



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RÉVISION DE CATÉGORIES HOMOGÈNES DE DISPOSITIFS MÉDICAUX

# **Substituts osseux**

**Rapport d'évaluation**

**Mai 2013**

L'argumentaire scientifique de cette évaluation est téléchargeable sur :  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de Santé**

Service documentation et information des publics

2, avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

**Comment citer ce rapport :**

Haute Autorité de Santé. Substituts osseux. Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux.  
Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2013.

## Sommaire

<b>L'équipe</b> .....	<b>5</b>
<b>Le groupe de travail</b> .....	<b>6</b>
1. Groupe de pilotage .....	6
2. Groupe de cotation .....	6
<b>Texte court</b> .....	<b>8</b>
<b>Glossaire</b> .....	<b>12</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>13</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>15</b>
<b>Contexte</b> .....	<b>16</b>
1. Champ de l'évaluation.....	16
2. Principales situations cliniques concernées .....	17
3. Dispositifs médicaux réévalués .....	17
3.1. Description générale des substituts osseux.....	17
3.2. Classification des substituts osseux.....	18
3.3. Distributeurs et fabricants identifiés .....	19
3.4. Marquage CE .....	21
3.5. Normes.....	21
3.6. Matéiovigilance .....	21
4. Conditions actuelles de prise en charge.....	22
4.1. Description de la nomenclature actuelle de la LPPR.....	22
4.2. Actes.....	22
5. Questions identifiées et objectifs .....	22
<b>Méthode</b> .....	<b>24</b>
1. Recherche documentaire .....	24
1.1. Méthode de recherche documentaire .....	24
1.2. Critères de sélection des articles .....	25
1.3. Résultats de la recherche.....	26
1.4. Veille bibliographique .....	27
2. Consensus formalisé d'experts .....	27
2.1. Phase de pilotage : élaboration d'un questionnaire .....	27
2.2. Phase de cotation : obtention des accords professionnels.....	27
2.3. Phase finale : revue des résultats et recommandations .....	28
3. Audition d'experts .....	28
<b>Évaluation – Analyse des données</b> .....	<b>29</b>
1. Données sur l'activité hospitalière liée à la pose des substituts osseux en 2010-2011.....	29
1.1. Inclusion des séjours et analyses réalisées .....	29
1.2. Volumes, montants et situations cliniques .....	31
2. Données de la littérature.....	34
2.1. Chirurgie osseuse périphérique .....	34
2.2. Chirurgie rachidienne .....	36
2.3. Chirurgie orale et maxillaire.....	37
2.4. Chirurgie crânio-faciale .....	38
2.5. Chirurgie otologique .....	39
2.6. Chirurgie tumorale.....	39
2.7. Conclusion générale sur les données issues de la littérature.....	40

3.	Données issues des dossiers fournis par les industriels .....	41
3.1.	Chirurgie rachidienne : spondylose cervicale.....	41
3.2.	Chirurgie rachidienne : arthrodèse lombaire.....	41
4.	Données issues du consensus formalisé d'experts.....	42
4.1.	Composition des groupes de travail.....	42
4.2.	Recueil de la position des professionnels de santé .....	43
4.3.	Résultats du consensus formalisé d'experts.....	43
5.	Données issues des auditions d'experts .....	44
5.1.	Experts auditionnés.....	44
5.2.	Conclusion des auditions .....	45
	<b>Position du groupe de travail.....</b>	<b>46</b>
1.	Intérêt des dispositifs .....	46
2.	Place dans la stratégie de prise en charge .....	47
3.	Spécifications techniques minimales et modalités d'inscription .....	47
3.1.	Substituts osseux d'origine synthétique.....	48
3.2.	Substituts osseux d'origine animale.....	49
4.	Modalités d'utilisation et de prescription.....	50
5.	Estimation de la population cible.....	51
6.	Critères pour l'évaluation clinique d'un nouveau dispositif.....	52
7.	Conclusion.....	52
	<b>Conclusion générale de la CNEDiMTS .....</b>	<b>54</b>
	<b>Proposition de nomenclature.....</b>	<b>56</b>
	 <b>Annexe 1 – Révision des catégories homogènes de dispositifs médicaux par la CNEDiMTS</b>	<b>60</b>
	<b>Annexe 2 – Conditions actuelles de prise en charge .....</b>	<b>62</b>
	<b>Annexe 3 – Méthode d'évaluation des descriptions génériques.....</b>	<b>78</b>
	<b>Annexe 4 – Recherche documentaire.....</b>	<b>81</b>
	<b>Annexe 5 – Grilles de lecture .....</b>	<b>84</b>
	<b>Annexe 6 – Données issues de la littérature.....</b>	<b>87</b>
	<b>Annexe 7 – Données issues des dossiers fabricants.....</b>	<b>108</b>
	<b>Annexe 7 – Données issues des dossiers fabricants.....</b>	<b>108</b>
	<b>Annexe 8 – Données issues du consensus formalisé d'experts .....</b>	<b>111</b>
	<b>Annexe 9 – Questions / réponses des auditions d'experts.....</b>	<b>117</b>
	<b>Annexe 10 – Avis de la CNEDiMTS .....</b>	<b>122</b>
	 <b>Références .....</b>	<b>130</b>

## L'équipe

Ce dossier a été réalisé par Nadia NAOUR (chef de projet, Service évaluation des dispositifs, tél. : 01 55 93 37 60, e-mail : [n.naour@has-sante.fr](mailto:n.naour@has-sante.fr)).

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par Emmanuelle BLONDET (documentaliste, Service documentation, tél. : 01 55 93 73 26, e-mail : [e.blondet@has-sante.fr](mailto:e.blondet@has-sante.fr)) et Sylvie LASCOLS (assistante documentaliste, service documentation, tél. : 01 55 93 73 29, e-mail : [s.lascols@has-sante.fr](mailto:s.lascols@has-sante.fr)).

La mise en place des questionnaires modélisés des professionnels de santé a été réalisée sur l'application GRaAL par Sorin STANEL (chef de projet, Direction de l'évaluation médicale économique et de santé publique, tél. : 01 55 93 37 03, e-mail : [s.stanel@has-sante.fr](mailto:s.stanel@has-sante.fr)).

L'analyse de l'activité hospitalière liée à la pose des substituts osseux et l'estimation de la population cible ont été réalisées par Emmanuelle SCHAPIRO-DUFOUR (chef de projet, Service évaluation des dispositifs, tél. : 01 55 93 37 76, e-mail : [e.schapiro@has-sante.fr](mailto:e.schapiro@has-sante.fr)).

L'organisation des réunions et le travail de secrétariat ont été réalisés par Fadila CHEBILI (tél. : 01 55 93 37 87, e-mail : [f.chebili@has-sante.fr](mailto:f.chebili@has-sante.fr)) et Sandrine PRUNIER (tél. : 01 55 93 37 54, e-mail : [s.prunier@has-sante.fr](mailto:s.prunier@has-sante.fr)).

Responsables hiérarchiques :

- Catherine DENIS (chef du Service évaluation des dispositifs, tél. : 01 55 93 37 40, e-mail : [c.denis@has-sante.fr](mailto:c.denis@has-sante.fr)) ;
- Corinne COLLIGNON (adjoite au chef de Service évaluation des dispositifs, tél. : 01 55 93 37 44, e-mail : [c.collignon@has-sante.fr](mailto:c.collignon@has-sante.fr)) ;
- Frédérique PAGÈS (chef du Service documentation, tél. : 01 55 93 73 23, e-mail : [f.pages@has-sante.fr](mailto:f.pages@has-sante.fr)).

## Le groupe de travail

### 1. Groupe de pilotage

Le groupe de pilotage était composé des professionnels suivants :

- ▶ **D<sup>r</sup> André CHAINE**, chirurgien maxillo-facial, Hôpital Pitié Salpêtrière, PARIS (75) ;
- ▶ **D<sup>r</sup> Gilles DOLIVET**, chirurgien ORL, Centre Alexis Vautrin, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY (54) ;
- ▶ **D<sup>r</sup> Valérie DUMAINE**, chirurgien orthopédiste, Hôpital Cochin, PARIS (75) ;
- ▶ **P<sup>r</sup> François GOUIN**, chirurgien orthopédiste, Hôtel-Dieu, NANTES (44) ;
- ▶ **P<sup>r</sup> Gilles PERRIN**, neurochirurgien, Hôpital neurologique, BRON (69) ;
- ▶ **D<sup>r</sup> Jean-François PIGNOL**, chirurgien dentiste, MONTPELLIER (34) ;
- ▶ **P<sup>r</sup> Alexandre ROCHWERGER**, chirurgien orthopédiste, Hôpital de la Conception, MARSEILLE (13).

### 2. Groupe de cotation

Le groupe de cotation était composé des professionnels suivants :

- ▶ **D<sup>r</sup> Mohamed ALLAOUI**, neurochirurgien, CHRU de Lille, LILLE (59) ;
- ▶ **D<sup>r</sup> Jean-Luc BARAT**, neurochirurgien, Hôpital privé Clairval, MARSEILLE (13) ;
- ▶ **D<sup>r</sup> Thierry CAMPONOVO**, stomatologue, BESANÇON (25) ;
- ▶ **D<sup>r</sup> Jean-Baptiste CHARRIER**, chirurgien ORL, PARIS (75) ;
- ▶ **D<sup>r</sup> Marie-Laure COLOMBIER**, chirurgien dentiste, Hôpital Louis-Mourier, COLOMBES (92) ;
- ▶ **D<sup>r</sup> Philippe ESPOSITO**, neurochirurgien, Établissement des Diaconesses, STRASBOURG (67) ;
- ▶ **P<sup>r</sup> Olivier HAUGER**, radiologue, Hôpital Pellegrin, BORDEAUX (33) ;

- ▶ **D<sup>r</sup> Patrick JAMMET**, chirurgien maxillo-facial, CHU, MONTPELLIER (34) ;
- ▶ **D<sup>r</sup> Patrick LE COUTEUR**, chirurgien orthopédiste, Polyclinique de l'Atlantique, SAINT-HERBLAIN (44) ;
- ▶ **P<sup>r</sup> Ludovic de GABORY**, chirurgien ORL, Hôpital Pellegrin, BORDEAUX (33) ;
- ▶ **P<sup>r</sup> Olivier MALARD**, chirurgien ORL, CHU de Nantes, NANTES (44) ;
- ▶ **P<sup>r</sup> Jean-Paul MENINGAUD**, chirurgien maxillo-facial, Hôpital Henri Mondor, CRÉTEIL (94) ;
- ▶ **P<sup>r</sup> Christophe MEYER**, chirurgien maxillo-facial, CHU, BESANÇON (25) ;
- ▶ **D<sup>r</sup> Jean-Patrick RAKOVER**, chirurgien orthopédiste, Clinique chirurgicale du Pré, LE MANS (72) ;
- ▶ **D<sup>r</sup> Bernard SCHWEITZ**, chirurgien-dentiste, PARIS (75) ;
- ▶ **D<sup>r</sup> Éric STEIMLE**, chirurgien-dentiste, STRASBOURG (67).

Les membres du groupe de travail ont été nommés par le bureau de la CNEDiMTS à partir des experts proposés par les conseils nationaux professionnels des spécialités médicales concernées, des experts ayant répondu à l'appel à candidatures et des experts connus de la HAS.

Conformément au décret n°2004-1139 du 26 octobre 2004 (art. R. 161-84 à R.161-86 du Code de la sécurité sociale), tous les membres du groupe de travail ont rempli une déclaration publique d'intérêts, mentionnant les liens directs ou indirects avec toute entreprise ou organisme intervenant dans le champ des missions de la HAS. Ces déclarations d'intérêts ont été rendues publiques sur le site Internet de la HAS.

L'analyse des déclarations d'intérêts a été réalisée selon les critères du « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS » (adopté par le Collège de la HAS le 3 mars 2010)<sup>1</sup>. Un tableau récapitulatif des intérêts déclarés a été examiné par le bureau de la CNEDiMTS, qui a arrêté la composition finale du groupe de travail. Les intérêts déclarés par les experts retenus ont tous été considérés comme « non majeurs » par le bureau de la CNEDiMTS.

Le tableau récapitulatif des intérêts déclarés a été exposé et, le cas échéant, mis à jour, à partir des déclarations d'intérêts actualisées des experts au début de chaque réunion de groupe de travail et lors de la présentation de la position du groupe de travail en CNEDiMTS.

---

<sup>1</sup> Haute Autorité de Santé. Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2010.

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide\\_dpi.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf)

## Texte court

### Contexte

Les substituts osseux sont utilisés pour le comblement d'une perte de substance osseuse dans des pathologies diverses. Plusieurs spécialités sont concernées par le recours aux biomatériaux dans cette indication (chirurgie orthopédique, neurochirurgie, chirurgie dentaire, chirurgie maxillo-faciale, chirurgie ORL et cervicale, chirurgie tumorale, etc.).

La Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) a entrepris depuis 2005 la révision de l'ensemble des produits et prestations inscrits sous descriptions génériques sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR). La révision décrite dans ce rapport porte sur les substituts osseux d'origine synthétique et ceux issus de dérivés ou de tissus d'origine animale non viables ou en comportant. Le champ de l'évaluation a ainsi concerné la révision de cinq descriptions génériques et 189 noms de marque.

### Objectifs – Méthode de travail

Les objectifs de ce travail étaient d'évaluer les substituts osseux afin :

- de déterminer leurs indications dans les pathologies concernées ;
- de définir leur place dans la stratégie thérapeutique ;
- d'évaluer leur service rendu par indication ;
- de caractériser les spécifications techniques conditionnant le service rendu (SR) dans le but d'éviter des erreurs de codification et de clarifier les dispositifs entrant sous les descriptions génériques ;
- de définir les modalités de prescription et d'utilisation pour les produits à inscrire sur la LPPR ;
- de proposer une nomenclature actualisée ;
- d'estimer leur population cible ;
- de définir le niveau de preuve et les critères d'évaluation requis pour les études présentées lors des demandes d'inscription sous nom de marque.

La méthode de travail utilisée repose sur une revue systématique de la littérature, l'analyse des dossiers déposés par les industriels et le recours à l'expertise des professionnels de santé. Les données cliniques disponibles, insuffisamment robustes sur l'efficacité des substituts osseux, et la multiplicité des situations cliniques concernées ont nécessité de formaliser l'avis des professionnels de santé sur le sujet. La méthode adoptée est celle du consensus formalisé d'experts (CFE). Elle repose sur une modélisation rigoureuse et explicite des avis, qui permet de quantifier le degré d'accord et de désaccord entre les experts d'un panel représentatif de prescripteurs<sup>2</sup>.

Les membres du groupe de travail ont déclaré leurs éventuels liens d'intérêt en début et tout au long du projet.

Deux experts indépendants de cette évaluation ont par ailleurs été auditionnés.

---

<sup>2</sup> Haute Autorité de Santé. Élaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode « Recommandations par consensus formalisé ». Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2010.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide\\_methodologique\\_consensus\\_formalise.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide_methodologique_consensus_formalise.pdf)



## Évaluation – Analyse des données

### ***Données issues de la littérature***

L'analyse de la littérature a permis d'identifier 1 527 références parmi lesquelles ont été retenus trois recommandations, sept revues systématiques ou méta-analyses, 20 études contrôlées randomisées et un rapport d'étude clinique. Les critères d'évaluation étaient d'ordre clinique (fonctionnel, qualité de vie, douleur), radiologique, histologique et/ou ont porté sur les complications.

Les données montrent que plusieurs domaines thérapeutiques sont concernés par l'utilisation des biomatériaux dans le comblement d'une perte de substance osseuse et confirment leur intérêt dans cette indication. Toutefois, quelle que soit la situation clinique, les études retenues comportent de nombreuses limites méthodologiques et ne permettent pas de conclure sur un bénéfice des substituts osseux synthétiques ou d'origine animale par rapport aux autres matériaux de comblement. L'hétérogénéité des données cliniques disponibles et le manque d'études comparatives prospectives rendent impossible l'identification d'un substitut osseux de référence parmi ceux évalués.

### ***Données issues du consensus formalisé d'experts (CFE)***

Un consensus formalisé d'experts a été mis en place en raison des difficultés d'interprétation des données de la littérature.

Un groupe de pilotage a élaboré les propositions qui ont été soumises à un groupe de cotation, dans le but de dégager des accords professionnels et ainsi modéliser la position du groupe de travail sur les questions posées par cette évaluation. Sur les 65 propositions formulées, 20 ont obtenu un consensus fort pour, 24 un consensus relatif pour et 21 n'ont fait l'objet d'aucun accord professionnel. Aucun consensus contre n'a été observé.

Les résultats de la cotation ont permis de formuler des propositions, notamment sur la rédaction du projet de nomenclature. Les accords professionnels obtenus ont principalement porté sur :

- la définition du substitut osseux relevant d'une inscription générique ;
- la construction de la nomenclature (homogénéisation entre les nomenclatures synthétique et animale, création de descriptions génériques, clarification des notions de volume et de forme, etc.) ;
- les exigences minimales de la CNEDiMTS pour l'inscription d'un nouveau substitut osseux.

### ***Données issues des auditions d'experts***

À la suite des questions soulevées lors du CFE, deux spécialistes des biomatériaux, non impliqués dans cette évaluation, ont été auditionnés. Leurs principales suggestions sont les suivantes :

- ils ont proposé une nomenclature fondée sur la composition/l'origine des substituts osseux, leur forme, leur volume. Ils ont également recommandé une liste de biomatériaux entrant dans la composition des substituts osseux qui relèvent, selon eux, d'une inscription générique ;
- en termes de données cliniques, les deux experts ont proposé un niveau de preuve minimal auquel doivent répondre les études pour prétendre à l'inscription d'un nouveau substitut osseux. La méthodologie et le suivi doivent être en adéquation avec les revendications du produit ;
- concernant les informations techniques sur les substituts osseux, les industriels devraient, selon les experts, renseigner les conditions précises dans lesquelles ont été évalués certains paramètres comme la vitesse de résorption et la résistance à la compression.

## Position du groupe de travail

Les propositions du groupe de travail sont fondées essentiellement sur des avis d'experts (CFE, auditions, réunion de travail), en raison d'une littérature limitée sur l'intérêt spécifique des substituts osseux.

Les principales propositions du groupe de travail sur la nomenclature portent sur :

- la définition du substitut osseux relevant d'une inscription générique ;

- la définition des spécifications techniques minimales, ayant trait à la composition et au volume de comblement ;
- la proposition d'inscription des substituts osseux composés de biomatériaux d'origine animale sous descriptions génériques ;
- le retrait du terme « ciment » concernant les substituts osseux et la création de descriptions génériques relatives aux formes « injectables » et « modelables » ;
- la création des descriptions génériques pour les substituts osseux sur mesure destinés à la reconstruction du massif facial et de la reconstruction crânienne ainsi que la mise en garde quant au respect de la réglementation relative à la fabrication dite « sur mesure » ;
- l'inscription des cales d'interposition et des obturateurs à ciment centro-médullaire sous description générique au paragraphe « accessoires pour pose d'implant articulaire » de la LPPR ;
- la proposition de conserver le mode d'inscription sous nom de marque pour les substituts osseux composites, constitués d'une céramique synthétique associée à un collagène bovin.

### **Conclusion générale de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMETS)**

La CNEDiMETS a retenu l'essentiel des propositions du groupe de travail. Le libellé de l'indication a été précisé, ainsi que les attentes en termes d'études cliniques pour les substituts osseux relevant d'une inscription sous description générique.

La Commission recommande, selon les caractéristiques des substituts osseux, soit la création de descriptions génériques définies notamment par des spécifications techniques précises, soit une inscription sous nom de marque.

Lorsqu'une inscription sous description générique est recommandée, le service rendu est jugé suffisant.

Elle distingue deux grandes catégories de substituts osseux :

- les substituts osseux synthétiques ne comportant aucun dérivé ou tissu d'origine biologique ou n'étant pas issus de tels dérivés ;
- les substituts osseux issus de dérivés, de tissus d'origine animale non viables ou en comportant.

Ne disposant pas de données permettant de comparer l'efficacité ou le bénéfice d'un type par rapport à l'autre, la CNEDiMETS recommande que l'ensemble des dispositifs répondant aux descriptions génériques proposées par le groupe de travail soient inscrits au remboursement, quel que soit leur type.

La CNEDiMETS recommande une indication commune à l'ensemble des descriptions génériques définies, à savoir : « apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes ».

La nomenclature recommandée distingue les substituts synthétiques et les substituts osseux composés de biomatériaux d'origine animale. Les indications de ces deux catégories de produits sont néanmoins identiques.

La CNEDiMETS recommande une inscription sous nom de marque pour les substituts osseux ne répondant pas aux spécifications techniques retenues. Un dépôt de dossier par l'industriel concerné est nécessaire en vue d'une évaluation spécifique avant d'envisager une prise en charge à la liste des produits et prestations remboursables (LPPR).

Les données disponibles ne permettent pas d'affirmer la supériorité d'un type de substituts osseux par rapport à un autre, ni d'identifier un substitut osseux de référence au sein d'une même catégorie de biomatériaux. La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) entre les différentes descriptions génériques relatives aux substituts synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale.

Par ailleurs, la CNEDiMTS a défini les critères pour l'évaluation des nouveaux dispositifs sous nom de marque ne répondant pas aux spécifications techniques des descriptions génériques proposées :

- lorsque l'industriel n'a pas de revendication particulière, il est demandé au minimum une étude observationnelle de bonne qualité, avec un critère de jugement en accord avec l'indication revendiquée et un suivi de 6 à 24 mois, selon la situation clinique concernée ;
- lorsque l'industriel revendique une amélioration du service attendu par rapport aux produits déjà inscrits sur la LPPR, il est demandé au minimum une étude clinique comparative. Le choix du comparateur devra être argumenté. Le critère de jugement doit être en accord avec les allégations revendiquées (exemples : si un pouvoir ostéo-inducteur est revendiqué, le critère de jugement peut être une consolidation osseuse plus rapide dans les cas de fracture ou une meilleure survie de l'implant en dentaire). La durée de suivi minimale attendue est de 6 à 24 mois, selon la situation clinique concernée.

## Glossaire

- ▶ **Ostéoconduction** : propriété passive d'un matériau à recevoir la repousse osseuse, par invasion vasculaire et cellulaire à partir du tissu receveur au contact de ce matériau
  
- ▶ **Ostéo-induction** : processus de stimulation par des protéines conduisant à la prolifération et/ou à la différenciation de cellules souches en matrice osseuse minéralisable
  
- ▶ **Ostéogenèse** : processus de formation de la matrice osseuse sans indication sur l'origine cellulaire (issue de la greffe ou de l'hôte)

## Liste des abréviations

AFIDEO	Association des fabricants importateurs distributeurs européens d'implants orthopédiques et traumatologiques
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ASR	Amélioration du service rendu
rhBMP	Protéine morphogénétique de l'os humain ( <i>Bone Morphogenetic Protein</i> )
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEPP	Commission d'évaluation des produits et prestations
CEPS	Comité économique des produits de santé
CIM-10	Classification internationale des maladies version 10
CFE	Consensus formalisé d'experts
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNEDiMETS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
DBM	<i>Demineralized Bone Matrix</i> (matrice d'os déminéralisé)
DCP	Phosphate dicalcique ( <i>Di-Calcium Phosphate</i> - DCP)
DCPD	Phosphate dicalcique dihydraté ( <i>Di-Calcium Phosphate Dihydrate</i> – DCPD), dit « brushite »
DGOS	Direction générale de l'offre de soins
DGS	Direction générale de la santé
DSS	Direction de la sécurité sociale
ECR	Étude contrôlée randomisée
EST	Encéphalopathie spongiforme transmissible
FGF	Facteur de croissance fibroblastique ( <i>Fibroblast Growth Factor</i> )
GESTO	Groupe pour l'étude des substituts tissulaires et osseux en orthopédie
GTR	<i>Guided Tissue Regeneration</i> (régénération tissulaire guidée)
HAS	Haute Autorité de Santé
HA	Hydroxyapatite
LPPR	Liste des produits et prestations remboursables
NGAP	Nomenclature générale des actes professionnels
NS	Non significatif
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PDGF	Facteur de croissance plaquettaire ( <i>Platelet-Derived Growth Factor</i> )
PMMA	Polyméthylmétacrylate
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PRP	Plasma riche en plaquettes ( <i>Platelet Rich Plasma</i> )
ROG	Régénération osseuse guidée
RPC	Recommandation de pratique clinique
RSA	Résumés de sorties anonymisés
RSI	Régime social des indépendants
SED	Service d'évaluation des dispositifs médicaux
SFNC	Société française de neurochirurgie
SFORL	Société française d'oto-rhino-laryngologie
SFR	Société française de radiologie

SFSCMF	Société française de stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
SFPIO	Société française de parodontologie et d'implantologie orale
SNATIH	Système national d'information sur l'hospitalisation
SNITEM	Syndicat national de l'industrie des technologies médicales
SOFCOT	Société française de chirurgie orthopédique et traumatologique
SOFROT	Société française de recherche orthopédique et traumatologique
SR	Service rendu
SO	Substitut(s) osseux
$\beta$ TCP	Phosphate tricalcique de type $\beta$ ( <i>Tricalcium Phosphate</i> )
TGF $\beta$	<i>Transforming Growth Factor <math>\beta</math></i> (facteur de croissance transformant $\beta$ )

## Introduction

La présente évaluation a été effectuée dans le cadre de la révision des descriptions génériques telle que prévue par le décret n°2004-1419 du 23 décembre 2004, relatif à la prise en charge des produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 du Code de la sécurité sociale (1). Ce décret instaure une durée d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) limitée à cinq ans pour les produits et prestations inscrits sous description générique (article 3 du décret).

L'arrêté du 20 mars 2009, publié au Journal officiel du 25 mars 2009, a fixé, au titre de l'année 2011, les descriptions génériques correspondant aux « substituts osseux » (Titre III, chapitre 1<sup>er</sup>, section 5, sous-section 4, paragraphe 1 [tous codes]) comme devant faire l'objet d'un examen en vue du renouvellement de leur inscription (2).

Le Service d'évaluation des dispositifs médicaux (SED) de la Haute Autorité de Santé (HAS) a procédé à l'évaluation de l'ensemble de ces descriptions génériques, ainsi que des dispositifs médicaux de même nature inscrits sous nom de marque, en s'appuyant sur les données de la littérature, l'analyse des dossiers déposés par les fabricants et un consensus formalisé d'experts (CFE). Cette évaluation a conduit la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) à réaliser une actualisation de la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) afin de proposer une nomenclature médicalisée plus adaptée aux besoins des patients et de leurs soignants. Les conditions de réalisation de cette révision sont détaillées en Annexe 1.

## Contexte

### 1. Champ de l'évaluation

L'évaluation porte sur une partie des substituts osseux actuellement inscrits sur la LPPR (Titre III, chapitre 1<sup>er</sup>, section 5, sous-section 4, paragraphe 1 [tous codes]).

Différentes familles de substituts osseux sont disponibles :

- substituts de l'os d'origine humaine (allogreffes) ou comportant un composé d'origine humaine ;
- substituts de l'os d'origine végétale ;
- substituts de l'os d'origine animale ou comportant un composé d'origine animale ;
- substituts de l'os d'origine synthétique ;
- autres éléments de substitution et de comblement à matrice bio-inerte (ex. : cales d'interposition et prothèses osseuses sur mesure).

Les allogreffes ont fait l'objet d'un avis de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) le 12 janvier 2010 en vue de modifier leurs conditions d'inscription (3) et les substituts osseux d'origine végétale ne sont actuellement pas inscrits au remboursement au titre de la LPPR. Les dispositifs concernés par la présente évaluation sont donc les trois dernières familles de produits. Les substituts osseux d'origine synthétique sont actuellement inscrits sous descriptions génériques et noms de marque ; les substituts de l'os d'origine animale ou comportant un composé d'origine animale sont inscrits exclusivement sous nom de marque.

L'intitulé des descriptions génériques faisant l'objet de cette évaluation est reporté dans le tableau ci-dessous. L'extrait complet de la LPPR concerné par l'évaluation et détaillant les conditions actuelles de prise en charge est reporté en Annexe 2.

<b>Titre III</b> : Dispositifs médicaux implantables, implants issus de dérivés d'origine humaine ou en comportant et greffons tissulaires d'origine humaine	
<b>Chapitre 1<sup>er</sup></b> : Dispositifs médicaux implantables ne comportant aucun dérivé ou tissu d'origine biologique ou n'étant pas issus de tels dérivés	
<b>Section 5</b> : Implants orthopédiques	
<b>Sous-section 4</b> : Substituts osseux	
<b>Paragraphe 1</b> : Substituts synthétiques de l'os	
Code LPP 3104556	Implant osseux, géométrique, volume < ou = 5 cm <sup>3</sup> .
Code LPP 3164140	Implant osseux, géométrique, > 5 cm <sup>3</sup> et < ou = 15 cm <sup>3</sup> .
Code LPP 3159072	Implant osseux, géométrique, > 15 cm <sup>3</sup> .
Code LPP 3115028	Implant osseux, anatomique, chirurgie orthopédique.
Code LPP 3193519	Implant osseux, anatomique, chirurgie non orthopédique.

Conformément au processus usuel de révision des descriptions génériques, le champ de cette évaluation a été étendu aux dispositifs médicaux de même nature, inscrits sur la LPPR sous nom de marque.



La CNEDiMITS a estimé opportun de revoir l'ensemble des substituts osseux d'origine synthétique (LPPR Titre III, chapitre 1<sup>er</sup>, section 5, sous-section 4, paragraphes 1 et 2 [tous codes]) et animale (LPPR Titre III, chapitre 2, section 2 [tous codes]), inscrits sous nom de marque sur la LPPR.

L'évaluation proposée est de nature médico-technique. La littérature concernant l'utilisation des substituts osseux ne révèle pas de données médico-économiques suggérant le besoin d'une évaluation dans ce domaine.

## 2. Principales situations cliniques concernées

Plus de deux millions de greffes osseuses sont réalisées annuellement dans le monde afin de combler des défauts osseux en chirurgie orthopédique, neurochirurgie et chirurgie dentaire (4). Les substituts osseux sont utilisés dans des pathologies très diverses qui concernent également la chirurgie crânio-maxillo-faciale et reconstructrice, la stomatologie, la chirurgie ORL.

La perte de substance osseuse peut être d'origine traumatique, tumorale ou dégénérative : les substituts osseux peuvent notamment être utilisés dans les situations suivantes (5) :

- comblement de défauts osseux des fractures du radius distal, du plateau tibial ;
- reconstruction des pertes de substances osseuses cotyloïdiennes après reprise de prothèse totale de hanche ;
- chirurgie vertébrale (arthrodèse rachidienne, vertébroplastie, cyphoplastie) ;
- comblement de défauts osseux à la suite d'une maladie congénitale ;
- comblement de défauts osseux à la suite d'une résection de tumeur osseuse ;
- chirurgie du crâne (réparation des os de la base du crâne, comblement des trous de trépan crânien) ;
- chirurgie de la face (correction des contours osseux faciaux, reconstruction du plancher orbitaire, traitement des fentes maxillo-faciales) ;
- chirurgie sinusienne (rehaussement du plancher du sinus maxillaire, comblement des cavités sinusiennes) ;
- chirurgie dentaire (comblement de défaut osseux parodontal, d'alvéole post-extractionnelle, chirurgie implantaire) ;
- otologie (ossiculoplastie, reconstruction du conduit auditif externe, comblement mastoïdien).

Ces indications de mise en place d'un substitut osseux publiées dans la littérature ne sont ni exhaustives, ni validées en termes d'utilité.

## 3. Dispositifs médicaux réévalués

### 3.1. Description générale des substituts osseux

Une définition du substitut osseux a été proposée par la Société française de recherche orthopédique et traumatologique (SOFROT) (6) :

« Tout biomatériau d'origine humaine, animale, végétale ou synthétique :

- 1) destiné à l'implantation chez l'homme ;
- 2) dans la perspective d'une reconstitution du stock osseux ;
- 3) par le renforcement d'une structure osseuse ou le comblement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique ».

Cette définition correspond en partie aux indications mentionnées dans les avis des 26 mars 2003 (7) et 8 octobre 2003 (8) de la Commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP, devenue CNEDiMITS) pour les substituts d'origine synthétique et animale respectivement :

« La prise en charge est assurée dans les cas de comblement osseux, ou renforcement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique, dans la perspective d'une reconstitution du stock osseux ».

## 3.2. Classification des substituts osseux

L'autogreffe est la référence pour le comblement d'une perte de substance osseuse (9). Elle possède l'ensemble des caractéristiques nécessaires à la croissance osseuse : ostéoconduction, ostéo-induction, ostéogenèse et compatibilité immunitaire. La morbidité du site de prélèvement, la quantité restreinte et la qualité variable du matériel disponible sont les principales limites de l'autogreffe, conduisant les professionnels à recourir aux substituts osseux.

Différentes catégories de substituts existent. La classification suivante, non exhaustive, reprend brièvement les différents types de substituts osseux et les distingue selon leur origine (naturelle ou synthétique) et leur composition chimique.

### 3.2.1. Allogreffes

Les allogreffes sont des tissus d'origine humaine. Elles sont ostéoconductrices et ostéo-inductrices.

Elles sont distribuées par des banques de tissus et sont soumises à des prérequis réglementairement opposables :

- l'autorisation d'établissement ;
- l'autorisation de procédé ;
- le cas échéant, l'autorisation d'importation.

### 3.2.2. Xénogreffes

Les xénogreffes sont fabriquées à partir de tissus d'origine animale non viables, débarrassés de leur moelle osseuse, ou de dérivés rendus non viables. Elles sont d'origines diverses : corail, seiche, mammifères. La plupart des substituts osseux d'origine animale proviennent de bovins (10).

Les xénogreffes sont ostéoconductrices, ostéo-inductrices.

Les xénogreffes peuvent être céramisées à très haute température. Ce traitement thermique provoque la céramisation de la trame phospho-calcique en détruisant les éléments organiques. Ces substituts osseux sont utilisés en tant que hydroxyapatites biologiques. Tel est le cas de certains matériaux d'origine corallienne, notamment.

### 3.2.3. Matériaux synthétiques

Environ 60 % des substituts osseux contiennent des céramiques, qu'elles soient pures ou associées à d'autres matériaux. Les céramiques possèdent des propriétés ostéoconductrices et, dans certains cas, ostéo-inductrices.

- **Céramiques de phosphate de calcium**

Leur composition chimique est similaire à celle de la phase minérale de l'os, d'où leur potentiel ostéoconducteur. Elles sont fabriquées à partir d'une poudre de synthèse chimique compactée sous un effet de pression associé à un processus thermique (frittage). On distingue principalement les catégories suivantes :

- phosphate tricalcique (TCP) dont le type le plus utilisé est le  $\beta$ TCP ;
- hydroxyapatite (HA) ;

- céramiques biphasées : mélanges en proportion variable de  $\beta$ TCP et HA ;
- céramiques multiphasées : mélanges en proportion variable de  $\beta$ TCP, HA et ciment ionique phosphate dicalcique dihydraté (*Di-Calcium Phosphate Dihydrate* - DCPD), dit « brushite ».

Ces matériaux peuvent être présentés sous forme de pâte modelable dont l'avantage est de s'adapter parfaitement à la forme de la perte de substance osseuse. Ils sont injectés directement dans le défaut osseux afin de remplir les espaces. La prise et le durcissement de la pâte injectée se réalisent sur le site d'injection de manière spontanée, en un temps variable (généralement quelques minutes).

- **Céramiques de sulfate de calcium**

Il s'agit des plus anciens des substituts osseux. Les céramiques de sulfate de calcium correspondent au « plâtre de Paris », obtenu par calcination du gypse. Elles se caractérisent par la résorbabilité la plus rapide de tous les substituts ostéoconducteurs disponibles (4 à 12 semaines).

### 3.2.4. Matériaux composites

Ces substituts osseux sont composés d'une céramique de phosphate de calcium ayant un potentiel ostéoconducteur ( $\beta$ TCP et HA), associée à un collagène d'origine animale, utilisé comme matériel ostéo-inducteur.

### 3.2.5. Autres matériaux (hors champ d'évaluation)

D'autres substituts osseux d'origine synthétique ont été développés pour le comblement d'un défaut osseux. Ils ne sont pas pris en charge par l'Assurance maladie et ne font pas partie du champ de la présente évaluation. Quelques exemples sont mentionnés ci-après :

- substituts osseux d'origine végétale ;
- bioverres (ostéoconducteurs), composés essentiellement de silice, d'oxyde de sodium, d'oxyde de calcium et de phosphates ;
- polymères (ostéoconducteurs) naturels (ex. : à partir de fibres de collagène) ou synthétiques (ex. : à partir de polyméthylmétacrylate (PMMA)) ;
- matrice osseuse déminéralisée (ostéoconductrice et ostéo-inductrice), produite par décalcification de l'os cortical (appelée *Demineralized Bone Matrix* – DBM) ;
- substituts osseux à base de facteurs de croissance isolés ou synthétisés, à forte capacité ostéoconductrice (ex. : *Transforming Growth Factor  $\beta$* , TGF- $\beta$  / facteur de croissance plaquettaire, PDGF / facteur de croissance fibroblastique, bFGF / protéines morphogéniques de l'os humain, rhBMP) ;
- substituts osseux associés à du plasma riche en plaquettes (*Platelet Rich Plasma* – PRP).

## 3.3. Distributeurs et fabricants identifiés

Lors de la phase de cadrage, les représentants de fabricants ont été interrogés afin de dresser la liste de l'ensemble des dispositifs médicaux concernés par l'évaluation.

La base publique des déclarations reçues par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), conformément aux décrets n°2002-1221 (11) et n°2010-247 (12), a également été consultée<sup>3</sup>.

Quarante-huit distributeurs/fabricants ont ainsi été identifiés par le biais de ces recherches.

---

<sup>3</sup> Dernière consultation le 14 février 2012.

Le tableau suivant a été élaboré à partir de l'ensemble de ces données, mais l'exhaustivité de la liste au regard des substituts osseux actuellement commercialisés ne peut être assurée.

<b>Distributeurs/Fabricants identifiés</b>	
<b>Biomatériaux d'origine synthétique</b>	
ARCA-MEDICA	MIS
ATF - VITATECH	NORAKER
BAXTER	NOVABONE PRODUCTS LLC
BIOMATLANTE	NOVASPINE
BJR INTERNATIONAL	OLYMPUS
EUROS	OSD
EXATECH	PACIMED
EXPANSCIENCE	PROSTEEL
FH ORTHOPEDICS	SBM
GRAFTYS	SCIENT'X - ALPHATEC
ITEM	SIGNATURE ORTHO
KASIOS	SYNTHESE
LDR MEDICAL	TBF
MATHYS ORTHOPÉDIE	TEKNIMED
MEDICAL BIOMAT	TEXTILE HI-TEC (THT)
MEDICREA INTERNATIONAL	TRANSYSTEME
MEDTRONIC	WRIGHT MEDICAL
<b>Biomatériaux d'origine animale</b>	
BIOCORAL	KENSEY
GEISTLICH	SYMATESE
<b>Biomatériaux d'origine synthétique et animale</b>	
ARTHREX	INTEGRA
BIOMET	STRYKER
BIOTECH	ZIMMER
DEPUY	

Par ailleurs, la monographie de la SOFROT mentionne une liste de plusieurs substituts osseux retirés du marché (arrêt de distribution ou de fabrication) (6). Ne sont listés dans le tableau suivant que les biomatériaux dont la composition entre dans le champ de la présente évaluation.

<b>Substituts osseux retirés du marché</b>	
ACTIBONE	CERAPLAST
ALASKA	CERAPLAST CMT
BCP	CONDUIT R

BIOCER	EOVIA
BIOGREFFE	ISOBONE
BONE SOURCE BVF	NUBONE
CALCIRESORB 65	OSSATITE COMPOSITE
CALCIRESORB	PYROST
CERAGRAFT	SURGIBONE
CERAPATITE +/- collagène	TRANS-OSSATITE BICOMPOSANTE

### 3.4. Marquage CE

Les substituts osseux sont des dispositifs médicaux de classe III.

### 3.5. Normes

Les principales normes homologuées réglementant les substituts osseux concernent les implants chirurgicaux à base de phosphates de calcium et d'hydroxyapatite, et les dispositifs utilisés en chirurgie orale et maxillo-faciale.

Normes	Date	Titre
NF ISO 13175-3	Décembre 2012	Implants chirurgicaux – Phosphates de calcium – Partie 3 : substituts osseux à base d'hydroxyapatite et de phosphate tricalcique bêta
NF EN ISO 22794	Décembre 2009	Art dentaire – Matériaux implantables de comblement et de reconstruction osseuse en chirurgie orale et maxillo-faciale
NF ISO 13779-1	Décembre 2008	Implants chirurgicaux – Hydroxyapatite – Partie 1 : céramique à base d'hydroxyapatite

En particulier, pour les substituts osseux issus de dérivés d'origine animale, une série de normes européennes ont permis d'harmoniser les moyens mis en œuvre par les industriels pour atteindre l'objectif de sécurité édicté par la directive 93/42/CEE (cf. tableau suivant) (13) :

Substituts osseux issus de dérivés d'origine animale		
Normes	Date	Titre
NF EN ISO 22442-1	Mars 2008	Dispositifs médicaux utilisant des tissus animaux et leurs dérivés – Partie 1 : application de la gestion des risques
NF EN ISO 22442-2	Mars 2008	Dispositifs médicaux utilisant des tissus animaux et leurs dérivés – Partie 2 : contrôles de l'origine, de la collecte et du traitement
NF EN ISO 22442-3	Mars 2008	Dispositifs médicaux utilisant des tissus animaux et leurs dérivés – Partie 3 : validation de l'élimination et/ou de l'inactivation des virus et autres agents responsables d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST)

### 3.6. Matéiovigilance

D'après les informations communiquées par l'ANSM, aucune problématique particulière de matéiovigilance n'a été identifiée concernant les substituts osseux, qu'ils soient d'origine synthétique ou issus de dérivés d'origine animale.

## 4. Conditions actuelles de prise en charge

### 4.1. Description de la nomenclature actuelle de la LPPR

Dans la nomenclature de la LPPR, les substituts synthétiques de l'os sont inscrits sous descriptions génériques ou noms de marque selon leur composition, au titre III, chapitre 1<sup>er</sup>, section 5, sous-section 4, paragraphe 1 de la LPPR (cf. Annexe 2). La prise en charge de ces implants est assurée dans les cas de comblement osseux, ou de renforcement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique, dans la perspective d'une reconstitution du stock osseux.

Ces indications sont mentionnées dans l'arrêté du 31 octobre 2003, publié au Journal officiel du 18 novembre 2003 (14). Cet arrêté fait suite à l'avis de la Commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP) en date du 26 mars 2003, fondé sur l'avis d'un groupe de travail multidisciplinaire.

Les substituts osseux issus de dérivés d'origine animale sont tous inscrits sur la LPPR sous nom de marque (cf. annexe 2). Aucune spécification technique, ni indication, n'est définie pour la prise en charge de ces biomatériaux. L'inscription sous nom de marque implique une évaluation produit par produit. Depuis la mise en place de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMETS), cette évaluation repose sur l'analyse des données cliniques disponibles pour déterminer leur intérêt clinique.

Depuis 2003, 14 demandes d'inscription (neuf produits d'origine synthétique, cinq d'origine animale) et quatre demandes de renouvellement d'inscription (substituts osseux synthétiques) ont été déposées auprès de la Commission. En raison de l'absence de données cliniques suffisantes, celle-ci a émis un avis défavorable pour huit dossiers d'inscription concernant les cinq substituts osseux d'origine animale proposés et trois nouveaux produits d'origine synthétique.

Actuellement, la LPPR distingue les substituts osseux selon leur(s) :

- origine (naturelle ou synthétique) ;
- composition chimique (phosphate de calcium, sulfate de calcium, polymères, matériaux composites, etc.) ;
- caractéristiques techniques (forme poudre, anatomique ou géométrique, pâte, ciment, produit modelable ou injectable, etc.).

### 4.2. Actes

Les actes impliquant l'utilisation de substituts osseux sont multiples et varient en fonction de l'indication de comblement.

À titre informatif, la LPPR (version du 2 août 2012) mentionne quelques spécialités chirurgicales concernées par l'utilisation des substituts osseux telles que l'orthopédie, le domaine maxillo-facial, l'ORL et la neurochirurgie.

## 5. Questions identifiées et objectifs

Lors de la phase de cadrage, des questions ont été identifiées pour l'évaluation des descriptions génériques. Ces questions ont été développées dans la note de cadrage (15) et ont été soumises à l'évaluation ultérieure du groupe de travail, sans préjuger du résultat final de cette évaluation.

Les objectifs généraux de la réévaluation sont :

- déterminer les indications des substituts osseux dans les pathologies concernées ;
- évaluer leur service rendu par indication ;
- caractériser les spécifications techniques conditionnant le service rendu (SR) ;

- proposer une nomenclature actualisée ;
- définir leur place dans la stratégie thérapeutique ;
- estimer leur population cible ;
- définir le niveau de preuve requis pour les études présentées lors des demandes d'inscription sous nom de marque ;
- définir les critères d'évaluation de ces dispositifs ;
- définir les modalités de prescription et d'utilisation pour les produits à inscrire sur la LPPR.

À l'issue du cadrage, des questions plus précises ont été identifiées, portant notamment sur des clarifications de la LPPR :

- les libellés des lignes génériques pour éviter des erreurs de codification ;
- la clarification des formes, telles que les disques, granulés/granules ;
- l'intérêt de conserver la ligne générique portant sur les formes « poudre, copeaux, lamelles » pour les substituts osseux de dérivés d'origine animale ;
- les situations exactes entrant dans le champ de la chirurgie orthopédique (précision pour la chirurgie du rachis, notamment) ;
- les proportions pour les produits multiphasiques (pourcentage minimum) ;
- si le terme de pourcentage mentionné sur la LPPR concerne la masse sèche ou la masse entière des matériaux.

La LPPR limite actuellement la prise en charge aux dispositifs médicaux utilisés par un médecin. Cette disposition n'est pas spécifique des substituts osseux, mais résulte des conditions générales de prise en charge *via* la LPPR. Il a été fait part d'une demande des chirurgiens-dentistes d'élargir la prescription des substituts osseux à cette discipline.

## Méthode

La méthode d'évaluation mise en œuvre pour la révision des descriptions génériques relatives aux substituts osseux est détaillée en Annexe 3. Elle est décrite succinctement ci-après.

D'une manière générale, l'évaluation repose sur l'analyse de la littérature et des dossiers déposés par les fabricants.

L'analyse des données effectuée par le Service évaluation des dispositifs (SED) est transmise aux professionnels de santé impliqués dans le projet de révision afin d'élaborer une nouvelle nomenclature des dispositifs médicaux évalués.

Dans le cadre de cette évaluation, la littérature disponible n'a pas permis de fournir de données cliniques suffisamment robustes sur l'efficacité et/ou la sécurité des substituts osseux, ni de répondre aux questions soulevées par cette évaluation. Il a donc été nécessaire de formaliser l'avis du groupe de professionnels selon la méthode du consensus formalisé d'experts (CFE).

Cette méthode consiste en l'élaboration, par un groupe de pilotage, d'un ensemble de propositions soumises à un groupe de cotation en vue d'obtenir des accords professionnels et ainsi dégager des indications claires sur l'utilisation des substituts osseux et mieux définir leur place dans la stratégie thérapeutique, notamment.

Dans le cas de l'évaluation des substituts osseux, l'ensemble des experts sollicités pour les groupes de pilotage et de cotation ont été réunis en un groupe de travail à l'issue de l'analyse du CFE. Des experts ont également été auditionnés. Les propositions du groupe de travail ont été présentées, d'une part aux représentants des industriels identifiés (Association des fabricants importateurs distributeurs européens d'implants orthopédiques et traumatologiques [AFIDEO], Syndicat national de l'industrie des technologies médicales [SNITEM], panel de fabricants identifiés par le groupe d'experts), d'autre part aux représentants de la Direction générale de la santé (DGS), de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), de la Direction de la sécurité sociale (DSS) et des caisses d'Assurance maladie.

Ces recommandations sont discutées et validées par la CNEDiMTS qui émet un avis intégrant une proposition de nomenclature.

La méthode adoptée pour l'évaluation des descriptions génériques relatives aux substituts osseux est donc fondée sur :

- l'analyse critique des données de la littérature scientifique et des dossiers déposés par les industriels ;
- la position des professionnels de la santé, modélisée selon la méthode du consensus formalisé d'experts (CFE) ;
- l'audition d'experts non impliqués dans cette évaluation.

## 1. Recherche documentaire

### 1.1. Méthode de recherche documentaire

#### 1.1.1. Données issues de la littérature

La recherche documentaire a été limitée aux publications en langue anglaise et française. Elle a porté sur la période de janvier 2002 à juin 2012. Une veille a été réalisée jusqu'en décembre 2012. Les évaluations technologiques, les recommandations, les conférences de consensus, les méta-analyses, les revues systématiques et les études contrôlées randomisées (ECR) ont été recherchées.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- la base de données *Medline* ;



- la *Cochrane Library* ;
- les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillées dans l'Annexe 4.

Cette recherche automatisée a été complétée par une recherche manuelle réalisée à partir des références citées dans les articles retenus. La bibliographie des experts et les données des industriels ont également été considérées comme sources d'information. Lorsque les études transmises par ces derniers répondaient aux critères de sélection définis pour la recherche documentaire, elles ont été intégrées à la bibliographie.

### 1.1.2. Données issues des dossiers fabricants

Cinq industriels ont déposé un dossier de renouvellement dans le cadre de la révision des lignes génériques des substituts osseux. Plusieurs autres ont transmis les notices d'utilisation et les caractéristiques techniques de leurs produits.

Les évaluations technologiques, les recommandations, les conférences de consensus, les méta-analyses, les revues systématiques et les études contrôlées randomisées (ECR) n'ayant pas été identifiées dans la littérature ont été recherchées sur la période à partir de janvier 2002.

## 1.2. Critères de sélection des articles

Pour être sélectionnées, les études cliniques devaient répondre aux critères suivants :

### ● Type d'étude

Recommandations de pratique clinique, rapports d'évaluation technologique, méta-analyses, essais cliniques contrôlés randomisés.

### ● Objectif principal de l'étude

Déterminer l'efficacité et/ou la sécurité du substitut osseux comme matériau de comblement ou comparer son efficacité par rapport à un traitement de référence (os autologue ou aucun matériau). En raison de l'insuffisance des données de la littérature, une étude ayant évalué l'efficacité du substitut osseux pour objectif secondaire a été retenue (16).

### ● Dispositifs utilisés

Au moins un groupe de patients recevant un substitut osseux d'origine synthétique ou animale, entrant dans le champ de la présente évaluation.

### ● Critères de jugement :

- évaluation clinique (selon la situation clinique : critère fonctionnel, de qualité de vie/douleur, mesure du défaut osseux postopératoire) ;
- évaluation radiologique (en l'absence d'autres données ou lorsque cette information apportait des précisions aux critères d'évaluation clinique) ;
- évaluation histologique (uniquement lorsque cette information apportait des précisions aux critères d'évaluation clinique) ;
- complications.

### ● Critères d'exclusion :

- revue de la littérature non systématique, article narratif de type éditorial, étude d'un niveau de preuve inférieur aux ECR ;
- études *in vitro*, biomécaniques, menées chez l'animal ou évaluant la technique chirurgicale (mode opératoire, voie d'abord, etc.) ;
- étude fondée sur plusieurs situations cliniques ;
- effectif global analysé inférieur à 30 patients.

● **Qualité méthodologique**

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lectures réalisées *a priori* (reportées en Annexe 5).

**1.3. Résultats de la recherche**

Au total, 1 527 références bibliographiques ont été identifiées à partir de la recherche systématique effectuée sur *Medline*. Parmi ces références, 27 ont été retenues et analysées. Deux références complémentaires, obtenues à partir de la recherche documentaire sur les divers sites Internet (hors *Medline*) ont été analysées.

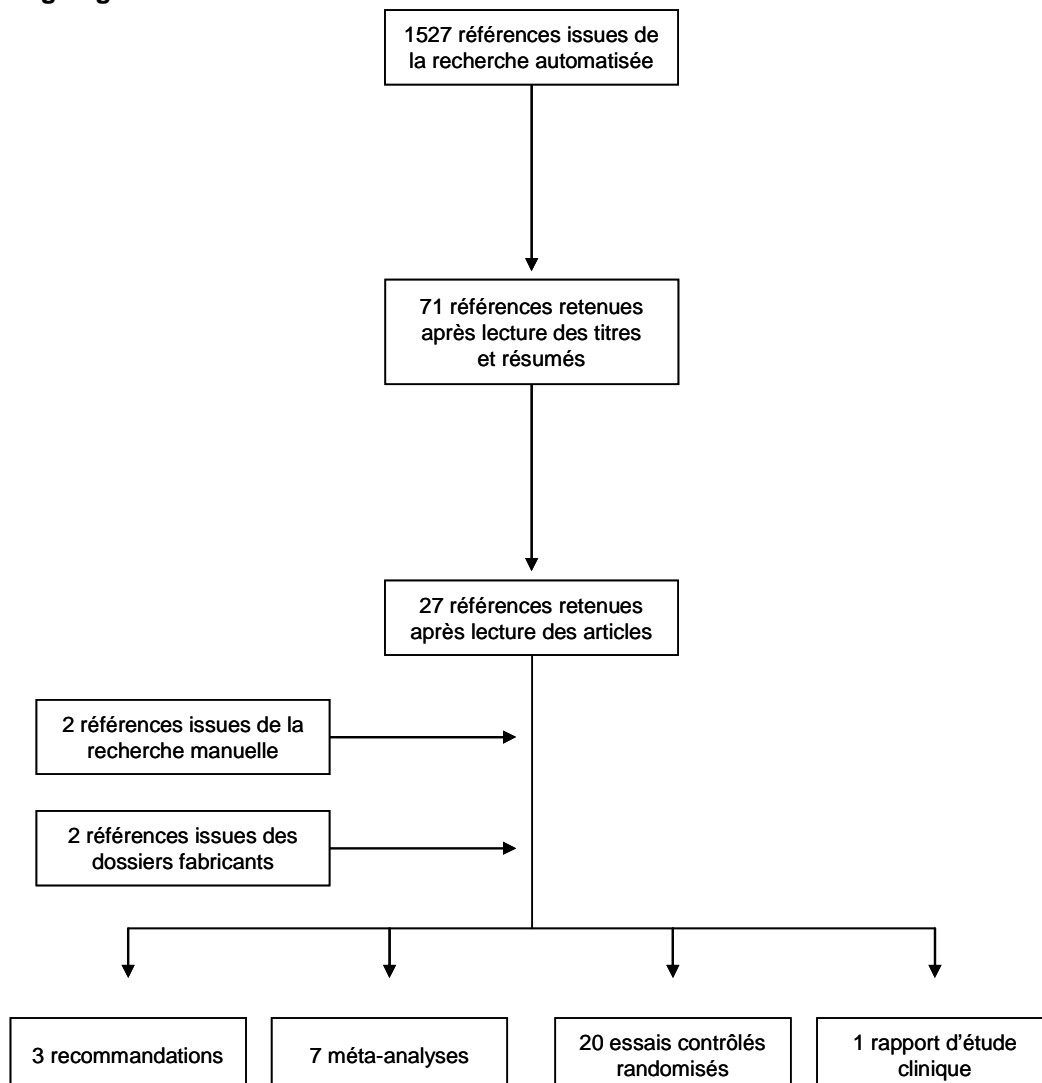
Les données fournies par les industriels ont également permis d'identifier deux références supplémentaires, dont un rapport d'étude non publié.

Au total, 31 références ont été analysées. Leur processus de sélection est illustré dans la figure ci-dessous.

Ces références se répartissent ainsi :

- trois recommandations de pratique clinique ;
- sept méta-analyses ou revues systématiques ;
- 20 essais contrôlés randomisés ;
- un rapport d'étude clinique.

**Organigramme de sélection des articles**



## 1.4. Veille bibliographique

Une veille a été réalisée jusqu'au 31 décembre 2012 sur *Medline* sur la base des équations décrites en Annexe 4. Elle a permis de mettre en évidence 68 références supplémentaires dont deux répondaient aux critères de sélection :

- une ECR de Cardaropoli *et al.* (17) sur l'utilisation du substitut osseux Bio-Oss chez 41 patients ayant eu une extraction dentaire ;
- une méta-analyse d'Alsaleh *et al.* (18) sur 13 études concernant l'utilisation de greffe osseuse complémentaire (*bone graft extender*) dans le cadre de l'arthrodèse postéro-latérale.

Ces deux publications ont été analysées et sont en accord avec les conclusions émises sur les données de la littérature. De plus, la méta-analyse porte sur de nombreuses études déjà détaillées dans le rapport. Ces publications n'ont donc pas fait l'objet d'une retranscription.

## 2. Consensus formalisé d'experts

En résumé, la méthode du consensus formalisé comprend deux phases.

### 2.1. Phase de pilotage : élaboration d'un questionnaire

La phase préparatoire consiste en l'analyse de la littérature et de la coordination du projet.

Le groupe de pilotage était constitué d'un chef de projet de la HAS et d'un groupe restreint de professionnels ayant une bonne connaissance de la pratique clinique dans les domaines correspondant aux thèmes de l'étude.

La synthèse bibliographique réalisée par le chef de projet du SED sert de base à l'élaboration des premières propositions de recommandations. Le questionnaire doit par construction éviter d'induire les réponses.

### 2.2. Phase de cotation : obtention des accords professionnels

Cette phase permet de sélectionner les propositions faisant l'objet d'un accord professionnel. L'acteur principal est le groupe de cotation.

Le groupe de cotation était composé de 16 professionnels impliqués dans le thème. La plupart avaient été désignés par une société savante ; quelques-uns avaient été recrutés par contact direct du SED, faute de candidats. La représentativité des différents modes d'exercice (libéral ou hospitalier), des pratiques, des courants d'opinion et de la répartition géographique a été vérifiée.

Les propositions rédigées par le groupe de pilotage ont été envoyées par mail aux membres du groupe de cotation, qui ont répondu individuellement en attribuant à chaque proposition une note. Chaque proposition devait être cotée sur une échelle graduée de « 1 » (totalement inappropriée) à « 9 » (totalement appropriée) (cf. figure ci-dessous). Il était demandé aux experts de coter « 5 » en cas d'indécision.

#### ***Échelle de cotation***

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Totalement inappropriée					Totalement appropriée			

Les membres du groupe de cotation ont pu communiquer, le cas échéant, les études identifiées dans la littérature qui sous-tendaient leurs propositions. Après réception des questionnaires, les réponses des cotateurs ont été analysées en déterminant, pour chaque proposition, l'intervalle de distribution des réponses et la médiane. La dispersion des réponses permet de définir s'il y a accord ou désaccord entre les membres du groupe.

Les règles de décision et la méthode d'analyse du degré d'accord sont détaillées en Annexe 3.

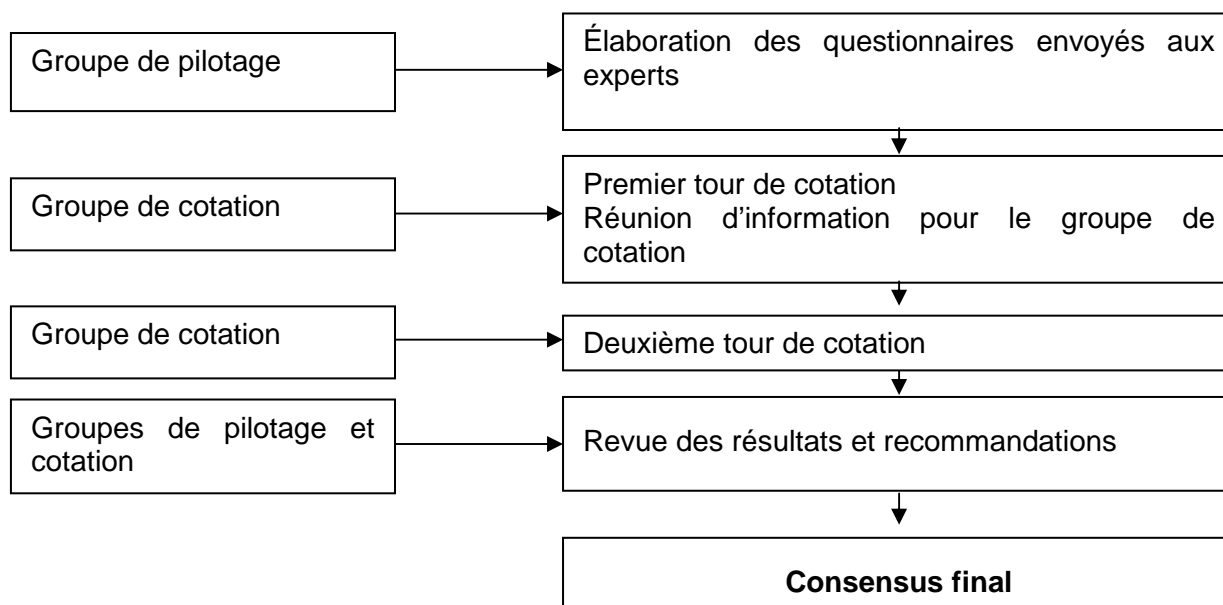
Entre les deux tours de cotation, les membres du groupe de cotation ont été réunis. Ils ont discuté des règles de réponse, et au besoin reformulé ou complété les propositions de recommandations. Dans les trois semaines après la réunion, la nouvelle série de propositions de recommandations a fait l'objet d'un deuxième tour de cotation individuelle.

### 2.3. Phase finale : revue des résultats et recommandations

Le groupe de travail a élaboré une proposition de nomenclature sur la base des accords professionnels obtenus par consensus formalisé ainsi que des données de la littérature et des données transmises par les fabricants.

La méthode suivie est schématisée par la figure ci-dessous :

#### *Étapes d'élaboration du consensus formalisé d'experts*



## 3. Audition d'experts

L'audition d'experts a été conduite par les services de la HAS à l'issue du CFE. Elle a concerné deux experts, non impliqués dans l'évaluation, ayant une bonne connaissance des caractéristiques physico-chimiques des biomatériaux d'origine synthétique et animale (cf. questions-réponses en Annexe 9).

Ces experts avaient des liens d'intérêts considérés comme majeurs selon le « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » de la HAS.

## Évaluation – Analyse des données

Les données analysées ont porté sur les deux types de substituts osseux suivants :

- d'origine synthétique ;
- issus de dérivés, de tissus d'origine animale non viables ou en comportant.

*Par souci de lisibilité, les substituts osseux « issus de dérivés, de tissus d'origine animale non viables ou en comportant » seront notés substituts osseux « d'origine animale » dans la suite du rapport.*

### 1. Données sur l'activité hospitalière liée à la pose des substituts osseux en 2010-2011

Une analyse de l'activité liée à la pose des substituts osseux en France a été réalisée au travers des données contenues dans les bases nationales du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), secteurs public et privé. L'objectif de cette analyse était de décrire sur la période 2010-2011 :

- l'activité de pose des substituts osseux en termes de volume et de montant ;
- les principales situations cliniques associées à la pose de substituts osseux.

#### 1.1. Inclusion des séjours et analyses réalisées

Les traitements ont été réalisés à partir de la base de données des résumés de sortie anonymisés (RSA) des établissements publics et privés ainsi que sur la base des fichiers complémentaires au RSA des établissements publics (FICHCOMP pour les dispositifs médicaux implantables) en France et dans les DOM-TOM.

##### 1.1.1. Inclusion des séjours

La méthode d'inclusion des séjours avec implantation d'un substitut osseux repose sur une sélection des séjours au cours desquels apparaît au moins un des codes LPP (cf. tableau ci-dessous). Seuls sont mentionnés les codes LPP relatifs aux substituts osseux commercialisés à l'hôpital.

Code LPP	Type de dispositif
<b>Substituts synthétiques de l'os</b>	
3115028	IMPLANT OSSEUX, ANATOMIQUE, CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE
3164937	IMPLANT OSSEUX SUR MESURE, RECONSTRUCTION VOÛTE CRÂNIENNE, CODMAN, CUSTOMBONE
3104556	IMPLANT OSSEUX, GÉOMÉTRIQUE, < OU = 5 CM <sup>3</sup>
3164140	IMPLANT OSSEUX, GÉOMÉTRIQUE, > 5 CM <sup>3</sup> ET < OU = 15 CM <sup>3</sup>
3159072	IMPLANT OSSEUX, GÉOMÉTRIQUE, > 15 CM <sup>3</sup>
3137478	IMPLANT OSSEUX, PÂTE, < OU = 5 CM <sup>3</sup> , SERINGUE DE 5 CM <sup>3</sup> , MEDTRONIC, NANOSTIM
3139247	IMPLANT OSSEUX, PÂTE, < OU = 5 CM <sup>3</sup> , SERINGUE DE 5 CM <sup>3</sup> , FH ORTHOPEDICS, OSTIM
3170487	IMPLANT OSSEUX ANATOMIQUE, CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE, M.I.L, CERAMIL
3129898	IMPLANT OSSEUX, PATE, < OU = 5 CM <sup>3</sup> , SERINGUE DE 1 CM <sup>3</sup> , MEDTRONIC, NANOSTIM
3191348	IMPLANT OSSEUX, POUDRE, < OU = 15 CM <sup>3</sup> , CERAVER, CERAPLAST CMT PRISE RAPIDE
3199456	IMPLANT OSSEUX, POUDRE, > 15 CM <sup>3</sup> , TEKNIMED, CEMENTEK
3158530	IMPLANT OSSEUX, POUDRE, < OU = 15 CM <sup>3</sup> , TEKNIMED, CEMENTEK
3134416	IMPLANT OSSEUX, POUDRE, < OU = 15 CM <sup>3</sup> , BIOMET, CALCIBON

3128812	IMPLANT OSSEUX, PÂTE, < OU = 5 CM <sup>3</sup> , SERINGUE DE 2 CM <sup>3</sup> , MEDTRONIC, NANOSTIM
3152897	IMPLANT OSSEUX GÉOMÉTRIQUE, < OU = 5 CM <sup>3</sup> , DEPUY, CONDUIT R
3142226	IMPLANT OSSEUX ANATOMIQUE, CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE, DEPUY, CONDUIT R
3193519	IMPLANT OSSEUX, ANATOMIQUE, CHIRURGIE NON ORTHOPÉDIQUE
3100564	IMPLANT OSSEUX, POUDRE, < OU = 15 CM <sup>3</sup> , INJECTABLE, SYNTHES, NORIAN
<b>Substituts osseux issus de dérivés, de tissus d'origine animale non viables</b>	
3257722	IMPLANT OSSEUX, GÉOMÉTRIQUE, > 45 CM <sup>3</sup> , SYMATESE, COLLAPAT II
3211625	IMPLANT OSSEUX, GÉOMÉTRIQUE, > 5 CM <sup>3</sup> ET < OU = 45 CM <sup>3</sup> , SYMATESE, COLLAPAT II
3234141	IMPLANT ORTHOPÉDIQUE, OBTURATEUR, TEKNIMED, CEMSTOP-PORCIN
3238305	IMPLANT ORTHOPÉDIQUE, OBTURATEUR, SCIENCE ET MÉDECINE, BIOSEM II-BOVIN
3272390	IMPLANT OSSEUX, GÉOMÉTRIQUE, > 45 CM <sup>3</sup> , MERCK, ENDOBON
3295042	IMPLANT ORTHOPÉDIQUE, OBTURATEUR, GROUPE LEPINE, AIR PLUG-PORCIN
3226785	IMPLANT ORTHOPÉDIQUE, OBTURATEUR, CERAVER OSTEAL, OBTURATEUR GÉLATINE-BOVIN
3204039	IMPLANT OSSEUX, GÉOMÉTRIQUE, < OU = 5 CM <sup>3</sup> , SYMATESE, COLLAPAT II
3250619	IMPLANT ORTHOPÉDIQUE, OBTURATEUR, BIOLAND, OBTURATEUR-PORCIN, BIOSSTOP G
3273419	IMPLANT OSSEUX, GÉOMÉTRIQUE, < OU = 5 CM <sup>3</sup> , MERCK, ENDOBON
3286971	IMPLANT OSSEUX, GÉOMÉTRIQUE, > 5 CM <sup>3</sup> ET < OU = 45 CM <sup>3</sup> , MERCK, ENDOBON
3212145	IMPLANT OSSEUX, ANATOMIQUE, NON ORTHOPÉDIQUE, PLANCHER ORBITAIRE, BIOCORAL
3235270	IMPLANT OSSEUX, GÉOMÉTRIQUE, > 5 CM <sup>3</sup> ET < OU = 45 CM <sup>3</sup> , OST DVPT, LUBBOC-BOVIN
3290317	IMPLANT OSSEUX, GÉOMÉTRIQUE, > 5 CM <sup>3</sup> ET < OU = 45 CM <sup>3</sup> , ORQUEST, HEALOS
3274749	IMPLANT ORTHOPÉDIQUE, OBTURATEUR, MERCK, COROL R-PORCIN
3214658	IMPLANT OSSEUX, GÉOMÉTRIQUE, > 45 CM <sup>3</sup> , INTERPORE, PRO OSTEON 500 R-CORAIL
3208617	IMPLANT OSSEUX, ANATOMIQUE, ORTHOPÉDIE, OST DVPT, LUBBOC-BOVIN
3235844	IMPLANT OSSEUX, GÉOMÉTRIQUE, < OU = 5 CM <sup>3</sup> , OST DVPT, LUBBOC-BOVIN
3266342	IMPLANT OSSEUX, GÉOMÉTRIQUE, > 5 CM <sup>3</sup> ET < OU = 45 CM <sup>3</sup> , GEISTLICH, ORTHOSS TM-BOVIN
3211230	IMPLANT OSSEUX, GÉOMÉTRIQUE, > 45 CM <sup>3</sup> , MERCK, ENDOBON EMD-BOVIN
3233331	IMPLANT OSSEUX, ANATOMIQUE, COMPLEXE, BIOCORAL, BIOCORAL-CORAIL
3290843	IMPLANT OSSEUX, GÉOMÉTRIQUE, > 45 CM <sup>3</sup> , OST DVPT, LUBBOC-BOVIN
3261304	IMPLANT ORTHOPÉDIQUE, OBTURATEUR, COATING INDUSTRIES, PLUGIN'TECH-PORCIN
3240012	IMPLANT OSSEUX, GÉOMÉTRIQUE, < OU = 5 CM <sup>3</sup> , BIOCORAL FRANCE, BIOCORAL-CORAIL
3206305	IMPLANT ORTHOPÉDIQUE, OBTURATEUR, BIOTECNIC, BIO D-PORCIN
3246747	IMPLANT ORTHOPÉDIQUE, OBTURATEUR, TEKNIMED, MEDULOK-PORCIN
3292747	IMPLANT OSSEUX, GÉOMÉTRIQUE, > 5 CM <sup>3</sup> ET < OU = 45 CM <sup>3</sup> , GEISTLICH, BIO-OSS-BOVIN
3250890	IMPLANT OSSEUX, GÉOMÉTRIQUE, > 5 CM <sup>3</sup> ET < OU = 45 CM <sup>3</sup> , BIOCORAL, BIOCORAL-CORAIL
3290889	IMPLANT ORTHOPÉDIQUE, OBTURATEUR, BIOCORAL, BIOCORAL OBTURATEUR-CORAIL
3210873	IMPLANT OSSEUX, GÉOMÉTRIQUE, < OU = 5 CM <sup>3</sup> , GEISTLICH, ORTHOSS TM-BOVIN
3288310	IMPLANT OSSEUX, ANATOMIQUE, ORTHOPÉDIE, BIOCORAL, BIOCORAL-CORAIL
3205323	IMPLANT OSSEUX, ANATOMIQUE, NON ORTHOPÉDIQUE, PLANCHER ORBITAIRE, OXBONE ISOBONE

Source : LPPR 2011.

L'inclusion des séjours sur la base des actes chirurgicaux n'a pas été retenue car les actes identifiés sont nombreux et diffèrent selon les disciplines concernées (chirurgie orthopédique, neurochirurgie, chirurgie maxillo-faciale, chirurgie ORL, etc.).

## 1.1.2. Analyses réalisées

La première partie de l'analyse visait à décrire de façon quantitative les substituts osseux facturés à l'Assurance maladie<sup>4</sup> par les établissements publics et privés en termes de volumes et montants sur la période 2010-2011. Les résultats produits à partir des données agrégées disponibles sont présentés selon l'origine animale ou synthétique des substituts osseux et séparément dans le secteur public et privé.

La seconde partie de l'analyse visait à décrire, sur la période 2010-2011, les principales situations cliniques associées à la pose de substituts osseux. À noter que le chaînage de l'information détaillée sur le séjour et sur l'implant posé n'était réalisable que pour le secteur public, la HAS ne disposant pas de données brutes pour effectuer le chaînage dans le secteur privé. La population sélectionnée correspondait à tous les séjours en 2010 et 2011 où au moins un substitut osseux a été facturé dans le secteur public. Les situations cliniques retenues sont celles correspondant au diagnostic principal codé à l'issue des séjours sélectionnés selon la classification internationale des maladies - version 10 (CIM-10). À partir de 2009, dans la base du PMSI, le diagnostic principal correspond au problème de santé qui a motivé l'admission du patient.

## 1.2. Volumes, montants et situations cliniques

### 1.2.1. Description de l'activité de pose des substituts osseux en termes de volumes et de montants sur la période 2010-2011

En 2011, le tableau suivant rapporte que 42 778 substituts osseux ont été facturés, les montants atteignent 10 millions d'euros, dont six millions dans le secteur privé. Le secteur privé représentait de l'ordre de 60 % des implants facturés (sur 2010-2011 : 65 % pour les substituts d'origine animale ; 58 % pour les substituts d'origine synthétique).

Année	Origine	Nombre de substituts osseux			Montants facturés		
		Public	Privé	Total	Public	Privé	Total
2010	Animale	6 072	10 965	17 037	767 306 €	3 020 472 €	3 787 778 €
	Synthétique	10 336	13 435	23 771	2 564 095 €	2 702 539 €	5 266 634 €
<b>Total 2010</b>		<b>16 408</b>	<b>24 310</b>	<b>40 808</b>	<b>3 331 401 €</b>	<b>5 723 011 €</b>	<b>9 054 412 €</b>
2011	Animale	5 947	11 197	17 144	783 599 €	3 255 600 €	4 039 199 €
	Synthétique	10 397	15 237	25 634	2 995 585 €	3 059 779 €	6 055 363 €
<b>Total 2011</b>		<b>16 344</b>	<b>26 434</b>	<b>42 778</b>	<b>3 779 184 €</b>	<b>6 315 379 €</b>	<b>10 094 562 €</b>

Source : DGS/DSS 2012, données SNATIH.

Les substituts d'origine animale représentaient environ 40 % des poses de substituts osseux en 2010 et 2011 quel que soit le secteur (cf. tableau suivant).

<sup>4</sup> <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/liste-des-produits-et-prestations-lpp.php> [consulté le 27-11-12]

Les dépenses métropole du régime général hors sections locales mutualistes représentent :

- 72 % des dépenses remboursées France entière en inter-régimes pour 2011 ;
- 71 % des dépenses remboursées France entière en inter-régimes pour 2010.

	Public	Privé	Total
2010	37,0 %	45,1 %	41,7 %
2011	36,4 %	42,5 %	40,1 %

Source : DGS/DSS 2012, données SNATIH.

Les résultats ont été comparés avec les données de remboursement par code LPP par le régime général de l'Assurance maladie<sup>5</sup> pour le secteur privé. Après extrapolation à tous les régimes, on observe une augmentation en volume similaire à celle constatée avec les données d'hospitalisation du PMSI (secteur privé), quel que soit le type de substituts osseux (cf. tableau suivant).

		Nombre de substituts osseux	
Année	Origine	PMSI	Assurance maladie
2010	Animale	10 965	11 224
	Synthétique	13 435	13 680
<b>Total 2010</b>		<b>24 310</b>	<b>24 904</b>
2011	Animale	11 197	11 224
	Synthétique	15 237	15 589
<b>Total 2011</b>		<b>26 434</b>	<b>26 813</b>

Source : DGS/DSS 2012, données SNATIH, données CNAMTS (extrapolation, tous régimes).

### 1.2.2. Description des principales situations cliniques associées à la pose de substituts osseux dans le secteur public en 2010 et 2011

Sur la période 2010-2011, le nombre d'hospitalisations ayant donné lieu à la facturation de substituts osseux dans le secteur public est de 15 891 pour les biomatériaux d'origine synthétique et de 10 857 pour ceux d'origine animale. Cela concernait au total 8 000 patients par an qui ont effectué au moins un séjour hospitalier dans le secteur public impliquant la pose de substituts d'origine synthétique et 5 500 patients par an avec pose de substituts d'origine animale (cf. tableau suivant).

Les substituts d'origine synthétique ont été implantés dans 59 % des cas d'hospitalisations pour des maladies du système ostéo-articulaire, dont 2 632/9 477 (28 %) relèvent de pathologies arthrosiques, et dans 25 % des cas pour des traumatismes dont 3 036/3 966 (76,5 %) relèvent de fractures. Les maladies du système nerveux et les tumeurs correspondent respectivement à 9 % et

<sup>5</sup> <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/liste-des-produits-et-prestations-lpp.php> [consulté le 27/11/12]

Les dépenses métropole du régime général hors sections locales mutualistes représentent :

- 72 % des dépenses remboursées France entière en inter-régimes pour 2011 ;
- 71 % des dépenses remboursées France entière en inter-régimes pour 2010.



2 % des implantations (1 219/1 590 [77 %] des maladies du système nerveux sont des atteintes médullaires et 193/346 [56 %] des tumeurs sont des atteintes bénignes des os).

Les substituts d'origine animale ont été implantés dans 48 % des cas d'hospitalisations pour des traumatismes, dont 4 469/5 212 (86 %) sont des fractures, et dans 46 % des cas pour des maladies du système ostéo-articulaire, dont 3 774/4 950 (76 %) sont des pathologies arthrosiques. Les tumeurs représentent moins de 1 % des implantations, dont 49/85 (57 %) sont des atteintes malignes des os ou de la moelle osseuse.

Enfin, le recours à plusieurs unités de substituts osseux au cours d'une même hospitalisation variait selon l'origine du biomatériau (entre 10 % et 20 % pour les produits synthétiques et de l'ordre de 5 % pour ceux d'origine animale). Il n'existait pas de différence en termes de nombre de poses selon la situation clinique concernée par l'implantation.

	Principales situations cliniques retrouvées	Nombre de séjours (%)	Nombre de séjours avec recours à plusieurs unités de substituts osseux (%)
Substituts osseux d'origine synthétique	Maladies du système ostéo-articulaire	9 477 (59,64 %)	1 683 / 9 477 (17,7 %)
	Traumatismes	3 966 (24,96 %)	319 / 3 966 (20,2 %)
	Maladies du système nerveux	1 580 (9,94 %)	434 / 1 580 (10,9 %)
	Tumeurs	346 (2,18 %)	25 / 346 (10,5 %)
	Malformations congénitales	238 (1,50 %)	62 / 238 (17,6 %)
	Maladie de l'oreille et de l'apophyse mastoïde	71 (0,45 %)	2 / 71 (-)
<b>Total</b>		<b>15 678 / 15 891 (98,66 %)</b>	<b>2 525</b>
Substituts osseux d'origine animale	Traumatismes	5 212 (48,01 %)	235 / 5 212 (5,0 %)
	Maladies du système ostéo-articulaire	4 950 (45,59 %)	253 / 4 950 (4,5 %)
	Tumeurs	85 (0,78 %)	8 / 85 (-)
<b>Total</b>		<b>10 247 / 10 857 (94,38 %)</b>	<b>496</b>

Source : HAS 2012, données ATIH.

### 1.2.3. Conclusions sur l'activité de la pose de substituts osseux en France en 2010 et 2011

L'analyse des données de la base PMSI met en évidence une stabilité de l'utilisation des substituts osseux en 2010 et 2011 (en 2011, 42 778 en volume et 10 millions d'euros en montants facturés). Les substituts d'origine animale représentent 40 % du nombre total des implants facturés sur la période 2010-2011. Le secteur privé a une activité plus importante que le secteur public en termes de poses de substituts osseux (60 % des poses sur la période 2010-2011).

Les principales situations cliniques associées à la pose de substituts osseux dans le secteur public diffèrent selon le caractère synthétique ou animal des implants. Sur les 15 891 séjours au cours desquels un implant d'origine synthétique a été posé sur la période 2010-2011, dans 59 % des cas, il s'agissait de maladies du système ostéo-articulaire et dans 25 % des cas, il s'agissait de traumatismes principalement liés à une fracture. Sur les 10 857 séjours au cours desquels un implant d'origine animale a été posé, dans 48 % des cas il s'agissait de traumatismes principalement liés à une fracture et dans 46 % des cas, il s'agissait de maladies du système ostéo-articulaire principalement de type arthrosiques.

## 2. Données de la littérature

L'objectif de l'analyse bibliographique est d'évaluer l'intérêt des substituts osseux et de les comparer aux traitements de référence. Les données issues de la littérature ont été regroupées par localisation anatomique principalement :

- chirurgie osseuse périphérique ;
- chirurgie rachidienne ;
- chirurgie orale et maxillaire ;
- chirurgie crânio-faciale ;
- chirurgie otologique ;
- chirurgie tumorale.

Les données ont été hiérarchisées dans chaque catégorie (recommandations, méta-analyses, études contrôlées randomisées) et listées par ordre chronologique. Ces publications ont de nombreuses limites méthodologiques. En conséquence, les résultats doivent être examinés avec réserve.

La méthode et les résultats des études retenues sont décrits en Annexe 6.

### 2.1. Chirurgie osseuse périphérique

#### 2.1.1. Recommandations

Une recommandation de pratique clinique (RPC) de décembre 2009 a été identifiée dans le cadre d'une recherche manuelle des données. Elle a été élaborée par l'*American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS) sur la base d'une revue de la littérature de janvier 1996 à juin 2009 et l'avis d'un groupe de travail (19).

Elle porte sur les traitements de la fracture distale du radius (19). En particulier, deux propositions relèvent de l'utilisation de substituts osseux (et greffes osseuses) :

- en association avec les plaques de verrouillage (recommandation 13) ;
- comme matériau de comblement osseux en plus d'une fixation (recommandation 14).

Les auteurs soulignent les limites méthodologiques des études identifiées. Aucune étude avec utilisation de greffes osseuses ou substituts osseux en association avec les plaques de verrouillage ne correspond à leurs critères d'inclusion. Bien que certaines études suggèrent un bénéfice du phosphate de calcium dans la réduction de la douleur lorsqu'il est associé aux autres types de traitement comme les fixateurs, les auteurs indiquent que ces études ne comparent pas les résultats de la fixation avec ou sans matériau de comblement.

Ces données ne permettent pas aux auteurs de se prononcer pour ou contre l'utilisation de greffes osseuses ou substituts osseux dans ces deux approches chirurgicales du traitement de la fracture distale du radius.

#### 2.1.2. Revues systématiques et méta-analyses

Dans le domaine de la chirurgie orthopédique, la recherche documentaire a permis de retenir deux méta-analyses de 2008 (20,21) visant notamment à évaluer l'efficacité des substituts osseux synthétiques comme matériau de comblement en traumatologie.

La méta-analyse de Handoll et Watts de 2008 (20), revue *Cochrane*, porte sur 10 études contrôlées randomisées/quasi-randomisées très hétérogènes, dont la faible qualité méthodologique ne permet pas de conclure sur l'efficacité des substituts osseux synthétiques dans le traitement des fractures distales du radius.

La méta-analyse de Bajammal *et al.* de 2008 (21) repose sur 14 études contrôlées randomisées très hétérogènes et évalue particulièrement l'efficacité des ciments de phosphate de calcium dans le traitement des fractures du squelette appendiculaire (six situations cliniques répertoriées). La faible qualité méthodologique des études retenues et leur caractère non comparatif ne permettent pas de déterminer l'efficacité de ces substituts osseux par rapport aux traitements conventionnels.

### 2.1.3. Études contrôlées randomisées

La revue de la littérature a permis de recenser six études contrôlées randomisées ultérieures aux méta-analyses retenues, dont une multicentrique avec analyse des données en aveugle.

Ces études portent **exclusivement sur des substituts osseux d'origine synthétique** et décrivent des situations cliniques variées :

- fracture distale du radius (deux études) ;
- ostéotomie tibiale de valgisation ;
- fracture du calcaneum ;
- fracture du plateau tibial ;
- reconstruction de la crête iliaque.

L'ensemble de ces études comportent deux bras de traitement comparant le substitut osseux à différentes stratégies :

- aucun matériel (trois études) ;
- os autologue, prélevé au niveau de la crête iliaque (deux études) ;
- agent hémostatique.

L'efficacité de l'agent hémostatique est comparée à celle d'un calcium triphosphate dans l'étude de Resnick (16), qui a pour objectif principal de déterminer l'effet d'une reconstruction à partir de la crête iliaque sur la douleur dans le cadre d'une arthrodèse cervicale. Cette étude a été retenue bien que l'évaluation du substitut osseux constitue un objectif secondaire.

En termes d'effectifs, hormis l'étude de Russell et Leighton de 2008 (22) portant sur 120 fractures (effectifs hétérogènes), toutes les études retenues comportent moins de 30 patients par bras.

Parmi les six études analysées, quatre études ont des critères d'évaluation non hiérarchisés (absence d'un critère de jugement principal) portant sur les paramètres suivants :

- critères fonctionnels (récupération, amplitude de mouvement) ;
- critères radiologiques (consolidation osseuse, résorption du matériel de comblement, délai de résorption) ;
- douleur ;
- complications.

En termes de résultats cliniques, les données sont hétérogènes, avec quatre études (16,23-25) ne rapportant aucun avantage du substitut osseux, ou à terme, un effet similaire par rapport au traitement conventionnel. Deux études (22,26) suggèrent que le substitut osseux aboutit à des résultats similaires voire meilleurs qu'avec le traitement conventionnel.

Dans l'ensemble de ces études, les données relatives aux complications ne montrent pas de différence significative entre les bras « substituts osseux » et les bras « contrôles ».

D'un point de vue méthodologique, toutes ces études ont un faible effectif ou une répartition hétérogène des patients. Cinq études sur les six analysées sont monocentriques, avec une analyse des données en ouvert pour quatre d'entre elles. De nombreuses données ne sont pas renseignées (méthode de randomisation, calcul du nombre de sujets nécessaires, gestion des perdus de vue) et certains auteurs ont déclaré des intérêts avec des sociétés commercialisant les substituts osseux évalués.

## 2.2. Chirurgie rachidienne

### 2.2.1. Études contrôlées randomisées

La revue de la littérature jusqu'en juin 2012 n'a pas permis d'identifier de recommandations ou de méta-analyses évaluant l'efficacité et/ou la sécurité des substituts osseux tout en répondant aux critères de sélection prédéfinis.

Conformément à ces derniers, les publications comparant des techniques chirurgicales comme la vertébroplastie et la cyphoplastie n'ont pas été retenues, bien qu'impliquant pour certaines l'utilisation de substituts osseux.

Seules deux études contrôlées randomisées monocentriques ouvertes, publiées entre 2005 et 2008, ont été retenues et analysées. **L'étude de Dai et Jiang (27) porte sur un substitut osseux synthétique, l'étude de Korovessis et al. (28) évalue un substitut d'origine corallienne.**

Les situations cliniques décrites dans ces études concernent la chirurgie orthopédique du rachis, en particulier l'arthrodèse du rachis lombaire, où le substitut osseux est souvent utilisé en complément de l'os autologue (*bone graft extender*).

Les études comportent deux ou trois bras de 20 à 30 patients et comparent l'effet du couple « substitut osseux + os autologue » à celui de l'os autologue seul (+/- moelle osseuse).

Les critères d'évaluation sont non différenciés (absence de critère de jugement principal) et portent sur les paramètres suivants :

- critères fonctionnels et radiologiques (score JOA<sup>6</sup>, questionnaires de l'incapacité fonctionnelle Oswestry et Roland-Morris) ;
- critères de qualité de vie (questionnaire SF-36) ;
- douleur (échelle visuelle analogique) ;
- complications.

En termes de résultats cliniques, les deux études analysées (27,28) rapportent un effet similaire lorsque le substitut osseux est utilisé en complément de l'os autologue local, par rapport à de l'os autologue seul (collecté localement ou prélevé au niveau de la crête iliaque).

Dans l'étude de Korovessis et al. de 2005 (28), les auteurs indiquent que l'utilisation du substitut osseux est optimisée lorsque la surface osseuse est richement vascularisée.

Dans les deux études, les données relatives aux complications ne montrent pas de différence significative entre le bras « os autologue + substituts osseux » et le bras standard « os autologue seul ». L'étude de Dai et Jiang de 2008 (27) rapporte toutefois des événements indésirables au niveau du site de prélèvement d'os autologue dans le groupe correspondant.

D'un point de vue méthodologique, ces études sont monocentriques ouvertes et ont de faibles effectifs. Selon les études, de nombreuses données ne sont pas renseignées (critères d'inclusion/exclusion, méthode de randomisation, calcul du nombre de sujets nécessaires, comparabilité des groupes, gestion des perdus de vue).

---

<sup>6</sup> Score JOA (*Japanese Orthopaedic Association*) : index fondé sur des signes subjectifs (lombalgie, radiculalgie et/ou picotements, marche), signes cliniques (signe de Lasègue, troubles sensitifs, troubles moteurs) et la fonction urinaire. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prothèses discales et arthrodèses dans la pathologie dégénérative du rachis lombaire. Paris: ANAES; 2000.

## 2.3. Chirurgie orale et maxillaire

### 2.3.1. Recommandations

Une recommandation de pratique clinique de 2008 a été identifiée. Elle a été demandée par l'*Italian Society of Periodontology* et porte sur le traitement chirurgical d'un défaut osseux chez les patients ayant une atteinte parodontale (29).

L'objectif de cette recommandation est de déterminer les techniques chirurgicales les plus appropriées pour le traitement de défauts osseux parodontaux d'au moins 3 mm, en termes d'efficacité, de complications et de satisfaction des patients.

Concernant les substituts osseux, les auteurs indiquent qu'au vu de la faible qualité méthodologique des études, leur évaluation n'a pas été possible.

### 2.3.2. Revues systématiques et méta-analyses

De nombreuses études comparent l'efficacité de différentes techniques, en particulier dans le cadre de l'augmentation du sinus maxillaire. Les données relatives à l'efficacité des substituts osseux, en comparaison aux autres techniques, font l'objet d'une analyse secondaire et mineure dans les méta-analyses et revues systématiques identifiées. Quelle que soit la publication, les auteurs soulignent la pauvreté des données et l'incapacité à conclure sur l'efficacité de ces matériaux, en particulier dans l'augmentation du sinus maxillaire.

La revue de la littérature a permis d'identifier quatre revues systématiques concernant l'utilisation des substituts osseux dans la chirurgie sinusienne et répondant aux critères de sélection prédéfinis. Toutes les études portent sur l'augmentation du sinus maxillaire et partagent comme critère de jugement la survie de l'implant (dont deux avec des critères de jugement non différenciés).

**Les revues systématiques de Nkenke et Stelzle (30) et de Jensen et al. (31) concernent respectivement un substitut osseux d'origine synthétique et animale. Les revues systématiques de Rickert et al. (32) et de Del Fabbro et al. (33) concernent les deux types.**

Les quatre revues systématiques s'appuient sur des études de tous types (ECR, études de cohorte) très hétérogènes et de faible effectif (pour les analyses précisant ces paramètres), rendant la méta-analyse non possible.

La faible qualité méthodologique des études sélectionnées et les limites de ces revues systématiques rendent délicate l'interprétation sur l'efficacité des substituts osseux évalués.

### 2.3.3. Études contrôlées randomisées

La revue de la littérature a permis de recenser neuf études contrôlées randomisées monocentriques, dont une en double-aveugle, publiées entre 2003 et 2010.

Parmi ces études, cinq **portent sur des substituts osseux synthétiques, trois sur des substituts osseux d'origine animale et une étude sur un matériau composite** (céramique synthétique/collagène d'origine animale).

La situation clinique décrite dans l'ensemble des articles analysés est le comblement d'un défaut osseux parodontal, résultant d'une parodontite ou d'une extraction dentaire, selon les études.

Elles comparent l'efficacité du substitut osseux seul à différentes stratégies au moyen de deux, trois ou quatre bras par étude :

- aucun matériel ;
- débridement parodontal seul (traitement visant à éliminer toxines bactériennes et tartre) ;
- os autologue (prélevé en zone rétromolaire du maxillaire) ;

- régénération osseuse guidée (ROG, appelée « *Guided Tissue Regeneration* ou GTR » dans les publications) avec utilisation d'une membrane de collagène ;
- substitut osseux avec utilisation d'une membrane +/- antibiotiques.

En termes d'effectifs, hormis l'étude de Rebaudi *et al.* de 2003 (34) portant sur 83 patients, toutes les études retenues comportent au maximum 30 patients par bras.

Toutes les études retenues partagent les mêmes critères d'évaluation, bien que non hiérarchisés (absence d'un critère de jugement principal) :

- profondeur des poches parodontales (gencive marginale/fond de la poche) ;
- niveau d'attache clinique (jonction émail-cément/fond de la poche) ;
- index gingival ;
- récession gingivale ;
- présence de plaque.

Certaines études évaluent également des critères radiologiques ou histologiques (densité osseuse, résorption du matériel de comblement) et la survenue de complications.

En termes de résultats cliniques, la majorité des études (34-41) rapportent des résultats similaires avec le substitut osseux (quelle que soit son origine) par rapport aux groupes contrôles. Parmi ces études, celle de Stein *et al.* (37) rapporte avec un suivi à long terme que l'amélioration clinique observée à un an perdure six ans après l'intervention. L'étude de Sammartino *et al.* (42) rapporte des données à long terme (six ans) en faveur de l'utilisation du substitut osseux, avec une profondeur de poche et un niveau d'attache diminué de façon plus importante que par rapport au groupe contrôle sans matériau de comblement.

Dans l'ensemble de ces études, les données relatives aux complications ne montrent pas de différence entre les bras « substituts osseux » et les autres bras de traitement ou « contrôles ».

D'un point de vue méthodologique, toutes ces études sont monocentriques et ont de faibles effectifs. La majorité d'entre elles sont des études ouvertes avec un suivi court. De nombreuses données ne sont pas renseignées (méthode de randomisation, calcul du nombre de sujets nécessaires, gestion des perdus de vue).

## 2.4. Chirurgie crânio-faciale

### 2.4.1. Recommandations

Une recommandation de pratique clinique (43) portant sur la rhinoplastie esthétique et fonctionnelle a été identifiée dans le cadre d'une recherche manuelle des données. Elle a été élaborée par la Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou sur la base d'une revue de la littérature de janvier 1996 à décembre 2005 et l'avis d'un groupe de travail.

Les auteurs soulignent le manque de données dans la littérature qui ne permet pas de conclure sur l'intérêt des matériaux synthétiques, en particulier à base d'hydroxyapatite, en rhinoplastie.

### 2.4.2. Revues systématiques et méta-analyses

Peu de données cliniques de haut niveau de preuve sont disponibles sur l'utilisation des substituts osseux en chirurgie crânio-faciale.

La seule méta-analyse d' Afifi *et al.* de 2010 (44) identifiée comporte de nombreux biais méthodologiques et n'a retenu que des études de faible niveau de preuve. Elle porte sur 19 séries de cas rétrospectives très hétérogènes, qui traitent de **substituts osseux d'origine synthétique exclusivement**.

Elle vise en particulier à évaluer l'efficacité des ciments de phosphate de calcium dans la reconstruction du crâne.

Le critère de jugement principal est le taux de complications. Les données rapportent un taux de complications similaire voire moins bon avec l'utilisation du substitut osseux par rapport à l'os autologue. Aucune étude comparative n'est néanmoins disponible dans cette méta-analyse.

Cette méta-analyse est de faible qualité méthodologique (une seule base de donnée consultée, restriction à une langue de publication, type de patients non décrits, etc.) et la majorité des études analysées ont moins de 30 patients et un suivi faible.

## 2.5. Chirurgie otologique

L'utilisation des substituts osseux en otologie intéresse principalement les implants ossiculaires (majoritairement en téflon), utilisés notamment dans la réparation de la chaîne ossiculaire. Ils sont pris en charge par l'Assurance maladie, mais ne font pas partie du champ de la présente évaluation.

Les données de la littérature relative aux substituts osseux concernés par l'évaluation sont limitées voire inexistantes.

## 2.6. Chirurgie tumorale

### 2.6.1. Études contrôlées randomisées

Les données de la littérature concernant les substituts osseux en chirurgie tumorale sont très limitées. Elles n'ont pas permis de recenser de recommandations ou de revues systématiques.

Seule une étude contrôlée randomisée a été identifiée sur l'utilisation des substituts osseux **d'origine synthétique** dans le cadre de la chirurgie tumorale (45).

Les critères d'évaluation ne sont pas hiérarchisés (absence d'un critère de jugement principal) et portent sur les paramètres suivants :

- critères fonctionnels (taux de réussite global, guérison) ;
- critères radiologiques (délai de résorption) ;
- complications.

En termes de résultats cliniques, les données rapportent un effet similaire par rapport au traitement contrôle (*Demineralized Bone Matrix* – DBM : matrice d'os déminéralisé) associé à de l'os autologue, de la moelle osseuse ou de l'allogreffe).

Les données relatives aux complications ne montrent pas de différence significative entre le bras « substituts osseux » et le bras « contrôle ».

D'un point de vue méthodologique, cette étude est monocentrique et a un faible effectif. Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'est pas renseigné et 10 % des patients inclus sont perdus de vue.

## 2.7. Conclusion générale sur les données issues de la littérature

Les données de la littérature montrent que plusieurs spécialités sont concernées par l'utilisation de substituts de l'os, dans l'indication de comblement d'un défaut osseux :

- chirurgie orthopédique ;
- neurochirurgie ;
- chirurgie dentaire ;
- chirurgie maxillo-faciale ;
- chirurgie ORL et cervicale.

Il est à noter que dans certains de ces domaines thérapeutiques, les données de la littérature sont limitées voire inexistantes.

En particulier dans la chirurgie dentaire où l'utilisation des substituts osseux n'est pas prise en charge, les données de la littérature sont abondantes et montrent une utilisation large des biomatériaux (comblement de défaut osseux parodontal, d'alvéole post-extractionnelle, chirurgie implantaire).

Selon la spécialité concernée, les traitements conventionnels reposent principalement sur l'utilisation de :

- matériel d'ostéosynthèse ;
- techniques de débridement +/- membrane (en chirurgie orale) ;
- matériaux de comblement (os autologue, moelle osseuse, allogreffe, agent hémostatique, voire aucun matériau de comblement).

L'utilisation de l'os autologue constitue le traitement de référence d'après les données de la littérature. Le recours au substitut osseux est notamment envisagé en raison de son innocuité, dans le but de s'affranchir des comorbidités liées au prélèvement d'os autologue. Il constitue une alternative à l'os autologue quand la qualité de ce dernier et/ou sa faible quantité ne permet pas le prélèvement.

**Quelle que soit la spécialité, les études retenues et analysées comportent de nombreuses limites méthodologiques et ne permettent pas de conclure sur le bénéfice des substituts osseux, qu'ils soient d'origine synthétique ou animale, par rapport aux traitements conventionnels ou autres matériaux de comblement.**

**Ces données ne comparant pas les substituts osseux selon leur origine synthétique ou animale, elles ne permettent pas d'établir la supériorité d'un type par rapport à l'autre. Elles ne permettent pas non plus d'identifier un substitut osseux de référence au sein d'une même catégorie de biomatériaux.**



### 3. Données issues des dossiers fournis par les industriels

Les dossiers déposés par les industriels dans le cadre de la révision des descriptions génériques des substituts osseux ont été évalués avec plusieurs objectifs :

- vérifier l'exhaustivité de la recherche bibliographique effectuée, compte tenu de la stratégie de recherche adoptée ;
- obtenir des rapports d'études cliniques non publiés, évaluant l'efficacité ou la sécurité des substituts osseux dans le cadre d'une méthodologie répondant aux critères définis ;
- évaluer la possibilité d'utiliser les caractéristiques techniques des substituts osseux commercialisés à des fins de définition des spécifications techniques minimales d'une description générique.

Dans le cadre de la présente évaluation, les dossiers ont permis d'identifier deux références supplémentaires :

- une étude contrôlée randomisée menée dans le cadre de la spondylose cervicale (46) ;
- un rapport d'étude non publié sur une étude contrôlée randomisée dans le cadre du traitement des maladies discales dégénératives. Les données de cette étude devant rester confidentielles à la demande des industriels, les résultats chiffrés ne seront pas rapportés dans la version publiée de ce rapport d'évaluation.

Les résultats et conclusions de l'ECR et du rapport d'étude, résumés ci-dessous, sont décrits dans l'Annexe 7.

#### 3.1. Chirurgie rachidienne : spondylose cervicale

L'étude de Cho *et al.* (46) a pour objectif d'évaluer l'efficacité d'une cage contenant une céramique de phosphate de calcium, dans le traitement de la spondylose cervicale. Cette étude a été menée sur 100 patients, suivis en moyenne 1,7 an.

Les données rapportent une fusion aussi efficace avec utilisation d'une cage contenant le substitut osseux que celle contenant de l'os autologue. En termes de complications, trois événements indésirables sont observés au niveau du site de prélèvement dans le groupe recevant le traitement standard (cage + os autologue).

Ces résultats confirment les données de la littérature en faveur de l'utilisation de substituts osseux comme alternative à l'os autologue mais n'apportent pas d'informations complémentaires par rapport aux résultats des études retenues par la recherche automatisée. Les données de cette étude supplémentaire doivent être interprétées avec prudence en raison de ses nombreuses limites méthodologiques.

#### 3.2. Chirurgie rachidienne : arthrodèse lombaire

Il s'agit d'une étude multicentrique ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de HEALOS (30 % hydroxyapatite + collagène de type I d'origine bovine) dans le cadre d'une arthrodèse lombaire par voie transforaminale – TLIF (*Transforaminal Lumbar Interbody Fusion*). Cette étude a été menée sur 138 patients, suivis 24 mois après intervention et a comparé deux bras : un groupe de patients recevant une cage remplie d'un mélange de HEALOS avec de la moelle osseuse (aspiration crête iliaque) et un groupe de patients avec une cage remplie d'os autologue.

Les données rapportent un succès global similaire chez les patients recevant le substitut osseux HEALOS, par rapport à ceux recevant de l'os autologue. En termes de complications, l'incidence est plus importante dans le groupe « autologue » que dans le groupe « HEALOS ».

Il s'agit d'un rapport descriptif non publié ne mentionnant aucune analyse statistique. L'interprétation de ces résultats est donc délicate.

## 4. Données issues du consensus formalisé d'experts

L'avis des professionnels de santé a été modélisé selon la méthode du consensus formalisé d'experts (CFE), décrite en Annexe 3. Cette méthode repose sur l'intervention de deux groupes distincts de professionnels, groupe de pilotage et groupe de cotation.

### 4.1. Composition des groupes de travail

#### 4.1.1. Groupe de pilotage

Le groupe de pilotage comprenait sept cliniciens en charge d'élaborer les propositions à soumettre en cotation.

Spécialité	Nombre de spécialistes	Localisation géographique	Secteur
Chirurgie orthopédique	3	Paris Marseille Nantes	Public Public Public
Chirurgie maxillo-faciale	1	Paris	Public/privé
Neurochirurgie	1	Lyon	Public
Chirurgie dentaire	1	Montpellier	Public/privé
ORL	1	Nancy	Privé

#### 4.1.2. Groupe de cotation

Le groupe de cotation comprenait 16 cliniciens, indépendants du groupe de pilotage, ayant pour objectif de répondre au formulaire élaboré par le groupe de pilotage.

Spécialité	Nombre de spécialistes	Localisation géographique	Secteur
Chirurgie orthopédique	2	Le Mans Saint-Herblain	Privé Privé
Chirurgie maxillo-faciale	3	Montpellier Besançon Paris	Public/privé Public Public
Neurochirurgie	3	Lille Marseille Strasbourg	Public Privé Privé
Chirurgie dentaire	3	Colombes Paris Strasbourg	Public Privé Privé
Stomatologie	1	Besançon	Public/privé
ORL	3	Paris Bordeaux Nantes	Public Public Public/privé

Radiologie <sup>7</sup>	1	Bordeaux	Public
-------------------------	---	----------	--------

## 4.2. Recueil de la position des professionnels de santé

Le questionnaire validé par le groupe de pilotage a été adressé en premier tour au groupe de cotation. Il comportait 197 propositions à coter.

La liste des propositions a été construite en plusieurs chapitres :

- « pratique du chirurgien » ;
- « construction de la nomenclature » ;
- « exigences minimales de la CNEDiMTS » ;
- « perspectives ».

La partie relative à la pratique du chirurgien comportait 111 questions spécifiques des indications/contre-indications, en fonction des spécialités. Ces propositions ne concernant au maximum que trois praticiens selon le thème, elles ont été soumises en 1<sup>ère</sup> cotation uniquement à titre informatif, dans le but de préparer la réflexion ultérieure du groupe de travail. Elles ont été retirées du second tour de cotation.

Onze experts sur 16 étaient présents à la réunion intermédiaire entre les deux tours. Les résultats de la 1<sup>ère</sup> cotation y ont été présentés. Les experts avaient la possibilité de commenter leur compréhension et leurs réponses aux propositions. Ils pouvaient émettre des suggestions pour le questionnaire du 2<sup>e</sup> tour. Plusieurs propositions ont été reformulées et 21 questions ont été supprimées pour éviter les redondances.

Ainsi, le questionnaire envoyé en 2<sup>e</sup> tour au groupe de cotation comportait 65 questions réparties selon les chapitres sus-cités. Tous les questionnaires ont été récupérés. Aucune réponse manquante n'a été enregistrée dans ces documents.

## 4.3. Résultats du consensus formalisé d'experts

Au 1<sup>er</sup> tour de cotation, seule une proposition du formulaire initial a obtenu un consensus fort. Conformément à la méthodologie adoptée, il n'a pas été nécessaire de l'inclure dans le questionnaire destiné à la 2<sup>e</sup> cotation.

L'analyse finale des données a été réalisée à partir du questionnaire des 11 experts présents à la réunion intermédiaire. Les règles d'analyse des réponses sont détaillées dans l'Annexe 3.

Le groupe de cotation comportait un radiologue. Du fait de sa spécialité, ce praticien n'était pas concerné par l'ensemble des propositions ; aussi, le questionnaire a été en partie analysé sur la base de 10 cotations d'experts.

Les résultats globaux sont présentés dans le tableau suivant :

	Nombre de propositions	Pourcentage
<b>1<sup>er</sup> tour de cotation</b>	197	-
Consensus « fort » (pour)	1	0,5 %
<b>2<sup>e</sup> tour de cotation</b>	65	-
Sans réponse manquante	65	100 %

<sup>7</sup> Le groupe de cotation comprenait deux radiologues, dont l'un a démissionné au cours de la phase de cotation pour des raisons indépendantes du travail d'évaluation des substituts osseux.

Consensus « fort » pour	20	30,8 %
Consensus « fort » contre	0	0 %
Consensus « relatif » pour	24	36,9 %
Consensus « relatif » contre	0	0 %
Absence de consensus	21	32,3 %

Les données détaillant les accords professionnels par proposition sont reportées en Annexe 8.

Les résultats de la cotation ont servi de base au groupe de travail pour formuler ses propositions, notamment pour la rédaction du projet de nomenclature, et ont principalement porté sur :

- la définition d'un substitut osseux relevant d'une inscription générique ;
- la construction de la nomenclature (homogénéisation entre les nomenclatures synthétique et animale, création de descriptions génériques, clarification des notions de volume et de forme, etc.) ;
- les exigences minimales de la CNEDiMTS pour l'inscription d'un nouveau substitut osseux.

Les accords ou absence de consensus sont indiqués dans la position du groupe de travail dès lors qu'une de leurs propositions a fait l'objet d'une cotation.

## 5. Données issues des auditions d'experts

À l'issue du CFE, les experts des groupes de pilotage et de cotation ont été réunis en un groupe de travail. À la suite des questions soulevées lors de la phase de cotation, deux spécialistes des biomatériaux, non impliqués dans cette évaluation, ont été auditionnés.

### 5.1. Experts auditionnés

**D<sup>r</sup> Pierre LAYROLLE**, directeur de recherche 1<sup>ère</sup> classe INSERM,  
Inserm U957 – Laboratoire de physiopathologie de la résorption osseuse, Faculté de médecine de Nantes, NANTES (44).

**P<sup>r</sup> Didier MAINARD**, chirurgien orthopédiste, ancien président de la SOFROT, à l'origine des actualisations de la monographie sur les substituts de l'os, du cartilage et du ménisque<sup>8</sup>, chef du service de chirurgie orthopédique et traumatologique, CHU de Nancy, NANCY (54).

#### **Remarque**

Les deux experts ont été interrogés séparément. Un questionnaire leur a été envoyé en amont, en vue de préparer leur audition. Le détail des questions-réponses de ces séances est reporté en Annexe 9. Le compte rendu détaillé de ces auditions a été validé par les deux experts.

<sup>8</sup> Société française de chirurgie orthopédique et traumatologique. Les substituts de l'os, du cartilage et du ménisque en 2011. Paris: Romillat; 2011.

## 5.2. Conclusion des auditions

### 5.2.1. Méthode d'analyse des biomatériaux, classification de la nomenclature

Les deux experts interrogés pensent que fonder la nouvelle nomenclature sur la résorption osseuse et/ou l'ostéogenèse pourrait être très utile mais est difficilement réalisable, en raison de l'absence de méthode standard pour évaluer ces deux critères.

La nomenclature s'appuyant sur la composition, le volume et la forme des biomatériaux semble cohérente.

Les deux experts ont proposé une liste de biomatériaux relevant d'une inscription générique. Selon eux, les bioverres sont largement utilisés à l'étranger et très documentés dans la littérature. Aussi, ils proposent de les intégrer dans les lignes génériques proposées.

Concernant les informations que doivent fournir les industriels, ces derniers devraient renseigner les conditions précises dans lesquelles ils évaluent la résorption de leurs biomatériaux et la résistance à la compression.

Pour les substituts osseux d'origine animale, les industriels devraient renseigner, *a minima*, l'origine, les méthodes de traitement et indiquer s'il reste des protéines animales résiduelles.

### 5.2.2. Exigences de la CNEDiMTS sur les données cliniques

En termes de données cliniques que les industriels doivent fournir pour l'inscription d'un nouveau produit :

- s'ils ne revendiquent pas de supériorité, une étude pilote est nécessaire ;
- s'ils revendiquent une supériorité ou une innovation, une étude comparative, par rapport à un substitut osseux bien connu, est requise.

Le suivi minimum de l'étude fournie doit être, selon les experts, de 6 à 24 mois selon la situation clinique concernée.

### 5.2.3. Perspectives

Dans l'idéal, les industriels pourraient être incités à développer un modèle animal standardisé pour évaluer la résorption, ce qui permettrait une certaine comparaison des substituts osseux entre eux, bien que l'extrapolation à l'homme ne soit pas directe.

## Position du groupe de travail

En préambule, le groupe de travail souligne la difficulté de se prononcer sur l'efficacité des substituts osseux, en l'absence d'éléments de preuve suffisants dans la littérature et d'après des données transmises par les fabricants. Telle est la raison pour laquelle un consensus formalisé d'experts a été mis en place. Les résultats des accords professionnels sont notifiés dans la position du groupe de travail (ci-après), pour chaque proposition ayant fait l'objet d'une cotation. Concernant l'actualisation de la nomenclature LPPR des substituts osseux, le groupe de travail avait pour objectif d'organiser les biomatériaux en fonction de critères plus utiles aux cliniciens que celui actuellement en vigueur (composition), c'est-à-dire en fonction :

- du taux d'ostéogénèse (consensus relatif) ;
- ou de la vitesse d'ostéogénèse (consensus fort) ;
- ou encore de la vitesse de résorption.

Deux experts en biomatériaux, non impliqués dans cette évaluation, ont été auditionnés pour évaluer la faisabilité de cette proposition (cf. questions-réponses des auditions en Annexe 9).

Au final, les propositions en vue de la réinscription des substituts osseux sur la LPPR sont fondées essentiellement sur l'avis des experts du groupe de travail. Ils se sont prononcés sur l'intérêt des substituts osseux et leur place dans la stratégie thérapeutique. Ils ont défini, lorsque cela s'est avéré possible ou nécessaire, les modalités d'utilisation et de prescription à envisager, ainsi que les spécifications techniques nécessaires pour l'inscription des produits sur la LPPR.

Le groupe a également rapporté ses attentes en termes d'évaluation clinique pour les substituts osseux relevant d'une inscription sous nom de marque, c'est-à-dire ceux ne répondant pas aux spécifications techniques qu'ils ont définies pour les lignes génériques.

### 1. Intérêt des dispositifs

Les experts insistent sur les limites d'interprétation des données de la littérature retenues. Ils précisent toutefois que, quelle que soit la pathologie, les substituts osseux sont largement utilisés et ont un intérêt clinique. Toutefois, la faible qualité méthodologique des études ne permet pas de démontrer leur efficacité et leur bénéfice par rapport aux autres types de comblement. De plus, dans de nombreux cas, le comblement osseux ne constitue pas l'objet principal de l'intervention, reléguant l'efficacité du substitut osseux en objectif secondaire dans plusieurs études.

Le groupe de travail accorde une confiance suffisante aux substituts osseux, qu'il s'agisse de dispositifs d'origine synthétique ou animale. Les deux types de biomatériaux répondent à des exigences de sécurité édictées par des normes et des directives européennes. Ils proposent la création de plusieurs descriptions génériques pour les produits d'origine synthétique et animale, et précisent que les catégories ainsi définies partagent le même intérêt clinique dans la mesure où elles permettent le comblement osseux. De plus, les données de la littérature ne permettent pas d'identifier un substitut osseux de référence.

Les situations cliniques étant multiples et les données ne permettant pas de comparer les substituts osseux d'origine synthétique et animale, le groupe de travail propose une indication commune pour ces deux types de biomatériaux. La prise en charge doit être assurée, selon les experts, lorsqu'un apport osseux est nécessaire (comblement, reconstruction, fusion, etc.).

Sur la base de plusieurs accords professionnels obtenus lors du CFE, le groupe précise que le recours aux substituts osseux doit être notamment proscrit en milieu septique (infecté), dans l'os irradié (selon des critères radiologiques indiquant une ostéonécrose), en cas de brèche méningée dans la chirurgie crânio-rachidienne.

Une mise en garde sur leur utilisation est de rigueur chez les patients traités par bisphosphonates et dans les situations cliniques particulières (tumeur, chimiothérapie en cours, immunodéficience, diabète non équilibré, allergies, etc.).

Par ailleurs, bien que non systématiquement remboursés en chirurgie dentaire, le groupe de travail souligne l'utilisation importante et l'intérêt des biomatériaux pour le comblement de défaut osseux, d'alvéoles post-extractionnelles et en implantologie dentaire.

## 2. Place dans la stratégie de prise en charge

Lorsqu'un apport osseux est nécessaire, notamment dans les indications de comblement ou de reconstruction, l'autogreffe est décrite dans la littérature comme le « *gold standard* ». La morbidité du site donneur et la quantité d'os disponible sont ses principales limites. Le recours à d'autres matériaux osseux est envisagé dans le but de s'affranchir des comorbidités liées au prélèvement d'os autologue (douleur, inflammation, infection). De plus, ils constituent une alternative quand la qualité d'os autologue et/ou sa faible quantité ne permet pas le prélèvement.

Ainsi, l'utilisation d'os autologue est privilégiée si le contexte clinique le permet. Il peut être remplacé par de l'allogreffe ou du substitut osseux d'origine synthétique ou d'origine animale.

De nombreuses spécialités sont concernées par le besoin d'un apport osseux et les situations cliniques au sein d'un domaine thérapeutique sont nombreuses. Selon la situation clinique, le chirurgien privilégiera le recours à l'os autologue, l'allogreffe ou le substitut osseux. Ces deux derniers matériaux occupent d'une manière générale la même place dans la stratégie thérapeutique, les allogreffes pouvant être privilégiées pour un objectif mécanique dominant.

Selon les disciplines chirurgicales, le groupe de travail précise que les substituts osseux peuvent s'utiliser seuls (consensus relatif) ou en association avec :

- de l'os autologue (consensus fort) ;
- une allogreffe (absence de consensus) ;
- une membrane de collagène (absence de consensus) ;
- du matériel d'ostéosynthèse ou un autre moyen de stabilisation osseuse (consensus fort : ex. : cages intersomatiques) ;
- de la moelle osseuse extemporanée non traitée (absence de consensus) ;
- du coagulat sanguin (consensus fort) ;
- de la colle biologique (absence de consensus).

Selon le groupe de travail, le choix du type de substitut osseux peut dépendre :

- de sa nature (synthétique ou issu de dérivés d'origine animale / consensus fort) ;
- de sa vitesse de résorption (consensus fort) ;
- des propriétés recherchées (continuité mécanique ou comblement / consensus fort) ;
- de la localisation anatomique (consensus relatif) ;
- du volume à combler (consensus relatif).

Les experts soulignent le fait que le choix du biomatériau peut également dépendre des convictions personnelles du patient, écartant par exemple un traitement par allogreffe ou substitut osseux d'origine animale.

## 3. Spécifications techniques minimales et modalités d'inscription

Le groupe de travail propose une définition du substitut osseux relevant d'une inscription générique sur la LPPR : « Le substitut osseux est un matériau ostéoconducteur, reprenant partiellement la composition et la fonction de l'os physiologique, avec une capacité de résorption et une fonction mécanique et/ou volumétrique ».

L'actualisation des spécifications techniques minimales proposée pour la nouvelle nomenclature repose essentiellement sur la connaissance des professionnels des besoins médicaux et des dispositifs disponibles.

Parmi les pistes envisagées, le groupe de travail avait initialement proposé une nouvelle nomenclature organisée en fonction de la vitesse de résorption et/ou d'ostéogenèse des biomatériaux, critères cliniquement plus pertinents pour les professionnels de santé, au vu du choix très large en matière de substituts osseux inscrits. Toutefois, en l'absence de méthode standard pour évaluer ces deux paramètres, cette proposition a été écartée.

Ainsi, quelle que soit l'origine du biomatériau, les spécifications techniques minimales générales retenues par le groupe concernent la composition des substituts osseux relevant d'une inscription générique. Le groupe a élaboré une liste d'inclusion quant aux matériaux entrant dans la composition d'un substitut osseux relevant d'une nomenclature générique. L'objectif est d'éviter l'auto-inscription de substituts osseux comportant des éléments tels que :

- des polymères synthétiques, des antibiotiques, (...) pour les biomatériaux d'origine synthétique ;
- des facteurs de croissance, des collagènes, (...) pour les biomatériaux d'origine animale.

Le groupe recommande une inscription sous nom de marque pour les substituts osseux contenant un matériau autre que ceux prévus dans les spécifications techniques, afin que ceux-ci fassent l'objet d'une évaluation spécifique.

Les experts rappellent que les substituts osseux, quelle que soit leur origine, doivent préalablement répondre aux normes en vigueur dans le cadre de l'octroi du marquage CE.

### **3.1. Substituts osseux d'origine synthétique**

#### **3.1.1. Composition et indications spécifiques**

Le groupe de travail propose de n'inscrire sous nomenclature générique que les substituts osseux composés exclusivement d'un ou de plusieurs des biomatériau(x) suivant(s), hors phase aqueuse :

- hydroxyapatite (HAP) ;
- phosphate tricalcique  $\beta$  (TCP $\beta$ ) ;
- phosphate dicalcique dihydraté (DCPD) ;
- phosphate de calcium tétracalcique (TTCP) ;
- sulfate de calcium (CaSO<sub>4</sub>) ;
- carbonate de calcium (CaCO<sub>3</sub>).

Le groupe de travail propose également d'intégrer les bioverres sous nomenclature générique, bien que ne faisant pas partie du champ de cette évaluation. Il approuve cette suggestion préalablement émise lors des auditions d'experts, en raison d'une utilisation large de ces biomatériaux et d'une littérature tout autant documentée que pour les autres substituts osseux, selon les professionnels de santé.

Les conditions précises dans lesquelles la résorption et la résistance à la compression des biomatériaux ont été évaluées doivent être renseignées. L'absence de résistance à la compression doit également être documentée, le cas échéant.

Concernant les substituts osseux sur mesure pour la reconstruction de la voûte crânienne, le groupe n'a pas d'arguments cliniques justifiant de modifier les indications actuellement en vigueur. Toutefois, il rappelle qu'un dispositif de ce type est actuellement inscrit sur la LPPR (sous nom de marque) et que les données de remboursement montrent une prise en charge très exceptionnelle. Le groupe de travail propose une inscription sous description générique pour favoriser la mise à disposition des autres substituts osseux sur mesure du même type.

Par ailleurs, les experts proposent une prise en charge en cas de reconstruction du massif facial, lorsque la forme anatomique n'existe pas ou n'est pas réalisable de façon standardisée. Ils n'ont pas précisé de spécification technique particulière concernant leur composition.

Sur la base des exigences définies sur la LPPR pour la reconstruction de la voûte crânienne, les experts proposent, pour les deux indications, une composition en hydroxyapatite exclusivement et un conditionnement de deux unités stériles emballées individuellement.



Ils précisent que la fabrication du biomatériau doit répondre à la réglementation concernant la définition du « sur mesure » (R.5211-6 du Code de la santé publique et R.165-23 du Code de la sécurité sociale).

### 3.1.2. Formes, volumes

Le groupe de travail retient les formes actuellement mentionnées sur la LPPR : géométriques, anatomiques, et propose d'ajouter les formes « particulières » (poudre, granulé, lamelles, copeaux). Les experts n'ont pas d'arguments cliniques pour modifier les fourchettes de volumes déjà définies à la LPPR (< 5 cm<sup>3</sup> ; entre 5 et 15 cm<sup>3</sup> ; > 15 cm<sup>3</sup>) et proposent de les conserver.

Concernant les substituts osseux de forme injectable et modelable, le groupe de travail propose la création de deux descriptions génériques spécifiques. Il précise que le conditionnement doit faire mention du volume final de comblement exprimé en cm<sup>3</sup> et non le volume ou la masse de poudre (consensus fort). Par ailleurs, le terme de « ciment » osseux actuellement utilisé dans la nomenclature doit être, selon les experts, remplacé par les termes substituts osseux « injectables » et « modelables » (consensus fort).

S'agissant des « coins d'ostéotomie » figurant dans le paragraphe relatif aux formes anatomiques, les experts proposent de les intégrer au paragraphe relatif aux formes géométriques (consensus relatif).

Par ailleurs, le groupe de travail souhaite supprimer le paragraphe 2 dont il ne reste que les cales d'interposition, produits qu'il propose d'inscrire au paragraphe « Accessoires pour pose d'implants articulaires » de la nomenclature.

## 3.2. Substituts osseux d'origine animale

Avant le 1<sup>er</sup> avril 2004, les substituts osseux d'origine animale devaient faire l'objet d'un avis du groupe de sécurité virale par les autorités nationales, ce qui justifiait leur inscription sous nom de marque. Cette disposition n'a plus lieu d'être dans la mesure où elle se surajoute aux dispositions européennes en vigueur édictées par les directives 93/42/CEE et 2003/32/CE (13,47).

Le groupe retient une prise en charge sous descriptions génériques et propose d'individualiser ces biomatériaux selon leur origine animale, leur forme et leur volume, suggérant ainsi une nomenclature homogène entre les biomatériaux d'origine synthétique et animale (composition/origine ; forme ; volume).

Les experts proposent de retirer le terme d' « implants » figurant au titre de la sous-section 1 pour n'y faire apparaître que les substituts osseux, produits répondant à la définition et aux indications générales précédemment décrites.

### 3.2.1. Composition

Le groupe de travail propose de n'inscrire sous nomenclature générique que les substituts osseux d'origine :

- bovine ;
- porcine ;
- corallienne.

Les conditions précises dans lesquelles la résorption et la résistance à la compression des biomatériaux ont été évaluées doivent être renseignées. L'absence de résistance à la compression doit également être documentée, le cas échéant.

L'origine et les méthodes de traitement des substituts osseux doivent être renseignées, ainsi que la présence de protéines animales résiduelles, le cas échéant.

Les experts proposent que les biomatériaux composites, à base de céramique synthétique associée à des fibres de collagène d'origine animale, soient inscrits sous nom de marque. Ils rappellent que tout biomatériau synthétique auquel s'ajoute un élément ne répondant pas aux spécifications techniques minimales, même si d'origine bovine, doit faire l'objet d'une évaluation par la CNEDiMITS.

### 3.2.2. Formes et volumes

Le groupe de travail retient les formes actuellement mentionnées sur la LPPR : géométriques, anatomiques, et propose de renommer les formes « poudre, granulé, lamelles, copeaux » par le terme « formes particulières ».

De plus, les données ne montrant pas de différence d'utilisation entre les biomatériaux d'origine synthétique et animale, les experts souhaitent homogénéiser les fourchettes de volumes des dispositifs quelle que soit leur origine (consensus fort). Ils proposent de remplacer les volumes « < 5 cm<sup>3</sup> ; entre 5 et 45 cm<sup>3</sup> ; > 45 cm<sup>3</sup> » par « < 5 cm<sup>3</sup> ; entre 5 et 15 cm<sup>3</sup> ; > 15 cm<sup>3</sup> » dans la nomenclature spécifique des biomatériaux d'origine animale.

Le groupe de travail n'a pas d'arguments cliniques justifiant de séparer sur la nomenclature les substituts osseux de forme « plancher orbitaire » et de forme « menton, pommette ».

Les experts proposent donc une description générique commune pour les formes anatomiques crânio-faciales, incluant plancher orbitaire, menton, pommette.

Ils soulignent néanmoins le fait que la forme sinus actuellement proposée dans la nomenclature nécessite une fabrication sur mesure.

Les formes de substituts osseux d'origine animale actuellement inscrites sous nom de marque dans le paragraphe « implants osseux sur mesure » semblent être, selon les experts, des produits fabriqués en série. Considérant qu'il n'existe pas de biomatériau d'origine animale faisant l'objet d'une fabrication sur mesure, notamment à partir d'empreintes du patient, le groupe de travail propose de retirer ce paragraphe de la nomenclature proposée. De plus, le besoin est couvert par les implants synthétiques.

Par ailleurs, le groupe de travail précise que la sous-section 2 relative aux « obturateurs à ciment centro-médullaire pour pose d'implants articulaires » doit rester distincte de la sous-section 1 « substituts osseux » dans la mesure où les obturateurs sont utilisés avec les ciments et non les substituts osseux<sup>9</sup> (48). Il propose une inscription sous description générique incluant les obturateurs d'origine bovine, porcine et corallienne.

## 4. Modalités d'utilisation et de prescription

La LPPR actuelle mentionne une prise en charge des substituts osseux (quelle que soit l'origine) limitée dans la majorité des cas à une unité par intervention.

Le groupe de travail s'est interrogé sur la mise en œuvre d'une telle mesure. En cas de reconstruction massive où le conditionnement le plus important ne suffit pas (ex. : scoliose avec greffe étendue du niveau D2 au niveau S1), le chirurgien doit avoir la possibilité de recourir à plusieurs conditionnements pour satisfaire l'apport osseux nécessaire (ex. : une unité pour deux niveaux en cas de scoliose).

---

<sup>9</sup> L'avis de projet de modification des modalités d'inscription des prothèses de hanche, paru au Journal officiel le 21 mars 2013, prévoit l'inscription des obturateurs à ciment centro-médullaire sous description générique, dans le paragraphe « Accessoires pour pose d'implant articulaire ».

Le groupe de travail recommande l'utilisation du conditionnement optimal en termes de volume et de forme. À défaut, le recours à plusieurs unités doit être envisageable, en quantité la plus restreinte possible, en fonction du volume à combler.

Par ailleurs, dans la nomenclature actuelle, le remboursement d'un substitut osseux d'origine animale ne peut s'ajouter à celui d'un substitut d'origine synthétique pour un même acte. Le groupe de travail propose de supprimer cette mention, n'ayant pas d'éléments clinique ou scientifique justifiant son maintien (consensus fort pour le retrait).

À l'issue du cadrage, une question avait été soulevée sur le fait que la LPPR limite la prise en charge aux substituts osseux, utilisés par les médecins. Cette restriction de la LPPR n'est pas spécifique des biomatériaux. Le groupe de travail ne propose pas d'élargir la prise en charge aux substituts osseux prescrits par les chirurgiens-dentistes compétents en implantologie (absence de consensus).

## 5. Estimation de la population cible

La population cible représente les patients susceptibles de bénéficier d'un ou de plusieurs substituts osseux dans les indications retenues par le groupe de travail. Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

Dans le cas de ces dispositifs, il n'existe pas de données épidémiologiques spécifiques dans la littérature compte tenu de la diversité des situations cliniques concernées par leur utilisation.

La population cible a été approchée à partir de la population rejointe correspondant aux patients actuellement traités par un ou des substituts osseux.

À partir de l'analyse menée par la HAS concernant « l'activité hospitalière liée à la pose de substituts osseux en France sur la période 2010-2011 », la population rejointe des substituts osseux est estimée de la façon suivante :

- 8 000 patients ont reçu au moins un substitut osseux d'origine synthétique dans le secteur public sur cette période. Le secteur public représentant en moyenne 42 % de l'activité de pose de substituts osseux d'origine synthétique sur cette même période, la population rejointe des substituts osseux d'origine synthétique serait de l'ordre de 19 000 patients par an ;
- 5 500 patients ont reçu au moins un substitut osseux d'origine animale dans le secteur public sur cette période. Le secteur public représentant environ 35 % de l'activité de pose de substituts osseux d'origine animale sur cette même période, la population rejointe des substituts osseux d'origine animale serait de l'ordre de 15 700 patients par an.

La population rejointe des substituts osseux est de l'ordre de **35 000 patients par an**.

Sur cette période, 2 525 séjours ont concerné la pose de plusieurs unités de substituts osseux d'origine synthétique durant la même hospitalisation, contre 496 séjours pour ceux d'origine animale.

Le groupe de travail valide le fait d'estimer la population cible par la population rejointe, les données épidémiologiques étant inexistantes ou inexploitable pour déterminer le nombre de patients bénéficiant de substituts osseux en France.

Toutefois, les experts précisent que ce nombre est sous-estimé du fait de l'absence de données de remboursement en chirurgie dentaire, puisque les substituts osseux ne sont pas pris en charge s'ils sont réalisés par un chirurgien-dentiste ou lors d'un acte non pris en charge.

Les données concernant les maladies parodontales, notamment, sont rares. À titre informatif, la majorité des études à travers le monde indique une prévalence de 10 % à 15 % pour les parodontites sévères. Il s'agit de situations cliniques, définies par une perte d'attache de 6 mm et plus sur un ou plusieurs sites, pouvant nécessiter le recours à un biomatériau de comblement. En France, l'étude de référence de 1993 rapporte une prévalence des formes les plus sévères de 2 % de la population adulte, avec une atteinte moyenne de sextant (section de dents) de 1,3 (49,50). Une étude plus récente indique que 95,40 % de la population adulte française a une perte d'attache clinique et 46,68 % a une forme sévère ( $\geq 5$  mm). Les données rapportent également que 82,23 % de la population a des poches parodontales et 10,21 % avec une profondeur de poche supérieure à 5 mm (51).

Bien que non pris en charge, les besoins en substituts osseux sont importants en chirurgie dentaire, notamment dans le cas de parodontites, largement répandues dans la population française.

## 6. Critères pour l'évaluation clinique d'un nouveau dispositif

Pour les substituts osseux relevant d'une inscription sous nom de marque, le groupe différencie les demandes d'inscription avec ou sans revendication de supériorité.

Lorsque l'industriel souhaite inscrire un produit ne répondant pas aux spécifications techniques minimales proposées, sans revendication particulière, les experts demandent au minimum une étude observationnelle bien menée, avec un critère de jugement en accord avec l'indication revendiquée et un suivi de 6 à 24 mois, selon la situation clinique concernée (consensus relatif).

Lorsque l'industriel revendique une amélioration du service attendu par rapport aux produits déjà inscrits sur la LPPR, le groupe de travail demande une étude clinique comparative par rapport à l'os autologue, considéré dans la littérature comme le « *gold standard* ». Le critère de jugement doit être en accord avec les allégations revendiquées (ex. : si un pouvoir ostéo-inducteur est revendiqué, le critère de jugement peut être une consolidation osseuse plus rapide dans les cas de fracture ou une meilleure survie de l'implant en dentaire). La durée de suivi minimale attendue est également de 6 à 24 mois selon la situation clinique concernée (consensus relatif).

## 7. Conclusion

Quelle que soit la pathologie concernée, les données de la littérature ne permettent pas de montrer l'efficacité et le bénéfice des substituts osseux par rapport aux autres types de comblement, ni d'identifier un substitut osseux de référence. Un consensus formalisé d'experts et des auditions ont donc été mis en place. De ce fait, les propositions de nomenclature sont essentiellement fondées sur l'expertise des professionnels de santé, réunis au sein d'un groupe de travail multidisciplinaire.

Le groupe de travail souligne le fait que les indications proposées pour les substituts osseux restent très larges dans la mesure où les domaines thérapeutiques concernés sont multiples, et les situations cliniques au sein de chaque spécialité sont nombreuses.

Les principales propositions du groupe de travail sur la nomenclature portent sur :

- la volonté de proposer une définition du substitut osseux relevant d'une inscription générique ;
- la médicalisation des descriptions génériques en définissant leurs indications, leurs spécifications techniques et les conditions d'utilisation et de prescription ;
- la nécessité d'homogénéiser la nomenclature relative aux deux types de substituts osseux, quelle que soit leur origine, en proposant notamment la création de descriptions génériques pour les substituts osseux composés de biomatériaux d'origine animale ;
- la volonté de clarifier les volumes actuels pour les formes injectables et modelables en ajoutant la notion de « volume final de comblement » ;

- la proposition de conserver le mode d'inscription sous nom de marque pour les substituts osseux composites, constitués d'une céramique synthétique associée à un collagène bovin ;
- le retrait du terme « ciment » concernant les substituts osseux et la création de descriptions génériques relatives aux formes « injectables » et « modelables » ;
- la mise en garde quant au respect de la réglementation des substituts osseux fabriqués sur mesure.

Dans les perspectives soulevées par cette évaluation, le groupe de travail invite les industriels à proposer des documents d'information supplémentaires, utiles aux cliniciens. Les industriels devraient renseigner les conditions précises dans lesquelles la résorption et la résistance à la compression de leurs biomatériaux ont été évaluées. Pour les substituts osseux d'origine animale, ils devraient renseigner, *a minima*, l'origine, les méthodes de traitement et indiquer s'il reste des protéines animales résiduelles.

## Conclusion générale de la CNEDiMTS

L'avis de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) est fourni en annexe 10 du rapport d'évaluation ; il est également téléchargeable sur : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

La CNEDiMTS a retenu l'essentiel des propositions du groupe de travail. Le libellé de l'indication a été précisé, ainsi que les attentes en termes d'études cliniques pour les substituts osseux relevant d'une inscription sous nom de marque.

La Commission recommande, selon les caractéristiques des substituts osseux, soit la création de descriptions génériques définies notamment par des spécifications techniques précises, soit une inscription sous nom de marque.

Lorsqu'une inscription sous description générique est recommandée, le service rendu est jugé suffisant.

Elle distingue deux grandes catégories de substituts osseux :

- les substituts osseux synthétiques ne comportant aucun dérivé ou tissu d'origine biologique ou n'étant pas issus de tels dérivés ;
- les substituts osseux issus de dérivés, de tissus d'origine animale non viables ou en comportant.

Ne disposant pas de données permettant de comparer l'efficacité ou le bénéfice d'un type par rapport à l'autre, la CNEDiMTS souhaite que l'ensemble des dispositifs répondant aux descriptions génériques recommandées soient inscrits au remboursement, quel que soit leur type.

La CNEDiMTS recommande une indication commune à l'ensemble des descriptions génériques définies, à savoir : « apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes ».

La nomenclature proposée distingue les substituts synthétiques et les substituts osseux composés de biomatériaux d'origine animale. Les indications de ces deux catégories de produits sont néanmoins identiques.

La CNEDiMTS recommande une inscription sous nom de marque pour les substituts osseux ne répondant pas aux spécifications techniques retenues. Un dépôt de dossier par l'industriel concerné est nécessaire en vue d'une évaluation spécifique avant d'envisager une prise en charge à la LPPR.

Les données disponibles ne permettent pas d'affirmer la supériorité d'un type de substituts osseux par rapport à un autre, ni d'identifier un substitut osseux de référence au sein d'une même catégorie de biomatériaux. La commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) entre les différentes descriptions génériques relatives aux substituts synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale.

Par ailleurs, la CNEDiMTS a défini les critères pour l'évaluation des nouveaux dispositifs sous nom de marque ne répondant pas aux spécifications techniques des descriptions génériques proposées :

- lorsque l'industriel n'a pas de revendications particulières, il est demandé au minimum une étude observationnelle de bonne qualité, avec un critère de jugement en accord avec l'indication revendiquée et un suivi de 6 à 24 mois, selon la situation clinique concernée ;
- lorsque l'industriel revendique une amélioration du service attendu par rapport aux produits déjà inscrits sur la LPPR, il est demandé au minimum une étude clinique comparative. Le choix du comparateur devra être argumenté. Le critère de jugement doit être en accord avec les allégations revendiquées (ex. : si un pouvoir ostéo-inducteur est revendiqué, le critère de jugement peut être une consolidation osseuse plus rapide dans les cas de fracture ou une

meilleure survie de l'implant en dentaire). La durée de suivi minimale attendue est de 6 à 24 mois, selon la situation clinique concernée.

Au final, une nouvelle nomenclature issue de cette réévaluation est recommandée en pages 56-69 du rapport d'évaluation.

## Proposition de nomenclature

Seuls les dispositifs pour lesquels une inscription sous description générique est recommandée sont décrits ici. Pour les substituts osseux non prévus dans cette nomenclature, ainsi que pour tout nouveau produit ne répondant pas aux spécifications techniques définies par la CNEDiMTS, une inscription sous nom de marque est recommandée. Dans ce cas, un dépôt de dossier par l'industriel concerné est nécessaire en vue d'une évaluation spécifique avant d'envisager une prise en charge à la LPPR.

### Titre III. - Dispositifs médicaux implantables, implants issus de dérivés d'origine humaine ou en comportant et greffons tissulaires d'origine humaine

#### Chapitre I. - Dispositifs médicaux implantables ne comportant aucun dérivé ou tissu d'origine biologique ou n'étant pas issus de tels dérivés

.../...

#### Section 5. Implants orthopédiques

.../...

#### Sous-section 4 : Substituts osseux

##### Définition du substitut osseux relevant d'une inscription générique :

Le substitut osseux est un matériau ostéoconducteur, reprenant partiellement la composition et la fonction de l'os physiologique, avec une capacité de résorption et une fonction mécanique et/ou volumétrique.

##### Indications générales :

La prise en charge est assurée lors d'un apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.

##### Précautions d'emploi :

Le recours aux substituts osseux est proscrit en milieu septique (ou infecté), dans l'os irradié (selon des critères radiologiques indiquant une ostéonécrose), en cas de brèche méningée dans la chirurgie crânio-rachidienne.

Une mise en garde sur leur utilisation est de rigueur chez les patients traités par bisphosphonates et dans les situations cliniques particulières (tumeur, chimiothérapie en cours, immunodéficience, diabète non équilibré, allergies, etc.).

##### Conditions de prise en charge :

Le chirurgien doit utiliser le conditionnement optimal en termes de volume et de forme. À défaut, le recours à plusieurs unités de substituts osseux est envisageable, en quantité la plus restreinte possible, en fonction du volume à combler.

##### Spécifications techniques minimales générales :

Sont inclus les substituts osseux composés exclusivement d'un ou de plusieurs des biomatériau(x) suivant(s), hors phase aqueuse :

- hydroxyapatite (HAP) ;
- phosphate tricalcique  $\beta$  (TCP $\beta$ ) ;
- phosphate dicalcique (DCP) ;
- phosphate dicalcique dihydraté (DCPD) ;
- phosphate de calcium tétracalcique (TTCP) ;
- sulfate de calcium (CaSO<sub>4</sub>) ;
- carbonate de calcium (CaCO<sub>3</sub>) ;
- bioverres (oxydes de silicium [SiO<sub>2</sub>], de sodium [Na<sub>2</sub>O], de calcium [CaO], de phosphore [P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>]).



Les conditions précises dans lesquelles la résorption et la résistance à la compression des biomatériaux ont été évaluées doivent être renseignées. L'absence de résistance à la compression doit également être documentée, le cas échéant.

Ces spécifications techniques s'appliquent à tous les substituts osseux prévus dans cette section pour une inscription sous description générique. Pour certains d'entre eux, des exigences spécifiques sont définies au niveau des lignes concernées.

## I. – Composition solide monophasée (> 95 %)

### Substituts osseux de série

#### Descriptions génériques proposées

Forme particulière (poudre, granulé, lamelles, copeaux) de volume < 5 cm <sup>3</sup>
Forme particulière (poudre, granulé, lamelles, copeaux) de volume compris entre 5 cm <sup>3</sup> et 15 cm <sup>3</sup>
Forme particulière (poudre, granulé, lamelles, copeaux) de volume > 15 cm <sup>3</sup>
Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet, etc.) de volume < 5 cm <sup>3</sup>
Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet, etc.) de volume compris entre 5 cm <sup>3</sup> et 15 cm <sup>3</sup>
Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet, etc.) de volume > 15 cm <sup>3</sup>
Forme anatomique de volume < 5 cm <sup>3</sup>
Forme anatomique de volume compris entre 5 cm <sup>3</sup> et 15 cm <sup>3</sup>
Forme anatomique de volume > 15 cm <sup>3</sup>

### Substituts osseux sur mesure

#### Spécifications techniques minimales pour les substituts osseux sur mesure :

Composition : céramique d'hydroxyapatite poreuse.

Conditionnement : deux unités stériles emballées individuellement.

Conception : la fabrication du biomatériau doit répondre à la réglementation concernant la définition du « sur mesure » (R.5211-6 du Code de la santé publique et R.165-23 du Code de la sécurité sociale).

#### Indications spécifiques en cas de reconstruction crânienne :

La prise en charge est assurée en cas de reconstruction crânienne, à titre exceptionnel et sur entente préalable, après échec de l'autogreffe ou dans le cas d'un délabrement supérieur à 35 cm<sup>2</sup> et/ou situé dans la zone antérieure ou fronto-temporale, chez des patients ayant un bon pronostic neurologique et/ou carcinologique.

#### Description générique proposée

Forme anatomique sur mesure pour reconstruction crânienne
---

#### Indications spécifiques en cas de reconstruction du massif facial :

La prise en charge est assurée en cas de reconstruction du massif facial, à titre exceptionnel et sur entente préalable, lorsque la forme anatomique n'existe pas ou n'est pas réalisable de façon standardisée.

#### Description générique proposée

Forme anatomique sur mesure pour reconstruction du massif facial
--

## II. – Composition solide multiphasée (phase prépondérante < 95 %)

### *Descriptions génériques proposées*

Forme particulière (poudre, granulé, lamelles, copeaux) de volume < 5 cm <sup>3</sup>
Forme particulière (poudre, granulé, lamelles, copeaux) de volume compris entre 5 cm <sup>3</sup> et 15 cm <sup>3</sup>
Forme particulière (poudre, granulé, lamelles, copeaux) de volume > 15 cm <sup>3</sup>
Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet, etc.) de volume < 5 cm <sup>3</sup>
Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet, etc.) de volume compris entre 5 cm <sup>3</sup> et 15 cm <sup>3</sup>
Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet, etc.) de volume > 15 cm <sup>3</sup>

## III. – Composition injectable et/ou modelable monophasée (phase prépondérante > 95 %) ou multiphasée (phase prépondérante < 95 %)

### **Spécifications techniques minimales pour les formes injectables et/ou modelables :**

Pour les substituts osseux injectables et/ou modelables à reconstituer, seules sont incluses les références dont le mélange phase aqueuse + poudre donne lieu à un biomatériau répondant aux spécifications techniques minimales générales prédéfinies.

Le conditionnement doit faire mention du volume final de comblement exprimé en cm<sup>3</sup> et non le volume ou la masse de poudre.

### *Descriptions génériques proposées*

Forme injectable et/ou modelable de volume < 5 cm <sup>3</sup>
Forme injectable et/ou modelable de volume compris entre 5 cm <sup>3</sup> et 15 cm <sup>3</sup>
Forme injectable et/ou modelable de volume > 15 cm <sup>3</sup>

### **Titre III. - Dispositifs médicaux implantables, implants issus de dérivés d'origine humaine ou en comportant et greffons tissulaires d'origine humaine**

.../...

#### **Chapitre II. - Dispositifs médicaux implantables issus de dérivés, de tissus d'origine animale non viables ou en comportant**

.../...

#### **Section 2. Substituts osseux**

##### **Définition du substitut osseux relevant d'une inscription générique :**

Le substitut osseux est un matériau ostéoconducteur, reprenant partiellement la composition et la fonction de l'os physiologique, avec une capacité de résorption et une fonction mécanique et/ou volumétrique.

##### **Indications générales :**

La prise en charge est assurée lors d'un apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.

##### **Précautions d'emploi :**

Le recours aux substituts osseux est proscrit en milieu septique (ou infecté), dans l'os irradié (selon des critères radiologiques indiquant une ostéonécrose), en cas de brèche méningée dans la chirurgie crânio-rachidienne.

Une mise en garde sur leur utilisation est de rigueur chez les patients traités par bisphosphonates et dans les situations cliniques particulières (tumeur, chimiothérapie en cours, immunodéficience, diabète non équilibré, allergies, etc.).

##### **Conditions de prise en charge :**

Le chirurgien doit utiliser le conditionnement optimal en termes de volume et de forme. À défaut, le recours à plusieurs unités de substituts osseux est envisageable, en quantité la plus restreinte possible, en fonction du volume à combler.

##### **Spécifications techniques minimales :**

Les origines de composition des substituts osseux relevant de l'inscription générique sont les suivantes :

- bovine ;
- porcine ;
- corallienne.

Les conditions précises dans lesquelles la résorption et la résistance à la compression des biomatériaux ont été évaluées doivent être renseignées. L'absence de résistance à la compression doit également être documentée, le cas échéant.

L'origine et les méthodes de traitement des substituts osseux doivent être renseignées, ainsi que la présence de protéines animales résiduelles, le cas échéant.

##### **Descriptions génériques proposées**

Forme particulière (poudre, granulé, lamelles, copeaux) de volume $< 5 \text{ cm}^3$
Forme particulière (poudre, granulé, lamelles, copeaux) de volume compris entre $5 \text{ cm}^3$ et $15 \text{ cm}^3$
Forme particulière (poudre, granulé, lamelles, copeaux) de volume $> 15 \text{ cm}^3$
Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet, etc.) de volume $< 5 \text{ cm}^3$
Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet, etc.) de volume compris entre $5 \text{ cm}^3$ et $15 \text{ cm}^3$
Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet, etc.) de volume $> 15 \text{ cm}^3$
Forme anatomique crânio-faciale (plancher orbitaire, menton, pommette)

## Annexe 1 – Révision des catégories homogènes de dispositifs médicaux par la CNEDiMTS

- **La liste des produits et prestations remboursables**

La prise en charge par l'Assurance maladie des produits ou prestations, autres que les médicaments, nécessite leur inscription sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR), visée à l'article L. 165-1 du Code de la sécurité sociale. Cette liste concerne essentiellement les dispositifs médicaux à usage individuel, mais également les tissus, cellules et dérivés issus du corps humain ou les produits de nutrition orale et entérale.

Les produits peuvent être inscrits sur la LPPR sous description générique ou sous nom de marque, pour une durée maximale de cinq ans, à l'issue de laquelle une évaluation médicale est réalisée en vue du renouvellement de leur inscription.

**La description générique** regroupe des produits ayant une même indication et des spécifications techniques communes. Le libellé est commun pour l'ensemble des produits et le nom commercial n'est pas cité. Le tarif de remboursement est identique pour tous les produits de la ligne. Le fabricant peut procéder à l'auto-inscription des dispositifs répondant aux spécifications techniques. À ce jour, la HAS n'a aucun moyen pour identifier tous les produits qui sont inscrits sous une description générique.

**L'inscription sous nom de marque** s'adresse aux produits innovants ou dont l'impact sur les dépenses de l'Assurance maladie, les impératifs de santé publique ou le contrôle de spécifications techniques minimales nécessitent un suivi particulier. Le fabricant ou le demandeur doit déposer un dossier de demande d'inscription auprès de la CNEDiMTS.

La Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS), commission spécialisée de la Haute Autorité de Santé (HAS), est chargée de l'évaluation médicale des demandes d'inscription, de renouvellement d'inscription ou de modification des conditions d'inscription des produits et prestations sur la LPPR. L'avis consultatif émis par la CNEDiMTS est transmis au Comité économique des produits de santé (CEPS), qui est chargé de la fixation du tarif de remboursement et/ou du prix limite de vente. Le ministre de la Santé et de la Sécurité sociale prend la décision finale de l'admission ou non au remboursement.

Le tableau ci-dessous présente les différences entre les deux modes d'inscription.

	<b>Description générique</b>	<b>Nom de marque</b>
Produits concernés	Produits ne nécessitant pas de suivi particulier et regroupés sous une description commune répondant à la (aux) même(s) indication(s) et présentant des caractéristiques ou fonctionnalités communes, appelées spécifications techniques.	Produits à caractère innovant ou lorsque l'impact sur les dépenses d'assurance maladie, les impératifs de santé publique ou le contrôle des spécifications techniques minimales nécessitent un suivi particulier du produit.
Libellé de l'inscription	Libellé commun à l'ensemble des produits. La description est définie par les indications et spécifications techniques communes. Le nom commercial de chaque produit n'apparaît pas.	Inscription individuelle sous nom commercial.
Pratique de l'inscription	Auto-inscription par le fabricant.	Dépôt de dossier nécessaire.
Tarif	Tarif de remboursement identique à tous les produits de la ligne.	Tarif spécifique à chaque produit inscrit.
Durée de l'inscription	Limitée à cinq ans au maximum.	Limitée à cinq ans au maximum.

- **Critères d'évaluation des dispositifs médicaux**

L'évaluation médicale repose sur l'évaluation du service attendu (SA) du produit dans le cas d'une demande d'inscription ou de l'évaluation du service rendu (SR) pour une demande de renouvellement d'inscription.

Le service attendu d'un produit est évalué dans chacune des indications et, le cas échéant, par groupe de population, en fonction des deux critères suivants :

1. **l'intérêt du produit ou de la prestation** au regard, d'une part, de son effet thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap ainsi que des effets indésirables ou des risques liés à son utilisation, d'autre part, de sa place dans la stratégie thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap compte tenu des autres thérapies ou moyens de diagnostic ou de compensation disponibles ;
2. **l'intérêt de santé publique** attendu, dont notamment son impact sur la santé de la population, en termes de mortalité, de morbidité et de qualité de vie, sa capacité à répondre à un besoin thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap, eu égard à la gravité de la pathologie ou du handicap, son impact sur le système de soins et son impact sur les politiques et programmes de santé publique.

Cette évaluation conduit à considérer le service attendu comme suffisant ou insuffisant pour justifier l'inscription au renouvellement. Elle est réalisée pour chaque indication en distinguant, le cas échéant, des groupes de population.

Lorsque le service attendu est suffisant, l'évaluation de l'amélioration du service attendu (ASA) est réalisée pour chaque indication, par rapport au(x) comparateur(s), précisément désigné(s), considéré(s) comme référence selon les données actuelles de la science (admis ou non au remboursement).

Cette évaluation conduit à considérer l'amélioration du service attendu comme majeure, importante, modérée, mineure ou à en constater l'absence.

- **Objectifs de la révision des catégories homogènes de dispositifs**

Le décret n°2004-1419 du 23 décembre 2004 relatif à la prise en charge des produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 du Code de la sécurité sociale (1) a limité la durée de validité des descriptions génériques à cinq ans, et instaure ainsi un renouvellement de l'inscription de ces produits inscrits sous forme de description générique, tous les cinq ans.

Une description générique définit une catégorie homogène de dispositifs médicaux qui répondent aux caractéristiques suivantes :

1. une utilisation dans les mêmes indications et dans les mêmes conditions ;
2. des caractéristiques ou fonctionnalités techniques identiques (spécifications techniques).

Avant la publication de ce décret, les descriptions génériques de la LPPR n'ont pas été systématiquement révisées, et certaines d'entre elles ne sont aujourd'hui plus adaptées à une prise en charge optimale des patients. L'imprécision de ces descriptions génériques, en termes d'indications, de spécifications techniques et/ou d'encadrement des conditions de prescription et d'utilisation, a parfois conduit à une hétérogénéité des produits qui y sont inscrits, et pourrait être désormais à l'origine de mésusages.

Conformément au processus usuel de révision des descriptions génériques, le champ de révision des descriptions génériques est étendu aux dispositifs médicaux de même nature inscrits sur la LPPR par nom de marque.

Le travail de révision conduit la CNEDiMITS à se positionner sur le service rendu de chaque description générique, en se basant sur l'intérêt du produit et son intérêt de santé publique. La CNEDiMITS définit, pour chaque description générique, les indications, les spécifications techniques minimales, le contenu de la prestation (le cas échéant) et les conditions de prescription et d'utilisation et donne une estimation de la population cible. La CNEDiMITS peut recommander l'inscription sous nom de marque plutôt que sous description générique pour certains produits ou prestations.

Ce travail d'évaluation conduit à la mise à jour de la LPPR (i.e. rédaction d'une nouvelle nomenclature).

## Annexe 2 – Conditions actuelles de prise en charge

**Extrait de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L 165-1 du Code de la sécurité sociale relatif aux conditions de prise en charge des substituts osseux**

**Titre III. - Dispositifs médicaux implantables, implants issus de dérivés d'origine humaine ou en comportant et greffons tissulaires d'origine humaine**

### Conditions générales

**Les spécifications techniques auxquelles doivent satisfaire les produits sont celles décrites ci-dessous ou des spécifications techniques assurant un niveau de qualité, de sécurité et d'efficacité au moins équivalent.**

#### 1. Champ d'application

Parmi les dispositifs médicaux implantables, actifs ou non, définis à l'article L. 5211-1 du Code de la santé publique, parmi les implants issus de dérivés d'origine humaine ou en comportant et parmi les greffons tissulaires d'origine humaine, relèvent et peuvent être inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables ceux qui répondent aux quatre critères suivants :

1<sup>o</sup> d'implantation : ceux qui sont destinés à être implantés en totalité dans le corps humain, ce qui exclut, notamment, les appareils constitués d'une partie implantable solidaire d'un élément externe (ex. : fixateurs externes pour ostéosynthèse, etc.) ;

2<sup>o</sup> de pose : ceux qui ne peuvent être implantés que par un médecin, ce qui exclut, notamment, les dispositifs médicaux inscrits au titre 1<sup>er</sup> de la liste des produits et prestations remboursables (ex. : sondes urinaires, etc.) ;

3<sup>o</sup> de durée : ceux dont la durée d'implantation ou de présence dans l'organisme est supérieure à 30 jours; ce qui exclut tous les instruments médico-chirurgicaux utilisés à l'occasion d'un acte thérapeutique et ceux non destinés à rester en place après l'intervention ou ceux destinés à être retirés ultérieurement (ex. : sonde de dilatation vasculaire, fil de suture, sonde double J lors de l'élimination de calcul, etc.) ;

4<sup>o</sup> d'objectif : ceux dont l'implantation constitue l'objet principal de l'intervention chirurgicale, ce qui exclut les produits utilisés comme accessoires lors des interventions (ex. : dans un but hémostatique ou de suture, etc.).

Cependant, certains dispositifs médicaux implantables dont l'objet présente un intérêt important de santé publique (ex. : gels viscoélastiques, implants osseux pour perte de substance, etc.) bien que n'étant pas l'objet principal de l'intervention, peuvent être pris en charge dans les conditions du présent titre, s'ils font l'objet d'une inscription spécifique sur la liste des produits et prestations remboursables.

## 2. Conditions de prise en charge

Pour être pris en charge par les organismes d'assurance maladie, les dispositifs médicaux implantables, les implants issus de dérivés d'origine humaine et les greffons tissulaires d'origine humaine doivent :

- 1<sup>o</sup> être inscrits à la nomenclature de la liste de produits et prestations remboursables ;
- 2<sup>o</sup> avoir fait l'objet d'une prescription médicale. Leur prise en charge n'est assurée que dans la limite des indications prévues par la liste des produits et prestations remboursables ;
- 3<sup>o</sup> répondre aux conditions particulières prévues dans chacun des chapitres ci-après.

Pour les dispositifs médicaux implantables, les implants issus de dérivés d'origine humaine ou en comportant et les greffons tissulaires d'origine humaine faisant l'objet d'une nomenclature détaillée et d'une tarification, seuls sont remboursables les éléments d'un de ces dispositifs listés et codés dans la liste des produits et prestations remboursables : aucun autre élément constitutif dudit dispositif ne peut être facturé en plus, notamment sous un autre code.

Pour les dispositifs médicaux implantables, les implants et les greffons, inscrits au présent titre III, la TVA est à 5,5 % du prix de vente public hors taxe et, elle est incluse dans le tarif de responsabilité fixé par la liste des produits et prestations remboursables.

Lorsque la nomenclature conditionne la prise en charge à une entente préalable, celle-ci répond aux dispositions de l'article R 165-23 du Code de la sécurité sociale.

Le titre III de la liste des produits et prestations remboursables se décompose en quatre chapitres :

- Chapitre I : Dispositifs médicaux implantables ne comportant aucun dérivé ou tissu d'origine biologique ou n'étant pas issus de tels dérivés ;
- Chapitre II : Dispositifs médicaux implantables issus de dérivés, de tissus d'origine animale non viables ou en comportant ;
- Chapitre III : Implants issus de dérivés d'origine humaine ou en comportant et greffons tissulaires d'origine humaine ;
- Chapitre IV : Dispositifs médicaux implantables actifs.

### **Chapitre I. - Dispositifs médicaux implantables ne comportant aucun dérivé ou tissu d'origine biologique ou n'étant pas issus de tels dérivés**

Seuls sont pris en charge les dispositifs médicaux implantables ne comportant aucun dérivé ou tissu d'origine biologique ou n'étant pas issus de tels dérivés, répondant aux « Conditions générales » du présent titre et aux critères suivants :

- \* 1<sup>o</sup> ils doivent figurer sur la liste des produits et prestations remboursables ;
- \* 2<sup>o</sup> ils doivent être livrés sous conditionnement stérile à l'exception de certains matériels d'ostéosynthèse et du rachis (vis notamment), livrés en vrac et stérilisés directement par l'établissement de santé.

Le prix de vente au public doit être conforme à la réglementation en vigueur.

## Nomenclature et tarifs

### Section 5. Implants orthopédiques

#### Sous-section 4 : Substituts osseux

##### Paragraphe 1 : Substituts synthétiques de l'os

La prise en charge est assurée dans le cas des comblements osseux, ou renforcement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique, dans la perspective d'une reconstitution du stock osseux.

La prise en charge d'une unité de substitut d'origine animale ne peut s'ajouter à celle d'une unité de substitut d'origine synthétique.

Lors d'interventions pour tumeurs, reprises de prothèse totale de hanche, la prise en charge est assurée dans la limite de **663,15 €**.

Lorsque, dans ces indications, sont utilisés des greffons d'origine humaine en association avec un substitut d'origine synthétique, la prise en charge est assurée dans la limite de **3 247,16 €** sur justificatifs apportés par la facture et les étiquettes attestant du nombre d'unités implantées.

Dans tous les autres cas, la prise en charge est assurée dans la limite d'une unité par intervention.

#### **I. - La prise en charge est assurée pour les produits dont la composition est l'une des suivantes : phosphates de calcium (produits biphasiques) et sulfates de calcium**

##### **a) Phosphates de calcium :**

- phosphate tricalcique (PTC) pur (> 95 %) ;
- hydroxyapatite (HAP) pur (> 95 %) ;
- PTC/HAP : produits biphasiques.

##### **b) Sulfates de calcium :**

- sulfate de calcium pur (> 98 %),

et qui se présentent soit sous forme géométrique (sphère, granulé, cube, cône, parallélépipède, cylindre), soit sous forme anatomique (vertèbre, disque intervertébral, coin d'ostéotomie ou celles utilisées notamment en chirurgie maxillo-faciale, ORL ou neurochirurgie).

Code	Nomenclature
3104556	Implant osseux, géométrique, volume < ou = 5 cm <sup>3</sup> . Implant osseux de forme géométrique pour un volume inférieur ou égal à 5 cm <sup>3</sup> .
3164140	Implant osseux, géométrique, > 5 cm <sup>3</sup> et < ou = 15 cm <sup>3</sup> . Implant osseux de forme géométrique pour un volume supérieur à 5 cm <sup>3</sup> et inférieur ou égal à 15 cm <sup>3</sup> .
3159072	Implant osseux, géométrique, > 15 cm <sup>3</sup> . Implant osseux de forme géométrique pour un volume supérieur à 15 cm <sup>3</sup> .
3115028	Implant osseux, anatomique, chirurgie orthopédique. Implant osseux de forme anatomique utilisé en chirurgie orthopédique (vertèbre, disque intervertébral, coin d'ostéotomie, etc.).
3193519	Implant osseux, anatomique, chirurgie non orthopédique. Implant osseux de forme anatomique utilisé en chirurgie autre qu'orthopédique (maxillo-facial, ORL ou neurochirurgie notamment).

##### **- Ciments sulfocalciques :**

La prise en charge est assurée pour les produits suivants :

Code	Nomenclature	Société
3191348	Implant osseux, poudre < 1 cm <sup>3</sup> , CERAVER, CERAPLAST CMT prise rapide. Ciment injectable sulfocalcique CERAPLAST CMT prise rapide dose de 10 cm <sup>3</sup> .	CERAVER (France)



3166801	Implant osseux, poudre > 15 cm <sup>3</sup> , CERAVER, CERAPLAST CMT prise rapide. Ciment injectable sulfocalcique, CERAVER, CERAPLAST CMT prise rapide dose de 20 cm <sup>3</sup> .	CERAVER (France)
---------	---	---------------------

## II. - Pour les produits d'autres compositions, la prise en charge est assurée pour les produits suivants

### a) Phosphates de calcium

#### Produits multiphasiques

Code	Référence	Société
3152897 301E04.21	Implant osseux géométrique, < ou = 5 cm <sup>3</sup> , DEPUY, CONDUIT R.	DEPUY FRANCE
3117369 301E04.22	Implant osseux géométrique, > 5 cm <sup>3</sup> et < ou = 15 cm <sup>3</sup> , DEPUY, CONDUIT R.	DEPUY FRANCE
3138420 301E04.23	Implant osseux géométrique, > 15 cm <sup>3</sup> , DEPUY, CONDUIT R.	DEPUY FRANCE
3142226 301E04.31	Implant osseux anatomique, chirurgie orthopédique, DEPUY, CONDUIT R.	DEPUY FRANCE
3158724 301E04.32	Implant osseux anatomique, chirurgie non orthopédique, DEPUY, CONDUIT R.	DEPUY FRANCE

#### Ciments phosphocalciques injectables et modelables

##### Société Biomet Merck France (Biomet)

Code	Référence
3134416	<p>Implant osseux, poudre, &lt; ou = 15 cm<sup>3</sup>, BIOMET, CALCIBON.</p> <p>La prise en charge est assurée pour le comblement osseux, ou le renforcement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique, dans la perspective d'une reconstitution du stock osseux.</p> <p>L'utilisation de CALCIBON est contre-indiquée dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- présence d'infections aiguës ou chroniques, en particulier au niveau du site d'implantation ;</li> <li>- présence de maladies osseuses inflammatoires telles que l'ostéomyélite ;</li> <li>- présence de tumeurs malignes ;</li> <li>- perturbation grave de la fonction rénale ;</li> <li>- pour combler des pertes de substance osseuse dans la région des cartilages de conjugaison non ossifiés.</li> </ul> <p>La prise en charge est assurée pour les références suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ciment injectable CALCIBON 5 g, volume final de pâte : 4 cm<sup>3</sup> ;</li> <li>- ciment injectable CALCIBON 10 g, volume final de pâte : 8 cm<sup>3</sup>.</li> </ul>
3146655	<p>Implant osseux, poudre, &gt; 15 cm<sup>3</sup>, BIOMET, CALCIBON.</p> <p>La prise en charge est assurée pour le comblement osseux, ou le renforcement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique, dans la perspective d'une reconstitution du stock osseux.</p> <p>L'utilisation de CALCIBON est contre-indiquée dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- présence d'infections aiguës ou chroniques, en particulier au niveau du site d'implantation ;</li> <li>- présence de maladies osseuses inflammatoires telles que l'ostéomyélite ;</li> <li>- présence de tumeurs malignes ;</li> <li>- perturbation grave de la fonction rénale ;</li> <li>- pour combler des pertes de substance osseuse dans la région des cartilages de conjugaison non ossifiés.</li> </ul>

	La prise en charge est assurée pour la référence suivante : - ciment injectable CALCIBON 20 g, volume final de pâte : 16 cm <sup>3</sup> .
--	---

### Société Synthés SAS (Synthes)

Code	Référence
3100564	<p>Implant osseux, poudre, &lt; 15 cm<sup>3</sup>, injectable, SYNTHES, NORIAN. Substitut synthétique de l'os NORIAN, composé d'une poudre de phosphate de calcium et d'une solution de phosphate de sodium, emballés séparément et mélangés lors de l'intervention, sous forme injectable (seringue), de la société SYNTHES SAS. La prise en charge du substitut de l'os NORIAN est assurée pour le comblement osseux en chirurgie orthopédique et traumatologique à l'exception de la chirurgie crânio-maxillaire faciale. Le substitut de l'os NORIAN doit être utilisé pour le comblement de volume cavitaire inférieur à 40 cm<sup>3</sup>. La mise en place du substitut en phase liquide à proximité d'une articulation prothétique n'est pas recommandée. La prise en charge est assurée pour les références suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SRS-0300-RMS : volume 3 cc (6 g) ;</li> <li>- SRS-0500-RMS : volume 5 cc (9 g) ;</li> <li>- SRS-1000-RMS : volume 10 cc (17 g).</li> </ul>
3102824	<p>Implant osseux, poudre, &lt; 15 cm<sup>3</sup>, modelable, SYNTHES, NORIAN. Substitut synthétique de l'os, NORIAN, composé d'une poudre de phosphate de calcium et d'une solution de phosphate de sodium, emballés séparément et mélangés lors de l'intervention, sous forme modelable (coupelle), de la société SYNTHES SAS. La prise en charge du substitut de l'os NORIAN est assurée pour le comblement osseux en chirurgie orthopédique et traumatologique à l'exception de la chirurgie crânio-maxillaire faciale. Le substitut de l'os NORIAN doit être utilisé pour le comblement de volume cavitaire inférieur à 40 cm<sup>3</sup>. La mise en place du substitut en phase liquide à proximité d'une articulation prothétique n'est pas recommandée. La prise en charge est assurée pour les références suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SRS-0300-FSP : volume 3 cc (6 g) ;</li> <li>- SRS-0500-FSP : volume 5 cc (9 g) ;</li> <li>- SRS-1000-FSP : volume 10 cc (17 g).</li> </ul>
3159497	<p>Implant osseux, poudre, &lt; ou = 10 cm<sup>3</sup>, injectable, SYNTHES, CHRONOS INJECT. La prise en charge est assurée pour le comblement osseux, ou renforcement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique, d'un volume inférieur ou égal à 10 cm<sup>3</sup>, dans la perspective d'une reconstitution du stock osseux. L'utilisation de CHRONOS INJECT est contre-indiquée dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infections aiguës ou chroniques, en particulier au niveau du site opératoire (infections de l'os ou des tissus mous) ;</li> <li>- lymphome malin ou myélome non traité ;</li> <li>- défaut à proximité d'une épiphyse ouverte ;</li> <li>- fractures ouvertes ;</li> <li>- fractures avec accès ouvert à l'articulation après réduction ;</li> <li>- comblement de défaut ostéocartilagineux ;</li> <li>- pathologie du métabolisme calcique (comme des endocrinopathies) ;</li> <li>- insuffisance rénale fonctionnelle.</li> </ul> <p>La prise en charge est assurée pour les références suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 710.065S, CHRONOS INJECT, 2,5 cm<sup>3</sup>, dans cartouche de mixage et d'application ;</li> <li>- 710.066S, CHRONOS INJECT, 5 cm<sup>3</sup>, dans cartouche de mixage et d'application ;</li> <li>- 710.067S, CHRONOS INJECT, 10 cm<sup>3</sup>, dans cartouche de mixage et d'application.</li> </ul>

### Société Teknimed

Code	Référence
3158530	Implant osseux, poudre, < 15 cm <sup>3</sup> , TEKNIMED, CEMENTEK. Ciment injectable phosphocalcique CEMENTEK dose de 8 cm <sup>3</sup> .
3199456	Implant osseux, poudre, > 15 cm <sup>3</sup> , TEKNIMED, CEMENTEK. Ciment injectable phosphocalcique CEMENTEK dose de 16 cm <sup>3</sup> .

### Ostibone

Code	Référence	Société
3139247	Implant osseux, pâte, < ou = 5 cm <sup>3</sup> , seringue de 5 cm <sup>3</sup> , FH ORTHOPEDICS, OSTIBONE. Implant osseux, OSTIBONE, pâte injectable composée de 35 % d'hydroxyapatite, seringue de 5 cm <sup>3</sup> , avec canule, de la société FH ORTHOPEDICS SAS.	FH ORTHOPEDICS SAS (FH ORTHOPEDICS)
3180741	Implant osseux, pâte, < ou = 5 cm <sup>3</sup> , seringue de 2 cm <sup>3</sup> , FH ORTHOPEDICS, OSTIBONE. Implant osseux, OSTIBONE, pâte injectable composée de 35 % d'hydroxyapatite, seringue de 2 cm <sup>3</sup> , avec aiguille, de la société FH ORTHOPEDICS SAS.	FH ORTHOPEDICS SAS (FH ORTHOPEDICS)
3134110	Implant osseux, pâte, < ou = 5 cm <sup>3</sup> , seringue de 1 cm <sup>3</sup> , FH ORTHOPEDICS, OSTIBONE. Implant osseux, OSTIBONE, pâte injectable composée de 35 % d'hydroxyapatite, seringue de 1 cm <sup>3</sup> , avec aiguille, de la société FH ORTHOPEDICS SAS.	FH ORTHOPEDICS SAS (FH ORTHOPEDICS)

### Nanostim

Code	Référence	Société
3137478	Implant osseux, pâte, 5 cm <sup>3</sup> , seringue de 5 cm <sup>3</sup> , Medtronic, NANOSTIM. Implant osseux, NANOSTIM, pâte injectable composée de 35 % d'hydroxyapatite, seringue de 5 cm <sup>3</sup> , avec canule, de la société Medtronic France SAS.	Société Medtronic France SAS (Medtronic)
3128812	Implant osseux, pâte, 5 cm <sup>3</sup> , seringue de 2 cm <sup>3</sup> , Medtronic, NANOSTIM. Implant osseux, NANOSTIM, pâte injectable composée de 35 % d'hydroxyapatite, seringue de 2 cm <sup>3</sup> , avec aiguille, de la société Medtronic France SAS.	Société Medtronic France SAS (Medtronic)
3129898	Implant osseux, pâte, 5 cm <sup>3</sup> , seringue de 1 cm <sup>3</sup> , Medtronic, NANOSTIM. Implant osseux, NANOSTIM, pâte injectable composée de 35 % d'hydroxyapatite, seringue de 1 cm <sup>3</sup> , avec aiguille, de la société Medtronic France SAS.	Société Medtronic France SAS (Medtronic)

## Paragraphe 2 : Autres éléments de substitution et de comblement à matrice bio-inerte avec ou sans bio-activité de surface

### Cales d'interposition

La prise en charge est assurée pour le produit suivant :

#### Société Matériel Implants Limousil (MIL)

Code	Référence
3170487 301E04.31	Implant osseux anatomique, chirurgie orthopédique, MIL, CERAMIL. Ceramil, cale d'interposition.

	<p>La prise en charge est assurée pour l'ostéotomie tibiale d'addition.</p> <p>La prise en charge est assurée pour les références : M69CC5, M69CC6, M69CC7, M69CC8, M69CC9, M69CC10, M69CC11, M69CC12, M69CC13, M69CC14, M69CC15, M69CC16 et M69CC17.</p> <p>Ce code ne permet pas la prise en charge des coins dièdres.</p>
--	--

**Prothèse osseuse sur mesure pour la reconstruction de la voûte crânienne**

**Société Codman France (CODMAN)**

<b>Code</b>	<b>Référence</b>
3164937	<p>Implant osseux sur mesure, reconstruction voûte crânienne, CODMAN, Custombone.</p> <p>Prothèse osseuse sur mesure, constituée de céramique d'hydroxyapatite poreuse, pour la reconstruction de la voûte crânienne, Custombone, de la société Codman.</p> <p>Le conditionnement contient deux exemplaires stériles emballés individuellement.</p> <p>La prise en charge de la prothèse osseuse Custombone est assurée en cas de reconstruction crânienne après échec de l'autogreffe ou dans le cas d'un délabrement supérieur à 35 cm<sup>2</sup> et/ou situé dans la zone antérieure ou fronto-temporale, chez des patients ayant un bon pronostic neurologique et/ou carcinologique.</p>

### Titre III. - Dispositifs médicaux implantables, implants issus de dérivés d'origine humaine ou en comportant et greffons tissulaires d'origine humaine

.../...

#### Chapitre II. - Dispositifs médicaux implantables issus de dérivés, de tissus d'origine animale non viables ou en comportant

Seuls sont pris en charge les dispositifs médicaux implantables issus de dérivés, de tissus d'origine animale non viables ou en comportant répondant aux « Conditions générales » du présent titre et aux critères suivants :

1<sup>o</sup> ils doivent être inscrits spécifiquement dans la nomenclature de la liste des produits et prestations remboursables ;

2<sup>o</sup> ils doivent être inscrits sur la liste des dispositifs à potentiel élevé de risque mentionnés à l'article R. 5211-66 du Code de la santé publique publiée sur le site Internet de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. En l'absence d'inscription sur la liste susmentionnée, ils doivent avoir fait l'objet d'une validation de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, sur demande de la Haute Autorité de Santé.

Le prix de vente au public doit être conforme à la réglementation en vigueur.

#### Section 2. Implants orthopédiques

##### Sous-section 1 : Implants ou substituts osseux

La prise en charge d'une unité de substitut d'origine animale ne peut s'ajouter à celle d'une unité de substitut d'origine synthétique.

Lors d'interventions pour tumeurs, reprises de prothèse totale de hanche, la prise en charge est assurée dans la limite de **1 097,63 €**.

Lorsque dans ces indications sont utilisés des greffons d'origine humaine en association avec un substitut d'origine animale, la prise en charge est assurée dans la limite de **3 247,16 €** sur justificatifs apportés par la facture et les étiquettes attestant du nombre d'unités implantées.

Dans tous les autres cas, la prise en charge est assurée dans la limite d'une unité par intervention.

##### Paragraphe 1 : Implants osseux sous forme de poudre, lamelles, copeaux

##### A - Implants osseux pour un volume inférieur ou égal à 15 cm<sup>3</sup> (< ou = 15 cm<sup>3</sup>)

La prise en charge est assurée pour les implants suivants :

Codes	Référence	Sociétés
3203689 302B01.11	Oxbone ou Isobone	BIOLAND
3287396 302B01.11	Oxbone CMF	BIOLAND
3295591 302B01.11	Oxbone Neuro – bovin	BIOLAND
3269642 302B01.11	Endobon	BIOMET MERCK FRANCE
3291653 302B01.11	Endobon EMD – bovin	BIOMET MERCK FRANCE
3228778 302B01.11	Bio-Oss – bovin	EDWARD GEISTLICH

3251056 302B01.11	Orthoss™ – bovin	EDWARD GEISTLICH
3277446 302B01.11	Biocoral – corail	INOTEB
3296343 302B01.11	Pro Osteon 200	INTERPORE INTERNATIONAL
3216670 302B01.11	Pro Osteon 200 R – corail	INTERPORE INTERNATIONAL
3219561 302B01.11	Pro Osteon 500	INTERPORE INTERNATIONAL
3267241 302B01.11	Pro Osteon 500 R – corail	INTERPORE INTERNATIONAL
3230924 302B01.11	Healos	ORQUEST
3271350 302B01.11	Lubboc – bovin	OST DEVELOPPEMENT
3218395 302B01.11	Isobone2 – bovin	OST DEVELOPPEMENT
3226012 302B01.11	Pyrost – bovin	STRYKER
3236861 302B01.11	Collapat II	SYMATESE

### B - Implants osseux pour un volume supérieur à 15 cm<sup>3</sup> (> 15 cm<sup>3</sup>)

La prise en charge est assurée pour les implants suivants :

<b>Codes</b>	<b>Référence</b>	<b>Sociétés</b>
3214569 302B01.12	Oxbone ou Isobone	BIOLAND
3296580 302B01.12	Oxbone CMF	BIOLAND
3240673 302B01.12	Oxbone Neuro – bovin	BIOLAND
3224160 302B01.12	Endobon EMD – bovin	BIOMET MERCK FRANCE
3216108 302B01.12	Endobon	BIOMET MERCK FRANCE
3263310 302B01.12	Bio-Oss – bovin	EDWARD GEISTLICH
3206676 302B01.12	Orthoss™ – bovin	EDWARD GEISTLICH
3247563 302B01.12	Biocoral – corail	INOTEB
3200627 302B01.12	Pro Osteon 200	INTERPORE INTERNATIONAL
3220920 302B01.12	Pro Osteon 200 R – corail	INTERPORE INTERNATIONAL
3263266 302B01.12	Pro Osteon 500	INTERPORE INTERNATIONAL
3223002 302B01.12	Pro Osteon 500 R – corail	INTERPORE INTERNATIONAL
3240182 302B01.12	Healos	ORQUEST

3234371 302B01.12	Lubboc – bovin	OST DEVELOPPEMENT
3283613 302B01.12	Isobone2 – bovin	OST DEVELOPPEMENT
3217993 302B01.12	Pyrost – bovin	STRYKER
3232248 302B01.12	Collapat II	SYMATESE

**Paragraphe 2 : Implants osseux de forme géométrique (sphère, granulé, cube, cône, parallélépipède, cylindre)**

**A - Implants osseux pour un volume inférieur ou égal à 5 cm<sup>3</sup> (< ou = 5 cm<sup>3</sup>)**

La prise en charge est assurée pour les implants suivants :

<b>Codes</b>	<b>Référence</b>	<b>Sociétés</b>
3228360 302B01.21	Oxbone ou Isobone	BIOLAND
3295540 302B01.21	Oxbone CMF	BIOLAND
3210206 302B01.21	Oxbone Neuro – bovin	BIOLAND
3273419 302B01.21	Endobon	BIOMET MERCK FRANCE
3247681 302B01.21	Endobon EMD – bovin	BIOMET MERCK FRANCE
3276493 302B01.21	Bio-Oss – bovin	EDWARD GEISTLICH
3210873 302B01.21	Orthoss <sup>TM</sup> – bovin	EDWARD GEISTLICH
3240012 302B01.21	Implant osseux, géométrique, ≤ 5 cm <sup>3</sup> BIOCORAL FRANCE, BIOCORAL – CORAIL	BIOCORAL FRANCE
3204772 302B01.21	Pro Osteon 200	INTERPORE INTERNATIONAL
3236536 302B01.21	Pro Osteon 200 R – corail	INTERPORE INTERNATIONAL
3273804 302B01.21	Pro Osteon 500	INTERPORE INTERNATIONAL
3292078 302B01.21	Pro Osteon 500 R – corail	INTERPORE INTERNATIONAL
3206860 302B01.21	Healos	ORQUEST
3235844 302B01.21	Lubboc – bovin	OST DEVELOPPEMENT
3263243 302B01.21	Isobone2 – bovin	OST DEVELOPPEMENT
3224444 302B01.21	Pyrost – bovin	STRYKER
3204039 302B01.21	Collapat II	SYMATESE

### B - Implants osseux pour un volume supérieur à 5 cm<sup>3</sup> et inférieur ou égal à 45 cm<sup>3</sup> (> 5 cm<sup>3</sup> et < ou = 45 cm<sup>3</sup>)

La prise en charge est assurée pour les implants suivants :

Codes	Référence	Sociétés
3239954 302B01.22	Oxbone ou Isobone	BIOLAND
3244613 302B01.22	Oxbone CMF	BIOLAND
3242703 302B01.22	Oxbone Neuro – bovin	BIOLAND
3286971 302B01.22	Endobon	BIOMET MERCK FRANCE
3285279 302B01.22	Endobon EMD – bovin	BIOMET MERCK FRANCE
3292747 302B01.22	Bio-Oss – bovin	EDWARD GEISTLICH
3266342 302B01.22	Orthoss™ – bovin	EDWARD GEISTLICH
3250890 302B01.22	Implant osseux, géométrique, > 5 cm <sup>3</sup> et ≤ 45 cm <sup>3</sup> BIOCORAL, BIOCORAL – CORAIL	BIOCORAL FRANCE
3257550 302B01.22	Pro Osteon 200	INTERPORE INTERNATIONAL
3277854 302B01.22	Pro Osteon 200 R – corail	INTERPORE INTERNATIONAL
3279155 302B01.22	Pro Osteon 500	INTERPORE INTERNATIONAL
3259098 302B01.22	Pro Osteon 500 R – corail	INTERPORE INTERNATIONAL
3290317 302B01.22	Healos	ORQUEST
3235270 302B01.22	Lubboc – bovin	OST DEVELOPPEMENT
3239523 302B01.22	Isobone2 – bovin	OST DEVELOPPEMENT
3284363 302B01.22	Pyrost – bovin	STRYKER
3211625 302B01.22	Collapat II	SYMATESE

### C - Implants osseux pour un volume supérieur à 45 cm<sup>3</sup> (> 45 cm<sup>3</sup>)

La prise en charge est assurée pour les implants suivants :

Codes	Référence	Sociétés
3281287 302B01.23	Oxbone ou Isobone	BIOLAND
3235376 302B01.23	Oxbone CMF	BIOLAND
3290211 302B01.23	Oxbone Neuro – bovin	BIOLAND
3272390 302B01.23	Endobon	BIOMET MERCK FRANCE
3211230	Endobon EMD – bovin	BIOMET MERCK



302B01.23		FRANCE
3227336 302B01.23	Bio-Oss – bovin	EDWARD GEISTLICH
3276694 302B01.23	Orthoss™ – bovin	EDWARD GEISTLICH
3221919 302B01.23	Biocoral – corail	INOTEB
3208913 302B01.23	Healos	ORQUEST
3290843 302B01.23	Lubboc – bovin	OST DEVELOPPEMENT
3223143 302B01.23	Isobone2 – bovin	OST DEVELOPPEMENT
3204460 302B01.23	Pro Osteon 200	INTERPORE INTERNATIONAL
3236163 302B01.23	Pro Osteon 200 R – corail	INTERPORE INTERNATIONAL
3200395 302B01.23	Pro Osteon 500	INTERPORE INTERNATIONAL
3214658 302B01.23	Pro Osteon 500 R – corail	INTERPORE INTERNATIONAL
3258503 302B01.23	Pyrost – bovin	STRYKER
3257722 302B01.23	Collapat II	SYMATESE

### Paragraphe 3 : Implants osseux de forme anatomique

#### **A - Implants osseux de forme anatomique utilisés en orthopédie (vertèbre, coin d'ostéotomie, etc.)**

La prise en charge est assurée pour les implants suivants :

<b>Codes</b>	<b>Référence</b>	<b>Sociétés</b>
3236849 302B01.31	Oxbone ou Isobone	BIOLAND
3205895 302B01.31	Oxbone CMF	BIOLAND
3285983 302B01.31	Oxbone Neuro – bovin	BIOLAND
3222735 302B01.31	Endobon	BIOMET MERCK FRANCE
3251091 302B01.31	Endobon EMD – bovin	BIOMET MERCK FRANCE
3280106 302B01.31	Bio-Oss – bovin	EDWARD GEISTLICH
3261876 302B01.31	Orthoss™ – bovin	EDWARD GEISTLICH
3288310 302B01.31	Implant osseux, anatomique, orthopédie, BIOCORAL, BIOCORAL – CORAIL	BIOCORAL FRANCE
3294350 302B01.31	Pro Osteon 200	INTERPORE INTERNATIONAL
3213044 302B01.31	Pro Osteon 200 R – corail	INTERPORE INTERNATIONAL
3245854 302B01.31	Pro Osteon 500	INTERPORE INTERNATIONAL

3283866 302B01.31	Pro Osteon 500 R – corail	INTERPORE INTERNATIONAL
3266307 302B01.31	Healos	ORQUEST
3208617 302B01.31	Lubboc – bovin	OST DEVELOPPEMENT
3257047 302B01.31	Isobone2 – bovin	OST DEVELOPPEMENT
3272093 302B01.31	Pyrost – bovin	STRYKER
3205777 302B01.31	Collapat II	SYMATESE

## B - Implants osseux de forme anatomique utilisés en chirurgie autre qu'orthopédique (maxillo-faciale, ORL ou neurochirurgie)

### 1° Planchers orbitaires

La prise en charge est assurée pour les implants suivants :

Codes	Référence	Sociétés
3205323 302B01.321	Oxbone ou Isobone	BIOLAND
3220179 302B01.321	Oxbone CMF	BIOLAND
3222250 302B01.321	Oxbone Neuro – bovin	BIOLAND
3285658 302B01.321	Endobon	BIOMET MERCK FRANCE
3237412 302B01.321	Endobon EMD – bovin	BIOMET MERCK FRANCE
3271521 302B01.321	Bio-Oss – bovin	EDWARD GEISTLICH
3279600 302B01.321	Orthoss™ – bovin	EDWARD GEISTLICH
3212145 302B01.321	Implant osseux, anatomique, non orthopédique, plancher orbitaire, BIOCORAL, BIOCORAL – CORAIL	BIOCORAL FRANCE
3224310 302B01.321	Pro Osteon 200	INTERPORE INTERNATIONAL
3244731 302B01.321	Pro Osteon 200 R – corail	INTERPORE INTERNATIONAL
3253300 302B01.321	Pro Osteon 500	INTERPORE INTERNATIONAL
3216195 302B01.321	Pro Osteon 500 R – corail	INTERPORE INTERNATIONAL
3219087 302B01.321	Healos	ORQUEST
3245328 302B01.321	Lubboc – bovin	OST DEVELOPPEMENT
3297740 302B01.321	Isobone2 – bovin	OST DEVELOPPEMENT
3216723 302B01.321	Pyrost – bovin	STRYKER
3249792 302B01.321	Collapat II	SYMATESE

## 2° Autres formes anatomiques complexes (menton, pom mette, sinus)

La prise en charge est assurée pour les implants suivants :

Codes	Référence	Sociétés
3231496 302B01.322	Oxbone ou Isobone	BIOLAND
3270987 302B01.322	Oxbone CMF	BIOLAND
3250654 302B01.322	Oxbone Neuro – bovin	BIOLAND
3285285 302B01.322	Endobon	BIOMET MERCK FRANCE
3298649 302B01.322	Endobon EMD – bovin	BIOMET MERCK FRANCE
3226348 302B01.322	Bio-Oss – bovin	EDWARD GEISTLICH
3292598 302B01.322	Orthoss™ – bovin	EDWARD GEISTLICH
3233331 302B01.322	Implant osseux, anatomique, complexe, BIOCORAL, BIOCORAL – CORAIL	BIOCORAL FRANCE
3295355 302B01.322	Pro Osteon 200	INTERPORE INTERNATIONAL
3263237 302B01.322	Pro Osteon 200 R – corail	INTERPORE INTERNATIONAL
3204803 302B01.322	Pro Osteon 500	INTERPORE INTERNATIONAL
3274420 302B01.322	Pro Osteon 500 R – corail	INTERPORE INTERNATIONAL
3222209 302B01.322	Healos	ORQUEST
3212895 302B01.322	Lubboc – bovin	OST DEVELOPPEMENT
3233420 302B01.322	Isobone2 – bovin	OST DEVELOPPEMENT
3222913 302B01.322	Pyrost – bovin	STRYKER
3246641 302B01.322	Collapat II	SYMATESE

## 3° Implants osseux sur mesure (hémicrâne, volet crâ nien, partie de la face, front, etc.)

Il s'agit d'implants faits à l'unité à partir des mesures du malade.

Ils sont pris en charge, après entente préalable, pour la reconstruction osseuse étendue traumatique ou tumorale.

La prise en charge est assurée pour les implants suivants :

Codes	Référence	Sociétés
3277802 302B01.323	Oxbone ou Isobone	BIOLAND
3202922 302B01.323	Oxbone CMF	BIOLAND

3230723 302B01.323	Oxbone Neuro – bovin	BIOLAND
3270415 302B01.323	Endobon	BIOMET MERCK FRANCE
3225225 302B01.323	Endobon EMD – bovin	BIOMET MERCK FRANCE
3299531 302B01.323	Bio-Oss – bovin	EDWARD GEISTLICH
3209746 302B01.323	Orthoss™ – bovin	EDWARD GEISTLICH
3226609 302B01.323	Implant osseux, sur mesure, complexe, BIOCORAL, BIOCORAL – CORAIL	BIOCORAL FRANCE
3284038 302B01.323	Pro Osteon 200	INTERPORE INTERNATIONAL
3226466 302B01.323	Pro Osteon 200 R – corail	INTERPORE INTERNATIONAL
3221150 302B01.323	Pro Osteon 500	INTERPORE INTERNATIONAL
3209485 302B01.323	Pro Osteon 500 R – corail	INTERPORE INTERNATIONAL
3295310 302B01.323	Healos	ORQUEST
3246055 302B01.323	Lubboc – bovin	OST DEVELOPPEMENT
3235703 302B01.323	Isobone2 – bovin	OST DEVELOPPEMENT
3229855 302B01.323	Pyrost – bovin	STRYKER
3292730 302B01.323	Collapat II	SYMATESE

### Sous-section 2 : Obturateurs à ciment centro-médullaire pour pose d'implants articulaires

La prise en charge est assurée dans la limite d'une unité par intervention.

Elle est assurée pour les implants suivants :

<b>Codes</b>	<b>Référence</b>	<b>Sociétés</b>
3246919 302B02	Obturateur porcin Bioplug	BIOLAND
3250619 302B02	Obturateur porcin, Biostop G	BIOLAND
3239517 302B02	Obturateur porcin, CL Stop	BIOLAND
3210471 302B02	Imset Plug – porcin	BIOLAND
3274749 302B02	Corol R – porcin	BIOMET MERCK FRANCE
3206305 302B02	Bio D – porcin	BIOTECNIC
3226785 302B02	Obturateur gélatine – bovin	CERAVER OSTEAL
3261304 302B02	Bioplug porcin	SOCIÉTÉ MEDICAL BIOMAT
3295042	Air plug – porcin	GROUPE LÉPINE

---

302B02		
3290889 302B02	Implant orthopédique, BIOCORAL, BIOCORAL OBTURATEUR – CORAIL	BIOCORAL FRANCE
3237620 302B02	Monostop – porcin	MEDICAL CALCIUM PHOSPHATES
3238305 302B02	Biosem II – bovin	SCIENCE & MEDECINE
3246747 302B02	Medulock – porcin	TEKNIMED
3234141 302B02	Cemstop – porcin	TEKNIMED

## Annexe 3 – Méthode d'évaluation des descriptions génériques

### 1. Méthodologie générale

Les principales étapes de la révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux sont décrites ci-dessous :

#### • Phase de cadrage

La phase de cadrage a permis d'identifier des questions/problématiques soulevées par les institutionnels, les associations de patients, et les fabricants.

Pendant la phase de cadrage, des réunions ont été organisées avec :

- les représentants des institutions (DGS, DSS, Caisses d'assurance maladie, DGOS) ;
- les représentants des fabricants (AFIDEO, SNITEM).

La thématique n'a pas permis de recenser des associations de patients directement concernées.

La note de cadrage a été soumise à la CNEDiMTS pour avis avant publication sur le site Internet de la HAS (15) ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

#### • Recueil et analyse des données

- Une revue systématique de la littérature scientifique a été réalisée : la recherche documentaire mise en œuvre est détaillée en annexe 4. Les données ont été analysées à l'aide de grilles de lecture (reportées en annexe 5).

- Les informations fournies par les fabricants, notamment au niveau des caractéristiques techniques des produits, ont été étudiées par le chef de projet de la HAS et communiquées au groupe de travail. Les syndicats de fabricants ont été interrogés afin de dresser la liste de l'ensemble des dispositifs médicaux (et fabricants correspondants) concernés par l'évaluation.

- Les éventuelles données issues de la matériovigilance et de la surveillance du marché ont été demandées à l'ANSM.

Le rapport bibliographique a été envoyé au groupe de travail avant la première réunion.

#### • Constitution du groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire, constitué de professionnels de santé représentatifs (public/libéral, Paris/province) a été mis en place. Ce groupe est composé de chirurgiens orthopédistes, chirurgiens maxillo-faciaux, neurochirurgiens, ORL, dentistes, stomatologues, radiologues.

Les sociétés savantes suivantes ont été sollicitées pour participer au groupe de travail :

Spécialités	Sociétés savantes
Chirurgie orthopédique	Société française de chirurgie orthopédique et traumatologique (SOFECOT)
Chirurgie maxillo-faciale Stomatologie	Société française de stomatologie et chirurgie maxillo-faciale (SFSCMF)
Chirurgie dentaire	Société française de parodontologie et d'implantologie orale (SFPIO)
ORL	Société française d'oto-rhino-laryngologie (SFORL)
Neurochirurgie	Société française de neurochirurgie (SFNC)
Radiologie	Société française de radiologie (SFR)

Un appel à candidatures a également été diffusé sur le site Internet de la HAS et sur le réseau Twitter.

- **Position du groupe de travail**

Il a été demandé au groupe de travail, lors des réunions, de :

- valider (éventuellement compléter) le rapport bibliographique ;
- proposer une définition de chaque description générique (indications précises, spécifications techniques minimales et conditions de prescription et d'utilisation communes) ;
- traiter les différentes questions identifiées lors du cadrage ou toute autre question soulevée lors des groupes de travail.

Le groupe de travail a validé le rapport d'évaluation (comprenant trois grands chapitres : contexte, analyse de la littérature, position des experts) et le projet de nomenclature.

- **Réunions d'information avec les différents acteurs sollicités lors du cadrage**

Le projet de nomenclature issu des réflexions du groupe de travail a été présenté aux institutionnels (Caisses d'assurance maladie, DGOS, DGS, DSS) et fabricants (AFIDEO, SNITEM).

- **Examen par la CNEDiMTS**

Une fois le rapport finalisé, l'analyse critique de la littérature, la position du groupe de travail et le projet de nomenclature ont été présentés à la CNEDiMTS. Celle-ci a donné un avis sur le service rendu et l'amélioration du service rendu des dispositifs cités dans la nomenclature.

- **Transmission au CEPS et au ministre**

L'avis de la CNEDiMTS est transmis au CEPS et à la ministre des Affaires sociales et de la Santé. Le CEPS négocie les tarifs et/ou les prix avec les fabricants. Le ministre décide de renouveler ou non l'inscription des descriptions génériques sur la LPPR soit sous forme de descriptions génériques, soit sous nom de marque. Ils peuvent également décider d'une intégration de ces dispositifs médicaux dans le groupe homogène de séjours.

- **Publication de l'avis de projet de nomenclature et phase contradictoire**

L'avis de projet concernant la nouvelle nomenclature est publié au Journal officiel. Les industriels disposent d'un délai de 30 jours pour faire part de leurs observations ou être auditionnés par la CNEDiMTS. À l'issue de la phase contradictoire, la nomenclature définitive est envoyée au CEPS en vue de sa parution au Journal officiel.

- **Diffusion des documents**

Le rapport d'évaluation et l'avis de la CNEDiMTS sont mis en ligne sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

## **2. Spécificités méthodologiques adoptées pour la révision des substituts osseux**

- **Justification**

La littérature disponible ne fournissant pas de données cliniques suffisamment robustes sur l'efficacité et/ou la sécurité des substituts osseux, et/ou ne permettant pas de définir quels produits recommander pour la prise en charge par l'Assurance maladie, il a donc été nécessaire de formaliser l'avis d'un groupe de professionnels représentatif. La méthode adoptée est celle du consensus formalisé d'experts (CFE), dérivée elle-même de la méthode du groupe nominal adaptée par la RAND/UCLA. Cette méthodologie est décrite dans le document « Élaboration de

recommandations de bonne pratique. Méthode « Recommandations par consensus formalisé ». Guide méthodologique »<sup>10</sup>.

Par ailleurs, en plus des données limitées de la littérature, la grande diversité des substituts osseux disponibles sur le marché a conduit le groupe de travail à auditionner des experts.

- **Consensus formalisé d'experts**

Les règles de décision sont précisées dans le tableau suivant :

Proposition jugée	Degré d'accord du groupe	Condition d'obtention	
		Valeur de la médiane	Répartition des cotations
Appropriée	Accord fort « pour »	$\geq 7$	[7-9]
	Accord relatif « pour »	$\geq 7$	[5-9]
Inappropriée	Accord fort « contre »	$\leq 3$	[1-3]
	Accord relatif « contre »	$\leq 3,5$	[1-5]
Incertaine	Indécision	$4 \leq \text{médiane} \leq 6,5$	[1-9]
	Absence de consensus	Toutes les autres situations	

Le non-retour du questionnaire d'un membre du groupe de cotation conduit à son exclusion du groupe et non à considérer sa non-réponse comme valeur manquante à chaque proposition. S'il persiste des valeurs manquantes, l'analyse est considérée valide si au moins neuf cotations sont obtenues pour une proposition. Cependant, lorsque le groupe est initialement constitué de plus de 10 personnes, il est nécessaire de recueillir au minimum 80 % des réponses.

En l'absence de valeur manquante, une des réponses peut être exclue de l'analyse du degré d'accord selon les règles suivantes :

- la valeur minimale est exclue si la médiane est strictement supérieure à 5 ;
- la valeur maximale est exclue si la médiane est inférieure ou égale à 5.

<sup>10</sup> Haute Autorité de Santé. Élaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode « Recommandations par consensus formalisé ». Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide\\_methodologique\\_consensus\\_formalise.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide_methodologique_consensus_formalise.pdf)



## Annexe 4 – Recherche documentaire

### 1. Liste des bases de données bibliographiques

Une recherche documentaire systématique a été réalisée de janvier 2002 à juin 2012, par interrogation des bases de données bibliographiques médicales :

- *Medline* (National Library of Medicine, États-Unis);
- *The Cochrane Library* (Wiley Interscience, États-Unis) ;
- BDSP (Banque de données en santé publique) ;
- *National Guideline Clearinghouse* (Agency for Healthcare Research and Quality, États-Unis) ;
- HTA Database (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*).

### 2. Base de données bibliographiques *Medline*

La stratégie de recherche dans la base de données bibliographiques *Medline* est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs du MESH pour *Medline*), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau suivant présente la stratégie de recherche dans la base de données *Medline*. Des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
<b>Tous domaines thérapeutiques</b>			
<b>Recommandations</b>		01/2002 – 06/2012	
Étape 1	"Bone Substitutes"[Mesh] OR "Bone Resorption/therapy"[Majr] OR "Bone Cements"[Mesh] OR "bone loss" OR "bone replacement" Or "bone reinforcement" Or "bone reconstruction" OR "bone curettage" OR "bone-filling" Or "bone support" OR Bone graft* OR Osseous graft* OR Bone substitute* OR Bone defect Or cement[title] [title] NOT "Menopause"[Mesh] OR "Osteoporosis, Postmenopausal"[Mesh] OR "Postmenopause"[Mesh] OR menopause* [title/abstract]		
ET			
Étape 2	Guidelines as Topic[MeSH] OR Practice Guidelines as Topic[MeSH] OR Health Planning Guidelines[MeSH] OR Guideline[Publication Type] OR "Standard of Care"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] Or (consensus OR guideline* OR recommend* Or standard)[title]		48
<b>Méta-analyses, revues systématiques</b>		01/2002 – 06/2012	
Étape 1			
ET			
Étape 3	("Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "Meta Analysis" OR "systematic Review" OR "Literature review" Or "Quantitative Review" [ Title/Abstract]		145
<b>Essais contrôlés randomisés</b>		01/2002 – 06/2012	
Étape 1			
ET			
Étape 4	"Random Allocation"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial "[Publication Type] OR Random*[title:abstract]		747

<b>Otologie</b>		
Étape 5	<p>"Otologic Surgical Procedures"[Majr] OR "Skull/surgery"[Majr] OR "Skull Fractures/surgery"[Majr] OR "Maxillofacial Prosthesis Implantation"[Majr] OR "Sinus Floor Augmentation"[Majr] OR "Nasal Surgical Procedures"[Majr] OR "Cervicoplasty"[Majr] OR "Rhinoplasty"[Majr] OR mastoid reconstruction OR Petrous bone reconstruction OR petrosal bone reconstruction OR Facial reconstruction OR internal auditory canal reconstruction OR frontal sinus filling OR orbital reconstruction [title]</p> <p>AND</p> <p>"Bone Substitutes" OR "Bone Cements" OR "bone loss" OR "bone replacement" Or "bone reinforcement" Or "bone reconstruction" OR "bone curettage" OR "bone-filling" Or "bone support" OR Bone graft* OR Osseous graft* OR Bone substitute* OR Bone defect Or cement OR "bone implant"[title/abstract]</p>	01/2002 – 10/2012
ET		
Étape 3		219
Étape 5 ET 2		
108		
<b>ORL et chirurgie cervico-faciale</b>		
Étape 6	<p>"Bone Substitutes"[Mesh] OR "Bone Resorption/therapy"[Majr] OR "Bone Cements"[Mesh] OR "bone loss" OR "bone replacement" Or "bone reinforcement" Or "bone reconstruction" OR "bone curettage" OR "bone-filling" Or "bone support" OR Bone graft* OR Osseous graft* OR Bone substitute* OR Bone defect Or cement[title]</p> <p>AND</p> <p>"Otorhinolaryngologic Diseases"[Mesh] OR "Otorhinolaryngologic Surgical procedures"[Mesh] OR "Cervicoplasty"[Mesh] OR "Rhinoplasty"[Mesh] OR "Face/surgery"[Mesh] OR "Nose/surgery"[Mesh] OR "Neck/surgery"[Mesh] OR "Facial Bones/surgery"[Mesh]</p>	01/2002 – 09/2012
ET		
Étape 3		20
Étape 6 ET Étape 4		172
<b>Mise à jour</b>		
		01/2012 – 28/12/2012
Étape 7	<p>"Bone Substitutes"[Mesh] OR "Bone Resorption/therapy"[Majr] OR "Bone Cements"[Mesh] OR "bone loss" OR "bone replacement" Or "bone reinforcement" Or "bone reconstruction" OR "bone curettage" OR "bone-filling" Or "bone support" OR Bone graft* OR Osseous graft* OR Bone substitute* OR Bone defect Or cement[title]</p> <p>AND</p> <p>"Random Allocation"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trials Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial "[Publication Type "Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature Topic"[Mesh] OR "Guidelines as Topic"[MeSH] OR "Practice Guidel as Topic"[MeSH] OR "Health Planning Guidelines"[MeSH] "Guideline"[Publication Type] OR "Consensus"[Mesh] OR "Conser Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Conser Development Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "Conser Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Conser Development Conference" [Publication Type] Or review OR "A Analysis" OR "systematic Review" OR "Literature review" "Quantitative Review" OR Random* Or consensus OR guideline* recommend* Field: Title/Abstract</p>	68

### 3. Sites consultés

Dernière consultation : août 2012.

Information francophone :

- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, Canada ;
- Agence nationale de sécurité sanitaire (ANSES), France ;
- Agence nationale de sécurité du médicament et de produits de santé (ANSM), France ;
- Bibliothèque médicale AF Lemanissier, France ;
- Catalogue et index des sites médicaux francophones, France ;
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Belgique ;
- Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, France ;
- Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) – ETSAD, France ;
- Expertise collective de l'INSERM, France ;
- Groupe d'étude des greffes et des substituts tissulaires osseux (GESTO) ;
- Haute Autorité de Santé, France ;
- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) France ;
- Institut de recherche et documentation en économie de la santé, France ;
- Institut de la statistique et des études économiques, France ;
- Institut de veille sanitaire (InVS), France ;
- La Documentation française, France ;
- Portail de la statistique publique française, France ;
- Société française de médecine générale, France ;
- Société française de chirurgie orthopédique et traumatologique (SOFCOT), France ;
- Unions régionales des caisses d'assurance maladie, France.

Information anglophone :

- *Adelaide Health Technology Assessment*, Australie ;
- *Agency for Healthcare Research and Quality*, États-Unis ;
- *Alberta Heritage Foundation for Medical Research*, Canada ;
- *Alberta Medical Association*, Canada ;
- *American College of Physicians*, États-Unis ;
- *American Academy of Orthopaedic Surgeons*;
- *Blue Cross Blue Shield Association*, États-Unis ;
- *BMJ Clinical Evidence*, Royaume-Uni ;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, Canada ;
- *Canadian Task Force on Preventive Health Care*, Canada ;
- *Centers for Disease Control and Prevention Infection Control Guidelines*, États-Unis ;
- *Centre for Clinical Effectiveness*, Australie ;
- *Centre for Reviews and Dissemination*, Royaume-Uni ;
- *CMA Infobase*, Canada ;
- *College of Physicians and Surgeons of Alberta*, Canada ;
- *Guidelines and Protocols Advisory Committee*, Canada ;
- *Guidelines International Network*;
- *Institute for Clinical Systems Improvement*, États-Unis ;
- *Minnesota Department of Health – Health Technology Advisory Committee*, États-Unis ;
- *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*, Royaume-Uni ;
- *National Guidelines Clearinghouse*, États-Unis ;
- *National Health Services Scotland*, Royaume-Uni ;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence*, Royaume-Uni ;
- *National Institutes of Health*, États-Unis ;
- *National Library of Guidelines Specialist Library*, Royaume-Uni ;
- *New Zealand Guidelines Group*, Nouvelle-Zélande ;
- *New Zealand Health Technology Assessment*, Nouvelle-Zélande ;
- *Ontario Medical Advisory Secretariat*, Canada ;
- *Regional Evaluation Panel*, Royaume-Uni ;
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, Royaume-Uni ;
- *Singapore Ministry of Health*, Singapour ;
- *U.S. Preventive Services Task Force*, États-Unis ;
- *Veterans Affairs Technology Assessment Program*, États-Unis.

## Annexe 5 – Grilles de lecture

### 1. Évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques/méta-analyses

	<b>Objectifs de la revue systématique/méta-analyse</b>
1	Objectif(s) clairement défini(s)
	<b>Recherche des articles</b>
2	Consultation de plusieurs bases de données
3	Description de la stratégie de recherche documentaire (description des mots-clés, des sources de données interrogées, de la période de revue)
4	Recherche bibliographique manuelle (ex. : « littérature grise », données non publiées ou en cours, abstracts de congrès, etc.)
5	Absence de restriction de langage
	<b>Sélection des articles</b>
6	Description des critères d'inclusion et de non-inclusion des études
7	Sélection des articles faite par deux personnes
8	Évaluation systématique de la qualité méthodologique des études retenues
9	Études exclues listées et raisons des exclusions précisées
	<b>Extraction des données</b>
10	Extraction des données faite par deux personnes
11	Données vérifiées auprès des investigateurs
	<b>Résultats</b>
12	Description précise des études retenues
13	Patients représentatifs de la pratique clinique (ni trop hétérogènes, ni trop sélectionnés)
14	Traitements utilisés en pratique courante et utilisés de façon optimale
15	Critères de jugement cliniquement pertinents et correctement évalués
	<b>Autres</b>
16	Conflits d'intérêts de(s) auteur(s) et/ou sponsor(s) de l'étude mentionnés
	<b>Conclusion(s)</b>
17	Prise en compte de la qualité des études disponibles (et du niveau de preuve atteint par la méta-analyse, si méta-analyse réalisée)
18	Conclusion claire sur la balance bénéfique/risque
	<b>Analyse statistique (en cas de méta-analyse)</b>
19	Justification de la méthode statistique choisie pour estimer l'effet du traitement
20	Hétérogénéité statistique recherchée (pour s'assurer que les résultats de toutes les études retenues sont similaires)
21	Analyses en sous-groupe prévues <i>a priori</i>
22	Analyse de sensibilité réalisée (pour évaluer la stabilité des résultats en incluant ou en n'incluant pas certaines études dans l'analyse)

## 2. Évaluation de la qualité méthodologique des recommandations de pratique clinique

<b>Champs et objectifs de la RPC</b>	
1	Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement
2	Les patients auxquels la RPC doit s'appliquer sont décrits explicitement
3	Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis
<b>Participation des groupes concernés</b>	
4	Le(s) groupe(s) ayant élaboré la RPC est (sont) multidisciplinaire(s)
<b>Rigueur d'élaboration de la RPC</b>	
5	Une revue systématique de la littérature a été effectuée pour rechercher les preuves scientifiques
6	Les critères d'inclusion et de non-inclusion des preuves sont clairement décrits
7	Mise en place d'un système de gradation des niveaux de preuve (i.e. qualité méthodologique des études évaluées)
8	Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites (ex. : système de vote, consensus informel ou techniques de consensus officiel type méthodes Delphi et Glaser)
9	Prise en compte de la balance bénéfique/risque dans l'analyse des données issues des preuves scientifiques
10	Mise en place d'un système de gradation des recommandations formulées (selon la qualité méthodologique des preuves sur lesquelles elles reposent)
11	La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication
12	Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite
<b>Clarté et présentation</b>	
13	Les recommandations-clés sont facilement identifiables
14	Les recommandations formulées sont en accord avec les preuves scientifiques analysées
<b>Indépendance éditoriale</b>	
15	Conflits d'intérêts de(s) auteur(s) et/ou sponsor(s) de la RPC mentionnés

### 3. Évaluation de la qualité méthodologique des essais contrôlés randomisés

	<b>Titre et résumé</b>
1	Identification en tant qu'essai randomisé dans le titre
	<b>Introduction</b>
2	Contexte scientifique et explication du bien-fondé (rationnel de l'étude)
	<b>Méthodes</b>
3	Critères d'inclusion et de non-inclusion
4	Description détaillée des traitements alloués pour chaque groupe
5	Objectifs spécifiques et hypothèses
6	Critères de jugement principaux et secondaires définis <i>a priori</i>
7	Calcul de la taille de l'échantillon (prise en compte de : effet estimé, risques $\alpha$ et $\beta$ , écart-type des mesures)
8	Randomisation : méthode utilisée pour générer la séquence d'allocation par tirage au sort (ex. : table de nombres aléatoires, générateur de nombres au hasard sur ordinateur) / détails relatifs à une méthode de restriction (ex. : blocs, stratification, etc.)
9	Randomisation : méthode d'assignation des traitements (enveloppes, allocation téléphonique centralisée, etc.)
10	Désignation de la personne ayant généré la séquence d'allocation, ayant enrôlé les participants et ayant assigné les participants à leur groupe
11	Respect de l'aveugle (en ouvert ; simple aveugle ; double aveugle)
12	Méthodes statistiques utilisées pour comparer les groupes au regard des critères de jugement
	<b>Résultats</b>
13	<i>Flow chart</i> - Flux des participants / Pour chaque groupe, abandons et exclusions après randomisation
14	Dates des périodes de recrutement et de suivi / Structures et lieux de recueil des données
15	Caractéristiques démographiques et cliniques de chaque groupe à l'inclusion – comparabilité des groupes
16	L'analyse a été faite avec les groupes d'origine (en intention de traiter)
17	Résultats précis pour chaque groupe concernant les critères de jugement principaux et secondaires (ex. : intervalle de confiance à 95 %)
18	Résultats de toute analyse supplémentaire réalisée (analyses en sous-groupe et analyses après ajustement statistique) en distinguant analyses spécifiées <i>a priori</i> et analyses exploratoires
19	Recueil des événements indésirables dans chaque groupe
	<b>Discussion</b>
20	Interprétation des résultats en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécision (ex. : multiplicité des analyses ou des critères de jugement)
21	Les résultats sont-ils extrapolables à la population générale (validité externe) ?
22	Interprétation générale des résultats dans le contexte des preuves actuelles
	<b>Autres</b>
23	Conflits d'intérêts de(s) auteur(s) et/ou sponsor(s) de l'étude mentionnés

## Annexe 6 – Données issues de la littérature

Chirurgie osseuse périphérique – Revues systématiques et méta-analyses								
Revue systématique	Situation clinique	Méthode	Études citées	Résultats sur les substituts osseux		Commentaires		
Handoll et Watts, 2008 (20) Royaume-Uni	Fracture distale du radius.	<p>Revue <i>Cochrane</i>.</p> <p>Objectif : évaluer l'efficacité de l'implantation de matériaux osseux (autogreffes, allogreffes, substituts osseux) dans le traitement des fractures distales du radius chez l'adulte.</p> <p>Bases de données : <i>Cochrane Library</i>, <i>Joint and Muscle Trauma Group Specialised Register</i>, <i>Medline</i>, <i>Embase</i>, <i>Cinahl</i>.</p> <p>Période de recherche : jusqu'en 2007.</p> <p>Critère de jugement principal : nombre de patients avec une restauration sans complication d'un poignet non douloureux et fonctionnel.</p>	<p>Études contrôlées randomisées (ECR) et quasi-randomisées : 10 études (874 patients).</p> <p><u>Substitut osseux synthétiques</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cassidy, 2003 (323 patients) ;</li> <li>- Jeyam, 2002 (21 patients) ;</li> <li>- Kopylov, 1999 (40 patients) ;</li> <li>- Kopylov, 2002 (20 patients) ;</li> <li>- Sanchez-Sotelo, 2000 (110 patients) ;</li> <li>- Schmalholz, 1989 (49 patients) ;</li> <li>- Schmalholz, 1990 (50 patients).</li> </ul> <p><u>Autogreffes/allogreffes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- McQueen, 1996 (120 patients) ;</li> <li>- Rajan, 2006 (93 patients) ;</li> <li>- Widman, 2002 (48 patients).</li> </ul>	<p>Les auteurs ont comparé les différents traitements et les résultats chiffrés sont pour la plupart non interprétables : les données sont insuffisantes et manquent de significativité. Les études sont très hétérogènes (<math>I^2 &gt; 80\%</math>).</p>		<p>Revue <i>Cochrane</i> : méta-analyse de bonne qualité, mais fondée sur des ECR de faible qualité méthodologique (certaines études sont quasi randomisées, faibles effectifs, manque de puissance statistique, données manquantes).</p> <p>Les auteurs soulignent que les éléments de preuve sont insuffisants pour démontrer une meilleure efficacité fonctionnelle et une meilleure sécurité des différents matériaux osseux (os autologue, allogreffes, substituts) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- entre eux ;</li> <li>- en comparaison avec l'immobilisation plâtrée seule ;</li> </ul> <p>associés à une fixation externe.</p>		
				<b>Comparaison de traitement</b>	<b>Résultats de la méta-analyse</b>		<p>Échafaudage osseux <i>versus</i> traitement conservateur</p> <p>Échafaudage osseux <i>versus</i> traitement conventionnel</p> <p>Échafaudage osseux + fixation <i>versus</i> fixation seule</p> <p>Échafaudage osseux <i>versus</i> fixation seule</p>	<p>Pas de différence significative entre les deux groupes sur la proportion de patients avec une fonction déficiente de la main.</p> <p>Pas de différence significative entre les deux groupes concernant les principales complications (instabilité récurrente, déplacement secondaire, infection d'une broche, infection de la plaie, rupture de tendon, syndrome du canal carpien, etc.).</p> <p>Pas de différence significative entre les deux groupes sur les paramètres liés à l'amplitude de mouvement.</p> <p>Cassidy 2003 : nombre de complications légèrement inférieur dans le groupe recevant un substitut osseux sans matériel extra-osseux par rapport à ceux recevant du matériel extra-osseux.</p> <p>Widman 2002 : à un an, pas de différence significative entre les deux groupes pour les patients ayant une altération majeure de la fonction ou de la force de préhension ou de l'amplitude de mouvement. Pas de différence sur les mesures anatomiques ou le nombre de patients avec un cal vicieux.</p> <p>Fixation percutanée : Jeyam 2002 : à six mois, la perte de force de préhension moyenne est significativement plus importante dans le groupe substitut osseux (44 % vs 27 %). Pas de complication dans les deux groupes. Fixation externe :</p>

				à un an, pas de différence significative entre les deux groupes concernant les paramètres fonctionnels et la déficience. Pas de différence significative entre les deux groupes sur les complications courantes (syndrome du canal carpien, rupture de tendon, etc.).	
Bajammal <i>et al.</i> , 2008 (21) Canada	Fracture du squelette appendiculaire.	<p>Méta-analyse.</p> <p>Objectif : déterminer si l'utilisation de ciment de phosphate de calcium améliore les résultats cliniques et radiologiques, et réduit les complications dans le traitement des fractures du squelette appendiculaire chez l'adulte, par rapport au traitement conventionnel.</p> <p>Bases de données : <i>Cochrane Library, Medline, Embase, Cinahl, Amed.</i></p> <p>Période de recherche : 1980 à 2006.</p> <p>Critères de jugement non différenciés : critères fonctionnels (SF-36, DASH<sup>11</sup>-<i>Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand</i>), perte de réduction de la</p>	<p>Études contrôlées randomisées (ECR) :</p> <p>14 études (11 publiées et 3 non publiées), 1 179 fractures :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kopylov, 1999 (40 patients) ;</li> <li>- Sanchez-Sotelo, 2000 (110 patients) ;</li> <li>- Jeyam, 2002 (18 patients) ;</li> <li>- Kopylov, 2002 (20 patients) ;</li> <li>- Cassidy, 2003 (323 patients) ;</li> <li>- Dickson, 2002 (40 fractures) ;</li> <li>- Mattson, 2003 (40 patients) ;</li> <li>- Zimmermann, 2003 (52 patients) ;</li> <li>- Mattson, 2004 (26 patients) ;</li> <li>- Russel, 2004 (120 fractures) ;</li> <li>- Larsson, 2004 (26 patients) ;</li> <li>- Mattson, 2005 (112 patients) ;</li> <li>- Mattson, 2006 (118 patients) ;</li> <li>- Reed, 2005</li> </ul>	<p>Situations cliniques des 14 études :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fracture distale du radius : six études ;</li> <li>- fracture du col fémoral : deux études ;</li> <li>- fracture trochantérienne instable : deux études ;</li> <li>- fracture du plateau tibial : deux études ;</li> <li>- fractures métaphysaires de différents types : une étude ;</li> <li>- fracture du calcaneus : une étude.</li> </ul> <p>Phosphate de calcium utilisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Norian (Synthes) : 10 études ;</li> <li>- Bone Source (Stryker) : deux études ;</li> <li>- α-BSM (DePuy) : deux études.</li> </ul> <p>Os autologue issu de crête iliaque utilisé dans le groupe contrôle de trois études, les 11 restantes n'ayant utilisé aucun matériel de comblement.</p> <p><b>Résultats de la méta-analyse :</b></p> <p><u>Douleur :</u> Le groupe recevant du phosphate de calcium a une proportion de patients avec douleur moindre par rapport aux groupes « contrôles » (RR = 0,57 IC95 % [0,33-0,99]). Le contrôle de la douleur est plus efficace quand le groupe « substitut osseux » est comparé à un groupe contrôle sans matériau (RR = 0,44 IC95 % [0,23-0,86], p = 0,02) qu'à un groupe contrôle recevant de l'os autologue (RR = 0,96 IC95 % [0,38-2,46], p = 0,94).</p> <p><u>Résultats fonctionnels :</u> L'analyse quantitative n'a pas été possible pour les paramètres fonctionnels mesurés avec le SF-36 et le DASH.</p> <p><u>Perte de réduction de la fracture :</u> Dans le groupe de patients recevant du phosphate de calcium, le risque de perte de réduction de la fracture est moindre par rapport au groupe « contrôle » avec os autologue (RR = 0,32 IC95 % [0,14-0,70], p &lt; 0,001).</p>	<p>Méta-analyse fondée sur des ECR de faible qualité méthodologique (faibles effectifs, données manquantes, perdus de vue).</p> <p>Critères de jugement non différenciés.</p> <p>L'analyse quantitative est impossible pour certains paramètres en raison d'un faible nombre d'études les évaluant.</p> <p>Manque de puissance statistique en raison de l'hétérogénéité des études (diversité des techniques chirurgicales et des deux types de groupes « contrôles », notamment). Les auteurs ont déclaré des intérêts avec les produits ou sociétés Norian, Callos, ETEX.</p>

<sup>11</sup> Questionnaire DASH (*Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand*) : questionnaire d'auto-évaluation subjective de la capacité fonctionnelle globale des deux membres supérieurs.  
<http://www.dash.iwh.on.ca/>



## Substituts osseux

---

		fracture, douleur, infection.	(48 fractures).	<u>Infection</u> : Pas de différence significative dans la proportion d'infection entre les groupes « substituts osseux » et les groupes « contrôles ». Chez les patients ayant une fracture du plateau tibial, l'utilisation du phosphate de calcium diminue le risque infectieux (RR = 0,15, IC95 % [0,15-0,42], p < 0,0001).	
--	--	-------------------------------	-----------------	---	--

BSM : *Bone Substitute Material* – matériel de substitution d'os.

ECR : étude contrôlée randomisée.

RR : *Relative Risk*.

## Chirurgie osseuse périphérique - Études contrôlées randomisées

Étude contrôlée randomisée	Situation clinique	Méthode	Groupes comparés Dispositifs utilisés	Résultats sur les substituts osseux	Commentaires
Jakubietz <i>et al.</i> , 2011 (23) Allemagne	Fracture distale du radius .	<p>Objectif : évaluer l'effet des substituts osseux dans le traitement de la fracture distale du radius.</p> <p>Effectif : 39 patients.</p> <p>Durée de suivie : jusqu'à 12 mois.</p> <p>Critères de jugement non différenciés : critères fonctionnels de récupération et critères radiologiques.</p>	<p><u>Deux bras :</u></p> <p>- groupe I : 20 patients -&gt; Implant dorsal en acier seul (Pi-Plate, Synthes) ;</p> <p>- groupe II : 19 patients -&gt; Implant dorsal en acier + Granules de <math>\beta</math>TCP (Chronos, Synthès).</p> <p>= SO synthétique.</p>	<p>Aucune différence statistique entre les deux groupes, quel que soit le paramètre considéré (clinique ou radiologique).</p>	<p>Étude ouverte.</p> <p>Faible effectif (manque de puissance statistique).</p> <p>Plusieurs données non renseignées : méthode de randomisation, calcul du nombre de sujets, centre d'inclusion, période de recrutement.</p> <p>Biais de référence : patients recrutés dans un centre connu pour son expertise dans l'approche par implant dorsal.</p> <p>Les auteurs ajoutent que les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de substituts osseux, qui doit être envisagée dans certaines situations comme une perte considérable de substance osseuse.</p>
Kim <i>et al.</i> , 2011 (25) Corée	Fracture distale du radius.	<p>Objectif : déterminer si l'augmentation osseuse avec du phosphate de calcium, associée à la plaque palmaire à verrouillage, entraîne un bénéfice par rapport à l'utilisation de la plaque palmaire à verrouillage seule chez des patients de plus de 65 ans ayant une fracture instable du radius distal.</p> <p>Effectif : 48 patients (50 fractures).</p> <p>Durée de suivie : 3 et 12 mois.</p> <p>Critères de jugement non différenciés : critères cliniques (force de préhension, amplitude de mouvement du poignet, douleur subjective au poignet), critères</p>	<p><u>Deux bras :</u></p> <p>- groupe « plaque seule » : 25 fractures Plaque palmaire à verrouillage : Synthes, Pennsylvanie (États-Unis) ;</p> <p>- groupe « plaque + substitut osseux » : 25 fractures Plaque palmaire à verrouillage : Synthes, Pennsylvanie (États-Unis).</p> <p>Ciment de phosphate de calcium : Calcibon, Biomet Merck (Allemagne).</p> <p>= SO synthétique.</p>	<p>Le volume moyen du défaut osseux est de <math>7,2 \pm 2,4 \text{ cm}^3</math> dans le groupe « plaque seule » et de <math>7,0 \pm 1,9 \text{ cm}^3</math> dans le groupe « plaque + substitut osseux », <math>p = \text{ns}</math> entre les deux groupes.</p> <p><u>Critères cliniques et radiologiques :</u> Pas de différence entre les deux groupes quels que soient les paramètres cliniques à 3 et à 12 mois et radiologiques (mesuré à 12 mois) considérés.</p> <p><u>Complications :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- deux cas de perte de réduction de la fracture (un cas par groupe) ;</li> <li>- deux cas d'infection de la peau (un cas par groupe).</li> </ul>	<p>Étude monocentrique, ouverte.</p> <p>Faible effectif (manque de puissance statistique), données manquantes et gestion des perdus de vue non renseignée.</p> <p>Calcul du nombre de sujets avec <math>\alpha = 0,05</math> et <math>1-\beta = 0,80</math> : 23 patients par bras.</p> <p>Critères de jugement non différenciés.</p>

		radiologiques (inclinaison radiale, variance ulnaire, inclinaison palmaire), complications.			
Gouin <i>et al.</i> , 2010 (24) France	Ostéotomie tibiale de valgisation (OTV).	<p>Objectif : évaluer l'efficacité des céramiques phosphocalciques comme substitut osseux de comblement d'une OTV, par rapport à l'autogreffe.</p> <p>Effectif : 40 patients.</p> <p>Durée de suivi : 45 ± 21 mois [24-66].</p> <p>Critères de jugement non différenciés.</p> <p>Critères cliniques : douleur / fonction du genou, douleur crête iliaque.</p> <p>Critères radiologiques : perte de correction et charnière latérale, consolidation osseuse, résorption osseuse.</p> <p>Complications.</p>	<p><u>Deux bras :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe os autologue « autologue » : 18 patients ;</li> <li>- groupe substitut osseux « SO » : 22 patients.</li> </ul> <p>BMCaPh, fournitures hospitalières industries, (France).</p> <p>60 % hydroxyapatite / 40 % βTCP = bloc de céramique adapté + mélangé à 20 ml de moelle osseuse autologue prélevée en percutanée au niveau de la crête iliaque homolatérale.</p> <p>= SO synthétique.</p>	<p>Aucun perdu de vue.</p> <p><u>Critères cliniques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diminution de la douleur du genou similaire entre les deux groupes au dernier recul (groupe « SO » : - 3,3 / groupe « autologue » : - 3, échelle EVA, p = ns) ;</li> <li>- diminution de la gêne fonctionnelle du genou similaire entre les deux groupes au dernier recul (groupe « SO » : - 3,5 / groupe « autologue » : - 2,5, échelle EVA, p = ns) ;</li> <li>- amélioration moyenne du score genou (<i>International Knee Society</i> – IKS évaluation douleur, mobilité, stabilité genou) similaire entre les deux groupes (groupe « SO » : IKS = 20,3 / groupe « autologue » : IKS = 21,2, p = ns) ;</li> <li>- amélioration moyenne du score fonctionnel (fonction globale genou) similaire entre les deux groupes (groupe « SO » : IKS = 14,6 / groupe « autologue » : IKS = 18,3, p = 0,017 à trois mois, puis p = ns) ;</li> <li>- au recul maximum, 80 % des patients étaient satisfaits ou très satisfaits de l'intervention, sans différence significative entre les deux groupes.</li> </ul> <p><u>Critères radiologiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe « SO » : 6/22 ont pertes de correction (cinq ruptures de la corticale latérale, une absence de consolidation ostéotomie) -&gt; trois reprises chirurgicales / groupe « autologue » : une perte de correction (rupture charnière latérale) ;</li> <li>- tous les patients ont consolidé, quel que soit le comblement (sauf trois patients réopérés) / groupe « SO » : consolidation moyenne à 5,8 mois [45 jours-16 mois], groupe « autologue » : consolidation moyenne à 2,6 mois [45 jours-6 mois], p = 0,001 ;</li> <li>- radiographie : résorption partielle du substitut osseux, visible cinq ans après intervention.</li> </ul> <p><u>Complications :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aucune différence significative entre les deux groupes en termes de complications (hématome, perte de correction, etc.) ou de reprise chirurgicale.</li> </ul>	<p>Étude monocentrique, ouverte.</p> <p>Faible effectif (manque de puissance statistique), critères de jugement non différenciés.</p> <p>Nombre de patients analysés moitié moindre par rapport au nombre prévu au protocole. Pas de calcul du nombre de sujets (équivalence de résultats).</p> <p>La plupart des patients inclus ont été opérés dans un service hospitalo-universitaire : limite pour la reproductibilité de la technique opératoire.</p>

## Substituts osseux

<p>Johal <i>et al.</i>, 2009 (26) Canada</p>	<p>Fracture du calcanéum.</p>	<p>Objectif : évaluer si le relèvement avec fixation interne associé à l'utilisation de substitut osseux est plus efficace que le relèvement avec fixation interne seule dans le traitement de la fracture articulaire du calcanéum.</p> <p>Effectif : 47 patients (52 fractures).</p> <p>Durée de suivi : un an après intervention.</p> <p>Critère de jugement principal : mesure de l'angle de Böhler<sup>12</sup>.</p>	<p><u>Deux bras :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe substitut osseux « SO » (relèvement + fixation interne + substitut osseux) 24 fractures ;</li> <li>- groupe « contrôle » (relèvement + fixation interne seule) 28 fractures.</li> </ul> <p><u>Dispositif utilisé :</u></p> <p>Calcium phosphate injectable biorésorbable « <math>\alpha</math>-BSM » (<i>Bone Substitute Material</i>), <i>Etex Corporation</i> [DePuy] (Cambridge)</p> <p>= SO synthétique.</p>	<p>Défect osseux moyen : 9 mL<sup>3</sup> dans le groupe « SO » et 13 mL<sup>3</sup> dans le groupe « contrôle ».</p> <p>Volume moyen injecté : 7,8 mL<sup>3</sup> [2,5-10].</p> <p><u>Critère d'efficacité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- amélioration de l'angle de Böhler avec l'intervention de 32,3° pour le groupe « SO » et de 33,2° pour le groupe « contrôle » ;</li> <li>- la perte d'angle de Böhler devient significative à partir de six mois après l'intervention, avec une perte moyenne plus importante dans le groupe « contrôle » que dans le groupe « SO », p = 0,05 entre les deux groupes.</li> </ul> <p><u>Critères secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le score de qualité de vie SF-36 et le score LEM (<i>Lower Extremity Measure</i> – fonction spécifique du membre) sont similaires entre les deux groupes à six mois et à un an ;</li> <li>- le suivi à deux ans concernant la douleur et la fonction (score OAS) ne révèle pas de différence entre les deux groupes.</li> </ul> <p><u>Complications :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- deux cas d'infection de plaie profonde à deux et à trois mois après intervention (un cas par groupe).</li> </ul>	<p>Étude monocentrique, analyse en aveugle.</p> <p>Faible effectif (manque de puissance statistique), nombreux perdus de vue à un an et plus : six patients dans chaque groupe, soit 21,4 % dans le groupe « SO » et 25 % dans le groupe « contrôle », étude financée par <i>DePuy Orthopaedics</i>.</p> <p>Calcul du nombre de sujets avec <math>\alpha = 0,05</math> et <math>1-\beta = 0,80</math> : 15 patients par bras.</p>
<p>Russell et Leighton, 2008 (22) États-Unis</p>	<p>Fracture du plateau tibial.</p>	<p>Objectif : déterminer si le substitut osseux « <math>\alpha</math>-BSM » est aussi efficace que de l'os autologue dans le traitement du défaut osseux résultant d'une fracture du plateau tibial.</p> <p>Effectif : 119 patients (120 fractures).</p> <p>Durée de suivi : 6, 12 mois après intervention, puis radiographie entre 12 et 48 mois.</p> <p>Critères de jugement non différenciés : résorption du matériel, subsidence articulaire, amplitude de mouvement, événements indésirables.</p>	<p><u>Deux bras :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe substitut osseux « SO » : 82 fractures, 66 à 6 mois, 63 à 12 mois, 69 au dernier suivi</li> </ul> <p>Calcium phosphate injectable biorésorbable « <math>\alpha</math>-BSM » (<i>Bone Substitute Material</i>), <i>Etex Corporation</i> [DePuy] (Cambridge)</p> <p>Volume d'environ 10 mL / patient</p> <p>= SO synthétique ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe « autologue » : 38 fractures, 26 à 6 et à 12 mois, 33 au dernier suivi</li> </ul> <p>Os prélevé au niveau de la crête iliaque.</p>	<p><u>Critères d'efficacité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pas de résorption du matériel (substitut ou autologue) avant la consolidation de la fracture ;</li> <li>- diminution progressive de la densité du substitut osseux sur les radiographies, mais le matériel est toujours visible à un an, dans la plupart des fractures ;</li> <li>- amplitude de mouvement en flexion et en extension meilleure dans le groupe « SO » par rapport au groupe « autologue », bien que non significativement différente ;</li> <li>- à 12 et à 48 mois, subsidence articulaire plus importante dans le groupe « autologue » par rapport au groupe « SO », p = 0,009.</li> </ul> <p><u>Complications :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une infection du site d'intervention / groupe ;</li> <li>- un cal vicieux en varus / groupe (entre 5 et 10°) ;</li> <li>- douleur du site prélevé chez tous les patients du groupe « autologue », résolue entre 6 et 12 mois après l'intervention.</li> </ul>	<p>Étude multicentrique, analyse en aveugle.</p> <p>Effectifs hétérogènes entre les deux groupes (82 vs 38 fractures), gestion des perdus de vue non renseignée.</p> <p>Critères de jugement non différenciés, calcul du nombre de sujets non renseigné.</p> <p>Les résultats chiffrés ne sont pas détaillés pour tous les paramètres, données manquantes pour l'amplitude de mouvement (95/120 genoux évalués).</p> <p>Les auteurs ont déclaré des intérêts avec la société ETEX /</p>

<sup>12</sup> Angle de Böhler : mesure radiologique de l'angle tubérositaire, permettant de poser le diagnostic d'enfoncement de l'astragale.

					DePuy.
Resnick, 2005 (16) États-Unis	Reconstruction crête iliaque.	<p>Objectif principal : évaluer l'effet d'une reconstruction de la crête iliaque sur la douleur due au prélèvement dans le cadre d'une arthrodeuse cervicale.</p> <p>Objectif secondaire : évaluer l'efficacité du calcium triphosphate comme outil de reconstruction.</p> <p>Effectif : 30 patients.</p> <p>Durée de suivi : suivis à 24 h, six semaines, trois mois après intervention.</p> <p>Un de perdu de vue dans chaque groupe à trois mois.</p> <p>Critère de jugement principal : questionnaire <i>McGill Pain</i> (évaluation de la douleur aiguë).</p>	<p>Deux bras :</p> <p>- groupe « contrôle » : 15 patients</p> <p>Agent hémostatique Gelfoam (Pharmacia &amp; Upjohn, Kalamazoo)</p> <p>- groupe substitut osseux « SO » : 15 patients</p> <p>Phosphate tricalcique Vitoss, Orthovita (États-Unis)</p> <p>= SO synthétique.</p>	<p><u>Critères cliniques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- à six semaines : 13 patients du groupe « contrôle » et sept patients du groupe « SO » rapportent une douleur persistante, cinq patients du groupe « contrôle » rapportent une douleur sévère et aucun dans le groupe « SO » (<math>p &lt; 0,001</math>) ;</li> <li>- à trois mois, cinq patients du groupe « contrôle » rapportent une douleur persistante (deux cas de douleur sévère) par rapport à quatre patients dans le groupe « SO » (aucune douleur sévère), la différence est non significative.</li> </ul> <p><u>Complications :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un cas d'infection du site de prélèvement dans le groupe « contrôle ».</li> </ul>	<p>Étude monocentrique, à court terme, patients en aveugle.</p> <p>Faible effectif (15 patients par groupe) avec manque de puissance statistique à trois mois et données manquantes à trois mois.</p> <p>Plusieurs données non renseignées : période de recrutement, critères d'inclusion/exclusion, calcul du nombre de sujets, méthode de randomisation, suivi moyen des patients.</p> <p>Les auteurs ont déclaré des intérêts avec la société Orthovita.</p>

BSM : *Bone Substitute Material* – matériel de substitution d'os.

EVA : échelle visuelle analogique.

IKS : *International Knee Society*.

ns : non significatif.

OAS : *Oral Analogue Scale*.

OTV : ostéotomie tibiale de valgisation.

SO : substitut osseux.

## Chirurgie rachidienne - Études contrôlées randomisées

Étude contrôlée randomisée	Situation clinique	Méthode	Groupes comparés Dispositifs utilisés	Résultats sur les substituts osseux	Commentaires
Dai et Jiang, 2008 (27) Chine	Arthrodèse du rachis lombaire.	Objectif : déterminer l'efficacité du $\beta$ -TCP associé à de l'os autologue par rapport à de l'os autologue seul dans l'arthrodèse postéro-latérale du rachis lombaire.  Effectif : 62 patients.  Durée de suivi : - suivis à six semaines, 3, 6, 12, 24 et 36 mois après intervention ; - suivi minimum de trois ans ; - suivi moyen : NR.  Critères de jugement non différenciés : score JOA <sup>13</sup> , échelle de qualité de vie SF-36, douleur (échelle visuelle analogique).	<u>Deux bras :</u>  - groupe os autologue local + substitut osseux « autologue + SO » : 32 patients Bloc de $\beta$ -TCP, BioLu (5 x 5 x 20 mm)  = SO synthétique ;  - groupe « autologue seul » : 30 patients Os prélevé au niveau de la crête iliaque du patient.	<u>Critères d'efficacité :</u>  - dans le groupe « autologue + SO », le score JOA augmente de $14,3 \pm 3,2$ [3-17] à $25,1 \pm 1,5$ [16-28] au dernier suivi, soit un taux de récupération moyen de 73,5 % ( $p < 0,05$ ) ; - dans le groupe « autologue seul », le score JOA augmente de $13,9 \pm 2,5$ [4-16] à $24,6 \pm 2,1$ [14-29] au dernier suivi, soit un taux de récupération moyen de 70,9 % ( $p < 0,05$ ) ; - pas de différence entre les deux groupes concernant le taux de récupération ; - amélioration significative du score de qualité de vie (SF-36) sans différence entre les deux groupes quel que soit le suivi ; - l'incorporation osseuse est évidente à 12 mois chez tous les patients du groupe « autologue + SO », résultats non rapportés dans le bras « autologue seul » ; - les radiographies à 24 et 36 mois montrent une fusion similaire entre les deux groupes ; - tous les patients du groupe « autologue seul » ont ressenti une douleur au niveau du site de prélèvement osseux, avec une diminution de la douleur (échelle EVA) de 4,0 [2-8] à 0,6 [0-5] à 36 mois.  <u>Complications :</u>  - pas de complication majeure quel que soit le groupe (aucune réopération). 3/30 patients du groupe « autologue seul » ont eu un hématome au niveau du site de prélèvement osseux.	Étude monocentrique, ouverte.  Faible effectif.  Calcul du nombre de sujets avec $\alpha = 0,05$ et $1-\beta = 0,80$ : 28 patients par bras.  Plusieurs données non renseignées : critères d'inclusion/exclusion, méthode de randomisation, perdus de vue, suivi moyen et effectif au cours du suivi.  Critères de jugement non différenciés.  Les auteurs recommandent l'utilisation de $\beta$ -TCP en association avec de l'os autologue local, pour s'affranchir des comorbidités liées au prélèvement d'os autologue.
Korovessis <i>et al.</i> , 2005 (28) Grèce	Arthrodèse lombaire postéro-latérale.	Objectif : comparer l'évolution d'une arthrodèse lombaire postéro-latérale dans trois groupes de patients recevant des matériaux de comblement issus d'os autologue et/ou d'hydroxyapatite corallienne.	<u>Trois bras :</u>  - groupe « autologue » : <b>os autologue</b> (crête iliaque) incorporé <b>bilatéralement</b> sur de l'os local décortiqué (19 patients) ;	<u>Critères radiologiques (vue antéro-postérieure) :</u>  - groupe « autologue » : pont osseux intertransversaire et postérieur à trois mois, consolidé à un an ; - groupe « mixte » : résorption évidente des granules d'hydroxyapatite à six mois à droite (côté SO), complète à un an, parallèlement, pont osseux intertransversaire du côté controlatéral (os autologue), fusion dorsale solide à un an de manière bilatérale ;	Étude monocentrique, ouverte.  Faible effectif ( $\leq 20$ patients par groupe) avec manque de puissance statistique.  Plusieurs données non renseignées : période de recrutement, critères

<sup>13</sup> Score JOA (*Japanese Orthopaedic Association*) : index fondé sur des signes subjectifs (lombalgie, radiculalgie et/ou picotements, marche), signes cliniques (signe de Lasègue, troubles sensitifs, troubles moteurs) et la fonction urinaire.

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prothèses discales et arthrodèses dans la pathologie dégénérative du rachis lombaire. Paris: ANAES; 2000.

		<p>Effectif : 60 patients (20 par groupe).</p> <p>Durée de suivi : Suivis à 3, 6, 12, 24 et 48 mois après intervention Suivi : minimum 3 ans et jusqu'à 4 ans après l'intervention</p> <p>Critères de jugement non différenciés : critères radiologiques (radiographies antéro-postérieures) ; questionnaires (évaluation de la qualité de vie : SF-36, de l'incapacité fonctionnelle : <i>Oswestry disability index</i>, Roland-Morris)</p>	<p>- groupe « SO » : Pro-Osteon 500 R hydroxyapatite corallienne, <i>Interpore Cross</i> (États-Unis) <b>Pro-Osteon 500 R</b> (15 cc par niveau) est incorporé <b>bilatéralement</b> et mélangé avec de l'os local décortiqué (5-10 cc par niveau) et de la moelle osseuse (2-3 cc par niveau) (20 patients) = SO d'origine animale ;</p> <p>- groupe « mixte » : <b>Pro-Osteon 500 R</b> (15 cc par niveau) + os local (5-10 cc par niveau) + moelle osseuse (2-3 cc par niveau) <b>à droite et os autologue à gauche</b> (18 patients).</p>	<p>- groupe « SO » : résorption des granules d'hydroxyapatite similaire des deux côtés avec pont osseux à six mois et fusion solide à un an.</p> <p><u>Critères cliniques (questionnaires) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pas de différence entre les trois groupes quel que soit le paramètre considéré pour le questionnaire SF-36 (qualité de vie) ;</li> <li>- amélioration dans les trois groupes des scores d'évaluation de l'incapacité fonctionnelle <i>Oswestry Disability Index</i> et Roland Morris, p = ns entre les groupes.</li> </ul> <p><u>Complications :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- trois cas d'infection profonde (un dans le groupe autologue et deux dans le groupe mixte).</li> </ul>	<p>d'inclusion, caractéristiques des patients et comparabilité des groupes, calcul du nombre de sujets, méthode de randomisation, suivi moyen des patients, conflits d'intérêt des auteurs.</p> <p>Critères de jugement non différenciés.</p> <p>Résultats intermédiaires : données à 48 mois non rapportées.</p> <p>L'incorporation d'hydroxyapatite corallienne au mélange d'os local et de moelle osseuse mixés nécessite, selon les auteurs, une surface osseuse richement vascularisée.</p>
--	--	--	---	---	--

β-TCP : phosphate tricalcique de type β (tricalcium phosphate).

cc : centimètre cube.

EVA : échelle visuelle analogique.

JOA : *Japanese Orthopaedic Association*.

NR : non renseigné.

ns : non significatif.

## Chirurgie orale et maxillaire – Revues systématiques et méta-analyses

Revue systématique	Situation clinique	Méthode	Études citées	Résultats sur les substituts osseux	Commentaires
Jensen <i>et al.</i> , 2012 (31) Danemark	Élévation du sinus maxillaire.	Revue systématique.  Objectif : tester l'hypothèse qu'il n'existe pas de différence de résultat de l'implant dans le cadre de l'augmentation du sinus maxillaire entre l'utilisation de Bio-Oss seul et Bio-Oss associé à de l'os autologue.  Base de données : <i>Medline</i> .  Période de recherche : de 1990 à 2010.  Critère de jugement principal : survie de la structure globale et survie de l'implant.  Durée du suivi : de trois mois à six ans selon les études.	Tous types d'études.  35 études :  - Piattelli, 1999 (20 patients) ; - Maiorana, 2000 (10 patients) ; - Valentini, 2000 (15 patients) ; - Yildirim, 2000 (11 patients) ; - Hallman, 2001a (20 patients) ; - Hallman, 2001b (20 patients) ; - Fugazzotto, 2003 (nb patients NR) ; - Valentini, 2003 (15 patients) ; - Hallman, 2004a (50 patients) ; - Hallman, 2004b (20 patients) ; - Hatano, 2004 (191 patients) ; - Froum, 2008 (13 patients) ; - Simunek, 2008 (20 patients) ; - Ferreira, 2009 (314 patients) ; - Cannizzaro, 2009 (20 patients) ; - Kim, 2009 (10 patients) ; - Lindgren, 2009 (11 patients) ; - De Vincente, 2010 (34 patients) ; - Galindo-Moreno, 2010a (45 patients) ; - Galindo-Moreno, 2010b	Seuls les résultats des études comparatives sont rapportés.  <b>Résultats inhérents au critère de jugement principal :</b>  <i>Survie de la structure globale</i> Aucune étude sur l'augmentation du sinus maxillaire ne compare les deux traitements (os autologue + Bio-Oss et Bio-Oss seul) dans la survie globale. <i>Survie de l'implant</i> Une étude compare la survie de l'implant avec les deux traitements et ne rapporte pas de différence significative. Le taux de survie à un an est de 96 % avec Bio-Oss seul et de 94 % avec os autologue + Bio-Oss.  <b>Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires :</b>  <i>Régénération osseuse</i> Les études ne rapportent pas de différence significative entre les deux traitements.  <i>Contact os-implant</i> Les études rapportent un contact os-implant similaire quel que soit le traitement.  <i>Biodégradation de Bio-Oss</i> Les études comparant les deux traitements indiquent que les particules de Bio-Oss ne sont pas dégradées après 13-15 mois de survie.  <i>Stabilité volumétrique du greffon</i> Aucune étude ne compare les deux traitements dans le cadre de la stabilité volumétrique du greffon.  <i>Complications</i> Une étude compare les deux traitements et ne rapporte aucune complication postopératoire.	Qualité méthodologique des études évaluées non renseignée ; sélection et analyse des études par un seul lecteur ; hétérogénéité des études non déterminée ; très faible effectif des études ; de nombreux paramètres variables (type de substitut osseux Bio-Oss – particules ou blocs–, ratio os autologue/Bio-Oss, application d'une membrane, hauteur de l'os résiduel, suivi) pouvant influencer les critères de jugement et rendant la méta-analyse non possible.



			(25 patients) ; - Lambert, 2010 (40 patients).  Substitut osseux utilisé : <b>Bio-Oss (animal).</b>								
Rickert <i>et al.</i> , 2012 (32) Pays-Bas	Élévation du sinus maxillaire.	Revue systématique.  Objectif : évaluer dans l'élévation du sinus maxillaire la fraction osseuse nécessaire et le taux de survie de l'implant.  Base de données : <i>Medline, Embase.</i>  Période de recherche : de 1979 à 2010.  Critères de jugement non différenciés : mesure de la fraction osseuse après la période de guérison et le taux de survie de l'implant à un an.	Études longitudinales (ECR et études de cohorte).  12 études (177 patients) :  - Bettega, 2009 (18 patients) ; - Schaaf, 2008 (34 patients) ; - Consolo, 2007 (16 patients) ; - Suba, 2006 (17 patients) ; - Raghoobar, 2005 (5 patients) ; - Barone, 2005 (18 patients) ; - Szabo, 2005 (20 patients) ; - Zijdeveld, 2005 (6 patients) ; - Zerbo, 2004 (5 patients) ; - Turunen, 2004 (17 patients) ; - Hallman, 2002 (11 patients) ; - Tadjoeidin, 2000 (10 patients).  Substituts osseux d'intérêt utilisés : <b>βTCP (CERASORB) synthétique Bio-Oss (animal).</b>	<b>Résultats concernant les substituts osseux entrant dans le champ d'évaluation :</b>  <i>Mesure de la fraction osseuse :</i> <table border="1" data-bbox="869 497 1496 951"> <thead> <tr> <th>Comparaison de traitements</th> <th>Résultats de la méta-analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Os autologue <i>versus</i> βTCP</td> <td>Fraction osseuse plus importante dans le groupe contrôle par rapport au groupe « βTCP » après 5-6 mois de traitement. Dans le groupe contrôle, l'os néoformé est principalement lamellaire et mature par rapport à l'os néoformé du groupe βTCP aux mêmes stades.</td> </tr> <tr> <td>Os autologue <i>versus</i> os autologue+Bio-Oss (20-80 %)</td> <td>Résultats comparables dans les deux groupes après six mois de traitement. La surface de fraction osseuse est de 38 % ± 31,1 % dans le groupe contrôle et de 40 % ± 8 % dans le groupe « os autologue + Bio-Oss ».</td> </tr> </tbody> </table>  <i>Taux de survie de l'implant à un an :</i> Les implants insérés dans des greffons composés de substituts osseux seuls et os autologue + substituts osseux ont un taux de survie aussi important (98 %) que ceux implantés dans des greffons d'os autologue seul (97 %).	Comparaison de traitements	Résultats de la méta-analyse	Os autologue <i>versus</i> βTCP	Fraction osseuse plus importante dans le groupe contrôle par rapport au groupe « βTCP » après 5-6 mois de traitement. Dans le groupe contrôle, l'os néoformé est principalement lamellaire et mature par rapport à l'os néoformé du groupe βTCP aux mêmes stades.	Os autologue <i>versus</i> os autologue+Bio-Oss (20-80 %)	Résultats comparables dans les deux groupes après six mois de traitement. La surface de fraction osseuse est de 38 % ± 31,1 % dans le groupe contrôle et de 40 % ± 8 % dans le groupe « os autologue + Bio-Oss ».	Qualité méthodologique des études évaluées non renseignée ; hétérogénéité des études non déterminée ; très faible effectif des études ; de nombreux paramètres variables (type d'implant, application d'une membrane, hauteur de l'os résiduel, délai de mise en place de l'implant) pouvant influencer les critères de jugement. Peu d'études évaluant les substituts osseux d'intérêt (5 études sur 12).
Comparaison de traitements	Résultats de la méta-analyse										
Os autologue <i>versus</i> βTCP	Fraction osseuse plus importante dans le groupe contrôle par rapport au groupe « βTCP » après 5-6 mois de traitement. Dans le groupe contrôle, l'os néoformé est principalement lamellaire et mature par rapport à l'os néoformé du groupe βTCP aux mêmes stades.										
Os autologue <i>versus</i> os autologue+Bio-Oss (20-80 %)	Résultats comparables dans les deux groupes après six mois de traitement. La surface de fraction osseuse est de 38 % ± 31,1 % dans le groupe contrôle et de 40 % ± 8 % dans le groupe « os autologue + Bio-Oss ».										
Nkenke et Stelzle, 2009 (30) Allemagne	Élévation du sinus maxillaire.	Revue systématique.  Objectif : déterminer s'il existe des avantages à utiliser de l'os autologue à la	Tous types d'études.  21 études : - Kim, 2009 (28 patients) ; - Kahnberg, 2008	Le taux de survie de l'implant n'est pas influencé par le type de matériau (os autologue ou substitut osseux), la résorption du biomatériau, la hauteur de la crête alvéolaire résiduelle, la durée de guérison. En termes de complications, la perforation de la membrane survient dans 19,5 % des cas [0-58,3 %].	Qualité méthodologique des études évaluées non renseignée ; hétérogénéité des études non déterminée ; nombre de perdus de vue non renseigné dans neuf études sur 21 ; marque des substituts osseux utilisés non renseignée ; de nombreux paramètres variables (type de substitut osseux, application d'une membrane, hauteur de l'os résiduel, suivi) pouvant influencer les						

		<p>place de substituts osseux dans le cadre de l'élévation du sinus maxillaire.</p> <p>Bases de données : <i>Medline, Embase, Cochrane.</i></p> <p>Période de recherche : de 1966 à 2008.</p> <p>Critères de jugement non différenciés : succès de la procédure, survie de l'implant, complications.</p> <p>Durée du suivi : de 12 mois à neuf ans selon les études.</p> <p>Substituts osseux d'intérêt utilisés :  - <b>βTCP (synthétique) ;</b>  - <b>hydroxyapatite (synthétique) ;</b>  - <b>phosphate de calcium biphasique (synthétique).</b></p>	<p>(36 patients) ;  - Lee, 2008 (52 patients) ;  - Galindo-Moreno, 2007 (70 patients) ;  - Krennmair, 2007 (37 patients) ;  - Marchetti, 2007 (30 patients) ;  - Karabuda, 2006 (91 patients) ;  - Lindenmuller, 2006 (80 patients) ;  - Peleg, 2006 (731 patients) ;  - Hallman, 2004 (50 patients) ;  - Iturriaga, 2004 (58 patients) ;  - Mazor, 2004 (105 patients) ;  - Peleg, 2004 (156 patients) ;  - Engelke, 2003 (83 patients) ;  - Stricker, 2003 (41 patients) ;  - Valentini, 2003 (59 patients) ;  - Van der Bergh, 2000 (24 patients) ;  - Kaptein, 1998 (77 patients) ;  - Watzek, 1998 (20 patients) ;  - Van der Bergh, 1996 (42 patients) ;  - Zinner, 1996 (50 patients).</p>	<p>critères de jugement et rendant la méta-analyse non possible.</p>
--	--	---	---	--

## Substituts osseux

<p>Del Fabbro <i>et al.</i>, 2008 (33) Italie</p>	<p>Élévation du sinus maxillaire.</p>	<p>Revue systématique.</p> <p>Objectif : évaluer le taux de survie de l'implant dans un sinus greffé en prenant en compte l'influence de la surface de l'implant, le matériau de comblement, et l'intervalle avant la pose de l'implant.</p> <p>Bases de données : <i>Medline, Embase, Cochrane.</i></p> <p>Période de recherche : de 1986 à 2007.</p> <p>Critère de jugement principal : taux de survie de l'implant.</p> <p>Durée du suivi : de six mois à 13 ans selon les études.</p>	<p>Tous types d'études.</p> <p>59 études (+ 4 000 patients).</p> <p><i>Seules les ECR sont référencées :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Olson, 2000 (29 patients) ;</li> <li>- Tarnow, 2000 (12 patients) ;</li> <li>- Wannfors, 2000 (40 patients) ;</li> <li>- Boyne, 2005 (43 patients).</li> </ul> <p>Substituts osseux d'intérêt utilisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Bio-Oss (animal) ;</b></li> <li>- <b>βTCP (synthétique).</b></li> </ul>	<p>Le taux de survie de l'implant est de 88,9 % avec l'os autologue, de 94,7 % avec l'os autologue associé au substitut osseux et de 96,1 % avec le substitut osseux seul.</p> <p>Le taux de survie d'un implant de surface lisse est en moyenne de 86,3 % et celle d'un implant de surface rugueuse est en moyenne de 96,7 %.</p> <p>Les données ne rapportent pas de différence de taux de survie de l'implant en fonction du délai avant sa mise en place.</p>	<p>Qualité méthodologique des études non renseignée ; hétérogénéité des études non déterminée ; nombre de perdus de vue non renseigné ; marque de tous les substituts osseux utilisés non renseignée ; grande variabilité des études (critères d'inclusion/exclusion, âge des patients, type d'implant, type de substitut osseux, utilisation d'une membrane, hauteur de l'os résiduel, suivi) rendant la méta-analyse non possible. Seules quatre ECR sur 59 études incluses (dont séries de cas et études rétrospectives), ce qui suggère un niveau de preuve global faible.</p>
---	---------------------------------------	---	--	---	--

β-TCP : phosphate tricalcique de type β (Tricalcium phosphate).

ECR : étude contrôlée randomisée.

## Chirurgie orale et maxillaire - Études contrôlées randomisées

Étude contrôlée randomisée	Situation clinique	Méthode	Groupes comparés Dispositifs utilisés	Résultats sur les substituts osseux	Commentaires
Stavropoulos et Karring, 2010 (36) Danemark	Défect osseux parodontal.	<p>Objectif : rapporter les résultats cliniques et radiologiques d'une ECR avec six ans de suivi sur le traitement de défauts osseux par régénération tissulaire guidée (RTG) associée ou non à l'utilisation de substitut osseux de type DBBM (<i>Deproteinized Bovine Bone Mineral</i> - Bio-Oss).</p> <p>Effectif : 60 patients (45 patients analysés dont 36 à six ans de suivi).</p> <p>Durée de suivi : suivi à un an et à six ans après intervention.</p> <p>Critères de jugement non différenciés : amélioration clinique (profondeur de poche, gain d'attache, présence de plaque), paramètres radiologiques, complications.</p>	<p><u>Quatre bras :</u></p> <p>12 patients maximum/bras selon le critère considéré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RTG + mb (membrane), « groupe RTG » ;</li> <li>- RTG + Bio-Oss, « groupe Bio-Oss » ;</li> <li>- RTG + Bio-Oss + AB (antibiotique), « groupe Bio-Oss + AB » ;</li> <li>- débridement seul, « groupe débridement ».</li> </ul> <p><u>Dispositifs médicaux utilisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- membrane bio-résorbable : Resolut XTs (<i>W. L. Gore &amp; Associates</i>) ;</li> <li>- substitut osseux de type DBBM : Bio-Oss, <i>Geistlich AB</i> = SO d'origine animale.</li> </ul> <p><u>Antibiotique utilisé :</u></p> <p>Gentamicine sulfate 2 mg/ml Garamycin (<i>Schering-Plough A/S</i>).</p>	<p>Analyse effectuée sur les trois groupes RTG, le groupe « débridement seul » ayant été exclu en raison de son nombre important de perdus de vue (60 %).</p> <p><u>Critères cliniques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aucune différence significative observée entre les trois groupes RTG pour la présence de plaque et le saignement au sondage, quel que soit le suivi ;</li> <li>- gain d'attache clinique par rapport au stade préopératoire : groupe RTG : 6,8 mm à un an, 7,4 mm à six ans, <math>p \leq 0,01</math> / groupe Bio-Oss : 7,1 mm à un an, 7,3 mm à six ans, <math>p \leq 0,01</math> / groupe Bio-Oss + AB : 6,2 mm à un an, 6,2 mm à six ans, <math>p \leq 0,01</math> ; la perte de gain d'attache n'est pas significative entre un et six ans ;</li> <li>- diminution de la profondeur de poche par rapport au stade préopératoire : groupe RTG : 4 mm à un an, 3 mm à six ans, <math>p \leq 0,01</math> / groupe Bio-Oss : 3,9 mm à un an, 3,6 mm à six ans, <math>p \leq 0,01</math> / groupe Bio-Oss + AB : 5,1 mm à un an, 4,7 mm à six ans, <math>p \leq 0,01</math> ;</li> <li>- pas de différence significative d'efficacité entre les trois groupes RTG à six ans.</li> </ul> <p><u>Critères radiologiques par rapport au stade préopératoire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gain de niveau osseux radiologique dans les trois groupes RTG à un an, maintenu à six ans ;</li> <li>- dans les groupes Bio-Oss et Bio-Oss + AB, le site d'implantation du substitut osseux est facilement discernable à un an, puis difficilement reconnaissable à six ans.</li> </ul> <p><u>Complications :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aucune complication ou effet indésirable rapporté excepté douleur et gonflement de taille moyenne au niveau du site traité ;</li> <li>- exposition de la membrane à l'environnement buccal chez 61,4 % des patients traités par RTG, sans différence significative entre les trois groupes (aucune membrane retirée).</li> </ul>	<p>Étude monocentrique, collecte des données en aveugle.</p> <p>Faible effectif (manque de puissance statistique pour distinguer les effets des trois groupes RTG), effectifs global et selon les groupes non décrits au cours des suivis.</p> <p>Critères de jugement non différenciés.</p> <p>Nombreux perdus de vues : 20 % dans les groupes RTG et 60 % dans le groupe « débridement » ; pas de données sur ce groupe contrôle ; critères d'exclusion, calcul du nombre de sujets et durée moyenne de suivi non renseignés.</p> <p>Délai important entre le 1<sup>er</sup> et le second suivi (cinq ans) → manque suivis intermédiaires.</p> <p>L'ajout de substitut osseux n'augmente pas l'efficacité du traitement par rapport à la RTG seule, ce qui pourrait être dû, selon les auteurs, à un risque d'exposition de la membrane à l'environnement buccal initialement faible.</p>
Aimetti <i>et al.</i> , 2009 (38) Italie	Alvéole dentaire résultant d'une extraction.	<p>Objectif : évaluer l'effet du sulfate de calcium hémihydraté, implanté dans une alvéole dentaire fraîche suivant une extraction, sur la formation osseuse et les changements au niveau de la crête alvéolaire.</p>	<p><u>Deux bras :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe sulfate de calcium « SO » : 22 patients</li> </ul> <p>Surgiplast, <i>Classimplant</i> (Italie)</p>	<p><u>Critères cliniques à trois mois :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fermeture de l'épithélium similaire dans les deux groupes (entre 21 et 28 jours) ;</li> <li>- la largeur bucco-palatine de l'alvéole a diminué de 32 % dans le groupe « contrôle » et de 21,3 % dans le groupe « SO », <math>p &lt; 0,001</math> entre les deux groupes ;</li> </ul>	<p>Étude monocentrique, en double aveugle.</p> <p>Faible effectif, suivi à trois mois court : manque données à plus long terme.</p>

		<p>Effectif : 40 patients.</p> <p>Durée de suivi : trois mois après l'intervention.</p> <p>Critères de jugement non différenciés : critères cliniques (profondeur de l'alvéole, largeur bucco-palatine de l'alvéole), critères histologiques.</p>	<p>= SO synthétique ;</p> <p>- groupe « contrôle » sans matériel de comblement : 18 patients.</p>	<p>- les alvéoles du groupe « contrôle » ont une résorption osseuse verticale plus importante (1,2 mm) que celles du groupe « SO » (0,5 mm), <math>p = 0,03</math>.</p> <p><u>Critères histologiques de coupes d'alvéoles à trois mois :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- absence complète de particule de sulfate de calcium dans le groupe « SO » ;</li> <li>- zone trabéculaire (formation osseuse) de <math>58,8 \% \pm 3,5 \%</math> dans le groupe « SO » et de <math>47,2 \% \pm 7,7 \%</math> dans le groupe « contrôle », <math>p &lt; 0,001</math> ;</li> <li>- pas de différence entre les deux groupes concernant le taux de prolifération des ostéocytes, ostéoblastes et cellules stromales.</li> </ul> <p><u>Complications :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aucun événement indésirable n'est rapporté.</li> </ul>	<p>Critères de jugement non différenciés.</p> <p>Calcul du nombre de sujets avec <math>\alpha = 0,05</math> et <math>1 - \beta = 0,80</math> : 17 patients par bras.</p> <p>Méthode de randomisation et conflits d'intérêt des auteurs non renseignés, pas de données sur les éventuels perdus de vue.</p>
Rajesh <i>et al.</i> , 2009 (35) Inde	Défaut osseux parodontal résultant d'une parodontite.	<p>Objectif : évaluer l'efficacité du ciment de calcium de phosphate « Chitra-CPC » (<i>Calcium Phosphate Cement – CPC</i>) dans le traitement de défauts osseux résultant d'une parodontite.</p> <p>Effectif : 60 patients.</p> <p>Durée de suivi : 3, 6, 9, 12 mois après intervention.</p> <p>Critères de jugement non différenciés : évaluation du changement des tissus mous du parodonte (réduction profondeur de la poche, récession gingivale), évaluation qualitative du remplissage osseux.</p>	<p><u>Trois bras :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe CPC : 20 patients = SO synthétique ;</li> <li>- groupe HAG (hydroxyapatite) : 20 patients = SO synthétique ;</li> <li>- groupe contrôle (débridement parodontal seul) : 20 patients.</li> </ul>	<p>Aucun perdu de vue.</p> <p><u>Réduction à 6 et à 12 mois de la profondeur de poche au sondage, respectivement :</u> groupe CPC : - 5,40 mm et - 6,2 mm ; groupe HAG : - 3,75 mm et - 4,05 mm ; groupe contrôle : - 2,90 mm et - 2,95 mm, <math>p &lt; 0,001</math> à 6 et à 12 mois pour le groupe CPC par rapport aux groupes HAG et contrôle.</p> <p><u>Gain à 6 et à 12 mois du niveau d'attache, respectivement :</u> groupe CPC : 5,15 mm et 5,80 mm ; groupe HAG : 3,45 mm et 3,55 mm ; groupe contrôle : 2,25 mm et 2,30 mm, <math>p &lt; 0,001</math> à 6 et à 12 mois pour le groupe CPC par rapport aux groupes HAG et contrôle.</p> <p><u>Récession gingivale à 12 mois :</u> groupe CPC : 0,40 mm ; groupe HAG : 0,50 mm ; groupe contrôle : 0,65 mm, <math>p = ns</math>.</p> <p>En termes de complications, les données ne rapportent aucune inflammation gingivale ou réaction des tissus adjacents au matériel implanté.</p>	<p>Étude monocentrique, ouverte.</p> <p>Faible effectif (20 par groupe).</p> <p>Critères de jugement non différenciés.</p> <p>Plusieurs données non renseignées : caractéristiques préopératoires des patients, calcul du nombre de sujets et conflits d'intérêt des auteurs.</p>
Sammartino <i>et al.</i> , 2009 (42) Italie	Défaut osseux parodontal résultant d'une extraction.	<p>Objectif : comparer l'efficacité à long terme de trois traitements du défaut parodontal résultant de l'extraction de la 3<sup>e</sup> molaire.</p> <p>Effectif : 45 patients (90 défauts).</p> <p>Durée de suivi : 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60 et 72 mois après intervention.</p> <p>Critères de jugement non différenciés : critères cliniques (profondeur de</p>	<p><u>Trois bras :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe « contrôle » : 30 défauts ;</li> <li>- groupe substitut osseux « SO » : 30 défauts</li> </ul> <p>Particules d'os poreux bovin de 0,25 à 1 mm : Bio-Oss, Geistlich ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe substitut</li> </ul>	<p><u>Critère d'efficacité à 72 mois (six ans) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- profondeur de sondage : diminuée de <math>7,68 \pm 0,56</math> mm à <math>6,40 \pm 0,51</math> mm pour le groupe « contrôle », de <math>7,60 \pm 0,55</math> mm à <math>3,88 \pm 0,45</math> mm pour le groupe « SO » et de <math>7,66 \pm 0,55</math> mm à <math>3,15 \pm 0,20</math> mm pour le groupe « SO + MB », <math>p &lt; 0,05</math> entre les groupes traités et « contrôle » / <math>p &lt; 0,05</math> entre « SO » et « SO + MB » ;</li> <li>- niveau d'attache clinique : diminué de <math>6,42 \pm 0,61</math> mm à <math>6,09 \pm 0,57</math> mm pour le groupe « contrôle », de <math>6,45 \pm 0,61</math> mm à <math>3,54 \pm 0,49</math> mm pour le groupe « SO » et de <math>6,45 \pm 0,61</math> mm à <math>2,89 \pm 0,22</math> mm pour le groupe « SO + MB », <math>p &lt; 0,05</math> entre les groupes traités et</li> </ul>	<p>Étude monocentrique, analyse histologique en aveugle.</p> <p>Faible effectif.</p> <p>Plusieurs données non renseignées : durée moyenne de suivi, calcul du nombre de sujets, éventuels perdus de vue et complications.</p> <p>Critères de jugement non différenciés.</p>

		sondage, niveau d'attache clinique, récession gingivale.)	osseux + membrane « SO + MB » : 30 défauts Membrane de collagène Bio-Gide, <i>Geistlich</i>  = SO d'origine animale.	« contrôle » / $p < 0,05$ entre « SO » et « SO + MB » ; - récession gingivale : pas de différence observée entre les trois groupes, quel que soit le suivi.  <u>Critère histologique à six mois :</u> - dans le groupe « SO », présence de formations osseuses entourant des résidus de substitut osseux ; - dans le groupe « SO + MB », la formation osseuse est plus avancée (activité ostéoblastique), avec moins de résidus de substitut osseux par rapport au groupe « SO ».	Manque une analyse histologique à long terme pour évaluer l'efficacité d'incorporation du substitut osseux.
Stein <i>et al.</i> , 2009 (37) Allemagne	Défect osseux parodontal résultant d'une parodontite.	Objectif : comparer les effets cliniques d'un composite de calcium biphasé par rapport à de l'os autologue et un débridement seul dans le traitement de défauts osseux parodontaux.  Effectif : 45 patients.  Durée de suivi : 12 mois après intervention.  Critères de jugement non différenciés : critères cliniques (présence de la plaque, index gingival, récession gingivale, gain d'attache clinique, etc.).	<u>Trois bras :</u> - groupe « substitut osseux », 15 patients Composite de calcium biphasé (βTCP + sulfate de calcium), Biocomposites, (Royaume-Uni) = SO synthétique ; - groupe « os autologue », 15 patients prélevé dans zone rétromolaire du maxillaire ; - groupe « débridement seul », 15 patients.	<u>Critères cliniques à 12 mois :</u> - pas de différence concernant l'index de plaque entre les groupes ; - diminution plus importante de l'indice gingival pour le groupe « substitut osseux » par rapport aux groupes « os autologue » et « débridement seul » ; - diminution significative du niveau d'attache clinique et de la profondeur de poche quel que soit le groupe par rapport au stade préopératoire, $p < 0,0001$ ; - par rapport au groupe « débridement seul », le gain du niveau d'attache est plus élevé de $1,4 \pm 0,8$ mm pour le groupe « substitut osseux » et de $1,2 \pm 0,8$ mm pour le groupe « os autologue », $p = ns$ ; - par rapport au groupe « débridement seul », la diminution de la profondeur de poche est plus élevée de $0,8 \pm 0,8$ mm pour le groupe « substitut osseux » ( $p = 0,01$ ) et de $0,6 \pm 0,8$ mm ( $p = ns$ ) pour le groupe « os autologue », sans différence entre ces deux derniers groupes ; - la récession gingivale augmente de façon moindre pour le groupe « substitut osseux » ( $0,5 \pm 0,6$ mm) et pour le groupe « os autologue » ( $0,6 \pm 0,6$ mm) par rapport au groupe « débridement seul » ( $1,2 \pm 0,6$ mm).  <u>Complications :</u> - aucun événement indésirable (comme infection, suppuration) rapporté.	Étude monocentrique.  Mesures en aveugle.  Faible effectif (manque de puissance statistique).  Pas d'information sur le calcul du nombre de sujets.  Écarts-types très importants.  Manque analyse radiologique pour appréhender l'intégration du substitut dans l'os et données à plus long terme.
Paolantonio <i>et al.</i> , 2008 (39) Italie	Défect osseux parodontal.	Objectif : comparer les résultats cliniques du traitement d'un défaut osseux parodontal par trois techniques : le débridement seul, le débridement associé à un substitut osseux en calcium de sulfate et le débridement associé à une membrane de collagène.  Effectif : 51 patients.  Durée de suivi : jusqu'à 12 mois après intervention.  Critères de jugement non différenciés :	<u>Trois bras :</u> - groupe « débridement seul » : 17 patients ; - groupe débridement + comblement avec sulfate de calcium recouvert d'une membrane de sulfate de calcium « débridement + SO » : 17 patients Sulfate de calcium Capset,	<u>Critères cliniques à 12 mois :</u> - la profondeur de sondage, le niveau d'attache clinique, la récession gingivale et le niveau de défaut osseux sont améliorés significativement dans les trois groupes ( $p < 0,01$ quel que soit le paramètre) ; - la profondeur de sondage et le niveau d'attache clinique sont plus faibles dans les groupes « débridement + SO » et « débridement + MB » (sans différence entre ces deux groupes) que dans le groupe « débridement seul », et leur réduction est plus importante que pour le groupe « débridement seul ».  <u>Complications :</u> - aucun cas d'infection rapporté ;	Étude monocentrique, mesures en aveugle.  Faible effectif.  Plusieurs données non renseignées : caractéristiques des patients, méthode de randomisation, calcul du nombre de sujets, suivi, éventuels perdus de vue et conflits d'intérêt des auteurs.  Critères de jugement non

		profondeur de sondage, niveau d'attache clinique, récession gingivale, niveau de défaut osseux.	<p><i>Lifecore Biomedical</i> (Italie) Épaisseur de 1,5 à 2 mm sur <math>\geq 3</math> mm au-delà des bords du défaut</p> <p>= SO synthétique ;</p> <p>- groupe débridement avec membrane de collagène « débridement + MB » : 17 patients Membrane de collagène (humain) : Tutoplast Pericardium, <i>Tutogen Medical</i> (Allemagne).</p>	- exposition de la barrière de calcium de sulfate chez deux patients et de la membrane de collagène chez quatre patients.	différenciés.
Shirakata <i>et al.</i> , 2008 (40) Japon	Défaut osseux parodontal.	<p>Objectif : évaluer l'efficacité d'un ciment injectable à base de calcium de phosphate dans le traitement du défaut osseux parodontal.</p> <p>Effectif : 30 patients.</p> <p>Durée de suivi : - suivi à 3, 6, 9 et 12 mois après intervention ; - suivi moyen : NR.</p> <p>Critères de jugement non différenciés : profondeur de sondage, niveau d'attache clinique, récession gingivale.</p>	<p><u>Deux bras :</u></p> <p>- groupe substitut osseux « SO » : 15 patients (neuf analysés)</p> <p>Phosphate de calcium injectable Norian, Synthes (Japon) = SO synthétique ;</p> <p>- groupe débridement seul, « débridement seul » : 15 patients.</p>	<p><u>Critères cliniques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aucune différence significative observée entre les deux groupes : l'index de plaque et l'index gingival quel que soit le suivi ;</li> <li>- gain d'attache clinique par rapport au stade préopératoire : groupe « SO » : de <math>11,0 \pm 2,6</math> mm à <math>1,8 \pm 1,2</math> mm à trois mois / groupe « débridement seul » : de <math>11,1 \pm 2,8</math> mm à <math>0,9 \pm 1,0</math> mm à trois mois, gain maintenu à 12 mois, sans différence significative entre les deux groupes quel que soit le suivi ;</li> <li>- diminution de la profondeur de poche par rapport au stade préopératoire : groupe « SO » : de <math>6,7 \pm 1,3</math> mm à <math>3,2 \pm 1,3</math> mm à trois mois / groupe « débridement seul » : de <math>7,1 \pm 1,9</math> à <math>2,9 \pm 1,4</math> mm à trois mois, diminution maintenue à 12 mois, sans différence significative entre les deux groupes quel que soit le suivi ;</li> <li>- augmentation significative de la récession gingivale par rapport au stade préopératoire : groupe « SO » : <math>+1,4 \pm 1,1</math> mm à trois mois / groupe « débridement seul » : <math>+2,0 \pm 1,1</math> mm à trois mois, sans différence significative entre les deux groupes.</li> </ul> <p><u>Critère radiologique par rapport au stade préopératoire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gain de niveau osseux radiologique significativement meilleur dès deux semaines dans le groupe « SO » (<math>+1,3 \pm 1,5</math> mm) par rapport au groupe « débridement seul » (<math>+0,3 \pm 0,7</math> mm, <math>p &lt; 0,01</math> entre les groupes), gain maintenu à 12 mois.</li> </ul> <p><u>Complications :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- exposition ou perte du substitut chez 6/15 patients du groupe « SO » ;</li> <li>- pas d'autre événement indésirable dans la population d'étude.</li> </ul>	<p>Étude monocentrique, patients et mesures en aveugle.</p> <p>Faible effectif et analyse <i>en per protocole</i> avec <math>n = 9/15</math> patients dans le groupe « SO ».</p> <p>Plusieurs données non renseignées : calcul du nombre de sujets, durée de suivi moyenne, méthode de randomisation, perdus de vue.</p> <p>Critères de jugement non différenciés.</p>
Chen <i>et al.</i> , 2007 (41)	Défaut osseux adjacent à	Objectif : évaluer la guérison d'un défaut osseux marginal, adjacent à un implant	<u>Trois bras :</u>	<p><u>Critères cliniques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- réduction de la hauteur verticale du défaut (VDH) dans les</li> </ul>	Étude monocentrique, ouverte.

Substituts osseux

Australie	implant dentaire.	<p>dentaire placé dans une alvéole avec utilisation d'un substitut osseux d'origine bovine.</p> <p>Effectif : 30 patients.</p> <p>Durée de suivi : - suivis à un, deux et trois ans après intervention ; - 19/30 patients suivis à trois ans (suivi moyen : 4 ± 0,7 ans).</p> <p>Critères de jugement non différenciés : critères cliniques (hauteur verticale du défaut [<i>Vertical Defect Height</i> – VDH], profondeur horizontale du défaut [<i>Horizontal Defect Depth</i>—HDD], distance à l'os mandibulaire buccal (<i>Buccal Bone Distance</i>-BBD)), critères radiologiques, complications.</p>	<p>- groupe substitut osseux « SO » : 10 patients Bio-Oss, <i>Geistlich Pharma AG</i> (Suisse) = SO d'origine animale ;</p> <p>- groupe substitut osseux + membrane « SO + MB » : 10 patients Membrane de collagène: BioGide, <i>Geistlich Pharma AG</i> (Suisse) ;</p> <p>- groupe « contrôle » : 10 patients.</p>	<p>trois groupes (<math>p &lt; 0,001</math>) avec <math>- 8,2 \pm 1,5</math> mm (81,2 %) pour le groupe « SO », <math>- 7,2 \pm 2,9</math> mm (70,5 %) pour le groupe « SO + MB » et <math>- 6,0 \pm 2,4</math> mm (68,2 %) pour le groupe contrôle, <math>p = ns</math> entre les trois groupes ;</p> <p>- réduction de la largeur du défaut (HDD) dans les trois groupes (<math>p &lt; 0,001</math>) avec <math>- 1,5 \pm 1,0</math> mm (71,7 %) pour le groupe « SO », <math>- 1,5 \pm 0,9</math> mm (81,7 %) pour le groupe « SO + MB » et <math>- 1,1 \pm 0,6</math> mm (55,0 %) pour le groupe contrôle, <math>p = ns</math> entre les trois groupes ;</p> <p>- réduction plus importante de la distance à l'os mandibulaire buccal (BBD) dans le groupe contrôle (<math>1,1 \pm 0,3</math> mm (48,3 %) par rapport aux groupes « SO » (<math>0,4 \pm 0,5</math> mm, 15,8 %) et « SO + MB » (<math>0,6 \pm 0,7</math> mm, 20 %), <math>p = 0,02</math> entre le groupe « contrôle » et chacun des groupes de traitement ;</p> <p>- pas de différence sur les paramètres radiologiques entre les trois groupes.</p> <p><u>Complications :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- période de guérison (&lt; 6 mois) : un cas d'abcès dans le groupe « SO + MB » à quatre mois ;</li> <li>- période d'observation (&gt; 6 mois) : un cas d'inflammation de la muqueuse marginale durant la 1<sup>ère</sup> année et un cas d'abcès aigu durant la 3<sup>e</sup> année.</li> </ul>	<p>Faible effectif (10 patients par groupe).</p> <p>Plus de 36 % de perdus de vue à trois ans (19/30 évalués).</p> <p>Plusieurs données non renseignées : méthode de randomisation, calcul du nombre de sujets, suivi moyen des patients et conflits d'intérêt des auteurs non renseignés.</p>
Rebaudi et al., 2003 (34) Italie	Comblement défaut osseux parodontal résultant d'une extraction.	<p>Objectif : évaluer l'efficacité du substitut Biostite dans la régénération osseuse à la suite d'un défaut osseux parodontal résultant d'une extraction.</p> <p>Effectif : 83 patients (96 défauts osseux). Durée de suivi : NR.</p> <p>Critères de jugement non différenciés : critères cliniques (profondeur de poche, formation osseuse), critères radiologiques (densité osseuse, résorption du matériau).</p>	<p><u>Deux bras :</u></p> <p>- groupe substitut osseux « SO » (55 défauts) Granules de substitut osseux : Biostite, <i>Vebas</i> (Italie) = SO composite : animal + synthétique ;</p> <p>- groupe « contrôle » : aucun matériel (41 défauts).</p>	<p><u>Critère d'efficacité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le défaut osseux a diminué de <math>5,5 \pm 2,0</math> mm à <math>2,5 \pm 1,0</math> mm après l'intervention ;</li> <li>- exposition de l'implant chez 14/55 patients du groupe « SO » et 18/4 patients du groupe « contrôle » ;</li> <li>- à l'issue de la seconde étape de la procédure chirurgicale, 67 % des implants du groupe « SO » et 34 % du groupe « contrôle » sont recouverts par un tissu osseux en formation (effectifs non rapportés).</li> </ul> <p><u>Critères histologiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nouvelle formation osseuse dans tous les cas des deux groupes ;</li> <li>- la densité osseuse est comprise entre 20 % et 60 % dans le groupe « SO », et entre 10 % et 50 % dans le groupe « contrôle » ;</li> <li>- pas de résorption des particules d'hydroxyapatite à quatre et à six mois après l'intervention, quel que soit le cas analysé.</li> </ul>	<p>Étude monocentrique, ouverte.</p> <p>Cette étude comporte de nombreuses limites : pas d'informations sur la période de recrutement, les critères de sélection, le calcul du nombre de sujets, la méthode de randomisation, les caractéristiques des patients, la durée moyenne de suivi, les éventuels perdus de vue et complications.</p> <p>Critères de jugement non différenciés.</p> <p>Aucune analyse statistique des résultats n'est rapportée dans l'étude.</p>

BBD : *Buccal Bone Distance* – distance à l'os mandibulaire buccal.  
 CPC : *Calcium Phosphate Cement* – ciment au phosphate de calcium.  
 DBBM : *Deproteinized Bovine Bone Mineral* – os bovin minéral déprotéiné.  
 ECR : étude contrôlée randomisée.



HAG : *hydroxyapatite-glass composite* – composite hydroxyapatite-verre.

HDD : *Horizontal Defect Depth* – profondeur horizontale du défaut.

MB : membrane.

NR : non renseigné.

ns : non significatif.

RTG : régénération tissulaire guidée.

SO : substitut osseux.

VDH : *Vertical Defect Height* – hauteur verticale du défaut.

## Chirurgie crânio-faciale – Revues systématiques et méta-analyses

Revue systématique	Situation clinique	Méthode	Études citées	Résultats sur les substituts osseux	Commentaires
Afifi <i>et al.</i> , 2010 (44) États-Unis	Reconstruction crânienne.	<p>Méta-analyse</p> <p>Objectif : déterminer l'efficacité des ciments de phosphate de calcium dans la reconstruction du crâne.</p> <p>Base de données : <i>Medline</i>.</p> <p>Période de recherche : janvier 1999 à mars 2009.</p> <p>Critère de jugement principal : taux de complication.</p>	<p>Séries de cas rétrospectives : 19 études (760 patients) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- David, 2005 (8 patients) ;</li> <li>- Honig, 2005 (21 patients) ;</li> <li>- Ducic, 2002 (20 patients) ;</li> <li>- Matic, 2002 (15 patients) ;</li> <li>- Magee, 2004 (48 patients) ;</li> <li>- Chen, 2004 (20 patients) ;</li> <li>- Gomez, 2005 (5 patients) ;</li> <li>- Gilardino, 2009 (46 patients) ;</li> <li>- Cohen, 2004 (34 patients) ;</li> <li>- Verret, 2005 (102 patients) ;</li> <li>- Greenberg, 2005 (85 patients) ;</li> <li>- Costantino, 2000 (21 patients) ;</li> <li>- Durham, 2003 (9 patients) ;</li> <li>- Burstein, 2006 (150 patients) ;</li> <li>- Moreira-Gonzalez, 2003 (58 patients) ;</li> <li>- Zins, 2007 (16 patients) ;</li> <li>- Gosain, 2009 (25 patients) ;</li> <li>- Eppley, 2003 (62 patients) ;</li> <li>- Pang, 2005 (15 patients).</li> </ul>	<p>Traitements évalués : substituts osseux synthétiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bone Source (Stryker) ;</li> <li>- Mimex (Biomet) ;</li> <li>- Norian (Synthes).</li> </ul> <p><b>Résultats de la méta-analyse :</b></p> <p>Les données montrent une hétérogénéité significative des études concernant le taux de complications (<math>p &lt; 0,001</math>, <math>I^2</math> non renseigné).</p> <p>Taux de complications global de 13 % [0-62 %] avec l'utilisation de ciment de phosphate de calcium dans la reconstruction de la voûte crânienne :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- complications majeures : 9 % [0-62 %] ;</li> <li>- complications mineures : 2 % [0-5 %] ;</li> <li>- infections : 5 % [0-22 %] ;</li> <li>- réopérations : 14 % [0-62 %].</li> </ul> <p>Pas d'impact de l'âge, du suivi, du matériau (volume ou référence commerciale) sur le taux de complications.</p> <p>Facteurs influençant significativement le taux de complications :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- radiothérapie associée (augmentation du risque avec <i>Odd Ratio</i> (OR) à 7,11 [1,77-28,48] (<math>p = 0,006</math>) ;</li> <li>- reconstruction en continuité avec les sinus paranasaux (augmentation du risque avec OR = 171,11 [2,70-10 830] (<math>p = 0,015</math>)).</li> </ul> <p>Le délai moyen de survenue des complications après l'intervention est de 17,5 mois [1-89 mois] sur les 6/19 études documentant ce paramètre.</p>	<p>Méta-analyse de faible qualité méthodologique (une base de données consultée, restriction à une langue de publication, type de patients non décrit) et fondée sur des études sélectionnées de très faible qualité méthodologique (séries de cas rétrospectives) qui sont très hétérogènes (critères de sélection, surface de comblement, suivi).</p> <p>Interprétation du taux de complications global de 13 % délicate compte tenu du suivi globalement faible des études (10 études sur 14 renseignées ont un suivi <math>\leq 3</math> ans).</p> <p>Aucune étude comparative n'est disponible.</p> <p>Les auteurs mentionnent que ce substitut osseux doit faire l'objet d'une utilisation sélective pour améliorer ses résultats cliniques dans la reconstruction crânienne.</p>

OR : *Odd Ratio*.

Chirurgie tumorale - Études contrôlées randomisées					
Étude contrôlée randomisée	Situation clinique	Méthode	Groupes comparés Dispositifs utilisés	Résultats sur les substituts osseux	Commentaires
Kim <i>et al.</i> , 2011 (45) Corée	Chirurgie tumorale (localisations diverses).	<p>Objectif : évaluer l'efficacité du sulfate de calcium injectable (CSI) par rapport au DBM (<i>Demineralized Bone Matrix</i> – matrice osseuse déminéralisée) dans le traitement des tumeurs musculo-squelettiques.</p> <p>Effectif : 56 patients sur 62 inclus.</p> <p>Durée de suivie : 17 mois [3-46].</p> <p>Critères de jugement non différenciés : taux de réussite global et délai de résorption / guérison.</p>	<p><u>Deux bras:</u></p> <p>- « groupe CSI » : 28 patients MIIG 1.1.5 (<i>Minimally Invasive Injectable Graft</i>), <i>Wright Medical</i> À partir de janvier 2007 : MIIG X3 (force compressive accrue)</p> <p>= SO synthétique ;</p> <p>- « groupe DBM » : 28 patients Orthoblast II, <i>Integra Orthobiologics</i> Pour défaut &gt; 5 ml, ajout allogreffe, autogreffe, moelle osseuse</p> <p>= Allogreffe.</p>	<p><u>Critères d'efficacité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- taux de succès : groupe CSI : 24/28 patients / groupe DBM : 24/28, p = ns ;</li> <li>- le taux de succès n'est pas influencé par les paramètres suivants : âge, sexe, localisation de la tumeur, implant métallique associé, volume du défaut osseux ;</li> <li>- délai de résorption / guérison : groupe CSI : 17,3 semaines [6-38] / groupe DBM : 14,9 semaines [5-40], p = ns ;</li> <li>- le substitut osseux est complètement résorbé à trois mois (sauf un cas de fracture pathologique) ; délai moyen de résorption : 8,9 semaines [2-17]. Le taux de résorption (<math>r^2 = 0,77</math>) et de guérison (<math>r^2 = 0,68</math>) du groupe CSI dépend du volume de défaut osseux ;</li> <li>- pas de linéarité pour le taux de guérison dans le groupe DBM (<math>r^2 = 0,22</math>).</li> </ul> <p><u>Complications :</u></p> <p>Groupe CSI :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- deux cas de fracture pathologique : 1/ chute trois mois après l'intervention sur humérus : fracture au niveau du site traité, malgré la résorption totale du substitut osseux (volume comblement = 25 ml), 2/ douleur soutenue au niveau de la hanche gauche (intervention sur fémur proximal gauche) : fracture avec une résorption incomplète 10 mois après intervention (volume comblement = 23 ml) ;</li> <li>- deux cas de lésions non guéries au niveau du calcanéus (os du tarse), avec douleurs soutenues malgré résorption complète du substitut osseux à deux et à six semaines selon le cas.</li> </ul> <p>Groupe DBM :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- trois cas de lésions non guéries (sur kystes osseux simples : deux humérus, un fémur) ;</li> <li>- un cas d'infection traité avec succès par antibiotique.</li> </ul>	<p>Étude monocentrique, ouverte.</p> <p>Faible effectif (manque de puissance statistique) ; six patients exclus, soit 10 % de l'effectif initial (deux tumeurs malignes, quatre perdus de vue) ; critères de jugement non différenciés ; pas d'information sur le calcul du nombre de sujets.</p> <p>Bien que le groupe DBM soit optimisé par l'ajout d'os autologue, allogreffe et moelle osseuse, un groupe contrôle traité avec de l'os autologue seul manque à cette étude.</p> <p>Manque d'information sur la valeur « seuil » permettant de définir un volume de comblement important, facteur semblant limiter le succès du traitement.</p> <p>Quand le défaut osseux est de volume considérable, ou la lésion peu irriguée, les auteurs recommandent d'utiliser le CSI avec précaution.</p>

CSI : *Calcium Sulfate Injection* – sulfate de calcium injectable.

DBM : *Demineralized Bone Matrix* – matrice osseuse déminéralisée.

ns : non significatif.

## Annexe 7 – Données issues des dossiers fabricants

### 1. Étude contrôlée randomisée

Étude contrôlée randomisée						
Étude contrôlée randomisée	Situation clinique	Méthode	Groupes comparés Dispositifs utilisés	Résultats sur les substituts osseux	Conclusions des auteurs	Commentaires
Cho <i>et al.</i> , 2005 (46) Taiwan	Spondylose cervicale.	Objectif : évaluer l'efficacité d'une cage contenant une céramique de calcium phosphate biphasique (Triosite) dans le traitement de la spondylose cervicale.  Effectif : 100 patients.  Durée de suivi : Suivi moyen : 1,7 an [1-2,5].  Critère de jugement principal : taux de fusion.	Deux bras :  - Groupe « SO » : 50 patients Triosite : céramique de calcium phosphate de calcium biphasique, Zimmer (Allemagne)  = SO synthétique ;  - Groupe « autologue » : 50 patients.	<u>Critère d'efficacité :</u> - durant les cinq premiers mois après l'intervention, le taux de fusion est significativement plus faible pour le groupe « SO » que pour le groupe « autologue », $p < 0,05$ ; - à six mois, les deux groupes atteignent un taux de fusion de 100 % ; - pas de différence entre les deux groupes concernant le score JOA <sup>14</sup> ; - durée d'hospitalisation plus courte dans le groupe « SO » ( $4,43 \pm 2,36$ jours) par rapport au groupe « autologue » ( $7,00 \pm 3,77$ jours), $p < 0,001$ ; - dans le groupe « autologue », le prélèvement d'os autologue entraîne une durée supplémentaire d'intervention chirurgicale de $15 \pm 5$ minutes et une perte de sang supplémentaire de $10 \pm 6$ ml.  <u>Complications :</u> - dans le groupe « autologue » : trois cas de complications du site de prélèvement (une infection, un engourdissement de la cuisse, un hématome sous-cutané).	Les auteurs concluent que la cage contenant du Triosite aboutit à une fusion complète six mois après l'intervention, malgré un délai de fusion plus long qu'avec une cage avec os autologue.  Ils soulignent que l'utilisation du substitut osseux permet de s'affranchir des comorbidités liées au prélèvement d'os autologue, de réduire la durée d'hospitalisation et la perte de sang, et d'écourter la durée d'intervention.	Étude monocentrique, ouverte.  Plusieurs données non renseignées : critères d'inclusion/exclusion, calcul du nombre de sujets, méthode de randomisation, éventuels perdus de vue, méthode d'analyse statistique des résultats.

JOA : *Japanese Orthopaedic Association*.

SO : substitut osseux.

<sup>14</sup> Score JOA (*Japanese Orthopaedic Association*) : index fondé sur des signes subjectifs (lombalgie, radiculalgie et/ou picotements, marche), signes cliniques (signe de Lasègue, troubles sensitifs, troubles moteurs) et la fonction urinaire.

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prothèses discales et arthrodeses dans la pathologie dégénérative du rachis lombaire. Paris: ANAES; 2000.

## 2. Rapport d'étude clinique

Rapport d'étude clinique contrôlée randomisée						
Étude clinique	Situation clinique	Méthode	Groupes comparés Dispositifs utilisés	Résultats sur les substituts osseux	Conclusions des auteurs	Commentaires
DePuy, 2010 États-Unis  Identifiant Clinicaltrials : NCT00316121	Arthrodèse rachidienne.	<p>Objectif principal : évaluer l'efficacité et la sécurité de Healos dans le cadre d'une fusion de type TLIF, avec cage.</p> <p>Effectif : 138 patients.</p> <p>Durée de suivi : 24 mois après intervention.</p> <p>Critère de jugement principal : succès global qui implique l'ensemble des critères suivants : succès de l'arthrodèse, succès clinique, pas de complications transitoires ou sévères, pas de révision, ni retrait, réopération ou fixations supplémentaires.</p>	<p><u>Deux bras :</u></p> <p>- groupe os autologue : « autologue » : 46 patients (37 ont fini l'étude) ;</p> <p>- groupe Healos + moelle osseuse : « Healos » : 92 patients (70 ont fini l'étude)</p> <p>= SO d'origine animale.</p> <p>31 sorties d'étude (consentement, perdus de vue, décès, autre).</p>	<p><u>Succès global :</u></p> <p>Sur la base des données radiographiques brutes, aucun patient des deux groupes ne répond au critère de succès global à 12 mois, ni à 24 mois (population ITT et PP).</p> <p>Sur la base des données de scanner à 24 mois, 23 % des patients du groupe « autologue » IC95 % [11,1-39,3], et 19 % des patients du groupe « Healos » IC95 % [10,3-29,7] répondent au critère de succès global (population ITT ; résultat similaire en PP).</p> <p>En particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- succès de la fusion : sur la base des données radiographiques brutes, aucun patient des deux groupes ne répond au critère de succès de la fusion, à 12 mois ni à 24 mois (population ITT et PP). Sur la base des données de scanner à 24 mois, 17 (47 %) des patients du groupe « autologue », et 17 (27 %) des patients du groupe « Healos » répondent au critère de succès de la fusion (population ITT ; résultat similaire en PP) ;</li> <li>- succès clinique : une proportion plus importante de patients du groupe « Healos » (46/92) répond au critère de succès clinique par rapport au groupe « autologue » (16/46 patients, à 24 mois [population ITT]).</li> </ul> <p>(succès clinique = amélioration du score ODI de 15 points par rapport au stade préopératoire, sans anomalie clinique ou intervention chirurgicale secondaire)</p> <p><u>Événements indésirables :</u></p> <p>78 patients (85 %) du groupe « Healos » et 43 patients (93 %) du groupe « autologue » ont eu au moins un événement indésirable dû au traitement pendant l'étude, dont les principaux sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- douleur au dos (n = 30) ;</li> <li>- douleur aux extrémités (n = 19) ;</li> <li>- arthralgie, paresthésie (n = 11) ;</li> <li>- nausée (n = 10).</li> </ul> <p>L'incidence de ces événements est plus importante dans le groupe « autologue » que dans le groupe « Healos », à</p>	<p>Les données radiographiques brutes ne sont pas un outil adéquat pour évaluer l'efficacité du traitement (pas de pont osseux à 24 mois quel que soit le groupe), contrairement aux données de scanner qui montrent un pont osseux chez des patients des deux groupes à 24 mois.</p> <p>Les données de sécurité sont similaires entre les deux groupes.</p>	<p>Étude multicentrique, analyse des radiographies en aveugle.</p> <p>Aucune analyse statistique rapportée dans le rapport d'étude. Calcul du nombre de sujets non renseigné. Analyse des données en aveugle.</p>

				<p>l'exception de la paresthésie (9 % <i>versus</i> 12 % respectivement).</p> <p>Dans chaque groupe, un cas d'événement indésirable a été considéré comme possiblement lié au matériel de comblement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe « Healos » : protrusion du disque intervertébral ;</li> <li>- groupe « autologue » : hypoesthésie et douleur aux extrémités.</li> </ul> <p>Dans le groupe « autologue », trois patients (6,5 %) ont eu un événement indésirable lié au site de prélèvement.</p> <p><u>Événements indésirables graves :</u></p> <p>23 patients (25 %) du groupe « Healos » et 13 patients (28 %) du groupe « autologue » ont eu au moins un événement indésirable grave pendant l'étude, dont les principaux sont d'ordre musculo-squelettique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe « Healos » : n = 9 patients (10 %) ;</li> <li>- groupe « autologue » : n = 7 patients (15 %).</li> </ul> <p>Un cas de décès durant l'étude (groupe « Healos »), considéré comme non en lien avec le matériau utilisé.</p> <p>Dans le groupe « Healos », deux cas d'événement indésirable grave ont été considérés comme liés au matériel de comblement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un cas de pseudarthrose (certainement lié) ;</li> <li>- un cas de désordre du disque intervertébral (possiblement lié).</li> </ul>	
--	--	--	--	---	--

ITT : *Intention-to-treat* – intention de traiter.

ODI : *Oswestry Disability Index*.

PP : *per protocole*.

TLIF: *Transforaminal Lumbar Interbody Fusion* – fusion lombaire intersomatique transforaminale.

## Annexe 8 – Données issues du consensus formalisé d'experts

Le résultat des cotations après interrogation des experts du groupe de cotation est présenté dans le tableau ci-dessous :

Zone 1+2+3	Zone 4+5+6	Zone 7+8+9	Médiane	Accord final		Propositions
<b>1. Pratique du chirurgien</b>						
						<b>1.1 Définition du substitut osseux relevant d'une inscription générique sur la LPPR</b>
0	0	10	9	Consensus fort pour	Q 1	Le substitut osseux est un matériau résorbable.
0	0	10	9	Consensus fort pour	Q 2	Le substitut osseux est un matériau au minimum ostéoconducteur.
0	3	7	8	Consensus relatif pour	Q 3	Le substitut osseux reprend partiellement la composition de l'os physiologique.
0	0	10	9	Consensus fort pour	Q 4	Le substitut osseux a une fonction mécanique et/ou volumétrique
						<b>1.2 Choix du type de substitut osseux</b>
0	0	10	8	Consensus fort pour	Q 5	Le choix d'un substitut osseux peut dépendre de sa nature (synthétique ou issue de dérivés d'origine animale).
0	0	10	9	Consensus fort pour	Q 6	Le choix d'un substitut osseux dépend de sa vitesse de résorption.
0	0	10	9	Consensus fort pour	Q 7	Le choix d'un substitut osseux dépend des propriétés recherchées (continuité mécanique ou comblement).
0	4	6	8	Consensus relatif pour	Q 8	Le choix d'un substitut osseux dépend de la localisation anatomique.
0	1	9	9	Consensus relatif pour	Q 9	Le choix d'un substitut osseux dépend du volume à combler.
						<b>D'après la LPPR actuelle, le remboursement d'un substitut osseux d'origine animale ne peut s'ajouter à celle d'un substitut d'origine synthétique pour un même acte.</b>
0	0	9	9	Consensus fort pour	Q 10	Cette mention doit être retirée.

						1.3 Place du substitut osseux dans la stratégie thérapeutique
0	1	8	9	Consensus relatif pour	Q 11	Dans votre spécialité, les substituts osseux peuvent s'utiliser seuls.
0	0	9	9	Consensus fort pour	Q 12	Dans votre spécialité, les substituts osseux peuvent s'utiliser en association avec de l'os autologue.
2	0	7	9	Absence de consensus	Q 13	Dans votre spécialité, les substituts osseux peuvent s'utiliser en association avec une allogreffe.
1	1	7	9	Absence de consensus	Q 14	Dans votre spécialité, les substituts osseux peuvent s'utiliser en association avec une membrane collagène.
0	0	9	9	Consensus fort pour	Q 15	Dans votre spécialité, les substituts osseux peuvent s'utiliser en association avec du matériel d'ostéosynthèse ou autre moyen de stabilisation osseuse (cages intersomatiques).
2	1	6	7	Absence de consensus	Q 16	Dans votre spécialité, les substituts osseux peuvent s'utiliser en association avec de la moelle osseuse extemporanée non traitée.
0	0	9	9	Consensus fort pour	Q 17	Dans votre spécialité, les substituts osseux peuvent s'utiliser en association avec du coagulat sanguin.
3	1	5	7	Absence de consensus	Q 18	Dans votre spécialité, les substituts osseux peuvent s'utiliser en association avec de la colle biologique.
						<b>L'utilisation d'un substitut osseux doit être privilégiée par rapport à celle d'une greffe autologue en raison :</b>
0	0	10	9	Consensus fort pour	Q 19	de l'absence de morbidité liée au prélèvement
0	0	10	9	Consensus fort pour	Q 20	du volume à combler (manque de disponibilité d'os autologue)
0	0	10	8,5	Consensus fort pour	Q 21	de la faible qualité de l'os autologue dans certaines situations cliniques (ostéoporose, etc.).
						<b>Dans les situations où le recours à un substitut osseux est privilégié par rapport à une greffe autologue :</b>
						<b>Avantages du substitut osseux synthétique par rapport au substitut osseux d'origine animale</b>
0	0	10	9	Consensus fort pour	Q 22	innocuité (matériau d'origine non biologique) pour le patient
6	2	2	3	Absence de consensus	Q 23	meilleure ostéoconduction
5	4	1	3,5	Absence de consensus	Q 24	meilleure résistance mécanique
0	2	8	9	Consensus relatif pour	Q 25	possibilité de choisir meilleure vitesse de résorption



						<b>Avantages du substitut osseux d'origine animale par rapport au substitut osseux synthétique, compte tenu d'une sécurité biologique annoncée par le fabricant</b>
1	2	7	8	Absence de consensus	Q 26	il peut contenir des éléments ostéo-inducteurs
3	3	4	6	Absence de consensus	Q 27	meilleure ostéoconduction
5	3	2	4	Absence de consensus	Q 28	meilleure résistance mécanique
5	4	1	4	Absence de consensus	Q 29	vitesse de résorption plus adaptée
						<b>1.4 Indications / contre-indications / bon usage</b>
1	1	8	9	Absence de consensus	Q 30	Quelle que soit la discipline chirurgicale, l'utilisation d'un substitut osseux doit être proscrite dans un milieu septique.
1	1	8	8	Absence de consensus	Q 31	Quelle que soit la discipline chirurgicale, l'utilisation d'un substitut osseux doit être proscrite dans l'os irradié (selon des critères radiologiques indiquant une ostéonécrose).
0	1	9	8	Consensus relatif pour	Q 32	Quelle que soit la discipline chirurgicale, mise en garde sur l'utilisation d'un substitut osseux chez les patients traités par bisphosphonates.
0	0	10	9	Consensus fort pour	Q 33	Quelle que soit la discipline chirurgicale, mise en garde sur l'utilisation d'un substitut osseux dans des situations cliniques particulières (tumeur, chimiothérapie en cours, immunodéficience, diabète non équilibré, allergies, etc.)
<b>2. Construction de la nomenclature pour le remboursement</b>						
						<p><b>Synthétique</b> : La LPPR actuelle distingue les substituts osseux d'origine synthétique en fonction de leur composition, de leur caractère biphasique ou multiphasique, et de leur forme et volume. Certains sont inscrits par catégorie de dispositifs (sous descriptions génériques), d'autres sous nom de marque.</p> <p><b>Animal</b> : La LPPR actuelle distingue les substituts osseux d'origine animale en fonction de leur forme et de leur volume. Ils sont TOUS inscrits sous nom de marque.</p>
						<b>2.1 Classification des matériaux</b>
						<b>Synthétique</b> :
0	1	8	9	Consensus relatif pour	Q 34	La classification de la LPPR doit organiser les matériaux selon leur composition (caractère monophasique, biphasiques/multiphasiques).
0	1	8	9	Consensus relatif pour	Q 35	La classification de la LPPR doit organiser les matériaux en fonction de leur taux d'ostéogénèse.
0	0	9	9	Consensus fort pour	Q 36	La classification de la LPPR doit organiser les matériaux en fonction de leur vitesse d'ostéogénèse.
						<b>Animal</b> :
0	2	7	9	Consensus relatif pour	Q 37	La classification de la LPPR doit organiser les matériaux selon leur forme.

0	1	8	9	Consensus relatif pour	Q 38	La classification de la LPPR doit organiser les matériaux en fonction de leur taux d'ostéogénèse.
0	0	9	9	Consensus fort pour	Q 39	La classification de la LPPR doit organiser les matériaux en fonction de leur vitesse d'ostéogénèse.
						<b>2.2 Volumes</b>
						<b>Synthétique :</b>
2	1	6	7	Absence de consensus	Q 40	Les fourchettes de volumes < 5 cc / 5 cc < volume < 15 cc / > 15 cc actuellement mentionnées sur la LPPR pour les substituts synthétiques sont à revoir.
						<b>Animal :</b>
0	1	8	9	Consensus relatif pour	Q 41	Les fourchettes de volumes < 15 cc / > 15 cc actuellement mentionnées sur la LPPR pour les substituts d'origine animale (forme poudre, lamelles, copeaux) sont à revoir.
0	2	7	9	Consensus relatif pour	Q 42	Les fourchettes de volumes < 5 cc / 5 cc < volume < 45 cc / > 45 cc actuellement mentionnées sur la LPPR pour les substituts d'origine animale (forme géométrique) sont à revoir.
						<b>Synthétique / Animal</b>
0	0	9	9	Consensus fort pour	Q 43	Les fourchettes de volumes concernant les substituts d'origine animale et ceux d'origine synthétique doivent être homogénéisées.
						<b>Synthétique</b>
0	1	8	9	Consensus relatif pour	Q 44	La LPPR doit individualiser un volume < 5 cc pour les substituts osseux de type granulé.
0	1	8	9	Consensus relatif pour	Q 45	La LPPR doit individualiser un volume < 5 cc pour les substituts osseux de type pâte.
0	2	7	9	Consensus relatif pour	Q 46	La LPPR doit individualiser un volume < 5 cc pour les substituts osseux de type injectable.
						<b>Animal :</b>
0	1	8	9	Consensus relatif pour	Q 47	La LPPR doit individualiser un volume < 5 cc pour les substituts osseux de type granulé.
						<b>Synthétique :</b>
0	0	9	9	Consensus fort pour	Q 48	Pour les substituts injectables, l'industriel doit mentionner le volume final de comblement (exprimé en cm <sup>3</sup> ) en remplacement du volume de poudre ou de la masse de poudre.
						<b>2.3 Formes</b>
						<b>Synthétique :</b>
1	3	5	8	Absence de consensus	Q 49	La LPPR doit individualiser une ligne générique pour les substituts osseux de forme injectable.
1	2	6	9	Absence de consensus	Q 50	La LPPR doit individualiser une ligne générique pour les substituts osseux de forme pâte.
0	0	9	9	Consensus fort pour	Q 51	Dans la classification des substituts osseux, le terme de « ciment » osseux utilisé actuellement doit être remplacé par les termes substituts osseux « injectables » et « pâtes ».

0	2	7	9	Consensus relatif pour	Q 52	Les formes « coins d'ostéotomie » figurant actuellement dans le paragraphe relatif aux formes anatomiques doivent basculer dans le paragraphe relatif aux formes géométriques.
<b>Animal :</b>						
0	3	6	8	Consensus relatif pour	Q 53	La LPPR doit individualiser une ligne générique pour les substituts osseux de formes géométriques.
0	3	6	8	Consensus relatif pour	Q 54	La LPPR doit individualiser une ligne générique pour les substituts osseux de formes anatomiques.
1	5	3	5	Absence de consensus	Q 55	La LPPR doit individualiser une ligne générique pour les substituts osseux de formes anatomiques complexes, de type menton, pommettes, sinus.
0	2	7	9	Consensus relatif pour	Q 56	Les formes « coins d'ostéotomie » figurant actuellement dans le paragraphe relatif aux formes anatomiques doivent basculer dans le paragraphe relatif aux formes géométriques
<b>3. Exigences minimales de la CNEDiMTS</b>						
<b>Synthétique :</b>						
2	0	8	9	Absence de consensus	Q 57	Pour l'inscription d'un nouveau substitut osseux qui ne répondrait pas aux spécifications techniques minimales des produits déjà inscrits sur la LPPR, le niveau de preuve des données cliniques fournies doit être au minimum une étude clinique contrôlée randomisée comparant le nouveau produit par rapport à un substitut osseux inscrit sous ligne générique ou à l'os autologue, selon l'indication.
0	1	9	8,5	Consensus relatif pour	Q 58	Pour l'inscription d'un nouveau substitut osseux qui ne répondrait pas aux spécifications techniques minimales des produits déjà inscrits sur la LPPR, le niveau de preuve des données cliniques fournies doit être au minimum une étude observationnelle prospective, multicentrique.
1	1	8	9	Absence de consensus	Q 59	Pour l'inscription d'un nouveau substitut osseux qui ne répondrait pas aux spécifications techniques minimales des produits déjà inscrits sur la LPPR, le niveau de preuve des données cliniques fournies doit être au minimum une étude clinique de phase IIa.
0	1	9	9	Consensus relatif pour	Q 60	Pour l'inscription d'un nouveau substitut osseux qui ne répondrait pas aux spécifications techniques minimales des produits déjà inscrits sur la LPPR, la durée de suivi minimale doit être de 6 à 24 mois, selon la situation clinique traitée.
<b>Animal :</b>						
1	0	9	9	Absence de consensus	Q 61	Pour l'inscription d'un nouveau substitut osseux qui ne répondrait pas aux spécifications techniques minimales des produits déjà inscrits sur la LPPR, le niveau de preuve des données cliniques fournies doit être au minimum une étude clinique contrôlée randomisée comparant le nouveau produit par rapport à un substitut osseux inscrit sous ligne générique ou à l'os autologue, selon l'indication.
1	1	8	9	Absence de consensus	Q 62	Pour l'inscription d'un nouveau substitut osseux qui ne répondrait pas aux spécifications techniques minimales des produits déjà inscrits sur la LPPR, le niveau de preuve des données cliniques fournies doit être au minimum une étude observationnelle prospective, multicentrique.
0	1	9	9	Consensus relatif pour	Q 63	Pour l'inscription d'un nouveau substitut osseux qui ne répondrait pas aux spécifications techniques minimales des produits déjà inscrits sur la LPPR, le niveau de preuve des données cliniques fournies doit être au minimum une étude clinique de phase IIa.

0	1	9	9	Consensus relatif pour	Q 64	Pour l'inscription d'un nouveau substitut osseux qui ne répondrait pas aux spécifications techniques minimales des produits déjà inscrits sur la LPPR, la durée de suivi minimale doit être de 6 à 24 mois, selon la situation clinique traitée.
<b>4. Perspectives</b>						
5	3	1	1	Absence de consensus	Q 65	La LPPR limite actuellement la prise en charge aux dispositifs médicaux utilisés par un médecin. Ce point n'est pas spécifique des substituts osseux. La prescription doit être élargie aux chirurgiens dentistes compétents en implantologie.

## Annexe 9 – Questions / réponses des auditions d'experts

### Questions posées

#### Référentiels normatifs

Avez-vous connaissance de normes applicables aux substituts osseux d'origine synthétique ou animale, qui pourraient constituer un outil pour définir leurs spécifications techniques minimales ?

#### Méthodes et paramètres d'analyse des biomatériaux

Quelles sont les méthodes (invasives et non invasives) permettant d'évaluer la biodégradation d'un substitut osseux ?

De quels paramètres dépendent :

- la vitesse de résorption d'un substitut osseux ;
- la vitesse d'ostéogenèse dans un défaut osseux comblé par un biomatériau ?

Pour qu'un substitut osseux se transforme en os « nouveau », quelles sont les conditions :

- mécaniques, physico-chimiques, morphologiques, etc. ;
- locales du site greffé ?

Quelles sont les conditions pour qu'il se transforme ensuite en os fonctionnel et au bout de quel délai ?

Peut-on estimer le taux de conversion du biomatériau en os sur une période donnée ? Peut-on envisager une méthode reproductible (ex. : le pourcentage de transformation de 1 cm<sup>3</sup> à un mois, trois mois et à un an) qui serait une référence et une base de comparaison entre les différents produits (bien que ne pouvant pas reproduire toutes les conditions d'utilisation du biomatériau chez l'homme – localisation de la perte osseuse, son volume, etc.) ?

Questions sur :

- l'innocuité totale du substitut osseux ;
- les conditions d'utilisation : membrane de protection et de quel type, rôle de l'apport vasculaire, type d'os restant (très vascularisé/mal vascularisé), type de fixation du substitut osseux à utiliser ;
- sa forme galénique (poudre, blocs, pâte) en fonction de la lésion à réparer (avec une, deux, trois ou quatre parois osseuses restantes) ;
- quels adjuvants peut-on utiliser afin d'améliorer les résultats (plaquettes riches en fibrine, colles biologiques, facteurs de croissance, etc.) et que peut-on espérer de ses adjuvants ;
- une fois la cicatrisation initiale avancée, au bout de combien de temps peut-on mettre en charge cet os (soit pour permettre au patient de marcher ou pour permettre de poser un implant dentaire par exemple) ; au bout de combien de temps peut-on considérer que cet os se comporte de façon identique à l'os non greffé sain ?

#### Exigences auprès du fabricant

Parmi les informations fournies dans les notices CE d'utilisation, comment interpréter :

- la résistance d'un biomatériau à la compression (ex. : 20 MPa, 60 MPa) ;
- la porosité d'un biomatériau (diamètre des micro- et macropores, pourcentage de micro- et macroporosité, etc.) ?

Peut-on définir des seuils/intervalles, exploitables par les cliniciens ?

Quelles sont les informations que doit fournir le fabricant, en termes :

- d'indications (comblement, revendications mécaniques, etc.) et contre-indications ;
- de volume de comblement de la dose de substitut fournie ;
- de délai moyen de transformation osseuse ;
- de taux de résorption moyen ;
- de technique d'utilisation préconisée (préparation du site receveur, utilisation d'une membrane de protection ou non, quel type de membrane le cas échéant [spécifications précises et non pas une marque particulière], etc.) ?

Quelles sont les données précliniques et/ou cliniques minimales que le fabricant doit fournir pour un produit inscrit sous nom de marque ?

## Réponses du D<sup>r</sup> LAYROLLE

### **Référentiels normatifs**

Des normes ont été évoquées sur les dispositifs médicaux, non spécifiques des substituts osseux :

- la norme ISO 10993 sur l'évaluation biologique des dispositifs médicaux (partie 1 à 15), qui mentionne notamment les tests de biocompatibilité, de biofonctionnalité chez l'animal, de bio-équivalence ;
- les normes de l'*American Society for Testing and Materials* (ASTM) concernant les matériaux, les produits, les systèmes et les services, notamment.

L'expert n'a pas connaissance de norme spécifique des substituts osseux.

### **Méthodes et paramètres d'analyse des biomatériaux**

La biodégradation des substituts osseux est un paramètre multifactoriel qui dépend notamment de la composition chimique du biomatériau, de sa structure (dense ou poreuse), du modèle testé (*in vitro*, *in vivo*) et de la localisation du site greffé dans les modèles animaux.

Il n'existe pas de méthode standard pour l'évaluer. Actuellement, pour la majorité des substituts osseux, les industriels définissent la résorption à plus de 30 jours ou moins de 30 jours, sur la base des données de la littérature.

La biodégradation peut être évaluée à travers la dissolution d'un biomatériau *in vitro*, dans une solution saline osmotique, en mesurant le relargage d'ions calcium. Chez l'animal, il est possible d'évaluer la vitesse de résorption au cours du temps au moyen de coupes histologiques ; il faut pour ce faire considérer un modèle animal unique avec un même site de greffe et mesurer la résorption d'une quantité fixe sur un délai donné.

L'expert souligne la difficulté d'élaborer une nomenclature des substituts osseux selon les critères de taux de résorption et/ou d'ostéogenèse en raison de l'impossibilité d'évaluer ces deux paramètres par des méthodes universelles.

Les autres questions au sujet de la vitesse de résorption et/ou d'ostéogenèse n'ont donc pas été traitées.

### **Exigences auprès du fabricant**

Parmi les informations fournies dans la notice CE d'utilisation, la résistance du biomatériau à la compression et sa porosité sont deux critères informatifs. L'expert rappelle les différentes porosités : totale, microporosité (< 10 µm), mésoporosité (entre 10 et 100 µm) et macroporosité (> 100 µm). Il précise qu'il existe néanmoins plusieurs méthodes de mesure de la porosité rendant délicate la définition de seuils ou d'intervalles exploitables par les cliniciens.

Pour les substituts osseux d'origine animale, les industriels devraient renseigner *a minima*, selon l'expert, l'origine, les méthodes de traitement et indiquer s'il reste des protéines animales résiduelles.

En termes de données cliniques que le fabricant doit fournir pour une inscription sous nom de marque, l'expert suggère une étude pilote, sur un nombre limité de patients (10 à 30 sujets).

## Discussion

La nomenclature actuelle sur les substituts osseux étant organisée en fonction de la composition, du volume et de la forme du biomatériau, une discussion a été ouverte sur la nécessité de la réorganiser. Les experts du groupe de travail souhaitent une nomenclature plus utile aux cliniciens avec une classification par taux de résorption et/ou d'ostéogénèse.

L'expert ayant souligné la difficulté d'utiliser ces critères, il propose quelques grandes lignes de nomenclature, avec trois ou quatre niveaux de classification de descriptions génériques :

SYNTHÉTIQUE	ANIMAL
<p><b>1/ Composition :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- monophasée &gt; 95 % ;</li> <li>- multiphasée (phase prépondérante &lt; 95 %).</li> </ul> <p><b>2/ Volume :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; 5 cc ;</li> <li>- 5 cc &lt; x &lt; 15 cc ;</li> <li>- &gt; 15 cc.</li> </ul> <p><b>3/ Forme :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- particulaire (poudre, granulé, lamelles, copeaux) ;</li> <li>- injectable ;</li> <li>- modelable ;</li> <li>- géométrique (coins d'ostéotomie, sphère, bâtonnets) ;</li> <li>- anatomique (sur mesure).</li> </ul>	<p><b>1/ Origine :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bovine ;</li> <li>- porcine ;</li> <li>- corallienne.</li> </ul> <p><b>2/ Composition :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- monophasée &gt; 95 % ;</li> <li>- multiphasée (phase prépondérante &lt;95 %).</li> </ul> <p><b>3/ Volume</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; 5 cc ;</li> <li>- 5 cc &lt; x &lt; 15 cc ;</li> <li>- &gt; 15 cc.</li> </ul> <p><b>4/ Forme :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- particulaire (poudre, granulé, lamelles, copeaux) ;</li> <li>- géométrique (sphère, bâtonnets) ;</li> <li>- anatomique (sur mesure).</li> </ul>

De manière à verrouiller les descriptions génériques proposées, une liste de biomatériaux entrant dans la composition des substituts osseux relevant de l'inscription générique a été proposée :

- hydroxyapatite (HAP) ;
- tricalcium phosphate  $\beta$  (TCP $\beta$ ) ;
- phosphate dicalcique dihydraté (DCPD) ;
- phosphate de calcium tétracalcique (TTCP) ;
- sulfate de calcium (CaSO<sub>4</sub>) ;
- carbonate de calcium (CaCO<sub>3</sub>) ;
- bioverres.

Pour ce dernier type, l'expert ajoute qu'il n'a pas de réserve particulière dans la mesure où les bioverres sont largement documentés dans la littérature, tant chez l'animal que par des études cliniques.

Cette proposition de nomenclature exclut les substituts osseux contenant une substance active (médicament, facteur de croissance, etc.).

L'expert s'est positionné sur la définition proposée par le groupe de travail concernant le substitut osseux relevant d'une inscription générique sur la LPPR. Il précise que le substitut osseux doit être biocompatible et être partiellement résorbable, si l'on considère les bioverres notamment.

## Réponses du P<sup>r</sup> MAINARD

En préambule, l'expert a indiqué que, depuis les nouvelles normes concernant les dispositifs médicaux d'origine animale, aucune publication parue dans la littérature n'a fait état de transmission virale à un patient traité avec un substitut osseux. Selon lui, le risque reste théorique et les produits actuellement remboursés ne présentent pas de risque sanitaire potentiel.

### **Référentiels normatifs**

L'expert n'a pas connaissance de norme spécifique des substituts osseux.

### **Méthodes et paramètres d'analyse des biomatériaux**

La mesure de la résorption d'un substitut osseux est délicate car elle dépend de nombreux paramètres comme :

- la composition du biomatériau ;
- sa macroporosité ;
- son volume ;
- sa forme (en particulier la surface d'exposition) ;
- l'environnement (localisation anatomique, degré de vascularisation du milieu).

Selon l'expert, la classification des substituts osseux selon la vitesse de résorption et/ou d'ostéogenèse pourrait apporter une information utile aux cliniciens, mais sa réalisation est délicate compte tenu de l'absence de méthode standard pour évaluer ces deux critères. Par ailleurs, il précise que certains substituts osseux implantés chez des patients ne se résorbent pas ; pour autant, cette absence de résorption ne constitue pas un facteur de morbidité supplémentaire.

Les industriels devraient indiquer les conditions précises dans lesquelles ils ont réalisé les tests concernant la biodégradation de leur biomatériau.

Un modèle standardisé chez l'animal permettrait de donner des délais de résorption qui puissent être comparés d'un produit à l'autre et en fonction des caractéristiques : composition, porosité, volume, forme, etc.

Les autres questions au sujet de la vitesse de résorption et/ou d'ostéogenèse n'ont donc pas été traitées.

### **Exigences auprès du fabricant**

Parmi les informations fournies dans la notice CE d'utilisation, la résistance du biomatériau à la compression est une donnée informative.

Toutefois, elle est difficile à aborder dans la mesure où ce critère varie notamment en fonction du milieu : l'expert rappelle à titre d'exemple que la résistance d'un même ciment osseux à la compression en milieu naturel (humide) diffère de celle observée *in vitro*.

En termes de données cliniques que le fabricant doit fournir pour une inscription sous nom de marque, l'expert suggère au minimum une étude préclinique et une étude clinique pilote. La durée de suivi pourrait être de 6 à 24 mois selon la situation clinique concernée.

L'ostéotomie tibiale d'addition, qui est une opération courante, s'avère être un modèle assez reproductible selon l'expert. Elle permet l'utilisation d'un substitut osseux dans de l'os spongieux, bien vascularisé, définissant des conditions favorables pour la repousse osseuse. Une perte de substance osseuse d'un autre massif épiphysaire pourrait également constituer un autre modèle d'évaluation du biomatériau.



Lorsque l'industriel revendique une amélioration du service attendu (ostéo-induction par exemple), l'expert suggère, en plus d'une étude clinique pilote, une étude chez l'animal bien conduite comparant le nouveau produit à un substitut osseux de référence.

### **Caractéristiques des biomatériaux inscrits sur la LPPR**

Certains substituts osseux et sociétés ne sont plus sur le marché (cf. monographie SOFROT, 2011), dont :

- LUBBOC ;
- PYROS ;
- CERAPLAST ;
- CONDUIT R ;
- la société BIOLAND.

### **Discussion**

Concernant les substituts osseux d'origine animale, l'expert est favorable à une inscription sous ligne générique pour les raisons évoquées en préambule.

La nomenclature proposée par le D<sup>r</sup> LAYROLLE est jugée cohérente par le P<sup>r</sup> MAINARD. Concernant la ligne générique sur les types de substituts osseux relevant de ces lignes, il précise toutefois que le phosphate dicalcique dihydraté (*Di-Calcium Phosphate Dihydrate* – DCPD) ne concerne que les formes injectables et modelables et rappelle que les ciments osseux peuvent être répartis en trois familles : ciments apatitique, brushitique et sulfocalcique.

L'expert propose que les substituts osseux ayant un composant autre que phosphocalcique soient inscrits sous nom de marque (ex. : phosphate de calcium biphasé macroporeux (*Macroporous Biphasic Calcium Phosphate* – MBCP), comportant le polymère HPMC – hydroxypropylméthylcellulose – bien que sans risque). L'objectif est d'examiner toute demande de substitut osseux ayant un composant nouveau n'ayant pas fait la preuve de son innocuité chez l'homme, comme les biomatériaux associés à une substance active.

S'agissant des bioverres, l'expert rappelle qu'ils sont couramment utilisés à l'étranger et très documentés dans la littérature, avec un long recul. En France depuis 2011, le seul bioverre disponible est le GLASSBONE (= BIOGLASS). Les bioverres sont utilisés en clinique au Japon et ne semblent pas poser de problème particulier. Ils peuvent, selon l'expert, intégrer les lignes génériques proposées.

L'expert ajoute qu'il faut que la nomenclature proposée par le groupe de travail inclue les substituts osseux « composites », constitués d'une céramique (hydroxyapatite – HAp ou phosphate tricalcique de type  $\beta$  [*Tricalcium phosphate*] – TCP $\beta$ ) et d'un collagène (d'origine bovine par exemple), comme HEALOS, COLLAPAT II, etc.

L'expert s'est positionné sur la définition proposée par le groupe de travail concernant le substitut osseux relevant d'une inscription générique sur la LPPR. Il précise que cette définition est trop restrictive, notamment pour les sulfates de calcium qui ne reprennent pas la composition physiologique de l'os. L'expert s'interroge sur l'intérêt de vouloir proposer une définition du substitut osseux relevant de la ligne générique.

## Annexe 10 – Avis de la CNEDiMTS



### COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS DE LA CNEDiMTS

28 mai 2013

#### Dispositifs :

Dispositifs médicaux :

- substituts synthétiques de l'os inscrits sous description générique sur la liste des produits et prestations mentionnée à l'article L. 165-1 du Code de la sécurité sociale (descriptions génériques du Titre III, chapitre 1<sup>er</sup>, section 5, sous-section 4, paragraphe 1 [tous codes]) ;
- substituts osseux inscrits sous nom de marque sur la liste des produits et prestations mentionnée à l'article L. 165-1 du Code de la sécurité sociale (noms de marque du Titre III, chapitre 1<sup>er</sup>, section 5, sous-section 4, paragraphes 1 et 2 [tous codes]) ;
- implants ou substituts osseux inscrits sous nom de marque sur la liste des produits et prestations mentionnée à l'article L. 165-1 du Code de la sécurité sociale (noms de marque du Titre III, chapitre 2, section 2, sous-section 1 [tous codes]) ;
- obturateurs à ciment centro-médullaire pour pose d'implants articulaires inscrits sous nom de marque sur la liste des produits et prestations mentionnée à l'article L. 165-1 du Code de la sécurité sociale (noms de marque du Titre III, chapitre 2, section 2, sous-section 2 [tous codes]).

Faisant suite :

- au décret n°2004-1419 du 23 décembre 2004 relatif à la prise en charge des produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 du Code de la sécurité sociale instaurant une durée d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) limitée à cinq ans pour les produits et prestations inscrits par description générique (article 3 du décret) ;
- à l'arrêté du 20 mars 2009, publié au Journal officiel du 25 mars 2009, ayant fixé, au titre de l'année 2011, les descriptions génériques correspondant aux « substituts osseux » (Titre III, chapitre 1<sup>er</sup>, section 5, sous-section 4, paragraphe 1 [tous codes]) comme devant faire l'objet d'un examen en vue du renouvellement de leur inscription ;

- à l'auto-saisine de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé du 12 juillet 2011, concernant notamment les substituts osseux ;
- aux propositions du groupe de travail mandaté,

la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé recommande de modifier les conditions d'inscription des dispositifs médicaux et prestations associées sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L. 165-1 du Code de la sécurité sociale, conformément au projet de nomenclature joint en annexe.

## Contexte

L'arrêté du 20 mars 2009, publié au Journal officiel du 25 mars 2009, a fixé, au titre de l'année 2011, les descriptions génériques correspondant aux substituts osseux (Titre III, chapitre 1<sup>er</sup>, section 5, sous-section 4, paragraphe 1 [tous codes]) comme devant faire l'objet d'un examen en vue du renouvellement de leur inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L. 165-1 du Code de la sécurité sociale.

Conformément au processus de révision des descriptions génériques, le champ de révision des descriptions génériques a été étendu aux dispositifs médicaux de même nature inscrits sur la LPPR par nom de marque.

La révision a concerné l'ensemble des substituts osseux, qu'ils soient d'origine synthétique ou issus de dérivés, de tissus d'origine animale non viables ou en comportant. Le champ de cette évaluation a ainsi concerné la révision de cinq descriptions génériques et 189 noms de marque.

## Méthodologie

La méthode adoptée par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) pour évaluer le service rendu des descriptions génériques est fondée sur :

1. l'analyse critique des données de la littérature scientifique ;
2. l'analyse des données transmises par les fabricants ;
3. la position des professionnels de santé réunis dans un groupe de travail.

Cette évaluation est décrite dans le rapport « Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux : substituts osseux ».

Les données cliniques disponibles, insuffisamment robustes sur l'efficacité des substituts osseux, et la multiplicité des situations cliniques concernées ont nécessité de formaliser l'avis des professionnels de santé sur le sujet. La méthode adoptée est celle du consensus formalisé d'experts (CFE). Elle repose sur une modélisation rigoureuse et explicite des avis qui permet de quantifier le degré d'accord et de désaccord entre les experts d'un panel représentatif de prescripteurs<sup>15</sup>.

Des experts indépendants de l'évaluation ont également été auditionnés.

## Conclusions

---

<sup>15</sup> Haute Autorité de Santé. Élaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode « Recommandations par consensus formalisé ». Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide\\_methodologique\\_consensus\\_formalise.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide_methodologique_consensus_formalise.pdf)

La CNEDiMTS s'est essentiellement appuyée sur les accords professionnels obtenus par le groupe de travail et les auditions d'experts. L'ensemble des données recueillies confirme l'intérêt des substituts osseux, quelle que soit la pathologie, mais ne permet pas de démontrer leur efficacité et leur bénéfice par rapport aux techniques conventionnelles ou aux autres types de comblement.

La Commission recommande, selon les caractéristiques des substituts osseux, soit la création de descriptions génériques définies notamment par des spécifications techniques précises, soit une inscription sous nom de marque.

Lorsqu'une inscription sous description générique est recommandée, le service rendu est jugé suffisant.

Deux grandes catégories de substituts osseux sont distinguées par la Commission :

- ▶ les substituts osseux synthétiques ne comportant aucun dérivé ou tissu d'origine biologique ou n'étant pas issus de tels dérivés ;
- ▶ les substituts osseux issus de dérivés, de tissus d'origine animale non viables ou en comblement.

Ne disposant pas de données permettant de comparer l'efficacité ou le bénéfice d'un type par rapport à l'autre, la CNEDiMTS recommande que l'ensemble des dispositifs répondant aux descriptions génériques proposées soient inscrits au remboursement, quel que soit leur type.

La CNEDiMTS recommande une indication commune à l'ensemble des descriptions génériques définies, à savoir : « apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes ».

La nomenclature proposée distingue les substituts synthétiques et les substituts osseux composés de biomatériaux d'origine animale. Les indications de ces deux catégories de produits sont néanmoins identiques.

Ont également été précisées les indications et les spécifications techniques des substituts osseux fabriqués sur mesure, destinés à la reconstruction du crâne ou du massif facial.

Les données disponibles ne permettent pas d'affirmer la supériorité d'un type de substituts osseux par rapport à un autre, ni d'identifier un substitut osseux de référence au sein d'une même catégorie de biomatériaux. La commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) entre les différentes descriptions génériques relatives aux substituts synthétiques et substituts osseux contenant des dérivés d'origine animale.

La CNEDiMTS recommande une inscription sous nom de marque pour les substituts osseux ne répondant pas aux spécifications techniques retenues. Un dépôt de dossier par l'industriel concerné est nécessaire en vue d'une évaluation spécifique avant d'envisager une prise en charge à la LPPR.

Concernant leur place dans la stratégie de prise en charge, les substituts osseux constituent une alternative à l'os autologue quand la qualité de ce dernier et/ou sa faible quantité ne permet pas le prélèvement, et en raison de la morbidité associée au site de prélèvement.

Ainsi, l'utilisation d'os autologue est privilégiée si le contexte clinique le permet. Il peut être remplacé par de l'allogreffe ou du substitut osseux d'origine synthétique ou d'origine animale.

Selon la situation clinique, le chirurgien privilégiera le recours à l'os autologue, l'allogreffe ou le substitut osseux. Ces deux derniers matériaux occupent d'une manière générale la même place dans la stratégie thérapeutique, les allogreffes pouvant être privilégiées pour un objectif mécanique dominant.

Selon les disciplines chirurgicales, les substituts osseux peuvent s'utiliser seuls ou notamment en association avec :

- de l'os autologue ;
- une allogreffe.

Le choix du type de substitut osseux peut dépendre :

- de sa nature (synthétique ou issu de dérivés d'origine animale) ;

- de sa vitesse de résorption ;
- des propriétés recherchées (continuité mécanique ou comblement) ;
- de la localisation anatomique ;
- du volume à combler ;
- des convictions personnelles du patient.

La CNEDiMTS demande aux industriels de renseigner les conditions précises dans lesquelles la résorption et la résistance à la compression de leurs biomatériaux ont été évaluées. Pour les substituts osseux d'origine animale, ils doivent renseigner, *a minima*, l'origine, les méthodes de traitement et indiquer s'il reste des protéines animales résiduelles.

Une nouvelle nomenclature, issue de cette réévaluation, est recommandée en annexe.

Les principales modifications de la nomenclature portent sur :

- ▶ la définition du substitut osseux relevant d'une inscription générique ;
- ▶ la définition des spécifications techniques minimales, ayant trait à la composition et au volume de comblement ;
- ▶ la proposition d'inscription des substituts osseux composés de biomatériaux d'origine animale sous descriptions génériques ;
- ▶ le retrait du terme « ciment » concernant les substituts osseux et la création de descriptions génériques relatives aux formes « injectables » et « modelables » ;
- ▶ la création des descriptions génériques pour les substituts osseux sur mesure destinés à la reconstruction du massif facial et de la reconstruction crânienne ;
- ▶ l'inscription des cales d'interposition sous description générique au paragraphe « Accessoires pour pose d'implant articulaire » de la LPPR.

A la suite de l'avis de projet de modification des modalités d'inscription des prothèses de hanche paru au Journal officiel du 21 mars 2013, l'inscription des obturateurs à ciment centro-médullaire est prévue sous description générique au paragraphe « Accessoires pour pose d'implant articulaire » de la LPPR. Ils n'ont pas été repris dans cette nomenclature.

## ANNEXE : Nomenclature

Seuls les dispositifs pour lesquels une inscription sous description générique est recommandée sont décrits ici. Pour les substituts osseux non prévus dans cette nomenclature, ainsi que pour tout nouveau produit ne répondant pas aux spécifications techniques définies par la CNEDiMTS, une inscription sous nom de marque est recommandée. Dans ce cas, un dépôt de dossier par l'industriel concerné est nécessaire en vue d'une évaluation spécifique avant d'envisager une prise en charge à la LPPR.

### **Titre III. - Dispositifs médicaux implantables, implants issus de dérivés d'origine humaine ou en comportant et greffons tissulaires d'origine humaine**

#### **Chapitre I. - Dispositifs médicaux implantables ne comportant aucun dérivé ou tissu d'origine biologique ou n'étant pas issus de tels dérivés**

.../...

#### **Section 5. Implants orthopédiques**

.../...

#### **Sous-section 4 : Substituts osseux**

#### **Définition du substitut osseux relevant d'une inscription générique :**

Le substitut osseux est un matériau ostéoconducteur, reprenant partiellement la composition et la fonction de l'os physiologique, avec une capacité de résorption et une fonction mécanique et/ou volumétrique.

#### **Indications générales :**

La prise en charge est assurée lors d'un apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.

#### **Précautions d'emploi :**

Le recours aux substituts osseux est proscrit en milieu septique, dans l'os irradié (selon des critères radiologiques indiquant une ostéonécrose), en cas de brèche méningée dans la chirurgie crânio-rachidienne.

Une mise en garde sur leur utilisation est de rigueur chez les patients traités par bisphosphonates et dans les situations cliniques particulières (tumeur, chimiothérapie en cours, immunodéficience, diabète non équilibré, allergies, etc.).

#### **Conditions de prise en charge :**

Le chirurgien doit utiliser le conditionnement optimal en termes de volume et de forme. À défaut, le recours à plusieurs unités de substituts osseux est envisageable, en quantité la plus restreinte possible, en fonction du volume à combler.

#### **Spécifications techniques minimales générales :**

Sont inclus les substituts osseux composés exclusivement d'un ou de plusieurs des biomatériau(x) suivant(s), hors phase aqueuse :

- hydroxyapatite (HAP) ;
- phosphate tricalcique  $\beta$  (TCP $\beta$ ) ;
- phosphate dicalcique (DCP) ;
- phosphate dicalcique dihydraté (DCPD) ;
- phosphate de calcium tétracalcique (TTCP) ;
- sulfate de calcium (CaSO<sub>4</sub>) ;
- carbonate de calcium (CaCO<sub>3</sub>) ;

- bioverres (oxydes de silicium [SiO<sub>2</sub>], de sodium [Na<sub>2</sub>O], de calcium [CaO]), de phosphore [P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>].

Les conditions précises dans lesquelles la résorption et la résistance à la compression des biomatériaux ont été évaluées doivent être renseignées. L'absence de résistance à la compression doit également être documentée, le cas échéant.

Ces spécifications techniques s'appliquent à tous les substituts osseux prévus dans cette section pour une inscription sous description générique. Pour certains d'entre eux, des exigences spécifiques sont définies au niveau des lignes concernées.

## I. – Composition solide monophasée (> 95 %)

### Substituts osseux de série

#### Descriptions génériques proposées

Forme particulière (poudre, granulé, lamelles, copeaux) de volume < 5 cm <sup>3</sup>
Forme particulière (poudre, granulé, lamelles, copeaux) de volume compris entre 5 cm <sup>3</sup> et 15 cm <sup>3</sup>
Forme particulière (poudre, granulé, lamelles, copeaux) de volume > 15 cm <sup>3</sup>

Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet, etc.) de volume < 5 cm <sup>3</sup>
Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet, etc.) de volume compris entre 5 cm <sup>3</sup> et 15 cm <sup>3</sup>
Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet, etc.) de volume > 15 cm <sup>3</sup>

Forme anatomique de volume < 5 cm <sup>3</sup>
Forme anatomique de volume compris entre 5 cm <sup>3</sup> et 15 cm <sup>3</sup>
Forme anatomique de volume > 15 cm <sup>3</sup>

### Substituts osseux sur mesure

#### Spécifications techniques minimales pour les substituts osseux sur mesure :

Composition : céramique d'hydroxyapatite poreuse.

Conditionnement : deux unités stériles emballées individuellement.

Conception : la fabrication du biomatériau doit répondre à la réglementation concernant la définition du « sur mesure » (R.5211-6 du Code de la santé publique et R.165-23 du Code de la sécurité sociale).

#### Indications spécifiques en cas de reconstruction crânienne :

La prise en charge est assurée en cas de reconstruction crânienne, à titre exceptionnel et sur entente préalable, après échec de l'autogreffe ou dans le cas d'un délabrement supérieur à 35 cm<sup>2</sup> et/ou situé dans la zone antérieure ou fronto-temporale, chez des patients ayant un bon pronostic neurologique et/ou carcinologique.

#### Description générique proposée

Forme anatomique sur mesure pour reconstruction crânienne
---

#### Indications spécifiques en cas de reconstruction du massif facial :

La prise en charge est assurée en cas de reconstruction du massif facial, à titre exceptionnel et sur entente préalable, lorsque la forme anatomique n'existe pas ou n'est pas réalisable de façon standardisée.

#### Description générique proposée

Forme anatomique sur mesure pour reconstruction du massif facial
--

## II. – Composition solide multiphasée (phase prépondérante < 95 %)

### *Descriptions génériques proposées*

Forme particulière (poudre, granulé, lamelles, copeaux) de volume < 5 cm <sup>3</sup>
Forme particulière (poudre, granulé, lamelles, copeaux) de volume compris entre 5 cm <sup>3</sup> et 15 cm <sup>3</sup>
Forme particulière (poudre, granulé, lamelles, copeaux) de volume > 15 cm <sup>3</sup>

Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet, etc.) de volume < 5 cm <sup>3</sup>
Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet, etc.) de volume compris entre 5 cm <sup>3</sup> et 15 cm <sup>3</sup>
Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet, etc.) de volume > 15 cm <sup>3</sup>

## III. – Composition injectable et/ou modelable monophasée (phase prépondérante > 95 %) ou multiphasée (phase prépondérante < 95 %)

### **Spécifications techniques minimales pour les formes injectables et/ou modelables :**

Pour les substituts osseux injectables et/ou modelables à reconstituer, seules sont incluses les références dont le mélange phase aqueuse + poudre donne lieu à un biomatériau répondant aux spécifications techniques minimales générales prédéfinies.

Le conditionnement doit faire mention du volume final de comblement exprimé en cm<sup>3</sup> et non le volume ou la masse de poudre.

### *Descriptions génériques proposées*

Forme injectable et/ou modelable de volume < 5 cm <sup>3</sup>
Forme injectable et/ou modelable de volume compris entre 5 cm <sup>3</sup> et 15 cm <sup>3</sup>
Forme injectable et/ou modelable de volume > 15 cm <sup>3</sup>



### **Titre III. - Dispositifs médicaux implantables, implants issus de dérivés d'origine humaine ou en comportant et greffons tissulaires d'origine humaine**

.../...

#### **Chapitre II. - Dispositifs médicaux implantables issus de dérivés, de tissus d'origine animale non viables ou en comportant**

.../...

#### **Section 2. Substituts osseux**

##### **Définition du substitut osseux relevant d'une inscription générique :**

Le substitut osseux est un matériau ostéoconducteur, reprenant partiellement la composition et la fonction de l'os physiologique, avec une capacité de résorption et une fonction mécanique et/ou volumétrique.

##### **Indications générales :**

La prise en charge est assurée lors d'un apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes.

##### **Précautions d'emploi :**

Le recours aux substituts osseux est proscrit en milieu septique, dans l'os irradié (selon des critères radiologiques indiquant une ostéonécrose), en cas de brèche méningée dans la chirurgie crânio-rachidienne.

Une mise en garde sur leur utilisation est de rigueur chez les patients traités par bisphosphonates et dans les situations cliniques particulières (tumeur, chimiothérapie en cours, immunodéficience, diabète non équilibré, allergies, etc.).

##### **Conditions de prise en charge :**

Le chirurgien doit utiliser le conditionnement optimal en termes de volume et de forme. À défaut, le recours à plusieurs unités de substituts osseux est envisageable, en quantité la plus restreinte possible, en fonction du volume à combler.

##### **Spécifications techniques minimales :**

Les origines de composition des substituts osseux relevant de l'inscription générique sont les suivantes :

- bovine ;
- porcine ;
- corallienne.

Les conditions précises dans lesquelles la résorption et la résistance à la compression des biomatériaux ont été évaluées doivent être renseignées. L'absence de résistance à la compression doit également être documentée, le cas échéant.

L'origine et les méthodes de traitement des substituts osseux doivent être renseignées, ainsi que la présence de protéines animales résiduelles, le cas échéant.

##### **Descriptions génériques proposées**

Forme particulière (poudre, granulé, lamelles, copeaux) de volume $< 5 \text{ cm}^3$
--

Forme particulière (poudre, granulé, lamelles, copeaux) de volume compris entre $5 \text{ cm}^3$ et $15 \text{ cm}^3$
---

Forme particulière (poudre, granulé, lamelles, copeaux) de volume $> 15 \text{ cm}^3$
---

Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet, etc.) de volume $< 5 \text{ cm}^3$
---

Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet, etc.) de volume compris entre $5 \text{ cm}^3$ et $15 \text{ cm}^3$
--

Forme géométrique (coin, sphère, bâtonnet, etc.) de volume $> 15 \text{ cm}^3$
--

Forme anatomique crânio-faciale (plancher orbitaire, menton, pommette)
--

## Références

1. Décret n° 2004-1419 du 23 décembre 2004 relatif à la prise en charge des produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale et modifiant ledit code. Journal Officiel 2004;29 décembre.
2. Arrêté du 20 mars 2009 fixant pour l'année 2011, par catégorie homogène de produits et prestations, les descriptions génériques devant faire l'objet d'un examen en vue du renouvellement de leur inscription conformément à l'article 27 du décret n° 2004-1419 du 23 décembre 2004 relatif à la prise en charge des produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. Journal Officiel 2009;25 mars.
3. Haute Autorité de Santé. Dispositifs : allogreffes osseuses. Avis de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé du 12 janvier 2010. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/cnedimts-1994-allogreffes-osseuses.pdf>
4. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. Injury 2005;36(Suppl 3):S20-S27.
5. Malard O, Corre P, Bordure P, Weiss P, Grimandi G, Saffarzadeh A. Biomatériaux de reconstruction et de comblement osseux en ORL et chirurgie cervicofaciale. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2007;124(5):252-62.
6. Société française de recherche orthopédique et traumatologique. Les substituts de l'os, du cartilage et du ménisque en 2011. Paris: Romillat; 2011.
7. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Dispositif : substituts synthétiques de l'os. Avis de la Commission d'évaluation des produits et prestations du 26 mars 2003. Saint-Denis: AFSSAPS; 2003. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pp020152.pdf>
8. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Avis de la Commission d'évaluation des produits et prestations du 8 octobre 2003 relatif aux dispositifs médicaux d'origine animale en orthopédie [non publié]. Saint-Denis: AFSSAPS; 2003.
9. Chai F, Raoul G, Wiss A, Ferri J, Hildebrand HF. Les biomatériaux de substitution osseuse : classification et intérêt. Rev Stomatol Chir Maxillofac 2011;112(4):212-21.
10. Xénogreffes osseuses : généralités 2013. <<http://www.maitrise-orthop.com/sofrot/generalites2.shtml#top>> [consulté en 05/2013].
11. Décret n° 2002-1221 du 30 septembre 2002 relatif aux catégories de dispositifs médicaux devant faire l'objet d'une communication lors de leur mise en service et modifiant le livre V bis du code de la santé publique. Journal Officiel 2002;3 octobre:16348-9.
12. Décret n° 2010-247 du 10 mars 2010 relatif à la déclaration des produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. Journal Officiel 2010;11 mars.
13. Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux. Journal Officiel des Communautés Européennes 1993;12 juillet:L169/1-L169/43.
14. Arrêté du 31 octobre 2003 modifiant le chapitre 1<sup>er</sup> du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. Journal Officiel 2003;18 novembre:19528-9.
15. Haute Autorité de Santé. Substituts osseux. Révision des catégories homogènes de dispositifs médicaux. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/note\\_cadrage\\_substituts\\_osseux.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/note_cadrage_substituts_osseux.pdf)
16. Resnick DK. Reconstruction of anterior iliac crest after bone graft harvest decreases pain: a

- randomized, controlled clinical trial. *Neurosurgery* 2005;57(3):526-9.
17. Cardaropoli D, Tamagnone L, Roffredo A, Gaveglio L, Cardaropoli G. Socket preservation using bovine bone mineral and collagen membrane: a randomized controlled clinical trial with histologic analysis. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2012;32(4):421-30.
18. Alsaleh KAM, Tougas CA, Roffey DM, Wai EK. Osteoconductive bone graft extenders in posterolateral thoracolumbar spinal fusion. A systematic review. *Spine* 2012;37(16):E993-E1000.
19. American Academy of Orthopaedic Surgeons. The treatment of distal radius fractures. Guideline and evidence report. Rosemont: AAOS; 2009. <http://www.aaos.org/research/guidelines/drfguideline.pdf>
20. Handoll HHG, Watts AC. Bone grafts and bone substitutes for treating distal radial fractures in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; Issue 2: CD006836.
21. Bajammal SS, Zlowodzki M, Lelwica A, Tornetta P, Einhorn TA, Buckley R, *et al.* The use of calcium phosphate bone cement in fracture treatment. A meta-analysis of randomized trials. *J Bone Joint Surg [Am]* 2008;90A(6):1186-96.
22. Russell TA, Leighton RK. Comparison of autogenous bone graft and endothermic calcium phosphate cement for defect augmentation in tibial plateau fractures. A multicenter, prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg [Am]* 2008;90A(10):2057-61.
23. Jakubietz MG, Gruenert JG, Jakubietz RG. The use of beta-tricalcium phosphate bone graft substitute in dorsally plated, comminuted distal radius fractures. *J Orthop Surg Res* 2011;6:24.
24. Gouin F, Yaouanc F, Waast D, Melchior B, Delecrin J, Passuti N. Ostéotomie tibiale de valgisation par ouverture médiale : comparaison des blocs de céramique de phosphate de calcium avec les autogreffes osseuses. *Rev Chir Orthop Traumatol* 2010;96(6):710-8.
25. Kim JK, Koh YD, Kook SH. Effect of calcium phosphate bone cement augmentation on volar plate fixation of unstable distal radial fractures in the elderly. *J Bone Joint Surg [Am]* 2011;93A(7):609-14.
26. Johal HS, Buckley RE, Le IL, Leighton RK. A prospective randomized controlled trial of a bioresorbable calcium phosphate paste ( $\alpha$ -BSM) in treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures. *J Trauma* 2009;67(4):875-82.
27. Dai LY, Jiang LS. Single-level instrumented posterolateral fusion of lumbar spine with  $\beta$ -tricalcium phosphate *versus* autograft. A prospective, randomized study with 3-year follow-up. *Spine* 2008;33(12):1299-304.
28. Korovessis P, Koureas G, Zacharatos S, Papazisis Z, Lambiris E. Correlative radiological, self-assessment and clinical analysis of evolution in instrumented dorsal and lateral fusion for degenerative lumbar spine disease. Autograft versus coralline hydroxyapatite. *Eur Spine J* 2005;14(7):630-8.
29. Italian Society of Periodontology, Pagliaro U, Nieri M, Rotundo R, Cairo F, Carnevale G, *et al.* Clinical guidelines of the Italian Society of Periodontology for the reconstructive surgical treatment of angular bony defects in periodontal patients. *J Periodontol* 2008;79(12):2219-32.
30. Nkenke E, Stelzle F. Clinical outcomes of sinus floor augmentation for implant placement using autogenous bone or bone substitutes: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009;20(Suppl 4):124-33.
31. Jensen T, Schou S, Stavropoulos A, Terheyden H, Holmstrup P. Maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss or Bio-Oss mixed with autogenous bone as graft in animals: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41(1):114-20.
32. Rickert D, Huddleston Slater JJR, Meijer HJA, Vissink A, Raghoobar GM. Maxillary sinus lift with solely autogenous bone compared to a combination of autogenous bone and growth factors or (solely) bone substitutes. A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41(2):160-7.

33. Del Fabbro M, Rosano G, Taschieri S. Implant survival rates after maxillary sinus augmentation. *Eur J Oral Sci* 2008;116(6):497-506.
34. Rebaudi A, Silvestrini P, Trisi P. Use of a resorbable hydroxyapatite-collagen chondroitin sulfate material on immediate postextraction sites: a clinical and histologic study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23(4):371-9.
35. Rajesh JB, Nandakumar K, Varma HK, Komath M. Calcium phosphate cement as a "barrier-graft" for the treatment of human periodontal intraosseous defects. *Indian J Dent Res* 2009;20(4):471-9.
36. Stavropoulos A, Karring T. Guided tissue regeneration combined with a deproteinized bovine bone mineral (Bio-Oss®) in the treatment of intrabony periodontal defects: 6-year results from a randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2010;37(2):200-10.
37. Stein JM, Fickl S, Yekta SS, Hoischen U, Ocklenburg C, Smeets R. Clinical evaluation of a biphasic calcium composite grafting material in the treatment of human periodontal intrabony defects: a 12-month randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2009;80(11):1774-82.
38. Aimetti M, Romano F, Baima Griga F, Godio L. Clinical and histologic healing of human extraction sockets filled with calcium sulfate. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009;24(5):901-9.
39. Paolantonio M, Perinetti G, Dolci M, Perfetti G, Tetè S, Sammartino G, *et al.* Surgical treatment of periodontal intrabony defects with calcium sulfate implant and barrier versus collagen barrier or open flap debridement alone: a 12-month randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2008;79(10):1886-93.
40. Shirakata Y, Setoguchi T, Machigashira M, Matsuyama T, Furuichi Y, Hasegawa K, *et al.* Comparison of injectable calcium phosphate bone cement grafting and open flap debridement in periodontal intrabony defects: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 2008;79(1):25-32.
41. Chen ST, Darby IB, Reynolds EC. A prospective clinical study of non-submerged immediate implants: clinical outcomes and esthetic results. *Clin Oral Implants Res* 2007;18(5):552-62.
42. Sammartino G, Tia M, Bucci T, Wang HL. Prevention of mandibular third molar extraction-associated periodontal defects: a comparative study. *J Periodontol* 2009;80(3):389-96.
43. Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou, Société française de stomatologie et chirurgie maxillo faciale. Rhinoplastie esthétique et fonctionnelle. Recommandation pour la pratique clinique. Texte long. Paris: SFORL; 2007. <http://www.orlfrance.org/article.php?id=20>
44. Afifi AM, Gordon CR, Pryor LS, Sweeney W, Papay FA, Zins JE. Calcium phosphate cements in skull reconstruction: a meta-analysis. *Plast Reconstr Surg* 2010;126(4):1300-9.
45. Kim JH, Oh JH, Han I, Kim HS, Chung SW. Grafting using injectable calcium sulfate in bone tumor surgery: comparison with demineralized bone matrix-based grafting. *Clin Orthop Surg* 2011;3(3):191-201.
46. Cho DY, Lee WY, Sheu PC, Chen CC. Cage containing a biphasic calcium phosphate ceramic (Triosite) for the treatment of cervical spondylosis. *Surg Neurol* 2005;63(6):497-503.
47. Directive 2003/32/CE de la Commission du 23 avril 2003 introduisant des spécifications détaillées en ce qui concerne les exigences prévues à la directive 93/42/CEE du Conseil pour les dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale. *Journal Officiel de l'Union Européenne* 2003;26 avril:L105/18-L105/23.
48. Avis de projet de modification des modalités d'inscription des prothèses de hanche inscrites au paragraphe 4, sous-section 1, section 5, chapitre 1<sup>er</sup>, titre III de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale. *Journal Officiel* 2013;21 mars.
49. Bourgeois D, Baehni P. Surveillance, épidémiologie et maladies parodontales. *Encycl Méd Chir Odontologie* 2002;23-444-A-10.
50. Bourgeois D, Hescot P, Doury J. Periodontal conditions in 35-44-yr-old adults in France, 1993.

J Periodontal Res 1997;32:570-4.

51. Bourgeois D, Bouchard P, Mattout C. Epidemiology of periodontal status in dentate adults in France, 2002-2003. J Periodontal Res 2007;42(3):219-27.



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur :

[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

N° ISBN : 978-2-11-138041-7