



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2016

THESE n°40

T H E S E

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 6 Juin 2016

par

Mlle CHABERT Gladys

Née le 11 Août 1991

A Lyon (Rhône)

**ELABORATION D'UN GUIDE PRATIQUE D'UTILISATION DES
SUBSTITUTS OSSEUX AUX HOSPICES CIVILS DE LYON**

JURY

M. AULAGNER Gilles, PU-PH

Mme CARRE Emmanuelle, PH

M. BRETON Pierre, PU-PH

M. LUSTIG Sébastien, PU-PH

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2016

THESE n°40

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 6 Juin 2016

par

Mlle CHABERT Gladys

Née le 11 Août 1991

A Lyon (Rhône)

**ELABORATION D'UN GUIDE PRATIQUE D'UTILISATION DES
SUBSTITUTS OSSEUX AUX HOSPICES CIVILS DE LYON**

JURY

M. AULAGNER Gilles, PU-PH

Mme CARRE Emmanuelle, PH

M. BRETON Pierre, PU-PH

M. LUSTIG Sébastien, PU-PH

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. François-Noël GILLY
- Vice Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président de la Commission Recherche M. Germain GILLET
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

ISPB – Faculté de Pharmacie Lyon
LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (AHU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAQUI MOUMJID (MCU - HDR)

Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU- PH-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)
- **PHYSIOLOGIE**
Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)

Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**
Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**
Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**
Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Charlotte BOUARD (86^{ème} section)
Madame Laure-Estelle CASSAGNES(85^{ème} section)
Monsieur Karim MILADI (85^{ème} section)
Madame Laurence PAGES (87^{ème} section)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

À ma Directrice de thèse,

Madame Emmanuelle CARRE

Pour votre aide, votre soutien, votre patience et vos encouragements tout au long de ce travail, qui ont permis son aboutissement.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Sincères remerciements.

À mon Président de thèse,

Monsieur Gilles AULAGNER,

Pour l'honneur que vous me faites de présider le jury de cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Aux Membres du jury,

Monsieur Pierre BRETON,

Pour le partage de vos connaissances et pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma gratitude.

Monsieur Sébastien LUSTIG,

Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Soyez assuré de l'honneur que vous me faites, sincères remerciements.

Aux membres du groupe Substituts Osseux,

En particulier aux Pr BARREY, Pr MALQUARTI, Pr TRUY et Dr LOMBERGET ainsi qu'aux Pr TRINGALI, Pr GUYOTAT et Dr ABELIN-GENEVOIS.

Pour leur aide dans la réalisation de ce travail, sincères remerciements.

À Laura SARFATI, Benoit FALQUET,

*Pour leur aide dans la réalisation de ce travail,
Avec toute ma gratitude.*

À mes proches,

À mes parents Pascale et Christophe et mon frère Geoffrey,
Pour leur investissement et leur soutien depuis le premier jour.

**À mes grands-parents, Monique et Maurice, Janine et Gilles, mes tantes Domi et
Florence, mes cousins Emma et Antoine, et mon oncle Damien,**
Pour leurs encouragements et leur intérêt tout au long de mes études.

À Cyprien,
Pour son soutien et ses encouragements au quotidien.

À Alexi, Apolline, Céline, Clémence, Eléa, Hugo, Lucie et William,
Pour leur amitié et tous les bons moments passés ensemble tout au long de ces années.

ABREVIATIONS

ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CBUM	Contrat de Bon Usage des Médicaments
CHLS :	Centre Hospitalier Lyon Sud
CMF	Chirurgie Maxillo-Faciale
CNEDiMTS :	Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé
COMEDIMS :	Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
CSP :	Code de la Santé Publique
EFS :	Etablissement Français du Sang
GHE :	Groupement Hospitalier Est
GHC :	Groupement Hospitalier Centre
GHN :	Groupement Hospitalier Nord
GHS :	Groupement Hospitalier Sud
HAS :	Haute Autorité de Santé
HCL :	Hospices Civils de Lyon
HEH :	Hôpital Edouard Herriot
HFME :	Hôpital Femme Mère Enfant
LPPR :	Liste des Produits et Prestations Remboursables
ON :	Organisme Notifié
ORL :	Oto-Rhino-Laryngologie
PTH :	Prothèse Totale de Hanche
ROG :	Régénération Osseuse Guidée
RS	René Sabran
SED :	Service d'Evaluation des Dispositifs médicaux
SO :	Substituts Osseux
SoFROT	Société Française de Recherche en Orthopédie et Traumatologie
TTC	Toutes Taxes Comprises

TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 : Classification des dispositifs médicaux en fonction du risque.....	35
Tableau 2 : Principaux fabricants et distributeurs de substituts osseux en France.	40
Tableau 3 : Consommation des substituts osseux, aux HCL de 2010 à 2015.....	43
Figure 4 : Evolution du coût TTC des substituts osseux en milliers d'euros, aux HCL de 2010 à 2015.....	44
Figure 5 : Evolution des quantités de substituts osseux consommés, aux HCL de 2010 à 2015.	44
Figure 6 : Evolution des quantités de substituts osseux humains et synthétiques consommés par établissement, aux HCL de 2010 à 2015	45
Tableau 7 : Coût TTC en euros des substituts osseux consommés par établissement, aux HCL de 2010 à 2015	46
Tableau 8 : Quantité de substituts osseux consommés par établissement, aux HCL de 2010 à 2015.....	46
Figure 9 : Répartition des coûts TTC en euros (à gauche) et des quantités (à droite) de substituts osseux par établissement, aux HCL en 2015.....	47
Tableau 10 : Consommation des substituts osseux par fournisseur, aux HCL en 2010.....	48
Tableau 11 : Consommation des substituts osseux par fournisseur, aux HCL en 2014 et 2015	49
Figure 12 : Indications des substituts osseux utilisés en chirurgie orthopédique et traumatologique au GHS (pourcentage de patients).....	61
Tableau 13 : Indications des substituts osseux utilisés en chirurgie orthopédique et traumatologique au GHS (nombre de patients).....	61

Figure 14 : Répartition des substituts osseux utilisés par indication en chirurgie orthopédique et traumatologique au GHS (nombre de patients).....	63
Tableau 15 : Substituts osseux utilisés en chirurgie orthopédique et traumatologique au GHS (nombre de SO).....	64
Figure 16 : Substituts osseux utilisés en chirurgie orthopédique et traumatologique, au GHS (pourcentage de SO).....	65
Figure 17 : Organigramme des principales indications des substituts osseux en chirurgie orthopédique et traumatologique.....	67
Tableau 18 : Indications des substituts osseux utilisés en chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne au GHE (nombre de patients).....	68
Figure 19 : Indications des substituts osseux utilisés en chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne au GHE (pourcentage de patients).	69
Tableau 20 : Substituts osseux utilisés en chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne au GHE (nombre de SO).....	70
Figure 21 : Substituts osseux utilisés en chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne au GHE (pourcentage de SO).	71
Tableau 22 : Substituts osseux utilisés par indication en chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne au GHE (nombre de patients).....	71
Figure 23 : Répartition des substituts osseux utilisés par indication en chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne au GHE (nombre de patients).....	72
Figure 24 : Organigramme des principales indications des substituts osseux en chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne	74
Figure 25 : Indications génériques des substituts osseux utilisés en chirurgie odontologique et implantologique au GHS (pourcentage de patients).....	76
Figure 26 : Indications retenues pour l'utilisation des substituts osseux en chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie au GHS (pourcentage de patients)	77

Figure 27 : Substituts osseux utilisés par indication en chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie au GHS.	78
Tableau 28 : Substituts osseux utilisés en chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie au GHS (nombre de SO).....	79
Tableau 29 : Substituts osseux utilisés par les différents praticiens du GHS et du GHN en fonction de l'indication (nombre de fois où le produit est cité).	80
Figure 30 : Substituts osseux utilisés en fonction des services au GHS et GHN (nombre de fois où le produit est cité).....	81
Figure 31 : Organigramme des principales indications des substituts osseux en chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie.....	83
Figure 32 : Organigramme des principales indications des substituts osseux en chirurgie ORL	85

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	8
ABREVIATIONS	10
TABLEAUX ET FIGURES	11
SOMMAIRE	14
INTRODUCTION	17
I. Généralités sur les substituts osseux	19
1. Définitions d'un substitut osseux	19
a. Définition selon la SoFROT	19
b. Autre définition.....	19
c. Principales utilisations des substituts osseux	20
2. Propriétés et caractéristiques des substituts osseux	21
a. Propriétés du substitut osseux idéal : généralités.....	21
b. Biocompatibilité	22
c. Ostéoconduction, ostéoinduction, ostéogénèse.....	22
d. Résistance mécanique.....	23
e. Porosité	23
f. Résorption	24
3. Différents types de substituts osseux	24
a. Substituts osseux d'origine humaine	24
i. Autogreffe.....	24
ii. Allogreffe.....	26
iii. Matrice d'os déminéralisée	27
b. Substituts osseux d'origine animale	27
c. Substituts osseux d'origine synthétique	28
i. Céramiques de phosphate de calcium.....	28
1. Hydroxyapatite (HA).....	29
2. Phosphate tricalcique (β -TCP)	29
3. Céramiques biphasées	29
ii. Ciments phosphocalciques.....	29
iii. Sulfate de calcium	30

iv. Bioverres.....	30
v. Autres substituts osseux d'origine synthétique	31
1. Nanocristaux de phosphate de calcium	31
2. Composites	31
4. Choix du type de substitut osseux.....	31
5. Statut des substituts osseux.....	32
a. Statut des substituts osseux d'origine humaine	32
b. Statut des substituts osseux d'origine animale.....	33
c. Statut des substituts osseux synthétiques.....	34
d. Marquage CE.....	34
e. Prise en charge	36
6. Principaux distributeurs et fabricants	38
a. Banques de tissus	38
b. Principaux fabricants/distributeurs de substituts osseux	40
II. Le groupe de travail substituts osseux des HCL	42
1. Contexte.....	42
a. Etat des consommations aux HCL de 2010 à 2015	43
i. Consommations globales aux HCL	43
ii. Consommations par établissement	45
b. Un marché florissant et concurrentiel.....	48
2. Le groupe de travail substituts osseux des HCL.....	50
a. Description.....	50
b. Objectifs du groupe.....	50
c. Modalités de fonctionnement et outils de travail.....	51
i. Fiche de demande type	51
ii. Fiches des produits référencés.....	51
iii. Le projet du guide.....	52
III. Le guide pratique d'utilisation des substituts osseux aux HCL	53
1. Objectifs.....	53
2. Matériels et méthodes	53
a. Méthodologie commune	53
b. Méthodologie par spécialité.....	54

i. Chirurgie orthopédique et traumatologique.....	54
ii. Chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne	55
iii. Chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie	57
iv. Chirurgie ORL	59
3. Résultats et interprétations.....	60
a. Résultats par spécialité.....	60
i. Chirurgie orthopédique et traumatologique.....	60
ii. Chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne	68
iii. Chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie	75
iv. Chirurgie ORL	84
b. Fiches Produits.....	86
c. Guide Pratique	86
4. Discussion.....	121
CONCLUSIONS.....	125
BIBLIOGRAPHIE.....	127
ANNEXES.....	133
Annexe 1 : Fiche de demande de référencement de substitut osseux.	134
Annexe 2 : Exemple de Fiche Produit : Bio1 [®]	135
Annexe 3 : Extrait du recueil patient issu de l'enquête rétrospective menée en chirurgie orthopédique et traumatologique au GHS.....	136
Annexe 4 : Fiche déclarative des principales indications des substituts osseux utilisés en chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie	137
Annexe 5 : Poster présentant les résultats de l'enquête sur l'utilisation des SO en chirurgie orthopédique au GHS	139
Annexe 6 : Poster présentant les résultats de l'enquête sur l'utilisation des SO en chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie aux HCL	140
Annexe 7 : Tableau synthétique de l'ensemble des substituts osseux disponibles aux HCL.....	141

INTRODUCTION

Les substituts osseux sont utilisés dans les comblements de perte de substance osseuse. Le recours à ces biomatériaux est fréquent et concerne diverses spécialités médicales telles que l'orthopédie, la chirurgie maxillo-faciale, l'odontologie implantologie, la neurochirurgie, la chirurgie du rachis, et l'ORL.

Leur utilisation est en constante augmentation pour la prise en charge de situations cliniques souvent complexes. Ils représentent une demande importante et un coût non négligeable pour les hôpitaux.

La classe des substituts osseux (SO) comporte de nombreuses références. De nouveaux produits sont fréquemment présentés par les laboratoires et il est souvent difficile pour le pharmacien et le chirurgien de s'y retrouver.

Pour analyser les offres des fournisseurs et répondre aux demandes des chirurgiens, la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) a décidé, en 2011, de mettre en place un groupe de travail sur les substituts osseux. L'objectif de ce groupe est d'étudier les substituts osseux présents sur le marché et demandés par les hôpitaux afin de proposer à la COMEDIMS leurs référencements ou déréférencements. Son rôle est également d'apporter une aide au bon usage de ces produits.

Dans ce cadre, le groupe Substituts Osseux a décidé de mettre en place un guide pratique d'utilisation des substituts osseux aux Hospices Civils de Lyon (HCL). Notre travail s'inscrit dans ce projet.

La première partie du travail est bibliographique. Elle est d'abord consacrée à la présentation des substituts osseux au travers de leurs origines et de leurs propriétés. La classe des substituts osseux est décrite, la réglementation qui lui est liée est rappelée.

La deuxième partie présente le contexte de l'utilisation des substituts osseux aux HCL avec la mise en place du groupe de travail et de ses objectifs.

La troisième partie est expérimentale. Elle concerne l'élaboration du guide à proprement parler. Elle décrit successivement les études et enquêtes menées en chirurgie orthopédique et traumatologique, en chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne, en chirurgie

maxillo-faciale et odontologie implantologie, et en chirurgie ORL. Les principaux résultats obtenus lors de ces études sont présentés pour aboutir au guide final.

I. Généralités sur les substituts osseux

1. Définitions d'un substitut osseux

Il n'existe pas de définition officielle ou réglementée des substituts osseux.

a. Définition selon la SoFROT

La SoFROT (Société Française de Recherche en Orthopédie et Traumatologie) définit un substitut osseux comme étant :

- « Tout biomatériau d'origine humaine, animale, végétale ou synthétique
- destiné à l'implantation chez l'homme
 - dans la perspective d'une reconstruction du stock osseux
 - par le renforcement d'une structure osseuse ou le comblement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique » (1)

Cette définition proposée par la SoFROT est souvent utilisée par les pouvoirs publics comme par la Haute Autorité de Santé (HAS) par exemple. Elle fait souvent office de référence sans pour autant être officielle ou validée par la communauté scientifique internationale.

b. Autre définition

La Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) a également proposé une définition des substituts osseux :

- « Le substitut osseux est un matériau ostéo-conducteur, reprenant partiellement la composition et la fonction de l'os physiologique, avec une capacité de résorption et une fonction mécanique et/ou volumétrique ». (2)

c. Principales utilisations des substituts osseux

Selon le rapport d'évaluation des substituts des osseux de la HAS de Mai 2013, plus de deux millions de greffes osseuses sont effectuées chaque année dans le monde. (3)

La CNEDiMTS a proposé une indication générique pour l'utilisation des substituts osseux dans son avis du 28 mai 2013 :

« Apport osseux de substitution (comblement, reconstruction, fusion), lorsque les solutions autologues ne sont pas applicables ou suffisantes. » (2)

Les substituts osseux sont donc des implants d'origine synthétique ou biologique utilisés dans le comblement de défauts osseux qui peuvent être d'origine traumatique, tumorale, dégénérative ou déformative dans la perspective d'une reconstitution du stock osseux. Les substituts osseux sont ainsi utilisés dans plusieurs spécialités pour cette indication, notamment en :

- Chirurgie orthopédique et traumatologique,
- Chirurgie maxillo-faciale,
- Chirurgie dentaire,
- Chirurgie du rachis,
- Chirurgie ORL et cervicale

La HAS a établi une liste des principales situations cliniques dans lesquelles les substituts osseux peuvent être utilisés (3) :

- « comblement de défauts osseux des fractures du radius distal, du plateau tibial ;
- reconstruction des pertes de substances osseuses cotyloïdiennes après reprise de prothèse totale de hanche ;
- chirurgie vertébrale (arthrodèse rachidienne, vertébroplastie, cyphoplastie) ;
- comblement de défauts osseux à la suite d'une maladie congénitale ;

- comblement de défauts osseux à la suite d'une résection de tumeur osseuse ;
- chirurgie du crâne (réparation des os de la base du crâne, comblement des trous de trépan crânien) ;
- chirurgie de la face (correction des contours osseux faciaux, reconstruction du plancher orbitaire, traitement des fentes maxillo-faciales) ;
- chirurgie sinusienne (rehaussement du plancher du sinus maxillaire, comblement des cavités sinusiennes) ;
- chirurgie dentaire (comblement de défaut osseux parodontal, d'alvéole post-extractionnelle, chirurgie implantaire) ;
- otologie (ossiculoplastie, reconstruction du conduit auditif externe, comblement mastoïdien). »

Cette liste d'indications n'est pas exhaustive, elle a été établie suite à l'étude des données issues de la littérature, des dossiers déposés par les industriels et de l'audition d'experts par le Service d'évaluation des dispositifs médicaux (SED) de la HAS.

2. Propriétés et caractéristiques des substituts osseux

a. Propriétés du substitut osseux idéal : généralités

Le substitut osseux idéal a des propriétés d'ostéoconduction, d'ostéoinduction, de biocompatibilité et de biorésorption. Il possède une macroporosité pour favoriser la réhabilitation cellulaire et l'ostéoconduction. (1) Il est également facile à utiliser et stériliser, et son prix est peu élevé. (4)(5)(6)

Ses propriétés mécaniques doivent être proches de celles de l'os qu'il remplace : (1)(6)

- Contrainte à la rupture en compression :
 - Os cortical : 150 MPa
 - Os spongieux : 1 à 7 MPa
- Module d'élasticité (Young) :
 - Os cortical : 18 000 à 20 000 MPa

- Os spongieux : 70 à 80 MPa

L'os cortical ou lamellaire présente une contrainte à la rupture élevée, il assure des fonctions de soutien mécanique et de protection du squelette, il possède une structure dense et microporeuse. A l'inverse, l'os spongieux ou trabéculaire présente une contrainte à la rupture faible, il possède une structure macroporeuse lui permettant de prendre part aux activités de métabolisme. (6)

Ses caractéristiques chimiques devraient également être au plus proche de celles de l'os sain. Il est constitué à 30% d'une fraction organique, et à 70% d'une fraction minérale.

La fraction organique est composée à 95% de collagène de type I. La fraction minérale est composée de phosphate de calcium de structure apatitique. Le type d'os (spongieux ou cortical) et l'âge influencent la cristallinité et le rapport entre Calcium et Phosphore. Les valeurs moyennes sont les suivantes : (1)

- Calcium : 35,5%
- Phosphore : 18,5%
- Rapport Ca/P : 1,61

b. Biocompatibilité

La biocompatibilité est une propriété essentielle et indispensable à tout substitut osseux.

La biocompatibilité est la capacité d'un biomatériau à induire localement et à guider la cicatrisation non fibrotique, la reconstruction et l'intégration des tissus. (7)

C'est la propriété qui permet au biomatériau d'être bien toléré par l'organisme hôte et de ne pas induire d'effets délétères sur l'organisme.

c. Ostéoconduction, ostéoinduction, ostéogénèse

L'ostéoconduction, l'ostéoinduction, ainsi que l'ostéogénèse sont trois caractéristiques essentielles à la régénération osseuse. (4)

L'ostéoconduction est la capacité du substitut osseux à recevoir, de façon passive, la repousse osseuse, par invasion vasculaire et cellulaire du tissu osseux receveur. (3) (6) Le substitut osseux fournit un support sur lequel les cellules vont s'attacher, proliférer et sur lequel la matrice osseuse va se déposer. (8)

L'ostéoinduction est la capacité à stimuler et activer la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en ostéoblastes et donc la formation du tissu osseux. Seules les autogreffes et les allogreffes possèdent des propriétés ostéoinductives. (4) (6)

L'ostéogénèse est le processus de formation de la matrice osseuse issue de la greffe ou de l'hôte. (3)

d. Résistance mécanique

La résistance mécanique d'un matériau dépend de sa composition, de la porosité et de la présentation (coin, granules, poudres,...)

La résistance mécanique est un paramètre important du substitut osseux. En effet, le substitut osseux doit être solide pour assurer la reprise rapide de l'autonomie du patient.

Dans l'idéal, la résistance mécanique devrait être proche de celle de l'os qu'il remplace.

e. Porosité

La porosité est une des principales propriétés physiques d'un substitut osseux. Elle est en lien avec la résistance du matériau et sa dégradation dans l'organisme. (6) La porosité est exprimée en %. Elle est définie par le rapport du volume des espaces vides de matière (pores) sur le volume global du matériau.

Si les pores sont interconnectés entre eux, on parle de porosité continue. Si les pores débouchent sur l'extérieur, on parle alors de porosité ouverte.

Le diamètre des pores permet de distinguer :

- la macroporosité lorsque le diamètre est supérieur à 100 μ m,
- la mésoporosité lorsque le diamètre est compris entre 5 μ m et 100 μ m,
- la microporosité lorsque le diamètre est inférieur à 5 μ m. (1)

Le rapport microporosité/macroporosité et la taille des pores conditionnent les propriétés mécaniques et la repousse osseuse dans le matériau. En effet, un rapport microporosité/macroporosité élevé implique une résistance mécanique élevée. A contrario, un rapport microporosité/macroporosité faible indique une résistance mécanique plus faible, mais une repousse osseuse facilitée par le passage des cellules impliquées dans l'ostéoformation. Des études indiquent qu'une macroporosité comprise entre 150 et 500 μ m faciliterait la reconstruction osseuse. (9) (6)

f. Résorption

Le substitut osseux doit être résorbable à long terme. En effet, dans un premier temps il va combler le défaut osseux et servir de base à la formation l'os. Puis, il va se résorber pour laisser place à l'os néoformé. Dans l'idéal, la vitesse de néoformation osseuse est égale à la vitesse de résorption du matériau afin d'assurer une continuité dans la morphologie osseuse. (6)

Si la résorption est trop rapide, les cellules ostéogéniques ne pourront pas se servir du substitut osseux comme base. Si elle est trop lente ou incomplète, l'os néoformé se combine au substitut osseux et forme une structure instable et à faible résistance.

Le matériau peut être résorbé par dégradation enzymatique ou hydrolytique, phagocytose, dissolution ou résorption par des cellules telles que les ostéoclastes. (10) La résorption est favorisée par la microporosité. (11)

3. Différents types de substituts osseux

Les substituts osseux peuvent être d'origine humaine, animale, minérale ou synthétique. La composition et l'origine des substituts osseux influencent leur utilisation dans la stratégie thérapeutique, les allogreffes pouvant être privilégiées si l'objectif dominant est mécanique. (2)

a. Substituts osseux d'origine humaine

i Autogreffe

L'autogreffe, ou greffe autologue, est une transplantation d'un greffon d'os provenant du patient. Le greffon autologue possède à la fois des propriétés ostéoinductrice et ostéoconductrice contrairement aux substituts osseux synthétiques. Cette méthode est considérée par beaucoup de chirurgiens comme la technique de référence en matière de greffe osseuse. Elle est appelée le « Gold Standard ».

Le prélèvement est effectué sur un site donneur du patient différent du défaut osseux puis greffé dans le même temps opératoire sur le site receveur. En orthopédie par exemple, les lieux de prélèvement privilégiés sont la crête iliaque, les côtes, la fibula et le radius.

Cette méthode comporte un certain nombre d'avantages :

- la compatibilité entre les sites donneur et receveur,
- la tolérance immunologique envers le greffon,
- l'absence de risque de transmission pathogène,
- des propriétés biologiques et mécaniques identiques à l'os sain.

Bien que le prélèvement de greffon sur un site donneur du patient soit une intervention bénigne, le prélèvement de ce type de greffon n'est pas dénué d'inconvénients ni de risques pour le patient. Des complications peuvent apparaître :

- morbidité liée au prélèvement du greffon autologue,
- douleurs au niveau du site donneur.

Plus précisément, les complications majeures incluent par exemple des lésions artérielles, nerveuses ou urétrales, infections profondes, douleurs chroniques, hernie abdominale, perforation péritonéale, fracture iliaque, ou subluxation de la hanche. Les complications mineures correspondent quant à elles aux problèmes de cicatrisation éventuels, hématomes, troubles de la démarche, ou difformités esthétiques. (12)

Par ailleurs, l'autogreffe n'est pas possible dans tous les cas. En effet, le greffon peut être de qualité variable et de volume parfois insuffisant. C'est le cas lorsque le patient est trop âgé, ou lors d'un défaut important. Il faut alors utiliser d'autres techniques alternatives. (2)

ii Allogreffe

Une des alternatives à l'autogreffe est l'allogreffe. Son usage s'est considérablement accru ces dernières années. La multiplicité des produits disponibles et la précision des indications ont permis d'envisager des reconstructions de plus en plus importantes et de diminuer le recours aux prélèvements autologues.

Les tissus sont prélevés soit chez des donneurs vivants au cours d'interventions chirurgicales orthopédiques (têtes fémorales prélevées lors d'arthroplasties de la hanche par exemple) soit au cours d'un prélèvement multi organes chez un patient décédé. Le chirurgien doit au préalable recueillir le consentement écrit du patient après l'avoir informé de l'objet du prélèvement, des conséquences et des risques qui y sont attachés. (13)

Les tissus collectés sont ensuite envoyés à une banque de tissu, où ils seront traités, nettoyés, transformés de façon mécanique et chimique puis stérilisés. L'inactivation des virus et des prions est pratiquée soit de façon chimique soit de façon physico-chimique. Ces allogreffes traitées sont ensuite vendues par les banques de tissus aux établissements utilisateurs en assurant la qualité et la sécurité des produits. (3)

Selon l'Agence de la Biomédecine, en 2014, 23 314 têtes fémorales, prélevées quasi-exclusivement sur des donneurs vivants, ont été réceptionnées par des banques de tissus en France. Parmi les têtes fémorales recueillies, 6.2% ont été cryoconservées en l'état tandis que le reste a été viro-inactivé, dévascularisé, délipidisé, lyophilisé et présenté sous forme de têtes fémorales entières, copeaux, lamelles, blocs ou poudre. Ces prélèvements ont permis la distribution de 32 623 greffons osseux cette année-là. (14)

Les allogreffes présentent de bonnes caractéristiques mécaniques, proches de celles de l'os sain non traité. Elles ont des propriétés ostéoconductrices et ostéoinductrices. Les allogreffes doivent induire une réponse immunitaire minimale chez le patient transplanté. Elles sont donc dénuées de toute cellule viable, ce qui les prive de propriétés ostéogéniques. (4) Le manque de disponibilité de ces prélèvements, leur prix élevé, ainsi qu'un potentiel risque infectieux et immunologique constituent leurs principales limites d'utilisation. Le marché des substituts osseux d'origine synthétique s'est ainsi développé pour palier à ces inconvénients. (2)

iii Matrice d'os déminéralisée

Les matrices d'os déminéralisées, aussi appelées DBM (demineralised bone matrix) sont connues pour leurs propriétés ostéoinductrices et ostéoinductrices depuis les années 1960.

(15) (16)

Les DBM sont des allogreffes dont la trame minérale a été réduite d'au moins 60%, l'os cortical est décalcifié par immersion dans un bain d'acide. Le collagène et les protéines osseuses morphogéniques (BMP) ne sont pas éliminées ce qui confère aux DBM leurs propriétés ostéo-inductrices. Ceci induit également un risque potentiel de transmission de maladie virale. (16) (17)

Les DBM se présentent sous la forme de gels, putty ou pâtes, elles sont principalement utilisées en association avec de l'os autologue ou une allogreffe puisqu'elles ne confèrent qu'un très faible soutien mécanique. (4)(16)(18)

Les propriétés ostéoinductives des DBM peuvent varier en fonction des méthodes de stérilisation utilisées ainsi que du donneur à partir duquel le DBM est fabriqué. (19)(8)

b. Substituts osseux d'origine animale

Les substituts osseux d'origine animale sont appelés xéno-greffes. Ils sont fabriqués à partir de tissus d'origine animale non viables débarrassés de leur moelle osseuse, ou bien de dérivés rendus non viables. Les xéno-greffes peuvent provenir de nombreuses espèces : corail, seiche, mammifères, mais la plupart des substituts osseux utilisés sont d'origine bovine. (1)

La plupart des substituts osseux d'origine animale sont ostéoconducteurs et ostéo-inducteurs. Ils sont parfaitement biocompatibles, leur structure et leurs propriétés sont proches de celles de l'os trabéculaire humain. (1)

Les xéno-greffes peuvent être céramisées à très haute température. Le traitement thermique provoque la destruction des éléments organiques ce qui induit la céramisation de la trame phosphocalcique. Ces substituts osseux sont utilisés comme hydroxyapatites biologiques. (1)

Les coraux ont un squelette similaire à l'os cortical et spongieux humain ce qui les rend intéressants comme substituts osseux. Leur résorption est lente et leur porosité interconnectée similaire à celle de l'os trabéculaire. (20)

c. Substituts osseux d'origine synthétique

Les substituts osseux synthétiques sont une bonne alternative aux autogreffes, allogreffes et xéno-greffes. Ils permettent d'éviter le risque de transmission de maladies virales ainsi que toute réaction immunologique.

Le substitut osseux synthétique idéal doit être biocompatible, entraîner une réaction fibrotique minimale. Ses propriétés mécaniques doivent être proches de celles de l'os cortical ou spongieux qu'il remplace. (6)

Dans la littérature, les classifications sont pour la plupart établies en fonction des groupes de matériaux entrant dans la composition des substituts osseux synthétiques.

Environ 60% des substituts osseux synthétiques contiennent des céramiques. Elles peuvent être pures ou en association avec d'autres matériaux. Selon Chai (20), les substituts osseux à base de phosphates de calcium (hydroxyapatite et β -tricalcium phosphate) ainsi que les bioverres sont les plus utilisés.

i Céramiques de phosphate de calcium

Elles sont parfaitement tolérées par l'organisme et donc biocompatibles. Elles sont bioactives et réalisent des échanges avec les tissus vivants. (1)

Les céramiques de phosphate de calcium présentent de nombreux avantages :

- elles ont des propriétés ostéoconductive,
- leur durée de conservation est longue,
- les risques de transmission infectieuse sont minimes,
- elles sont disponibles sous différentes formes, porosité, et composition,
- l'approvisionnement est illimité contrairement aux autogreffes et allogreffes.

En revanche, elles ne sont ni ostéoinductives ni ostéogéniques. Les substituts osseux à base de céramiques de phosphate de calcium sont durs et poreux mais aussi fragiles. (17) Leur résistance mécanique est faible, ce qui limite leur utilisation dans les situations cliniques où les contraintes sont importantes. (1)

1. Hydroxyapatite (HA)

L'hydroxyapatite a pour formule $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Son rapport Ca/P est de 1,67. (1)
Il s'agit d'une forme hautement cristalline de phosphate de calcium obtenue par des réactions à températures élevées. L'hydroxyapatite possède des propriétés proches de celles de la fraction minérale de l'os, ce qui explique son ostéoconduction et sa bonne biocompatibilité. (17) Elle est très peu soluble, sa dégradation par les ostéoclastes est compliquée, sa résorption est donc très lente. (1) (20) (17) Elle est souvent associée à du phosphate tricalcique (TCP) ou de l'os autologue afin d'améliorer ses propriétés et d'accélérer sa vitesse de résorption. (4)

2. Phosphate tricalcique (β -TCP)

Le phosphate tricalcique β a pour formule $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Son rapport Ca/P est de 1,5. (1)
Le β -TCP a une composition chimique et une cristallinité proche de celle de la fraction minérale de l'os. (17) Il possède une bonne biocompatibilité, des propriétés ostéoconductive et une vitesse de résorption faible qui reste cependant plus rapide que celle de l'hydroxyapatite. (1) (20) (17)

3. Céramiques biphasées

Il existe des céramiques biphasées. Elles associent de l'hydroxyapatite et du phosphate tricalcique en proportions variables selon les produits. La combinaison d'HA et de β -TCP permet de trouver un équilibre entre résorption et stabilité. (11) La vitesse de résorption de ces matériaux dépend du ratio HA/ β -TCP. (1) Plus le ratio est élevé, plus la vitesse de résorption sera faible. Le matériau se résorbe graduellement en libérant des ions calcium et phosphate dans le milieu biologique ce qui favorise la néoformation osseuse. (11)

ii Ciments phosphocalciques

Les ciments phosphocalciques sont également appelés ciments apatitiques, ioniques ou hydrauliques. Ils se présentent sous la forme d'une pâte injectable (parfois à reconstituer à partir de poudre). Leur prise et durcissement se fait en milieu humide et sans effet

thermique dans les minutes qui suivent leur injection. Ils sont parfaitement biocompatibles et possèdent des propriétés ostéoconductive. L'un des principaux avantages des ciments phosphocalciques réside dans le fait qu'ils sont modelables et qu'ils s'adaptent au défaut osseux à combler. En revanche, ils manquent de macropores ce qui les rend moins ostéoconducteurs que les céramiques. Ils sont résorbables, par dissolution et résorption ostéoclastiques. Leur dégradation est beaucoup plus élevée que celle des céramiques. Leur résistance mécanique n'est pas suffisante pour qu'ils puissent être utilisés seuls en cas de contraintes mécaniques importantes. (1) (20) (21)

iii Sulfate de calcium

Le sulfate de calcium a pour formule CaSO_4 . L'utilisation du sulfate de calcium est connue depuis 1892. Le sulfate de calcium di-hydraté est obtenu par calcination du gypse, on obtient alors une poudre sèche. Il est également connu sous le nom de « plâtre de Paris ». (1) (9) (21) (20)

Ce type de substitut osseux est obtenu par compression de poudre, on ne peut donc pas parler de porosité. (1) Il est biocompatible et possède des propriétés ostéoconductive. (5) La résorption du sulfate de calcium est très rapide et totale en 4 à 12 semaines. Sa résistance mécanique est faible, ce qui limite son utilisation dans le cas où une fonction de support est nécessaire. (20) (21)

iv Bioverres

Les bioverres sont des matériaux durs et solides (non-poreux). Ils sont principalement composés d'oxydes de silicium SiO_2 , de sodium Na_2O , de calcium CaO , et de phosphore P_2O_5 . (1) Les bioverres sont biocompatibles, ils sont ostéoconducteurs et ostéoinducteurs. Ils se lient à l'os sans interface de tissu conjonctif fibreux. In vivo, une couche d'hydroxyapatite carbonatée se forme à la surface des bioverres ce qui facilite la néoformation osseuse. (4) (9) (21) Leur bioactivité dépend de leur teneur en SiO_2 . Ils présentent une résistance mécanique beaucoup plus importante que celle du phosphate de calcium. (4) (9) (20) (21) (22)

En jouant sur les proportions d'oxydes de sodium, de calcium et de silicium, il est possible d'obtenir des matériaux plus ou moins résorbables. (1) (9)

v Autres substituts osseux d'origine synthétique

1. Nanocristaux de phosphate de calcium

Ces pâtes sont constituées d'hydrogel à base d'eau et de nanocristaux d'hydroxyapatite de synthèse. Ils sont biocompatibles, bioactifs et bioconducteurs. Le composé se résorbe en plusieurs mois, les cristaux sont partiellement phagocytés par des macrophages et les ostéocytes ou sont intégrés à l'os néoformé. La grande surface de contact de l'hydrogel avec les fluides biologiques augmente sa dissolution et facilite donc sa résorption. In vivo, il reste sous la forme d'une pâte visqueuse, ce qui ne lui confère pas de résistance mécanique. (1) (21)

2. Composites

Ces matériaux associent une phase minérale et une phase biologique, leur composition est donc plus proche de celle de l'os. La fraction minérale est constituée par une céramique phosphocalcique, la fraction biologique est constituée par un collagène d'origine bovine. Le collagène apporte des propriétés ostéoinductives au matériau alors que l'association aux céramiques apporte des propriétés ostéoconductives. (20) Les fibres de collagène se résorbent totalement en quelques semaines, la vitesse de résorption de la céramique phosphocalcique dépend de sa nature (HA, TCP ou biphasique) et de sa porosité. Leur résistance mécanique est faible, ils doivent donc être utilisés en association dans le cas de contraintes mécaniques importantes. (1) (4) (21)

4. Choix du type de substitut osseux

L'utilisation d'os autologue est généralement privilégiée si la situation clinique le permet. Les substituts osseux d'origine humaine, animale et synthétique ont quant à eux une place quasi-identique dans la stratégie thérapeutique. En fonction de la taille du défaut osseux à combler, ils peuvent être utilisés seuls ou en complément de l'os autologue.

Le choix du type de substitut osseux dépend donc principalement du contexte clinique et notamment (2):

- de la nature du substitut,
- de sa vitesse de résorption,
- des propriétés recherchées (continuité mécanique ou comblement). Si l'objectif principal de l'intervention est mécanique, les allogreffes peuvent être privilégiées,
- de la localisation anatomique (mobilisation et forces exercées sur l'os),
- du volume à combler,
- des convictions personnelles du patient (principalement avec les xéno-greffes).

Les habitudes et l'expérience du chirurgien conditionnent également le choix du substitut osseux.

5. Statut des substituts osseux

a. Statut des substituts osseux humains

Les allogreffes sont des tissus d'origine humaine, ils ne sont donc pas considérés comme des dispositifs médicaux contrairement aux substituts osseux synthétiques et d'origine animale. L'ANSM et l'Agence de la Biomédecine encadrent les greffons d'origine humaine de leur prélèvement jusqu'à leur utilisation, comme prévu dans le Code de la santé publique (CSP).

Les conditions de traçabilité des tissus humains greffés sont définies à l'Article 5 de l'Arrêté du 14 mai 2010, l'établissement qui a réalisé la greffe établit une fiche de greffe qui comporte les informations suivantes :

- nom, prénom, date de naissance du receveur,
- le code du produit,
- le nom du médecin ayant effectué la greffe,
- la date de la greffe,

- l'indication de greffe,
- les complications immédiates éventuelles.

Les substituts osseux humains sont tracés par un numéro d'identification unique attribué lors de leur prélèvement et qui les suit jusqu'à leur implantation chez le patient. (23)

b. Statut des substituts osseux d'origine animale

Les substituts osseux d'origine animale sont des dispositifs médicaux implantables.

La mise sur le marché de substituts osseux d'origine animale est régie par les directives européenne 2003/32/CE et 2007/47 modifiant la directive 93/42/CEE. Une série de normes a été mise en place, en mars 2008, pour répondre à l'objectif de sécurité imposé aux industriels par ces directives (3)(24) :

- NF EN ISO 22442-1 : Dispositifs médicaux utilisant des tissus animaux et leurs dérivés – Partie 1 : application de la gestion des risques
- NF EN ISO 22442-2 : Dispositifs médicaux utilisant des tissus animaux et leurs dérivés – Partie 2 : contrôles de l'origine, de la collecte et du traitement
- NF EN ISO 22442-3 : Dispositifs médicaux utilisant des tissus animaux et leurs dérivés – Partie 3 : validation de l'élimination et/ou de l'inactivation des virus et autres agents responsables d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST)
- NF EN ISO 22442-4 : Dispositifs médicaux utilisant des tissus animaux et leurs dérivés – Partie 4: Principes d'inactivation et/ou d'élimination des agents transmissibles de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et essais de validation de ces procédés

Il est de la responsabilité du fabricant de s'assurer que la xéno greffe est biocompatible, ne présente aucun risque de transmission pathogène ni de réaction antigénique.

c. Statut des substituts osseux synthétiques

Les substituts osseux synthétiques sont des dispositifs médicaux implantables. Ils sont régis par la directive 2007/47/CE modifiant la directive 93/42/CEE. (25) Les principales normes en place concernent les implants chirurgicaux à base de phosphates de calcium et d'hydroxyapatite, et les dispositifs utilisés en chirurgie orale et maxillo-faciale (3) :

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

Les substituts osseux synthétiques et animaux répondent à la réglementation des dispositifs médicaux implantables et fixée notamment par le décret n° 2006-1497 et l'arrêté du 26 janvier 2007 pour la traçabilité (26) (27). Ils doivent donc être tracés pour répondre aux exigences de traçabilité sanitaire (retrait de lots ou autres suivis de matériovigilance) et aux exigences de traçabilité financière (pour le remboursement en sus de la T2A en fonction de leur code LPPR (liste des produits et prestations remboursables), cf paragraphe I-5-e. Prise en charge). L'arrêté du 26 janvier 2007 décrit les modalités et rôles de chacun (direction, pharmaciens, personnels soignants) dans la traçabilité des dispositifs médicaux implantables et notamment le rôle de la pharmacie.

d. Marquage CE

Le marquage CE encadre les conditions de mise sur le marché d'un dispositif médical. Il doit être obtenu avant la commercialisation de tout dispositif médical. La responsabilité de la mise sur le marché incombe au fabricant, il doit faire la preuve de la conformité de son produit aux exigences des directives concernées.

Le marquage CE s'appuie sur le cadre réglementaire européen, il est régi par trois directives : les directives 90/385/CEE et 93/42/CEE et la directive 2007/47/CE du 5 septembre 2007 qui les a modifiées. (28)

Le marquage CE est défini, dans le CSP à l'Article L5211-3 modifié par la LOI n°2011-302 du 22 mars 2011 - art.2, comme étant un « certificat attestant leurs performances ainsi que leur conformité à des exigences essentielles concernant la sécurité et la santé des patients, des utilisateurs et des tiers ». (29)

Le marquage CE est délivré par un organisme notifié (ON), c'est à dire un organisme tiers, désigné par l'autorité compétente du pays. En France, l'ON est désigné par l'ANSM, il est chargé de vérifier les performances techniques et la conformité du dispositif médical. (30)

Le processus est long et contraignant, il intègre à la fois un audit du système qualité du fabricant et un contrôle du dossier de conception du dispositif médical. Le certificat délivré par l'ON est valable 5 ans et peut être renouvelé. Des audits de conformité sont régulièrement menés par l'ON chez le fabricant au cours de cette période de validité. (31)

Les pouvoirs publics agissent en amont de la mise sur le marché avec la définition des exigences essentielles et en aval avec la matériovigilance.

Les dispositifs médicaux sont classés en fonction de leur niveau de risque, en 4 classes :

Classe I	Faible degré de risque
Classe IIa	Degré moyen de risque
Classe IIb	Potentiel élevé de risque
Classe III	Potentiel très sérieux de risque (comprend les DM implantables actifs)

Tableau 1 : Classification des dispositifs médicaux en fonction du risque.

Les substituts osseux, à l'exception des substituts osseux d'origine humaine, sont des dispositifs médicaux de classe III, c'est-à-dire qu'ils ont un « potentiel très sérieux de risque » puisque ce sont des dispositifs médicaux implantables.

e. Prise en charge

Les substituts osseux, quel que soit leur origine, sont pris en charge par la sécurité sociale et font l'objet d'un remboursement s'ils sont inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR). La LPPR distingue les substituts osseux en fonction de :

- leur origine (naturelle ou synthétique),
- leur composition chimique,
- leurs caractéristiques techniques (formes, présentations).

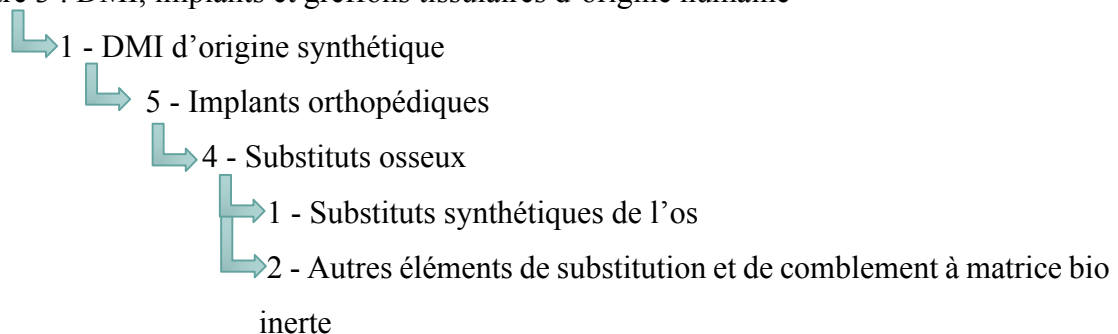
La prise en charge est assurée dans les cas de :

« Comblement osseux, ou de renforcement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique, dans la perspective d'une reconstruction du stock osseux » (3)

Au niveau de la LPPR, les substituts osseux sont classés différemment selon leur origine, synthétique, humaine ou animale (32). Plus précisément, nous retrouvons les substituts osseux à différents niveaux de la classification :

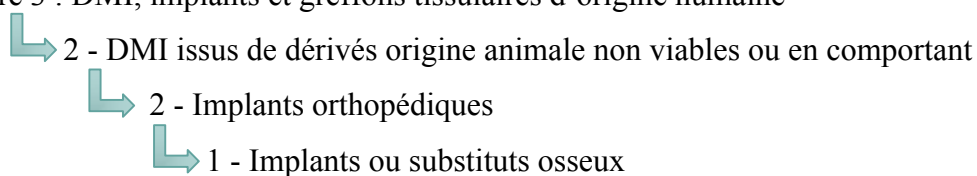
- Les substituts osseux synthétiques :

Titre 3 : DMI, implants et greffons tissulaires d'origine humaine



- Les substituts osseux d'origine animale :

Titre 3 : DMI, implants et greffons tissulaires d'origine humaine



- Les substituts osseux d'origine humaine :

Titre 3 : DMI, implants et greffons tissulaires d'origine humaine

- ↳ 3 - Implants issus de dérivés humains - greffons
 - ↳ 1 - Greffons osseux
 - ↳ 1 - Greffons osseux sous forme de poudre, lamelles, copeaux
 - ↳ 2 - Greffons osseux sous forme géométrique
 - ↳ 3 - Têtes fémorales recueillies sur donneur vivant consentant
 - ↳ 4 - Fragments osseux prélevés sur donneurs décédés
 - ↳ 5 - Os long prélevé sur donneurs décédés

Dans tous les cas, la prise en charge est assurée dans la limite d'une unité par intervention. Il existe deux exceptions, les interventions pour tumeurs et les reprises de prothèse totale de hanche, qui sont prises en charges dans la limite de :

- 3 247,16 € lorsqu'un greffon d'origine humaine est utilisé (seul ou en association avec un substitut synthétique ou animal),
- 663,15 € lorsqu'un substitut osseux synthétique est utilisé,
- 1 097,63 € lorsqu'un substitut osseux d'origine animale est utilisé,
- 3 247,16 € lorsqu'un substitut osseux d'origine animale est utilisé en association avec un substitut osseux humain. (33)

6. Principaux distributeurs et fabricants

a. Banques de tissus

Une banque de tissus est un établissement autorisé à préparer, conserver et distribuer/céder ou conserver et distribuer/céder des tissus humains.

Ces tissus humains peuvent être des têtes fémorales, greffons osseux issus de têtes fémorales, os massifs, segments d'os, ménisques, mais aussi des cornées, artères, veines, valves cardiaques, membranes amniotiques, peau, tendons ou ligaments.

Les règles de prélèvement et de collecte des tissus d'origine humaine sont fixées dans la loi relative à la Bioéthique n°2004-800 du 6 août 2004. (13) Les banques de tissus doivent répondre à des normes strictes prévues dans le Code de la santé publique (34) :

- les articles L1241-1 à L1241-7 encadrent le prélèvement et la collecte des tissus, cellules, produits du corps humain et de leurs dérivés,
- les articles L1242-1 à L1242-3 encadrent l'autorisation prévue pour les établissements effectuant des prélèvements,
- les articles L1243-1 à L1243-9 encadrent la préparation, conservation et l'utilisation des tissus, des cellules et de leurs dérivés,
- les articles L1245-1 à L1245-8 prévoient les dispositions communes.

L'ANSM délivre une autorisation couvrant les activités de préparation, de conservation, de distribution et de cession de tissus humains à des fins thérapeutiques chez l'homme. Elle peut également autoriser les activités d'importation et d'exportation de tissus humains.

Ces autorisations doivent être renouvelées tous les 5 ans, après une inspection portant sur les installations, les procédures, le personnel ainsi que le respect des bonnes pratiques comme prévu dans le Code de la santé publique.

Les banques de tissus sont donc soumises à des prérequis réglementairement opposables :

- l'autorisation d'établissement,
- l'autorisation de procédé,
- le cas échéant, l'autorisation d'importation. (3) (35)

Au 1er Octobre 2015 (36):

- 28 banques de tissus étaient autorisées par l'ANSM à conserver, transformer, distribuer ou céder des tissus d'origine humaine,
- 2 banques de tissus étaient autorisées à conserver et distribuer des tissus d'origine humaine.

Toutes les banques de tissus ne sont pas autorisées à travailler sur tous les types de tissus humains. Seulement 23 d'entre elles sont autorisées à travailler sur l'os humain :

- 7 banques sont des sites de l'Etablissement Français du Sang (EFS),
- 9 banques sont rattachées à un Centre Hospitalier,
- 2 banques sont des structures associatives,
- 5 banques sont des structures privées : TBF Génie Tissulaire, BioBank, SARL Straumann, Tutogen Médical France et Ost-Développement. (36)

b. Principaux fabricants et distributeurs de substituts osseux

Fabricants et distributeurs principaux		
Aap Biomaterials	Heraeus Medical gmbh	OSD
Allegre Chirurgie	I-Ceram	Pacimed
Arca-Medica	lcône Chirurgical	Permedica
Arthrex	Inoteb SA (Biocoral)	Phoenix Pharma Dépositaire
Atlantis Diffusion	Integra	SBM
Baxter	ITEM	Scient'x – Alphatec
B Braun Medical	Kasios	Spineart
Berkeley Advanced Biomaterial	Kensey	Straumann
Biocoral	KYD Orthopédie	Stryker
Biom'Up	LDR Medical	Surfix Newdeal
Biomatlante	Matériels Implants du Limousin	Surgifrance
Biomet	Mathys Orthopedie	Symatese
Biotech	Medical Biomat	Symathèse Biomatériaux
Céraver	Medicoscope	Synthes
Depuy	Medicrea International	TBF
EBI Medical System Inc.	Medtronic	Teknimed
Euros	Newclips Technics	Textile Hi-Tec (THT)
Exatech	Noraker	Transysteme
FH Orthopedics	Novabone Products LLC	Vivatech
France Medica	Novaspine	Wright Medical
Geistlich	Olympus	Zimmer
Global S	Orthomed	
Graftys	Orthovita	

Tableau 2 : Principaux fabricants et distributeurs de substituts osseux en France.

Le tableau des principaux fabricants et distributeurs des substituts osseux d'origine synthétique et animale est adapté de la liste des fabricants et de la liste des distributeurs établies dans la monographie Les Substituts de l'Os, du Cartilage et du Ménisque 2015 de la SoFROT (1); du Rapport d'évaluation des Substituts Osseux 2013 de la HAS (2); de l'article Les Substituts osseux de L Sarfati et al. publié dans le Moniteur Hospitalier (6). La liste a également été complétée avec les laboratoires et distributeurs utilisés aux HCL et ne figurant pas dans les documents listés précédemment.

II. Le groupe de travail substituts osseux des HCL

1. Contexte

Les Hospices Civils de Lyon (HCL) sont un établissement public et le deuxième Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de France.

Ils regroupent 14 établissements pluridisciplinaires ou spécialisés, organisés en 5 groupements :

- le Groupement Hospitalier Nord (GHN) composé de l'Hôpital de la Croix-Rousse, de l'Hôpital gériatrique Dr Frédéric Dugoujon, et de l'Hôpital gériatrique Pierre Garraud,
- le Groupement Hospitalier Est (GHE) composé de l'Hôpital Pierre Wertheimer, de l'Hôpital Louis Pradel, ainsi que de l'Hôpital Femme Mère Enfant (HFME),
- le Groupement Hospitalier Sud (GHS) composé du Centre Hospitalier Lyon Sud (CHLS), de l'Hôpital Henry Gabrielle et de l'Hôpital gériatrique Antoine Charial,
- le Groupement Hospitalier Centre (GHC) regroupant l'Hôpital Edouard Herriot (HEH), l'Hôpital gériatrique des Charpennes, et du Service de consultations et de traitements dentaires,
- l'Hôpital Renée Sabran (RS).

Les HCL proposent une prise en charge adaptée à toutes les pathologies en médecine, chirurgie, obstétrique et cancérologie avec plus de 5 300 lits et places d'hôpital de jour. Près de 23 000 professionnels travaillent au sein des HCL. (37) (38)

Sur chaque groupement, les pharmacies à usage intérieur sont chargées de l'approvisionnement, du stockage, de la traçabilité et du bon usage des produits pharmaceutiques, médicaments et dispositifs médicaux.

La COMEDIMS participe à la définition de la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles à l'intérieur de l'Etablissement. Elle est partie prenante dans la mise en place du Contrat de Bon Usage du Médicament (CBUM) (décret du 24/08/2005 et

circulaire d'application 19/01/2006). La COMEDIMS décide du référencement des produits pharmaceutiques dans l'établissement.

a. Etat des consommations aux HCL de 2010 à 2015

L'ensemble des coûts présentés ci-dessous sont exprimés en euros TTC.

i Consommations globales aux HCL

Le Tableau 3 et les Figures 4 et 5 ci-dessous présentent la consommation globale de substituts osseux aux HCL entre 2010 et 2015, en termes de quantités et de coûts TTC exprimés en euros.

	2010		2011		2012		2013		2014		2015	
	Qté	Coût €	Qté	Coût €	Qté	Coût €	Qté	Coût €	Qté	Coût €	Qté	Coût €
Total SO Humain	247	207 542	452	321 270	444	277 050	579	320 124	666	384 900	733	372 531
Total SO Synthétique	671	99 733	808	121 310	794	113 305	814	113 259	579	79 672	557	82 039
Total	918	307 275	1 260	442 580	1 238	390 355	1 393	433 383	1 245	464 572	1 290	454 570

Tableau 3 : Consommation des substituts osseux, aux HCL de 2010 à 2015

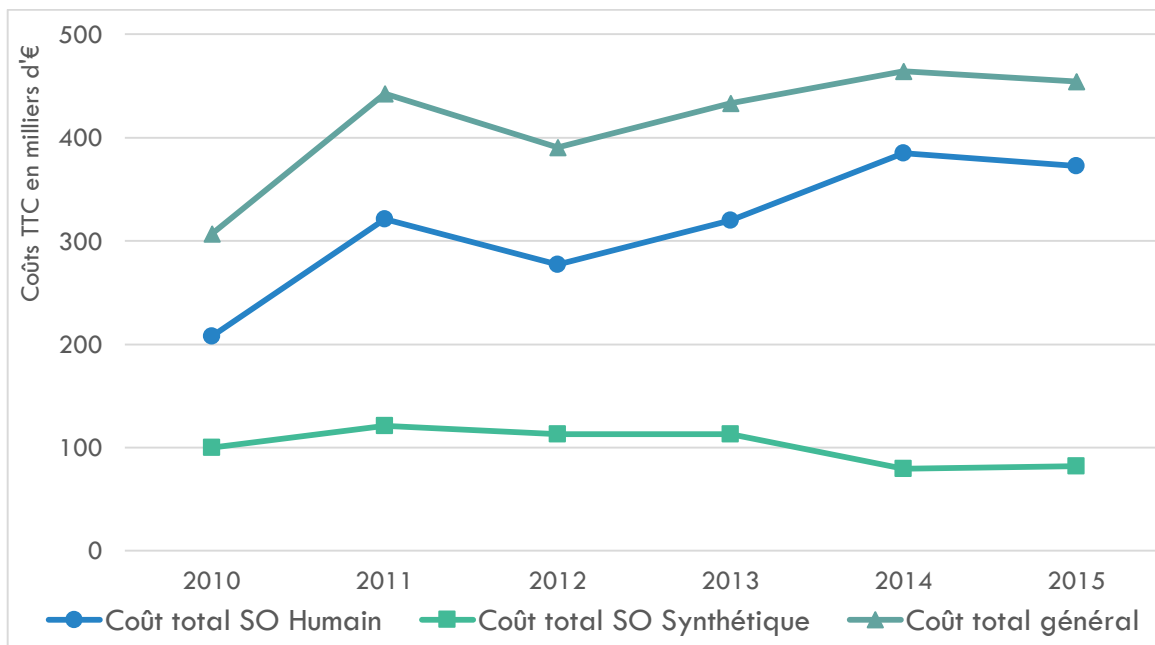


Figure 4 : Evolution du coût TTC des substituts osseux en milliers d'euros, aux HCL de 2010 à 2015.

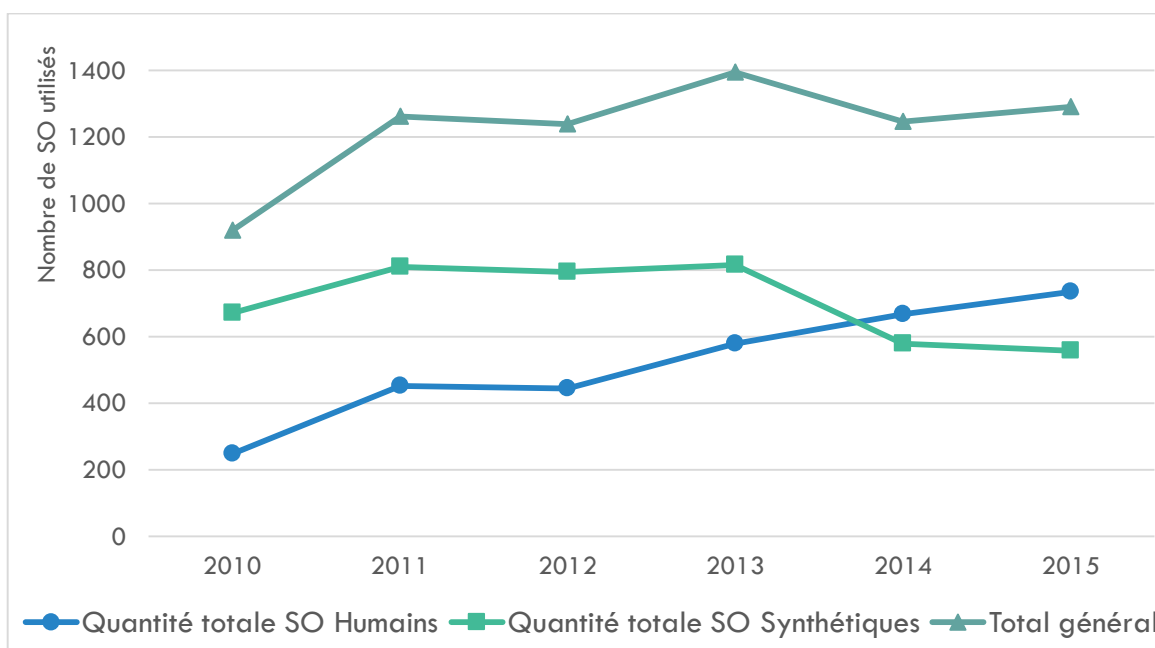


Figure 5 : Evolution des quantités de substituts osseux consommés, aux HCL de 2010 à 2015.

Ces données correspondent à l'ensemble des consommations HCL excepté les consommations des services de consultation maxillo-faciale et odontologie implantologie non informatisés et/ou disposant d'un circuit d'approvisionnement particulier.

Les substituts osseux représentent en 2015 une dépense de près de 450 000 € répartis à 24,4% sur les substituts osseux synthétiques et 75,6% sur les substituts osseux humains.

Cette dépense est en augmentation depuis 2010 avec une relative constance entre 2013 et 2015 : entre 400 000 et 500 000 € par an.

Les quantités sont réparties entre les substituts osseux humains et les substituts osseux synthétiques. On constate une augmentation de l'utilisation des substituts osseux d'origine humaine, avec en parallèle une augmentation des coûts, en lien avec des prix plus élevés des substituts osseux humains par rapport aux substituts osseux synthétiques. Cette augmentation des coûts est cependant ralentie sur la période 2014-2015 en lien avec une renégociation des prix avec l'EFS.

ii Consommations par établissement

Les Figures 6 et 9 et les Tableaux 7 et 8 ci-dessous présentent un état des lieux des consommations de substituts osseux par établissement, aux HCL.

Dans la Figure 6, les substituts osseux synthétiques apparaissent en couleur foncée, les substituts osseux d'origine humaine apparaissent en couleur claire.

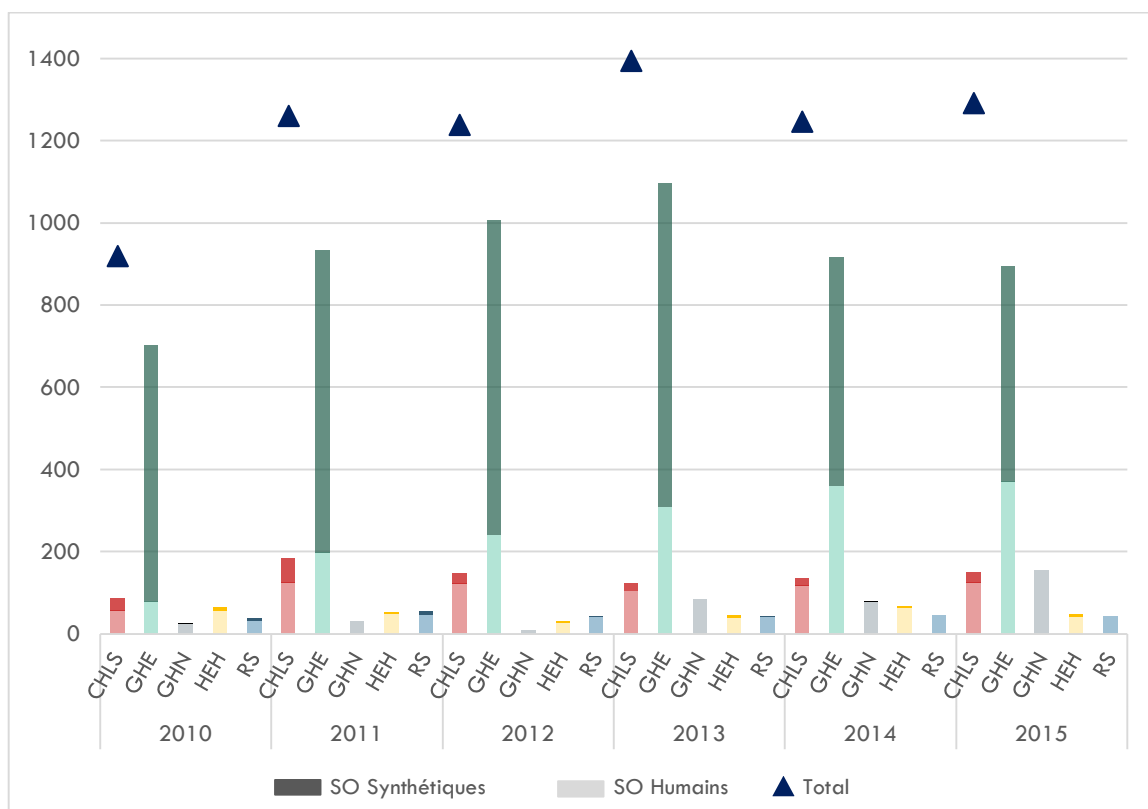


Figure 6 : Evolution des quantités de substituts osseux humains et synthétiques consommés par établissement, aux HCL de 2010 à 2015

HCL	2010	2011	2012	2013	2014	2015
CHLS	58 953	112 726	96 027	79 495	76 067	77 695
GHE	135 010	206 635	227 082	236 096	257 951	248 573
GHN	32 298	40 495	9 364	49 403	52 706	75 507
HEH	61 396	51 604	28 657	39 845	49 133	24 481
RS	19 618	31 120	29 224	28 544	28 717	28 314
Total général	307 275 €	442 580 €	390 355 €	433 383 €	464 572 €	454 570 €

Tableau 7 : Coût TTC en euros des substituts osseux consommés par établissement, aux HCL de 2010 à 2015

HCL	2010	2011	2012	2013	2014	2015
CHLS	86	186	148	123	136	151
GHE	703	933	1 006	1 097	916	896
GHN	27	32	9	85	80	154
HEH	64	53	31	45	68	47
RS	38	56	44	43	45	42
Total HCL	918	1 260	1 238	1 393	1 245	1 290

Tableau 8 : Quantité de substituts osseux consommés par établissement, aux HCL de 2010 à 2015

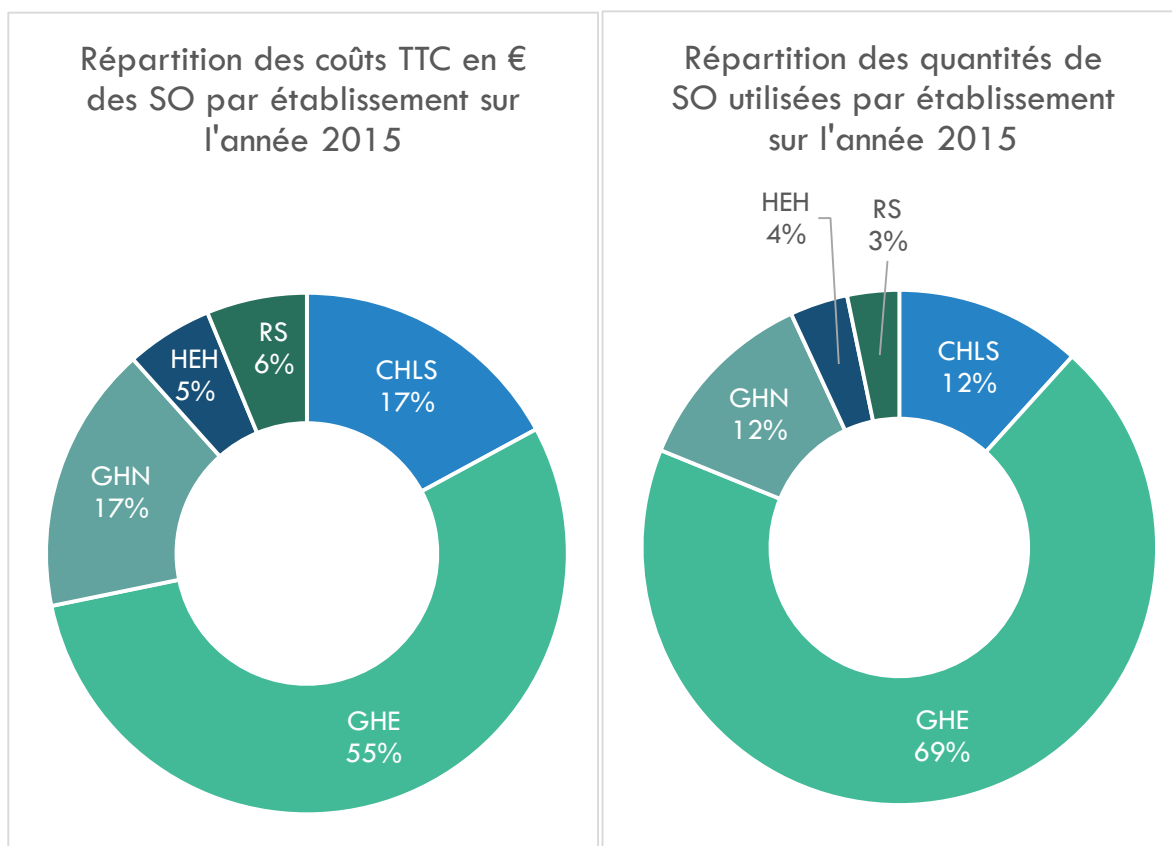


Figure 9 : Répartition des coûts TTC en euros (à gauche) et des quantités (à droite) de substituts osseux par établissement, aux HCL en 2015.

Ces données correspondent à l'ensemble des consommations HCL à l'exception des consommations des services de consultation maxillo-faciale et odontologie implantologie non informatisés et/ou disposant un circuit d'approvisionnement particulier.

Les consommations du Groupement Hospitalier Est (GHE) regroupent principalement les substituts osseux utilisés en neurochirurgie crânienne et rachidienne.

Les substituts osseux utilisés aux GHE sont principalement des cages intersomatiques, le substitut osseux est alors adapté à la cage dont il est captif.

Cet établissement représente 55% des dépenses totales consacrées aux substituts osseux en 2015, suivi par le CHLS (17%), le GHN (17%) puis RS (6%) et HEH (5%).

On note une augmentation de l'utilisation des substituts osseux sur la période de 2010 à 2015 avec une forte augmentation en 2011. Depuis 2010, on observe une augmentation de la consommation de SO sur l'ensemble des HCL sauf pour RS et HEH où l'utilisation de greffons osseux reste limitée et relativement constante. Le groupe Substituts Osseux a été créé en 2011.

Les substituts osseux d'origine humaine sont globalement les plus utilisés dans tous les centres hospitaliers (GHN, CHLS, HEH, Renée Sabran) à l'exception du GHE qui utilise en majorité des substituts osseux d'origine synthétique.

b. Un marché florissant et concurrentiel

Le marché des substituts osseux est un marché en pleine expansion. Les fabricants et les distributeurs sont nombreux. Le marché des biomatériaux est en perpétuelle évolution avec l'arrivée et le retrait de nombreux produits.

Les quantités et coûts des substituts osseux TTC en euros sont présentés en fonction des fournisseurs ci-dessous:

	2010	
	Quantité	Coûts €
B Braun	376	50 099
LDR	124	21 171
Lepine	95	15 207
Scient'X	75	13 055
Synthes	1	202
EFS	210	193 394
TBF	37	14 148
Total général	918	307 275

Tableau 10 : Consommation des substituts osseux par fournisseur, aux HCL en 2010

	2014		2015	
	Qté	Coûts €	Qté	Coûts €
Alphatec Spine	58	8 104	0	0
B Braun	369	46 679	200	25 679
Biom'Up	9	959	21	2 641
LDR	123	20 946	88	14 963
Noraker	3	297	201	32 186
OSD	10	1 399	47	6 569
Scient'X	4	681	0	0
Synthes	3	607	0	0
EFS	230	199 046	268	167 921
TBF	436	185 854	465	204 610
Total général	1 245	464 572	1 290	454 570

Tableau 11 : Consommation des substituts osseux par fournisseur, aux HCL en 2014 et 2015

La répartition des consommations aux HCL entre fournisseurs de substituts osseux est présentée dans les Tableaux 10 et 11 ci-dessus. Elle confirme la forte utilisation des substituts osseux humains, répartis sur deux fournisseurs (EFS et TBF) et l'utilisation des substituts osseux synthétiques répartis sur 5 fournisseurs en moyenne. La proposition de substituts osseux synthétiques de forme adaptée et captive des cages utilisées en chirurgie du rachis d'une part, et les changements de marchés et produits en lien avec les appels d'offres d'autre part, expliquent cette diversité de substituts osseux synthétiques.

2. Le groupe de travail substituts osseux des HCL

a. Description

La COMEDIMS des HCL a décidé de créer un groupe Substituts Osseux en Juin 2011. Cette décision a été prise pour répondre aux nombreuses sollicitations des fournisseurs et des chirurgiens pour de nouveaux référencements. Elle intervient également dans un contexte d'augmentation des consommations.

Le groupe est composé de chirurgiens de différentes disciplines, radiologues et pharmaciens des Hospices Civils de Lyon. Le groupe est animé par un pharmacien et un chirurgien maxillo-facial.

En 2015, le groupe est composé de 12 chirurgiens de différentes spécialités (neurochirurgie, chirurgie orthopédique, chirurgie maxillo-faciale et odontologie, chirurgie ORL), 1 radiologue et 2 pharmaciens.

Depuis sa création en 2011, la composition du groupe Substituts Osseux a évolué au fil du temps, avec le remplacement de plusieurs chirurgiens suite à des départs en retraite ou mutations.

b. Objectifs du groupe

Le groupe de travail a différents produits d'étude :

- les substituts osseux,
- les autres produits de comblement tels que les ciments, BMP, autres matrices et nouveaux matériaux à venir.

Il a pour missions :

- de clarifier les champs d'indications de ces produits en chirurgie orthopédique, chirurgie du rachis et neurochirurgie crânienne, chirurgie odontologique et implantologique, chirurgie maxillo-faciale, et chirurgie ORL,
- d'étudier les demandes de référencement de nouveaux produits avant passage et validation en COMEDIMS,

- de traiter tous problèmes qui pourraient être liés à l'utilisation des substituts osseux aux HCL.

c. Modalités de fonctionnement et outils de travail

Les réunions du groupe de travail sont programmées bi-annuellement, des réunions ponctuelles peuvent être organisées si la demande en est faite en fonction de l'actualité.

Le groupe a mis en place des documents de travail afin d'harmoniser et faciliter les traitements des demandes :

i Fiche de demande type

La fiche de demande type est remplie par le chirurgien (ou médecin) demandeur d'un nouveau substitut osseux ou par le pharmacien référent du site concerné. Elle comporte des informations sur le produit comme par exemple les coordonnées du fabricant et/ou distributeur, les caractéristiques produit (composition, présentations), les indications, les modalités de remboursement (code LPPR). Elle renseigne également sur les produits habituellement utilisés par le demandeur. La fiche doit être envoyée aux coordonnateurs du groupe et au pharmacien de site, accompagnée de la documentation produit si le demandeur en dispose.

Cette fiche sert à faciliter l'analyse du produit par le groupe. Après validation par le groupe, la demande est validée pour essais gratuits ou présentée en COMEDIMS pour validation finale du référencement du produit.

Cette fiche a été mise en place en Juillet 2012. Elle est présentée en Annexe 1.

ii Fiches des produits référencés

Pour chaque produit référencé aux HCL, une fiche synthétique est réalisée. Elle comporte des informations techniques et pratiques sur le produit telles que sa composition, la famille de produit à laquelle il appartient, mais aussi les différentes formes disponibles aux HCL,

leur prix, les informations sur le laboratoire les commercialisant et la manière de les obtenir (codification interne des produits).

La rédaction de ces fiches a débuté en Mars 2013.

Un exemple de Fiche Produit est présenté en Annexe 2.

iii Le projet du guide

Pour faciliter le travail d'analyse du groupe et aider les utilisateurs à trouver le substitut osseux le plus adapté à leur besoin, il a été décidé de mettre en place un guide pratique d'utilisation des substituts osseux aux HCL. L'objectif de ce guide est de regrouper dans un même document l'ensemble des substituts osseux disponibles aux HCL. Il permet également de donner à l'utilisateur un minimum d'informations sur les produits disponibles aux HCL afin de lui permettre un choix éclairé du produit le plus adapté à son besoin. La rédaction de ce guide a débuté au printemps 2013.

III. Le guide pratique d'utilisation des substituts osseux aux HCL

1. Objectifs

Le souhait du groupe de travail a été d'élaborer un guide regroupant des informations sur les produits (famille, composition, présentations disponibles, fournisseurs, prix) mais aussi des informations synthétiques par grandes familles de produit.

L'objectif du guide pratique d'utilisation des substituts osseux est ainsi de regrouper l'ensemble des substituts osseux disponibles au livret thérapeutique des HCL.

Le guide doit permettre aux chirurgiens et autres utilisateurs potentiels d'avoir une meilleure visibilité de l'ensemble des substituts osseux référencés auxquels ils ont accès aux HCL en fonction de l'indication. Il a également pour objectif de les aider à trouver un substitut osseux de substitution dans le cas où le produit souhaité ne serait pas disponible. En l'absence de produit adapté, le guide doit permettre à l'utilisateur de savoir à qui s'adresser pour des essais et /ou le référencement de nouveaux produits.

Il a donc été décidé que le guide comprendrait des tableaux récapitulatifs, des Fiches Produit, ainsi que des arbres décisionnels par grande spécialité, permettant à l'utilisateur de choisir le produit le plus adapté à son besoin.

Notre travail s'est inscrit dans cette démarche de conception et de rédaction du guide.

2. Matériels et méthodes

a. Méthodologie commune

Le travail s'est déroulé en plusieurs étapes :

- réflexion au sein du groupe Substituts Osseux sur le contenu potentiel du guide,
- élaboration d'un plan type,
- constitution de groupes de travail par spécialité chirurgicale (chirurgie orthopédique et traumatologique, chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne, chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie, chirurgie ORL),

- recherche des informations par spécialité chirurgicale :
 - recensement des substituts osseux utilisés, de leurs caractéristiques (composition, présentations, spécificités et prix) et des indications traitées,
 - recensement des informations produits et rédaction des Fiches Produit,
 - élaboration d'un arbre décisionnel par spécialité chirurgicale, chaque grande famille de substitut osseux étant identifiée à l'aide de couleurs spécifiques,
 - validation par les principaux chirurgiens concernés par la spécialité.
- synthèse des données et rédaction du guide,
- validation par le groupe Substituts Osseux.

Les quantités de substituts osseux utilisées et les organisations étant différentes d'un service à un autre, l'approche pour le recueil des données n'a pas été la même selon la spécialité. Les données concernant les matériels et méthodes seront donc traitées par spécialité.

b. Méthodologie spécifique

i Chirurgie orthopédique et traumatologique

- Constitution d'un groupe de travail :

La composition du groupe de travail spécifique aux indications en chirurgie orthopédique et traumatologique était la suivante :

- un chirurgien orthopédiste du GHS,
- un pharmacien du GHS (également coordonnateur du groupe Substituts Osseux),
- un interne en pharmacie et un étudiant en pharmacie.

La validation a été faite par l'ensemble des chirurgiens orthopédistes des HCL.

- Réalisation d'une enquête rétrospective des indications au GHS

Une enquête rétrospective sur l'utilisation des substituts osseux en chirurgie orthopédique et traumatologique au GHS a été menée sur une période de 6 mois (de janvier à juin 2013). Le recueil des données a été réalisé à partir des données informatisées de traçabilité des dispositifs médicaux implantables (logiciel STRAP-DMI CristalNet[®]). Une requête par produit a permis d'identifier les patients ayant bénéficié de la pose d'un substitut osseux pendant la période étudiée. Les données détaillées par patient ont ensuite été recherchées dans les dossiers informatisés des patients (via le logiciel CristalNet[®]) puis saisies dans un fichier Excel pour être analysées. Un extrait du recueil patient est présenté en Annexe 3.

L'analyse du recueil patient a permis d'identifier :

- les produits utilisés,
- les indications pour chaque substitut osseux utilisé,
- le contexte d'utilisation des substituts osseux,
- les principaux utilisateurs.

Les indications recensées ont été homogénéisées et classées.

Un organigramme des principales indications des substituts osseux en chirurgie orthopédique et traumatologique avec les produits disponibles aux HCL a été rédigé avec l'aide du chirurgien orthopédiste référent. Il a ensuite été validé par l'ensemble des chirurgiens orthopédistes des HCL puis par le groupe de travail substituts osseux HCL. Les Fiches Produit correspondant aux produits utilisés dans cette spécialité ont été rédigées et intégrées dans le guide substituts osseux. (Cf III.3.c. Guide Pratique).

ii Chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne

- Constitution d'un groupe de travail :

La composition du groupe de travail spécifique aux indications en chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne comprenait :

- deux neurochirurgiens du GHE, spécialisés en neurochirurgie et chirurgie crânio-faciale, de l'adulte et de l'enfant,

- un chirurgien orthopédiste pédiatrique du GHE,
- un pharmacien du GHS, (également coordonnateur du groupe Substituts Osseux),
- un pharmacien assistant du GHE,
- un étudiant en pharmacie.

- Réalisation d'une enquête rétrospective des indications au GHE :

Une enquête rétrospective sur l'utilisation des substituts osseux en chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne au GHE a été menée sur une période de 3 mois, de janvier à mars 2014. Le recueil des données a été réalisé au travers des données de traçabilité informatisée des dispositifs médicaux implantables (logiciel STRAP DMI CristalNet[®]). Une requête par produit a permis d'identifier les patients ayant bénéficié de la pose d'un substitut osseux pendant la période de l'étude. Les données détaillées par patient ont par la suite été recherchées dans les dossiers informatisés des patients (logiciel CristalNet[®]).

L'analyse des données a permis de clarifier :

- les produits utilisés,
- les indications pour chaque substitut osseux utilisé,
- le contexte d'utilisation des substituts osseux,
- les principaux utilisateurs.

L'enquête a permis de proposer un classement des indications aux chirurgiens du groupe de travail, puis un organigramme classant les substituts osseux en fonction des indications dans lesquelles ils sont utilisés. L'organigramme a ensuite été validé par le groupe Substituts Osseux.

iii Chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie

Au moment de l'enquête, le centre dentaire était rattaché au GHN et non au GHC, les méthodes et résultats sont donc présentés avec l'organisation historique.

- Constitution d'un groupe de travail :

Le groupe de travail spécifique aux indications en chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie comprenait :

- un chirurgien maxillo-facial du GHS, (également coordonnateur du groupe Substituts Osseux),
- un chirurgien de l'école dentaire des HCL,
- un pharmacien du GHS, (également coordonnateur du groupe Substituts Osseux),
- un interne en pharmacie et deux étudiants en pharmacie.

Les substituts osseux en odontologie implantologie échappant au circuit pharmaceutique, la méthodologie utilisée pour cette spécialité a été différente de celle utilisée pour les autres spécialités. Nous avons procédé en deux temps :

- une enquête rétrospective des utilisations de substituts osseux sur le GHS,
- une enquête déclarative auprès des chirurgiens dentistes des deux principaux centres concernés : le GHS et le centre dentaire des HCL, rattaché au GHN au moment de l'enquête.

- Réalisation d'une enquête rétrospective des indications au GHS

Une enquête rétrospective sur l'utilisation des substituts osseux en chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie au GHS a été menée sur une période de 11 mois de janvier à novembre 2013. Les données ont été récupérées à partir des dossiers informatiques (CristalNet®) pour les quelques patients opérés au bloc mais surtout à partir des dossiers patients papiers pour les nombreux patients vus en consultation. Les patients

ayant bénéficié d'un substitut osseux en consultation ont été retrouvés à partir de l'enregistrement manuel réalisé au quotidien par les infirmières sur le cahier de consultation : noms des patients, date de pose, et références des implants et/ou substituts osseux posés.

Les indications recensées ont ensuite été homogénéisées et simplifiées avec les deux chirurgiens du groupe de travail pour aboutir à une première ébauche d'un organigramme des principales indications en chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie.

- Réalisation d'une enquête déclarative au GHS et au GHN :

Compte tenu du circuit non pharmaceutique des produits, de la traçabilité papier des substituts osseux utilisés en consultation, du nombre important de praticiens attachés intervenant dans cette spécialité, et du risque de manque d'exhaustivité du recueil réalisé, il a été décidé de compléter cette enquête rétrospective par une enquête déclarative.

Cette enquête complémentaire avait pour objectif de fournir une vision plus exhaustive des substituts osseux utilisés par indication dans ces services, à la fois en terme de produits utilisés mais également de fréquence. Pour cela, un questionnaire a été envoyé aux chefs de service des deux principaux services de consultation d'odontologie implantologie qui se sont ensuite chargés de le transmettre à leur équipe.

Ce questionnaire est présenté en Annexe 4.

L'analyse des données a permis de clarifier :

- les produits utilisés,
- les indications pour chaque substitut osseux utilisé,
- les utilisateurs et la fréquence d'utilisation des produits.

L'enquête a permis de sélectionner les produits à proposer au référencement à la COMEDIMS, certains produits n'ayant jamais été référencés de façon officielle.

Elle a également permis de compléter et de confirmer les premiers résultats, et de finaliser l'organigramme.

A la suite de cette enquête, les Fiches Produit manquantes ont été rédigées pour être intégrées dans le guide pratique d'utilisation des substituts osseux.

iv Chirurgie ORL

- Constitution d'un groupe de travail :

Le groupe de travail spécifique aux indications en chirurgie ORL a été le suivant :

- un chirurgien ORL du GHS,
- un chirurgien ORL du GHC, membre du groupe Substituts Osseux,
- un pharmacien du GHS, (également coordonnateur du groupe Substituts Osseux),
- un étudiant en pharmacie.

- Réalisation d'une enquête rétrospective des indications au GHS :

Une enquête rétrospective sur l'utilisation des substituts osseux en chirurgie ORL au GHS a été menée sur une période de 6 mois. L'analyse de l'activité liée à la pose de substituts osseux a été réalisée au travers des données contenues dans les dossiers informatisés des patients (logiciel CristalNet[®]). Seulement 2 patients ont été identifiés sur la période d'étude, ce qui est insuffisant pour identifier les indications propres à la chirurgie ORL. Une recherche bibliographique a donc été menée afin de définir les principales indications pour cette spécialité (39). Ces principales indications ont par la suite été retravaillées et validées avec les chirurgiens du groupe de travail. Un organigramme des principales indications des substituts osseux en chirurgie ORL a été proposé puis validé par le groupe Substituts Osseux.

3. Résultats et interprétations

Les matériels et méthodes ayant été traités par spécialité, les résultats issus des enquêtes réalisées seront également présentés par spécialité.

a. Résultats par spécialités

i Chirurgie orthopédique et traumatologique

- Résultats issus de l'enquête sur les dossiers patients :

L'analyse des dossiers patients opérés au GHS de janvier à juin 2013 a permis de recenser 57 actes chirurgicaux orthopédiques au cours desquels des substituts osseux ont été posés. L'échantillon était composé de 56 patients, 24 femmes, 32 hommes, dont la moyenne d'âge était de 58,3 +/- 17,4 ans.

La Figure 12 présente la répartition des principales indications retrouvées sur les 6 mois d'étude au GHS avant regroupement et classification par grande indication générique.

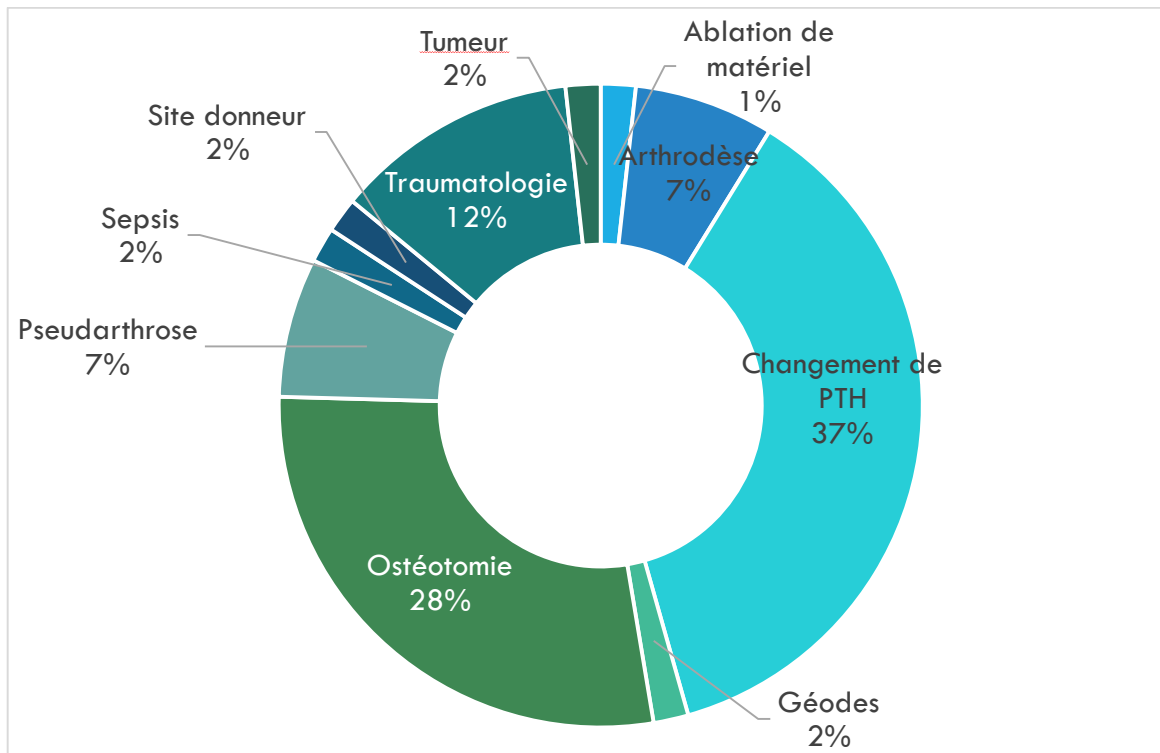


Figure 12 : Indications des substituts osseux utilisés en chirurgie orthopédique et traumatologique au GHS (pourcentage de patients)

PTH : Prothèse Totale de Hanche

Indications	Nombre de patients
Ablation de matériel	1
Géodes	1
Sepsis	1
Site donneur	1
Tumeur	1
Arthrodèse	4
Pseudarthrose	4
Traumatologie	7
Ostéotomie	16
Changement PTH	21
Total	57

Tableau 13 : Indications des substituts osseux utilisés en chirurgie orthopédique et traumatologique au GHS (nombre de patients)

On remarque que la plupart des interventions nécessitant l'utilisation de substituts osseux en chirurgie orthopédique et traumatologique sont des changements de prothèse de hanche (PTH) ainsi que des ostéotomies tibiales. Les ostéotomies tibiales dites d'addition correspondent à la section d'un os avec ajout d'un substitut osseux pour qu'il se reforme dans une configuration plus proche de l'anatomie naturelle.

Les géodes sont des cavités pathologiques présentes dans l'os.

Une pseudarthrose désigne l'absence de consolidation entre deux fragments d'os.

Une arthrodèse correspond à la fusion des pièces osseuses d'une articulation dans le but d'en éliminer la mobilité.

Dans un souci de simplification et pour plus de clarté, ces indications ont été regroupées en cinq grandes indications génériques (cf Figure 14) :

- reprise de prothèse,
- ostéotomie,
- arthrodèse,
- pseudarthrose,
- autres, regroupant les indications suivantes : ablation de matériel, géodes, sepsis, site donneur, tumeur et traumatologie.

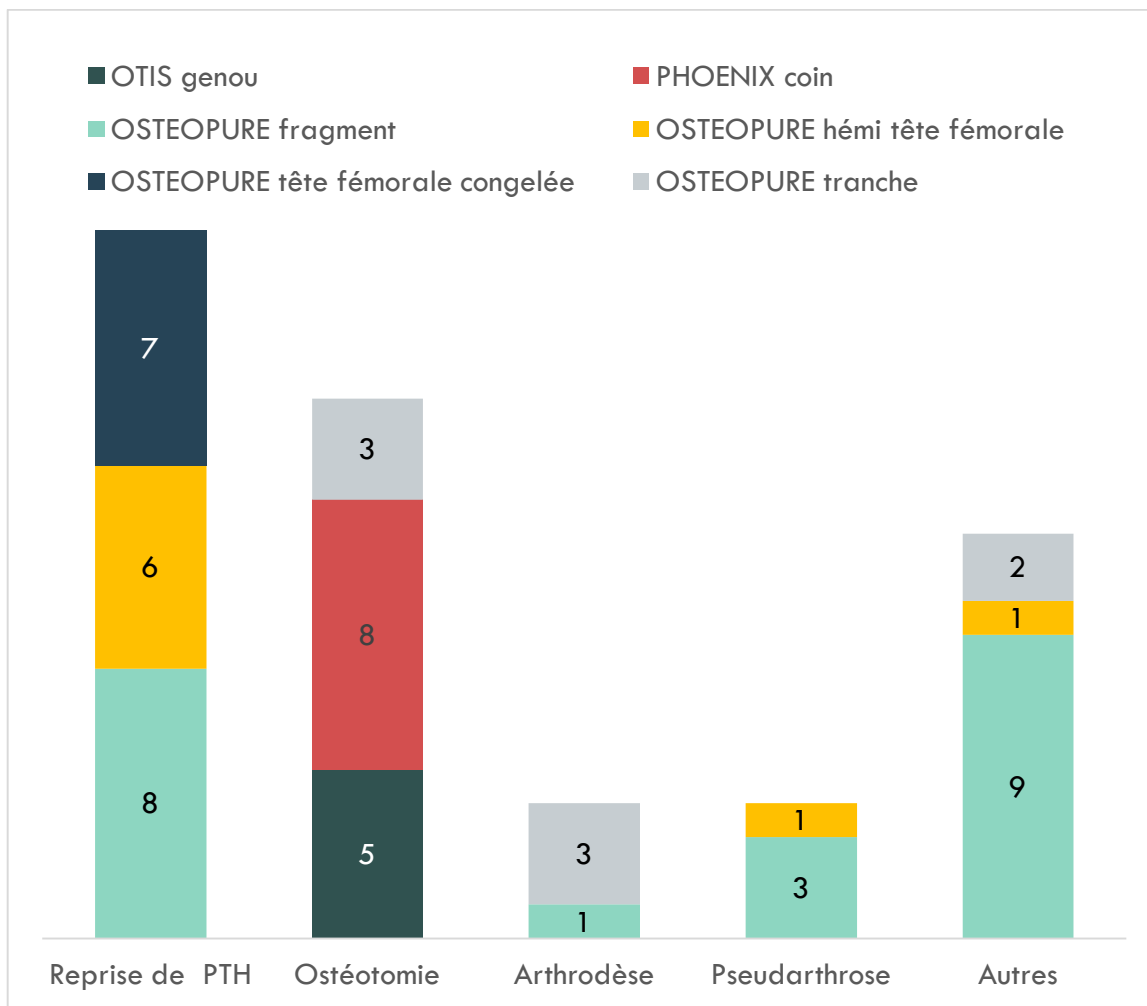


Figure 14 : Répartition des substituts osseux utilisés par indication en chirurgie orthopédique et traumatologique au GHS (nombre de patients).

On observe qu'aucun substitut osseux n'est clairement identifié ou utilisé pour une indication donnée. Pour chaque indication, 2 à 3 substituts osseux différents sont utilisés. De la même façon, tous les substituts osseux sont utilisés dans au moins 3 indications, à l'exception des substituts Otis[®] genou (coin) et Phoenix[®] coin qui sont utilisés spécifiquement dans les ostéotomies.

L'ensemble des substituts osseux utilisés en chirurgie orthopédique et traumatologique est référencé au livret thérapeutique des HCL.

Le Tableau 15 indique le nombre de substituts osseux utilisés, au GHS, en fonction de leur origine (humaine ou synthétique) sur la période des 6 mois de l'étude.

Substituts osseux	Quantité SO utilisés
Origine humaine	55
PHOENIX coin	8
OSTEOPURE fragment	23
OSTEOPURE hémi tête fémorale	9
OSTEOPURE tête fémorale congelée	7
OSTEOPURE tranche	8
Origine synthétique	5
OTIS genou	5
Total	60

Tableau 15 : Substituts osseux utilisés en chirurgie orthopédique et traumatologique au GHS (nombre de SO)

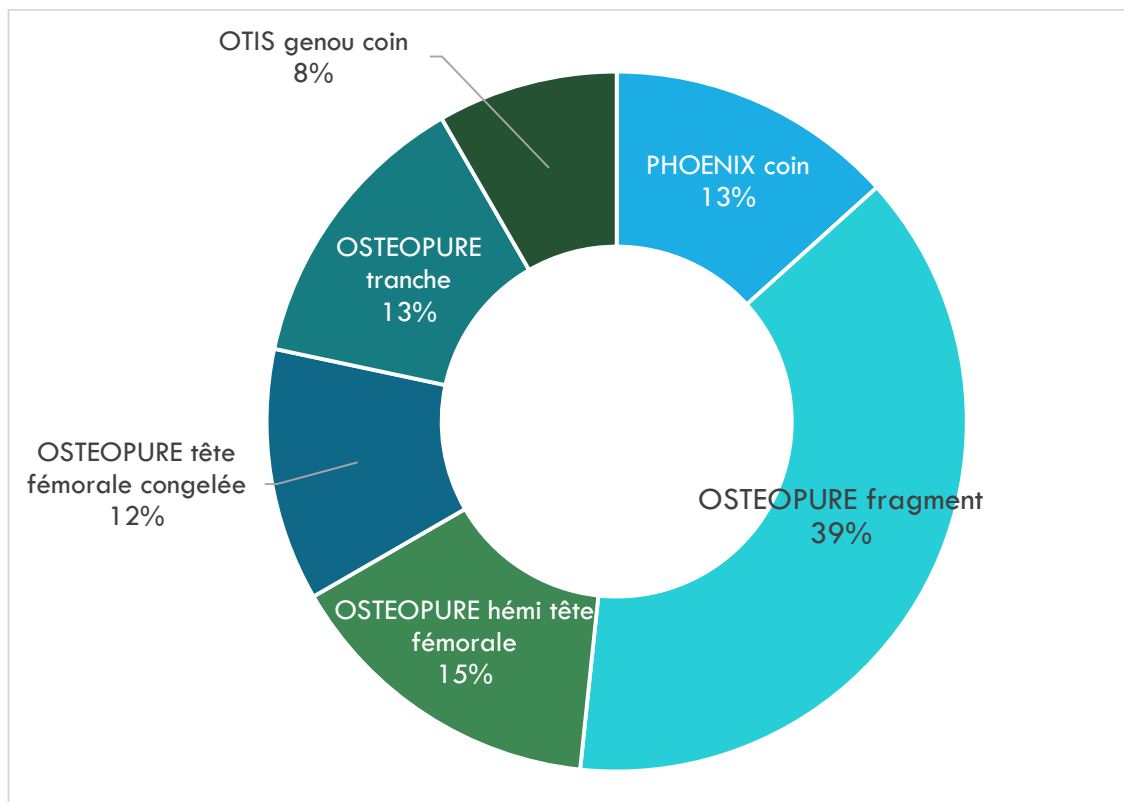


Figure 16 : Substituts osseux utilisés en chirurgie orthopédique et traumatologique, au GHS (pourcentage de SO)

Différents circuits d’approvisionnement sont utilisés : l’EFS (Etablissement Français du Sang) pour les produits Ostéopure® et les laboratoires via la pharmacie pour les autres produits, Phoenix® et Otis®.

Rien n’explique l’utilisation d’un produit plutôt qu’un autre, les praticiens utilisent ce qui est disponible au moment où ils en ont besoin.

On remarque que 92% des substituts osseux utilisés en chirurgie orthopédique et traumatologique sont d’origine humaine. Ceci peut en partie s’expliquer par le fait qu’il n’y a pas d’équivalent synthétique notamment aux têtes fémorales congelées plus résistantes et plus adaptées à la prise en charge des gros défauts osseux, notamment les reprises de PTH. La nécessité d’avoir en orthopédie des substituts osseux de grande résistance mécanique pour le soutien du poids du corps explique également la préférence pour les substituts osseux humains.

Les substituts osseux humains sont plus chers que les synthétiques (du fait d’un prix LPPR plus élevé) et les produits Ostéopure® ont un prix plus élevé que les produits Phoenix® (en lien avec les négociations des prix dans le cadre des marchés).

Face à l'absence d'argument pour le choix d'un substitut osseux humain plutôt qu'un autre, les praticiens ont été sensibilisés aux écarts de coûts et incités à utiliser les produits les moins coûteux lorsque l'indication clinique le permettait.

A la suite de cette enquête, les prix du marché EFS ont par ailleurs été renégociés à la baisse avec une baisse des tarifs HCL de près de 12 à 16% selon les références.

Le poster, présenté en Annexe 5 résume les principaux résultats obtenus.(40)

- Organigramme des principales indications :

A partir de l'enquête réalisée, les principales indications des substituts osseux pour cette spécialité ont pu être identifiées.

En collaboration avec les chirurgiens du groupe de travail, nous avons mis au point un organigramme récapitulatif des principales indications des substituts osseux en chirurgie orthopédique et traumatologique. Cet organigramme a été validé par l'ensemble des chirurgiens orthopédistes des HCL. Il est présenté en Figure 17.

ii Chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne

- Résultats issus de l'enquête sur les dossiers patients :

L'analyse des dossiers patients de janvier à mars 2014 a permis d'identifier 149 patients avec pose de greffon osseux. L'échantillon était composé de :

- 138 adultes âgés de 18 à 84 ans, moyenne d'âge de 55 ans, composés de 81 hommes et 57 femmes,
- 11 enfants de 2 à 17 ans, moyenne d'âge 13 ans.

Pour l'analyse des données, les adultes et enfants ont été séparés.

Chez l'adulte :

Le Tableau 18 ci-dessous, représente les indications et le nombre d'actes chirurgicaux réalisés en lien avec l'utilisation de substituts osseux.

Indication finale	Nb de patients
Arthrodèse rachis	74
Obturation trous de trépan	60
Autre comblement rachis	1
Autre comblement neurochirurgie crânienne	3
Total	138

Tableau 18 : Indications des substituts osseux utilisés en chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne au GHE (nombre de patients)

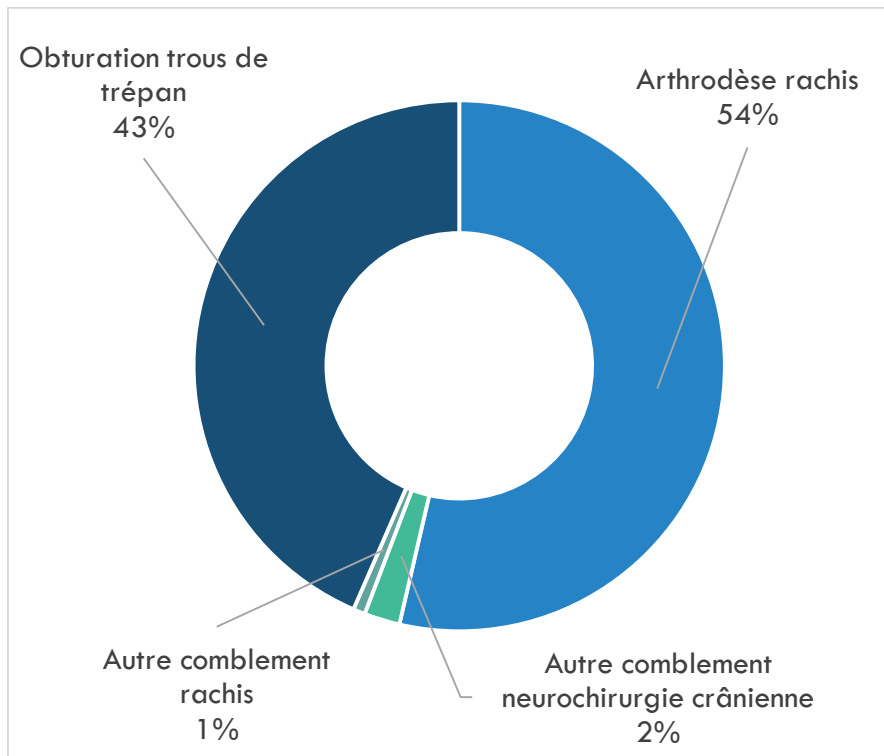


Figure 19 : Indications des substituts osseux utilisés en chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne au GHE (pourcentage de patients)

En chirurgie rachidienne, on observe chez l'adulte que plus de la moitié des substituts osseux sont indiqués dans des arthrodeses. L'arthrodeuse correspond à la fusion des pièces osseuses d'une articulation dans le but d'en éliminer la mobilité. Au niveau du rachis, elle peut être intra-articulaire ou extra-articulaire. (41)

Cette indication générale regroupe 3 sous indications :

- les arthrodeses intersomatiques : utilisation de cage ou de cage plaque afin de fixer et stabiliser, par voie postérieure, les corps vertébraux.
- les arthrodeses postérieures : montage qui permet d'immobiliser un segment mobile de la colonne vertébrale.
- les arthrodeses intervertébrales : utilisation d'implants de corporectomie afin de bloquer définitivement une ou plusieurs articulations par fusion osseuse de celles-ci.

Chez l'adulte, l'arthrodeuse résulte le plus souvent d'un contexte déformatif, dégénératif, traumatique ou tumoral.

En neurochirurgie crânienne, les substituts osseux sont utilisés dans 60 cas sur 63 dans le cadre d'une obturation de trou de trépan. Lors d'une intervention crânienne, le neurochirurgien réalise une découpe circulaire à l'aide d'un foret dans la boîte crânienne, appelé trou de trépan. Ce trou de trépan est par la suite comblé à l'aide d'un substitut osseux.

Substituts osseux	Quantité SO utilisés
Origine humaine	93
PHOENIX Trépan	90
PHOENIX Copeaux	3
Origine synthétique	153
BIO1	105
BF+	31
BONE X	10
MBCP	7
Total	246

Tableau 20 : Substituts osseux utilisés en chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne au GHE (nombre de SO)

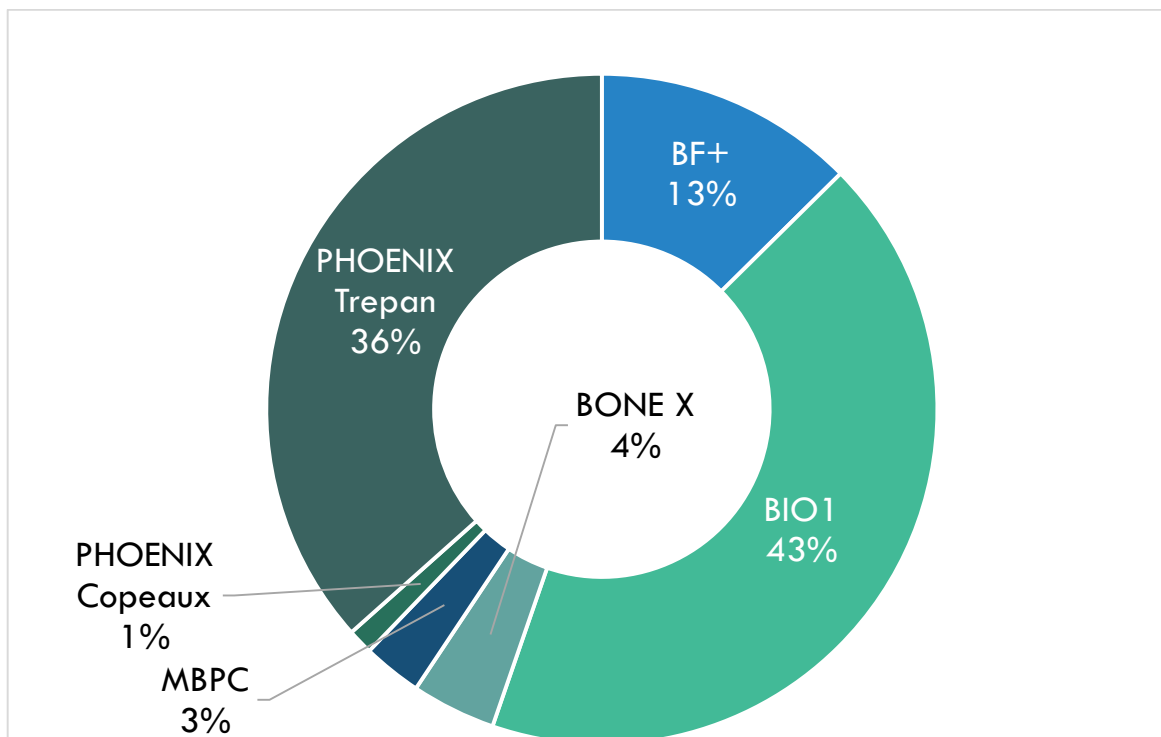


Figure 21 : Substituts osseux utilisés en chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne, au GHE (pourcentage de SO).

Substitut osseux	Arthrodèse rachis	Obturation trous de trépan	Autre comblement rachis	Autre comblement neurochirurgie crânienne	Total
PHOENIX Copeaux	2				2
PHOENIX Trépan		60			60
BF+	19				19
BIO1	43		1	3	47
BONE X	6				6
MBPC	4				4
Total	74	60	1	3	138

Tableau 22 : Substituts osseux utilisés par indication en chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne au GHE (nombre de patients)

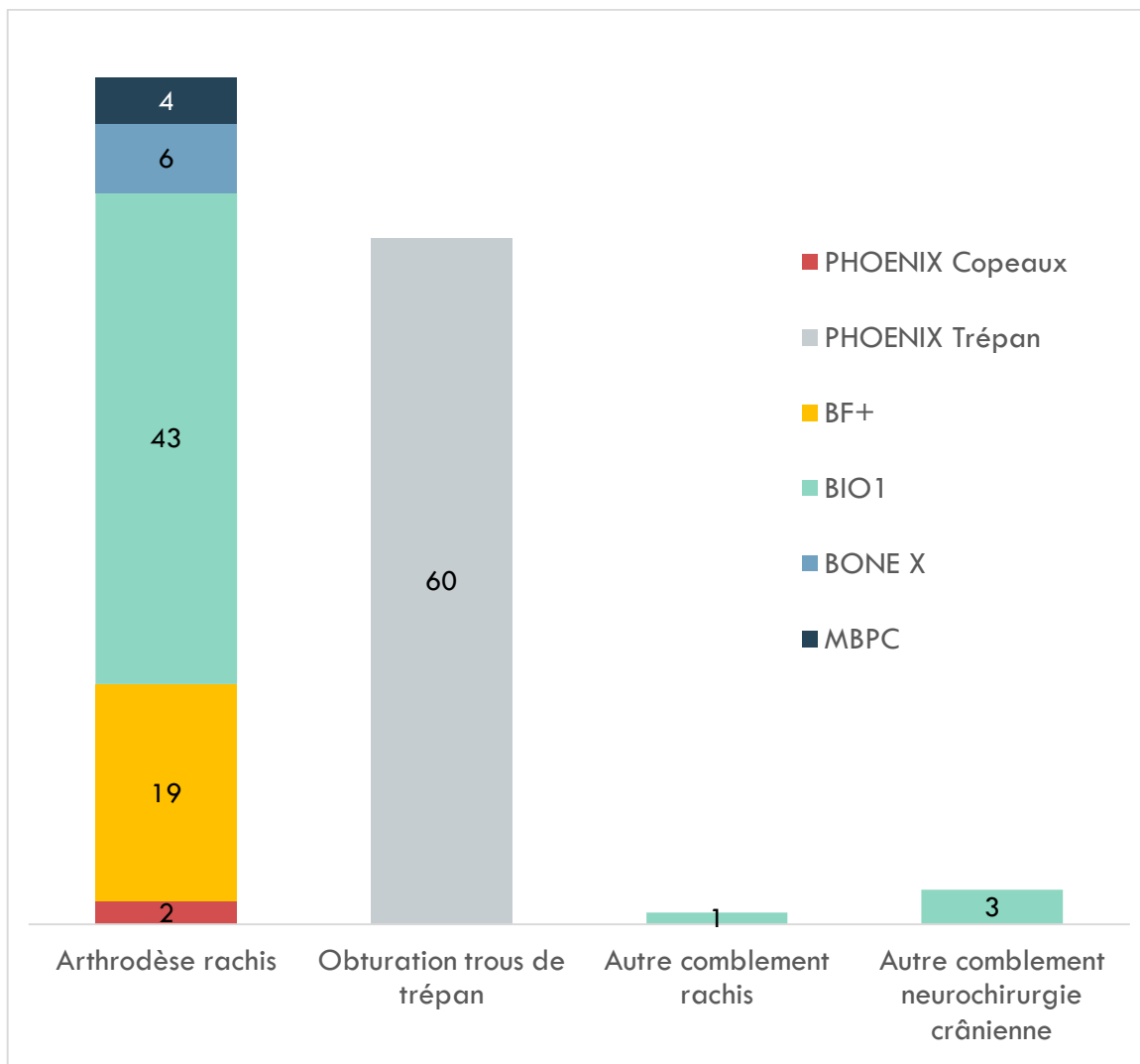


Figure 23 : Répartition des substituts osseux utilisés par indication en chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne, au GHE (nombre de patients)

Les deux substituts osseux les plus consommés au GHE sont : Bio1[®] pour la chirurgie rachidienne et le Phoenix[®] Trépan pour la neurochirurgie crânienne. Le substitut osseux BF+[®] également très utilisé correspond au substitut osseux proposé avec la cage du même laboratoire.

Chez l'enfant :

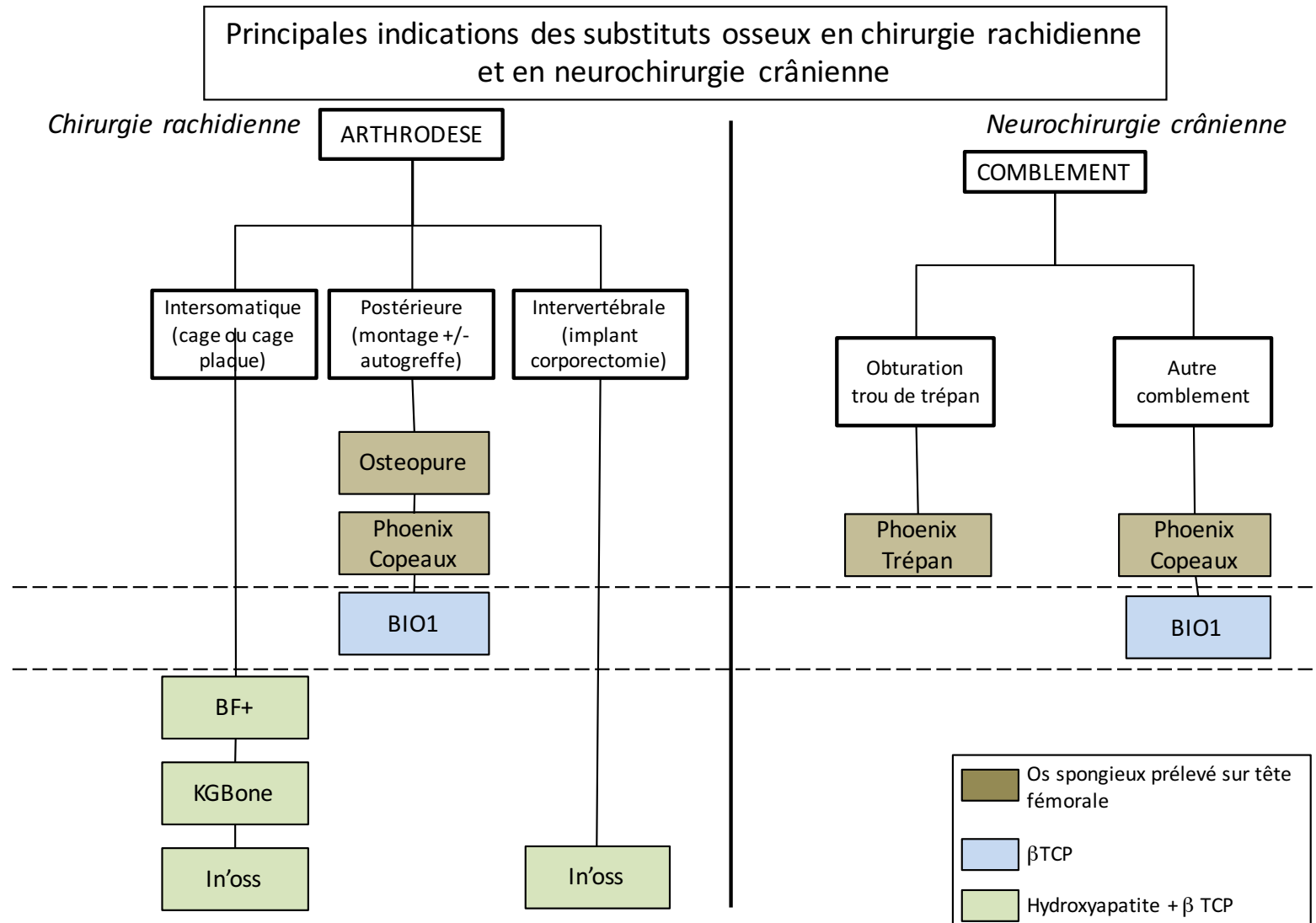
Tous les enfants ont reçu des fragments d'Ostéopure[®]. Ils ont tous subi une arthrodeuse dans un contexte déformatif (principalement dus à une scoliose).

- Organigramme des principales indications :

A partir de l'enquête réalisée, les principales indications des substituts osseux pour cette spécialité ont pu être identifiées.

En collaboration avec les chirurgiens du groupe de travail, nous avons mis au point un organigramme récapitulatif des principales indications des substituts osseux en chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne. Il est présenté en Figure 24.

Le nom du produit Bone X[®] a été changé pour In'Oss[®] (à la suite d'un changement de distributeur) c'est pourquoi le nom de Bone X[®] n'apparaît pas dans l'organigramme bien qu'il soit présent dans l'étude.



Les volets crâniens sur mesure (en hydroxyapatite) sont commandés directement chez ETHICON.

Figure 24 : Organigramme des principales indications des substituts osseux en chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne

Les volets crâniens, considérés comme à part dans l'indication, n'ont pas été évoqués dans ce travail. Il s'agit de volets crâniens réalisés sur mesure, en hydroxyapatite, pour la reconstruction de voûte crânienne. Différents laboratoires en proposent, notamment Ethicon qui bénéficie d'un remboursement LPPR.

iii Chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie

- Résultats issus de l'enquête sur les dossiers patients :

L'analyse des dossiers informatisés (CristalNet[®]) en chirurgie maxillo-faciale a permis d'identifier deux patients ayant reçu du Matribone[®]. Dans le premier cas, le substitut osseux a été utilisé dans le cadre d'une ostéotomie de Lefort. Il s'agit d'une intervention permettant de corriger le positionnement de la mâchoire supérieure. Dans le deuxième cas, le substitut osseux a été utilisé comme complément de greffe autologue.

L'analyse des dossiers patients et des dossiers de traçabilité du service d'odontologie implantologie de janvier à novembre 2013 a permis de recenser 50 actes chirurgicaux, au cours desquels des substituts osseux ont été posés. L'échantillon était composé de 47 patients, 19 femmes, 28 hommes, d'âge moyen 51 ans.

La Figure 25 ci-dessous présente les principales indications génériques retrouvées sur les 11 mois d'étude au GHS :

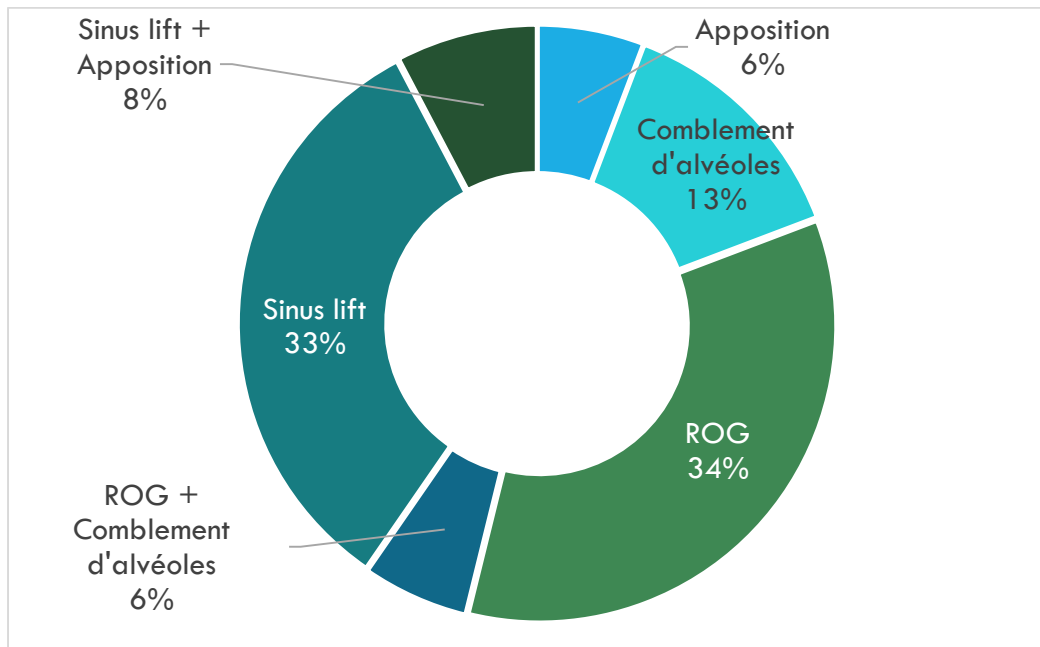


Figure 25 : Indications génériques des substituts osseux utilisés en chirurgie odontologique et implantologique au GHS (pourcentage de patients).

ROG : Régénération osseuse guidée

Dans un premier temps, les indications recueillies ont été classées en 6 catégories à partir des indications retrouvées dans les dossiers patients :

- sinus lift,
- apposition,
- sinus lift et apposition,
- comblement d'alvéoles,
- ROG : Régénération Osseuse Guidée,
- ROG et comblements d'alvéoles.

Le sinus lift consiste en une augmentation du volume du sinus maxillaire afin de faciliter la pose d'implants dentaires

L'apposition consiste en l'apposition d'un greffon osseux sur la crête osseuse afin de l'élargir et de permettre la pose d'implants dentaires.

Le comblement d'alvéole a pour but de restaurer le volume osseux alvéolaire avant la pose d'implants dentaires.

La régénération osseuse guidée ou ROG a pour but de recréer de l'os grâce à une membrane, résorbable ou non, qui recouvre un greffon osseux ou biomatériau. La membrane a plusieurs fonctions :

- elle protège le caillot sanguin qui se forme entre les particules de biomatériau et empêche l'invasion cellulaire par les cellules de la gencive,
- elle maintient l'espace nécessaire à la reconstruction du volume osseux. (42)

Ces indications ont par la suite été retravaillées avec les chirurgiens du groupe de travail pour être plus générales et pour plus de clarté. Six catégories ont été retenues :

- péri implantaire et parodontal,
- inlay : sinus lift,
- onlay : apposition et interposition,
- comblement d'alvéoles,
- comblement de cavités kystiques,
- comblement de perte de substance.

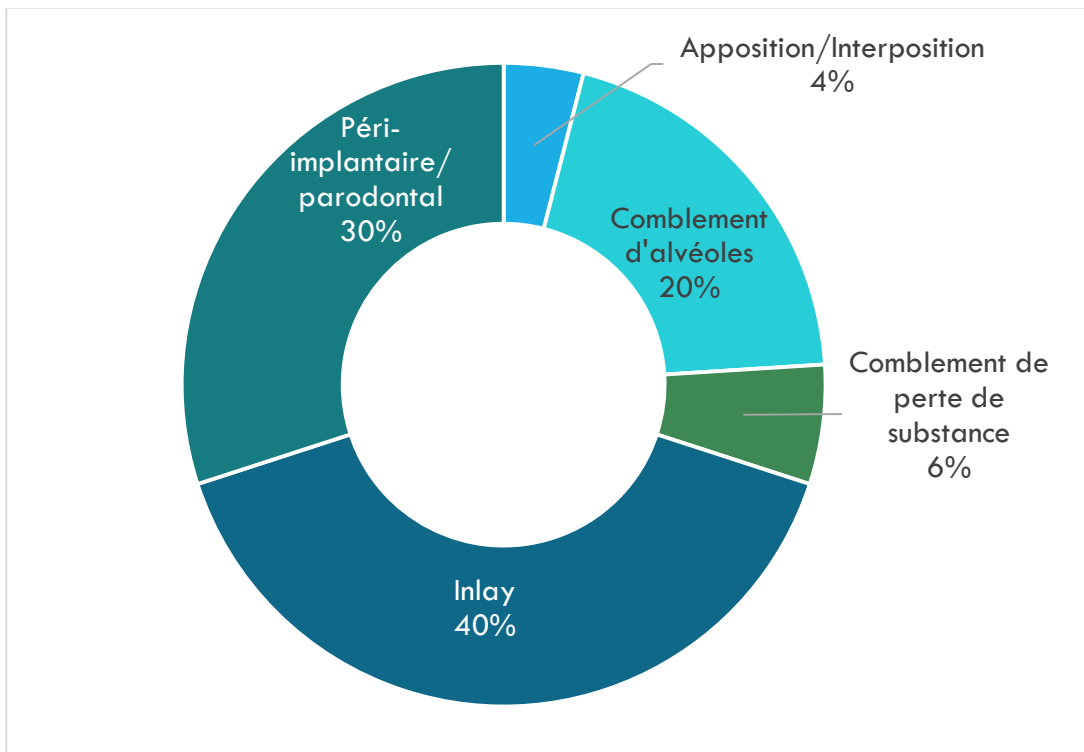


Figure 26 : Indications retenues pour l'utilisation des substituts osseux en chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie au GHS (pourcentage de patients)

La Figure 27 ci-dessous montre le nombre et le type d'indications rencontrées par substitut osseux :

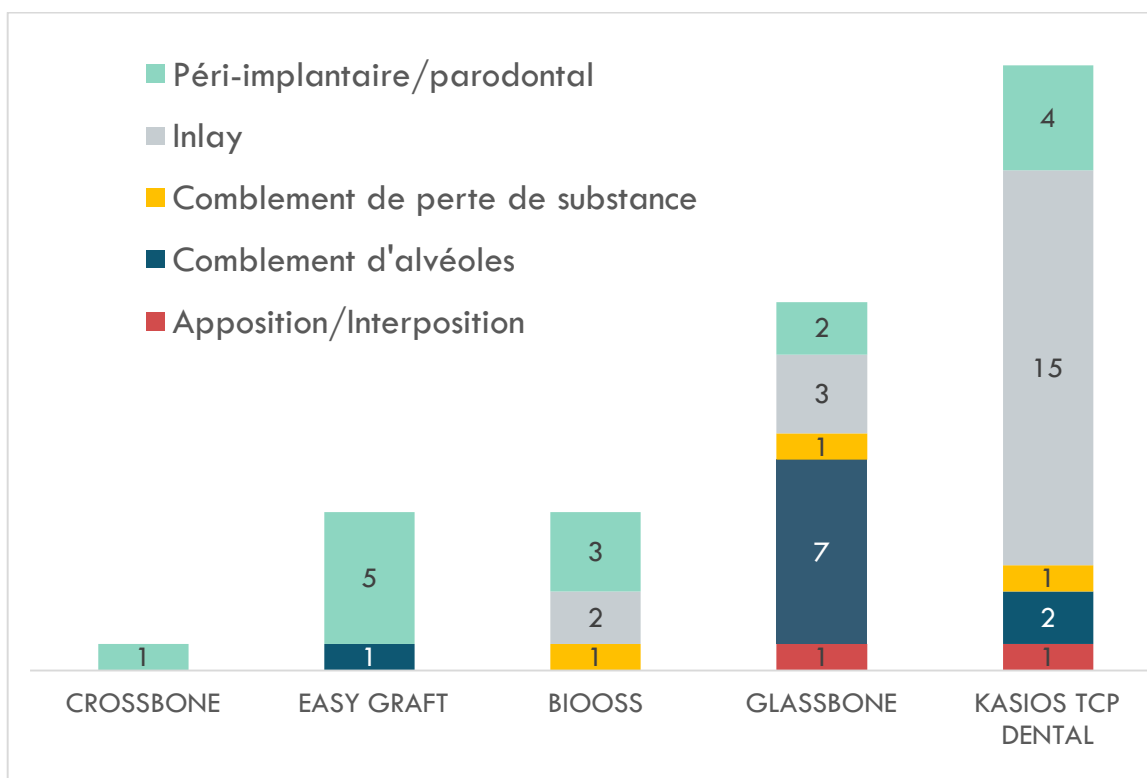


Figure 27 : Substituts osseux utilisés par indication en chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie au GHS.

On observe qu'il n'y a pas de substitut osseux clairement identifié pour une indication. Chaque type de substituts osseux peut être utilisé dans plusieurs indications, et plusieurs substituts osseux sont utilisés pour une indication donnée.

Les produits utilisés dépendent des habitudes et des pratiques des chirurgiens ce qui explique la disparité de l'utilisation des SO.

Kasios TCP Dental[®] et Easy Graft[®] ne sont pas officiellement référencés aux HCL, pourtant Kasios TCP Dental[®] est le produit le plus utilisé et est utilisé dans toutes les indications. Il est utilisé dans presque 50% des cas, ce qui pose la question de son référencement aux HCL.

Substitut Osseux	Quantité SO utilisés
Crossbone	1
Easy Graft	6
BioOss	6
Glassbone	14
Kasios TCP Dental	23
Total	50

Tableau 28 : Substituts osseux utilisés en chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie au GHS (nombre de SO)

- Résultats issus de l'enquête déclarative :

L'enquête déclarative auprès des praticiens du GHS et du centre dentaire GHN a permis de compléter l'enquête rétrospective des indications au GHS.

Deux fiches ont été remplies par les responsables de l'UF de Chirurgie et l'UF d'Implantologie du Centre de Soins, d'Enseignement et de Recherche Dentaires du GHN. Huit fiches ont été renseignées par les chirurgiens du service de chirurgie maxillo-faciale et de stomatologie du GHS. Le Tableau 29 ci-dessous, présente les données recueillies grâce à cette enquête :

Utilisateur	Indication	Bio-Oss	BioBank	Easy-graft	Kasios TCP dental	Matribone	Ostéopure	Phoenix	Total
Chirurgie maxillo-faciale du GHS	Comblement de perte de substance					1	1	1	3
	Inlay / Sinus lift					1			1
Somme CMF						2	1	1	4
Stomato implantologie du GHS	Comblement d'alvéoles	3		1					4
	Comblement de cavités kystiques	1		1					2
	Comblement de perte de substance	2		1	1				4
	Inlay / Sinus lift	3			6				9
	Onlay / Apposition Interposition	2		1	2		1		6
	Péri-implantaire Parodontal	4		1	4		1		10
Somme Stomato implantologie		15		5	13		2		35
UF Chirurgie du GHN	Comblement de perte de substance	1	1					1	3
	Inlay / Sinus lift	1						1	2
	Onlay / Apposition Interposition	1						1	2
	Péri-implantaire Parodontal	1						1	2
Somme UF Chirurgie		4	1				4	9	
UF Implantologie du GHN	Comblement d'alvéoles		1					1	2
	Comblement de perte de substance		1					1	2
	Inlay / Sinus lift		1					1	2
	Onlay / Apposition Interposition		1					1	2
Somme UF Implantologie			4				4	8	
Total		19	5	5	13	2	3	9	56

Tableau 29 : Substituts osseux utilisés par les différents praticiens du GHS et du GHN en fonction de l'indication (nombre de fois où le produit est cité).

La Figure 30 montre les substituts osseux utilisés en fonction des services du GHS et GHN.

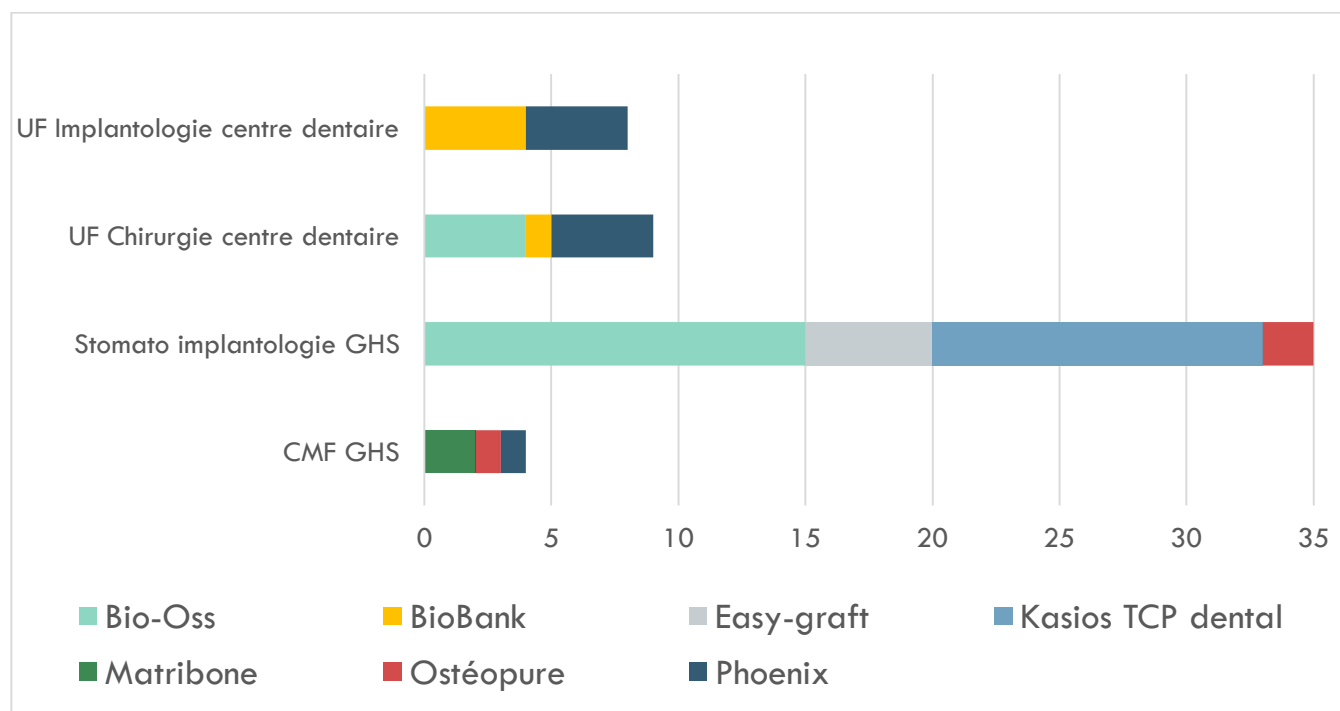


Figure 30 : Substituts osseux utilisés en fonction des services au GHS et GHN (nombre de fois où le produit est cité)

On observe que certains substituts osseux sont utilisés dans les deux établissements (Bio-Oss[®], Phoenix[®]) et que d'autres sont utilisés soit au GHN (BioBank[®]) soit au GHS (Easy-Graft[®], Kasios TCP Dental[®], Matribone[®] et Ostéopure[®]).

Les produits Phoenix[®], Ostéopure[®] et Matribone[®] sont déjà référencés aux HCL. En revanche, les autres produits cités par les praticiens n'étaient pas référencés aux HCL au moment de l'enquête (BioBank[®], Bio-Oss[®], Easy-graft[®], Kasios TCP Dental[®]). Les résultats de l'enquête déclarative auprès des praticiens ont donc posé la question de leur référencement.

Compte tenu de l'étude des caractéristiques des produits, le groupe Substituts Osseux a retenu pour le passage en COMEDIMS deux d'entre eux : Bio-Oss[®] et Kasios TCP Dental[®]. En effet, BioBank[®] a été jugé équivalent à Phoenix[®] et Ostéopure[®] déjà référencés et Easy-graft[®] équivalent à Bio-Oss[®]. Les deux produits Bio-Oss[®] et Kasios TCP Dental[®] ont donc été validés par la COMEDIMS en avril 2015.

L'étude a également permis de montrer que le circuit d'approvisionnement, de traçabilité des substituts osseux utilisés était différent selon les produits et les services. Elle a mis en évidence les améliorations à apporter.

Le poster, présenté en Annexe 6 résume les principaux résultats. (43)

- Organigramme des principales indications proposé :

A la suite des enquêtes rétrospective et déclarative, un organigramme des principales indications des substituts osseux utilisés en chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie a pu être réalisé. Il est présenté en Figure 31.

Principales indications en chirurgie maxillo-faciale et odontologie-implantologie

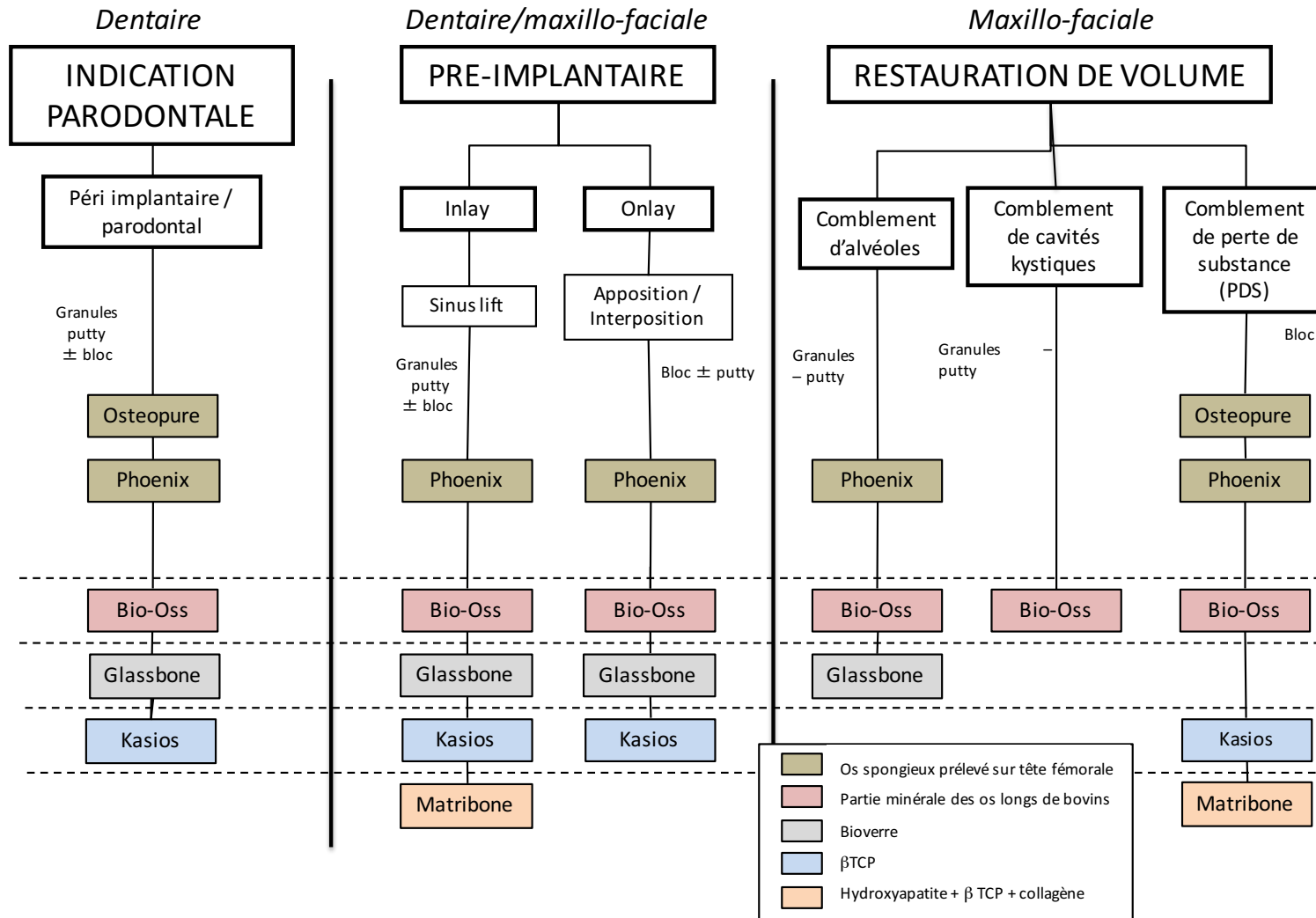


Figure 31 : Organigramme des principales indications des substituts osseux en chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie

iv Chirurgie ORL

Une enquête rétrospective n'a pas pu être menée en raison d'un trop faible nombre de patients concernés par des greffes osseuses en chirurgie ORL. Mais grâce aux recherches bibliographiques et à la collaboration avec les chirurgiens, un organigramme des principales indications des substituts osseux en chirurgie ORL a pu être proposé.

Il est présenté en Figure 32.

Principales indications des substituts osseux en ORL

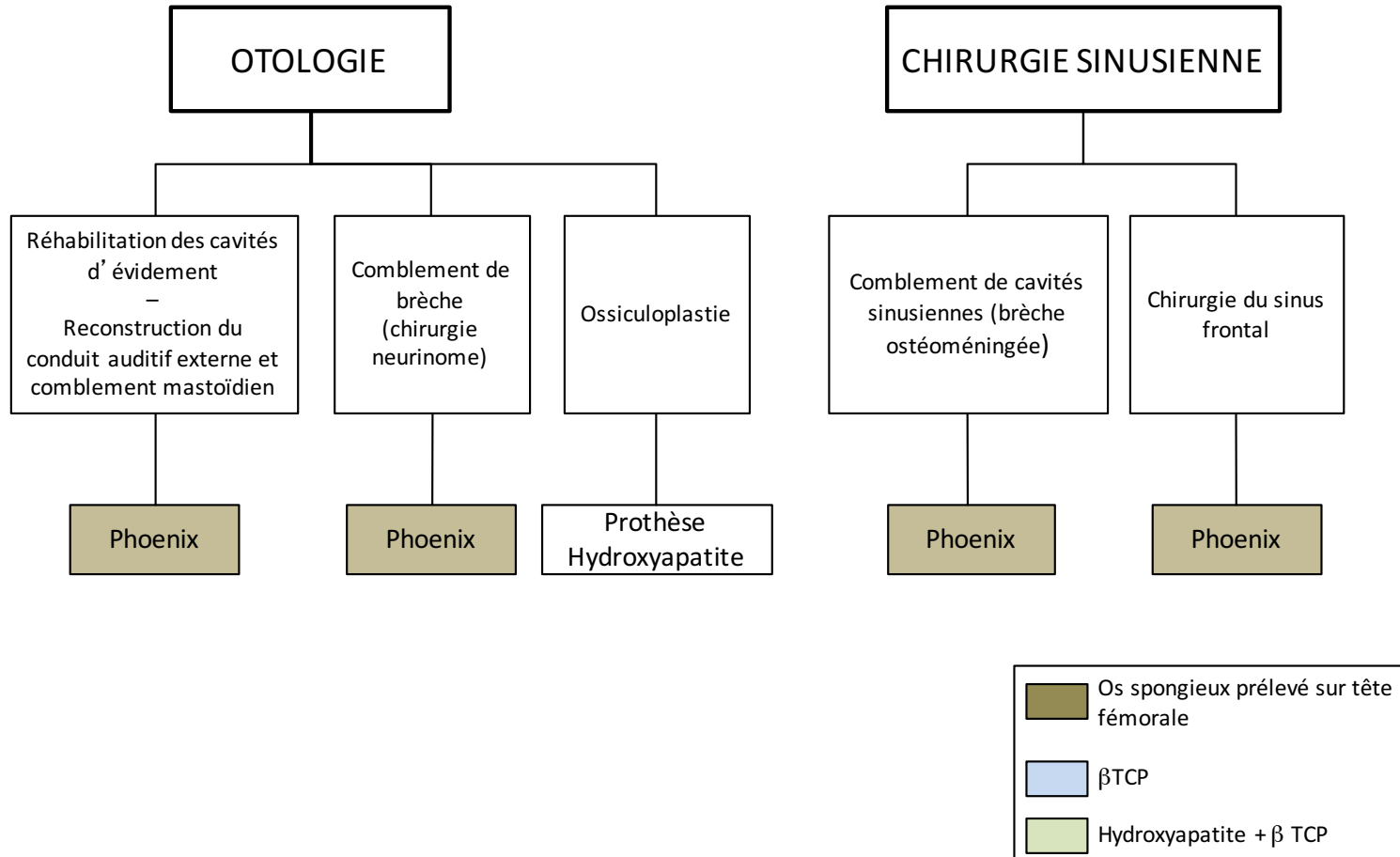


Figure 32 : Organigramme des principales indications des substituts osseux en chirurgie ORL

b. Fiches Produits

Les enquêtes rétrospective et déclarative ont permis de recenser l'ensemble des produits utilisés. A l'aide de ces informations et des documents fournis par les laboratoires et distributeurs, des « Fiches Produit » de tous les substituts osseux utilisés aux HCL ont été rédigées. Le guide pratique d'utilisation les regroupe et les classe en fonction de leur origine : humaine, animale ou synthétique.

Les fiches regroupent les informations suivantes pour chaque substitut osseux :

- nature / composition du biomatériau,
- famille,
- présentation,
- taille, poids,
- références,
- prix, code LPPR,
- coordonnées du Laboratoire et du contact.

Un exemple de Fiche Produit est présenté en Annexe 2.

Un tableau synthétique permet de visualiser sur une seule page l'ensemble des produits disponibles. Il est présenté en Annexe 7.

c. Guide Pratique

Concernant l'élaboration du guide, il a été décidé le contenu et les chapitres suivants :

- définition d'un substitut osseux,
- présentation du groupe Substituts Osseux, de ses objectifs et de son organisation,
- présentation des différents substituts osseux référencés aux HCL classés par typologie (origine humaine, animale et synthétique) avec :
 - o un tableau synthétique reprenant l'ensemble des produits, de leur famille, les présentations disponibles aux HCL, ainsi que le report à la page de la Fiche Produit,
 - o les Fiches Produit,

- classification des substituts osseux par indication avec un organigramme pour les 4 grandes spécialités utilisant des substituts osseux aux HCL :
 - o chirurgie orthopédique traumatologique,
 - o chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne,
 - o chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie,
 - o chirurgie ORL.
- un tableau récapitulatif reprenant l'ensemble des produits étudiés par le groupe, la date de validation du référencement ou du déréférencement par le groupe et la COMEDIMS, les produits de substitution proposés en cas de non référencement, de changement de marchés, ou de changement de nom ou de distributeur.

La première version du guide substituts osseux a été validée par la COMEDIMS et mise en ligne en Juillet 2015. Une version mise à jour en Mars 2016 est présentée ci-après. Elle prend en compte les dernières modifications de produits et de marchés, notamment en lien avec les changements en chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne.

GUIDE PRATIQUE D'UTILISATION DES SUBSTITUTS OSSEUX AUX HCL 2016

Rédigé par Gladys Chabert, Emmanuelle Carré et le groupe Substituts Osseux

Validé par la COMEDIMS

Mis à jour Mars 2016 (V2)



I. Définition et propriétés.....	3
II. Groupe de travail	5
a. Composition du groupe de travail.....	5
b. Objectifs	5
c. Organisation.....	5
III. Les différents substituts osseux aux HCL classés par typologie	8
a. Classification par typologie	8
b. Les substituts osseux d'origine humaine	10
Osteopure®	10
Phoenix®.....	12
c. Les substituts osseux d'origine animale	13
Bio Oss®	13
Orthoss®	14
d. Les substituts osseux d'origine synthétique.....	15
1. A base de β TCP	15
Bio 1®	15
Otis®	16
Kasios ® Tcp Dental	17
Juliet ®.....	18
Scarlet ®	19
2. Les Biphasés.....	20
Neobone®	20
BF+®	21
MBCP®	22
3. Avec collagène.....	23
Matribone®.....	23
4. Autres.....	24
Glassbone®	24
IV. Classification selon l'indication.....	25
a. Principales Indications en Chirurgie Orthopédique et Traumatologique.....	26
b. Principales Indications en Chirurgie Rachidienne et Neurochirurgie Crânienne ...	27
c. Principales Indications en Chirurgie Maxillo-faciale et Odontologie Implantologie	28
d. Principales Indications en ORL.....	29
V. Substituts osseux étudiés par le groupe.....	30
VI. Glossaire	31
VII. Bibliographie.....	32

I. Définition et propriétés

Les substituts osseux sont utilisés pour le comblement d'une perte de substance osseuse dans des pathologies diverses. Différentes spécialités sont concernées : chirurgie orthopédique, neurochirurgie, chirurgie dentaire, chirurgie maxillo-faciale, chirurgie ORL et cervicale, chirurgie tumorale, etc.

La Commission Nationale D'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDIMTS) définit le substitut osseux comme « un matériau ostéo-conducteur, reprenant partiellement la composition et la fonction de l'os physiologique, avec une capacité de résorption et une fonction mécanique et / ou volumétrique» .

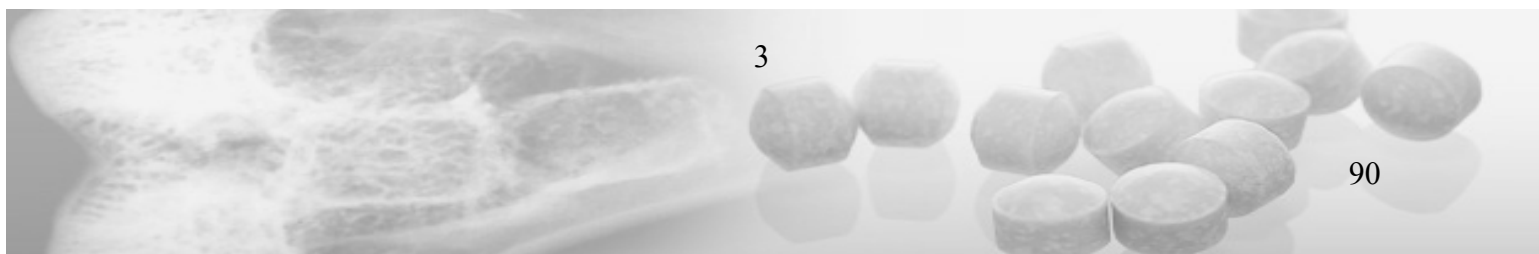
Une définition du substitut osseux a été également proposée par la SOFROT : « tout matériau d'origine humaine, animale, végétale ou synthétique, destinée à l'implantation chez l'homme, dans la perspective d'une reconstitution du stock osseux, par le renforcement d'une structure osseuse ou le comblement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique » (guide GESTO).

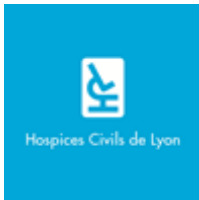
Selon la directive 93/42/CEE, les substituts osseux sont des dispositifs de classe III, ils disposent d'une attestation de marquage CE et relèvent de la matériovigilance.

Actuellement, ils sont pour la plupart remboursés en sus de la T2A. La LPPR distingue les substituts osseux selon leur(s)

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

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





Un substitut osseux est caractérisé par

- sa biocompatibilité,
- son ostéoconduction, son ostéoinduction, son ostéoformation,
- sa résorption,
- sa résistance mécanique,
- sa porosité,
- sa biodégradation, sa biodissolution, sa biorésorption.

L'os autologue constitue le traitement de référence d'après les données de la littérature. Néanmoins, pour s'affranchir des comorbidités liées au prélèvement d'os ou quand la qualité et/ou la quantité d'os autologue est insuffisante, le recours aux substituts osseux est envisagé.

Les critères de choix du type de substituts osseux peuvent ainsi dépendre

- de sa nature,
- de sa vitesse de résorption,
- des propriétés recherchées,
- de la localisation anatomique,
- du volume à combler.

Cependant, les données de la littérature ne permettent pas d'élaborer des recommandations de bon usage des substituts osseux. Leur place dans la stratégie thérapeutique demeure sous-évaluée.





II. Groupe de travail

Toutes les demandes de référencement et tous les problèmes liés à l'utilisation des substituts osseux aux HCL sont étudiés par le groupe de travail substitut osseux, sous-groupe de la COMEDIMS.

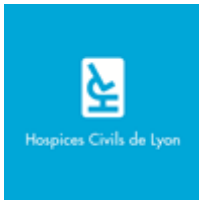
a. Composition du groupe de travail

- Pr Barrey, neurochirurgien, GHE
- Pr Breton, chirurgien maxillo-facial, GHS, coordonnateur du groupe⁽²⁾
- Dr Carré, pharmacien, GHS, coordonnateur du groupe⁽¹⁾
- Dr Constant, pharmacien, GHE
- Pr Fessy, chirurgien orthopédique, GHS
- Pr Herzberg, chirurgien orthopédique, GHC, représenté par Pr Yadar
- Pr Lustig, chirurgien orthopédique (service du Pr Neyret), GHN
- Pr Malquarti, chirurgien centre dentaire, GHN
- Dr Martres, chirurgien orthopédique, René Sabran
- Pr Neyret, chirurgien orthopédique, GHN
- Pr Pialat, radiologue, GHC
- Dr Pibarot, chirurgien orthopédique, GHC
- Pr Truy, chirurgien ORL, GHC et HFME
- Dr Vermersch chirurgien orthopédique (service du Pr Fessy), GHS

(1) emmanuelle.carre@chu-lyon.fr

(2) pierre.breton@chu-lyon.fr

Depuis sa création en 2011, la composition du groupe Substitut Osseux a évolué au fil du temps, avec le remplacement des départs en retraite ou mutations des chirurgiens. Nous remercions les anciens membres du groupe Substituts Osseux : Pr Kohler, chirurgien orthopédique (HFME), Pr Perrin, neurochirurgien (GHE), Pr Guyen, chirurgien orthopédique (GHEH), Dr Lomberget, chirurgien orthopédique (service Pr Fessy), GHS.



b. Objectifs

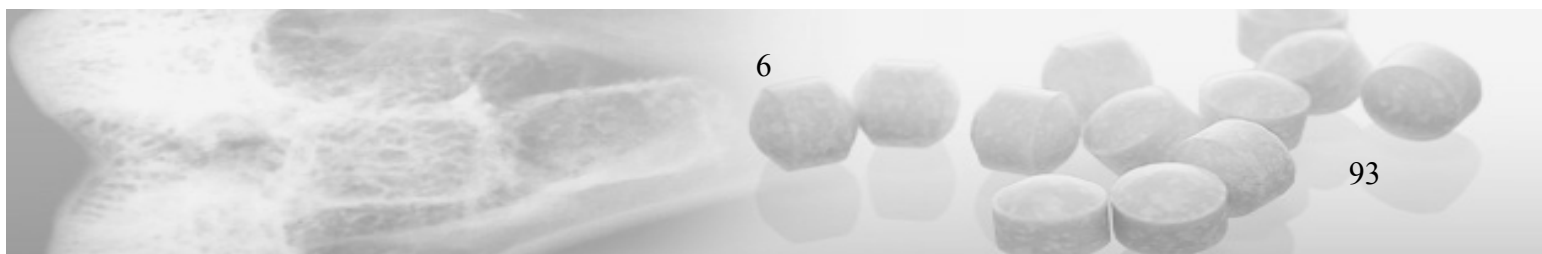
- Clarifier un champ de produits d'indications variées : orthopédie, neurochirurgie, chirurgie cranio maxillo-faciale, odontologie-implantologie, ORL.
- Etudier et proposer à la COMEDIMS les substituts osseux à intégrer ou à retirer du livret thérapeutique en fonction des indications thérapeutiques validées.

c. Organisation

Rythme des réunions : Réunions programmées bi-annuelles et réunions ponctuelles à la demande.

Outils de travail :

- Fiche de demande de référencement : cette fiche de demande est à envoyer aux coordonnateurs du groupe et au pharmacien du site demandeur
- Guide pratique d'utilisation des substituts osseux disponibles au livret des HCL





Hospices Civils de Lyon

Demande de référencement de « Substitut Osseux »

Date de la demande :

Nom du chirurgien demandeur :

Nom du produit :

Laboratoire :

Coordonnées :

Tel :

Mail :

Nature du bio-matériau / composition :

Délai de résorption :

Présentations (formes, consistance, dimensions, volumes):

LPPR : oui / non

Indications :

Produits concurrents et/ou habituellement utilisés dans cette indication :

Quantité prévisionnelle annuelle :

Pour essai :

Pour référencement :

Références bibliographiques (études in vitro, études cliniques)

Décision prise par le groupe substitut osseux :

Date :

III. Les différents substituts osseux aux HCL classés par typologie

a. Classification par typologie

En alternative à l'autogreffe, il existe 3 grands types de substituts osseux

- d'origine humaine (allogreffe),
- d'origine animale,
- d'origine synthétique.

Les allogreffes sont des tissus d'origine humaine. Elles sont ostéoconductrices et ostéo-inductrices. Elles sont distribuées par des banques de tissus (EFS) et sont soumises à des prérequis réglementairement opposables :

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

Les greffons osseux d'origine animale ou xéno greffes sont des tissus d'origine animale. Elles sont ostéoconductrices et ostéo-inductrices.

Les greffons osseux d'origine synthétique ont également des propriétés ostéoconductrices et dans certains cas ostéoinductrices. Ils sont constitués :

- de céramiques de phosphates de calcium,
- de céramiques de sulfate de calcium,
- ou d'autres matériaux (bioverres...).



Famille	Sous famille	Laboratoire	Spécialité HCL	Composition	Code LPPR	Présentations disponibles aux HCL					Spécificités	Page	
						Granulés	Coins/Blocs	Pates	Autres	Tête hémite			
Allogreffe	-	Ost developement/ EFS	Osteopure®	Os spongieux prélevé sur tête fémorale	Cf fiche	x	x		Tête incomplète	x		P 10	
		TBF	Phoenix®	Os spongieux prélevé sur tête fémorale	Cf fiche	x	x	x	Cf fiche	x		P 12	
Xéno greffe	-	Geistlich	Bio-Oss®	Partie minérale des os longs de bovins	Cf fiche	x	x		Seringue			P 13	
			Orthoss®	Hydroxyapatite biologique d'origine bovine	3266342 3210873	x	x						P 14
Céramiques de Phosphate de Calcium	Phosphates Tricalciques	Bbraun	Bio 1®	Phosphate tricalciqueβ (βTCP)	3104556	x						P 15	
			Otis®		3115028		x						P 16
		Allegre Chirurgie	Kasios® TCP dental		NC	x							P 17
		Spineart	Juliet®		3115028		x					Pour cage JULIET	P 18
			Scarlet®		3115028		x					Pour cage SCARLET	P 19
		OSD	Neobone Gel®		Hydroxapatite Phosphate tricalcique β	Cf fiche			x	Seringue			P 20
		LDR	BF+®		Hydroxapatite Phosphate tricalcique	3115028		x				Pour cage ROI	P 21
		Global S	MBCP®		Hydroxapatite Phosphate tricalcique β	inclus		x				Pour cage HRC	P 22
		Biom'up	Matribone®		Hydroxapatite Phosphate tricalcique β Collagène	NC				Eponge		Collagène	P 23
Bioverres	-	Noraker	Glassbone®	Verre Bioactif	3104556 3164140 3159072	x						P 24	

NC = Non Concerné

SUBSTITUTS OSSEUX REFERENCES AUX HCL PAR GRANDE FAMILLE

b. Les substituts osseux d'origine humaine

OSTEOPURE®

OSTEOPURE™

Procédé :

OSTEOPURE est un procédé conçu et validé pour le traitement de l'os spongieux d'origine humaine et en particulier le traitement de têtes fémorales prélevées sur donneur vivant.

Le procédé de traitement OSTEOPURE peut être divisé en 3 grandes étapes

- 1 - Décortication, découpe et nettoyage primaire
- 2 - Traitement chimique automatisé et Conditionnement
- 3 - Stérilisation

Famille : Allogreffes



Présentations HCL :

Formes anatomiques	Ref OST	Ref EFS	Code HCL	Code lppr	Tarif HCL HT (€)
Têtes fémorales sécurisée (hors OST)		TFE20	242071	3348755	898,48
Tête incomplète	OPPITIOCE	OST 09	242069	3350278	1041,45
Demi-tête fémorale : petite tête entière	OPDEMITOCE	OST 02	242103	3331163	1041,45
Hemitête	OPPIHEMOCE	OST 01	242068	3331163	1041,45
Tête incomplète évidée	OPITTEVOCE	OST 03	-	3350278	1041,45
Fragments					
Fins (granulométrie <2)					
Pot de 0,5 cc	OPFRF005OCE	OST 20	-	non	72,00
Pot de 1 cc	OPFR5005OCE	OST 11	246450	non	112,00
Pot de 2 cc	OPFRF02OCE	OST 33	-	non	200,00
Pot de 4 cc	OPFRF04OCE	OST 34	246159	non	288,00
Pot de 5 cc	OPFRF05OCE	OST 10	247522	3368309	320,73
Moyens (granulométrie 2 à 5 mm)					
Pot 5 cc	OPFRGO5OCE	OST 12	242073	3368309	347,16
Pot 10 cc	OPFRG10OCE	OST 13	242072	3368309	347,16
Pot 17 cc = 27cc à Lyon	OPFRG17OCE	OST 14	242070	3350338	725,86
Pot 25 cc = 27cc à Lyon	OPFRG25OCE	OST 14	242070	3350338	725,86
Gros (granulométrie sup 5 mm)					
Pot 25 cc	OPGFR25OCE	OST 35	242665	3350338	725,86
Pot 45 cc	OPGFR45OCE	OST 18	-	3396441	1120,35
Coins ostéotomie					
Coin L10 A 6°	OPPIC10OCE	OST 21	242077	3377604	473,39
Coin L15 A 10°	OPPIC15OCE	OST 22	242076	3377604	473,39
Coin M8 A 6°	OPCM86OCE	OST 25	-	3377604	473,39
Coin M9 A 8°	OPCM98OCE	OST 26	-	3377604	473,39
Coin M10 A 10°	OPCM1010OCE	OST 23	-	3377604	473,39



Coin M11 A 12°	OPCM1112OCE	OST 24	-	3377604	473,39
Coin S8 A 8°	OPCS88OCE	OST 28	-	3377604	473,39
Coin S10 A 12°	OPCS1012OCE	OST 27	-	3377604	473,39
Forme géométrique					
Bloc 25x12x10 mm	OPBLC25OCE	OST 30	-	3377604	473,39
Bloc 30x25x15 mm	OPBLC30OCE	OST 31	242078	3377604	473,39
Tranches <15cc	OPPI1115OCE	OST 16	242075	3377604	473,39
Tranches >15cc	OPPIT150OCE	OST 17	242067	3326802	631,18
Formes spéciales					
Col ½ anneau cortical	OPPIANNOCE	OST 32	256141	3340469	473,39
Coin RSA	OPPLATIOCE	OST 36	-	3377604	473,39
Disque de fermeture (trous de trépan) x4 Diamètre 14 mm Epaisseur 5 mm	OPDISQ5OCE	OST 37	-	3368309	347,16
Plaquette cortico spongieuse x1	OPPLAQ1OCE	OST 05	247521	non	176,00
Plaquette cortico spongieuse x2	OPPLAQ2OCE	En cours	-	non	328,00
Baguette spongieuse 5x5x30	OPB55301OCE	OST 04	-	non	152,00

MAJ mars 2016

Laboratoire :

Banque de Tissus et Cellules EFS/HCL

Hôpital Edouard Herriot
5 Place d'Arsonval
69003 LYON

Laboratoire sous traitant :

OST Développement

15, Rue Georges Besse
63017 CLERMONT-FERRAND Cedex 2
FRANCE

Tél : 04.73.98.14.28

Fax : 04.73.98.14.29



PHOENIX®



Procédé :

La gamme PHOENIX® est un tissu osseux allogénique issu d'une tête fémorale, prélevée lors d'arthroplastie de hanche, transformée par un traitement mécanique et chimique d'inactivation virale et des prions, lyophilisée. Le produit fourni est stérilisé par rayonnement ionisant.

Famille : Xéno greffes

Présentations HCL :

Nom du produit	Code HCL	Référence	volume (cm ³)	taille (mm)	Prix HCL HT	Code LPPR
Copeaux	211477	B02	5 à 7	5	283,73 €	3310899
	179036	B04	10 à 15		283,73 €	3310899
	164471	B06	20 à 25		593,25 €	3388039
	211478	B08	45		969,53 €	3353414
	232061	BS02	5 à 7	<3	300,42 €	3310899
Os pour cage cervicale	211488	CH5		5x8x10	318,63 €	3385443
	211489	CH6		6x8x10	318,63 €	3385443
	211490	CH7		7x8x10	318,63 €	3385443
Trépan crânial	231994	CP14		14x5	341,39 €	3385443
	-	CP16		16x5	341,39 €	3385443
	219974	CP414		14x5 (qtité x4)	409,66 €	3385443
	219978	CP416		16x5 (qtité x4)	409,66 €	3385443
Poudre	-	D905	0,5		100,14 €	3310899
	232069	D910	1		233,66 €	3310899
	232062	D920	2		283,73 €	3310899
	231742	D936	3,6		283,73 €	3310899
Lamelle	232060	DL15		15x10x5	267,04 €	3310899
	224653	DL20		20x15x5	267,04 €	3310899
Anneau cortico-spongieux	212119	R01			300,42 €	3385443
Bâtonnet	211486	S03		30x10x10	386,90 €	3385443
	211487	S04		40x10x10	386,90 €	3385443
Bloc	211480	T04	< 15	20x20x10	364,14 €	3385443
	211481	T06	> 15	22x22x32	546,22 €	3324766
	247692	T24	< 15	20x20x20	409,66 €	3385443
Tête fémorale complète	155762	T08			969,53 €	3318091
Tête fémorale incomplète	211479	T07			812,50 €	3309809
Hémi-tête fémorale	247691	T15			812,50 €	3309809
Coin	211482	W06		6	409,66 €	3385443
	211483	W08		8	409,66 €	3385443
	211484	W10		10	409,66 €	3385443
	211485	W12		12	409,66 €	3385443
	219980	W14		14	409,66 €	3385443

MAJ mars 2016

Laboratoire :

TBF Génie Tissulaire
 6 rue d'Italie
 69780 MIONS (France)
 Tél +33 (0)4 72 68 69 09 / Fax +33 (0)4 72 68 69 10



c. Les substituts osseux d'origine animale

BIO OSS[®]

Nature du biomatériau / composition : Partie minérale des os longs de bovins

Famille : Xénogreffes

Présentations : granules, blocs, applicateurs

Nom du produit	Présentation	Référence	Poids (mg)	Taille (mm)	Prix HCL HT (€)	Code LPPR
Bio-Oss Pen	Granules en applicateur	30661.1	250	0.25-1	77,725	NC
		30662.1	500	0.25-1	108,057	NC
		30671.1	500	1-2	109,953	NC
Bio-Oss	Granules	30641.2	250	0.25-1	72,038	NC
		30643.3	500	0.25-1	93,839	NC
		30645.4	2000	0.25-1	283,412	NC
		30753.1	500	1-2	95,735	NC
		30755.2	2000	1-2	288,152	NC
	Bloc	30602.2	-	10x10x20	293,839	NC
Bio-Oss Collagen	Bloc	30583.4	100	-	93,839	NC
		30584.2	250	-	146,91	NC
Perio System Combi-pack	Bloc + membrane	30901.6	Bloc Bio-Oss collagen : 100	Membrane Bio-Gide Perio : 16x22	183,333	NC
Combi kit Collagen	Bloc + membrane	30591.1	Bloc Bio-Oss collagen : 100	Membrane Bio-Gide : 16x22	-	NC

MAJ mars 2016

Laboratoire :

Geistlich
Pharma

Geistlich Pharma France SA
Parc des Nations 385 rue de la Belle Etoile BP 43073 95913 ROISSY CDG Cedex
+ 33(0) 1 48 63 90 26
philippe.corbasson@geistlich.fr



ORTHOSS[®]

Nature du bio-matériau / composition :

Hydroxyapatite carbonée nanocristalline naturelle d'origine bovine
Porosité 60%
Rapport Ca/P : 2.03

Famille : Xénogreffes, Hydroxyapatites Biologiques



Présentations HCL :

Nom du produit	Code HCL	Granulation (mm)	Volume (cm ³)	Poids (g)	Prix indicatif	Code LPPR
Granulés spongieux	232102	2 à 4	20	7	289,00 €	3266342
	232101	1 à 2	13	5	289,00 €	3266342
	-	2 à 4	8	3	289,00 €	3266342
Blocs spongieux	232103	-	1x1x2	-	144,50 €	3210873
	232104	-	2x2x1,3	-	289,00 €	3266342

MAJ mars 2016

Achat ponctuel sur demande

Laboratoire :

Geistlich
Surgery

Parc des Nations 385 rue de la Belle Etoile BP 43073 95913 ROISSY CDG Cedex
+ 33(0) 1 48 63 90 26

philippe.corbasson@geistlich.fr
s.jacquin@dev-pharma.com



d. Les substituts osseux d'origine synthétique

1. A base de β TCP

BIO 1[®]

Nature du bio-matériau / composition :

Phosphate tricalcique β (β -TCP) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
Phosphate tricalcique cristallisé > 95%
Implants résorbables anatomiques (30% de porosité)

Famille : Céramique de Phosphate de Calcium, Phosphate Tricalcique

Présentations HCL : Granulés résorbables



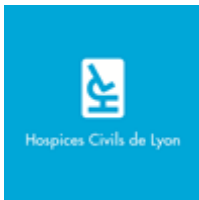
Nom du produit	Code HCL	Diamètre (mm)	Taille (mm)	Volume (cm ³)	Prix HCL HT	Code LPPR
Bio1 granulés Biosorb	158473	1,5	-	5	115,6 €	3104556
	160093	3,0	-	5	115,6 €	3104556
	159550	3,0	-	15	127,16 €	3164140
Bio1 arthrodèse cheville	-	-	30x20x10	-	127,16 €	3164140
	-	-	30x25x7x3	-	161,84 €	3115028
Bio1 Biosorb spécial	-	-	2x4x10x15	-	161,84 €	3115028

MAJ mars 2016

Laboratoire :

B | BRAUN
SHARING EXPERTISE

B. Braun Medical
France 204 Avenue du Maréchal Juin 92660 Boulogne Billancourt cedex
01 41 10 53 00
www.bbraun.fr



OTIS®

Nature du bio-matériau / composition :

Phosphate tricalcique β (β -TCP) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
Phosphate tricalcique cristallisé > 95%
Implants résorbables anatomiques (30% de porosité)



Famille : Céramique de Phosphate de Calcium, Phosphate Tricalcique

Présentations HCL : Coins osseux

Nom du produit	Code HCL	Taille (mm)	Prix HCL HT	Code LPPR
Otis®	157469	6	161.84 €	3115028
	158114	7	161.84 €	3115028
	158105	8	161.84 €	3115028
	158103	10	161.84 €	3115028
	158092	11	161.84 €	3115028
	158091	12	161.84 €	3115028
	158102	13	161.84 €	3115028
	158101	14	161.84 €	3115028
	158112	15	161.84 €	3115028

MAJ mars 2016

Laboratoire :



B. Braun Médical
France 204 Avenue du Maréchal Juin 92660 Boulogne Billancourt cedex
01 41 10 53 00
www.bbraun.fr

KASIOS[®] TCP DENTAL



Nature du bio-matériau / composition :

Phosphate tricalcique β (β -TCP) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
Pas d'hydroxyapatite

Famille : Céramiques de phosphate de Calcium, Phosphates tricalciques

Présentations : Granulés

Présentation	Référence	Taille	Poids	Code HCL	Code LPPR	Prix net HCL € 2015
Granulés	K4070150	150-500 μm	5 x 1g	-	NC	222.52 €
	K4070500	500-1000 μm	5 x 1g	-	NC	222.52 €
	K4071000	1000-2000 μm	5 x 2g	255333	NC	268.07 €

MAJ mars 2016

Laboratoire :



ALLEGRE CHIRURGIE
17, Rue de la Presse, 42000 Saint-Etienne -
04 77 91 42 70

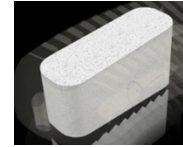
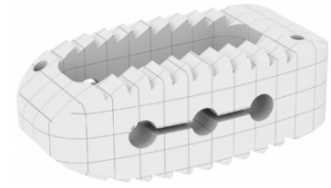
Contact : Joël MILLE
TEL 04 77 91 42 70



JULIET[®] BS

Nature du bio-matériau / composition :

Phosphate tricalcique β (β -TCP) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
Pas d'hydroxyapatite



Famille : Céramiques de phosphate de Calcium, Phosphates tricalciques

Présentations : Substitut osseux pour cage lombaire intersomatique de voie d'abord postérieure JULIET[®]po

Présentation	Code HCL	Taille
Bloc	Cf logiciel pégase	Taille adaptée à la cage JULIET [®] po

MAJ mars 2016

Laboratoire :



DISTRIBUÉ PAR : SPINEART, International Center Cointrin
Route de Pré-Bois CP 1813, 1215 GENÈVE, SUISSE
Téléphone : +41 (0) 22 799 4020



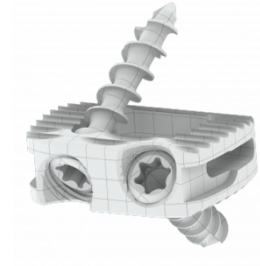
FABRIQUÉ PAR : GRAFTYS Eiffel Park – Bât D
415, rue Claude Nicolas Ledoux-
Pôle d'Activités d'Aix en Provence 13 854 AIX EN PROVENCE Cedex 3 FRANCE
Téléphone : + 33 (0) 4 42 60 30 00
contact@graftys.fr



SCARLET® BS

Nature du bio-matériau / composition :

Phosphate tricalcique β (β -TCP) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
Pas d'hydroxyapatite



Famille : Céramiques de phosphate de Calcium, Phosphates tricalciques

Présentations : Substitut osseux pour cage cervicale intersomatique SCARLET® AC-T

Présentation	Code HCL	Taille
Bloc	Cf logiciel pégase	Taille adaptée à la cage SCARLET® AC-T

MAJ mars 2016

Laboratoire :



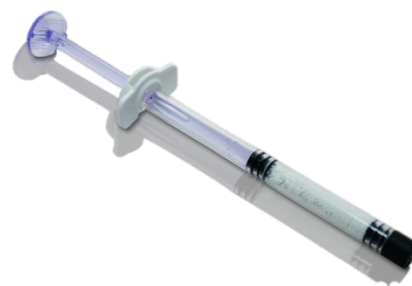
DISTRIBUÉ PAR : SPINEART, International Center Cointrin
Route de Pré-Bois CP 1813, 1215 GENÈVE, SUISSE
Téléphone : +41 (0) 22 799 4020



FABRIQUÉ PAR : GRAFTYS Eiffel Park – Bât D
415, rue Claude Nicolas Ledoux-
Pôle d'Activités d'Aix en Provence 13 854 AIX EN PROVENCE Cedex 3 FRANCE
Téléphone : + 33 (0) 4 42 60 30 00
contact@graftys.fr

2. Les biphasés

NEOBONE GEL®



Nature du bio-matériau / composition :

- 60% Hydroxyapatite
- 40% Phosphate tricalcique β
- véhicule de gel hydrosoluble

Famille : Céramique de Phosphate de Calcium Biphasée

Présentations HCL : Gel en seringue stérile

Nom du produit	HCL	Référence	Volume (ml)	Prix HCL HT	Code LPPR
Neobone Gel®	247992	INJBS-1	1mL	132.94 €	3104556

MAJ mars 2016

Laboratoire :

Technopole Agroparc 60 chemin de Fontanille
 BP 11211 84911 Avignon Cedex 9 FRANCE
 Phone: +33 (0)4 32 74 01 10

Contact : SYLVIE ROQUES OSD mail : info@osdevelopment.fr





BF+®



Nature du bio-matériau / composition :

- 60 % Hydroxyapatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
- 40 % Phosphate tricalcique $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
- Rapport Ca/P : 1.60

Famille : Céramique de Phosphate de Calcium Biphasée

Présentations HCL : Substitut osseux pour cage ROI, bloc adapté à la cage

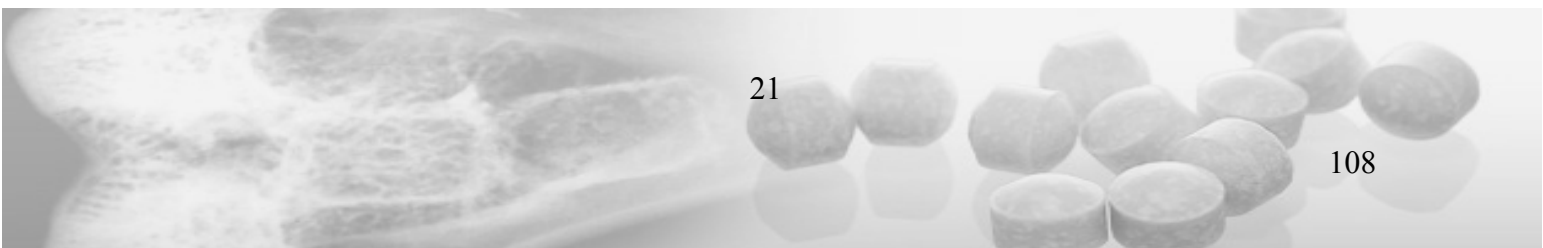
Nom du produit	Code HCL	Taille (mm)	Prix HCL HT	Code LPPR
BF+®	Cf logiciel pégase	Tailles adaptées à la cage,	-	-

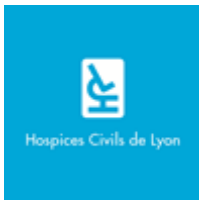
MAJ mars 2016

Laboratoire :



Hôtel de Bureaux 1 4, Rue Gustave Eiffel 10430 Rosières Près Troyes
+33 (0)3 25 82 32 63
www.ldrmedical.com





MBCP®

Nature du bio-matériau / composition :

- 60% hydroxyapatite
- 40% de β -TCP
- Porosité 70%

Famille : Céramiques de phosphate de Calcium, Biphases

Présentations : Substitut osseux inclus dans cage cervicale HRC (cages pré remplies EUROSPINE)

Nom du produit	Code HCL	Taille (mm)	Prix HCL HT	Code LPPR
MBCP®	Cf pégase	Tailles adaptées à la cage cervicale HRC	161,84 €	Inclus avec cage Cf logiciel pégase

MAJ mars 2016

Laboratoire :



DISTRIBUÉ PAR : Global S
Contact : Julie BRIERE
jbriere@globals.fr
Téléphone : +33 (0)6 12 91 95 21

FABRIQUÉ PAR : Biomatlante et Graftys



3. Avec collagène

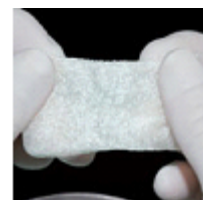
MATRIBONE®

Nature du bio-matériau / composition :

Association de 90% de céramique biphasique de synthèse (mélange β TCP / Hydroxyapatite à 40/60 et de 10% de collagène d'origine animale.

Famille : Céramique de Phosphate de Calcium Biphasée (Non décrit par la SOFCOT)

Présentations HCL: Petite éponge en double emballage unitaire et stérile



Nom du produit	Code HCL	Référence	Granulation (mm)	Taille (mm)	Volume (cm ³)	Prix HCL HT 2015 en €	Code LPPR
Matribone®	229655	MAB11Bd	0,5-1	12x12x12	1,7	67 €	NON
	229716	EPM21-21Bbd	0,5-1	24x12x12	3,4	96 €	
	229717	MAB33Bd	0,5-1	30x30x6	5,4	115 €	
	229718	MAB36Bd	0,5-1	35x60x6	12,6	192 €	
	229720	MAB11Sd	80-200 μ m	12x12x12	1,7	67 €	
	229721	EPM21-21Sbd	80-200 μ m	24x12x12	3,4	96 €	
	229722	MAB33Sd	80-200 μ m	30x30x6	5,4	115 €	
	229723	MAB36Sd	80-200 μ m	35x60x6	12,6	192 €	

MAJ mars 2016

Laboratoire :

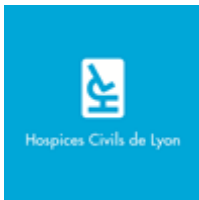


8 allée Irene Joliot Curie 69800 St Priest

+33 (0)4 86 57 36 10

patricia.forest@biomup.com

p.francy@biomup.com



4. Autres

GLASSBONE®

Nature du bio-matériau / composition :

Verre bioactif (45 % oxyde de silicium, 24.5% NaO₂, 24.5% CaO et 6% P₂O₅)

Famille : Bioverre

Présentations HCL : Granulés, emballage stérile



Nom du produit	Code HCL	Référence	Granulation (mm)	Volume (cm ³)	Poids (g)	Prix HCL HT 2015	Code LPPR
GlassBONE	253811	GB004.05/05-U	0.04 à 0.5	0.5	0.5	93,93	3104556
	253812	GB004.05/1-U	0.04 à 0.5	1	1	121,96	3104556
	232332	GB05.1/05-U	0.5 à 1	0.5	-	93,93 €	3104556
	-	GB05.1/1-U	0.5 à 1	1	1	-	3104556
	-	GB1.3/1-U	1 à 3	1	-	-	3104556
	229724	GB1.3/5	1 à 3	5	-	122,83 €	3104556
	229725	GB1.3/10	1 à 3	10	-	135.11 €	3164140
	229726	GB1.3/16	1 à 3	16	-	196.52 €	3159072

MAJ mars 2016

Laboratoire :

13 av. A Einstein 69100 VILLEURBANNE
+33 (0) 4 78 93 30 92
E.FRANCA@noraker.com



IV. Classification selon l'indication*

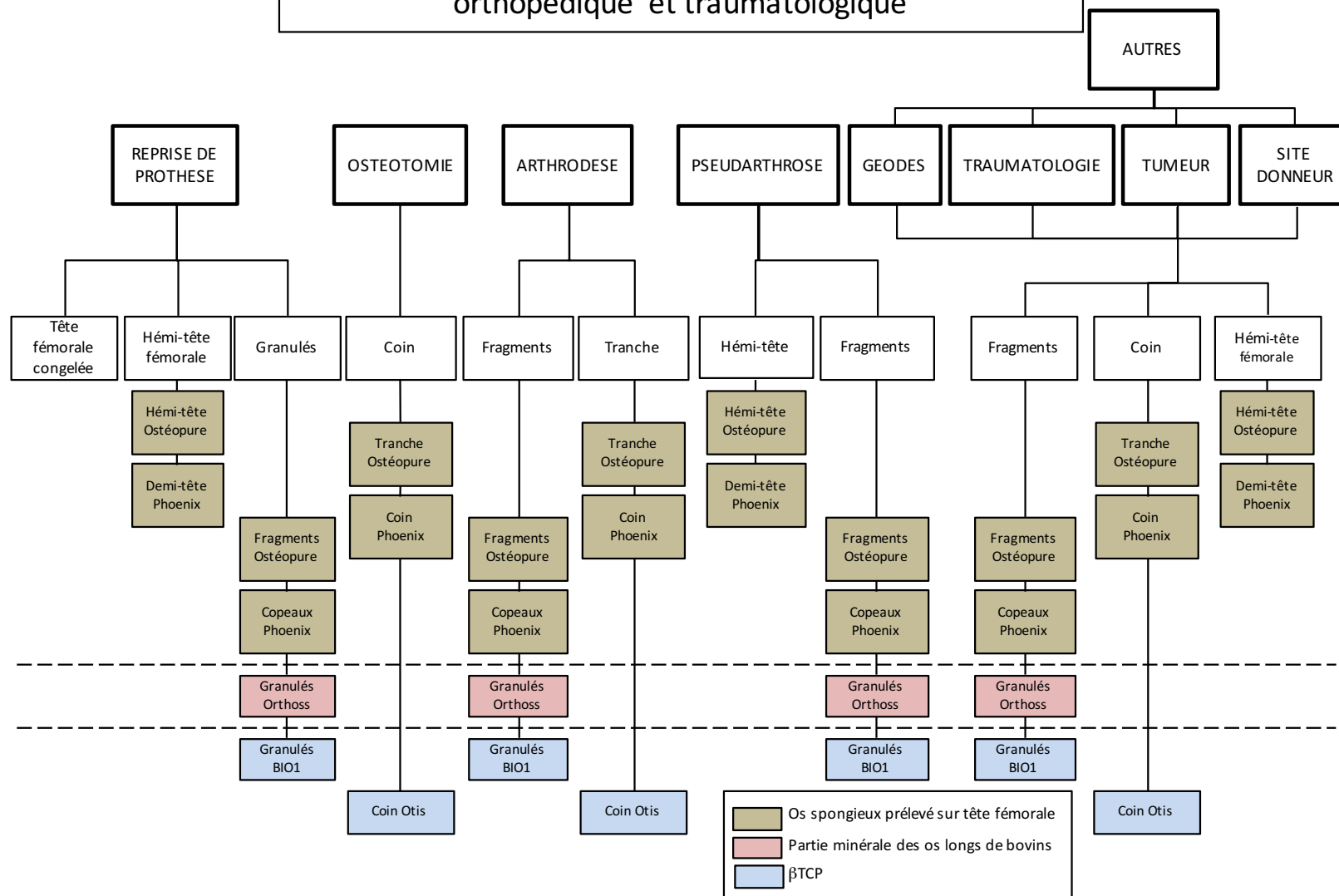
- a. Principales Indications en Orthopédie Traumatologie*
- b. Principales Indications en Chirurgie Rachidienne et Neurochirurgie Crânienne*
- c. Principales Indications en Chirurgie Maxillo-faciale et Odontologie-Implantologie*
- d. Principales Indications en Chirurgie ORL*

* Principales indications d'utilisation des substituts osseux aux HCL.



Principales indications des substituts osseux en chirurgie orthopédique et traumatologique

Maj Mars 2016

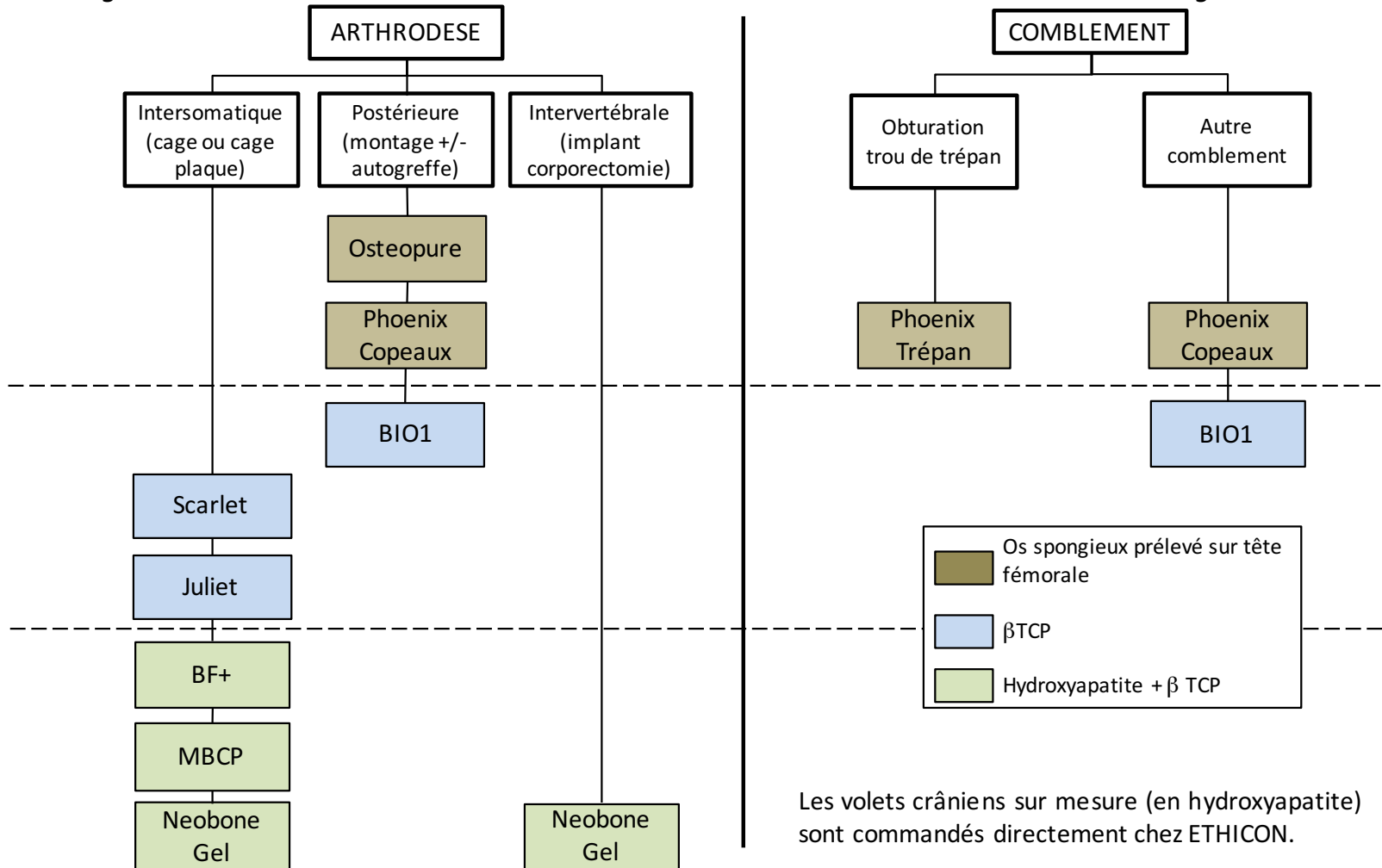


Principales indications des substituts osseux en chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne

Maj Mars 2016

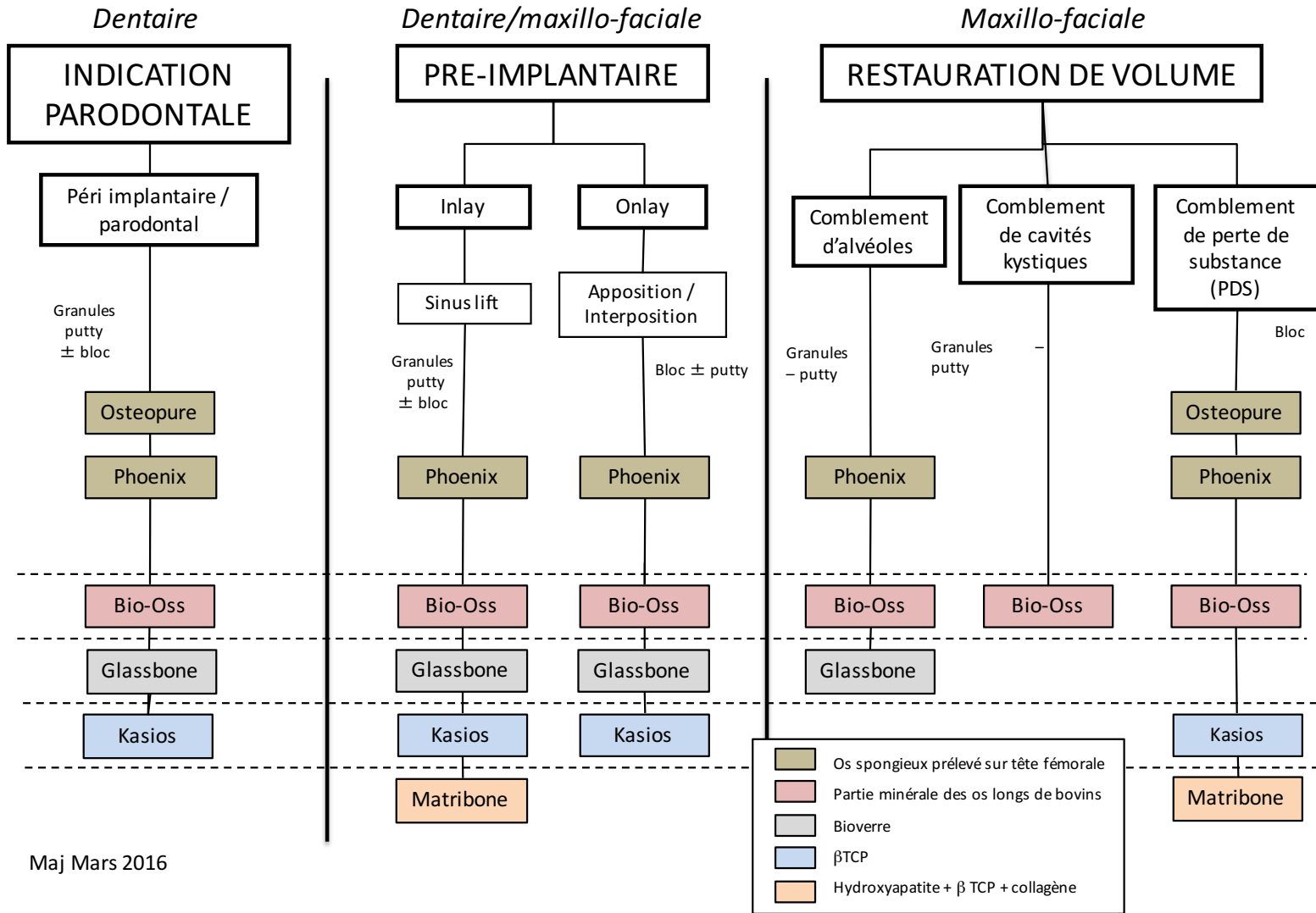
Chirurgie rachidienne

Neurochirurgie crânienne



Les volets crâniens sur mesure (en hydroxyapatite) sont commandés directement chez ETHICON.

Principales indications en chirurgie maxillo-faciale et odontologie-implantologie

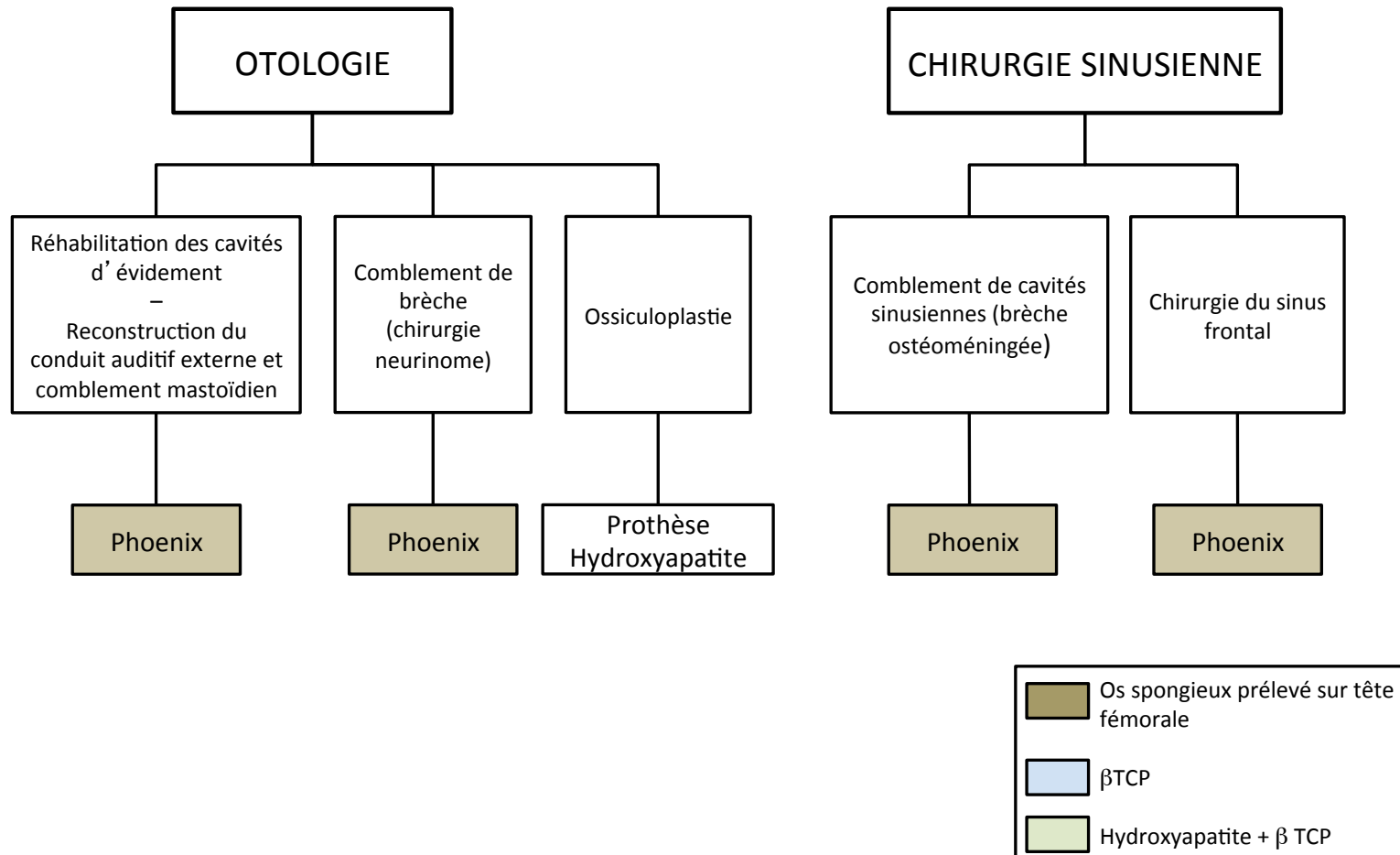


Maj Mars 2016

- Os spongieux prélevé sur tête fémorale
- Partie minérale des os longs de bovins
- Bioverre
- βTCP
- Hydroxyapatite + β TCP + collagène

Principales indications des substituts osseux en ORL

Maj Mars 2015



V. Substituts osseux étudiés par le groupe

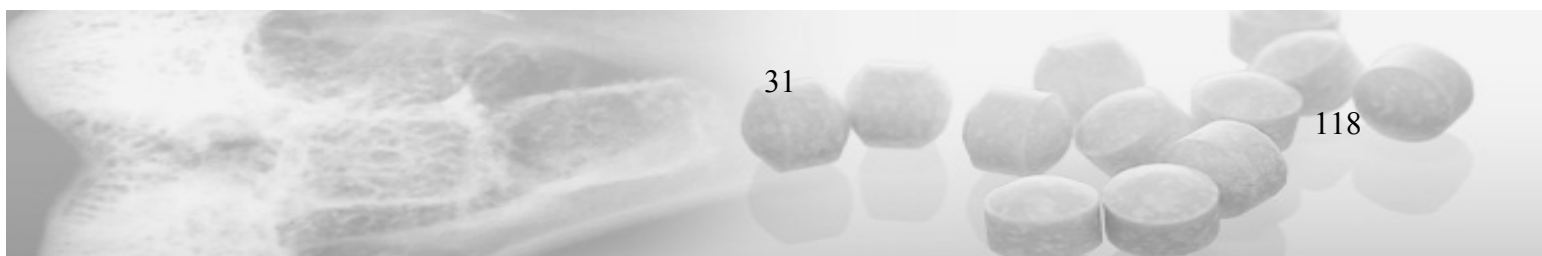
Laboratoire / Distributeur	Produit étudié	Date d'analyse	Décision	Commentaire	Date Comedim IL	Hors Liste HL	Produit de substitution
Noraker	Glassbone	10/01/2012	Accepté	-	09/02/2012	-	-
Biom'up	Matribone	10/01/2012	Accepté	-	09/02/2012	-	-
Geistlich	Orthoss	03/07/2012	Accepté	-	27/09/2012	-	-
Alphatec spine	Hydr'os	17/12/2012	Accepté	Changement de nom en Bone X	NC	25/03/2013	Bone'X
Alphatec spine/ OSD	Bone'X	25/03/2013	Accepté	Changement de nom en In'oss	NC	09/10/2014	In'oss
OSD	In'oss	09/10/2014	Accepté	Changement de nom en Neobone gel	NC	24/09/2015	Neobone gel
Kisco	Nanogel	03/04/2014	Refusé	Equivalent déjà référencé	NC	-	In'oss
Medtronic	Nanostim	03/04/2014	Refusé	Equivalent déjà référencé	NC	-	In'oss
Sunstar Guidor	Easygraft	09/10/2014	Refusé	Equivalent déjà référencé	NC	-	BioOss
Biotech International	Crossbone	09/10/2014	Refusé	Utilisation exceptionnelle	NC	-	-
Bio Bank	BioBank	09/10/2014	Refusé	Equivalent déjà référencé	NC	-	Phoenix ou Ostéopure
Allegre Chirurgie	Kasios TCP dental	09/04/2015	Accepté	-	10/07/2015	-	-
Geistlich	BioOss	09/04/2015	Accepté	-	10/07/2015	-	-
Global S	KGBone	09/10/2014	Accepté	Remplacement de MBCP pour cages Samarys	NC	-	-
Olympus	Otomimix	10/01/2012	Accepté	Ciment hors guide	NC	-	-
OSD	Neobone gel	24/09/2015	Accepté	Substitution de In'oss	NC	-	-
Global S	MBCP	11/02/2016	Accepté	MBCP pour cages HRC remplace KGBone pour cages KAGE	NC	-	-
Spineart	Juliet BS	11/02/2016	Accepté	Nouveau marché implants rachis	NC	-	-
Spineart	Scarlet BS	11/02/2016	Accepté	Nouveau marché implants rachis	NC	-	-

VI. Glossaire

Ostéoconduction : propriété passive d'un matériau à recevoir la repousse osseuse, par invasion vasculaire et cellulaire à partir du tissu receveur au contact de ce matériau.

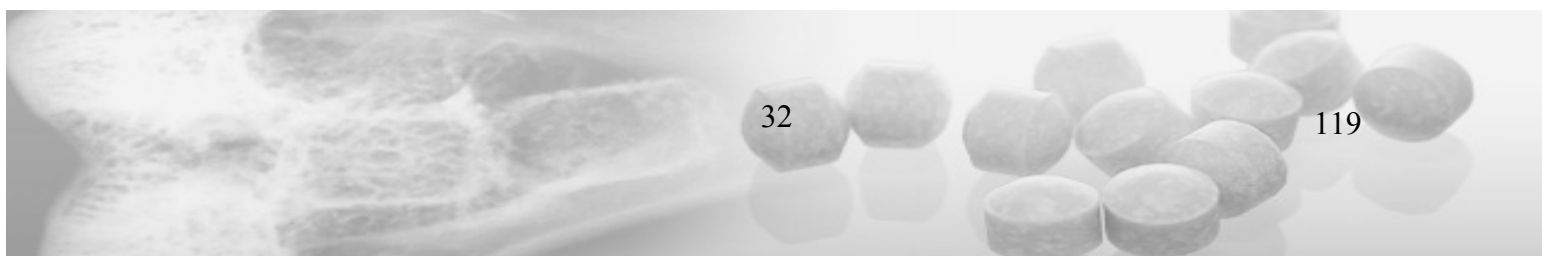
Ostéo-induction : processus de stimulation par des protéines conduisant à la prolifération et/ou à la différenciation de cellules souches en matrice osseuse minéralisable.

Ostéoformation ou Ostéogenèse : processus de formation de la matrice osseuse sans indication sur l'origine cellulaire (issue de la greffe ou de l'hôte).

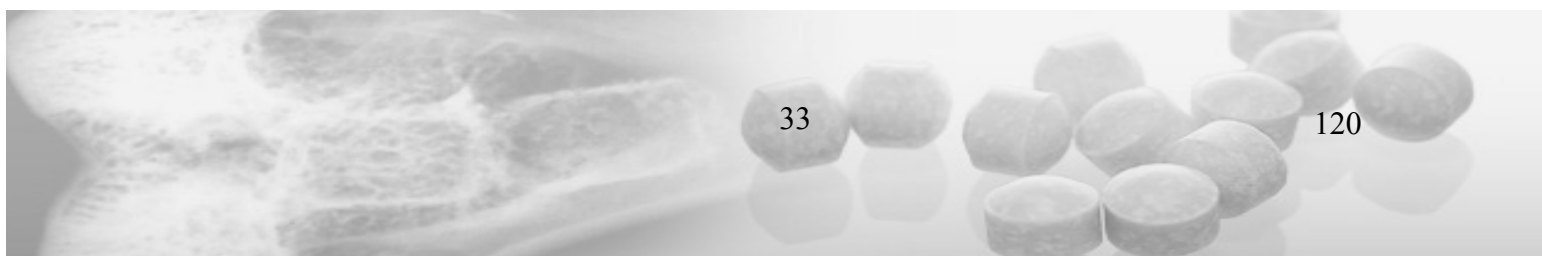


VII. Bibliographie

1. Cornu O, Druetz V, Delloye C. Intérêt d'une banque de tissus en chirurgie orthopédique. Maîtrise Orthopédique 154, 8-14, 2006
2. Gutermann L, Roy S, Bégué T. Substituts osseux synthétiques : quelles spécificités ? J Pharm Clin 2013 ; 32(2) : 79-87 doi : 10.1684/jpc.2013.0251
3. Sarfati L, Carré E L.Gutterman, S Roy. Les substituts osseux. Le moniteur HOSPITALIER n° 267 - juin-juillet 2014 : 31-40
4. Use of bone substitutes in orthopedic surgery : potential savings after case review. Sarfati L, Carré E, Lomberget MC, Chabert G, Fessy M, Rioufol C. Communication affichée European Association of Health Pharmacists, Barcelone, mars 2014
5. Van der Stock J, Van Lieshout EMM, El-Massoudi Y et al, Bone substitutes in the Netherlands-A systematic literature review. Acta Biomaterialia 2011 ; 7 : 739-50.
6. Dalcusi G, Malard O, Goyenvalle E. Efficacy and performance of bone substitute for bone reconstruction in place of allograft and autograft. ITBM-RBM 2005 ; 26 : 218-22
7. LeGros RZ, Daculsi G, LeGros JP. Bioactive bioceramics. In : Pietrzak WS, ed. Orthopedic biology and medicine. Musculoskeletal tissue regeneration : biological materials and methods. New Jersey : Human Press Inc, 2008 : 153-81
8. Haute Autorité de Santé. Substituts osseux. Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux. Saint-Denis La Plaine : HAS 2013.
9. Mainard D. Tout ce que vous vouliez savoir sur les substituts osseux. Maitrise orthopédique 2013 : 225 : 18-20.



10. Les substituts de l'os, du cartilage et du ménisque en 2013. SOFROT, SOFCOT ; D. Mainard, avec la participation de F. Guoin, D. Chauveaux, Ph. Rosset et al. Paris : Romillat, DL 2013.



4. Discussion

Les substituts osseux sont utilisés dans de nombreuses spécialités pour le comblement de défauts osseux de toutes origines. Les greffes d'os autologue restent le Gold Standard bien que leur utilisation soit remise en cause pour des risques de morbidité. Le recours à des substituts osseux d'origine allogénique ou synthétique est de plus en plus courant.

Les substituts osseux sont des produits complexes. Ils diffèrent par leur composition, leur statut et la réglementation qui en découle : les uns sont des dérivés de tissus humains, les autres des dispositifs médicaux de classe III. Les risques liés à leur utilisation ne sont pas comparables, notamment pour les substituts osseux humains. Les circuits de fabrication et d'approvisionnement ne sont pas les mêmes. Les uns passent par des banques de tissus, la pharmacie ne gère que la traçabilité financière. Les autres proviennent de laboratoires ou distributeurs privés, la pharmacie est alors responsable de leur gestion, approvisionnement et traçabilités sanitaire et financière.

La COMEDIMS et les pharmaciens hospitaliers sont soumis à une offre importante des laboratoires et à des demandes internes pour des spécialités et des indications variées. La décision du référencement des produits est donc complexe et difficile, d'où l'intérêt de travailler en collaboration avec des représentants des différentes spécialités. C'est dans ce contexte que la COMEDIMS des HCL a mis en place en 2011 un groupe de travail. Le but du groupe Substituts Osseux est de clarifier les champs d'indication de ces produits et d'étudier les nouvelles demandes de référencement. Dans ce cadre, il a été décidé de développer un guide d'utilisation des substituts osseux.

Dans un premier temps, il a donc été nécessaire d'acquérir des connaissances indispensables à la bonne compréhension du domaine, tant concernant les produits que les indications chirurgicales. Cette tâche s'est avérée difficile, la littérature dans le domaine étant limitée et souvent ancienne (datant des années 1980-1990) et les informations récentes et comparatives sur les substituts osseux proposés sur le marché souvent absentes ou incomplètes.

Par ailleurs, il n'existe aucune base de données regroupant l'ensemble des distributeurs, fabricants ou produits autorisés en France. Les laboratoires sont aussi souvent distributeurs et non fabricants des produits. Il est donc fastidieux d'obtenir auprès d'eux les informations

scientifiques et techniques concernant leurs produits, indispensables à l'étude des dossiers. Ceci s'est avéré plus compliqué dans le domaine de l'implantologie odontologie où les laboratoires étaient peu habitués à avoir des interlocuteurs pharmaciens. Les relances ont été nombreuses pour obtenir des documentations scientifiques autres que des plaquettes marketing peu précises. Dans le domaine de l'orthopédie, la monographie sur les substituts osseux, du cartilage et du ménisque du Dr. Mainard et de la SoFROT a été d'une grande aide dans l'obtention et l'étude de ces informations.

Face à ces difficultés, le groupe Substituts Osseux, pluridisciplinaire, regroupant des représentants de chaque spécialité utilisateurs de substituts osseux, a permis de faciliter le travail de compréhension, de synthèse et de prise de décision. Le groupe a évolué au fil des années avec l'intégration de compétences complémentaires.

Les enquêtes réalisées pour la rédaction du guide, ont été menées en collaboration avec les chirurgiens de chaque spécialité. Elles ont permis tout d'abord de connaître les produits utilisés dans chaque spécialité, les indications traitées et les principaux utilisateurs. Elles ont également permis de mettre à plat les circuits d'approvisionnement et de traçabilité internes à l'établissement. En effet, ces circuits sont complexes, et diffèrent en fonction des produits et des organisations. Cette complexité a été un frein à la compréhension et au recueil des informations lors des enquêtes. Les enquêtes ont ainsi été menées différemment selon le domaine, le nombre de praticiens concernés, la fréquence d'utilisation des substituts osseux et le circuit existant pour l'approvisionnement et la traçabilité des produits.

Par exemple, le recueil des données en chirurgie du rachis s'est avéré relativement simple. Il a reposé sur les données de traçabilité informatique réalisées en lien avec la pharmacie pour des indications ciblées, peu nombreuses et sur un seul établissement des HCL, le Groupement Hospitalier Est. En chirurgie orthopédique, nous sommes partis d'une étude réalisée au Groupement Hospitalier Sud pour faire valider les indications recueillies et l'organigramme proposé par l'ensemble des chirurgiens orthopédistes des HCL. En chirurgie ORL, les indications étant peu fréquentes, nous nous sommes basé uniquement sur la littérature et les échanges avec les chirurgiens. En chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie, le recueil des données s'est avéré beaucoup plus complexe. L'étude des pratiques a été difficile à mener compte tenu de la multiplicité des indications, des praticiens intervenant dans cette spécialité, des produits utilisés et de la diversité des

circuits d'approvisionnement et de traçabilité d'un établissement à un autre (circuit via la pharmacie, les services économiques, circuit direct auprès du fournisseur, utilisation des produits au bloc ou en consultation). La pratique en cabinet privé fréquemment observée pour les praticiens des services d'odontologie implantologie explique en partie la disparité des produits utilisés, tous ayant des habitudes différentes avec des produits de laboratoires différents. Pour les produits ne relevant pas du circuit et de la traçabilité informatique avec la pharmacie, il a fallu découvrir les autres organisations et systèmes de traçabilité mis en place (notamment pour les produits EFS et autres substituts osseux utilisés en consultation et tracés sur cahier infirmier). Dans ces cas de traçabilité papier, les données ont été dans un premier temps triées pour identifier les patients ayant reçu un greffon osseux. Les informations concernant les indications ont ensuite été recherchées dans les dossiers papier des patients vus en consultation. Les indications étaient par ailleurs très peu détaillées et souvent peu explicites pour un pharmacien. L'exhaustivité des données était par ailleurs difficile à garantir compte tenu des circuits et de la méthodologie utilisée, c'est pourquoi nous avons complété l'enquête réalisée au Groupement Hospitalier Sud par une enquête déclarative réalisée auprès des praticiens du GHS et du centre dentaire.

Ce travail a donc été l'occasion de mieux comprendre les utilisations et les circuits d'approvisionnement et de traçabilité internes de ces produits. Il a montré la nécessité d'harmoniser et de mieux décrire les circuits, et la nécessité d'une traçabilité informatique des produits commandés et utilisés pour un meilleur suivi des consommations et des utilisations.

Des réunions avec l'EFS ont eu lieu pour améliorer leurs documents de traçabilité. Des modifications ont été apportées aux documents et étiquettes de traçabilité pour éviter les confusions et respecter la réglementation : inscription des codes LPPR et des références produits sur l'ensemble des emballages et documents par exemple.

Cette vision globale de l'utilisation des substituts osseux nous a permis de nous rendre compte de l'importance du marché de ces produits, notamment de celui des substituts osseux d'origine humaine. Une meilleure connaissance du marché des substituts osseux humains a permis de renégocier le marché des produits Ostéopure® de l'EFS et d'aboutir à une baisse des prix de 12 à 16% selon les références.

Une réorganisation de l'approvisionnement et de la traçabilité des produits osseux avec la pharmacie a également eu lieu au GHS. Enfin, la mise à plat des produits utilisés en implantologie odontologie a permis de rationaliser les demandes diverses et variées des utilisateurs.

Les produits, les fabricants, les distributeurs, et plus généralement le marché des substituts osseux, sont en évolution permanente. Les derniers changements de noms des substituts osseux utilisés en chirurgie du rachis en sont le témoin. Il est donc nécessaire de mettre en place une veille documentaire permettant de suivre les nouvelles techniques, les évolutions de produits en vue de leur référencement, déréférencement, éventuelles mises en concurrence ou substitutions de produits.

Une première version du Guide a été mise en place en juillet 2015, une nouvelle version intégrant les changements de produits suite à l'appel d'offres des implants du rachis est proposée depuis mars 2016. Les Fiches Produits ainsi que les données du guide doivent être mises à jour régulièrement et intégrer les nouveautés décidées par le groupe Substituts Osseux et validées par la COMEDIMS. Des informations complémentaires notamment concernant les circuits internes d'approvisionnement et de traçabilité des différents produits pourraient par exemple être intégrées dans les prochaines versions, notamment en lien avec les réorganisations.

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : **Mlle CHABERT Gladys**

Les substituts osseux sont des produits multiples et variés de par leur statut, leur origine, leurs formes, leurs propriétés et leurs circuits de fabrication et d'approvisionnement. Leur utilisation concerne plusieurs spécialités médicales et chirurgicales, ayant toutes des exigences propres. De ce fait, le référencement des substituts osseux à l'hôpital est complexe et nécessite une collaboration pluridisciplinaire pour faciliter et sécuriser le processus. Dans ce cadre, un groupe Substitut Osseux, sous-groupe de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles, a été mis en place en juin 2011. Notre travail s'est inscrit en support des projets de ce groupe, et notamment dans le cadre du projet de création d'un guide substituts osseux pour les utilisateurs des Hospices Civils de Lyon.

Dans un premier temps, nous avons réalisé une revue de la littérature afin de décrire ce qu'est un substitut osseux et quelles sont ses caractéristiques. Les résultats ont montré qu'un substitut osseux doit être biocompatible, et posséder des fonctions de résistance mécanique, de porosité et de résorption plus ou moins importantes en fonction de son utilisation. Un substitut osseux est également caractérisé par des propriétés d'ostéoconduction, ostéoinduction et ostéogénèse. Nous avons par la suite proposé une classification des substituts osseux en fonction de leur composition et de leur origine : humaine, animale ou synthétique. L'origine d'un substitut osseux détermine son statut, son encadrement juridique et sa prise en charge financière. En effet, les allogreffes sont des tissus d'origine humaine encadrés par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé et l'Agence de la Biomédecine. Ils sont préparés, conservés et distribués par des banques de tissus autorisées, publiques ou privées. Les substituts osseux d'origine animale et/ou synthétique sont eux considérés comme des dispositifs médicaux encadrés par des directives européennes et soumis au marquage CE.

Dans un deuxième temps, nous avons présenté le groupe Substituts Osseux. Son but est de clarifier les champs d'indication de ces produits et d'étudier les nouvelles demandes de

référencement. Dans ce cadre, des Fiches Produit ont d'abord été mises en place. Il a ensuite été décidé en mars 2013 de développer un guide d'utilisation des substituts osseux, sujet de notre travail.

Dans un troisième temps, nous avons présenté le travail proprement dit de rédaction du guide, la méthodologie utilisée et les résultats obtenus pour aboutir au guide substituts osseux. Nous avons mené des études et enquêtes dans quatre spécialités chirurgicales : chirurgie orthopédique et traumatologique, chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie, chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne, et chirurgie oto-rhino-laryngologique. Ces enquêtes, débutées en mai 2013, ont permis d'élaborer le guide substituts osseux incluant des Fiches Produit, des tableaux récapitulatifs et des organigrammes par spécialité proposant par indication les substituts osseux référencés.

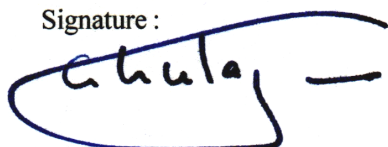
La première version du Guide d'Utilisation des substituts osseux aux Hospices Civils de Lyon a été finalisée et mise en ligne sur le site internet de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles en juillet 2015. Une mise à jour a été réalisée en mars 2016.

Ce travail important a permis la mise à plat de l'utilisation des substituts osseux aux Hospices Civils de Lyon, de sensibiliser et de mobiliser l'ensemble des membres du groupe autour d'un projet commun. Le guide rassemble de façon synthétique l'ensemble des produits référencés et donne des informations utiles et indispensables, facilitant le choix d'un produit. Il a également permis de montrer les améliorations à apporter en terme d'organisation et de renégocier les prix avec les fournisseurs afin de limiter leurs coûts. Le guide devra évoluer en permanence, en fonction des connaissances scientifiques, des changements de marché et des évolutions de produits.

Le Président de la thèse,

Nom : *P^r C. Aubagner*

Signature :

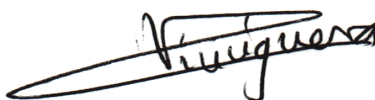


Vu et permis d'imprimer, Lyon, le

Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

10 MAI 2016

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



Professeure C. VINCIGUERRA

BIBLIOGRAPHIE

1. Mainard D, Société française de recherche orthopédique et traumatologique. Les Substituts de l'Os, du Cartilage et du Ménisque en 2015. Sauramps Medical; 2015. 195 p.
2. Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé. Substituts osseux. Avis du 28 mai 2013. [cité 15 déc 2015].
Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/substituts_osseux_28_mai_2013_dm_eval3_avis.pdf
3. Haute Autorité de Santé. Substituts osseux. Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux. HAS 2013 [cité 16 déc 2015].
Disponible sur: http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/rapport_devaluation_des_substituts_osseux.pdf
4. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. *Injury*. 2005;36(3):S20-7.
5. Peters CL, Hines JL, Bachus KN, Craig MA, Bloebaum RD. Biological effects of calcium sulfate as a bone graft substitute in ovine metaphyseal defects. *J Biomed Mater Res A*. 2006;76(3):456-62.
6. Sarfati L, Carré E, Gutermann L, Roy S. Les substituts osseux. *Monit Hosp*. 2014(n°267):31-40.
7. Ratner BD. The biocompatibility manifesto: biocompatibility for the twenty-first century. *J Cardiovasc Transl Res*. 2011;4(5):523-7.
8. Blokhuis TJ, Arts JC. Bioactive and osteoinductive bone graft substitutes: definitions, facts and myths. *Injury*. 2011;42:S26-9.

9. Van der Stok J, Van Lieshout EM, El-Massoudi Y, Van Kralingen GH, Patka P. Bone substitutes in the Netherlands—a systematic literature review. *Acta Biomater.* 2011;7(2):739-50.
10. Janicki P, Schmidmaier G. What should be the characteristics of the ideal bone graft substitute? Combining scaffolds with growth factors and/or stem cells. *Injury.* 2011;42:S77-81.
11. Daculsi G, Malard O, Goyenvalle E. Efficacité et performance des substituts osseux pour remplacer les allogreffes et autogreffes. *ITBM-RBM.* 2005;26(3):218-22.
12. McAuliffe JA. Bone graft substitutes. *J Hand Ther.* 2003;16(2):180-7.
13. Rapport d'activité des banques de tissu françaises décembre 2005. Afssaps. [cité 15 déc 2015]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/507ec1a14dddea56a47d385313936ab8.pdf
14. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2014. [cité 15 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/prelevement/01-tissus/synthese.htm>
15. Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science.* 1965;150(3698):893-9.
16. Pasquier G, Miletic B. Biomatériaux et fractures ouvertes de jambe. In: Réparations tissulaires à la jambe. Springer; 2012. p. 119-30. [cité 8 mai 2016] Disponible sur: http://link-springer-com.docelec.univ-lyon1.fr/chapter/10.1007/978-2-287-99066-3_12
17. Zimmermann G, Moghaddam A. Allograft bone matrix versus synthetic bone graft substitutes. *Injury.* 2011;42:S16-21.
18. Dimitriou R, Mataliotakis GI, Angoules AG, Kanakaris NK, Giannoudis PV.

Complications following autologous bone graft harvesting from the iliac crest and using the RIA: A systematic review. *Injury*. sept 2011;42:S3-15.

19. Gross RH. The use of bone grafts and bone graft substitutes in pediatric orthopaedics: an overview. *J Pediatr Orthop*. 2012;32(1):100-5.

20. Chai F, Raoul G, Wiss A, Ferri J, Hildebrand HF. Les biomatériaux de substitution osseuse: classification et intérêt. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2011;112(4):212-21.

21. Gutermann L, Roy S, Bégue T. Substituts osseux synthétiques : quelles spécificités ? *J Pharm Clin*. 1 juin 2013;32(2):79-87.

22. Zhang H, Ye X-J, Li J-S. Preparation and biocompatibility evaluation of apatite/wollastonite-derived porous bioactive glass ceramic scaffolds. *Biomed Mater*. 2009;4(4):045007.

23. Arrêté du 14 mai 2010 fixant le contenu des informations permettant d'utiliser des éléments et produits du corps humain à des fins thérapeutiques.

24. ISO - Normes ISO - ISO/TC 194/SC 1 - Sécurité des produits tissulaires [Internet]. ISO. [cité 10 mai 2016]. Disponible sur: http://www.iso.org/iso/fr/home/store/catalogue_tc/catalogue_tc_browse.htm?commid=363330

25. EUR-Lex - 31993L0042 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 10 mai 2016]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/LSU/?uri=celex:31993L0042>

26. Décret n° 2006-1497 du 29 novembre 2006 fixant les règles particulières de la matériovigilance exercée sur certains dispositifs médicaux et modifiant le code de la santé publique (Dispositions réglementaires). 2006-1497 nov 29, 2006.

27. Arrêté du 26 janvier 2007 relatif aux règles particulières de la matériovigilance exercée sur certains dispositifs médicaux, pris en application de l'article L. 5212-3 du code de la santé publique.
28. Remy C. Surveillance active des dispositifs médicaux: application aux registres de prothèses articulaires. 2012.
29. Code de la santé publique - Article L5211-3 | Legifrance [Internet]. [cité 30 mars 2016]. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000023755001&dateTexte=&categorieLien=id>
30. Mise sur le marché des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DM/DMIA/DMDIV) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 mars 2016]. Disponible sur:
[http://ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/(offset)/0)
31. Haute Autorité de Santé. Parcours du Dispositif Médical version 2013 - Guide pratique. [cité 30 mars 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf
32. Assurance Maladie En Ligne. Liste des Produits et des Prestations : Recherche par chapitre. [Internet]. [cité 16 févr 2016]. Disponible sur :
http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/tips//chapitre/index_chap.php?p_ref_menu_code=1&p_site=AMELI
33. Liste des Produits et Prestations Remboursables. AMELI [Internet]. [cité 16 déc 2015]. Disponible sur: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/LPP.pdf
34. Code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cité 10 mai 2016]. Disponible sur:

https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=2A7293C4BFEA3F03FA884E4CDDDC72C8.tpDila16v_1?idSectionTA=LEGISCTA000006171033&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20160510

35. Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé. ALLOGREFFES OSSEUSES. Avis de la commission du 12 Janvier 2010.

[Internet]. [cité 30 mars 2016].

Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/cnedimts-1994-allogreffes-osseuses.pdf>

36. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Liste des Banques de Tissus autorisées par l'ANSM [Internet]. 2015. Disponible sur:

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4195e6845600a721fc81bb4a263fbee.pdf

37. Plaquette HCL_francais_juillet2014_bd.pdf [Internet]. [cité 3 févr 2016].

Disponible sur: [http://www.chu-](http://www.chu-lyon.fr/web/attached_file/Plaquette%20HCL_francais_juillet2014_bd.pdf?ComponentId=kmelia16&attachmentId=17535)

[lyon.fr/web/attached_file/Plaquette%20HCL_francais_juillet2014_bd.pdf?ComponentId=kmelia16&attachmentId=17535](http://www.chu-lyon.fr/web/attached_file/Plaquette%20HCL_francais_juillet2014_bd.pdf?ComponentId=kmelia16&attachmentId=17535)

38. Présentation des HCL [Internet]. [cité 3 févr 2016]. Disponible sur:

http://www.chu-lyon.fr/web/Pr%C3%A9sentation%20des%20HCL_684.html

39. Malard O, Corre P, Bordure P, Weiss P, Grimandi G, Saffarzadeh A.

Biomatériaux de reconstruction et de comblement osseux en ORL et chirurgie

cervicofaciale. *Ann Otolaryngol Chir Cervico-Faciale*. nov 2007;124(5):252-62.

40. Sarfati L, Carré E, Lomberget M-C, Chabert G, Fessy M, Rioufol C. Use of bone substitutes in orthopedic surgery: potential savings after cases review. In: EAHP

Barcelone 2014.

41. Hauger O, Obeid I, Pelé E. Imagerie du rachis arthrodésé. *J Radiol*.

2010;91(9):1035-48.

42. Bettach R. La régénération osseuse guidée. *Fil Dent Spéc Greffes Osseuses* Juin. 2010;54:30-5.
43. Falquet B, Chabert G, Fitoussi S, Rioufol C, Malquarti G, Breton P, et al. Enquête sur l'utilisation des substituts osseux en chirurgie maxillofaciale et implanto-odontologie : aide à la rédaction d'un guide sur les substituts osseux. In: SFPC Montpellier 2015.

ANNEXES :

Annexe 1 : Fiche de demande de référencement de substitut osseux.	134
Annexe 2 : Exemple de Fiche Produit : Bio1®	135
Annexe 3 : Extrait du recueil patient issu de l'enquête rétrospective menée en chirurgie orthopédique et traumatologique au GHS.....	136
Annexe 4 : Fiche déclarative des principales indications des substituts osseux utilisés en chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie.....	137
Annexe 5 : Poster présentant les résultats de l'enquête sur l'utilisation des SO en chirurgie orthopédique au GHS.....	139
Annexe 6 : Poster présentant les résultats de l'enquête sur l'utilisation des SO en chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie aux HCL	140
Annexe 7 : Tableau synthétique de l'ensemble des substituts osseux disponibles aux HCL	141

Annexe 1 : Fiche de demande de référencement de substitut osseux.

Demande de référencement de « Substitut Osseux »

Date de la demande :

Nom du chirurgien demandeur :

Nom du produit :

Laboratoire :

Coordonnées :

Tel :

Mail :

Nature du bio-matériau / composition :

Délai de résorption :

Présentations (formes, consistance, dimensions, volumes):

LPPR : oui / non

Indications :

Produits concurrents et/ou habituellement utilisés dans cette indication :

Quantité prévisionnelle annuelle :

Pour essai :

Pour référencement :

Références bibliographiques (études in vitro, études cliniques)

Décision prise par le groupe substitut osseux :

Date :

Annexe 2 : Exemple de Fiche Produit : Bio1®

Bio 1®

Nature du bio-matériau / composition :

Phosphate tricalcique β (β -TCP) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
Phosphate tricalcique cristallisé > 95%
Implants résorbables anatomiques (30% de porosité)

Famille : Céramique de Phosphate de Calcium, Phosphate Tricalcique

Présentations HCL : Granulés résorbables



Nom du produit	Code HCL	Diamètre (mm)	Taille (mm)	Volume (cm ³)	Prix HCL HT	Code LPPR
Bio1 granulés Biosorb	158473	1,5	-	5	115,6 €	3104556
	160093	3,0	-	5	115,6 €	3104556
	159550	3,0	-	15	127,16 €	3164140
Bio1 arthrodèse cheville	-	-	30x20x10	-	127,16 €	3164140
	-	-	30x25x7x3	-	161,84 €	3115028
Bio1 Biosorb spécial	-	-	2x4x10x15	-	161,84 €	3115028

MAJ mars 2016

Laboratoire :



B. Braun Medical
France 204 Avenue du Maréchal Juin 92660 Boulogne Billancourt cedex
01 41 10 53 00
www.bbraun.fr

Sexe	Date de naissance	Age	Taille (cm)	Poids (kg)	Date intervention	Code GEF	Origine	Réf	Fournisseur	SO	Vol	Qté	Prix (€)	indication GENERIQUE	indication GENERIQUE 2	Cause	Contexte opératoire	Date 1 ^{ère} pose	Chirurgien	Site opératoire
M	01/04/1953	60	173	60	29/01/2013	210226	humaine	45137	EFS	fragment ostéopure	10cm3	1	413,28	CHANGEMENT PTH	CHANGEMENT PTH	Descellement mécanique	ablation sans difficulté	2009	A B	Hanche gauche
F	04/01/1935	78	147	50	08/03/2013	184040	humaine	45144	EFS	hémi tête fémorale ostéopure	NA	1	1183,47	CHANGEMENT PTH	CHANGEMENT PTH	Descellement mécanique par ostéolyse importante de l'extrémité proximale du fémur		1999	C	Hanche droite
M	17/12/1958	54	176	95	14/01/2013	211482	humaine	W06	TBF	PHOENIX coin	6mm	1	409,662	OSTEOTOMIE	OSTEOTOMIE	Gonarthrose	interposition coin	NA	D	Genou droit
F	01/10/1963	49	169	59	11/02/2013	210227	humaine	45149	EFS	fragment ostéopure	25cm3	1	864,12	PSEUDARTHROSE	PSEUDARTHROSE	pseudarthrose	En association avec greffons corticaux et os spongieux	NA	C	Fémur gauche
F	27/02/1963	50	160	76	07/02/2013	184040	humaine	45144	EFS	hémi tête fémorale ostéopure	NA	1	1183,47	CHANGEMENT PTH	CHANGEMENT PTH	Descellement mécanique		2004	A C	Hanche gauche
F	01/09/1931	82	158	75	25/06/2013	157421	humaine	45114	EFS	tête fémorale congelée	NA	1	1021	CHANGEMENT PTH	CHANGEMENT PTH	Descellement mécanique acétabulaire + fracture cotyle		2002 2013 2ème reprise	A	Hanche droite
M	08/02/1983	30	160	75	04/03/2013	210227	humaine	45149	EFS	fragment ostéopure	25cm3	1	864,12	TRAUMATOLOGIE	TRAUMATOLOGIE	Fracture très comminutive du 1/3 distal de fémur (AVP)		NA	B	fémur droit
F	28/08/1917	96	152	38	11/03/2013	210227	humaine	45149	EFS	fragment ostéopure	25cm3	1	864,12	CHANGEMENT PTH	CHANGEMENT PTH	fracture vancouver du fémur droit sur tige PIH	ablation sans difficulté	2010	B	Hanche droite
M	06/03/1984	29	185	97	12/06/2013	210226	humaine	45137	EFS	fragment ostéopure	10cm3	2	826,56	TUMEUR	AUTRES	Tumeur extrémité inférieure du fémur gauche, récurrences de kystes, greffe de crête iliaque	ablation sans difficulté	NA	B	Genou gauche

Annexe 3 : Extrait du recueil patient issue de l'enquête rétrospective menée en chirurgie orthopédique et traumatologique au GHS.

Annexe 4 : Fiche déclarative des principales indications des substituts osseux utilisés en chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie.

**PRINCIPALES INDICATIONS DES SUBSTITUTS OSSEUX UTILISES EN ODONTOLOGIE-
IMPLANTOLOGIE ET CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE.**

Merci de cocher les produits que vous utilisez, en fonction des indications, dans le cadre de votre pratique aux HCL et d'entourer la mention correspondant à la fréquence de leur utilisation (+ : occasionnel, ++ : fréquent, +++ : exclusivement) :

Nom du praticien (optionnel) :

Service :

Principales indications		Principaux substituts osseux	Fréquence d'utilisation		
Parodontale	Péri-implantaire Parodontal	<input type="checkbox"/> Phoenix (TBF)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Osteopure (EFS)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> BioBank (BioBank)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> GlassBone (Noraker)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Bio-Oss (Geistlich)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Crossbone (Biotech)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Easy-graft (Sunstar Guidor)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Kasios TCP Dental (Allegre)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Autres :	+	++	+++
Pré-implantaire	Inlay/Sinus lift	<input type="checkbox"/> Phoenix (TBF)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Osteopure (EFS)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> BioBank (BioBank)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> GlassBone (Noraker)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Bio-Oss (Geistlich)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Crossbone (Biotech)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Easy-graft (Sunstar Guidor)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Kasios TCP Dental (Allegre)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Autres :	+	++	+++
	Onlay/Apposition Interposition	<input type="checkbox"/> Phoenix (TBF)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Osteopure (EFS)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> BioBank (BioBank)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> GlassBone (Noraker)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Bio-Oss (Geistlich)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Crossbone (Biotech)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Easy-graft (Sunstar Guidor)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Kasios TCP Dental (Allegre)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Autres :	+	++	+++
Restauration de volume	Comblement d'alvéoles	<input type="checkbox"/> Phoenix (TBF)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Osteopure (EFS)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> BioBank (BioBank)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> GlassBone (Noraker)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Bio-Oss (Geistlich)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Crossbone (Biotech)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Easy-graft (Sunstar Guidor)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Kasios TCP Dental (Allegre)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Autres :	+	++	+++
	Comblement de cavités kystiques	<input type="checkbox"/> Phoenix (TBF)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Osteopure (EFS)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> BioBank (BioBank)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> GlassBone (Noraker)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Bio-Oss (Geistlich)	+	++	+++
		<input type="checkbox"/> Crossbone (Biotech)	+	++	+++

		<input type="checkbox"/> Easy-graft (Sunstar Guidor) <input type="checkbox"/> Kasios TCP Dental (Allegre) <input type="checkbox"/> Autres :	+ ++ +++ + ++ +++ + ++ +++
	Complement de perte de substance	<input type="checkbox"/> Phoenix (TBF) <input type="checkbox"/> Osteopure (EFS) <input type="checkbox"/> BioBank (BioBank) <input type="checkbox"/> GlassBone (Noraker) <input type="checkbox"/> Bio-Oss (Geistlich) <input type="checkbox"/> Crossbone (Biotech) <input type="checkbox"/> Easy-graft (Sunstar Guidor) <input type="checkbox"/> Kasios TCP Dental (Allegre) <input type="checkbox"/> Autres :	+ ++ +++ + ++ +++ + ++ +++ + ++ +++ + ++ +++ + ++ +++ + ++ +++ + ++ +++ + ++ +++

A retourner avant le 04/07/2014

E. Carre, Pr. Breton, G.Malquarti

Annexe 5 : Poster présentant les résultats de l'enquête sur l'utilisation des SO en chirurgie orthopédique au GHS.

USE OF BONE SUBSTITUTES IN ORTHOPEDIC SURGERY: POTENTIAL SAVINGS AFTER CASE REVIEW

OHP-050

Laura Sarfati¹, Emmanuelle Carré¹, Marie-Caroline Lomberget², Gladys Chabert¹, Michel Fessy², Catherine Rioufol^{1,3}

¹Service Pharmacie, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon
² Service Orthopédie, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon
³ EMR 3738 UFR Lyon Sud

BACKGROUND

Although autologous graft remains the reference in reconstruction of bone defects, due to donor-site morbidity, resorting to bone substitutes is widely used in orthopedic surgery. Worldwide, autografts or allografts are used in

approximately 2.2 million orthopedic procedures annually. For surgeons, choosing between human origin substitute and synthetic ones in clinical practice does not seem that so obvious.

After a critical analysis of the literature, there is no evidence for considering a product is more cost effective than another.

OBJECTIVES

Identify clinical practices of bone substitutes

Facilitate informed decision-making

Evaluate potential savings that could be done

METHODS

A six months retrospective study of bone substitute use was conducted in orthopedic and traumatologic surgery in Lyon Sud University Hospital.

Patient files have been reviewed by pharmacists and surgeons. Data related to patient, indication and bone graft

have been analyzed relying on technical and clinical criteria

RESULTS

We reviewed 57 cases of implantation of bone substitutes:

- 91% human origin graft
- 9% synthetic graft

Choice of different substitutes depends on indications

Some osteotomy was practiced with different kind of graft (human, synthetic) depending on professional experiences.

40163 euros have been spending. Wherever possible, we proposed another graft less expensive for each case. An economy of 8756 euros would have been made with synthetic graft and 8579 euros with TBF tissue engineering human graft.

CONCLUSION

Because of the lack of guidelines, bone substitute use is surgeon dependent. Practices should be analyzed in order to save money.

Substitution has been proposed during a committee, and seems to be accepted by surgeons.

This study will be conducted in other surgery specialties in Lyon Sud Hospital.

REFERENCE

Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E: Bone substitutes: An update. Injury 2005Nov;36: S20-S27

19th Congress of the EAHP, 26th-28th March, 2014, Barcelona

Annexe 6 : Poster présentant les résultats de l'enquête sur l'utilisation des SO en chirurgie maxillo-faciale et odontologie implantologie.



Poster n°5



Enquête sur l'utilisation des substituts osseux en chirurgie maxillo-faciale et implanto-odontologie : aide à la rédaction d'un guide sur les substituts osseux

Falquet B.¹, Chabert G.¹, Fitoussi S.¹, Rioufol C.¹, Malquarti G.², Breton P.³, Carré E.¹

[1] Service de Pharmacie, Centre Hospitalier Lyon Sud, [2] Centre Dentaire, Groupement Hospitalier Nord, [3] Service de Chirurgie Maxillo-Faciale, Centre Hospitalier Lyon Sud – Hospices Civils de Lyon

CONTEXTE :

Un groupe de travail « Substitut osseux » (SO), sous-groupe de la COMEDIMS, s'est constitué au sein de notre CHU. Il a pour objectifs :
 - D'étudier les demandes de référencement des SO
 - D'aider les utilisateurs au bon usage de ces produits

Dans ce cadre, un projet d'élaboration de guide d'utilisation des SO dans les différentes spécialités a émergé

OBJECTIFS DE L'ETUDE :

- Faire le bilan des utilisations des SO en chirurgie maxillo-faciale (CMF) et implanto-odontologie (IO)
- Recenser les SO nécessaires à l'activité

Pour aboutir à un organigramme décisionnel par indication

METHODE :

L'étude s'est déroulée en 3 étapes :

- 1 - Une enquête rétrospective sur l'utilisation des SO en CMF et IO sur un établissement pilote de janvier à novembre 2013
 - A partir des dossiers patients.
 - Recensement des produits et des indications
 - Puis classement des indications par le groupe expert en 3 catégories
- 2 - Une enquête déclarative menée auprès de l'ensemble des praticiens concernés pour connaître par indication les produits utilisés et leur fréquence d'utilisation (extrait ci-joint)
- 3 - L'élaboration d'un organigramme décisionnel

PRINCIPALES INDICATIONS DES SUBSTITUTS OSSEUX UTILISES EN ODONTOLOGIE-IMPLANTOLOGIE ET CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE.

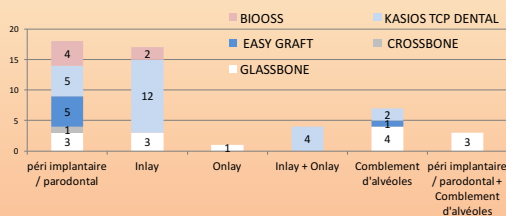
Merci de classer les produits que vous utilisez, en fonction des indications, dans le cadre de votre pratique **aux SO**, et d'**estimer** la mention correspondant à la fréquence de leur utilisation (+ = occasionnel, ++ = fréquent, +++ = exclusivement) :

Nom du praticien (optionnel) : _____ Service : _____

Principales indications	Principaux substituts osseux	Fréquence d'utilisation	
Parodontale	Péri-implantaire	<input type="checkbox"/> Phoenix (PDS) <input type="checkbox"/> Osteopure (PDS) <input type="checkbox"/> Bio-Oss (Bioracer) <input type="checkbox"/> Glassbone (Bioracer) <input type="checkbox"/> Bio-Oss (Gendax) <input type="checkbox"/> Crossbone (Bioracer) <input type="checkbox"/> Easy Graft (Bioracer Gendax) <input type="checkbox"/> Kasios TCP Dental (Alligra) <input type="checkbox"/> Autres : _____	+ ++ +++ + ++ +++ + ++ +++ + ++ +++ + ++ +++ + ++ +++ + ++ +++ + ++ +++ + ++ +++ + ++ +++
	Parodontale	<input type="checkbox"/> Phoenix (PDS) <input type="checkbox"/> Osteopure (PDS) <input type="checkbox"/> Bio-Oss (Bioracer) <input type="checkbox"/> Glassbone (Bioracer) <input type="checkbox"/> Bio-Oss (Gendax) <input type="checkbox"/> Crossbone (Bioracer) <input type="checkbox"/> Easy Graft (Bioracer Gendax) <input type="checkbox"/> Kasios TCP Dental (Alligra) <input type="checkbox"/> Autres : _____	+ ++ +++ + ++ +++ + ++ +++ + ++ +++ + ++ +++ + ++ +++ + ++ +++ + ++ +++ + ++ +++ + ++ +++

RESULTATS :

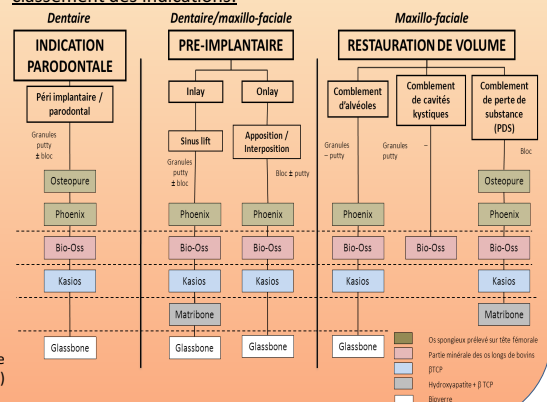
① Enquête rétrospective sur 50 dossiers :



② Enquête déclarative auprès des praticiens :

L'enquête déclarative a permis de mettre en évidence des **pratiques disparates** avec des produits utilisés ponctuellement et/ou par un seul utilisateur. Pour répondre à l'ensemble des indications, il a été décidé de valider le **référencement de 6 SO** et de **supprimer 3 SO** (BioBank, EasyGraft et Crossbone) redondants en terme de composition et/ou d'indication

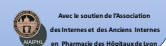
③ Organigramme décisionnel après rationalisation et classement des indications :



CONCLUSION :

L'enquête réalisée a mis en évidence des pratiques variées en lien avec les nombreux praticiens attachés exerçant dans ces services. Elle a permis de faire le point sur les indications, les produits indispensables et d'établir un organigramme proposant par indication les SO disponibles classés selon leur composition.

Ce travail a été utilisé pour la rédaction de la partie CMF et IO du guide SO.



Famille	Sous famille	Laboratoire	Spécialité HCL	Composition	Code LPPR	Présentations disponibles aux HCL					Spécificités	Page	
						Granulés	Coins/Blocs	Pates	Autres	Tête hémite			
Allogreffe	-	Ost developement/ EFS	Osteopure®	Os spongieux prélevé sur tête fémorale	Cf fiche	x	x		Tête incomplète	x		P 10	
		TBF	Phoenix®	Os spongieux prélevé sur tête fémorale	Cf fiche	x	x	x	Cf fiche	x		P 12	
Xéno greffe	-	Geistlich	Bio-Oss®	Partie minérale des os longs de bovins	Cf fiche	x	x		Seringue			P 13	
			Orthoss®	Hydroxyapatite biologique d'origine bovine	3266342 3210873	x	x						P 14
Céramiques de Phosphate de Calcium	Phosphates Tricalciques	Bbraun	Bio 1®	Phosphate tricalciqueβ (βTCP)	3104556	x						P 15	
			Otis®		3115028		x						P 16
		Allegre Chirurgie	Kasios® TCP dental		NC	x							P 17
		Spineart	Juliet®		3115028		x				Pour cage JULIET		P 18
			Scarlet®		3115028		x				Pour cage SCARLET		P 19
		OSD	Neobone Gel®		Hydroxapatite Phosphate tricalcique β	Cf fiche			x	Seringue			P 20
		LDR	BF+®		Hydroxapatite Phosphate tricalcique	3115028			x			Pour cage ROI	P 21
		Global S	MBCP®		Hydroxapatite Phosphate tricalcique β	inclus			x			Pour cage HRC	P 22
		Biom'up	Matribone®		Hydroxapatite Phosphate tricalcique β Collagène	NC				Eponge		Collagène	P 23
Bioverres	-	Noraker	Glassbone®	Verre Bioactif	3104556 3164140 3159072	x						P 24	

Annexe 7 : Tableau synthétique de l'ensemble des substituts osseux disponibles aux HCL.

NC = Non Concerné

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

CHABERT Gladys

Elaboration d'un Guide d'utilisation des substituts osseux aux Hospices Civils de Lyon.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2016, 142p.

RESUME

Les substituts osseux sont utilisés dans de nombreuses spécialités pour le comblement de défauts osseux. Ils peuvent être d'origine humaine, animale ou synthétique. Ce sont des produits complexes et divers de par leur origine, leur statut et leurs propriétés. Les fournisseurs sont nombreux.

Dans ce contexte, un groupe Substituts Osseux, sous-groupe de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles, a été mis en place aux HCL (Hospices Civils de Lyon). Il a pour but de clarifier les champs d'indication de ces produits et d'étudier les nouvelles demandes de référencement. Dans ce cadre, il a été décidé de développer un guide d'utilisation des substituts osseux ayant pour objectif d'apporter une vision claire aux utilisateurs des produits disponibles aux HCL pour chacune des utilisations chirurgicales.

Afin d'élaborer le guide, nous avons fait le point sur la bibliographie, les documentations fournisseurs et réalisé des études rétrospectives sur l'utilisation des substituts osseux en chirurgie orthopédique et traumatologique, chirurgie rachidienne et neurochirurgie crânienne, chirurgie maxillo-faciale et odontologie-implantologie et chirurgie ORL. Les résultats nous ont permis de recenser les produits utilisés par grandes indications et de proposer des organigrammes par spécialité chirurgicale.

Le guide rassemble ainsi de façon synthétique l'ensemble des produits référencés et donne les informations nécessaires au choix d'un produit.

MOTS CLES

Substitut osseux
Indication
Chirurgie
Guide d'utilisation

JURY

Dr CARRE Emmanuelle, PH
Pr AULAGNER Gilles, PU-PH
Pr BRETON Pierre, PU-PH
Pr LUSTIG Sébastien, PU-PH

DATE DE SOUTENANCE

Lundi 6 Juin 2016

ADRESSE DE L'AUTEUR

183 rue Cuvier, 69006 Lyon