

RESUME

| | |
|------------------------------------|---|
| TITRE | Évaluation de l'efficience du substitut osseux Cerament-G délivrant localement de la gentamicine dans le traitement de l'ostéomyélite chronique des os longs : étude randomisée multicentrique dans le réseau CRIOD – Etude CONVICTION |
| PROMOTEUR | Hospices Civils de Lyon BP 2251 3 quai des Célestins, 69229 LYON cedex 02 |
| INVESTIGATEUR COORDONNATEUR | Pr Tristan FERRY Hospices Civils de Lyon Hôpital de la Croix-Rousse Service des Maladies Infectieuses et Tropicales Centre de Référence des Infections Ostéoarticulaires Complexes 103, Grande Rue de la Croix-Rousse 69317 Lyon Cedex 04 Tél : 04.72.07.11.07; Fax : 04.72.07.17.50 Email : tristan.ferry@chu-lyon.fr |
| VERSION DU PROTOCOLE | Version 6 du 21/07/2025 |
| JUSTIFICATION / CONTEXTE | <p>L'ostéomyélite chronique est une infection ostéoarticulaire grave qui survient le plus souvent au niveau des os longs (tibia, fémur, humérus, avant-bras), responsable d'une morbidité importante avec risque de fracture et d'amputation. Elle est due à la présence de bactéries dans la médullaire osseuse, parfois responsable d'un abcès intraosseux.</p> <p>L'ostéomyélite chronique peut avoir une origine hématogène ou plus souvent exogène, après un traumatisme ou une chirurgie. Les bactéries impliquées ont la capacité de modifier leur métabolisme et mettent en jeu des mécanismes de persistance (comme le biofilm) rendant leur éradication difficile. Le traitement de l'ostéomyélite chronique nécessite une intervention chirurgicale, la corticotomie : ouverture de la corticale osseuse pour réaliser un curetage endomédullaire afin d'identifier la bactérie, enlever d'éventuels séquestrés (fragments osseux auquel la bactérie adhère sous forme de biofilm) et réduire l'inoculum bactérien. Dans le même temps ou dans un second temps, un geste de « couverture cutanée » dénommé « lambeau » peut être nécessaire, notamment chez les patients présentant une atteinte ancienne avec fragilisation et adhérence de la peau et des tissus mous à l'os sous-jacent. En post-opératoire, le patient reçoit une antibiothérapie systémique probabiliste puis une antibiothérapie systémique ciblée sur le germe identifié, pour une durée de 3 mois. L'efficacité de ces antibiotiques repose sur leur capacité à pénétrer le tissu osseux. Malgré les progrès réalisés à la fois en antibiotiques et en traitement chirurgical, la probabilité d'échec de cette prise en charge (récidive infectieuse) est de l'ordre de 20%, et reste malheureusement stable depuis plus de 20 ans.</p> <p>Le Cerament-G (Laboratoire BONESUPPORT AB, Suède), substitut osseux synthétique composé d'hydroxyapatite, de sulfate de calcium, et de gentamicine, comble « l'espace mort » qui se constitue au cours de la chirurgie, évite que cette cavité remplie de sang ne s'infecte, et favorise la régénération de l'os au sein de cet espace, limitant le risque de fracture à moyen et long terme. Il délivre également localement pendant plusieurs semaines de très fortes doses de gentamicine (concentration de 17,5 mg/mL dans le dispositif), antibiotique bactéricide à large spectre efficace sur la grande majorité des bactéries impliquées dans les infections ostéoarticulaires. Il permet une antibiothérapie locale efficace grâce à une large exposition et à des concentrations prolongées pendant plusieurs semaines.</p> <p>Il n'existe à ce jour pas d'autre substitut osseux avec antibiotique disponible en France. Deux études prospectives ont montré que le Cerament-G permettait de diminuer le nombre de récidives infectieuses (environ 5% à 18 mois). Cette innovation est disponible en France mais à un prix élevé (entre 2500 et 4000 euros) et n'est actuellement pas remboursée. Toutefois, l'usage de ce produit</p> |

| | |
|----------------------|--|
| | permettrait d'améliorer la santé et la qualité de vie des patients tout en évitant certaines consommations de ressources. |
| OBJECTIFS | <ul style="list-style-type: none"> ● Objectif principal : L'objectif principal est d'évaluer l'efficience du Cerament-G dans le traitement de l'ostéomyélite chronique des os longs en comparant la stratégie basée sur une prise en charge médico-chirurgicale habituelle avec corticotomie et utilisation du substitut osseux délivrant localement de la gentamicine Cerament-G en adjuvant ± lambeau de couverture et antibiothérapie (stratégie innovante) à la stratégie basée sur une prise en charge médico-chirurgicale habituelle avec corticotomie ± lambeau de couverture, sans utilisation en adjuvant de Cerament-G, et antibiothérapie (stratégie de référence). ● Objectifs secondaires cliniques : <ul style="list-style-type: none"> - Comparer la proportion de récidive infectieuse entre les deux stratégies à 24 mois ; - Comparer les conséquences cliniques de la prise en charge entre les deux stratégies en termes de : <ul style="list-style-type: none"> ○ Complications peropératoires et post-opératoires (notamment la survenue de fracture) à 24 mois ; ○ Reprises chirurgicales pour complication à 24 mois ; ○ Amputations à 24 mois ; ○ Cicatrisation osseuse et remodelage/consolidation osseux à 12 mois ; ○ Evénements indésirables graves attribuables à l'antibiothérapie systémique jusqu'à 3 mois post-opératoires ; ○ Insuffisances rénales aiguës (effet indésirable de la gentamicine lorsqu'elle est utilisée en systémique) jusqu'à 3 mois post-opératoires ; - Décrire la tolérance du Cerament-G. ● Objectifs secondaires médico-économiques : <ul style="list-style-type: none"> - Comparer les consommations de ressources entre les deux stratégies ; - Evaluer le coût réel associé à la réalisation d'une corticotomie en utilisant le Cerament-G ; - Comparer l'utilité des patients entre les deux stratégies ; - Evaluer l'efficience de la stratégie innovante à partir d'une étude coût-efficacité ; - Evaluer l'impact de la généralisation de la stratégie innovante sur le budget de l'assurance maladie obligatoire. |
| TYPE D'ETUDE | Etude prospective multicentrique randomisée en simple insu |
| CRITERES DE JUGEMENT | <ul style="list-style-type: none"> ● Critère principal : Ratio Différentiel Coût-Utilité (RDCU) estimé à 24 mois entre les deux stratégies de traitement de l'ostéomyélite chronique des os longs ● Critères secondaires cliniques : <ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients ayant eu au moins une récidive infectieuse sur l'os étudié à 24 mois (confirmation par le comité de validation des événements) et délai avant récidive ; - Nombre et types de complications survenues en peropératoire et post-opératoire jusqu'à 24 mois (notamment fracture) selon les classifications CTCAE et Clavien-Dindo ; et proportion de patients ayant eu au moins une complication au cours du suivi ; - Nombre de reprises chirurgicales pour complication jusqu'à 24 mois ; et proportion de patients ayant eu au moins une reprise chirurgicale pour complication au cours du suivi ; - Proportion de patients avec amputation de la zone comportant l'os étudié à 24 mois ; - Proportion de patients avec cicatrisation osseuse et proportion de patients avec remodelage/consolidation osseux à 12 mois, évalués à partir d'une radiographie standard (confirmation par le comité de validation des événements) ; - Nombre et types d'événements indésirables graves (EIG) attribuables à l'antibiothérapie systémique administrée suite à la première intervention ; |

| | |
|-----------------------------|--|
| | <p>et proportion de patients ayant eu au moins un EIG attribuable à cette antibiothérapie systémique ; dans les 3 mois suivant la première intervention ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients ayant une insuffisance rénale aiguë dans les 3 mois suivant la première intervention ; - Nombre et types d'évènements indésirables reliés à l'utilisation du Cerament-G (notamment : survenue d'une hypercalcémie, écoulement séreux prolongé par la cicatrice, ossification hétérotopique, allergie) et survenant dans les 3 mois suivant la première intervention. <ul style="list-style-type: none"> • Critères secondaires médico-économiques : - Coût des deux stratégies estimé à 24 mois ; - Coût réel associé à la réalisation d'une corticotomie en utilisant le Cerament-G ; - Utilité estimée à partir du questionnaire EQ-5D et des scores d'utilité validée sur population française à l'inclusion, à S+4/S+6, M3, M6, M12, M18 et M24 (visites de suivi habituelles) ainsi qu'après chaque reprise chirurgicale selon le même calendrier ; - Ratio différentiel coût-efficacité estimé à 24 mois avec l'absence de récidive infectieuse comme critère d'efficacité ; - Analyse d'impact budgétaire menée selon le point de vue de l'Assurance Maladie Obligatoire. |
| POPULATION CIBLE | Cette étude portera sur des patients adultes atteints d'ostéomyélite chronique des os longs, nécessitant une prise en charge chirurgicale dans un centre CRIOAc avec corticotomie ± lambeau de couverture et antibiothérapie. |
| CRITERES D'INCLUSION | <ul style="list-style-type: none"> - Patient suspect d'ostéomyélite chronique (stade III de la classification Cierny-Mader) d'un os long du tibia, du fémur, de l'humérus ou de l'avant-bras, au niveau de la diaphyse, de la métaphyse ou de l'épiphyse, définie comme suit : <ul style="list-style-type: none"> ○ Inoculation supposée > 3 mois ; ○ Au moins un signe clinique au niveau du site présumé infecté parmi les suivants : <ul style="list-style-type: none"> ■ Douleur spontanée ou à l'appui ; ■ Présence d'une fistule ou antécédent d'écoulement par une fistule ; ■ Présence d'un écoulement séreux ou purulent ; ■ Présence d'une exposition osseuse ; ■ Inflammation locale ; ■ Fièvre en l'absence d'autre explication. ○ Au moins un signe radiologique au niveau du site présumé infecté parmi les suivants : <ul style="list-style-type: none"> ■ Remaniements osseux avec ostéolyses ou appositions périostées ; ■ Présence d'une abcédation intramédullaire (si IRM réalisée) ; ■ Présence d'un trajet fistuleux jusqu'en intramédullaire (si IRM réalisée) ; ■ Présence de séquestre osseux visible au scanner (si scanner réalisé). - Patient chez qui le traitement chirurgical conventionnel de l'ostéomyélite chronique est possible, avec décortication et corticotomie avec curetage endomédullaire (permettant d'éradiquer les séquestres osseux, de réduire l'inoculum, et d'identifier la/les bactérie(s) en cause) et cavité résiduelle intramédullaire secondaire ; - Patient chez qui une antibiothérapie systémique de 3 mois est prévue en post-opératoire ; - Si du matériel d'ostéosynthèse est présent dans le foyer d'ostéomyélite chronique, ce matériel doit être considéré en préopératoire comme extirpable en intégralité au cours de la chirurgie d'ostéomyélite chronique ; |

| | |
|-----------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Patient chez qui une fermeture directe est possible sans tension, ou chez qui un lambeau de couverture pourra être réalisé dans les 15 jours qui suivent la chirurgie initiale ; - Patient de sexe masculin ou féminin de 18 à 80 ans ; - Patient ayant donné son consentement éclairé écrit pour participer à l'étude ; - Patient géographiquement stable ; - Patient capable de se conformer aux visites de suivi requises, au calendrier du protocole et au schéma thérapeutique, du jugement de l'investigateur ; - Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale. |
| CRITERES DE NON INCLUSION | <ul style="list-style-type: none"> - Ostéomyélite aiguë hématogène (stade I de Cierny-Mader) ; - Ostéite corticale (stade II de Ciernymader) ; - Pseudarthrose septique (stade IV de Cierny-mader) ; - Patient nécessitant un lambeau de couverture estimé ne pouvant être fait dans les 15 jours qui suivent la chirurgie de traitement de l'ostéomyélite chronique ; - Femme enceinte ou qui allaite ou qui envisage de devenir enceinte pendant la période de l'étude ; - Patient participant à une autre étude interventionnelle qui pourrait interférer avec celle-ci ; - Patient connu pour avoir une hypersensibilité aux aminoglycosides (particulièrement la gentamicine), aux sulfites (dont le sulfate de calcium) ou à l'hydroxyapatite de calcium ; - Contre-indication à l'utilisation de Cerament-G : myasténie sévère (de classe IV ou plus selon la classification MGFA), insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault. ou DFG < 30 ml/min/1,73² selon l'équation du CKD-EPI ou du MDRDs ou patient dialysé), troubles préexistants du métabolisme du calcium (calcium total plasmatique, ou calcium total corrigé plasmatique selon albuminémie, hors des valeurs normales du laboratoire) ; - Patient présentant des désordres endocriniens ou métaboliques connus pour affecter l'ostéogenèse (par exemple, maladie de Paget, ostéodystrophie rénale, hyperthyroïdie, trouble de la parathormone, syndrome de Ehler-Danlos, ostéogenèse imparfaite) ; - Patient ayant un ou plusieurs cancers malins (notamment ulcère de Marjolin) non traités, ou suivant une radiothérapie ou une chimiothérapie ; - Patient majeur protégé par la Loi, sous curatelle ou tutelle. |
| CRITERES DE SORTIE D'ETUDE | <ul style="list-style-type: none"> - Invalidation de l'inclusion du patient par le comité de validation de l'éligibilité - Déprogrammation et annulation définitive de la chirurgie de traitement de l'ostéomyélite chronique. - Découverte entre la validation de l'inclusion et l'intervention de l'impossibilité de réaliser le lambeau de couverture dans les 15 jours suivant la chirurgie initiale. - Découverte d'une hypercalcémie ou d'une insuffisance rénale sévère non connue entre l'inclusion et l'intervention chirurgicale. |
| PROCEDURES | <p>Deux stratégies de traitement de l'ostéomyélite chronique seront comparées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La stratégie innovante : prise en charge médico-chirurgicale habituelle avec corticotomie et utilisation du substitut osseux délivrant localement de la gentamicine Cerament-G en adjuvant ± lambeau de couverture et antibiothérapie ; - La stratégie de référence : prise en charge médico-chirurgicale habituelle avec corticotomie ± lambeau de couverture, sans utilisation en adjuvant de Cerament-G, et antibiothérapie. <p>Dispositif médical utilisé dans la stratégie innovante : substitut osseux céramique résorbable Cerament-G composé de sulfate de calcium, d'hydroxyapatite et de sulfate de gentamicine.</p> |

| | |
|----------------------------------|--|
| RAPPORT BENEFICES/RISQUES | <p>Les risques attendus pour les patients, quel que soit leur groupe de randomisation, sont ceux de la chirurgie pour corticotomie et correspondent à ceux de la prise en charge habituelle.</p> <p>Les risques supplémentaires liés à l'utilisation de Cerament-G sont la survenue d'effets indésirables spécifiques à ce dispositif médical, principalement les complications liées au passage systémique de la gentamicine. Cependant, le Cerament-G est marqué CE et sera utilisé conformément à son indication.</p> <p>Les contraintes pour les patients de participer à l'étude seront de compléter des questionnaires évaluant leur qualité de vie ainsi qu'un carnet patient (consommations de soins, aide professionnelle et informelle à domicile).</p> <p>Une visite d'inclusion pourra être dédiée à l'étude, et pour les patients ayant eu une reprise chirurgicale, une visite spécifique à l'étude sera organisée (si elle n'est pas prévue dans le cadre du suivi habituel) 24 mois après la première intervention chirurgicale.</p> <p>Dans la mesure où le Cerament-G n'est à l'heure actuelle pas remboursé par l'Assurance Maladie, son utilisation n'est pas répandue en France. Il n'y aura donc pas de perte de chance pour les patients randomisés dans le groupe traité sans Cerament-G, d'autant plus qu'il s'agit de la technique chirurgicale de référence.</p> <p>Pour les patients qui seront randomisés dans le groupe dans lequel le Cerament-G est utilisé, un bénéfice est attendu en termes de diminution du risque de récidive infectieuse par rapport au groupe traité sans Cerament-G. Toutefois, ces bénéfices doivent être confirmés dans le cadre de l'étude.</p> <p>Au total, la balance bénéfice/risque pour un patient de participer à cette étude est donc acceptable.</p> |
| NOMBRE DE SUJETS | <p>Le calcul du nombre de sujets nécessaire dans cette étude a été basé sur un critère clinique, la proportion de patients ayant présenté au moins une récidive infectieuse à 24 mois, en raison du manque de données disponibles pour permettre le calcul du nombre de sujets nécessaire selon un critère médico-économique (également présenté malgré l'incertitude forte qui l'entoure).</p> <p>D'après les données disponibles dans la littérature, nous faisons l'hypothèse que la chirurgie avec adjonction de Cerament-G entraînera une récidive infectieuse à 24 mois chez 6% des patients : les données disponibles dans la littérature font état de taux de 4% à 5%, à des durées entre 5 à 21 mois. Notre suivi étant de 24 mois, nous avons préféré majorer ce taux à 6% afin d'être plus conservateur. Par ailleurs, le taux de récidive infectieuse après chirurgie sans Cerament-G est estimé à 20%. En prenant en compte un risque de première espèce égal à 0,05 et une puissance de 80% (en situation bilatérale), le nombre de sujets nécessaire pour montrer une différence significative entre les deux groupes est de 180. En tenant compte d'un pourcentage de patients sortis d'étude prématurément ou perdus de vue d'environ 10%, le nombre total de patients à randomiser dans l'étude est de 200 patients (100 patients par groupe).</p> <p>L'estimation du nombre de sujets nécessaire sur critère médico-économique est basé, dans un souci de simplification, uniquement sur le coût du Cerament-G et des hospitalisations pour récidive, et sur l'impact sur l'utilité à court terme de la chirurgie pour récidive, des fractures et des amputations. Nous estimons la différence moyenne de coût à 1 144€, l'écart-type des coûts à 1 000€, la différence moyenne de QALY à 0,04, l'écart-type des QALY à 0,03. Pour une disposition maximale à payer de 50 000€, un coefficient de corrélation de -0,03, un risque alpha de 5% et un risque bêta de 20%, le nombre de sujets nécessaire est estimé à 178. En tenant compte d'un pourcentage de patients sortis d'étude prématurément ou perdus de vue de 10%, le nombre de patients à randomiser dans l'étude est de 196 patients (98 patients par groupe). Cette estimation étant conservatrice, le nombre de sujets nécessaire estimé correspond à une valeur haute.</p> |

| | |
|-----------------------------|---|
| | <p>La randomisation de 200 patients dans l'étude permettra donc de valider à la fois les hypothèses d'efficience et d'efficacité clinique du substitut osseux Cerament-G.</p> <p>Enfin, en estimant à 10% le nombre de patients inclus et dont l'inclusion sera invalidée par le comité de validation de l'éligibilité, l'inclusion de 220 patients dans l'étude permettra de randomiser les 200 patients requis.</p> |
| DUREE DE L'ETUDE | <p>Durée de la période d'inclusion : 60 mois</p> <p>Durée de la participation pour chaque sujet : 25 mois</p> <p>Durée totale de l'étude : 85 mois</p> |
| LIEU DE LA RECHERCHE | 15 services de chirurgie orthopédique et de maladies infectieuses de 12 Centres Hospitalo-Universitaires français appartenant au réseau des Centre de Référence des IOA complexes (CRIOAc). |
| RETOMBES ATTENDUES | <p>Si nos hypothèses étaient confirmées, l'utilisation du Cerament-G pourrait être généralisée pour la prise en charge des patients atteints d'une ostéomyélite chronique. Ceci permettrait une réduction des récidives infectieuses et des fractures et amputations. De plus, ces récidives sont potentiellement liées à des surinfections à bactéries multirésistantes. La prévalence des bactéries multirésistantes ne cesse de croître dans toutes les maladies infectieuses bactériennes, et notamment les infections ostéoarticulaires. L'antibiorésistance est un problème de santé publique et la prévention de ces infections est essentielle, pour éviter l'escalade vers l'utilisation d'antibiotiques onéreux et éviter à terme les impasses thérapeutiques. Enfin, à l'avenir, si l'adjonction de Cerament-G améliore le pronostic des patients, nous pourrions proposer d'évaluer une réduction de la durée de l'antibiothérapie systémique à 6 semaines maximum, afin de limiter l'impact écologique de ces antibiothérapies prolongées.</p> |