

9^{ème} journée CRIOAc Lyon – Mardi 27 juin 2023

Evaluation d'un substitut osseux à la gentamicine (CERAMENT-G™) dans le traitement de l'ostéomyélite chronique des os longs

Pr. Tristan Ferry, MD, PhD

tristan.ferry@univ-lyon1.fr

 @FerryLyon 

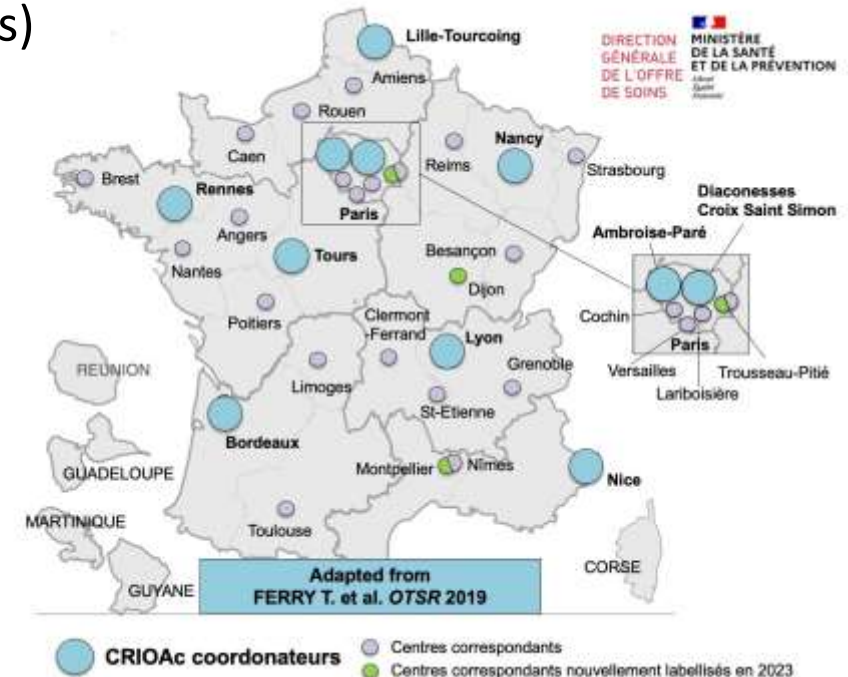
Infectious and Tropical Diseases Unit, Croix-Rousse Hospital , Hospices Civils de Lyon, Claude Bernard Lyon1 University, Lyon
Centre International de Recherche en Infectiologie, CIRI, Inserm U1111, CNRS UMR5308, ENS de Lyon, UCBL1, Lyon, France
Clinical officer ESCMID Study group for Non-Traditional Antibacterial therapy (ESGNTA)
Centre de Référence des IOA complexes de Lyon (CRIOAc Lyon)



INFECTIONS OSTÉOARTICULAIRES (IOA)

2

- IOA = infections graves avec impact clinique et économique majeur en France
 - Coût direct de la PEC hospitalière = 259 millions d'euros (7178 €/séjour hospitalier)
 - Réadmission est un contributeur majeur (19% des patients)
 - Ne prend pas en compte tous les coûts des IOA
 - prise en charge hospitalière ≈ 10% du coût total
 - + soins ambulatoires, soins de suite, l'aide informelle...



Données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) 2008

OSTÉOMYÉLITE CHRONIQUE (STADE III DE LA CLASSIFICATION DE CIERNY-MADER)

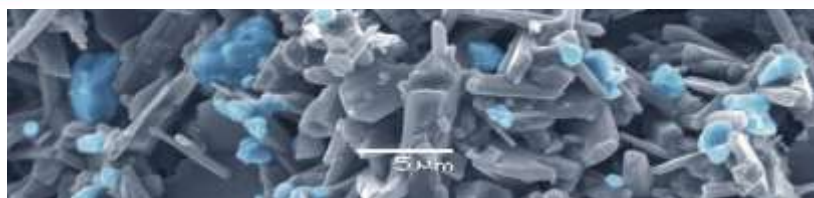
3

- IOA grave principalement sur os longs
 - Origine hématogène ou exogène après un traumatisme ou une chirurgie
 - Morbidité importante avec risque de fracture et d'amputation
 - Présence de bactéries persistantes (biofilm) dans la médullaire osseuse, parfois avec abcès intra-osseux (abcès de Brodie)
 - Prise en charge médico-chirurgicale = corticotomie ($\pm$ lambeau de couverture) puis antibiothérapie systémique pendant 3 mois

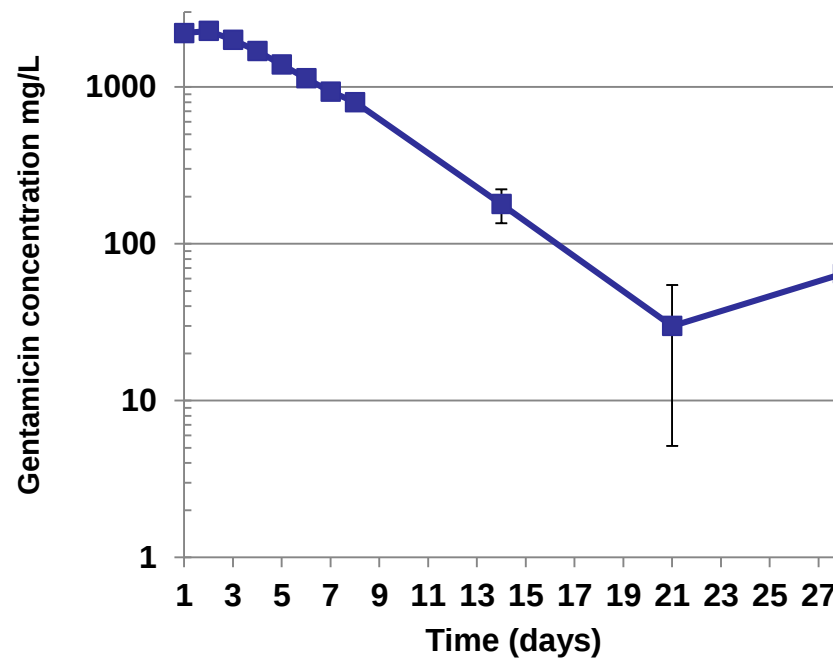


→ **Probabilité d'échec (récidive infectieuse) $\approx$ 20%** car persistance du germe initial ou surinfection dans l'espace mort généré par le curetage chirurgical

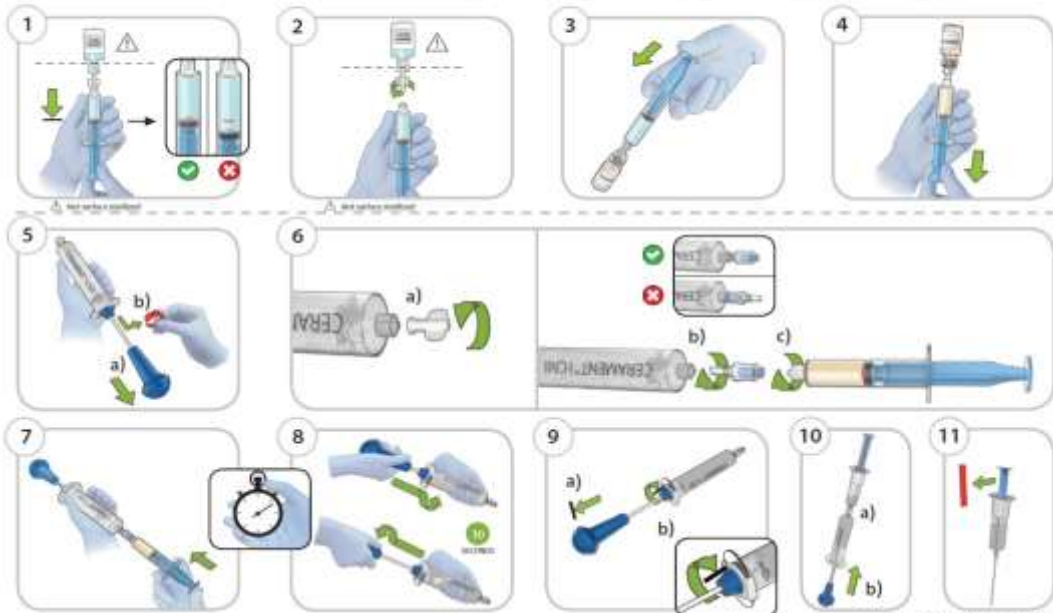
CERAMENT-G™ (BONESUPPORT)



CERAMENT G™
Hydroxyapatite
Sulfate de calcium
Gentamicine



CERAMENT® G



Dispositif Médical Implantable

Marquage CE depuis le 11 février 2013

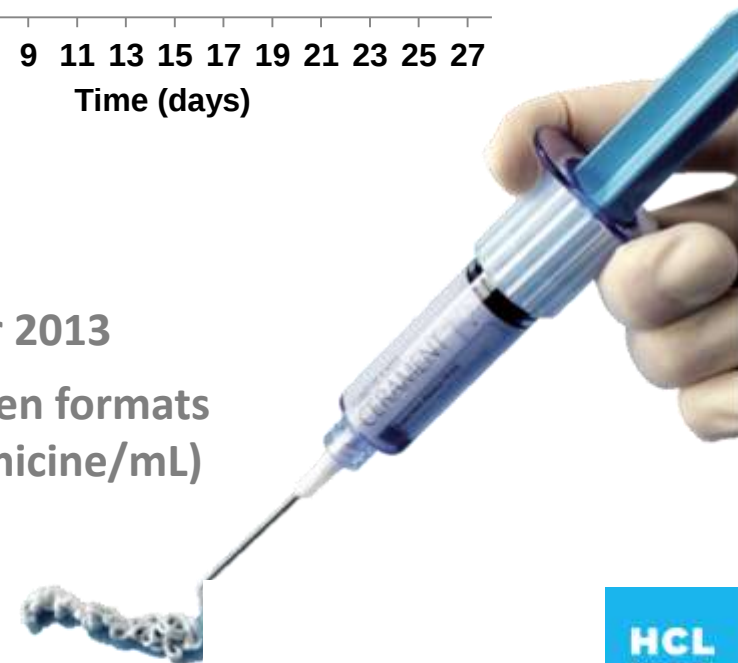
Unités de Cerament® G fournies en formats 5 ml et 10 ml (17,5 mg de gentamicine/mL)

Dose max 6 mg/kg

Régénération osseuse

Résorbable

Sous forme de pâte à reconstituer



■ GENERAL ORTHOPAEDICS

Mid- to long-term results of single-stage surgery for patients with chronic osteomyelitis using a bioabsorbable gentamicin-loaded ceramic carrier

**M. A. McNally,
J. Y. Ferguson,
M. Scarborough,
A. Ramsden,
D. A. Stubbs,
B. L. Atkins**

*From Nuffield
Orthopaedic Centre,
Oxford University
Hospitals, Oxford, UK*



Fig. 1



Fig. 2

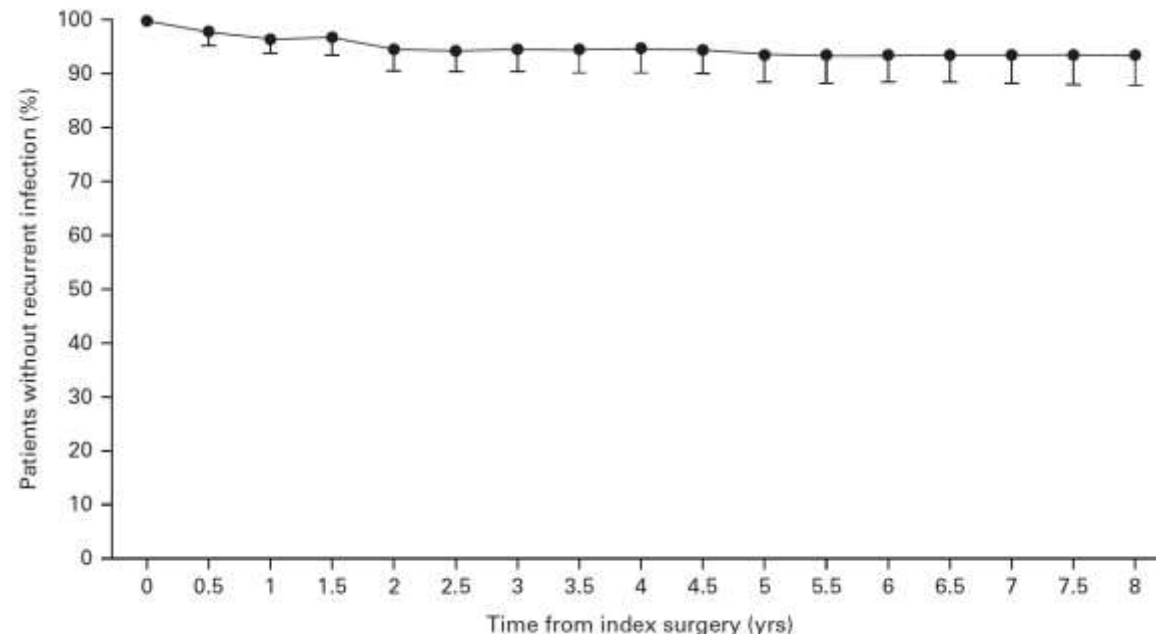


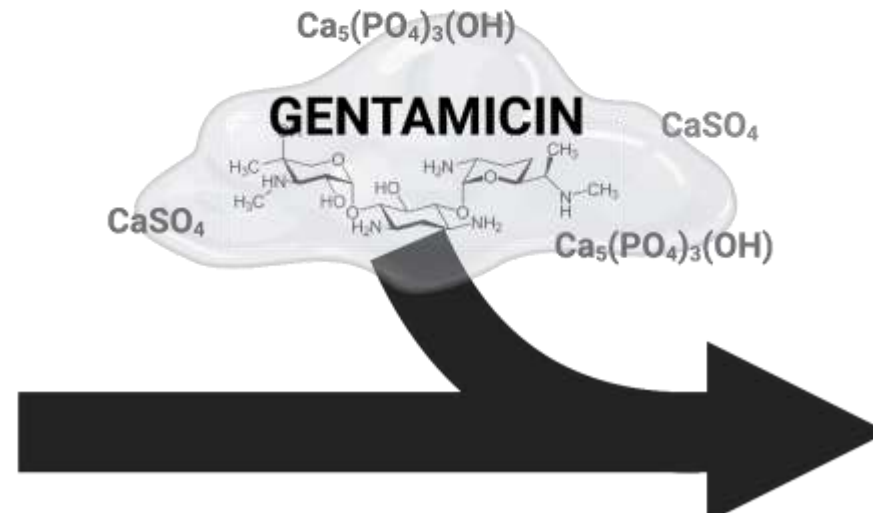
■ GENERAL ORTHOPAEDICS

Mid- to long-term results of single-stage surgery for patients with chronic osteomyelitis using a bioabsorbable gentamicin-loaded ceramic carrier

**M. A. McNally,
J. Y. Ferguson,
M. Scarborough,
A. Ramsden,
D. A. Stubbs,
B. L. Atkins**

*From Nuffield
Orthopaedic Centre,
Oxford University
Hospitals, Oxford, UK*







Cost-effectiveness of a bone substitute delivering gentamicin in the treatment of chronic osteomyelitis of long bones: Protocol for the CONVICTION randomized multicenter study

Hassan Serrier^{1*}, Laure Huot^{1,2}, Sophie Brosset^{3,4},
Cécile Batailler^{3,5,6}, Tristan Ferry^{3,7,8,9} and on behalf of the Lyon
BJI Study Group

¹Health Economic Evaluation Service, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, ²Université Claude Bernard Lyon 1, Research on Healthcare Performance RESHAPE, Lyon, France, ³Centre interrégional de référence pour la prise en charge des infections ostéoarticulaires complexes, CRIOAc Lyon, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, ⁴Department of Plastic Surgery, Croix-Rousse Hospital, Lyon University Hospital, Lyon, France, ⁵Department of Orthopaedic Surgery, Croix-Rousse Hospital, Lyon University Hospital, Lyon, France, ⁶Univ Lyon, Claude Bernard Lyon 1 University, Bron, France, ⁷Infectious Diseases, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, ⁸CIRI–Centre International de Recherche en Infectiologie, Inserm, Université Claude Bernard Lyon 1, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Univ Lyon, Lyon, France, ⁹Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

POPULATION CIBLE & POPULATION ÉTUDIÉE

- Patients adultes atteints d'**ostéomyélite chronique des os longs de stade III** (tibia, fémur, humérus, os de l'avant-bras)
- **Nécessitant une prise en charge chirurgicale dans un centre CRIOAc**
 - avec **corticotomie**
 - ± lambeau de couverture (à faire au cours du même bloc, ou dans les 2 semaines qui suivent)
 - ± stabilisation préventive (fixateur ou ostéosynthèse)
 - **antibiothérapie de 3 mois**

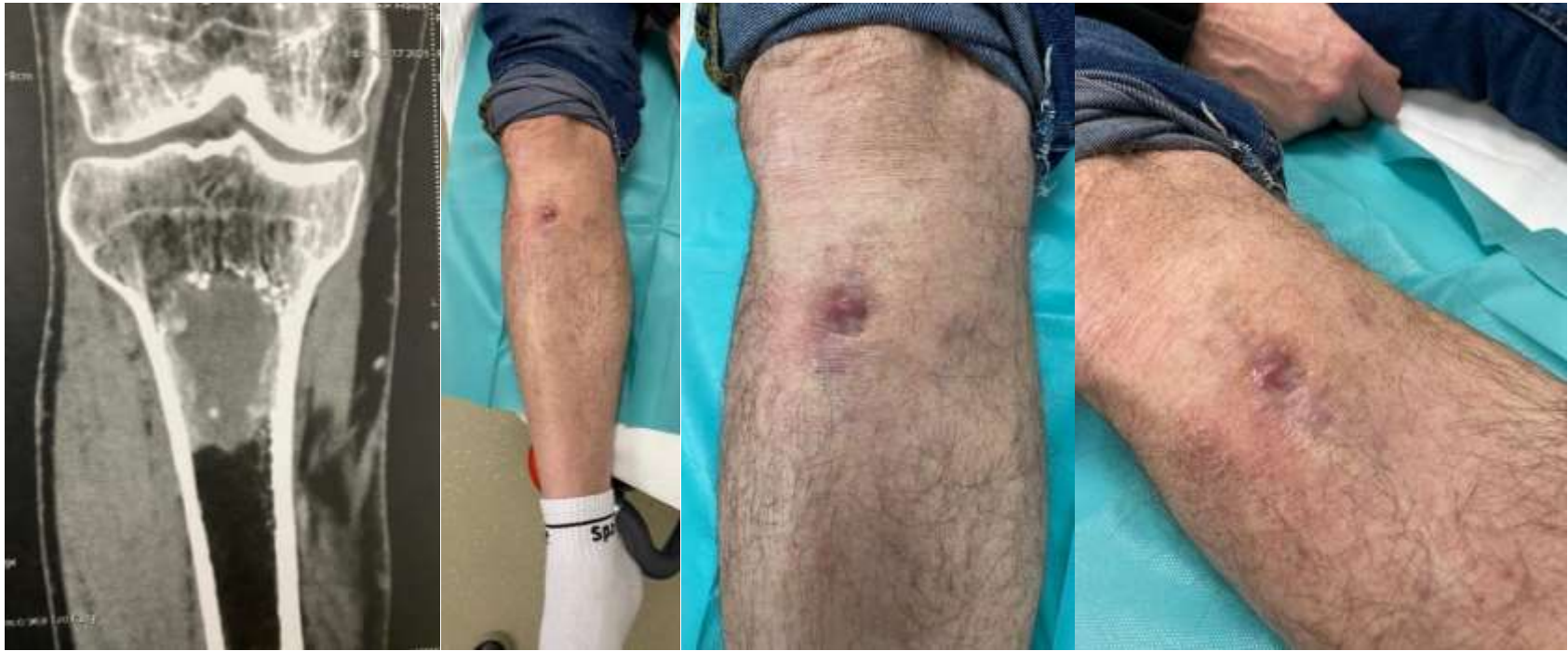
TYPE D'ÉTUDE

10

- **Etude prospective, contrôlée, randomisée, en ouvert (PRME 2019)**
- **15 centres Français du réseau CRIOAc**
 - **Stratégie de référence (groupe contrôle)**

Prise en charge médico-chirurgicale habituelle = corticotomie ($\pm$ lambeau de couverture) puis antibiothérapie systémique de 3 mois ciblant le ou les pathogènes retrouvés
 - **Stratégie innovante (groupe expérimental)**

Prise en charge médico-chirurgicale habituelle + **Cerament-G™**
- **Validation de l'éligibilité des patients** par un Comité ad-hoc
 - 220 patients à inclure
 - Nombre de sujets nécessaire = **200 patients randomisés**



CRITÈRES D'INCLUSION (1/2)

12

- ✓ **Patient suspect d'ostéomyélite chronique (stade III de la classification Cierny-Mader) d'un os long du tibia, du fémur ou de l'humérus, au niveau de la diaphyse, de la métaphyse ou de l'épiphyse, définie comme suit :**
 - ✓ Inoculation supposée > 3 mois
 - ✓ Au moins un signe clinique au niveau du site présumé infecté parmi les suivants : Douleur spontanée ou à l'appui ; Présence d'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 : 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 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**

OBJECTIF PRINCIPAL



13

Evaluer l'efficacité du **Cerament-G** dans le **traitement de l'ostéomyélite chronique des os longs** en comparant la stratégie innovante (avec le Cerament G) à la stratégie de référence (sans Cerament G)

- **Critère de jugement principal :**

Ratio Différentiel Coût-Utilité (RDCU) estimé à 24 mois entre les deux stratégies de traitement de l'ostéomyélite chronique des os longs

OBJECTIFS SECONDAIRES CLINIQUES

14

- Comparer la survenue de **récidive infectieuse** entre les deux stratégies à **24 mois**
Comité de validation des événements
- Comparer les conséquences cliniques :
 - **Complications** peropératoires et post-opératoires (dont survenue de fracture) à 24 mois
CTCAE et Clavien Dindo
 - **Reprises chirurgicales** pour complication à 24 mois
 - **Amputations** à 24 mois
 - **Cicatrisation osseuse et remodelage/consolidation osseux** à 12 mois
Comité de validation des événements
 - **Evènements 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 à 3 mois
Dont hypercalcémie, écoulement séreux prolongé par la cicatrice, ossification hétérotopique, allergie

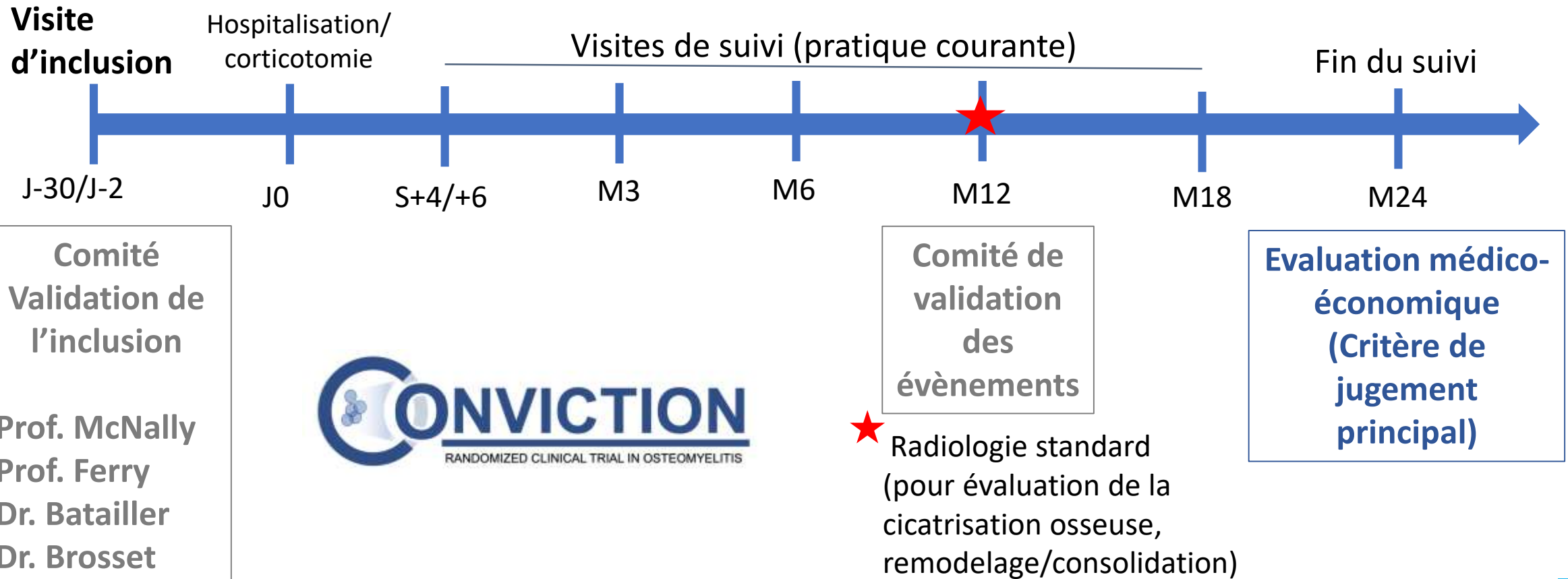
OBJECTIFS SECONDAIRES MÉDICO-ÉCONOMIQUES

15

- 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 (micro-costing)
- Comparer l'utilité des patients entre les deux stratégies
Questionnaire EQ-5D (inclusion, S+4/+6, M3, M6, M12, M18, M24 + après chaque reprise chirurgicale selon même calendrier)
- Evaluer l'efficacité de la stratégie innovante à partir d'une étude coût-efficacité
Ratio coût-efficacité différentiel à 24 mois / récurrence infectieuse
- Evaluer l'impact de la généralisation de la stratégie innovante sur le budget de l'assurance maladie obligatoire
Analyse d'impact budgétaire point de vue Assurance Maladie Obligatoire

SCHÉMA DE L'ÉTUDE

16



SITUATION AU 27 JUIN 2023

17

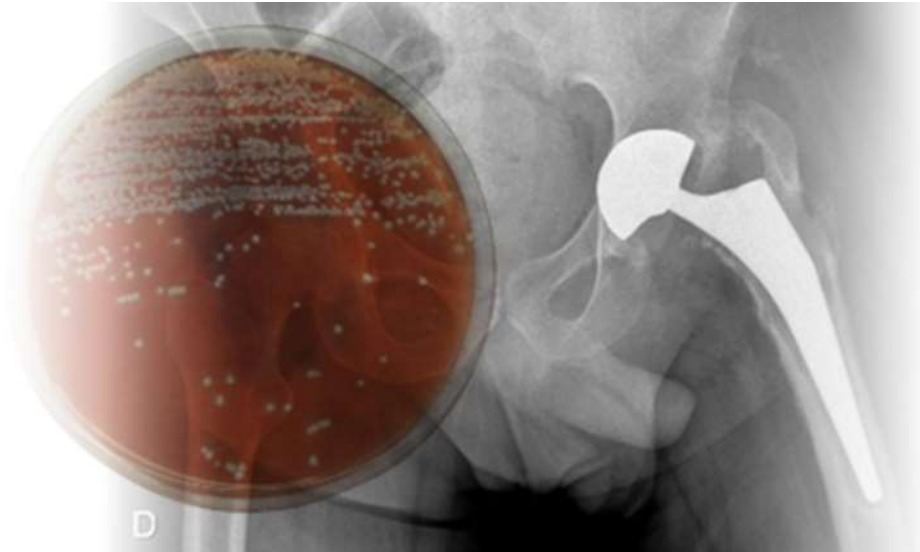
21 patients inclus

1 non validé par le comité

19 patients confirmés et randomisés

HCR.REFERENCE-IOA@chu-lyon.fr

<http://www.crioac-lyon.fr>



- Published cases
- Open acces studies in pdf
- All thesis in pdf
- All recommendations
- **Newsletter**



PHAGEⁱⁿLYON
Clinic



@  Tristan Ferry

@  FerryLyon

@  CRIOAcLyon

Channel
 **YouTube**
CRIOAcLyon