



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

07 décembre 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	EXOGEN 4000+ , générateur d'ultrasons pulsés de basse intensité
Modèles et références :	Modèle 4000+
Fabricant :	SMITH & NEPHEW Orthopaedic Division (USA)
Demandeur :	SMITH & NEPHEW SA (France)
Indications :	▪ Traitement des pseudarthroses, à l'exception des localisations vertébrales et crâniennes, avec ou sans traitement chirurgical préalable de la pseudarthrose. ▪ Traitement adjuvant des prises en charge conventionnelles des allongements progressifs de membre inférieur par fixateur externe
Données disponibles :	▪ Avis de la Commission du 5 juin 2002 pour EXOGEN 2000/2000+. ▪ Avis de la Commission du 27 juin 2007 pour EXOGEN 4000+. ▪ Trois nouvelles études sont fournies dans le dossier. - Un essai multicentrique, prospectif, randomisé, contrôlé, en double aveugle, non publié, évaluant l'efficacité du traitement par ultrasons pulsés de basse intensité versus placebo (EXOGEN 2000/2000+) chez des patients ayant un retard de consolidation suite à une fracture du tibia (n=101). La durée de suivi est de 16 semaines. - Un essai prospectif, randomisé, contrôlé, en simple aveugle, publié, évaluant l'efficacité du traitement par ultrasons pulsés de basse intensité (modèle EXOGEN non précisé) versus placebo chez des patients traités pour allongement du tibia par ostéogénèse de distraction avec fixateur externe de type Ilizarov (n=20) jusqu'à consolidation osseuse. - Une étude de cas rapportant l'utilisation d'EXOGEN (modèle non précisé) chez des enfants ayant un retard de consolidation ou une pseudarthrose suite à un allongement de jambe par ostéogénèse de distraction avec fixateur externe de type Ilizarov (n=13, 17 cas d'allongements traités avec EXOGEN) jusqu'à consolidation osseuse.
Service Rendu (SR) et Service Attendu (SA) :	SR Insuffisant pour le renouvellement d'inscription dans l'indication de traitement des pseudarthroses, à l'exception des localisations vertébrales et crâniennes, après échec d'un premier traitement chirurgical. SA Insuffisant dans les nouvelles indications revendiquées suivantes : - Traitement des pseudarthroses, à l'exception des localisations vertébrales et crâniennes sans traitement chirurgical préalable de la pseudarthrose. - Traitement adjuvant des prises en charge conventionnelles des allongements progressifs de membre inférieur par fixateur externe. L'intérêt thérapeutique du produit ne peut être établi, dans les indications revendiquées, en raison des limites méthodologiques des études cliniques fournies.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de renouvellement d'inscription d'EXOGEN 4000+ sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

Demande de modifications des conditions d'inscription d'EXOGEN 4000+ sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

▪ **Modèles et références**

EXOGEN 4000 +

▪ **Conditionnement**

Il comprend le dispositif EXOGEN 4000+, ainsi que les accessoires nécessaires à son utilisation : kit plâtre, kit de sangle et gel de contact.

▪ **Applications**

La demande de modification des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :

- Traitement des pseudarthroses, à l'exception des localisations vertébrales et crâniennes, avec ou sans traitement chirurgical préalable de la pseudarthrose.

Il s'agit d'une modification par rapport à l'indication retenue sur la LPPR pour EXOGEN 4000+ : Traitement des pseudarthroses, à l'exception des localisations vertébrales et crâniennes, après échec d'un premier traitement chirurgical.

- Traitement adjuvant des prises en charge conventionnelles des allongements progressifs de membre inférieur par fixateur externe

Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande de renouvellement d'inscription d'EXOGEN 4000+.

EXOGEN 4000+ est inscrit, sous nom de marque, sur la LPPR par arrêté du 25 mars 2009 (JO du 31 mars 2009), malgré l'avis de Service Attendu Insuffisant de la Commission du 27 juin 2007.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

▪ **Marquage CE**

Classe IIa, notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (n°123), (Allemagne).

▪ **Description**

EXOGEN 4000+ est un dispositif non implantable, portable. Il se compose d'une unité centrale d'opération et d'un transducteur reliés par l'intermédiaire d'un câble électrique.

Les accessoires suivants sont fournis :

- le « kit de plâtre » pour l'installation du transducteur comprenant :
 - un anneau positionneur de cible ;
 - un système d'alignement et de maintien ;
 - un bouchon de protection ;
 - des coussinets en feutre et en mousse ;
- le « kit de sangle » comportant deux éléments :
 - le système d'alignement et de maintien ;
 - des coussinets en mousse ;
- le gel de contact.

EXOGEN 4000+ est une évolution du dispositif EXOGEN 2000/2000+. Les différences entre ces deux dispositifs se situent essentiellement au niveau du design. EXOGEN 4000+ est plus compact, plus léger et portable ; il dispose d'un écran à cristaux liquides plus grand.

■ Fonctions assurées

Le dispositif EXOGEN 4000+ 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 le dispositif EXOGEN est destinée à stimuler l'ostéogénèse.

Le traitement consiste en des séances quotidiennes de 20 minutes jusqu'à consolidation osseuse. L'unité principale d'opération est alimentée par une pile au lithium non remplaçable et non rechargeable prévue pour une durée moyenne d'utilisation d'environ 150 périodes de traitement de 20 minutes chacune.

■ Acte ou prestation associée

Sans objet

Service Rendu / 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

La Commission s'est prononcée en 2002¹ et en 2007² sur les dispositifs de la gamme EXOGEN.

Données de 2002

Deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre un dispositif placebo, étaient fournies dans le dossier EXOGEN 2000/2000+ en 2002 pour argumenter l'effet des ultrasons sur la consolidation osseuse. Ces deux études avaient pour objectif de vérifier l'influence du dispositif EXOGEN sur le temps nécessaire à la consolidation de fractures récentes. Les patients inclus avaient des fractures fermées ou ouvertes (stade 1) de la diaphyse tibiale (67 fractures - Heckman³) et des fractures fermées de la partie distale du radius (61 fractures - Kristiansen⁴). Il ne s'agissait pas de cas de pseudarthrose, indication faisant l'objet de la demande. Les résultats montraient une réduction significative du délai moyen de consolidation de fractures récentes en faveur du traitement par EXOGEN.

Les données dans l'indication de pseudarthrose étaient 2 études prospectives auto-appariées, dont une étude publiée⁵ et un rapport d'étude, et 3 séries de cas^{6,7,8}. Les résultats sont rapportés dans le tableau 1 ci-après.

¹ Avis CEPP du 5 juin 2002 – EXOGEN 2000. www.has-sante.fr

² Avis CEPP du 27 juin 2007 – EXOGEN 4000+. www.has-sante.fr

³ Heckman JD, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Kilcoyne RF. Acceleration of tibial fracture-healing by non invasive, low-intensity pulsed ultrasound. J Bone Joint Surg Am. 1994; 76(1):26-34

⁴ Kristiansen TK, Ryaby 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. J Bone Joint Surg Am. 1997; 79(7):961-73

⁵ Gebauer D, Mayer E, Orthner E, Ryaby JP. Low-intensity pulsed ultrasound: effects on non-unions. Ultrasound in Med & Biol. 2005; 31(10):1391-1402

⁶ Mayr E, Frankel V, Rüter A. Ultrasounds – an alternative healing method for nonunions? Arch Orthop Trauma Surg. 2000;120:1-8.

⁷ Nolte PA, Van der Krans A, Patka P, Janssen IMC, Ryaby JP, Albers GHR. Low-intensity ultrasound in the treatment of non-unions. J Trauma Injury, Infection and Critical Care. 2001;51:693-703.

⁸ Romano C, Messina J, Meani E. Guarderni di infezione osteoarticolari. Milan : Masson Periodical Division. 1999; 83-89.

Tableau 1 : Données fournies en 2002 dans l'indication de pseudarthrose

Auteur	Méthodologie	Date	Cas de pseudarthroses de localisations anatomiques variées (tibia, fémur, scaphoïde, humérus, clavicule, métatarse...)	Taux de consolidation	Délai de consolidation
Gebauer ⁵	Etude prospective auto-appariée comparant EXOGEN aux interventions chirurgicales précédentes	2000	n = 67 datant en moyenne de plus de 39 mois, et consécutives à l'échec de 2 interventions chirurgicales en moyenne	57/67	168 ± 10,2 jours
Moyen (étude non publiée)		2001	n = 52, avec n=44 ayant terminé le traitement EXOGEN ; pseudarthroses de plus de 26,7 mois en moyenne, et consécutives à l'échec de 2,2 interventions chirurgicales en moyenne (pour n=44)	39 / 44	187 ± 21,3 jours
Mayr ⁶	Série de cas	2000	n = 366, datant de plus de 2 ans en moyenne	314 / 366 (86%)	152 ± 5,3 jours
Nolte ⁷	Série de cas	2001	n = 41	35 / 37	130 ± 11,3 jours
Romano ⁸	Série de cas	1999	n = 15 cas complexes de pseudarthroses infectées	9/10	-

Données de 2007

- Trois études (Gebauer⁵, Mayr⁶, Nolte⁷), déjà fournies en 2002, incluaient des patients ayant des pseudarthroses avec ou sans traitement chirurgical préalable ; les cas sans traitement chirurgical préalable avaient été revus : Mayr n=153/366 ; Nolte n= 8/29 ; Gebauer n=10/67.
- Deux nouvelles études par rapport à 2002 étaient fournies :
 - la série de cas (n=17, 18 fractures) Lerner⁹.
 - des données poolées relatives aux patients ayant une pseudarthrose traitée par EXOGEN sans traitement chirurgical préalable. Ces données avaient été soumises par Smith & Nephew au Center for Medicare & Medicaid Services (CMS), agence américaine de financement des soins de santé. Elles rassemblaient des cas provenant de trois études : Gebauer, Nolte et Heppenstall (série de cas non publiée - 1999), soit 378 patients parmi lesquels 55 cas de pseudarthrose sans traitement chirurgical préalable de la pseudarthrose.
- Au total, les données de 2007 concernaient 232 pseudarthroses non traitées chirurgicalement avant le traitement par EXOGEN. Ces données sont rapportées dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 : Données fournies en 2007 portant sur des cas de pseudarthrose sans traitement chirurgical préalable au traitement par ultrasons

Auteur	Méthodologie	Date	Nombre de cas	Taux de consolidation	Délai de consolidation
Mayr ⁶	Série de cas	2000	n = 153	132/153 (86%)	140 jours
Nolte ⁷	Série de cas	2001	n = 8	7/8	157 jours
Gebauer ⁵	Série de cas	2000	n = 10	7/10	157 jours
Lerner ⁹	Série de cas	2004	n = 18	16/18	12 à 52 semaines
Données poolées pour Center for Medicare & Medicaid Services (CMS)		2004	n = 55, constitués comme suit ▪ n = 8 de la série Gebauer ▪ n = 4 de la série Nolte et ▪ n = 43 de la série Heppenstall	44/55	

⁹ Lerner A, Stein H, Soudry M. Compound high-energy limb fractures with delayed union: our experience with adjuvant ultrasound stimulation (exogen). Ultrasonics 2004; 42:915-917.

Données de 2010

Trois nouvelles études sont fournies : un rapport d'étude non publié dans l'indication de traitement de pseudarthrose au niveau du tibia et deux études^{10,11} dans l'indication d'allongement progressif du tibia par fixateur externe.

- Rapport d'étude Schofer (détaillé en Annexe 1) :

Il s'agit d'un essai multicentrique, prospectif, randomisé, en double aveugle versus placebo, évaluant l'efficacité des ultrasons de basse intensité pulsés pour le traitement de fractures de tibia non consolidées dans les délais normaux.

Cent un patients ont été randomisés : n=51 dans le groupe EXOGEN et n=50 pour le groupe placebo.

Après randomisation, les patients étaient traités pendant 16 semaines. Les visites de suivi ont été réalisées à la fin des semaines 4, 8, 12 et 16. Des radiographies de face et de profil étaient effectuées à 1, 2 et 3 mois. Les patients devaient réaliser un scanner à l'inclusion et après le traitement.

Le critère de jugement principal comprenait 2 critères radiographiques :

- le changement de la **densité minérale osseuse (DMO)** au siège de la fracture entre le début de traitement et la fin du traitement (16 semaines), exprimé en unité Hounsfield (UH). La DMO a été évaluée par scanner (images digitalisées). Elle était mesurée sur 3 régions : au siège de la fracture, dans des zones proximales et distales à 2-3 mm du siège de la fracture. Trois mesures dans chaque région ont été réalisées. La moyenne des moyennes des DMO des 3 mesures des 3 régions a été calculée et a servi pour l'analyse statistique. La lecture des scanners a été réalisée en aveugle du groupe de traitement de façon centralisée.

- l'évolution de la **surface de rupture osseuse (gap)** au siège de la fracture (mesurée en mm²) entre le début de traitement et la fin du traitement (16 semaines). Trois mesures étaient effectuées à chaque temps. La surface de rupture osseuse a été calculée à partir d'une coupe radiographique latérale (image en deux dimensions).

Résultats

L'augmentation de la DMO entre le début de l'étude et la 16^{ème} semaine (population en ITT sans imputation des valeurs manquantes) était de 389 UH (écart-type = 250) dans le groupe EXOGEN (n=46) et de 281 UH (écart-type = 234) dans le groupe placebo (n=38). La différence entre les deux groupes est statistiquement significative (p=0,020).

La diminution de la surface de rupture osseuse (gap) entre le début de l'étude et la 16^e semaine (population en ITT sans imputation des valeurs manquantes) était de 2,81 mm² (écart-type = 1,19) dans le groupe EXOGEN (n=46) et de 0,97 mm² (écart-type = 9,44) dans le groupe placebo (n=38). La différence entre les deux groupes est statistiquement significative (p = 0,0082).

Limites méthodologiques

L'analyse de cet essai a mis en évidence les biais suivants, liés à sa conception et à sa réalisation.

- Le critère de jugement principal est composé de 2 critères intermédiaires (évolution de la densité minérale osseuse et évolution de la surface de rupture osseuse). Ces critères sont néanmoins objectifs.

- Le nombre de patients perdus de vue prévu est élevé (20%).

- La comparabilité des groupes n'est pas renseignée. Les critères de déséquilibre concernent notamment le ratio homme/femme, l'ancienneté de la fracture, le critère fumeur/non fumeur, le type de fracture (ouverte/fermée), la durée de traitement, la localisation droite/gauche du foyer de fracture.

Un biais de sélection est envisageable, remettant en cause les conclusions de l'essai.

¹⁰ El-Mowafi H, Mohsen M. The effect of low-intensity pulsed ultrasound on callus maturation in tibial distraction osteogenesis. International Orthopaedics (SICOT). 2005; 29: 121-4.

¹¹ Gebauer D, Correll J. A new salvage procedure for delayed unions and non unions after leg lengthening in children. J Pediatr Orthop. 2005 ; 26 (6): 750-4.

- Les violations majeures au protocole et les données manquantes sont plus nombreuses dans le groupe placebo que dans le groupe EXOGEN. Ces éléments contribuent à mettre en doute le respect de l'insu au cours de l'étude.

- Etude El-Mowafi¹⁰ (détaillé en Annexe 2) :

Cet essai prospectif, randomisé contrôlé versus placebo, avec groupes parallèles avait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'EXOGEN (modèle non précisé) sur la vitesse de consolidation osseuse chez 20 patients (10 patients par groupe) ayant un défaut osseux de 5 à 8 cm traités pour allongement du tibia par ostéogénèse de distraction avec un fixateur externe (de type Ilizarov).

Le lendemain de l'arrêt de la distraction, les patients étaient randomisés en 2 groupes, soit dans le groupe EXOGEN, soit dans le groupe placebo (=EXOGEN sans émission de signal ultrasonique).

Le critère de jugement principal était l'indice moyen de consolidation. Cet indice est obtenu en divisant la durée de traitement par fixateur externe par la longueur de l'écart de la distraction, exprimé en jours par centimètre. Il reflète la formation d'un cortex périphérique et d'un canal intra-médullaire au moment du retrait du fixateur.

Résultats

L'indice moyen de consolidation était de 30 jours/cm pour le groupe EXOGEN et de 48 jours/cm pour le groupe placebo, avec une différence significative entre les 2 groupes ($p < 0,001$).

Néanmoins, en l'absence de calcul *a priori* du nombre de sujets nécessaires, de précisions sur les modalités de la randomisation et de données concernant la comparabilité des groupes, les résultats de cet essai ne peuvent être interprétés.

- Etude Gebauer¹¹ :

Cette série rétrospective rapporte l'effet d'EXOGEN chez 13 enfants ayant un retard de consolidation ou une pseudarthrose suite à un allongement de jambe (tibia ou fémur) par ostéogénèse de distraction avec fixateur externe.

A la suite des 112 procédures d'allongement de jambe réalisées entre 1998 et 2001 à la Clinique orthopédique de Tegernsee et à la Clinique orthopédique pédiatrique d'Aschau (Allemagne), 15 enfants (soit 19 de ces procédures d'allongement) avaient un retard de consolidation. Parmi les 15 enfants, 2 enfants ont été à nouveau opérés, à la demande des parents.

Treize enfants (17 membres, soit 16 tibias et 1 fémur) ont été inclus pour le traitement avec EXOGEN. Ces enfants avaient en moyenne 7,85 ans (de 6 à 15 ans). Ils avaient eu un allongement de 7,06 cm en moyenne, allant de 2,5 à 14,0 cm. Neuf cas étaient des pseudarthroses et 8 cas des retards de consolidation. Il s'était écoulé en moyenne 6,29 mois entre la fin de l'allongement et le traitement par ultrasons (de 3 à 10,2 mois).

La consolidation osseuse était évaluée par radiographie toutes les 6 semaines.

Résultats

Les 17 membres inférieurs traités par EXOGEN ont tous abouti à une consolidation osseuse, permettant un retrait du fixateur externe et la mise en charge complète de l'extrémité de la jambe.

- Pour 7 tibias, les premiers signes de consolidation osseuse étaient visibles sur les radiographies à 6 semaines. L'utilisation des ultrasons a duré de 3,0 à 5,5 mois.
- Pour les 10 autres membres, les premiers signes de consolidation osseuse étaient constatés sur les radiographies à 12 semaines. Parmi ceux-ci, 7 membres (6 enfants) ont été traités entre 5,9 et 7 mois, 2 tibias du même enfant ont été traités pendant 10 mois et 1 tibia l'a été pendant 12 mois.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

▪ Pseudarthrose

Le traitement de référence des pseudarthroses est une reprise chirurgicale associant le plus souvent une ostéosynthèse (plaques de compression, enclouage centro-médullaire, ostéosynthèse à fixateur externe) et une greffe autologue.

Dans son avis du 5 juin 2002, la Commission avait retenu le traitement par ultrasons comme un traitement de seconde intention après échec d'un premier traitement chirurgical pour pseudarthrose.

Il existe d'autres traitements non invasifs sur le principe de la stimulation électrique (ex. : courants induits, champs électromagnétiques pulsés).

Les données fournies ne permettent pas de conclure quant à la place du traitement par EXOGEN par rapport au traitement chirurgical de la pseudarthrose, sans remettre en cause l'effet des ultrasons sur la consolidation osseuse, hors pseudarthrose.

Au vu de l'essai disponible, et notamment de ses limites méthodologiques, l'intérêt thérapeutique du dispositif EXOGEN 4000+ ne peut être établi dans le traitement de la pseudarthrose avec ou sans traitement chirurgical préalable de la pseudarthrose.

▪ Allongement de membre inférieur

D'après un rapport¹² du service d'évaluation des actes professionnels, l'allongement progressif du fémur ou du tibia par système externe est un traitement curatif de première intention à visée fonctionnelle et esthétique. La place des ultrasons en complément de cette technique n'est pas évoquée dans ce rapport.

Dans les inégalités de membres et dans les petites tailles, les alternatives à l'allongement par système externe sont l'allongement extemporané et l'allongement par système interne. Les critères de choix entre les différentes techniques ne sont pas clairement définis.

Dans les inégalités de membres, les autres traitements ou associés aux allongements sont :

- la compensation : semelle placée dans la chaussure, rehaussement de la semelle sous la chaussure, chaussure orthopédique et appareillage pour les raccourcissements importants, s'accompagnant de déformations du pied ou pour les étiologies paralytiques ;
- la désépiphysiodèse, en cas de pont osseux formé au niveau d'un cartilage de croissance pour une raison traumatique ou infectieuse ;
- l'épiphysiodèse, qui vise à arrêter temporairement ou définitivement la croissance au niveau d'un ou de plusieurs cartilages de croissance du côté long, en plaçant des agrafes à cheval sur le cartilage de croissance ;
- le raccourcissement chirurgical consistant à enlever un segment osseux du côté long.

Le recours chirurgical est envisagé pour les inégalités existantes ou prévisionnelles de 3 cm ou plus, dans des situations permettant d'obtenir en fin de traitement un résultat fonctionnel satisfaisant. L'indication de la technique est fonction de l'importance de l'inégalité et de la nécessité éventuelle d'une correction d'axe.

Les données fournies ne permettent pas de conclure quant à la place du traitement par EXOGEN en complément de la prise en charge conventionnelle des allongements progressifs de membre inférieur par fixateur externe.

Au vu des données disponibles, et notamment de leur faible qualité méthodologique, l'intérêt thérapeutique du dispositif EXOGEN 4000+ ne peut être établi dans l'indication de traitement adjuvant des prises en charge conventionnelles des allongements progressifs de membre inférieur par fixateur externe.

¹² Haute Autorité de Santé. Service Evaluation des actes professionnels. Allongement osseux progressif du fémur ou du tibia par fixateur externe. Octobre 2005. www.has-sante.fr

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

▪ Pseudarthrose

La pseudarthrose est une complication grave des fractures osseuses fermées ou ouvertes, elle se traduit par une absence de consolidation de fragments osseux. Le diagnostic de pseudarthrose peut être posé au delà d'une période de 6 mois sans consolidation.

Cette affection entraîne une impotence fonctionnelle du membre concerné, s'accompagnant de douleurs et pouvant conduire à long terme à des cas d'arthrose et dans des cas rares jusqu'à l'amputation après échec répété du traitement chirurgical.

La pseudarthrose est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

▪ Allongement du membre inférieur

Les allongements osseux progressifs du membre inférieur par système externe sont effectués dans 3 indications¹²:

- les inégalités de membres, dont les étiologies peuvent être :
 - congénitales (fémur court, tibia court congénitaux) ;
 - traumatiques (cartilage de conjugaison) ;
 - infectieuses (ostéomyélite, arthrites) ;
 - neurologiques (poliomyélite, anomalie vertébrale ou médullaire, ou toute affection neurologique s'accompagnant de paralysie et de troubles trophiques) ;
 - autres : irradiation, résection d'une tumeur, origine vasculaire.
- les petites tailles, dont les étiologies peuvent être :
 - syndrome de Turner ;
 - achondroplasie, hypochondroplasie, chondrodysplasie, pseudoachondroplasie ;
 - autres : déficit en hormone de croissance, rachitisme, traitement aux corticoïdes, idiopathique.
- les fractures compliquées d'une perte de substance osseuse ou avec nécessité d'une résection au niveau d'une pseudarthrose.

Dans cette situation, les allongements se font pour compenser la perte de substance osseuse. Ces techniques d'allongement osseux (transport osseux) peuvent permettre d'éviter une amputation.

Une dysmorphie du membre inférieur ou une petite taille constitutionnelle peuvent avoir un retentissement psycho-social important sur la personne, notamment en termes de regard des autres et d'estime de soi.

Les fractures compliquées du membre inférieur avec perte de substance sont à l'origine d'un handicap et peuvent être associées à des comorbidités conduisant à l'amputation.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

▪ Pseudarthrose

Les données épidémiologiques internationales disponibles estiment qu'environ 5 à 10% des fractures ont un retard de consolidation ou évoluent vers une pseudarthrose¹³.

Certains facteurs de risque comme l'âge, le diabète, l'obésité, le tabac, l'alcool sont des facteurs défavorables à la consolidation osseuse. De même, en cas de fracture ouverte à fort déplacement le processus normal de consolidation est plus difficile à se mettre en place. Les conditions d'asepsie jouent également un rôle important dans la consolidation des fractures.

¹³ Rubin C, Bolander M, Ryaby JP, Hadjiargyrou M. The use of low-intensity ultrasound to accelerate the healing of fractures. J Bone Joint Surg. Vol 83-A, number 2, February 2001 : 259 – 270.

Les données issues de la base PMSI pour 2009 (base publique et privée) comptabilisent 11 170 séjours hospitaliers ayant un diagnostic principal de pseudarthrose, à l'exclusion des localisations vertébrales et crâniennes. Ce nombre est resté stable autour de 11 000 séjours durant les 5 dernières années.

- Allongement progressif du membre inférieur

D'après les données du PMSI en 2009, 210 actes séjours comportaient un acte classant correspondant à un allongement osseux progressif du fémur ou du tibia par système externe :

- 25 séjours associés à l'acte classant intitulé « allongement osseux progressif du fémur ou du tibia par système externe, avec allongement du tendon »,
- 185 séjours associés à l'acte « allongement osseux progressif du fémur ou du tibia par système externe ».

- Inégalités de membres :

Une étude épidémiologique, dont le but était de recenser les inégalités de plus de 2 cm des membres inférieurs, traitées par appareillage orthopédique et celles traitées par allongement chirurgical, a été effectuée en 1987¹⁴. Cette étude reposait notamment sur des données de la Sécurité sociale, et sur les résultats d'un questionnaire envoyé aux membres de la Société française de chirurgie orthopédique et traumatologique (SOFECOT) :

- d'après les données de la Sécurité sociale concernant les remboursements d'appareillage orthopédique pour les régions Bourgogne et Franche-Comté, l'incidence des prescriptions d'appareillage était de 2,16/100 000, et la prévalence des inégalités appareillées était de 99,9/100 000 ;
- un questionnaire concernant les allongements chirurgicaux a été envoyé à tous les membres de la SOFECOT, avec un taux de réponses de 39%. D'après ces réponses, 418 allongements ont été effectués en 1987, dont 89,5% d'allongements progressifs par fixateur externe.

- Petites tailles :

Le registre des malformations de la région Rhône-Alpes/Auvergne, qui concernait les nouveau-nés et enfants de moins de 1 an, a colligé pour l'année 1986¹⁵ : 35 malformations réductionnelles des membres (y compris les membres supérieurs), soit une incidence de 3,8/10 000 et 17 ostéochondrodystrophies, soit une incidence de 1,9/10 000.

Dans le registre Eurocat¹⁶, pour la période 1996-2001, le taux de prévalence total des raccourcissements du membre inférieur était de 0,83/10 000 ; le taux de prévalence total des chondrodystrophies et ostéodystrophies était de 2,1/10 000 ; le taux de prévalence total des syndromes de Turner était de 2,08.

- Séquelles de fractures :

Il n'a pas été identifié de données épidémiologiques concernant les raccourcissements dus aux séquelles de fractures de membre inférieur.

2.3 Impact

Le dispositif EXOGEN 4000+ répond à un besoin couvert par d'autres techniques ou dispositifs pour le traitement des pseudarthroses.

- ***Le traitement de la pseudarthrose a un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité et du coût de cette pathologie.***

¹⁴ Guichet JM, Spivak JM, Trouilloud P, Grammont PM. Lower limb-length discrepancy. An epidemiologic study. Clin Orthop Relat Res 1991;(272):235-41.

¹⁵ Robert E, Francannet C, Robert JM. Le registre de malformations de la région Rhône-Alpes/Auvergne. Intérêt et limites de la tératovigilance. Onze années d'expérience (1976-1986). J Gynécol Obstet Biol Reprod 1988;17:601-7.

¹⁶ European Surveillance of Congenital Anomalies. Eurocat WHO collaborating centre for the epidemiologic surveillance of congenital anomalies. Annual report 2003. Ulster: EUROCAT Central Registry; 2003.

- *L'accélération de la consolidation osseuse dans les cas d'allongement de membre inférieur a un intérêt pour la santé publique, compte tenu du contexte douloureux pour le patient et difficile pour son entourage, dans la mesure où cette intervention concerne le plus souvent d'une population pédiatrique.*

En conclusion, en l'absence de démonstration de l'intérêt d'EXOGEN 4000+, la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé estime que :

- *le service rendu d'EXOGEN 4000+ est insuffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, dans l'indication de « pseudarthroses, à l'exception des localisations vertébrales et crâniennes, après l'échec d'un premier traitement chirurgical » ;*
- *le service attendu d'EXOGEN 4000+ 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 les indications de « pseudarthroses, à l'exception des localisations vertébrales et crâniennes, sans traitement chirurgical préalable de la pseudarthrose » et de « traitement adjuvant des prises en charge conventionnelles des allongements progressifs de membre inférieur par fixateur externe ».*

ANNEXE 1

Référence	Rapport d'étude non publié , essai multicentrique, prospectif, randomisé, en double aveugle versus placebo, évaluant l'efficacité des ultrasons de basse intensité pulsés pour le traitement de fractures de tibia non consolidées dans les délais normaux.
Type de l'étude	Etude multicentrique, prospective, randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle
Date et durée de l'étude	Patients inclus entre janvier 2002 et décembre 2005 Durée d'étude = 16 semaines
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité des ultrasons de basse intensité pulsés versus placebo chez des patients ayant un retard de consolidation suite à une fracture du tibia
METHODE	
Critères d'inclusion	- Age > 18 ans - Fracture du tibia non consolidée (absence de signes cliniques et radiologiques de continuité osseuse), à plus de 16 semaines du traumatisme ou de la dernière intervention.
Cadre et lieu de l'étude	6 centres en Allemagne
Produits étudiés	<u>Produit étudié</u> : EXOGEN 2000/2000+ (=version antérieure d'EXOGEN 4000+) Les patients devaient utiliser leur matériel 20 minutes par jour durant 16 semaines (soit 2240 minutes) selon les modalités suivantes : 1,5 MHz de fréquence, 1 kHz de fréquence de répétition, 200 µs de durée d'émission, et 30 mW/cm ² d'intensité spatiale. <u>Comparateur (placebo)</u> : appareil similaire sans émission d'ultrasons lors de la mise en marche. Après une visite de sélection, les patients étaient randomisés puis traités pendant 16 semaines. Les visites de suivi étaient réalisées à la fin des semaines 4, 8, 12 et 16. Des radiographies de face et de profil étaient effectuées à 1, 2 et 3 mois. Les patients devaient réaliser un scanner à l'inclusion et à la fin du traitement.
Critère de jugement principal	Le critère de jugement principal comprenait 2 critères radiographiques : - l'évolution de la densité minérale osseuse (DMO) au siège de la fracture entre le début de traitement et la fin du traitement (16 semaines), mesurée en unité Hounsfield (UH). La DMO était évaluée par scanner sur 3 régions : au siège de la fracture, dans des zones proximales et distales à 2-3 mm du siège de la fracture. Trois mesures dans chaque région étaient réalisées. La moyenne des moyennes des DMO des 3 mesures des 3 régions était calculée et a servi pour l'analyse statistique. La lecture des scanners a été réalisée en aveugle du groupe de traitement de façon centralisée. - L'évolution de la surface de rupture osseuse au siège de la fracture (mesurée en cm ²) entre le début de traitement et la fin du traitement. Trois mesures étaient effectuées à chaque temps. La surface de rupture osseuse a été calculée à partir d'une coupe radiographique latérale (image à deux dimensions).
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Jugement subjectif du patient ▪ Sensation d'instabilité ▪ Facilité d'usage ▪ Satisfaction vis-à-vis du traitement ▪ Douleur à l'appui ▪ Autres plaintes - Jugement de l'investigateur : jugement global d'efficacité Ces données font l'objet d'un recueil, sans analyse statistique.
Taille de l'échantillon	Hypothèses pour le calcul du nombre de sujets nécessaires : - effet taille de 0,85 entre les 2 groupes de traitement - risque alpha de 1 % - puissance de 90 %. Le nombre nécessaire de sujets était de 40 par groupe. En estimant un taux de perdus de vue de 20 %, le nombre de sujets a été fixé à 50 par groupe.
Méthode de randomisation	Randomisation équilibrée par centre, générée par un programme informatique. L'investigateur, le patient et le promoteur étaient en insu de l'assignation du traitement tout au long de l'étude.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse statistique effectuée avec le logiciel SAS (version 8.02). Un plan d'analyse statistique avait été établi avant l'analyse (29 août 2006). <u>Plusieurs populations ont été définies</u> : • Population en intention de traiter (ITT) : patients randomisés ayant eu au moins une séance de traitement sur le site de fracture. • Population <i>per protocol</i> (PP) : patients randomisés ayant eu au moins une séance de traitement sur le site de fracture, n'ayant pas de déviation majeure au protocole et exposés au traitement suffisamment longtemps pour anticiper une efficacité (entre 1221 et 3659 minutes, et entre 61 et 183 jours).

	<u>Méthode d'analyse :</u> • L'analyse principale du critère principal a été faite en ITT sans imputation des données manquantes. • Les 2 critères principaux devaient être analysés par un test non paramétrique de Mann Whitney. • Une stratégie de hiérarchisation était prévue pour éviter toute exigence d'ajustement du test. L'analyse sur la DMO devait montrer un résultat statistiquement significatif pour que l'analyse soit faite sur le critère de surface de rupture osseuse. • Pour la gestion des données manquantes, plusieurs analyses de sensibilité ont été utilisées : - o Remplacement des données manquantes par la moins bonne valeur du groupe. - o Remplacement des données manquantes par la meilleure valeur du groupe. - o Remplacement des données manquantes par la médiane du groupe.																														
RESULTATS																															
Nombre de sujets analysés	101 patients ont été randomisés (51 EXOGEN et 50 placebo) • La population en ITT était de 101 patients (51 EXOGEN et 50 placebo). • La population PP était de 72 patients (40 EXOGEN et 32 placebo). Les principaux motifs d'exclusion de la population PP (29 patients : 11 EXOGEN et 18 placebo) étaient : - o scanner manquant ou non lisible, en début ou en fin de traitement (n=13) - o observance insuffisante (n=8) - o fin de traitement prématurée (n=7) - o perte du dispositif (n=1). La répartition des motifs d'exclusion en fonction du bras de traitement n'est pas précisée.																														
Durée du suivi	Nombre moyen de jours de traitement : • 92,8 ± 28,5 jours (soit 1981 ± 510 minutes (médiane 2190)) dans le groupe EXOGEN. • 86,1 ± 29,2 jours (soit 1807 ± 603 minutes (médiane 1960)) pour le groupe placebo.																														
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><td></td><td>EXOGEN (n=51)</td><td>Placebo (n=50)</td></tr><tr><td>Répartition Hommes / Femmes</td><td>36 / 15</td><td>41 / 9</td></tr><tr><td>Index de masse corporelle (kg/m2)*</td><td>25,1 (4,0)</td><td>27,1 (5,0)</td></tr><tr><td>Age (ans)*</td><td>42,6 (14,6)</td><td>45,1 (11,9)</td></tr><tr><td>Fumeur • Jamais • Ancien fumeur • Fumeur • Donnée manquante </td><td>20 11 18 2</td><td>15 12 23 0</td></tr><tr><td>Ancienneté de la fracture (jours)*</td><td>422 (427) médiane : 278 minimum : 96 maximum : 2471</td><td>325 (292) médiane : 231 minimum : 120 maximum : 1481</td></tr><tr><td>Localisation de la fracture • Droite • Gauche • Donnée manquante </td><td>24 26 1</td><td>34 14 2</td></tr><tr><td>Siège de la fracture • Proximal • Distal • Donnée manquante </td><td>8 29 14</td><td>9 25 16</td></tr><tr><td>Type de traitement de la fracture • Ouvert • Fermé • Donnée manquante </td><td>25 21 5</td><td>17 21 12</td></tr><tr><td>Type de traitement chirurgical • Clou centromédullaire • Vis • Plaque • Fixateur externe • Greffe osseuse • Autre chirurgie supplémentaire </td><td>29 20 19 15 17 3</td><td>24 14 19 17 13 2</td></tr></table> *moyenne (écart type) La comparabilité des groupes n'est pas renseignée.		EXOGEN (n=51)	Placebo (n=50)	Répartition Hommes / Femmes	36 / 15	41 / 9	Index de masse corporelle (kg/m2)*	25,1 (4,0)	27,1 (5,0)	Age (ans)*	42,6 (14,6)	45,1 (11,9)	Fumeur • Jamais • Ancien fumeur • Fumeur • Donnée manquante	20 11 18 2	15 12 23 0	Ancienneté de la fracture (jours)*	422 (427) médiane : 278 minimum : 96 maximum : 2471	325 (292) médiane : 231 minimum : 120 maximum : 1481	Localisation de la fracture • Droite • Gauche • Donnée manquante	24 26 1	34 14 2	Siège de la fracture • Proximal • Distal • Donnée manquante	8 29 14	9 25 16	Type de traitement de la fracture • Ouvert • Fermé • Donnée manquante	25 21 5	17 21 12	Type de traitement chirurgical • Clou centromédullaire • Vis • Plaque • Fixateur externe • Greffe osseuse • Autre chirurgie supplémentaire	29 20 19 15 17 3	24 14 19 17 13 2
	EXOGEN (n=51)	Placebo (n=50)																													
Répartition Hommes / Femmes	36 / 15	41 / 9																													
Index de masse corporelle (kg/m2)*	25,1 (4,0)	27,1 (5,0)																													
Age (ans)*	42,6 (14,6)	45,1 (11,9)																													
Fumeur • Jamais • Ancien fumeur • Fumeur • Donnée manquante	20 11 18 2	15 12 23 0																													
Ancienneté de la fracture (jours)*	422 (427) médiane : 278 minimum : 96 maximum : 2471	325 (292) médiane : 231 minimum : 120 maximum : 1481																													
Localisation de la fracture • Droite • Gauche • Donnée manquante	24 26 1	34 14 2																													
Siège de la fracture • Proximal • Distal • Donnée manquante	8 29 14	9 25 16																													
Type de traitement de la fracture • Ouvert • Fermé • Donnée manquante	25 21 5	17 21 12																													
Type de traitement chirurgical • Clou centromédullaire • Vis • Plaque • Fixateur externe • Greffe osseuse • Autre chirurgie supplémentaire	29 20 19 15 17 3	24 14 19 17 13 2																													

Résultats inhérents au critère de jugement principal	DMO - analyse principale (Différence entre fin d'étude et inclusion) en unités Hounsfield (UH)			
		EXOGEN	Placebo	p
	Analyse en ITT sans imputation des valeurs manquantes	389 ± 250 (n = 46)	281 ± 234 (n = 38)	0,020
	Surface de rupture osseuse - analyse principale (Différence entre fin d'étude et inclusion) en mm ²			
		EXOGEN	Placebo	p
	Analyse en ITT sans imputation des valeurs manquantes	- 2,81 ± 1,19 (n = 46)	- 0,97 ± 9,44 (n = 38)	0,0082
	DMO - analyse de sensibilité (Différence entre fin d'étude et inclusion) en unités UH			
		EXOGEN	Placebo	p
	ITT avec imputation de la valeur la plus défavorable	344 ± 275 (n = 51)	208 ± 242 (n = 50)	0,0077
	ITT avec imputation de la valeur médiane	390 ± 238 (n = 51)	268 ± 205 (n = 50)	0,0027
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	ITT avec imputation de la meilleure valeur	443 ± 290 (n = 51)	427 ± 331 (n = 50)	NS
	PP	367 ± 227 (n = 40)	309 ± 238 (n = 32)	NS
	Surface de rupture osseuse - analyse de sensibilité (Différence entre fin d'étude et inclusion) en mm ²			
		EXOGEN	Placebo	p
	ITT avec imputation de la valeur la plus défavorable	- 2,53 ± 1,41 (n = 51)	12,33 ± 25,28 (n = 50)	0,0005
	ITT avec imputation de la valeur médiane	-2,80 ± 1,12 (n = 51)	-1,18 ± 8,21 (n = 50)	0,0004
	ITT avec imputation de la meilleure valeur	-3,08 ± 1,39 (n = 51)	-2,82 ± 8,85 (n = 50)	NS
	PP	-2,81 ± 1,23 (n = 40)	-0,95 ± 10,31 (n = 32)	0,0766
	Doubleur à l'appui (ITT-LOCF)			
	Fin d'étude	8	7	
	Appui (ITT- LOCF) en fin d'étude			
	Données manquantes	5	6	
	Appui partiel	1	2	
	Appui complet	45	42	
	Évaluation subjective par le patient (ITT)			
		EXOGEN (n=51)	Placebo (n=50)	
	Jugement global efficacité traitement	Données manquantes Efficace Pas efficace	5 42 4	7 38 5
	Sensation d'instabilité	Données manquantes Oui Non	5 2 44	6 1 43
	Facilité d'usage	Données manquantes Simple Moyen Nécessite du temps	5 39 7 0	6 36 7 1
	Évaluation subjective par le patient (ITT)			
		EXOGEN (n=51)	Placebo (n=50)	
	Satisfaction vis-à-vis du traitement	Données manquantes Très content Content Moyen Mécontent	5 26 18 1 1	6 16 19 9 0
	Douleur	Données manquantes Sévère Moyenne Légère Absente	5 3 6 21 16	6 3 11 16 14
	Autres plaintes	Données manquantes Légèrement augmentée Constante Légèrement diminuée Diminuée	5 2 9 18 17	6 2 12 17 13
	Évaluation subjective par l'investigateur (ITT)			
		EXOGEN (n=51)	Placebo (n=50)	
	Effet du traitement	Données manquantes Efficace Pas efficace	6 33 12	6 24 20

Effets secondaires	Aucun effet indésirable lié au dispositif n'a été rapporté.
Limites méthodologiques	- Le critère de jugement principal est composé de 2 critères intermédiaires. - Le nombre de perdus de vue prévu est élevé (20%). - La comparabilité des groupes n'est pas renseignée (notamment ratio homme/femme, l'ancienneté de la fracture, le critère fumeur/non fumeur, le type de fracture (ouverte/fermée), la durée de traitement, localisation droite/gauche du foyer de fracture). - Le respect du double aveugle est mis en doute par des violations majeures au protocole et des données manquantes plus fréquentes dans le groupe placebo que dans le groupe EXOGEN.

ANNEXE 2

Référence	El-Mowafi H, Mohsen M. The effect of low-intensity pulsed ultrasound on callus maturation in tibial distraction osteogenesis. International Orthopaedics (SICOT). 2005; 29: 121-4.		
Type de l'étude	Etude prospective, randomisée, contrôlée versus placebo, en aveugle (patient)		
Date et durée de l'étude	Non documentées		
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité d'EXOGEN sur la vitesse de consolidation osseuse, chez des patients traités pour allongement de leur tibia par ostéogénèse de distraction en utilisant un fixateur externe de type Ilizarov		
METHODE			
Critères d'inclusion	- Hommes - Age > 18 ans - Défaut osseux tibial de 5 à 8 cm traité par ostéogénèse de distraction en utilisant un fixateur externe		
Cadre et lieu de l'étude	Mansoura University Hospital (Egypte)		
Produits étudiés	<u>Produit étudié</u> : EXOGEN (modèle non précisé) Les patients devaient utiliser leur matériel 20 minutes par jour avec les modalités suivantes : 1,5 MHz de fréquence, 1 kHz de fréquence de répétition, 200 µs de durée d'émission, et 30 mW/cm ² d'intensité spatiale. <u>Comparateur (placebo)</u> : appareil similaire sans émission d'ultrasons lors de la mise en marche.		
Critère de jugement principal	Indice moyen de consolidation : durée totale de traitement par fixateur externe divisée par la longueur de l'écart de la distraction, exprimé en jours par centimètre. Il reflète la formation d'un cortex périphérique et d'un canal intra-médullaire au moment du retrait du fixateur.		
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Sans objet		
Taille de l'échantillon	Non documenté		
Méthode de randomisation	Non précisée		
Méthode d'analyse des résultats	Test t de Student		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	20 patients ont été randomisés (10 EXOGEN et 10 placebo)		
Durée du suivi	Groupe EXOGEN : 183 jours (165-230) Groupe placebo : 293 jours (150-384)		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes			
	Données		Résultats
	Age moyen		35 ans [18-45]
	Longueur moyenne du défaut osseux		6,1 cm
	Temps moyen entre apparition de la blessure et initiation de la distraction		13,2 mois [1-18]
	Localisation de la distraction		40% (8/20) tibia droit 60% (12/20) tibia gauche
	Etiologie de la perte osseuse		90% (18/20) origine traumatologie 10% (2/20) incurvation congénitale antérolatérale
Les caractéristiques des patients sont rapportées de manière globale, et non par groupe de traitement.			

Résultats inhérents au critère de jugement principal	La consolidation osseuse a été atteinte pour tous les patients, sauf un* dans le groupe EXOGEN inactif.						
	Indice moyen de consolidation osseuse (jours/cm)	Groupe	Nombre	Distribution	Moyenne ± écart type	T	p
		Groupe EXOGEN	10	27-36	30±2,96	5,302	<0,001
		Groupe EXOGEN inactif	9	42-75	48±9,76		
	*Le patient pour lequel la qualité de la régénération osseuse ne s'était pas améliorée après 12 mois de fixateur externe a été ensuite traité par EXOGEN (20 minutes de traitement journalier). Le traitement a été conduit jusqu'à retrait du fixateur externe. La qualité de l'os s'est améliorée graduellement, et le fixateur a pu être retiré 3 mois après initiation du traitement par ultrasons.						
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Sans objet						
Effets secondaires	Groupe		Complications				
	Groupe EXOGEN		- infection sur fiches : 8 patients, - retard de consolidation au point de jonction : 1 patient.				
	Groupe EXOGEN inactif		- infection sur fiches : 9 patients, - retard de consolidation au point de jonction : 3 patients, - échec de la régénération de l'os : 1 patient.				
Limites méthodologiques	- Absence de calcul <i>a priori</i> du nombre de sujets nécessaires. - Les modalités de la randomisation ne sont pas précisées. - Les caractéristiques de chaque groupe n'étant pas renseignées, les éléments nécessaires pour évaluer la comparabilité des groupes ne sont ainsi pas disponibles.						