

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ****AVIS DE LA CNEDiMTS**

10 septembre 2019

Faisant suite à l'examen du 16/07/2019, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 25/07/2019

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 10/09/2019. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 10/09/2019

CONCLUSIONS**DAC, hydrogel biorésorbable pour implants orthopédiques**

Demandeur : NOVAGENIT SRL (Italie)

Fabricant : NOVAGENIT SRL (Italie)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 2)

**Indications
revendiquées :**

La formulation de l'indication revendiquée par le demandeur est la suivante :
« Interventions chirurgicales en orthopédie en prévention des infections microbiennes per et post-opératoire immédiates, en cas de risque infectieux élevé.

Le dispositif est indiqué pour:

- a) Patients des deux sexes, d'âge adulte;
- b) Patients soumis à une implantation d'une prothèse non cimentée dans le cadre d'une arthroplastie articulaire (hanche et genou);
- c) Patients présentant des fractures nécessitant une fixation interne avec des dispositifs d'ostéosynthèse (non cimentés).

A ces descriptions d'indications médicales s'ajoutera la vérification d'un score de risque infectieux (calculé d'après le score d'Everhart) compris entre 3 (correspondant à un risque infectieux préopératoire supérieur à 3,2%) et 8,5 (correspondant à un risque infectieux préopératoire de 17,8%) »

**Service Attendu
(SA):****Insuffisant.**

Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt de DAC

Données
analysées :

- **Etude Romano et al.**, prospective, contrôlée, randomisée et multicentrique visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ajout d'un hydrogel DAC associé à un ou plusieurs antibiotique(s) sur la surface d'une prothèse implantée (groupe traité) en comparaison à des patients implantés par une prothèse non recouverte de ces éléments (mélange d'hydrogel DAC et d'antibiotique(s) (groupe contrôle) lors d'une arthroplastie de prothèse de genou ou de hanche. La durée de suivi moyenne était de 14 mois.
- **Etude Malizos et al.**, prospective, contrôlée, randomisée et multicentrique, ayant pour objectif d'évaluer le risque infectieux postopératoire après une ostéosynthèse chez des patients avec fracture fermée dont le matériel d'ostéosynthèse est recouvert de l'hydrogel DAC associé à un ou plusieurs antibiotique(s) (groupe traité) *versus* des patients implantés avec du matériel d'ostéosynthèse non recouvert de ces éléments (mélange d'hydrogel DAC et d'antibiotique(s) (groupe contrôle). La durée de suivi moyenne était de 18 mois.

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les références proposées par le demandeur sont les suivantes :

Référence	Dénomination
DAC003000	Kit DAC 1x5ml - Hydrogel bio-résorbable
DAC003002	Kit DAC 2x5ml - Hydrogel bio-résorbable

01.2. CONDITIONNEMENT

Kit simple (boîte unitaire) pour préparation de 5 ml d'hydrogel DAC comportant:

- 1 seringue comprenant 300 mg de poudre DAC
- Accessoires stériles (connecteur, butée de sécurité, épandeur)
- 1 seringue stérile vide graduée de 10 ml

Kit double (boîte unitaire) pour préparation de 10 ml d'hydrogel DAC comportant:

- 2 seringues comprenant chacune 300 mg de poudre DAC
- Accessoires stériles (connecteur, butée de sécurité, épandeur)
- 2 seringues stériles vides graduées de 10 ml

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La formulation de l'indication revendiquée par le demandeur est la suivante : « DAC est indiqué dans les interventions chirurgicales en orthopédie en prévention des infections microbiennes per et post-opératoire immédiates, en cas de risque infectieux élevé.

Le dispositif est indiqué pour:

- a) Patients des deux sexes, d'âge adulte;
- b) Patients soumis à une implantation d'une prothèse non cimentée dans le cadre d'une arthroplastie articulaire (hanche et genou);
- c) Patients présentant des fractures nécessitant une fixation interne avec des dispositifs d'ostéosynthèse (non cimentés).

A ces descriptions d'indications médicales s'ajoutera la vérification d'un score de risque infectieux (calculé d'après le score d'Everhart) compris entre 3 (correspondant à un risque infectieux préopératoire supérieur à 3,2%) et 8,5 (correspondant à un risque infectieux préopératoire de 17,8%)».

01.4. COMPARETEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué par le demandeur est « L'état de l'art. Il n'existe pas de comparateur direct sur des implants non cimentés ».

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du dispositif DAC.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par ITALCERT certification (0426), Italie

03.2. DESCRIPTION

DAC est un hydrogel à préparer extemporanément. Il s'agit d'une poudre constituée principalement de deux composants (acide hyaluronique et acide polylactique) à mélanger avec une solution d'eau stérile. Après reconstitution, l'hydrogel est laissé au repos 5-10 minutes avant utilisation.

La notice d'utilisation précise, dans la rubrique « mises en garde et précautions », que : en option, le chirurgien, sous sa responsabilité, peut hydrater le produit avec une solution d'eau p.p.i. contenant de la vancomycine ou de la gentamycine à une concentration finale ni inférieure à 2% ni supérieure à 5 % (p/v). Il est par ailleurs précisé à la rubrique « contre-indications » qu'une telle utilisation facultative, pour laquelle aucune contre-indication n'est apparue dans le cadre d'études cliniques réalisées, relève de la responsabilité du médecin.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

DAC est un hydrogel destiné à former une barrière physique temporaire (se résorbe en 72 heures) contre l'adhérence des bactéries et donc contre la colonisation de la surface et la formation de biofilm sur la surface des implants prothétiques.

03.4. ACTE

L'utilisation de l'hydrogel se fait en préopératoire, avec préparation extemporanée de l'hydrogel par reconstitution à l'aide des accessoires contenus dans le KIT.

Les actes associés à l'utilisation de ce dispositif sont déjà inscrits dans la classification commune des actes médicaux. Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 57, 11/05/2019), les actes associés à l'utilisation de l'hydrogel DAC sont notamment référencés sous les chapitres : 14.3.2.6 « arthroplastie coxofémorale », 14.3.3.6 « arthroplastie de genou » ou encore 14.2.2.2 « ostéosynthèse du fémur ».

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE/EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

Deux études (données non publiées) mesurant l'adhésion bactérienne *in vitro* ont été fournies.

Etude Romano et al. (2016)¹

Cette étude prospective, contrôlée, randomisée et multicentrique (7 centres), visait à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ajout d'un hydrogel DAC associé à un ou des antibiotique(s), sur la surface d'une prothèse implantée (groupe traité) en comparaison à des patients implantés par une prothèse non recouverte de ces éléments (mélange d'hydrogel DAC et d'antibiotique(s) (groupe contrôle), lors d'une arthroplastie de prothèse de genou ou de hanche.

Les patients du groupe traité étaient implantés avec des prothèses recouvertes de DAC à une concentration de 6% (300 mg de DAC dans 5 ml de solution d'eau stérile) et associé systématiquement à un ou des antibiotique(s) dont le choix était laissé à l'appréciation du chirurgien lors de la préparation extemporanée de l'hydrogel.

Au total, 380 patients programmés pour une arthroplastie de hanche ou de genou en primoimplantation (n=270) ou en reprise (n=110) ont été randomisés dans les deux groupes, par une méthode d'assignement électronique dans chaque centre.

L'approche chirurgicale et le choix du type d'implant pour la réalisation de l'arthroplastie étaient laissés à l'appréciation du chirurgien. Une antibiothérapie peropératoire prophylactique systémique et une prophylaxie anti-thrombotique étaient associées de façon systématique selon les mesures préventives définies dans chaque centre.

Parmi les patients randomisés, 7 patients ont été exclus après randomisation (6 patients randomisés dans le groupe contrôle et 1 dans le groupe traité).

Les critères d'inclusion étaient les patients âgés de plus de 18 ans et implantés par une prothèse sans ciment ou (hybride) de genou ou de hanche.

D'après les caractéristiques des patients inclus (nombre de facteurs de risque), les patients ont été classés en trois sous-groupes de population A, B et C selon la classification de Mc Pherson.

La durée de suivi des patients étaient prévue jusqu'à 24 mois avec une évaluation clinique, radiologique et clinique à 6 semaines, 3 mois, 6, 12, 18 et 24 mois postopératoires.

La durée moyenne de suivi a été de $14,5 \pm 5,5$ mois [6-24].

Le critère principal de cette étude était la tolérance liée à l'utilisation de l'hydrogel DAC (clinique, biologique et radiologique) et la réduction de l'incidence des infections au site opératoire (ISO).

Les ISO étant définies comme la présence de signes d'une inflammation locale et/ou un sinus drainant nécessitant une intervention chirurgicale telle qu'un débridement ou un retrait d'implant, et/ou un traitement antibiotique non prévu, que les cultures bactériennes soient positives ou négatives.

Au total, il a été observé une incidence des ISO plus élevée dans le groupe contrôle que dans le groupe traité. L'incidence rapportée est de 11 ISO dans le groupe contrôle (6%) *versus* 1 ISO dans le groupe traité (0.6%). Cinq sur 11 patients du groupe contrôle ayant une infection du site opératoire étaient implantés avec une prothèse hybride.

L'étude Romano et al. est présentée sous forme de résumé tabulé en Annexe.

¹ CL Romanò, K Malizos, N Capuano, R Mezzoprete, M D'Arienzo, C Van Der Straeten, S Scarponi and L Drago. Does an Antibiotic-Loaded Hydrogel Coating Reduce Early Post-Surgical Infection After Joint Arthroplasty? J. Bone Joint Infect. 2016, Vol. 1 : 34-41.

Etude Malizos et al. (2016)²

Cette étude prospective, contrôlée, randomisée et multicentrique (5 centres), a pour objectif d'évaluer le risque infectieux postopératoire après une ostéosynthèse chez des patients avec fracture fermée dont le matériel d'ostéosynthèse est recouvert de l'hydrogel DAC associé à un ou des antibiotique(s) (groupe traité) *versus* des patients implantés avec du matériel d'ostéosynthèse non recouvert de ces éléments (mélange d'hydrogel DAC et d'antibiotique(s) (groupe contrôle).

Les patients du groupe traité étaient implantés avec des prothèses recouvertes de DAC à une concentration de 6% (300 mg de DAC dans 5 ml de solution d'eau stérile) et associé systématiquement à un antibiotique dont le choix était laissé à l'appréciation du chirurgien lors de la préparation extemporanée de l'hydrogel.

Au total, 256 patients ont été randomisés dans les deux groupes (méthode d'assignement électronique dans chaque centre).

Parmi les patients randomisés, 2 patients du groupe traité ont été exclus en raison d'une fracture de plus de 7 jours et 1 patient du groupe contrôle a été exclu en raison de son inclusion dans une autre étude.

Les critères d'inclusion étaient les patients âgés de plus de 18 ans avec une fracture fermée (< 7 jours) nécessitant une réduction chirurgicale et une fixation interne avec implantation d'une plaque métallique (vissée ou non), ou d'un clou centromédullaire.

Ces patients inclus sont classés en trois sous-groupes de population A, B et C selon la classification de MC Pherson en fonction de différents facteurs de risque.

La durée de suivi des patients était prévue jusqu'à 24 mois avec une évaluation clinique, radiologique et clinique à 6 semaines, 3 mois, 6, 12 18 et 24 mois postopératoires.

La durée de suivi moyenne a été de $18,1 \pm 4,5$ mois [12-30].

Le critère principal de cette étude était le taux d'incidence des infections du site opératoire (ISO) à un minimum de 12 mois de suivi.

Les ISO sont définies comme la présence de signes d'inflammation locale (incluant la douleur, la rougeur, la chaleur, le gonflement, plaie drainante, fistule définition du CDC), nécessitant un traitement antibiotique non prévu et/ou un traitement chirurgical tel qu'un retrait d'implant ou débridement, que les cultures bactériennes soient positives ou négatives.

Au total, dans le groupe contrôle 6/127 ISO ont été rapportés (4,7%) versus 0/126 ISO dans le groupe traité (0%), $p=0,03$.

L'étude Malizos et al. est présentée sous forme de résumé tabulé en Annexe.

Au final, la demande repose sur 2 études cliniques :

- *l'une porte sur des patients adultes subissant une arthroplastie de genou ou de hanche,*
- *la seconde porte sur des patients adultes ayant une ostéosynthèse suite à une fracture fermée ;*

Les résultats sont disponibles avec un suivi moyen de 14 mois dans l'étude Romano et al. et 18 mois dans l'étude Malizos et al.

Dans ces 2 études, une diminution des infections du site opératoire (ISO) est rapportée. Néanmoins, l'imputabilité de l'effet du DAC dans ces 2 études ne peut être établie, compte tenu de l'ajout systématique d'un antibiotique dans la préparation extemporanée. De ce fait, l'effet de l'hydrogel seul (sans antibiotique associé) n'a pas été étudié et ne peut être individualisé.

² Kostantinos Malizos,1 Michael Blauth,2 Adrian Danita,2 Nicola Capuano,3 Riccardo Mezzoprete,4 Nicola Logoluso,5 Lorenzo Drago,6,7 and Carlo Luca Romanò. Fast-resorbable antibiotic-loaded hydrogel coating to reduce post-surgical infection after internal osteosynthesis: a multicenter randomized controlled trial. J Orthop Traumatol. 2017 Jun; 18(2): 159–169.

Par ailleurs, ces études ont été conduites sur des populations non superposables à celle revendiquée en termes de risques infectieux : aucune évaluation du risque infectieux selon le score Everhart proposé par le demandeur n'est rapportée ; une évaluation du risque infectieux des patients après inclusion a été faite selon la classification de Mc Pherson dans les 2 études.

En complément des deux études fournies pour démontrer l'intérêt du dispositif DAC, le demandeur développe un argumentaire visant à étayer l'indication revendiquée en s'appuyant sur un score prédictif de risque (issu de la publication Everhart *et al*³), et d'une analyse interne (réalisée à partir de données du PMSI fournies par l'ATIH).

Etude Everhart et al.³

Un score prédictif de risque a été développé pour prédire le risque d'infection du site opératoire, en chirurgie d'arthroplastie de hanche et de genou (primo-implantation et reprise) sur la base de données américaines et à partir de différentes variables (démographiques, chirurgicales, ou comorbidités médicales) estimées comme ayant une association avec un risque d'infection du site chirurgical (facteurs de risque). La définition de l'infection du site opératoire inclut les infections superficielles (dans le mois suivant l'opération) ou profondes (dans l'année suivant l'opération).

Pour construire le modèle prédictif, les données de 6789 patients d'un centre américain ayant subi une arthroplastie totale de la hanche ou du genou, en primo implantation ou reprise (entre 2000 et 2011), ont été exploitées et la validation interne du modèle prédictive s'est faite sur 1000 cas (41 ISO), sous-groupe aléatoire de l'échantillon initial.

Le score prédictif Everhart a été développé en analyse multivariée par régression logistique. L'estimation globale du pouvoir discriminant du modèle a été réalisée par une courbe ROC (Receiver Operating Characteristics) sur l'échantillon de 1000 cas. Les résultats obtenus révèlent que, en faisant varier le cut-off, le score prédictif de 6,5 était associé à une faible sensibilité de 37,7% et une spécificité de 94,1% alors qu'un score de 10 était associé à une spécificité élevée de 99,4% et une faible sensibilité de 14,1%. L'aire sous la courbe rapportée est de 0,7215. Le test de calibration du score par le test d'Hosmer-Lemeshow rapporte un Chi-square de 9,31 (à 9 degrés de liberté) et un p=0,41. Ce score prédictif de risque est évalué à partir de 16 items dont 4 concernant la procédure chirurgicale sur la base de points attribués pour chaque item. Il varie d'une valeur de 0 à 35.

Comme toute étude d'observation rétrospective, cette étude peut souffrir de la présence de facteurs de confusion inconnus. Les données exploitées pour l'élaboration de ce score prédictif de risque sont issues d'un seul centre américain et ne sont pas forcément représentatives des données américaines et françaises. La reproductibilité et la transposabilité de ce score ne sont pas garanties.

Au final, ce score prédictif de risque a été construit et validé (validation interne) dans une population américaine et développé pour l'arthroplastie de hanche et de genou (la chirurgie par ostéosynthèse n'étant pas concernée).

Une analyse interne (non publiée) réalisée par le demandeur a été fournie pour vérifier si la distribution des facteurs de risque est similaire entre la population américaine et française, et faire ainsi, d'après le demandeur, la démonstration d'une applicabilité de ce score prédictif de risque Everhart aux données françaises.

Cette analyse interne, non protocolisée, s'appuie sur la base nationale de données agrégées fournie par l'ATIH (PMSI). Pour chaque racine de GHM (groupe homogène de malades)

³ Joshua S. Everhart, Rebecca R. Andridge, Thomas J. Scharschmidt, Joel L. Mayerson, Andrew H. Glassman, and Stanley Lemeshow (2016). Development and Validation of a Preoperative Surgical Site Infection Risk Score for Primary or Revision Knee and Hip Arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2016;98:1522-32.

retenue, le demandeur a identifié des éléments diagnostiques⁴, qu'il considère comme étant des facteurs de comorbidité équivalents aux 12 facteurs de risque de l'étude Everhart.

Les données sont livrées brutes et les conclusions de l'industriel ne sont pas soutenues par un argumentaire structuré. De plus, plusieurs éléments sont susceptibles de biaiser cette analyse.

A titre d'exemple : les données utilisées (données du PMSI) ne correspondent pas aux données cliniques nécessaires pour calculer le score, ainsi l'identification des comorbidités/facteurs de risque entre la publication Everhart et l'analyse interne n'est pas similaire (l'utilisation prolongée d'insuline et l'usage du tabac ne sont pas totalement identifiables par les données du PMSI...), la définition de l'obésité morbide inclut dans cette analyse interne des patients avec un IMC de 30 à 40 (obésité sévère), la classification par diagnostic des patients diffère entre la publication Everhart et cette analyse interne (CIM-10 et CIM-9). Enfin, les patients porteurs d'une prothèse cimentée ne sont pas exclus de la population de cette analyse interne et *a contrario* les patients ayant une ostéosynthèse ne sont pas inclus (contrairement à la population visée par l'indication revendiquée).

Au final, cette mise en parallèle de données issues du PMSI et de l'étude Everhart ne permet pas d'établir la corrélation recherchée entre la population américaine et française, et l'utilisation des données agrégées (données du PMSI) ne permet pas de justifier l'usage individuel prévu de ce score prédictif de risque infectieux à la population française. Ce score prédictif d'Everhart n'a par ailleurs fait l'objet d'aucune validation externe et sa généralisabilité n'est pas établie.

04.1.1.2. MATERIOVIGILANCE

Aucun incident lié à l'utilisation de l'hydrogel DAC n'est déclaré selon le demandeur entre 2017 et 2018. Sur la même période :

- en France, respectivement 3 unités ont été vendues en 2017 et 16 unités en 2018
- en Europe 1242 unités ont été vendues en 2017 et 1775 unités ont été vendues en 2018.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'infection post-opératoire est un risque lié à toute intervention, y compris en chirurgie orthopédique et traumatologique. Le dispositif DAC vise à réduire de manière préventive ce risque d'infection postopératoire. La prévention des complications infectieuses locales post-opératoires en chirurgie orthopédique et traumatologique requiert un certain nombre de mesures décrites dans les recommandations^{5,6}, en termes de maîtrise de l'environnement de soins, de réseaux de surveillance, et de politique optimale de l'utilisation des antibiotiques. Lorsqu'une indication mécanique à du ciment osseux est posée pour la pose d'un implant orthopédique, celui-ci peut contenir un antibiotique prophylactique. La CNEDiMTS dans son Avis du 20 décembre 2016, suite à l'évaluation des ciments⁷ avec ou sans antibiotique a défini un intérêt pour les deux catégories de ciments (avec ou sans gentamicine) et souligne la nécessité de la disponibilité de chaque catégorie, en raison d'une utilisation préférentielle selon les situations cliniques. Aucun dispositif équivalent pour une prophylaxie des

⁴ Au travers des codes CIM10 des diagnostics principaux, diagnostics associés et actes classant

⁵ Recommandations de pratique clinique-infections ostéo-articulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse). SPILF, 2009. http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/inf-osseuse-court.pdf

⁶ Antibioprophylaxie en chirurgie orthopédique et traumatologique. SFAR, 2010.

[http://www.orthorisq.fr/rc/fr/orthorisq/htm/Article/2011/20110225-215945-892/src/htm_fullText/fr/Antibioprophylaxie_SFARORTHORISQCIPRET\(1\).pdf](http://www.orthorisq.fr/rc/fr/orthorisq/htm/Article/2011/20110225-215945-892/src/htm_fullText/fr/Antibioprophylaxie_SFARORTHORISQCIPRET(1).pdf)

⁷ Avis de la CNEDiMTS du 20 décembre 2016 relatif aux ciments utilisés pour la fixation des implants articulaires. HAS, 2016. https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/201702/ciments_pour_arthroplastie_avec_ou_sans_antibiotiques_dm_eval-75.pdf

complications infectieuses locales post-opératoires n'est actuellement pris en charge, lors de la pose des implants orthopédiques non cimentés.

La demande présente l'hydrogel DAC comme une barrière physique temporaire contre l'adhésion bactérienne qui pourrait être utilisé lors de la pose des implants orthopédiques non cimentés. Toutefois, les données disponibles ne permettent pas d'établir la place de DAC dans la stratégie thérapeutique de prévention des infections lors d'arthroplasties de la hanche ou du genou ou lors d'ostéosynthèses.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission considère que les données fournies concernant le DAC ne permettent pas de se prononcer sur l'intérêt de ce dispositif comme barrière physique temporaire contre l'adhésion bactérienne dans l'indication revendiquée.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les infections post-opératoires en chirurgie orthopédique et traumatologique sont des pathologies fréquentes pouvant entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et un handicap, notamment quand elles limitent la capacité de mobilité fonctionnelle. Dans de rares cas, le pronostic vital peut être engagé par suite de complications infectieuses (endocardites, affections neuro-méningées, cellulites nécrosantes).

On parle d'infection précoce quand elle survient dans le 1^{er} mois, d'infection retardée entre le 2^{ème} et le 6^{ème} mois et d'infection tardive après le 6^{ème} mois.

Les infections du site opératoire sont à l'origine d'un handicap définitif et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La réduction d'incidence des infections du site opératoire (ISO) est l'un des objectifs du programme national de lutte contre les infections nosocomiales (IN). Depuis 1999, les surveillances interrégionales des ISO sont coordonnées par le Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN).

D'après les données du système RAISIN⁸, en 2017, 239 établissements participaient à la surveillance des 4 interventions prioritaires retenues en chirurgie orthopédique.

En chirurgie orthopédique, 29 407 interventions ont été recensées dont moins de 1% réalisées en ambulatoire (n=252) et 9,2% en urgence (n=2 713).

Parmi les 29 407 interventions recensées, 404 ISO étaient diagnostiquées dont 83,7% (n=338) ont nécessité une reprise chirurgicale.

Le taux d'incidence des ISO était de 1,37 (IC95% = [1,24 – 1,51]). Il était plus élevé pour les reprises de prothèses :

- 1,51% (IC95% = [1,32 – 1,70]) pour les prothèses de hanche (primaire ou de 1ère intention)
- 3,80% (IC95% = [2,85 – 4,74]) pour les reprises de prothèse de hanche
- 0,75% (IC95% = [0,59 – 0,91]) pour les prothèses de genou (primaire ou de 1ère intention)
- 2,89% (IC95% = [1,37 – 4,40]) pour les reprises de prothèse de genou

Le délai moyen d'apparition de l'ISO était de 25,4 ± 16,6 jours (médiane=22).

⁸ Etudes et enquêtes surveillance des infections du site opératoire dans les établissements de santé. Réseau ISO-Raisin, France. Résultats 2017

En 2017, 67 établissements participaient à la surveillance des 2 interventions prioritaires retenues en chirurgie traumatologique pour un total de 7 693 interventions dont 15,1% réalisées en ambulatoire (n=1 164) et 62,3% en urgence (n=4 795).

Parmi les 7 693 interventions recensées, 85 ISO ont été diagnostiquées, dont 76,5% (n=65) ont nécessité une reprise chirurgicale.

Le taux d'incidence des ISO était de 1,10% (IC95% = [0,87 – 1,34]). Il variait selon le type d'intervention.

- 0,85% (IC95% = [0,43 – 1,27]) pour les ostéosynthèses de l'extrémité supérieure du fémur
- 1,19% (IC95% = [0,91 – 1,47]) pour les autres ostéosynthèses.

Le délai moyen d'apparition de l'ISO était de $31,0 \pm 19,8$ jours (médiane=27).

D'après le SPILF⁹, le taux d'infections en chirurgie orthopédique et traumatologique est estimé à 0,5% en chirurgie prothétique de la hanche et de l'ordre de 3-4 à 5-7% pour les situations de chirurgie traumatologique.

04.2.3. IMPACT

L'hydrogel DAC répond à un besoin partiellement couvert par les mesures prophylactiques pour réduire le risque d'infections postopératoires.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique de DAC ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est insuffisant pour l'inscription des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

⁹ Recommandations de pratique clinique-infections ostéo-articulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse). SPILF, 2009

ANNEXE I Résumé tabulé - Etudes Contrôlées randomisées

Référence	Carlo Luca Romanò, Kostantinos Malizos, Nicola Capuano, Riccardo Mezzoprete, Michele D'Arienzo, Catherine Van Der Straeten, Sara Scarponi and Lorenzo Drago. Does an Antibiotic-Loaded Hydrogel Coating Reduce Early Post-Surgical Infection After Joint Arthroplasty? <i>J. Bone Joint Infect.</i> 2016, Vol. 1 : 34-41.
Type de l'étude	Etude prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique réalisée en ouvert
Date et durée de l'étude	Durée des inclusions : Novembre 2013 à Juin 2015 Durée du suivi : 24 mois.
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité de l'utilisation de l'hydrogel DAC Defensive Antibacterial Coating dans la prévention des infections du site opératoire, après une arthroplastie de hanche ou de genou.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critère d'inclusion</u> : - patient nécessitant l'implantation d'une prothèse totale de hanche ou de genou, non cimentée ou hybride (partiellement cimentée) - âge > 18 ans <u>Critères de non inclusion</u> : - grossesse, allaitement ou désir de grossesse pendant la durée de l'étude - présence d'une infection active du site opératoire avant l'intervention - pathologie cancéreuse sévère (espérance de vie < 3 mois) - antécédent de dépression immunitaire ou traitement immuno-suppresseur pour transplantation - allergie connue aux composants des antibiotiques ou du DAC - doute sur la participation active aux visites de suivi - refus de signer le consentement éclairé
Cadre et lieu de l'étude	Etude européenne multicentrique (7 centres)
Produits étudiés	<u>Groupe traité</u> : implant orthopédique recouvert de l'hydrogel Defensive Antibacterial Coating [DAC] Novagenit à une concentration de 6% (300 mg de DAC dans 5 ml de solution d'eau stérile), associé à une antibiothérapie locale (selon le choix du chirurgien). <u>Groupe contrôle</u> : implant orthopédique sans recouvrement par du DAC. Dans les deux groupes, une antibiothérapie peropératoire administrée par voie générale et une prophylaxie anti-thrombotique étaient associées de façon systématique selon les mesures préventives définies dans chaque centre.
Critère de jugement principal	<u>Sécurité</u> : Evènements indésirables en lien avec le DAC, à partir de données biologiques (multiples paramètres biologiques), cliniques (score SF-12, score Harris..) et radiologiques (ostéolyse, descellement ...). <u>Efficacité</u> : réduction du taux d'infections du site opératoire (ISO) dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle. Les ISO sont définies par la présence de signes d'inflammation locale et/ou un sinus drainant nécessitant une intervention chirurgicale telle qu'un débridement ou un retrait de l'implant, et/ou un traitement antibiotique non prévu avec ou sans culture positive. Les radiographies de contrôle ont été réalisées dans un centre indépendant, en aveugle par rapport au traitement reçu.
Critères de jugement secondaires	Réduction des retards de cicatrisation : Evaluation de la cicatrisation au 7^{ème} et 14^{ème} jour post-opératoire à l'aide du score ASEPSIS. Une cicatrisation incomplète se définit par une fermeture incomplète de la plaie 4 semaines après l'intervention (déhiscence ou suintement pouvant nécessiter un traitement médical mais pas chirurgical).

Taille de l'échantillon	Le calcul de la taille de l'échantillon est fondé sur une hypothèse avec un taux d'ISO retenu de 1% dans le groupe traité et de 6% dans le groupe contrôle, un risque alpha fixé à 5% et une puissance de 80%. Un taux d'attrition de 10% a été pris en compte. La taille estimée de l'échantillon sous cette hypothèse n'est pas précisée.				
Méthode de randomisation	La randomisation a été effectuée pour chaque centre à l'aide d'un système électronique.				
Méthode d'analyse des résultats	Test de Fisher pour les données qualitatives. Test de Student pour les données quantitatives.				
RESULTATS					
Nombre de sujets analysés	380 patients ont été randomisés : 190 dans chacun des groupes. Après randomisation, 1 patient du groupe traité ayant refusé de participer à l'étude a été exclu et 6 patients du groupe contrôle ont été exclus en raison de refus de participation (2), inclusions dans une autre étude (2) et problèmes d'anesthésie (2). Il n'y a pas de perdu de vue. Au total, 184 patients ont été analysés dans le groupe contrôle et 189 patients ont été analysés dans le groupe traité.				
Durée du suivi	Suivi de 24 mois				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients				
		Groupe Contrôle N=184 (%)	Groupe traité N=189 (%)	P	
	Homme	74 (40,2)	81 (42,9)	NS	
	Femme	110 (59,8)	108 (57,1)	-	
	Age (ans)	71 ± 10,6	69 ± 12,6	NS	
	Age Mini-maxi	36-96	39-88	-	
	Hôte type* A	43 (23,4)	45 (23,8)	NS	
	B	127 (69,0)	124 (65,6)	-	
	C	14 (7,6)	20 (10,6)	-	
	* selon la classification de McPherson				
	Caractéristiques préopératoires et peropératoires				
			Groupe Contrôle N=184 (%)	Groupe traité N=189 (%)	P
	Articulation	Hanche	141 (76,6)	153 (80,9)	NS
		Genou	43 (23,4)	36 (19,0)	-
	Type de chirurgie	Primaire	132 (71,7)	135 (71,8)	NS
		Révision	52 (28,3)	54 (28,2)	-
	Prophylaxie générale	Cefazolin	76 (41,3)	69 (48,2)	-
Cefazolin + glycopeptide		10 (5,4)	29 (20,3)	-	
Cefazolin + Vancomycine		51 (27,7)	46 (38,3)	-	
Vancomycin+ Meropenem		47 (25,5)	45 (31,5)	-	
Volume DAC (ml)		-	8,3 ± 2,7 [5-10]	-	
DAC	DAC + vancomycine 5%	-	100 (52,9%)	-	
	DAC + gentamycine 3,2%	-	70 (37 %)	-	
	DAC + vancomycine 2% + meropenem 2%	-	15 (7,9%)	-	
	DAC + autres associations	-	4 (2,1%)	-	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Efficacité/tolérance - Il est rapporté 11 ISO dans le groupe contrôle (50% des patients étaient implantés avec une prothèse hybride) versus 1 ISO dans le groupe traité (P=0,003). - De multiples analyses sur des critères cliniques, biologiques et radiologiques sont rapportées sans différence entre les deux groupes. - Evènements indésirables : 1 luxation de la hanche, 2 raideurs du genou, 2 thromboses veineuses profondes dans le groupe contrôle et 1				

	luxation avec reprise de prothèse de hanche, 2 thromboses veineuses profondes et 1 raideur du genou dans le groupe traité.
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Aucune différence entre les temps de cicatrisation des plaies (score ASEPSIS) n'est rapportée entre les deux groupes.
Effets indésirables	Cf. critère de jugement
Commentaires	- Risque d'inflation du risque alpha avec la multiplicité des analyses (multiplicité des critères de jugement, des analyses en sous-groupes, des paramètres étudiés) ; - Patients exclus (n=6) après randomisation ; - Utilisation de l'hydrogel DAC sur des prothèses hybrides ; - Utilisation de l'hydrogel DAC avec un antibiotique (52,9% avec de la vancomycine 5%, 37 % gentamycine 3,2%) et environ 10% des patients reçoivent une combinaison de vancomycine 2% et meropenem 2% ou « d'autres associations) - Utilisation prophylactique d'antibiotique par voie systémique réalisée en fonction du protocole interne de chaque centre - Il n'y a pas eu d'évaluation du risque infectieux au site opératoire d'après le score d'Everhart comme critère d'inclusion. L'évaluation des risques infectieux des patients (comme caractéristique à l'inclusion) a été faite selon la classification de Mc Pherson.

Référence	Kostantinos Malizos, Michael Blauth, Adrian Danita, Nicola Capuano, Riccardo Mezzoprete, Nicola Logoluso, Lorenzo Drago, Carlo Luca Romano. Fast-resorbable antibiotic-loaded hydrogel coating to reduce post-surgical infection after internal osteosynthesis: a multicenter randomized controlled trial. J Orthopaed Traumatol : DOI 10.1007/s10195-017-0442-2
Type de l'étude	Etude prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique réalisée en ouvert
Date et durée de l'étude	Durée des inclusions : Janvier 2014 à Juin 2015 Durée du suivi : 24 mois
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité de l'utilisation de l'hydrogel DAC Defensive Antibacterial Coating dans la prévention des infections post-opératoires, après une réduction chirurgicale et ostéosynthèse de fracture fermée.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critère d'inclusion</u> : - patient présentant une fracture fermée récente (<7 jours), nécessitant une réduction chirurgicale et l'implantation d'une plaque métallique vissée ou d'un clou centromédullaire ; - âge > 18 ans ; <u>Critères de non inclusion</u> - grossesse, allaitement ou désir de grossesse pendant la durée de l'étude ; - présence d'une infection active du site opératoire avant l'intervention - pathologie cancéreuse sévère (espérance de vie < 3 mois) ; - antécédent de dépression immunitaire ou traitement immuno-suppresseur pour transplantation ; - allergie connue aux composants des antibiotiques ou du DAC ; - doute sur la participation active aux visites de suivi ; - refus de signer le consentement éclairé ;
Cadre et lieu de l'étude	Etude européenne multicentrique (5 centres)
Produits étudiés	<u>Groupe traité</u> : implant orthopédique recouvert de l'hydrogel Defensive Antibacterial Coating [DAC] Novagenit à une concentration de 6% (300 mg de DAC dans 5 ml de solution d'eau stérile), associé à une antibiothérapie locale (selon le choix du chirurgien) <u>Groupe contrôle</u> : implant orthopédique sans recouvrement par du DAC Dans les deux groupes, une antibiothérapie peropératoire et une prophylaxie anti-thrombotique étaient associées de façon systématique selon les mesures préventives définies dans chaque centre.
Critère de jugement principal	<u>Le taux d'infections du site opératoire (ISO)</u> dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle à 12 mois minimum de suivi. Les ISO sont définies comme la présence de signes d'inflammation locale (incluant la douleur, la rougeur, la chaleur, le gonflement, plaie drainante, fistule définition du CDC), nécessitant un traitement antibiotique non prévu et/ou un traitement chirurgical tel qu'un retrait d'implant ou débridement, que les cultures bactériennes soient positives ou négatives.
Critères de jugement secondaires	<u>Tolérance</u> : événements indésirables et effets secondaires en lien avec le DAC, à partir des données biologiques, cliniques et radiologiques suivantes : - Les données cliniques étaient évaluées avec le score SF-12, le délai de cicatrisation par le score ASEPSIS (une cicatrisation incomplète se définit par une fermeture incomplète de la plaie 4 semaines après) l'intervention (déhiscence ou suintement pouvant nécessiter un traitement médical mais pas chirurgical).

	- Les données biologiques étaient évaluées avec notamment le taux de protéine C réactive, des marqueurs du foie etc... - Les radiographies de contrôle ont été examinées dans un centre indépendant, en aveugle par rapport au traitement reçu. La consolidation était jugée acquise en présence d'un pont osseux entre les cortex osseux ; la non consolidation nécessitait une non-union à 9 mois, avec absence d'évolution de la consolidation pendant 3 mois.																																
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon a été calculée en supposant un taux de ISO de 0.1% dans le groupe traité et de 6% dans le groupe contrôle avec un risque alpha à 5% et une puissance de 80%. Un taux d'attrition « d'environ 9% » a été pris en compte Le nombre de sujets nécessaires est estimé à 256 patients.																																
Méthode de randomisation	La randomisation a été effectuée pour chaque centre à l'aide d'un système électronique.																																
Méthode d'analyse des résultats	Les données de tolérance clinique, biologiques notamment ont été analysées par le test de Fisher (Fisher`s exact test) ou test du X ² .																																
RESULTATS																																	
Nombre de sujets analysés	256 patients randomisés : 128 dans chacun des groupes. Après randomisation 2 patients du groupe traité ont été exclus en raison d'une fracture > 7 jours et 1 patient du groupe contrôle a été exclu en raison de son inclusion dans une autre étude. Aucun perdu de vue dans les deux groupes. Soit 126 patients analysés dans le groupe traité et 127 patients analysés dans le groupe contrôle.																																
Durée du suivi	La durée de suivi moyenne a été de 18,1 ± 4,5 mois (entre 12 et 30 mois). Les tests biologiques, cliniques et radiologiques étaient prévus à 6 semaines, puis 3, 6, 12 et 24 mois post-opératoires.																																
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients																																
	<table><tr><th></th><th>Groupe Contrôle N=127</th><th>Groupe traité N=126</th><th>P</th></tr><tr><td>Male</td><td>57 (44,9)</td><td>53 (42.1)</td><td>0,70</td></tr><tr><td>Femelle</td><td>70 (55,1)</td><td>73 (57,9)</td><td></td></tr><tr><td>Age (ans)</td><td>58,6 ± 17,6</td><td>62,5 ± 21,2</td><td>0,11</td></tr><tr><td>Age (min-max)</td><td>20–95</td><td>21–99</td><td></td></tr><tr><td>Hôte type* A</td><td>70 (55,1)</td><td>60 (47,6)</td><td>0,25</td></tr><tr><td>B</td><td>53 (41,7)</td><td>61 (48,4)</td><td></td></tr><tr><td>C</td><td>4 (3,1)</td><td>5 (4,0)</td><td></td></tr></table>		Groupe Contrôle N=127	Groupe traité N=126	P	Male	57 (44,9)	53 (42.1)	0,70	Femelle	70 (55,1)	73 (57,9)		Age (ans)	58,6 ± 17,6	62,5 ± 21,2	0,11	Age (min-max)	20–95	21–99		Hôte type* A	70 (55,1)	60 (47,6)	0,25	B	53 (41,7)	61 (48,4)		C	4 (3,1)	5 (4,0)	
		Groupe Contrôle N=127	Groupe traité N=126	P																													
	Male	57 (44,9)	53 (42.1)	0,70																													
	Femelle	70 (55,1)	73 (57,9)																														
	Age (ans)	58,6 ± 17,6	62,5 ± 21,2	0,11																													
	Age (min-max)	20–95	21–99																														
	Hôte type* A	70 (55,1)	60 (47,6)	0,25																													
	B	53 (41,7)	61 (48,4)																														
	C	4 (3,1)	5 (4,0)																														
* selon la classification de McPherson																																	
Caractéristiques préopératoires																																	
<table><tr><th>Site fracturé</th><th>Groupe Contrôle N=127</th><th>Groupe traité N=126</th></tr><tr><td>Fémur</td><td>32 (25.2)</td><td>47 (37.3)</td></tr><tr><td>Tibia/Genou</td><td>11 (8.7)</td><td>16 (12.7)</td></tr><tr><td>Cheville/pied</td><td>29 (22.8)</td><td>32(25.4)</td></tr><tr><td>Clavicule</td><td>11 (8.7)</td><td>10 (7.9)</td></tr><tr><td>Humérus</td><td>8 (6.3)</td><td>6 (4.8)</td></tr><tr><td>Avant-bras / poignet</td><td>29 (22.8)</td><td>14(11.1)</td></tr><tr><td>Main</td><td>7(5.5)</td><td>1 (0.8)</td></tr></table>				Site fracturé	Groupe Contrôle N=127	Groupe traité N=126	Fémur	32 (25.2)	47 (37.3)	Tibia/Genou	11 (8.7)	16 (12.7)	Cheville/pied	29 (22.8)	32(25.4)	Clavicule	11 (8.7)	10 (7.9)	Humérus	8 (6.3)	6 (4.8)	Avant-bras / poignet	29 (22.8)	14(11.1)	Main	7(5.5)	1 (0.8)						
Site fracturé	Groupe Contrôle N=127	Groupe traité N=126																															
Fémur	32 (25.2)	47 (37.3)																															
Tibia/Genou	11 (8.7)	16 (12.7)																															
Cheville/pied	29 (22.8)	32(25.4)																															
Clavicule	11 (8.7)	10 (7.9)																															
Humérus	8 (6.3)	6 (4.8)																															
Avant-bras / poignet	29 (22.8)	14(11.1)																															
Main	7(5.5)	1 (0.8)																															
Caractéristiques peropératoires																																	
<table><tr><th></th><th></th><th>Groupe Contrôle N=127 (%)</th><th>Groupe traité N=126 (%)</th></tr><tr><td rowspan="2">Type de fixation</td><td>Plaque/vis</td><td>117 (92,1)</td><td>115 (91,3)</td></tr><tr><td>Clou intramédullaire</td><td>10 (7,9)</td><td>11 (8,7)</td></tr><tr><td rowspan="3">Prophylaxie générale</td><td>Cefazolin</td><td>70 (55,1)</td><td>69 (54,8)</td></tr><tr><td>Cefazolin + Amikacine</td><td>37 (29,1)</td><td>31 (24,6)</td></tr><tr><td>Cefazolin + Vancomycine</td><td>20 (15,7)</td><td>26 (20,6)</td></tr><tr><td>Volume DAC (ml)</td><td></td><td>-</td><td>5.7 ± 3.0</td></tr></table>						Groupe Contrôle N=127 (%)	Groupe traité N=126 (%)	Type de fixation	Plaque/vis	117 (92,1)	115 (91,3)	Clou intramédullaire	10 (7,9)	11 (8,7)	Prophylaxie générale	Cefazolin	70 (55,1)	69 (54,8)	Cefazolin + Amikacine	37 (29,1)	31 (24,6)	Cefazolin + Vancomycine	20 (15,7)	26 (20,6)	Volume DAC (ml)		-	5.7 ± 3.0					
		Groupe Contrôle N=127 (%)	Groupe traité N=126 (%)																														
Type de fixation	Plaque/vis	117 (92,1)	115 (91,3)																														
	Clou intramédullaire	10 (7,9)	11 (8,7)																														
Prophylaxie générale	Cefazolin	70 (55,1)	69 (54,8)																														
	Cefazolin + Amikacine	37 (29,1)	31 (24,6)																														
	Cefazolin + Vancomycine	20 (15,7)	26 (20,6)																														
Volume DAC (ml)		-	5.7 ± 3.0																														

	DAC	DAC + Gentamycine	-	78 (61,9%)
		DAC + Vancomycine	-	46 (36,5 %)
		DAC + Vancomycine + Meropenem	-	2 (1,6%)
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Dans le groupe contrôle 6/127 ISO ont été rapportés (4,7%) <i>versus</i> 0/126 ISO dans le groupe traité (0%), p=0,03.			
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Aucune différence sur les données cliniques, biologiques ou radiologiques n'a été rapportée.			
Effets indésirables	Un patient du groupe contrôle a subi un retrait de son matériel d'ostéosynthèse pour intolérance.			
Commentaires	- Risque d'inflation du risque alpha avec la multiplicité des analyses (multiplicité des critères de jugement, des analyses en sous-groupes, des paramètres étudiés) - Utilisation de l'hydrogel DAC avec un antibiotique (61,9% avec de la gentamycine, 36,5% vancomycine et environ 2% des patients reçoivent une combinaison de vancomycine et meropenem) - Utilisation prophylactique d'antibiotique par voie systémique réalisée en fonction du protocole interne de chaque centre - Il n'y a pas eu d'évaluation du risque infectieux au site opératoire d'après le score d'Everhart comme critère d'inclusion. L'évaluation des risques infectieux des patients (comme caractéristique à l'inclusion) a été faite selon la classification de Mc Pherson.			