

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



Pr. Tristan Ferry

tristan.ferry@univ-lyon1.fr



Hôpital de la Croix-Rousse Hospices Civils de Lyon
Claude Bernard Lyon1 University, Lyon

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Tristan Ferry

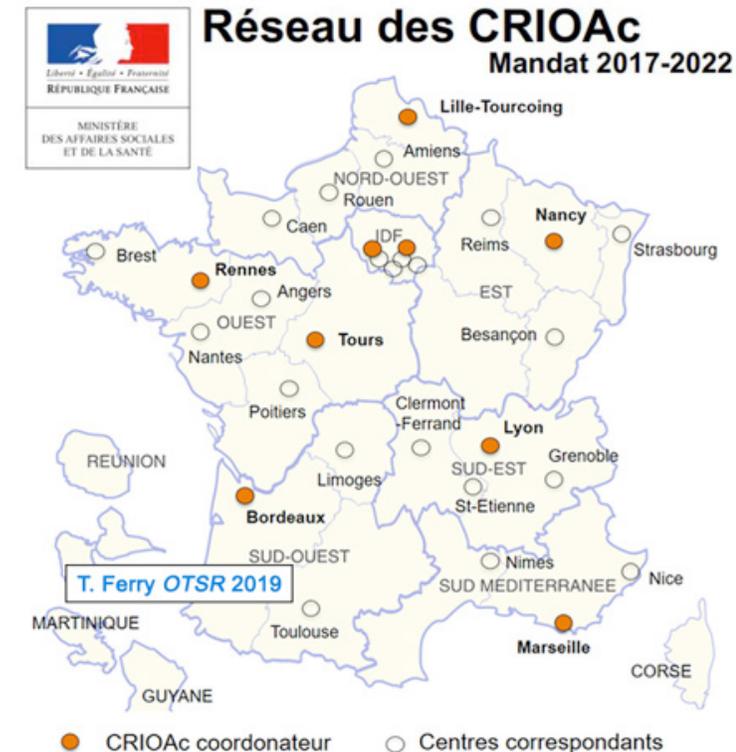
Titre : CONVICTION

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations OUI NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

INFECTIONS OSTÉOARTICULAIRES (IOA)

- 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...



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

- 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

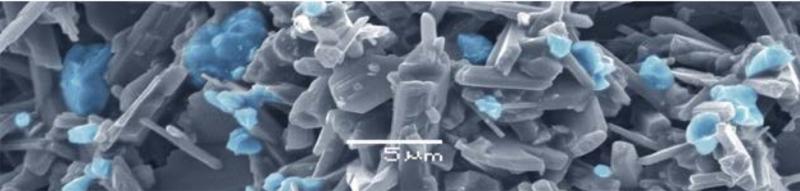
CERAMENT-G™ (BONESUPPORT)

BJR

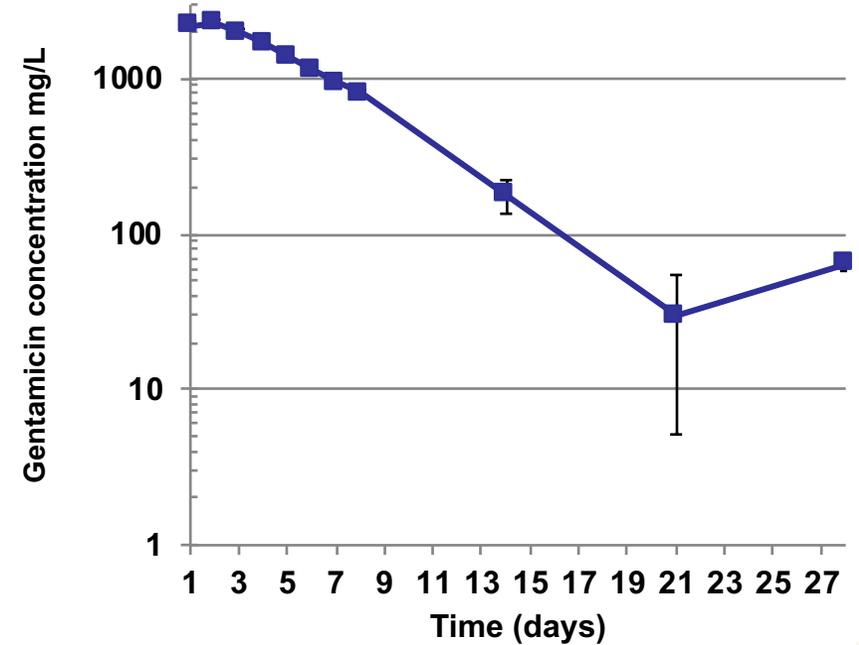
TRAUMA

Pharmacokinetics of gentamicin eluted from a regenerating bone graft substitute

IN VITRO AND CLINICAL RELEASE STUDIES

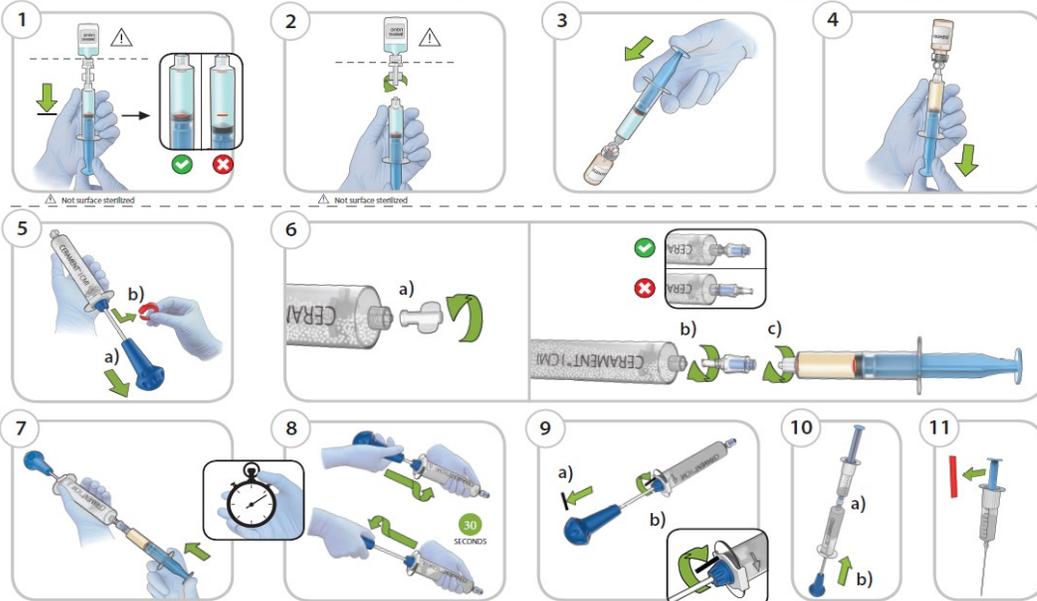
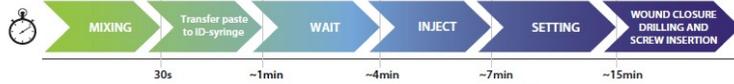


CERAMENT G™
Hydroxyapatite
Sulfate de calcium
Gentamicine



5

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



Prof Martin McNally

Oxford Bone Infection Unit
Nuffield Orthopaedic Centre
Oxford University Hospitals

McNally MA, et al. Single-stage treatment of chronic osteomyelitis with a new absorbable, gentamicin-loaded, calcium sulphate/hydroxyapatite biocomposite: a prospective series of 100 cases. *The bone & joint journal*. 2016;98-B(9):1289-96.



TYPE D'ÉTUDE

- Etude prospective, contrôlée, randomisée, en ouvert (PRME 2019)

- **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

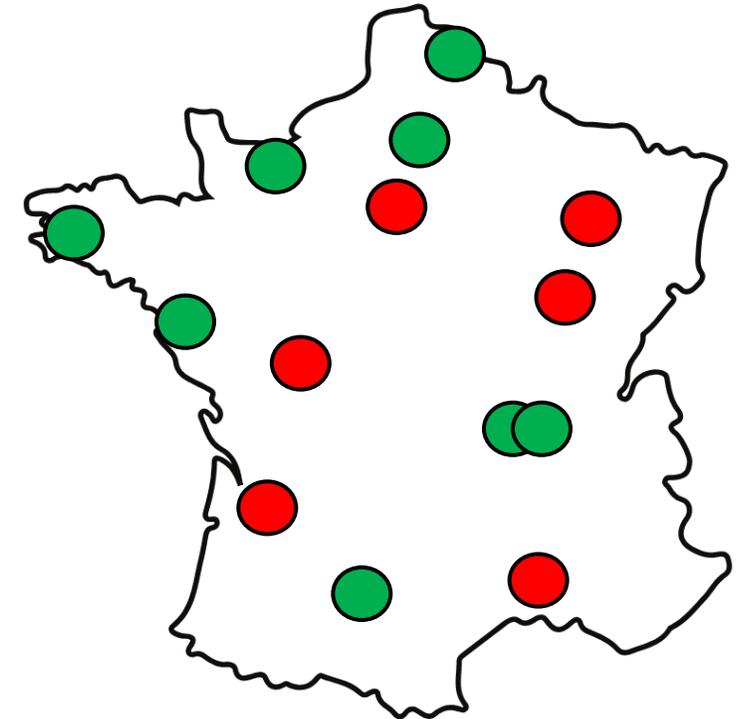
- **Stratégie innovante (groupe expérimental)**

- Prise en charge médico-chirurgicale habituelle + **Cerament-G™**

CENTRES PARTICIPANTS

- 14 CHU appartenant au réseau CRIOAc :

Nom centre	Statut
Lyon Croix Rousse	OUVERT
Lyon CHLS	OUVERT
Lille / Tourcoing	OUVERT
AP-HP Paris	FERME
CHRU Nancy	FERME
CHU Bordeaux	FERME
CHU Poitiers	FERME
CHU Nantes	OUVERT
CHU Besançon	FERME
CHU Brest	OUVERT
CHU Nîmes	FERME
CHU Caen	OUVERT
CHU Amiens-Picardie	OUVERT
CHU Toulouse	OUVERT

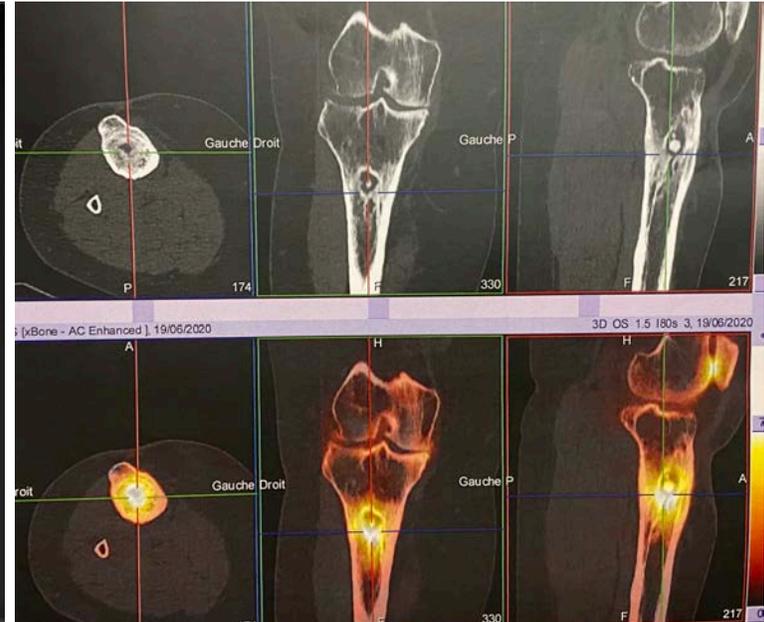


Légende:

-  Centres ouverts
-  Centres non ouverts

POPULATION CIBLE & POPULATION ÉTUDIÉE

- Patients adultes atteints d'ostéomyélite chronique des os longs (tibia, fémur, humérus, os de l'avant-bras), nécessitant une prise en charge chirurgicale dans un centre CRIOAc avec corticotomie (\pm lambeau de couverture) et antibiothérapie de 3 mois
- **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)

- ✓ 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



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

- 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

- 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

AUTORISATIONS & AVIS

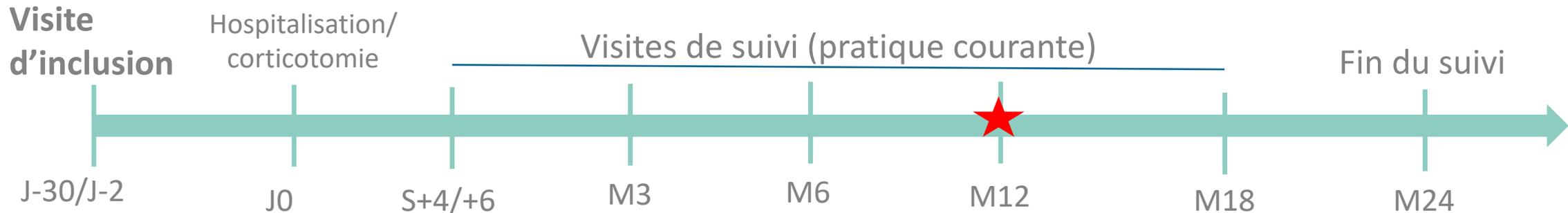
- Qualification réglementaire RIPH 1
- Autorisations et Avis
 - CPP Sud Med V Nice : Avis favorable 27/04/2021
 - ANSM : Autorisation 03/05/2021
 - CNIL : MR001 10/02/2021
- Registre ClinicalTrials = NCT04805164

CALENDRIER PRÉVISIONNEL DE L'ÉTUDE

- Début des inclusions : octobre 2021
- Date de fin prévisionnelle des inclusions : octobre 2023
 - Période de recrutement = 24 mois
- Date de fin prévisionnelle étude : novembre 2025
 - Durée de participation individuelle = 25 mois

Durée totale de l'étude : 49 mois

SCHÉMA DE L'ÉTUDE



**Comité
Validation de
l'inclusion**

**Prof. McNally
Prof. Ferry
Dr. Batailler
Dr. Brosset**



**Comité de
validation
des
évènements**

★ Radiologie standard
(pour évaluation de la
cicatrisation osseuse,
remodelage/consolidation)

**Evaluation médico-
économique
(Critère de
jugement
principal)**

Investigateur coordonnateur

Pr Tristan FERRY
Tél : 04 72 07 11 07
tristan.ferry@chu-lyon.fr

Coordination de l'étude

Marine PALMANO
Tél : 04 72 11 54 46
marine.palmano@chu-lyon.fr
etude.conviction@chu-lyon.fr

Promotion

Patricia BARBIER
Chef de projets
Tél : 04 72 40 68 18
patricia.barbier@chu-lyon.fr

Vigilance des essais

Eurielle BODENAN
Pharmacien
Tél : 04 72 40 68 14
Eurielle.bodenan@chu-lyon.fr

Data-management (e-CRF)

Christelle MAROLHO
Tél : 04 72 11 57 68
christelle.marolho@chu-lyon.fr

Laetitia BOUVERET
Tél : 04 72 11 57 78
laetitia.bouveret@chu-lyon.fr

Lyon BJI Study group

Coordinator: Tristan Ferry

Infectious Diseases Specialists – Tristan Ferry, Florent Valour, Thomas Perpoint, Florence Ader, Sandrine Roux, Agathe Becker, Claire Triffault-Fillit, Anne Conrad, Cécile Poudroux, Pierre Chauvelot, Paul Chabert, Johanna Lippman, Evelyne Braun

Surgeons – Sébastien Lustig, Elvire Servien, Cécile Batailler, Stanislas Gunst, Axel Schmidt, Elliot Sappey-Marinier, Quentin Ode, Michel-Henry Fessy, Anthony Viste, Jean-Luc Besse, Philippe Chaudier, Lucie Louboutin, Adrien Van Haecke, Marcelle Mercier, Vincent Belgaid, Aram Gazarian, Arnaud Walch, Antoine Bertani, Frédéric Rongieras, Sébastien Martres, Franck Trouillet, Cédric Barrey, Ali Mojallal, Sophie Brosset, Camille Hanriat, Hélène Person, Philippe Céruse, Carine Fuchsmann, Arnaud Gleizal;

Anesthesiologists – Frédéric Aubrun, Mikhail Dziadzko, Caroline Macabéo, Dana Patrascu;

Microbiologists – Frederic Laurent, Laetitia Beraud, Tiphaine Roussel-Gaillard, Céline Dupieux, Camille Kolenda, Jérôme Josse;

Imaging – Fabien Craighero, Loic Bousel, Jean-Baptiste Pialat, Isabelle Morelec;

PK/PD specialists – Michel Tod, Marie-Claude Gagnieu, Sylvain Goutelle;

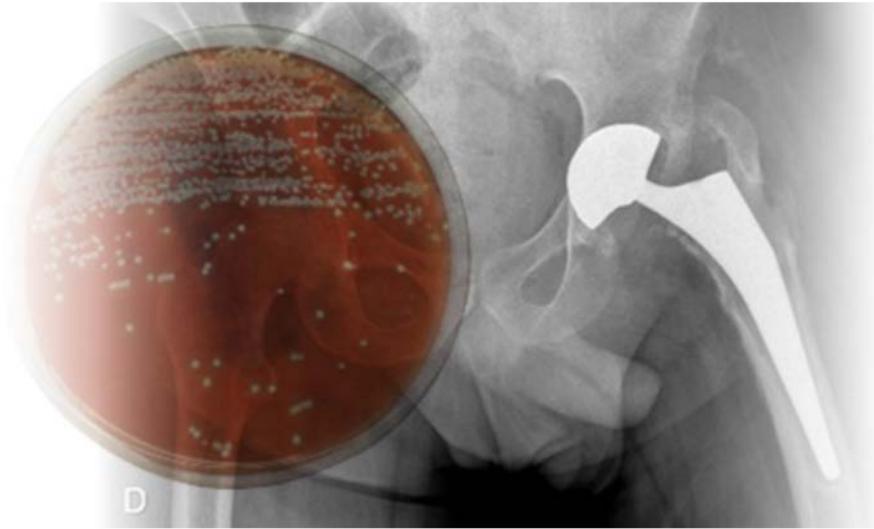
Clinical research assistant and database manager– Eugénie Mabrut



Croix-Rousse Hospital



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



- Published cases
- Open access studies in pdf
- All thesis in pdf
- All recommendations
- Newsletter

