconnu et largement utilisé à travers le monde.^{9,13,17,23-26} Son efficacité thérapeutique dans la prise en charge des ulcères de jambe a été démontrée dans plusieurs méta-analyses.¹⁹

Il a été demandé aux investigateurs d'utiliser un pansement primaire neutre, dont le choix était laissé à la discrétion du médecin. Si l'état clinique de la plaie justifiait d'utiliser un pansement antimicrobien (signes cliniques suggérant une colonisation bactérienne importante), ce choix devait être autorisé par le médecin investigateur et la durée d'utilisation de ce pansement ne devait pas dépasser 4 semaines.

Pendant la durée de l'étude, le nettoyage de la plaie a été effectué exclusivement au moyen d'une solution saline stérile au moment des changements de pansement, la fréquence de ces changements étant dictée par le niveau d'exsudats et l'aspect clinique de la plaie. En revanche, d'autres traitements locaux (pâtes, corticoïdes) étaient autorisés en application péri-lésionnelle, tout en n'omettant pas de documenter leur utilisation dans le cahier d'observation du patient.

Considérations éthiques

Cette étude a été menée dans le respect des recommandations européennes de bonne pratique clinique (BPC), des principes de la déclaration d'Helsinki (1975) et des réglementations spécifiques aux trois pays participants. Les Laboratoires URGO ont entamé l'étude après autorisation de la part de l'autorité française compétente, ex Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS, N° d'enregistrement 2009-A00815-52) et du Comité d'éthique médicale de Paris Ile de France VIII (N° IDF8. 09 01 01). Au Royaume-Uni, le National Research Ethics Service, le South East Research Ethics Committee, Kent (C-REC), ont émis un avis favorable (N° 09/H1102/91) pour la mise en place de cette étude clinique, qui a été envoyé à chacun des comités d'éthique locaux (L-REC) des centres d'investigation. En Allemagne, l'autorisation (N° 10-4479) a été émise par l'Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen.

Au début de l'étude et avant leur recrutement chaque patient a reçu un briefing complet à propos

Tableau 1. Caractéristiques des patients au début de l'étude

	B2C (n=93)	B4C (n=93)
Femmes (n)	48 (52%)	54 (58%)
Âge (ans)*	72,9 ± 13,5	71,9 ± 12,1
IMC (kg/m ²)*	27,6 ± 5,8	28,5 ± 5,9
Comorbidités (n)		
• Hypertension	56 (60%)	59 (63%)
• Arthrose	36 (39%)	36 (39%)
• Diabète	12 (13%)	16 (17%)
• Dermate de contact	18 (19%)	17 (18%)
• Tabagie	12 (13%)	7 (7.5%)
• Antécédents de TVP	29 (31%)	26 (28%)
• Antécédents de chirurgie veineuse	12 (13%)	10 (11%)
IPTB*	1,06 ± 0,12	1,06 ± 0,13
• médiane	1,00	1,00
Type de patient (n)		
• Patient externe	93 (100%)	89 (96%)
Mobilité de la cheville (n)		
• Entièrement mobile	69 (74%)	67 (72%)
• Limitée	21 (23%)	24 (26%)
• Immobile	3 (3.2%)	2 (2.2%)
Mobilité du patient (n)		
• Marche sans aide	68 (73%)	66 (71%)
• Marche avec de l'aide	25 (27%)	26 (28%)
• Confiné à son fauteuil	0 (0,0%)	1 (1,1%)

* Résultats présentés exprimés en moyennes ± écart-type ;
IMC=indice de masse corporelle ; TVP=thrombose veineuse profonde ; IPTB=indice de pression tibio brachiale

des objectifs de l'étude, des contre-indications potentielles et bénéfiques éventuels, à la fois oralement et par écrit, avant de donner leur consentement éclairé écrit pour participer à cette étude

Statistique

Les analyses des résultats ont été effectuées par une société indépendante du promoteur (Vertical), conformément au plan d'analyse statistique, approuvé par les différentes parties impliquées dans l'étude. Des analyses de non-infériorité ont été effectuées sur les populations en intention de traiter (ITT) et per protocole (PP) et des conclusions ne pouvaient être tirées que si ces deux analyses donnaient lieu à des résultats du même ordre. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS (v18.0 ; IBM Inc.).

Tableau 2. Caractéristiques des ulcères de jambe d'origine veineuse au début de l'étude

	B2C (n=93)	B4C (n=93)
Durée (mois)*	6,42 ± 6,71	6,81 ± 6,66
• médiane [intervalle]	4 [0,25–36]	3,8 [0,25–24]
Ulcère récurrent (n)	52 (56%)	48 (52%)
Superficie de la plaie (cm ²)*	9,75 ± 12,08	10,29 ± 10,22
• médiane [intervalle]	5,94 [1,03–75,75]	6,08 [0,38–46,08]
Peau périlésionnelle (n)		
• Saine	35 (38%)	27 (29%)
• Érythémateuse	35 (38%)	43 (46%)
• Eczéma au pourtour de la plaie	17 (18%)	13 (14%)
Aspect du lit de la plaie (%)*†		
• Granulation médiane [intervalle]	57,3 ± 33,1 [60 [0–100]]	63,0 ± 29,7 [70 [0–100]]
• Nécrose médiane [intervalle]	42,7 ± 33,1 [40 [0–100]]	36,1 ± 29,1 [30 [0–100]]
Localisation de l'ulcère (n)		
• Malléole interne	39 (42%)	36 (39%)
• Malléole externe	18 (19%)	23 (25%)
• Autre	36 (39%)	34 (37%)

* Résultats présentés exprimés en moyenne ± écart-type ;
† Pourcentage de superficie de plaie recouverte de tissu de granulation ou de tissu nécrosé (échelle colorimétrique)

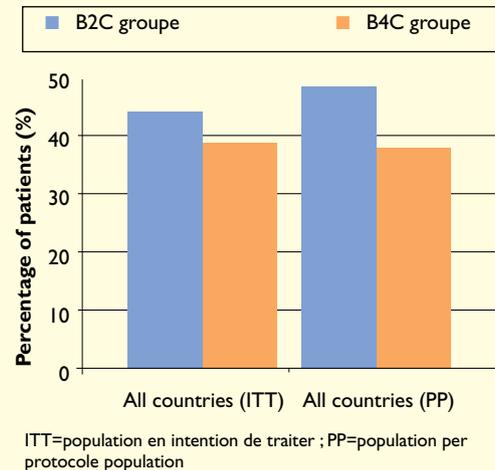
La comparabilité des deux groupes au début de l'étude a été évaluée à l'aide du test t de Student ou d'un test non paramétrique pour les données continues, et du test du Chi-deux ou du test exact de Fisher pour les données qualitatives. L'efficacité du traitement a été évaluée en analysant le critère d'évaluation principal (100 % de ré-épithélialisation) déterminé lors de l'évaluation la plus récente. La procédure de la dernière observation reportée (LOVCF) a été utilisée pour compenser l'absence de données concernant la description de la régression de la superficie de la plaie (RS) au cours du temps. La RAS et la RRS ont été calculées à partir de la dernière évaluation disponible et ont été comparées par analyse de la covariance en utilisant la valeur initiale comme covariable, le système de compression et le pays comme facteurs fixes.

Le test de Kaplan-Meier a été employé, suivi du test du log-rank, pour analyser le temps mis pour parvenir à la cicatrisation complète de la plaie. La prévalence des douleurs et la facilité d'application ont été comparées à l'aide du test du Chi-deux.

Tableau 3. Analyse du critère d'efficacité principal dans les populations en intention de traiter (ITT) et per protocole (PP)

	Population ITT		Population PP	
	B2C ₁	B4C ₂	B2C ₁	B4C ₂
Nombre de patients	93	93	62	66
Cicatrisation de la plaie (n)	41 (44%)	36 (39%)	30 (48%)	25 (38%)
Différence (%)	5,38%		10,5%	
Limite inférieure de l'IC unilatéral à 95 %	-6,52%		-3,94%	
Limite inférieure de l'IC unilatéral à 97,5 %	-8,77%		-6,68%	
Non-infériorité				
• Marge -15%	p < 0,005		p < 0,001	
• Marge -10%	p = 0,0165		p < 0,001	

Fig. 3. Taux de cicatrisation complète de la plaie



Toute influence potentielle liée au pays, à différents niveaux d'expérience clinique avec les systèmes à l'étude dans les différents pays, a été analysée au moyen du test de Mantel-Haenzel pour ces deux paramètres.

Le pourcentage de patients présentant au moins un événement indésirable a été comparé entre les groupes à l'aide du test exact de Fisher. Toutes les autres analyses de tolérance étaient purement descriptives.

Taille de l'échantillon

Une marge de non-infériorité (NI) de 15 % a été jugée acceptable par les coordinateurs de l'étude pour documenter la NI du B2C à l'étude par comparaison au système B4C de référence sur le taux de cicatrisation des plaies, après 12 semaines de traitement, car ces deux systèmes de compression multicouche procurent une pression d'interface efficace similaire après application sur les membres inférieurs.²⁰

Les travaux publiés,^{4,18,27,33-36} indiquent que l'on peut s'attendre à un taux de cicatrisation de 80 % après environ 12 semaines. Dans ces conditions, il a été nécessaire de recruter un minimum de 88 patients dans chaque groupe de traitement (176 patients en tout).

La marge de NI initialement décidée dans le protocole, correspondant à -15 % et la conclusion de NI était établie seulement si l'intervalle de confiance (IC) unilatéral à 95 % pour la différence des taux de cicatrisation entre les groupes sous B2C et sous B4C n'incluait pas cette limite ($\alpha=0,05$; c.-à-d. s'il existe 95 % de chance pour que le B2C soit au moins 85 % aussi efficace que le système témoin B4C). Compte tenu des résultats obtenus, une approche supplémentaire, plus stricte (analyse de sensibilité) a été utilisée pour confirmer les résultats

initiaux. Cette analyse a utilisé une marge de NI de -10 % et un IC unilatéral à 97,5 % ($\alpha=0,025$).

Résultats

Au total, 187 patients ont été recrutés dans l'étude sur une période de 15 mois, entre novembre 2009 et janvier 2011. Un patient est revenu sur son consentement le jour du recrutement dans l'étude, avant l'application du système de compression, ce qui amène à 186 patients (n=93 et n=93 respectivement dans les groupes B2C et B4C).

Le recrutement des patients dans chaque pays a connu une distribution hétérogène. Les investigateurs français ont recruté 69 % des participants (n=130), tandis que les investigateurs au Royaume-Uni et en Allemagne ont recruté respectivement 19 % (n=35) et 12 % (n=22) des participants. Cette hétérogénéité était due au moindre nombre de centres d'investigation (7 au Royaume-Uni et 5 en Allemagne) participant à l'étude dans ces pays par rapport à la France (25 centres), et aussi, au démarrage plus tardif de l'étude dans ces deux pays (mars à octobre 2010 au R-U et octobre 2010 à janvier 2011 en Allemagne).

Cent soixante patients (160, soit 86 %) ont été suivis jusqu'à la semaine 12, ou jusqu'à la cicatrisation complète de leur plaie (Fig. 2). Vingt-six patients (26, soit 14 % ; 11 dans le groupe B2C et 15 dans le groupe B4C) ont interrompu leur participation à l'étude avant la semaine 12 pour d'autres raisons que la cicatrisation complète de leur plaie.

Les deux groupes n'étaient pas significativement différents en termes des caractéristiques des patients ou des plaies au moment de la randomisation. L'âge moyen au début de l'étude était de $72,4 \pm 12,8$ ans, avec un indice de masse corporelle (IMC) de $28,0 \pm 5,9$ kg/m². Les comorbidités les plus fréquentes étaient

Fig. 4. Réduction absolue de la superficie de la plaie (RAS) au cours du temps

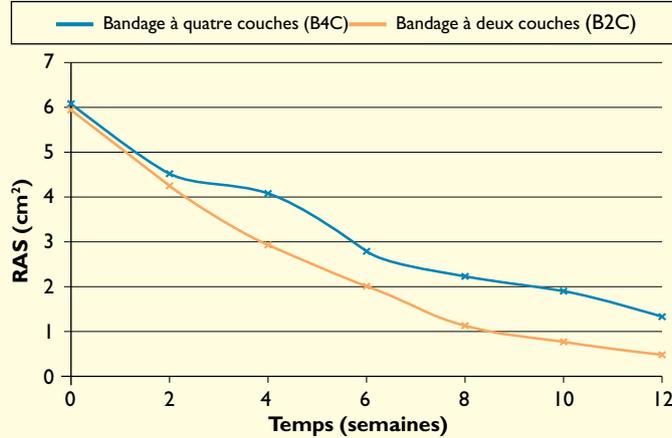
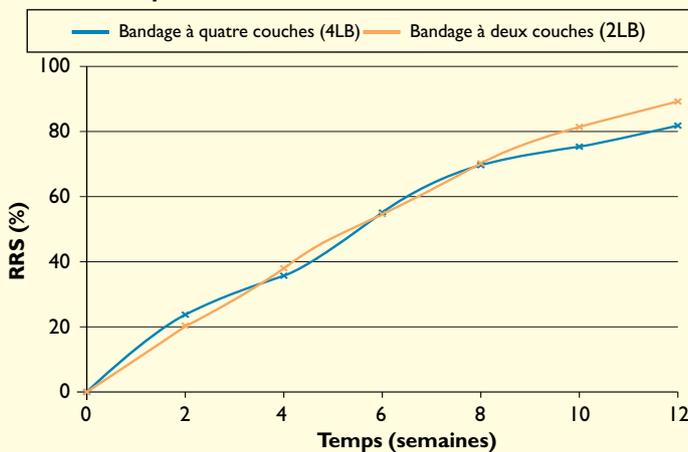


Fig. 5. Réduction relative de la superficie de la plaie (RRS) au cours du temps



l'hypertension (62 %) et les maladies cardio-vasculaires (30 %), ce qui était probablement lié à l'âge de la population à l'étude. Le diabète, s'il était présent (15 %), était principalement du type 2 (96 %), et des antécédents d'allergie ou d'hypersensibilité ont été notés chez 19 % de la population de l'étude (Tableau 1).

La majorité des participants (n=182 ; 98 %) étaient traités en ambulatoire et ont été adressés à des spécialistes pour le traitement de leur ulcère de jambe ; 72 % marchaient avec aisance et avaient des chevilles qui étaient relativement mobiles (73 %).

Au début de l'étude, l'IPS moyen était de $1,06 \pm 0,13$ mm Hg, et la valeur moyenne de la circonférence des chevilles, mesurée à l'aide d'un mètre ruban, était d'environ 23 cm pour les deux groupes.

La superficie moyenne des ulcères cibles était de $10,0 \pm 11,2$ cm² (médiane : 6,0 cm²) pour les deux groupes et l'ancienneté moyenne des ulcères traités

était légèrement supérieure à 6 mois (moyenne : $6,6 \pm 6,7$ mois, médiane : 4 mois ; voir le Tableau 2). Les ulcères cibles étaient le plus fréquemment situés au niveau de la malléole (62 %) et étaient principalement post-variqueux (48 %). Les ulcères à l'étude étaient dans la phase de granulation du processus de cicatrisation et présentaient une peau péri-lésionnelle saine pour seulement un tiers des patients, quel que soit leur groupe d'appartenance.

Au début de l'étude, aucune différence significative n'a été notée entre les groupes pour ce qui était du nombre d'ulcères de plus de 6 mois d'ancienneté (42 % et 43 % respectivement pour les groupes B2C et B4C ; p=0,88), ou du nombre d'ulcères de superficie > 10 cm² (26 % et 34 % respectivement pour les groupes B2C et B4C ; p=0,20), deux éléments qui sont des facteurs pronostiques connus de la cicatrisation.²⁷

Avant leur recrutement dans l'étude, 84 % (n=157) des patients avaient déjà reçu un système de compression veineuse. Les systèmes de compression retirés le jour du recrutement des patients étaient pour la plupart des bandages de compression monocouche (43 %), spécifiquement à allongement long dans 24 % des cas. 28 % seulement des patients recevaient alors un traitement par des bandages de compression multicouche (B2C, B3C ou B4C).

La population en ITT a été définie comme regroupant tous les patients randomisés chez qui a été appliqué au moins une fois le système alloué par la randomisation (186 patients). La population PP a été définie comme regroupant tous les sujets ne s'écartant pas du protocole et qui ont été traités avec le système de compression alloué pendant une période d'au moins 4 semaines (128 patients ; 62 et 66 patients respectivement dans le groupe sous traitement à l'étude et le groupe témoin).

Critère d'efficacité principal

La durée moyenne du suivi était similaire pour les deux groupes ($66,6 \pm 25,2$ jours et $62,9 \pm 26$, jours respectivement dans les groupes B2C et témoin ; p=0,332). Dans l'analyse en ITT, les investigateurs ont considéré que 41 ulcères (44 %) dans le groupe B2C et 36 ulcères (39 %) dans le groupe B4C sont arrivés à cicatrisation complète (Fig. 3).

Une différence de 5,38 % a été notée entre les groupes au niveau de la cicatrisation complète la limite inférieure de l'IC unilatéral à 95 % étant de -6,52 %. La limite inférieure de l'IC unilatéral à 97,5 % était de -8,77 %. La NI avec une marge de -10 % a par conséquent été acceptée (p=0,0165 ; Tableau 3).

Dans l'analyse PP, des taux de cicatrisation complète de 48 % et 38 % ont été obtenus, donnant une différence de 10,5 % en faveur du système B2C. La limite inférieure de l'IC unilatéral à 95 % était de -3,94 % et la limite inférieure de l'IC unilatéral à 97,5 % était de -6,68 %. La NI avec une marge de -10 % a donc été acceptée (p < 0,001 ; Tableau 3).

Tableau 4. Nombre et nature des événements indésirables locaux

Événement indésirable (n) local	B2C (n=93)	B4C (n=93)
• Douleur	5	6
• Nouvelle ulcération	4	6
• Eczéma	3	2
• Infection	2	5
• Irritation cutanée	1	1
• Prurit	—	2
• Bandage trop serré	1	—
• Autre	—	1
Total (n)	16	23
Nombre de patients avec EIL(s)	11 (12%)	16 (17%)

Tableau 5. Pansements primaires appliqués

Type de pansement	Actes infirmiers (n)	
	B2C	B4C
Interface neutre	381 (52%)	331 (51%)
Pansement neutre	261 (36%)	259 (40%)
Pansement imprégné d'argent	56 (7,6%)	59 (9,0%)
Pansement imprégné de NOSF	36 (4,9%)	5 (0,8%)
Total	734 (100%)	654 (100%)

NOSF=nano-oligosaccharide factor

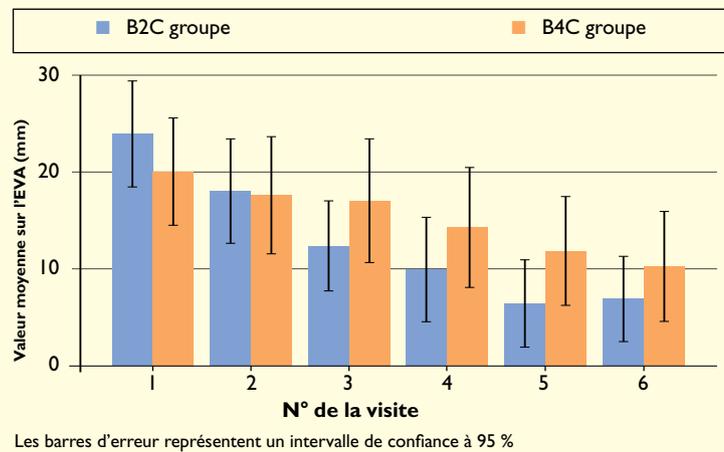
Les taux de cicatrisation des plaies dans les trois pays participants étaient également plus élevés dans le groupe B2C (aussi bien dans les populations en ITT que dans les populations PP), ce qui suggère que la conclusion de NI était homogène et indépendante du pays d'étude.

Critères d'efficacité secondaires

La superficie planimétrique a été documentée par l'investigateur deux fois par mois durant la période de traitement de 12 semaines. La dernière valeur absolue de la superficie de la plaie disponible à la semaine 12 était de 0,48 cm² contre 1,33 cm² respectivement dans le groupe sous traitement expérimental et le groupe témoin (p=0,279 ; Fig. 4), à comparer à 5,9 cm² et 6,1cm² respectivement dans le groupe recevant le système B2C et le groupe témoin au début de l'étude.

La dernière valeur disponible pour la RRS était -89,23 % contre -81,82 % respectivement dans les groupes traité et témoin (p=0,353). Le pourcentage de patients qui présentaient à la semaine 4 une RRS

Fig. 6. Changements des valeurs observées sur l'EVA de douleur au cours du temps



d'au moins 40 %, par rapport à la superficie initiale, a également été noté. Le pourcentage de plaies qui présentaient une RRS \geq 40 % à la semaine 4 était de 47% pour les ulcères traités avec le système B2C et de 44 % pour ceux traités avec le système 4BC (Fig. 5).

Le temps nécessaire pour parvenir à une cicatrisation complète a également été analysé et comparé entre les groupes de traitement, à l'aide du test de Kaplan-Meier suivi du test du log-rank. Le délai moyen de cicatrisation complète était similaire dans les deux groupes de traitement, les analyses en ITT et PP produisant toutes deux une valeur médiane de 91 jours.

Tolérance locale

En tout 39 événements indésirables locaux (EIL) ont été jugés être liés aux systèmes de compression à l'étude ; 16 EILs ont été rapportés chez 11 patients dans le groupe ayant reçu le système B2C (12 %) et 23 EILs ont été rapportés chez 16 patients (17 %) dans le groupe témoin (p=0,99; Tableau 4).

Les deux EILs les plus fréquemment observés des douleurs (5,4 % vs 6,4 % respectivement dans le groupe ayant reçu le système expérimental et le groupe témoin) et l'apparition d'une nouvelle ulcération (4,3 % vs 6,4 % respectivement dans le groupe ayant reçu le système expérimental et le groupe témoin). Le traitement a dû être interrompu chez deux patients de chaque groupe de traitement en raison de la survenue d'EILs (eczéma et nouvelle ulcération dans le groupe traité par le système expérimental, et des douleurs dans les deux cas du groupe témoin) et aussi en raison de l'interruption temporaire de l'utilisation du système B4C pour deux patients.

Au terme du traitement avec les systèmes de compression alloués (semaine 12 ou interruption du traitement), l'état de la peau périlésionnelle s'était

légèrement amélioré dans les deux groupes. La peau a été jugée « saine » chez 44 % vs 33 % des patients respectivement dans le groupe ayant reçu le système expérimental et le groupe témoin, à comparer à 38 % et 31 % des patients au début de l'étude.

Acceptabilité

Au total, 999 visites médicales ont été documentées au cours de la période d'étude de 12 semaines, soit 519 visites pour le groupe ayant reçu le produit expérimental contre 480 visites pour le groupe témoin. Par ailleurs 1536 soins infirmiers ont été effectués entre les visites bimensuelles organisées par les investigateurs pendant la même période.

Les douleurs ressenties entre les changements de pansement ont été documentées par les médecins (leur intensité a été notée sur une échelle à 4 points et sur une EVA de 100 mm). Les douleurs ressenties entre les changements de pansement (valeurs sur l'EVA) ont semblé diminuer d'une évaluation médicale à l'autre, dans les deux groupes de traitement, cette diminution étant légèrement plus marquée dans le groupe recevant le système B2C que dans celui recevant le système B4C ; cette différence n'était toutefois pas significative (Fig. 6).

L'intensité de la douleur ressentie a été jugée être « modérée » ou « importante » par 10 % des patients dans le groupe recevant le système expérimental, comparé à 20 % des patients du groupe témoin. En outre, cette douleur a été jugée être « intermittente » dans 25 % contre 36 % des cas respectivement dans le groupe recevant le système expérimental et le groupe témoin.

Le système B2C a été jugé être significativement plus facile à appliquer que le système de compression de référence ($p=0,038$), l'application du B2C étant considérée « très facile » dans 62 % des cas, à comparer à 47 % des cas avec le B4C. En outre, le B4C était considéré être « difficile à appliquer » dans 4,3 % des cas. Cet état de fait était particulièrement marqué en France (46 % estimaient que le B2C était « très facile » à appliquer contre 34 % pour le B4C ; $p=0,001$, test de Mantel-Haenzel).

Fréquence de changement des pansements

Le nombre médian de systèmes de compression utilisés par semaine dans les deux groupes de traitement pour l'ensemble des pays était de 2,08 pour le groupe recevant le système expérimental contre 2,13 pour le groupe témoin ; en revanche, des variations ont été observées d'un pays à l'autre. La fréquence de changement des pansements était similaire en France et en Allemagne, où les bandages élastiques monocouche et les bandes à allongement court sont largement utilisés. Par contre, cette fréquence était plus faible au Royaume-Uni, où les systèmes de compression multicouche sont généralement utilisés, 1,2 et 1,1 systèmes de compression par semaine étant utilisés respective-

ment dans le groupe recevant le produit expérimental et le groupe témoin.

Des pansements neutres (pansements hydrocellulaires, Alginate, Hydrofibres, Hydrogels ou pansements interface) ont été utilisés dans 87 % des cas dans le groupe recevant le système expérimental contre 90 % des cas dans le groupe témoin (Tableau 5). Des pansements primaires actifs ont été utilisés pour les soins des ulcères dans 13 % des cas dans le groupe recevant le système B2C contre 9,8 % des cas dans le groupe recevant le système B4C, et la majorité étaient des pansements imprégnés d'argent (7,6 % vs 9,0 %).

Discussion

Cette étude clinique (l'étude Odyssey) avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de deux systèmes de compression multicouche dans la prise en charge des ulcères de jambe d'origine veineuse et d'étiologie mixte. Cette étude a été menée dans 37 centres investigateurs européens (25 centres en France, 7 au Royaume-Uni et 5 en Allemagne). Cette approche multicentrique était essentielle pour prendre en compte les variations éventuelles du taux de cicatrisation dues à l'expérience du médecin.

Le système de bandage à 2 couches ou B2C (UrgoK2) avait été antérieurement évalué au cours d'une étude clinique non comparative dans les mêmes indications,²⁰ et il avait aussi été évalué dans le cadre d'études menées chez des volontaires sains, visant à mesurer le degré de pression d'interface sous bandage avec différents systèmes de compression.^{21,22} Les résultats issus de l'étude clinique antérieure ont rapporté une réduction médiane de la superficie des plaies de 72,5 % après 6 semaines (et un taux de cicatrisation complète de 24 %).²⁰ Jünger et al.²¹ ont rapporté des valeurs similaires de pression d'interface sous bandage pour les systèmes de compression UrgoK2 et Profore après plusieurs jours d'application. Ces résultats peuvent être directement comparés à ceux obtenus par les cliniciens, qui ne connaissaient pas bien ce système Bi-couches, où la pression d'interface sous bandage a été mesurée entre 30 et 50 mmHg dans 85 % des cas pour le système urgoK2 et dans 65 % des cas pour le système Profore,²² valeurs estimées suffisantes pour traiter efficacement des ulcères de jambe.⁴

L'ERC Odyssey a été donc conçue dans l'optique de fournir une démonstration clinique de non infériorité entre les deux systèmes. Le système de compression Profore a été choisi comme groupe témoin car il est considéré comme le système de référence pour cette indication, plusieurs ERC ayant démontré ses avantages thérapeutiques dans la prise en charge des ulcères de jambe,^{9,12,13,17,23,26} comme le souligne la Haute Autorité de Santé en France.³⁷

L'analyse en ITT a démontré que la cicatrisation complète de la plaie avait été obtenue chez 44 % des

patients du groupe B2C et chez 39 % des patients du groupe témoin. Compte-tenu que la différence observée entre les groupes correspondait à 5,38 %, la NI dans une marge de -10 % peut être considérée comme étant démontrée avec un IC à 95 % et un IC à 97,5 % ($p=0,0165$). L'analyse PP a montré que la cicatrisation complète a été obtenue chez 48 % des patients du groupe B2C et chez 38 % des patients du groupe témoin, soit une différence de 10,5 %. La NI dans une marge de -10 % peut donc être considérée comme étant démontrée avec un IC à 95 % et un IC à 97,5 % ($p=0,001$). Ces deux analyses (population en ITT stricte et population PP) ont abouti à des conclusions très similaires, qui allaient dans le sens d'une non-infériorité du système B2C par rapport au système B4C.

Dans les trois pays concernés, la cicatrisation était systématiquement plus importante dans le groupe B2C (aussi bien dans la population en ITT que dans la population PP, p =non précisé), ce qui suggère que la NI était homogène et indépendante du pays où l'évaluation était effectuée. Par ailleurs, pour tous les autres critères d'efficacité secondaires évalués (réductions relative et absolue de la superficie de la plaie à la semaine 12, pourcentage de patients présentant une réduction relative de la superficie de leur plaie $\geq 40\%$ à la semaine 4), valeur hautement prédictive de la cicatrisation de l'ulcère de jambe à après 20 semaines de traitement,²⁷⁻³² des résultats similaires ont été obtenus dans les deux groupes, avec toutefois systématiquement une tendance en faveur du B2C.

Compte tenu que des pansements neutres ont été appliqués sur les plaies traitées dans 87 % et 90 % des changements de pansement documentés durant l'étude dans le groupe B2C et le groupe témoin, respectivement, on peut raisonnablement attribuer le taux de cicatrisation observé pour chaque groupe aux deux systèmes de compression de l'étude. Ceci a été confirmé par les analyses effectuées par certaines agences sanitaires dans plusieurs pays européens (la France, le Royaume-Uni et l'Espagne), qui ont récemment rapporté qu'à l'heure où nous parlons, il n'a pas été établi de différence entre les pansements neutres, de quelque nature que ce soit, en termes d'efficacité, pour ce qui est du processus de cicatrisation.³⁷⁻⁴⁰

L'évaluation des critères d'efficacité secondaires, notamment la facilité d'application a montré que le B2C était systématiquement plus facile à appliquer pour les investigateurs, au cours de la visite de recrutement, que le B4C ($p=0,031$). Ces résultats, chez des patients présentant des ulcères de jambe, concordent avec ceux observés chez des volontaires sains,²¹ chez qui le système UrgoK2 était estimé « très facile » à appliquer dans 63 % des cas, comparé à 47 % des cas pour Profore.

Concernant les profils de tolérance des systèmes

de compression à l'étude, 16 et 23 EIL, probablement ou certainement associés aux systèmes étudiés, ont été rapportés respectivement chez 11 et 16 patients des groupes B2C et B4C. Des douleurs ont été rapportées par 5 et 6 patients respectivement dans les groupes B2C et B4C, un patient du groupe B2C et 5 patients du groupe B4C estimant que cette douleur était d'intensité « sévère ». Ces douleurs ont eu pour conséquence la sortie prématurée de l'étude de 2 patients dans le groupe témoin (aucun dans le groupe B2C).

Les valeurs sur l'EVA, exprimant le degré de douleur ressenti par le patient entre deux changements de système de compression, semblaient diminuer de manière plus marquée sur la période de suivi pour le groupe B2C que pour le groupe témoin ; la différence entre les deux groupes n'était toutefois pas significative.

Des résultats similaires sur la douleur ont été rapportés dans les travaux de Moffatt et al.,⁹ où 53 % des patients ($n=9$) se sont retirés prématurément de l'étude en raison de leur intolérance du même système B4C. Plus récemment, une évaluation du même système B4C chez des volontaires sains a été interrompue en raison des douleurs ressenties par 25 % des patients, alors que le groupe recevant le système B2C n'a connu aucun cas d'interruption du traitement.²¹ Par ailleurs, il a été documenté que la douleur générée par un système de compression peut affecter l'observance du patient au traitement étiologique pour les maladies veineuses.³³

Les résultats découlant de l'étude Odyssey concordent avec ceux des travaux publiés antérieurement ; la comparaison des résultats de plusieurs études cliniques impose toutefois une certaine prudence, en particulier lorsque ces études sont menées dans des pays différents.

Pour le critère d'efficacité principal, le taux de cicatrisation observé avec le système Profore peut être jugé similaire à celui observé dans les autres études évaluant ce système de compression et d'autres systèmes à 4 couches.^{10,18,34,35} De même, le délai médian de cicatrisation de 91 jours observé avec le B4C était identique à celui observé avec l'ensemble des systèmes à 4 couches lors de l'étude menée par l'équipe de Nelson et al.,¹⁸ qui avait évalué des plaies ayant un pronostic plus positif (ulcères de jambe d'origine veineuse plus petits et d'ancienneté plus récente).

Même si les données cliniques disponibles à l'heure actuelle en ce qui concerne les troubles trophiques d'origine veineuse sont en faveur de l'utilisation de la compression multicouche, elles ne précisent pas si l'efficacité de ces systèmes augmente avec le nombre de couches utilisées dans ces bandages.³⁶ Plusieurs données publiées, tirées notamment de l'étude menée par Ukat et al.¹⁷ avec Profore et de l'étude de Nelson et al.¹⁸ avec les systèmes de compression à 4 couches, tendent à montrer que les systèmes de com-

pression à 4 couches sont significativement supérieurs aux systèmes de compression à allongement court dans la prise en charge des ulcères de jambe d'origine veineuse ; en effet, les taux de cicatrisation rapportés aux semaines 12 et 24 étaient supérieurs avec les systèmes multicouches.

Ces données cliniques concordent avec celles issues d'une méta-analyse par O'Meara et al.,¹⁹ ayant porté sur cinq ERC (797 patients). Cette méta-analyse a conclu que les systèmes de bandage multicouche sont supérieurs aux bandages à allongement court car ils favorisent une cicatrisation plus rapide des ulcères de jambe, malgré le fait que d'autres études cliniques portant sur la même indication ont rapporté que ces deux systèmes de compression présentaient une efficacité similaire.^{9,10,12-14,23}

Références

1 Felty, C., Rooke T.W. Compression therapy for venous chronic insufficiency. *Semin Vasc Surg.* 2005; 18: 1, 36-40.

2 O'Meara, S., Cullum, N.A., Nelson, E.A. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 1: CD000265.

3 Iglesias, C., Nelson, E.A., Cullum, N.A., Torgerson, D.J. Venus I: A randomised controlled trial of two types of bandage for treating venous leg ulcers. *Health Technol Assess.* 2004; 8: 29, 1-105.

4 Vin, F., Benigni, J.P. Compression therapy. *International Consensus Document Guidelines according to scientific evidence.* *Int Angiol.* 2004; 23: 4, 317-345.

5 Todd, M. Venous leg ulcers and the impact of compression bandaging. *Br J Nurs.* 2011; 20: 21, 1360-1364.

6 Vowden, K.R., Mason, A., Wilkinson, D., Vowden, P. Comparison of the healing rates and complications of three four-layer bandage regimens. *J Wound Care.* 2005; 9: 6, 269-272.

7 Moffatt, C.J. Factors that affect concordance with compression therapy. *J Wound Care.* 2004; 13: 7, 291-294.

8 Mudge, E., Ivins, N., Simmonds, W., Price, P. Adherence to a 2-layer compression system for chronic venous ulceration. *Br J Nurs.* 2007; 16: 20, S4, S6, S8 passim.

9 Moffatt, C.J., Simon, D.A., Franks, P.J. et al. Randomized trial comparing two four-layer bandage systems in the management of chronic leg ulceration. *Phlebology.* 1999; 14: 4, 139-142.

10 Franks, P.J., Moody, M., Moffatt, C.J. et al. Randomized trial of cohesive short-stretch versus four-layer bandaging in the management of venous ulceration. *Wound Repair Regen.* 2004; 12: 2, 157-162.

11 Franks, P.J., Moffatt, C.J., Ellison, D.A. et al. Quality of life in venous ulceration: a randomized trial of two bandage systems. *Phlebology.* 1999; 14: 3, 95-99.

12 Partsch, H., Damstra, R.J., Tazelaar, D.J. et al. Multicentre, randomised

Conclusion

Les deux analyses (sur les populations en ITT et PP) vont dans le sens de la non-infériorité du système B2C (UrgoK2) par rapport au système B4C (Profore), et ce avec un haut degré de confiance. L'étude clinique Odyssey n'a pas démontré que le système B2C est moins efficace que le système B4C dans le traitement thérapeutique des ulcères de jambe ; en revanche le système B2C a été jugé plus facile à appliquer et s'est avéré être bien toléré dans tous les pays participant à l'évaluation. Le B2C a également fait preuve d'une bonne tolérance locale, en particulier en termes de douleur, et représente une alternative au traitement classique actuellement disponible avec les bandages à 4 couches (B4C). ■

controlled trial of four-layer bandaging versus short-stretch bandaging in the treatment of venous leg ulcers. *Vasa.* 2001; 30: 2, 108-113.

13 Moffatt, C.J., McCullagh, L., O'Connor, T. et al. Randomized trial of four-layer and two-layer bandage systems in the management of chronic venous ulceration. *Wound Repair Regen.* 2003; 11: 3, 166-171.

14 O'Brien, J.F., Grace, P.A., Perry, I.J. et al. Randomized clinical trial and economic analysis of four-layer compression bandaging for venous ulcers. *Br J Surg.* 2003; 90: 7, 794-798.

15 Harrison, M.B., Vandekerckhof E.G., Hopman, W.M. et al. The canadian bandaging trial: evidence-informed leg ulcer care and the effectiveness of two compression technologies. *BMC Nurs.* 2011; 10: 1, 20.

16 Wong, I.K., Andriessen, A., Charles, H.E. et al. Randomized controlled trial comparing treatment outcome of two compression bandaging systems and standard care without compression in patients with venous leg ulcers. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2012; 26: 1, 102-110.

17 Ukat, A., Konig, M., Vanscheidt, W., Münter, K.C. Short-stretch versus multilayer compression for venous leg ulcers: a comparison of healing rates. *J Wound Care.* 2003; 12: 4, 139-143.

18 Nelson, E.A., Iglesias, C.P., Cullum, N., Torgerson, D.J. Randomized clinical trial of four-layer and short-stretch compression bandages for venous leg ulcers (Venus I). *Br J Surg.* 2004; 91: 10, 1292-1299.

19 O'Meara, S., Tierney, J., Cullum, N. et al. Four layer bandage compared with short-stretch bandage for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials with data from individual patients. *BMJ.* 2009; 338: 7702, 1054-1077.

20 Benigni, J.P., Lazareth, I., Parpex, P. et al. Efficacy, safety and acceptability of a new two-layer bandage system for venous leg ulcers. *J Wound Care.* 2007; 16: 9, 385-390.

21 Junger, M., Ladwig, A., Bohbot, S., Haase, H. Comparison of interface pressures of three compression bandaging systems used on healthy volunteers. *J Wound Care.* 2009; 18: 11, 474-480.

22 Hanna, R., Bohbot, S. Sub-bandage pressure measurements and usability between three compression bandage systems. *Br J Nurs.* 2008; 17: 20 (Suppl.), S16-24.

23 Polignano, R., Bonadeo, P., Gasbarro, S., Allegra, C.A. A randomized controlled study of four-layer compression versus Unna's boot for venous ulcers. *J Wound Care.* 2004; 13: 1, 21-24.

24 Partsch, H., Damstra, R.J., Tazelaar, D.J. et al. Multicentre, randomised controlled trial of four-layer bandaging versus short-stretch bandaging in the treatment of venous leg ulcers. *Vasa.* 2001; 30: 2, 108-113.

25 Gupta, A.K., Koven, J.D., Lester, R. et al. Open-label study to evaluate the healing rate and safety of the Profore extra four-layer bandage system in patients with venous leg ulceration. *J Cutan Med Surg.* 2000; 4: 1, 8-11.

26 Moffatt, C.J., Edwards, L., Collier, M. et al. A randomised controlled 8-week crossover clinical evaluation of the 3m Coban 2-layer compression system versus Profore to evaluate the product performance in patients with venous leg ulcers. *Int Wound J.* 2008; 5: 2, 267-279.

27 Margolis, D.J., Allen-Taylor, L., Hoffstad, O., Berlin, J.A. The accuracy of venous leg ulcer prognostic models in a wound care system. *Wound Repair Regen.* 2004; 12: 2, 163-168.

28 Prince, S., Dodds, S.R. Use of ulcer size and initial responses to treatment to predict the healing time of leg ulcers. *J Wound Care.* 2006; 15: 7, 299-303.

29 Phillips, T.J., Machado, F., Trout, R. et al. Prognostic indicators in venous ulcers. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43: 4, 627-630.

30 Margolis, D.J., Berlin, J.A., Strom, B.L. Risk factors associated with the failure of a venous leg ulcer to heal. *Arch Dermatol.* 1999; 135: 920-926.

31 Meaume, S., Couilliet, D., Vin, F. Prognostic factors for venous ulcer healing in a non-selected population of ambulatory patients. *J Wound Care.* 2005; 14: 1, 31-34.

32 Gilman, T., Kantor, J., Margolis, D.J. A multicentre study of percentage change in venous leg ulcer area as a prognostic index of healing at 24 weeks. *Br J Dermatol.* 2003; 149: 4, 896-898.

33 Miller, C., Kapp, S., Newall, N. et al. Predicting concordance with multilayer compression bandaging. *J Wound Care.* 2011; 20: 3, 101-112.

34 Doby, T., Hoffman, D., Cameron, C. et al. Randomized trial in the treatment of venous leg ulcers comparing short-stretch bandages, four layer bandage system, and a long stretch paste-bandage system. *Wounds.* 1993; 5: 276-279.

35 Scriven, J.M., Taylor, L.E., Wood, A.J. et al. A prospective randomized trial of four layer versus short-stretch compression bandages for the treatment of venous leg ulcers. *Ann Rev Coll Surg Engl.* 1998; 80: 3, 215-220.

36 Haute Autorité de Sante (HAS) Report. Compression devices for single use medical use in vascular disease. Revision of the list of reimbursable products and services. Service evaluation of devices [in French]. HAS, 2010. Available from: <http://tinyurl.com/99se6mt> [Accessed Oct 2012].

37 Haute Autorité de Sante (HAS) Report. Evaluation of primary and secondary dressings. Revision of the list of reimbursable products and services. Service evaluation of devices [in French]. HAS, 2007. Available from: <http://tinyurl.com/93vegko> [Accessed Oct 2012].

38 Chaby, G., Senet, P., Vaneau, M. Dressings for acute and chronic wounds: a systematic review. *Arch Dermatol.* 2007; 143: 10, 1297-1304.

39 Palfreyman, S.J., Nelson, E.A., Lochiel, R., Michaels, J.A. Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 3: CD001103.

40 Bouza, C., Muñoz, A., Amate, J.M. Efficacy of modern dressings in the treatment of leg ulcers: a systematic review. *Wound Repair Regen.* 2005; 13: 3, 218-229.