



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

24 novembre 2009

CONCLUSIONS	
Nom :	EXOGEN EXPRESS , générateur d'ultrasons pulsés de basse intensité
Modèles et références :	Une référence 7103-4272 intègre les différents constituants d'EXOGEN EXPRESS : unité centrale d'opération et transducteur (7103-4200), kit de plâtre (7103-4033), kit de sangle (7103-4036) et gel de contact (7103-4030)
Fabricant :	SMITH & NEPHEW INC. (Etats-Unis)
Demandeur :	SMITH & NEPHEW ORTHOPAEDIC FRANCE (France)
Indications :	Traitement adjuvant dans la prise en charge conventionnelle de fractures fraîches : - fractures de la diaphyse tibiale ; ▪ fractures fermées traitées par plâtre/résine ; ▪ fractures ouvertes de grade I traitées par plâtre/résine ; ▪ fractures ouvertes complexes de grade II ou IIIa traitées par fixateur externe ; - fracture du radius distal, fermées traitées par plâtre/résine ; - fractures du scaphoïde, fermées traitées par plâtre/résine ; chez les patients adultes de 18 ans ou plus ayant des facteurs de risque en terme de retard de consolidation, notamment personnes ayant une addiction au tabac et à l'alcool, les diabétiques, les obèses, les personnes âgées de plus de 60 ans, et les consommateurs réguliers d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Données disponibles :	- 4 essais contrôlés randomisés évaluant en double aveugle le dispositif EXOGEN <i>versus</i> placebo, chacun dans un des 4 cas suivants : 1) fractures de la diaphyse tibiale fermées ou ouvertes de grade I traitées par plâtre (n=96 patients inclus), 2) fractures fermées du radius distale traitées par plâtre (n=83 patients inclus), 3) fractures tibiales ouvertes complexes traitées par enclouage centromédullaire ou par fixateurs externes (n=28 patients inclus), 4) fractures du scaphoïde (n=28 patients inclus) ; - 1 étude statistique sur les résultats obtenus dans les groupes de patients fumeurs et non fumeurs des essais 1) et 2) cités ci-dessus ; - 1 méta-analyse incluant les essais 1), 2) et 4) cités ci-dessus.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant Le service attendu ne peut être établi dans les indications revendiquées compte tenu des biais méthodologiques des études cliniques fournies et de l'absence de démonstration de l'intérêt de santé publique du produit.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription d'EXOGEN EXPRESS sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

▪ Modèles et références

Une référence 7103-4272 intègre les différents constituants d'EXOGEN EXPRESS : unité centrale d'opération et transducteur (7103-4200), kit de plâtre (7103-4033), kit de sangle (7103-4036) et gel de contact (7103-4030)

▪ Conditionnement

Il comprend le dispositif EXOGEN EXPRESS, ainsi que les accessoires nécessaires à son utilisation : kit de plâtre, kit de sangle et gel de contact.

▪ Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

Traitement adjuvant dans la prise en charge conventionnelle de fractures récentes :

- fractures de la diaphyse tibiale
 - fractures fermées traitées par plâtre/résine
 - fractures ouvertes de grade I traitées par plâtre/résine
 - fractures ouvertes complexes de grade II ou IIIa traitées par fixateur externe
- fracture du radius distal, fermées traitées par plâtre/résine
- fractures du scaphoïde, fermées traitées par plâtre/résine

chez les patients adultes de 18 ans ou plus présentant des facteurs de risque en terme de retard de consolidation, notamment les diabétiques, les obèses, les personnes ayant une addiction au tabac et à l'alcool, les personnes âgées de plus de 60 ans, et les consommateurs réguliers d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription du dispositif EXOGEN EXPRESS sur la LPPR et de la première demande d'inscription d'un produit de la gamme EXOGEN dans l'indication de fractures récentes.

Deux autres dispositifs de la même gamme ont été inscrits sur la LPPR mais dans des indications de traitement de la pseudarthrose : EXOGEN 2000 a été inscrit, sous nom de marque, sur la LPPR par arrêté du 25 avril 2003 (JO du 13 mai 2003) suite à l'avis de la CEPP du 5 juin 2002.

La version suivante du dispositif, le dispositif EXOGEN 4000+, a été évaluée en 2007 par la CEPP et a reçu un SA insuffisant (avis du 27 juin 2007) en raison de l'insuffisance des données cliniques fournies. Il est néanmoins inscrit sur la LPPR avec une date de fin de prise en charge fixée au 02 janvier 2010.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe IIa, notification par le BSI (n°0120), Royaume-Uni.

■ Description

EXOGEN EXPRESS est un dispositif non invasif, portable, constitué d'une unité centrale d'opération, d'un transducteur, d'un kit de plâtre, d'un kit de sangle et d'un gel de contact. Le transducteur est connecté en permanence à l'unité d'opération et transmet le signal ultrasonique à la fracture à travers une couche de gel de contact. Le kit de plâtre permet l'utilisation du dispositif sur le plâtre. Le kit sangle s'utilise sans plâtre. La batterie est contenue dans l'unité centrale d'opération.

Le dispositif EXOGEN EXPRESS appartient à la gamme de produits EXOGEN SAFHS et partage avec les autres produits de la gamme les caractéristiques techniques suivantes :

- Fréquence : 1.5 MHz
- Pulsation : 1 kHz
- Durée de pulsation : 200 μ s
- Intensité : 30 mW/cm³

La différence entre EXOGEN EXPRESS et les autres produits de la gamme est la durée de sa batterie qui est plus courte (150 périodes de traitement). Le traitement ne peut pas être prolongé au delà de cette durée. Les autres caractéristiques techniques sont identiques à celles des modèles EXOGEN 2000 et EXOGEN 4000+ déjà évalués par la commission.

■ Fonctions assurées

Le dispositif intervient dans le processus de consolidation osseuse d'une fracture. Sa fonction est d'augmenter la vitesse de consolidation osseuse. EXOGEN EXPRESS permet la transmission d'ultrasons pulsés de basse intensité (0,03 W/cm²) au siège d'une fracture par l'intermédiaire d'un transducteur, à travers une couche de gel de contact. L'énergie mécanique de faible intensité générée par EXOGEN EXPRESS est destinée à stimuler l'ostéogénèse.

Ce dispositif s'utilise en ambulatoire à raison d'une séance de 20 minutes par jour jusqu'à consolidation de la fracture. Un dispositif est prévu pour traiter 1 patient.

■ Acte ou prestation associée

Sans objet

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Cinq essais contrôlés randomisés ^{1, 2, 3, 4, 5} publiés entre 1994 et 2004 et un article fournissant une nouvelle analyse statistique de données publiées ⁶ ont été transmis par le fabricant. Parmi, ces études, seules ont été retenues celles où les types de fractures étudiées entraient dans le champ des indications revendiquées par le fabricant. Par conséquent, l'étude de Emami *et al.* où les fractures étaient traitées chirurgicalement par enclouage centro-médullaire a été exclue de l'analyse.

Deux articles de synthèse de données ont par ailleurs été identifiés :

- une méta-analyse publiée en 2002 ⁷ et qui avait été transmise par le fabricant dans le cadre de la demande de remboursement du dispositif EXOGEN 4000 + (avis du 27 juin 2007) ;
- une revue de la littérature publiée en 2008 ⁸.

Les études cliniques retenues dans ces 2 articles de synthèse sont les mêmes que celles adressées par le fabricant et retenues par la Commission, à l'exception d'une étude ⁹ qui n'a au final pas été incluse dans l'analyse parce que la population étudiée ne répondaient pas aux indications d'EXOGEN EXPRESS.

Au total, 4 essais contrôlés randomisés ont été retenus. Les résultats de ces essais sont résumés dans le tableau 1 et rapportées en détail en Annexe (à l'exception de l'étude publiée en allemand).

Tous les essais montrent une diminution statistiquement significative du délai de consolidation osseuse des fractures entre les deux groupes, en faveur du dispositif EXOGEN associé au traitement conventionnel par rapport au traitement conventionnel seul. Néanmoins, la confiance à accorder à ces résultats ne peut être que modérée compte tenu du fait que les analyses ont été faites en per protocole et non en intention de traiter. Le pourcentage non négligeable de patients exclus des analyses est à l'origine d'un biais d'attrition à prendre en considération.

Par ailleurs, seule une partie des patients de l'étude de Leung *et al.* a le type de fracture répondant aux indications revendiquées par le fabricant. Les résultats de ces patients n'étant pas disponibles isolément, cette étude n'est pas exploitable dans le cadre de la demande actuelle.

¹ Heckman JD, Ryabi JP, McCabe J, Frey JJ. Acceleration of tibial fracture-healing by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound. *Journal of Bone and Joint Surgery [Am]* 1994; 76-A (1): 26-34

² Kristiansen TK, Ryabi JP, McCabe J, Frey JJ, Roe LR. Accelerated healing of distal radial fractures with the use of specific, low-intensity ultrasound. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Bone and Joint Surgery [Am]* 1997; 79-A : 961-973

³ Leung KS, Lee WS, Tsui HF, Liu PL, Cheung WH. Complex tibial fracture outcomes following treatment with low-intensity pulsed ultrasound. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2004; 30 (3a): 389-395

⁴ Emami A, Petren-Mallmin M, Larsson S. No effect of low-intensity ultrasound on healing time of intramedullary fixed tibial fractures. *Journal of Orthopaedic Trauma* 1999; 13 (4): 252-257

⁵ Mayr E, Rudzki MM, Rudzki M, Borchardt B, Häusser H, Rüter A. Beschleunigt niedrig intensiver gepulster ultraschall die heilung von Skaphoidfrakturen. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2000; 32: 115-122

⁶ Cook SD, Ryabi JP, McCabe J, Frey JJ, Heckman JD, Kristiansen TK. Acceleration of tibia and distal radius fracture healing in patients who smoke. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1997; 337: 198-207

⁷ Busse JW, Bhandari M, Kulkarni AV, Tunks E : the effect of low-intensity pulsed ultrasound therapy on time to fracture healing : a meta-analysis. *Canadian Medical Journal Association*. 2002; 166 (4): 437-439

⁸ Siska PA, Gruen GS, Pape CH : External adjuncts to enhance fracture healing : what is the role of ultrasound ? *Injury* 2008;39: 1095-1105

⁹ Emami A, Larsson A, Petren-Mallmin M, Larsson S. Serum bone markers after intramedullary fixed tibial fractures. *Clin Orthop* 1999; 368: 220-229

Tableau 1 : Résultats des études retenues dans l'analyse

Auteur Revue Année	Population	Nombre de patients	Résultats
Heckman JD et al. 1994	Tout patients adulte de moins de 75 ans ayant une fracture de la diaphyse tibiale fermée ou ouverte de grade I ¹⁰ pouvant être traitée par réduction et immobilisation dans un plâtre	96 patients inclus : - 48 fractures traitées avec EXOGEN - 49 fractures dans le groupe placebo 67 fractures analysées : - 33 fractures traitées avec EXOGEN - 34 fractures dans le groupe placebo	Délai moyen de consolidation évaluée selon des critères cliniques et radiologiques Groupe EXOGEN : 96 +/- 4.9 jours Groupe placebo 154 +/- 13.7 jours Différence significative entre les 2 groupes
Kristiansen TK et al. 1997	Tout patient adulte de plus de 20 ans ayant une fracture fermée du radius distal avec une angulation dorsale traitée par réduction et immobilisation dans un plâtre	83 patients inclus : - 40 fractures traitées avec EXOGEN - 45 fractures dans le groupe placebo 61 fractures analysées : - 30 fractures traitées avec EXOGEN - 31 fractures dans le groupe placebo	Délai moyen de consolidation évaluée selon des critères cliniques et radiologiques Groupe EXOGEN : 70 +/- 3.0 jours Groupe placebo 110 +/- 5.3 jours Différence significative entre les 2 groupes
Leung KS et al. 2004	Patients ayant une fracture tibiale ouverte ou une fracture tibiale complexe à haute énergie incluant les fractures comminutives et les fractures segmentaires, traitées chirurgicalement par enclouage intramédullaire ou par fixateur externe.	28 patients : - 15 patients traités avec EXOGEN - 13 patients dans le groupe placebo	Délai de disparition de la gêne au site de fracture Groupe EXOGEN : 6.1 +/- 2.1 semaines Groupe placebo 7.9 +/- 3.5 semaines Différence significative entre les 2 groupes
Mayr E et al. 2000 <i>Publication en allemand</i>	Patients ayant une fracture récente du scaphoïde	28 patients (30 fractures) : - 15 fractures traitées avec EXOGEN - 15 fractures dans le groupe placebo	Délai moyen de consolidation évaluée à l'examen scanner Groupe EXOGEN : 43.2 +/- 10.9 jours Groupe placebo 62 +/- 19.2 jours Différence significative entre les 2 groupes

La méta-analyse de Busse *et al.* porte sur les 3 essais qui correspondent aux indications revendiquées par le fabricant. La mesure de l'effet traitement choisie était la différence moyenne de délai de consolidation entre les 2 groupes divisée par l'écart-type. Le test d'hétérogénéité des effets du traitement entre les 3 études était non significatif. Un modèle à effets aléatoires a néanmoins été adopté. L'estimation agrégée de l'effet traitement était de 6.41 [Intervalle de confiance à 95% : 1.01 – 11.81], correspondant à une différence significative moyenne de délai de consolidation de 64 jours entre les 2 groupes.

¹⁰ Voir Classification de Gustilo page 7

L'étude de Cook *et al.* avait pour objectif d'étudier l'effet de la consommation de tabac sur les résultats des patients analysés dans les études de Heckman *et al.* et Kristiansen *et al.* L'information sur la consommation de tabac a été recherchée pour tous les patients. Cette information a été retrouvée pour 60 des 67 fractures tibiales analysées dans l'étude de Heckman *et al.* et 51 des 61 fractures du radius distal analysées dans l'étude de Kristiansen *et al.*, soit 111 fractures au total. Le temps de consolidation pour les fractures tibiales est réduit de 41% chez les fumeurs et de 26% chez les non-fumeurs. Pour les fractures du radius distal, il est réduit de 51% chez les fumeurs et de 34% chez les non-fumeurs. Dans tous les cas, la diminution du délai de consolidation est statistiquement significative.

La transposabilité des résultats des essais dans les situations cliniques revendiquées par le fabricant peut être mise en question. En effet, la population de patients incluse dans les études ne correspond pas à la population à laquelle le fabricant adresse le dispositif, c'est-à-dire les patients ayant des facteurs de risque de retard de consolidation. Le plus souvent, ces patients ont été exclus des études du fait des facteurs de risque qu'ils présentent (consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et consommation d'alcool notamment).

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le but du traitement des fractures est de restituer l'anatomie osseuse et articulaire par une réduction, et de maintenir cette réduction par un moyen de stabilisation permettant d'éviter les déplacements secondaires. Le traitement conventionnel des fractures du radius distal ou de la diaphyse du tibia comprend une réduction par manœuvre externe puis, en fonction de la stabilité de la fracture :

- soit une contention par plâtre ou résine ;
- soit une fixation chirurgicale (plaque, brochage, enclouage ou fixateur externe).

Le choix du traitement dépend essentiellement du type de fracture et de la stabilité après réduction. Les fractures du scaphoïde sont très régulièrement traitées chirurgicalement par fixation interne. Elles ne relèvent par conséquent pas du champ d'application du dispositif EXOGEN EXPRESS. Le radius étant une zone épiphysaire très bien vascularisée, les problèmes de consolidation sont extrêmement rares et l'utilisation d'un dispositif d'aide à la consolidation ne paraît donc pas nécessaire pour ce type de fractures. La place dans la stratégie thérapeutique du dispositif EXOGEN EXPRESS serait donc restreinte aux fractures de la diaphyse tibiale uniquement traitées par plâtre/résine ou par fixateurs externes et survenant chez les patients à risque de retard de consolidation osseuse.

L'alternative thérapeutique à EXOGEN EXPRESS est la prise en charge conventionnelle seule (traitement conservateur ou chirurgical).

Les données fournies ne permettent pas d'établir l'intérêt du dispositif EXOGEN EXPRESS pour le traitement des fractures récentes dans la population de patients ciblée, c'est-à-dire les patients à risque de retard de consolidation osseuse.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

La fracture s'accompagne de douleur et entraîne une perte fonctionnelle du membre qui en est le siège. Les fractures de la diaphyse tibiale ou du radius entraînent un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les fractures du radius distal sont les fractures les plus fréquentes du membre supérieur. La lésion type est la fracture dite de Pouteau-Colles.

Elles surviennent dans deux circonstances :

- soit chez les sujets âgés et en majorité chez les femmes âgées, ostéoporotiques, à la suite d'une banale chute. Il s'agit le plus souvent de fractures extra-articulaires à déplacement postérieur avec une comminution postérieure. Ces lésions entraînent une diminution de l'autonomie des personnes âgées voire une institutionnalisation ;
- soit chez les sujets jeunes, lors d'un traumatisme à haute énergie, entrant parfois dans le cadre d'un polytraumatisme. Ces lésions nécessitent une réduction anatomique et une fixation stable, conditions nécessaires à de bons résultats, afin de réinsérer ces blessés dans leur contexte socio-professionnel le plus rapidement possible et de diminuer la fréquence des séquelles fonctionnelles, graves à cet âge.

Les fractures de la diaphyse tibiale sont les fractures les plus fréquentes du membre inférieur. Elles peuvent être fermées, ouvertes, isolées ou communitives. La classification la plus utilisée actuellement pour les fractures ouvertes est celle de Gustilo qui décrit 3 stades en fonction du degré de gravité (Tableau 2).

Tableau 2 : Classification de Gustilo

Type I	Ouverture cutanée inférieure à 1 cm. Généralement l'ouverture se fait de l'intérieur vers l'extérieur. Il existe une petite lésion des parties molles. La fracture est souvent simple, transverse ou oblique courte avec petite comminution.
Type II	Ouverture supérieure à 1 cm sans délabrement important ni perte de substance ni avulsion. Il existe une légère comminution et une contamination modérée.
Type III	Délabrement cutané-musculaire, lésion vasculo-nerveuse, contamination bactérienne majeure :
III A	- la couverture du foyer de fracture par les parties molles est convenable malgré la dilacération extensive. Il existe une comminution importante de la fracture sans tenir compte de la taille de la plaie.
III B	- la fracture ouverte est associée à une lésion extensive ou à une perte de substance des parties molles avec stripping du périoste et exposition de l'os avec contamination massive et comminution très importante due au traumatisme à haute énergie. Après parage et lavage, l'os reste exposé et il est nécessaire de recourir à un lambeau de voisinage ou à un lambeau libre pour le recouvrir.
III C	- la fracture ouverte est associée à une lésion artérielle qui nécessite une réparation, mise à part le degré important des dégâts des parties molles.

D'après les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) 2007 dans les établissements privés et publics, les nombres de séjours associés à un diagnostic principal de ces fractures sont de :

- 46 073 fractures de l'extrémité distale du radius ¹¹, dont 17 382 fractures fermées ;
- 10 128 fractures de la diaphyse du tibia ¹², dont 5 395 fractures fermées.

En ce qui concerne les actes correspondant à une réduction de fracture de la diaphyse tibiale par fixateur externe, 1 122 actes libellés « ostéosynthèse de la diaphyse du tibia par fixateur externe (NCCA010) » ont été réalisés en 2007. Au total, on pourrait considérer qu'au plus, 6 517 fractures de la diaphyse tibiale seraient traitées chaque année en France par plâtre/résine ou par fixateur externe.

¹¹ Codes diagnostics : S52.5 Fracture de l'extrémité inférieure du radius, S52.50 Fracture fermée de l'extrémité inférieure du radius, S52.51 Fracture ouverte de l'extrémité inférieure du radius

¹² Codes diagnostics : 82.2 Fracture de la diaphyse du tibia, 82.20 Fracture fermée de la diaphyse du tibia, 82.21 Fracture ouverte de la diaphyse du tibia

2.3 Impact

Il n'y a pas d'impact démontré d'EXOGEN EXPRESS sur le système de soins. Aucune étude ne montre l'impact économique de la réduction du temps de consolidation osseuse sur le système de soins (en terme de réduction d'arrêt de travail notamment). Par ailleurs, en ce qui concerne la réduction du nombre de pseudarthroses éventuelles, seules les fractures de la diaphyse tibiale seraient concernées, les pseudarthroses des fractures du radius distal étant exceptionnelles. Il n'y a pas de démonstration de l'impact d'EXOGEN EXPRESS sur la réduction du nombre de pseudarthroses dans le cas de fractures de la diaphyse tibiale.

Les données disponibles ne permettent pas de déterminer l'intérêt d'EXOGEN EXPRESS pour la santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et Technologies de Santé estime que le service attendu d'EXOGEN EXPRESS est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, dans le traitement de fractures récentes du radius, de la diaphyse tibiale ou du scaphoïde chez les patients ayant un risque de retard à la consolidation osseuse.

ANNEXE

Référence	Heckman JD, Ryabi JP, McCabe J, Frey JJ. Acceleration of tibial fracture-healing by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound. Journal of Bone and Joint Surgery [Am] 1994; 76-A (1): 26-34
Type de l'étude	Essai contrôlé randomisé multicentrique <i>versus</i> placebo réalisée en double aveugle
Date et durée de l'étude	Période d'inclusions : Septembre 1986-Décembre 1990
Objectif de l'étude	Evaluer le taux de consolidation obtenu avec des ultrasons pulsés à basse fréquence associés à un traitement conventionnel par rapport au traitement conventionnel seul dans le cas de fractures tibiales
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients adultes âgés de moins de 75 ans ayant une fracture fermée ou ouverte de grade I de la diaphyse tibiale pouvant être traitées par réduction non chirurgicale et immobilisation dans un plâtre. Critères de non inclusion : longueur de la ligne de fracture supérieure à plus de 2 fois le rayon du fourreau diaphysaire, déplacement de plus de 50% de l'épaisseur, fractures ouvertes en dehors des fractures de grade I, fractures de la métaphyse, fractures trop instables pour une réduction non chirurgicale, fractures pathologiques, fractures comminutives, consommation de stéroïdes, d'anticoagulants, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de diphosphonates, d'inhibiteurs calciques, antécédents de thrombophlébite ou d'insuffisance vasculaire, alcoolisme, insuffisance nutritionnelle.
Cadre et lieu de l'étude	16 centres dont 15 aux Etats-Unis et 1 en Israël
Produits étudiés	Dispositif émettant des ultrasons pulsés à basse intensité ayant les caractéristiques techniques suivantes : - Fréquence : 1.5 MHz - Pulsation : 1 kHz - Durée de pulsation : 200 µs - Intensité : 30 mW/cm ³ Dispositif placebo : identique mais n'émettant pas d'ultrasons
Critère de jugement principal	Délai de consolidation de la fracture tant clinique (consolidation solide sans gêne ni douleur) que radiologique (3 des 4 corticales consolidées)
Critères de jugement secondaires	Délai moyen de consolidation clinique Durée moyenne du port du plâtre Délai moyen de formation de ponts osseux sur 3 des 4 corticales Délai moyen de formation de ponts osseux sur les 4 corticales Délai moyen de consolidation chez les fumeurs et les non-fumeurs
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires non rapporté 96 patients (97 fractures) inclus dans l'étude : - 48 fractures dans le groupe EXOGEN - 49 fractures dans le groupe placebo
Méthode de randomisation	Séquence de randomisation générée informatiquement, par bloc de 4 Randomisation sur site
Méthode d'analyse des résultats	<u>Tests statistiques unilatéraux pour évaluer la supériorité du traitement avec EXOGEN</u> 3 tests ont été utilisés pour comparer le délai moyen de consolidation : l'analyse de la variance pour comparer, le test non paramétrique d'analyse de la variance de Kruskal-Wallis, le test de log-rank d'analyse de survie Gestion des données manquantes Analyse en intention de traiter avec les tables de survie du log-rank <u>Prise en compte de covariables</u> Modèle de régression de Cox pour évaluer l'effet sur la consolidation des covariables telles que le sexe, l'âge, le grade, le type, la localisation de la fracture. Dans le cas où un effet d'une covariable est trouvé, alors une analyse ajustée sur cette covariable est réalisée.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	13 patients perdus de vue : - 4 dans le groupe EXOGEN - 9 dans le groupe placebo 17 patients exclus de l'analyse : - 11 dans le groupe EXOGEN - 6 dans le groupe placebo Raisons de l'exclusion : - interventions chirurgicales dans les 6 semaines suivant la fracture (n=6)

	- critères d'inclusion de la fracture non remplis (n=7) - non compliance du patient au protocole (n=1) 67 fractures analysées en per protocole : - 33 dans le groupe EXOGEN - 34 dans le groupe placebo			
Durée du suivi	Groupe EXOGEN : 250 +/- 18.1 jours Groupe placebo : 284 +/- 19.2 jours			
Caractéristiques des patients	Les groupes sont comparables avant traitement au regard des facteurs de confusion identifiés dans le protocole : sexe, âge, localisation de la fracture, type de fracture, caractéristiques radiologiques de la fractures (angulation, déviation).			
Résultats pour le critère de jugement principal	Délai moyen de consolidation clinique et radiologique			
	Groupe EXOGEN	Groupe Placebo	Statistiques de test	
	96 +/- 4.9 jours	154 +/- 13.7 jours	$p<10^{-4}$ quel que soit le test utilisé	
Il n'a pas été retrouvé d'effet des covariables (âge, sexe, etc.) sur le délai de consolidation de la fracture.				
Résultats pour les critères de jugement secondaires	Délai moyen de consolidation clinique			
	Groupe EXOGEN	Groupe Placebo	Statistiques de test	
	86 +/- 5.8 jours	114 +/- 10.4 jours	$p=0.01$ (Analyse de la variance) $p=0.03$ (Analyse de Kruskal-Wallace) $p=0.01$ (Test du log-rank)	
	Durée moyenne du port du plâtre			
	Groupe EXOGEN	Groupe Placebo	Statistiques de test	
	94 +/- 5.5 jours	120 +/- 9.1 jours	$p=0.008$ (Analyse de la variance) $p=0.005$ (Analyse de Kruskal-Wallace) $p=0.01$ (Test du log-rank)	
	Délai moyen de formation de ponts osseux sur 3 des 4 corticales			
	Evaluateur	Groupe EXOGEN	Groupe Placebo	Statistique de test
	Investigateur principal	89 +/- 3.7 jours	148 +/- 13.2 jours	$p=0.0001$ pour les 3 tests
	Radiologue indépendant	102 +/- 4.8 jours	190 +/- 18.3 jours	$p=0.0001$ pour les 3 tests
	Délai moyen de formation de ponts osseux sur les 4 corticales			
	Evaluateur	Groupe EXOGEN	Groupe Placebo	Statistique de test
	Investigateur principal	114 +/- 7.5 jours	182 +/- 15.8 jours	$p=0.00028$ (Analyse de la variance) $p=0.0001$ pour les 2 autres tests
	Radiologue indépendant	136 +/- 9.6 jours	243 +/- 18.4 jours	$p=0.0001$ pour les 3 tests
	Délai moyen de consolidation chez les fumeurs et les non-fumeurs			
	Groupe EXOGEN	Groupe Placebo	Statistique de test	
Non-fumeurs (n=14)	97 +/- 3.9 jours (n=9)	132 +/- 11.2 jours (n=5)	$p=0.002$	
Fumeurs (n=24)	115 +/- 11.2 jours (n=11)	158 +/- 28.6 jours (n=13)	$p=0.09$	
Complications	2 effets indésirables (crampes musculaires chez 1 patient du groupe EXOGEN, gonflement du membre immobilisé chez 1 patient du groupe placebo)			

Référence	Kristiansen TK, Ryabi JP, McCabe J, Frey JJ, Roe LR. Accelerated healing of distal radial fractures with the use of specific, low-intensity ultrasound. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Journal of Bone and Joint Surgery [Am] 1997; 79-A : 961-973
Type de l'étude	Essai contrôlé randomisé multicentrique <i>versus</i> placebo réalisé en double aveugle
Date et durée de l'étude	Période d'inclusions : 1987-1990
Objectif de l'étude	Déterminer si les ultrasons à basse intensité associé à un traitement conventionnel (réduction de la fracture et immobilisation dans un plâtre) accélèrent la consolidation de fractures du radius distal par rapport au traitement conventionnel seul
METHODE	
Critères d'inclusion	Tout patient adulte de 20 ans minimum ayant une fracture fermée du radius distal avec une angulation dorsale située à maximum 4 cm du processus styloïde radial Critères de non inclusion : consommateurs de stéroïdes ou d'anticoagulants, antécédent de thrombophlébite ou insuffisance vasculaire des membres supérieurs, déficience nutritionnelle, alcoolisme.
Cadre et lieu de l'étude	10 centres (9 aux Etats-Unis et 1 en Israël)
Produits étudiés	Dispositif générateur d'ultrasons de basse-intensité SAFHS 2A (EXOGEN) Dispositif placebo d'aspect identique n'émettant pas d'ultrasons
Critère de jugement principal	Délai de consolidation osseuse = délai en jours entre la survenue de la fracture et la consolidation tant clinique (consolidation solide sans fragilité ni douleur) que radiologique (formation d'un pont osseux complet des 4 corticales : dorsale, antérieure, radiale et ulnaire)
Critères de jugement secondaires	- Délai de consolidation trabéculaire précoce : délai entre la survenue de la fracture et le premier changement radiographique observable de l'apparition d'une bande de radiodensité croissante le long de chaque ligne de la fracture - Délai de formation du pont osseux cortical : délai entre la survenue de la fracture et le rétablissement de la continuité osseuse de chaque corticale - Pourcentage de pont osseux trabéculaire : pourcentage de la ligne de fracture remplacée par un pont osseux trabéculaire - Perte de réduction : différence entre les mesures de l'angulation antérieure avant et après réduction
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires non rapporté 83 patients (85 fractures) inclus dans l'étude : - 40 patients (40 fractures) dans le groupe EXOGEN - 43 patients (45 fractures) dans le groupe placebo
Méthode de randomisation	Séquence de randomisation générée informatiquement, par bloc de 4 Randomisation centralisée ou sur site : non rapporté
Méthode d'analyse des résultats	<u>Tests statistiques</u> Test exact de Fisher pour comparer les pourcentages de fractures consolidées en ajustant sur d'autres paramètres tels que la perte de réduction ou le nombre de semaines de suivi. Pour la population per protocole, 3 tests ont été utilisés pour comparer le délai de consolidation : l'analyse de la variance pour comparer le délai moyen, le test non paramétrique d'analyse de la variance de Kruskal-Wallis, le test de log-rank d'analyse de survie. <u>Gestion des données manquantes</u> Analyse en intention de traiter faite avec les tables du log-rank pour l'analyse de survie. <u>Prise en compte de covariables</u> L'effet centre et l'interaction centre x traitement ont été analysés avec un modèle de régression de Cox .
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Perdus de vue : 3 patients du groupe Placebo Exclus de l'analyse : 21 fractures (nombre de patients non rapporté) : - 10 du groupe EXOGEN - 11 du groupe Placebo Raisons des exclusions : - Fractures ne correspondant pas aux critères d'inclusion : 4 - Retraits d'études : 8 - Instabilité requérant un enclouage centro-médullaire au cours de la 1 ^{ère} semaine : 1 - Chute avec nouvelle fracture : 1

	- Mauvais usage du dispositif par le patient : 2 - Réduction insuffisante : 3 - Nouvelle réduction :1 - Problème de mesure (2 corticales évaluables au lieu de 4) : 2 Patients analysés en per protocole : 60 patients (61 fractures) - 30 fractures dans le groupe EXOGEN - 31 fractures dans le groupe placebo Le nombre de patients n'est pas rapporté.																										
Durée du suivi	111 jours pour les deux groupes																										
Caractéristiques des patients	Les groupes sont comparables avant traitement au regard des facteurs de confusion identifiés dans le protocole : sexe, âge, localisation de la fracture, type de fracture, caractéristiques radiologiques de la fractures (angulation, déviation).																										
Résultats pour le critère de jugement principal	Délai moyen de consolidation de la fracture analysé sur la population per protocole <table><tr><td>Evaluateur</td><td>Groupe EXOGEN</td><td>Groupe Placebo</td><td>Différence</td><td>Statistique de test</td></tr><tr><td>Investigateur principal</td><td>61 +/- 3.4 jours</td><td>98 +/- 5.2 jours</td><td>37 jours</td><td>$p<10^{-4}$ quel que soit le test utilisé</td></tr><tr><td>Radiologue indépendant</td><td>70 +/- 3.0 jours</td><td>110 +/- 5.3 jours</td><td>40 jours</td><td>$p<10^{-4}$ quel que soit le test utilisé</td></tr></table> Le traitement par ultrasons EXOGEN associé à une prise en charge conventionnelle permet une consolidation des fractures fermées du radius distal significativement plus rapide que celle observée avec un traitement conventionnel seul. La différence est de l'ordre de 40 jours. Pourcentage cumulé de fractures consolidées : Les courbes d'analyse de survie montrent, pour une même durée de suivi, un pourcentage de fractures consolidées toujours supérieur dans le groupe EXOGEN que dans le groupe placebo. Le test du log-rank de comparaison des courbes de survie est statistiquement significatif ($p<10^{-4}$) Analyses stratifiées sur le genre, l'âge et les différents types de fractures : Une différence significative du délai de consolidation entre les 2 groupes est retrouvée pour chaque analyse	Evaluateur	Groupe EXOGEN	Groupe Placebo	Différence	Statistique de test	Investigateur principal	61 +/- 3.4 jours	98 +/- 5.2 jours	37 jours	$p<10^{-4}$ quel que soit le test utilisé	Radiologue indépendant	70 +/- 3.0 jours	110 +/- 5.3 jours	40 jours	$p<10^{-4}$ quel que soit le test utilisé											
Evaluateur	Groupe EXOGEN	Groupe Placebo	Différence	Statistique de test																							
Investigateur principal	61 +/- 3.4 jours	98 +/- 5.2 jours	37 jours	$p<10^{-4}$ quel que soit le test utilisé																							
Radiologue indépendant	70 +/- 3.0 jours	110 +/- 5.3 jours	40 jours	$p<10^{-4}$ quel que soit le test utilisé																							
Résultats pour les critères de jugement secondaires	Délai moyen de consolidation trabéculaire précoce <table><tr><td>Groupe EXOGEN</td><td>Groupe Placebo</td><td>Statistique de test</td></tr><tr><td>30 +/- 1 jours</td><td>39 +/- 2 jours</td><td>$p<2.10^{-3}$</td></tr></table> Délai de formation du pont osseux pour chaque corticale <table><tr><td></td><td>Groupe EXOGEN</td><td>Groupe Placebo</td><td>Statistique de test</td></tr><tr><td>1^{ère} corticale</td><td>39 +/- 2 jours</td><td>50 +/- 3 jours</td><td>$p<3.10^{-3}$</td></tr><tr><td>2^{ème} corticale</td><td>43 +/- 2 jours</td><td>56 +/- 2 jours</td><td>$p<4.10^{-3}$</td></tr><tr><td>3^{ème} corticale</td><td>51 +/- 2 jours</td><td>77 +/- 5 jours</td><td>$p<2.10^{-4}$</td></tr><tr><td>4^{ème} corticale</td><td>61 +/- 2 jours</td><td>98 +/- 5 jours</td><td>$p<10^{-4}$</td></tr></table>	Groupe EXOGEN	Groupe Placebo	Statistique de test	30 +/- 1 jours	39 +/- 2 jours	$p<2.10^{-3}$		Groupe EXOGEN	Groupe Placebo	Statistique de test	1 ^{ère} corticale	39 +/- 2 jours	50 +/- 3 jours	$p<3.10^{-3}$	2 ^{ème} corticale	43 +/- 2 jours	56 +/- 2 jours	$p<4.10^{-3}$	3 ^{ème} corticale	51 +/- 2 jours	77 +/- 5 jours	$p<2.10^{-4}$	4 ^{ème} corticale	61 +/- 2 jours	98 +/- 5 jours	$p<10^{-4}$
Groupe EXOGEN	Groupe Placebo	Statistique de test																									
30 +/- 1 jours	39 +/- 2 jours	$p<2.10^{-3}$																									
	Groupe EXOGEN	Groupe Placebo	Statistique de test																								
1 ^{ère} corticale	39 +/- 2 jours	50 +/- 3 jours	$p<3.10^{-3}$																								
2 ^{ème} corticale	43 +/- 2 jours	56 +/- 2 jours	$p<4.10^{-3}$																								
3 ^{ème} corticale	51 +/- 2 jours	77 +/- 5 jours	$p<2.10^{-4}$																								
4 ^{ème} corticale	61 +/- 2 jours	98 +/- 5 jours	$p<10^{-4}$																								

	Pourcentage de pont osseux trabéculaire			
		Groupe EXOGEN	Groupe Placebo	Statistique de test
	Semaine 5	17 +/- 5%	4 +/- 2%	p<0.05
	Semaine 6	37 +/- 5%	12 +/- 4%	p<2.10 ⁻⁴
	Semaine 8	56 +/- 6%	20 +/- 5%	p<10 ⁻⁴
	Semaine 10	74 +/- 6%	36 +/- 7%	p<10 ⁻⁴
	Semaine 12	85 +/- 4%	51 +/- 6%	p<10 ⁻⁴
	Semaine 16	96 +/- 2%	71 +/- 5%	p<10 ⁻⁴
	Perte de réduction			
		Groupe EXOGEN	Groupe Placebo	Statistique de test
		20 +/- 6%	43 +/- 8%	p<0.01
Complications	Aucun effet secondaire attribuable au dispositif EXOGEN n'est rapporté			

Référence	Leung KS, Lee WS, Tsui HF, Liu PL, Cheung WH. Complex tibial fracture outcomes following treatment with low-intensity pulsed ultrasound. <i>Untrasound in Medicine and Biology</i> 2004; 30 (3à: 389-395		
Type de l'étude	Essai contrôlé randomisé monocentrique		
Date et durée de l'étude	Période d'inclusions : Septembre 1999 - Avril 2002		
Objectif de l'étude	Montrer que les ultrasons pulsés à basse intensité peuvent accélérer la consolidation des fractures tibiales ouvertes de différents grades de sévérité, des fractures comminutives et des fractures segmentaires, traitées soit par enclouage centro-médullaire (fractures fermées et fractures ouvertes Gustilo I et II) soit par fixateur externe (fractures Gustilo III a et fractures de la métaphyse ne pouvant être traitées par enclouage).		
METHODE			
Critères d'inclusion	Patients ayant des fractures ouvertes du tibia et des fractures complexes à haute-énergie incluant les fractures comminutives et les fractures segmentaires.		
Cadre et lieu de l'étude	1 centre en Chine		
Produits étudiés/Interventions	Groupe EXOGEN : réduction chirurgicale de la fracture et ultrasons dispensés par un dispositif EXOGEN 2000 Groupe contrôle : réduction chirurgicale de la fracture et mise en place d'un dispositif placebo identique à EXOGEN 2000 mais n'émettant pas d'ultrasons Dans les deux groupes, les fractures étaient traitées soit par enclouage centro-médullaire (fractures fermées et fractures ouvertes Gustilo I et II) soit par fixateur externe (fractures Gustilo III a et fractures de la métaphyse ne pouvant être traitées par enclouage).		
Critères de jugement	Délai de consolidation évaluée cliniquement Délai de mise en charge partielle Délai de mise en charge partielle Délai de retrait du fixateur externe Délai d'apparition des ponts osseux observés sur les radiographies		
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujet nécessaire pour avoir une puissance de 80% pour une différence attendue de 38% de diminution du temps de consolidation osseuse : 15 patients 28 patients inclus : - 15 patients (16 fractures) dans le groupe EXOGEN - 13 patients (14 fractures) dans le groupe placebo		
Méthode de randomisation	Attribution du traitement en fonction de l'ordre d'admission du patient donc pas d'assignation secrète du traitement		
Méthode d'analyse des résultats	Test <i>t</i> de Student bilatéral pour comparer le délai moyen de consolidation entre les 2 groupes. Test de Mann–Whitney utilisé pour comparer les différences de densité minérale osseuse et d'activité de la phosphatase alcaline entre les groupes à différents temps de mesure. La statistique de test <i>p</i> est calculée pour chaque semaine entre la 2 ^{ème} semaine et la 30 ^{ème} semaine. L'inflation du risque alpha est importante. Cette méthode est inadaptée pour l'analyse de mesures répétées dans le temps.		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	28 patients : - 15 patients (16 fractures) dans le groupe EXOGEN - 13 patients (14 fractures) dans le groupe placebo		
Durée du suivi	Non rapportée		
Caractéristiques des patients	25 hommes et 3 femmes âgés en moyenne de 35.3 ans [étendue : 22 - 61 ans] 4 fractures segmentaires Types de fractures : fermées (n=13), ouvertes de grade I (n=5), ouvertes de grade II (n=7), ouvertes de grade IIIa (n=5)		
		Groupe EXOGEN	Groupe Placebo
	Fracture ouverte	9	8
	Fracture fermée	7	6
	Fixateur externe	10	9
	Clou intramédullaire	6	5

Résultats	Critère	Groupe EXOGEN	Groupe Placebo	Statistique de test
	Disparition de la gêne au site de fracture	6.1+/- 2.1 semaines	7.9 +/- 3.5 semaines	p<0.05
	Délai de mise en charge partielle	3.8 +/- 2.2 semaines	4.1 +/- 2.8 semaines	p>0.05
	Délai de mise en charge totale	9.3 +/- 2.1 semaines	15.5 +/- 3.0 semaines	p<0.05
	Délai de retrait du fixateur externe	9.9 +/- 3.8 semaines	17.1 +/- 8.5 semaines	p<0.05
	Délai d'apparition du 3 ^{ème} pont osseux	11.5 +/- 3.0 semaines	20 +/- 4.4 semaines	p<0.05
Complications	Groupe EXOGEN : - 1 pseudarthrose - 4 cas de gonflement et d'érythème au site d'application d'EXOGEN Groupe placebo : - 2 pseudarthroses - 2 infections			