Université de Paris

École doctorale Pierre Louis de Santé Publique (ED393)

Laboratoire Inserm UMR1153 / Équipe ECSTRRA

Évaluation de l'efficacité d'un dispositif médical implantable d'ostéosynthèse fémorale dans la prévention des fractures de hanche

Par Laëtitia RODRIGUES

Thèse de doctorat en Epidémiologie clinique

Dirigée par Sylvie CHEVRET

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 23 Novembre 2020

Devant un jury composé de :

David ORLIKOWSKI, PU-PH, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines (Rapporteur)
Alain BERNARD, PU-PH, Université de Bourgogne-Franche-Comté (Rapporteur)
Eric VICAUT, PU-PH, Université de Paris (Examinateur)
Marlène DURAND, PhD et Ingénieure de recherche, Université de Bordeaux (Examinatrice)
François CORNELIS, PU-PH, Université Paris Sorbonne (Examinateur)
Mahmoud ZUREIK, PU-PH, Université Paris Sud (Examinateur)
Sylvie CHEVRET, PU-PH, Université de Paris (Directrice de thèse)

RESUME

La fracture de la hanche est un problème majeur de santé publique dans notre société moderne, s'accentuant avec les années du fait de l'accroissement de la population et de son vieillissement. Elle peut également survenir chez des patients atteints de cancer et présentant des lésions secondaires au niveau des os (métastases osseuses). La littérature recense très peu de solutions existantes pour la prévention chirurgicale des factures de hanché liées au vieillissement de l'os. Différents dispositifs médicaux combinés au ciment osseux sont développés dans l'indication oncologie mais leur niveau de preuves reste limité.

Ce travail de thèse avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité clinique d'un dispositif médical innovant pour la prévention de la fracture de la hanche qu'elle soit due à l'ostéoporose ou à des métastases osseuses.

Dans un premier temps nous avons réalisé une revue de la littérature sur les deux problématiques autour desquelles s'articule cette thèse, à savoir, la prévention de la fracture de la hanche et l'évaluation de l'efficacité d'un DMI, et en particulier celui étudié ici (Y-STRUT®, Hyprevention, Pessac, France). Dans un second temps, nous avons élaboré une méthode d'élicitation en ligne de l'avis des experts, ainsi que réalisé un état des lieux des méthodes pratiquées en chirurgie pour la prévention de la fracture de la hanche. Le développement et la mise en place d'études observationnelles ont également été réalisés afin de collecter de nouvelles données cliniques. La synthèse de l'ensemble de ces résultats a ensuite été discutée afin de conclure quant à l'efficacité clinique du DMI étudié.

Mots clés

Dispositif médical, Prévention de la fracture de la hanche, Élicitation de l'avis d'experts, Efficacité clinique

ABSTRACT

Hip fracture is a major public health issue in our modern society, increasing with the years due to the increase of the population and its aging. It can also occur in cancer patients presenting secondary lesions at bone level (bone metastases). Literature reports really few solutions existing for surgical prevention of hip fractures due to aging. Several medical devices combined with bone cement are developed in the oncology indication, but their level of evidence stay limited.

This thesis work had for main objective to evaluate the clinical efficacy of an innovative medical device for the prevention of hip fracture either due to osteoporosis or bone metastases.

Firstly, we did a literature review on both problematics of this thesis, namely hip fracture prevention and the evaluation of the efficacy of an innovative medical device, and in particular the one studied here (Y-STRUT®, Hyprevention, Pessac, France). Secondly, we have elaborated an on-line survey of experts' belief, as well as a state of the art on methods used in surgery for hip fracture prevention. The development and set-up of observational studies have also been done so as to collect new clinical date. Synthesis of all these results has then be discussed in order to conclude on the clinical efficacy of the studied innovative medical device.

Keywords

Medical Device, Hip fracture prevention, On-line Survey of experts' belief, Clinical efficacy

REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Sylvie Chevret de m'avoir accueillie dans son unité de recherche (Inserm UMR1153 à Paris) et d'avoir accepté sans hésitation de contribuer à cette thèse CIFRE (Convention Industrielle de Formation par la Recherche) en collaboration avec une entreprise bordelaise, malgré les contraintes que cela peut entrainer. Je vous remercie infiniment pour votre pédagogie, votre patience, et surtout votre confiance, qui m'ont permis d'avancer malgré les coups durs et d'arriver au terme de ce travail de recherche.

Je tiens également à remercier l'ensemble des doctorants de l'UMR1153, qui m'ont accueillis et intégrés dès le premier jour. Ils ont toujours pris le temps de répondre à mes questions, et de me former aux différentes méthodes, même à distance.

Je remercie Cécile Vienney de m'avoir accueillie dans le cadre de cette thèse CIFRE au sein de son entreprise (Hyprevention, près de Bordeaux) en tant qu'Ingénieure de Recherche Clinique simultanément à ce doctorat, et de m'avoir donné les moyens de réaliser ce travail de recherche.

Je tiens à remercier particulièrement mes collègues de la société Hyprevention qui ont été présents et d'un grand soutien tout au long de ces années de thèse.

Je remercie le président du jury d'avoir accepté d'apporter sa compétence et de partager son expérience de l'évaluation de l'efficacité d'un dispositif médical pour juger la qualité de ce travail.

Je remercie vivement les Professeurs David Orlikowski et Alain Bernard de m'avoir fait bénéficier de leurs compétences en acceptant d'être les rapporteurs de cette thèse. Un grand merci pour leur lecture attentive et leurs retours sur ce manuscrit.

Je remercie également l'ensemble des examinateurs : Pr Eric Vicaut, Pr François Cornelis, Pr Zureik et Dr Marlène Durand d'avoir accepté de donner leur point de vue sur l'intérêt de ce travail pour la communauté scientifique. Mention spéciale pour toi Marlène, qui a été présente à Bordeaux et qui m'as rassurée de par ton expérience tout au long de mon projet ; et pour vous François, sans qui cette thèse n'aurait tout simplement pas le même intérêt, vous avez été d'un soutien sans faille et je vous en remercie énormément.

Productions scientifiques liées à la thèse

Articles publiés

1. Rodrigues L, Cornelis FH, Chevret S. Hip Fracture Prevention in Osteoporotic Elderly and Cancer Patients: An On-Line French Survey Evaluating Current Needs. *Medicina*. 2020 Aug ; 56, 397.
2. Rodrigues L, Cornelis FH, Reina N, Chevret S. Prevention of Pathological Fracture of the Proximal Femur: A Systematic Review of Surgical and Percutaneous Image-Guided Techniques Used in Interventional Oncology. *Medicina*. 2019 Nov ; 55, 755.
3. Cornelis FH, Tselikas L, Carteret T, Lapuyade B, De Baere T, Cabane V, Rodrigues L, Maas C, Deschamps F. A Novel Implant for the Prophylactic Treatment of Impending Pathological Fractures of the Proximal Femur: Results from a Prospective, First-in-Man Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017 Feb ; 40:1070–1076.

Communication affichée

1. Rodrigues L, Chevret S. Enquête évaluant la prévention de la fracture de la hanche à l'aide d'un dispositif médical innovant : Avis d'experts sur les bénéfices attendus chez les personnes âgées ostéoporotiques et patients atteints de cancer. *EPICLIN 2019 -13ème Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique et 26èmes journées des statisticiens des CLCC.* Toulouse, 15-17 Mai 2019.

Liste des abréviations

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
Dispositif Médical (DM)
Dispositif Médical Implantable (DMI)
Évènement Indésirable (EI)
Évènement Indésirable Grave (EIG)
Échelle Visuelle Analogique (EVA)
Food and Drug Administration, administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments (FDA)
Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO)
Haute Autorité de Santé (HAS)
Intervalle de Confiance (IC)
L'institut National du Cancer (INCa)
Organisation Mondiale de la Santé (OMS)
Organisme Notifié (ON)
Société Française de Rhumatologie (SFR)
Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFCOT)
Union Européenne (UE)

Table des matières

INTRODUCTION **9**

ÉTAT DE L'ART **13**

I. PREVENTION DE LA FRACTURE DE LA HANCHE 13
1. PATIENTS OSTEOPOROTIQUES 13
2. PATIENTS AVEC METASTASES OSSEUSES 16
3. DISPOSITIF MEDICAL ETUDIE 20
II. ÉVALUATION D'UN DISPOSITIF MEDICAL 23
1. GENERALITES 23
2. DISPOSITIF MEDICAL INNOVANT 24

RESULTATS **26**

ARTICLE 1 26
ARTICLE 2 42
RESULTATS PRELIMINAIRES DES ETUDES CLINIQUES 57

SYNTHESE **61**

CONCLUSION ET PERSPECTIVES **67**

BIBLIOGRAPHIE **69**

ANNEXE – QUESTIONNAIRE EXPERTS **79**

Table des illustrations

Figure 1 : Schéma simplifié d'un fémur droit en vue de face antérieure et postérieure (gauche) ; Radiographie d'un fémur droit présentant une métastase osseuse (lésion lytique) au niveau du col du fémur (droite).

Figure 2 : Le dispositif médical implantable Y-STRUT® (Hyprevention, Pessac, France) est composé de deux implants assemblés in situ au niveau du fémur proximal (gauche) ; Radiographie du DMI implanté combiné à du ciment osseux au niveau du fémur proximal (droite).

Introduction

La fracture de la hanche est un problème majeur de santé publique dans notre société moderne, s'accentuant avec les années du fait de l'accroissement de la population et de son vieillissement. L'incidence annuelle en France est d'environ 50 000 cas chez les femmes et 16 000 cas chez les hommes avec un coût direct estimé à environ 1 milliard d'euros en 2015 ; une augmentation attendue de 20% d'ici 2020 du nombre de fractures de hanche a été estimée, comparable aux données internationales (Kanis et al. 2012).

Chez les sujets âgés, la fracture de hanche survient majoritairement à la suite d'un traumatisme de faible énergie équivalent à une chute de sa hauteur et est en lien le plus souvent avec une fragilité osseuse (ostéoporose). Cette fracture a de lourdes conséquences économiques sur les systèmes de santé. Elle entraine une morbi-mortalité importante (20% de complications postopératoires) et une diminution de la qualité de vie des patients du fait d'une réduction de leur autonomie (30 à 50% des patients) et d'une dépendance accrue (10 à 30% des patients) (https://www.has-sante.fr/jcms/c_2801173/fr/orthogeriatrie-et-fracture-de-la-hanche). En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) ainsi que le Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO) diffusent de nombreux outils d'amélioration des pratiques professionnelles et des recommandations de traitement (recommandations GRIO2018 (Briot et al. 2018)). Plus de 20% des patients traités pour une fracture de hanche sont victimes d'une seconde fracture sur la hanche opposée (controlatérale) dans les 5 années suivant la première fracture (10% au cours de la première année, 15% à 2 ans) d'après une large étude de cohorte danoise (Ryg et al. 2009). De plus, ces patients sont majoritairement poly médicamentés du fait des comorbidités fréquemment associées (maladies neurologiques, diabète, maladies cardiovasculaires, etc.) et un excès de mortalité est observé avec 24% des patients qui décèdent dans l'année suivant la fracture de hanche (Briot et al. 2018). De plus, dans les années suivants une première fracture de hanche, une proportion importante de patients est victime d'une seconde fracture sur la hanche opposée, entrainant alors une augmentation importante de leur risque de mortalité.

Paradoxalement, le GRIO rapporte aussi que plus de 80% des patients avec fracture (tous sites confondus) ne sont pas pris en charge dans les suites de la fracture en France, ce qui est comparable aux données internationales (Briot et al. 2018).

Par ailleurs, la fracture de hanche peut également survenir chez des patients atteints de cancer et présentant des lésions secondaires au niveau des os (métastases osseuses). De plus, des atteintes multiples des os comme dans le cadre du myélome multiple ou des lymphomes ne sont pas rares. L'os est le site le plus commun d'apparition des métastases suite à un cancer, et notamment les cancers du sein et de la prostate qui sont également les plus communs, suivis de la thyroïde, des reins et des poumons (R. E. Coleman 2006). L'institut national du cancer (INCa) a rapporté 400 000 nouveaux cas estimés de cancers en 2017 en France Métropolitaine et un taux de mortalité en baisse de 1% par an chez les femmes à 1,5% chez les hommes entre 1980 et 2012 (http://www.e-cancer.fr). Avec les progrès thérapeutiques et la meilleure prise en charge de cette population, son espérance de vie est accrue conduisant ainsi à une augmentation du nombre de patients vivant avec des métastases osseuses, qui représentent près de la moitié des localisations secondaires des cancers et apparaissent chez 30 à 70 % des patients. Ces localisations sont très invalidantes quand elles sont symptomatiques, pouvant entrainer douleur et gêne, chez des patients fragiles et souvent difficilement opérables, allant jusqu'à provoquer des fractures de l'os pathologique grave (Parker, Khan, and Rowlands 2011).

Aujourd'hui, dans le cas des fractures de hanche liées au vieillissement, le traitement largement prescrit est le médicament anti ostéoporotique, accompagné parfois de vitamine D, calcium, ou autre complément pour tenter de freiner la dégradation de l'os. Or il a été montré que ces thérapies sont peu efficaces à réduire le risque de fracture de la hanche (Bawa, Weick, and Dirschl 2015), agissent après de nombreux mois d'utilisation et sont finalement très peu prescrites et/ou suivies par les patients (Liel, Castel, and Bonneh 2003; Rabenda et al. 2008), entrainant également des coûts de soins élevés (Olsen, Hansen, and Abrahamsen 2013). Ces dernières années, des dispositifs médicaux implantables (DMI) ont été développés afin de pallier à ce problème, et d'offrir une prévention mécanique immédiate aux patients, montrant le potentiel de l'approche chirurgicale en prévention mais sans dépasser le stade de recherche.

Cependant, les DMI sont souvent difficilement évalués et prescrits, et les médicaments sont ainsi plus facilement recommandés. En effet, à contrario, il existe un grand nombre d'études d'efficacité clinique fait sur les médicaments.
Chez les patients atteints de cancer, un traitement par médicaments ou par radiothérapie est généralement mis en place, simultanément à un traitement par hormonothérapie ou chimiothérapie. Contrairement à ces derniers, qui ont une action directe sur la tumeur et les métastases, les médicaments ou la radiothérapie n'ont pas pour objectif de traiter la maladie elle-même mais contribuent à la réduction des symptômes. Pour la prévention des fractures pathologiques de hanche en particulier, des techniques d'ostéosynthèse simple (cimentoplastie seule) ou avec des vis ont été étudiées et prescrites en traitement palliatif, mais aucune n'a fait l'objet d'une autorisation réglementaire.

C'est dans ce contexte qu'une start-up bordelaise Hyprevention a développé Y-STRUT®, un DMI innovant de prévention de la fracture de la hanche mis en place par voie minimale invasive dans la partie proximale du fémur dans le but de renforcer la structure biomécanique de celle-ci et d'en éviter la fracture. Ce DMI est indiqué en prévention chez un patient ostéoporotique présentant une première fracture de hanche et à risque de fracture controlatérale, et en acte de dernier recours chez un patient souffrant de métastases osseuses ayant un risque de fracture pathologique imminente. En préclinique, des essais biomécaniques réalisés sur des fémurs humains ostéoporotiques ont permis de montrer sa performance dans le renforcement mécanique (M. Szpalski et al. 2015). Des premiers essais cliniques ont été conduits dans les deux indications dans le but d'évaluer la faisabilité et la sécurité de la procédure opératoire, et de démontrer la tolérance du DMI à court terme (Cornelis, Tselikas, Carteret, Lapuyade, De Baere, Cabane, et al. 2017; Cornelis, Tselikas, Carteret, Lapuyade, De Baere, Le Huec, et al. 2017). Le dispositif a obtenu un marquage CE en 2015, autorisation de mise sur le marché couvrant la France et l'Europe, pour ses deux indications cliniques.

Initié en 2016, l'objectif principal de ce projet de recherche était d'évaluer l'efficacité clinique de ce dispositif médical (DM) pour la prévention de la fracture de la hanche dans les deux indications pour lesquelles il a été développé au regard des exigences réglementaires en vigueur et des attentes des autorités de santé, tout en évaluant la faisabilité et la tolérance de la procédure à plus long terme. Nous avons choisi d'axer ce travail sur l'évaluation classique d'un DMI avec le recueil de nouvelles données cliniques et l'avis d'experts.

Ce document est constitué de deux grandes parties. La première partie est une revue de la littérature sur les deux problématiques autour desquelles s'articule ce travail, à savoir, la prévention de la fracture de la hanche et l'évaluation de l'efficacité d'un DMI, et en particulier celui étudié ici (Y-STRUT®, Hyprevention, Pessac, France). Dans la deuxième partie, nous présenterons la méthode d'élicitation de l'avis des experts et les résultats obtenus, ainsi que l'état des lieux des méthodes pratiquées en chirurgie pour la prévention de la fracture de la hanche. Le développement et la mise en place d'études observationnelles seront également abordés et les résultats préliminaires seront décrits. Enfin nous ferons la synthèse de l'ensemble de ces résultats que nous discuterons dans une troisième partie. Nous terminerons par les perspectives de notre travail de recherche dans une quatrième et dernière partie.

État de l'art

I. Prévention de la fracture de la hanche

1. Patients ostéoporotiques

L'ostéoporose est une pathologie du squelette touchant majoritairement les femmes. Elle apparaît après 50 ans en général simultanément à la ménopause car il n'y a plus de production hormonale, mais certains hommes peuvent également être concernés. Elle est liée à un disfonctionnement de l'équilibre entre la production de matière osseuse et sa dégradation, des phénomènes qui permettent un renouvellement permanent de l'os sain. L'ostéoporose entraine alors une réduction de la densité osseuse, rendant les os douloureux et plus fragiles, et donc augmentant le risque fracturaire, spontané ou après un choc ou une chute, notamment au niveau des vertèbres, du poignet et de la hanche (www.sofcot.fr). La Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFCOT) rapporte 89 000 fractures de l'extrémité supérieure du fémur en 2013 en France, avec une estimation de 80% de cas liés à un état d'ostéoporose. Pourtant, l'ostéoporose n'est pas toujours bien diagnostiquée, elle est souvent découverte à la réalisation d'une radiographie pour une autre raison (à la suite d'une chute entrainant une suspicion de fracture par exemple). La radiographie montre alors un os plus clair, et le diagnostic d'ostéoporose est ensuite confirmé et quantifié à l'aide d'une DXA (Absorptiométrie Biphotonique à rayons X) qui mesure la quantité de rayons absorbée. La valeur correspondante est appelée densité minérale osseuse (DMO) et à partir de valeurs seuil on peut déterminer s'il s'agit effectivement d'ostéoporose ou simplement d'ostéopénie qui est une simple raréfaction osseuse. La DMO permet également de calculer le risque fracturaire en utilisant l'outil FRAX®, outil d'évaluation des risques de fracture des patients (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/). Il est basé sur des modèles individuels de patients, développés à partir de cohortes de populations étudiées en Europe, en Amérique du Nord, en Asie et en Australie.

Ces modèles intègrent les risques associés avec des facteurs de risques cliniques : âge, sexe, poids, taille, fracture antérieure, parents ayant eu une fracture de la hanche, patient fumeur, prise de glucocorticoïdes, polyarthrite rhumatoïde, ostéoporose secondaire, prise de trois unités d'alcool par jour ou plus ; en ajoutant ou non la DMO au col fémoral. Le score obtenu est une probabilité de fracture de la hanche sur 10 ans. Cet outil permet donc d'identifier, parmi les patients ostéoporotiques, ceux qui sont le plus à risque de fracture de hanche et notamment de fracture controlatérale (i.e. lorsque la première hanche a déjà été fracturée).

Les recommandations françaises de traitement sont établies et mises à jour régulièrement par la Société Française de Rhumatologie (SFR) et le GRIO, en collaboration avec différentes sociétés scientifiques. Ces recommandations portent en particulier sur l'usage de médicaments pour traiter l'ostéoporose post ménopausique et à terme prévenir notamment la fracture de hanche. L'objectif est double : augmenter la solidité osseuse mais aussi diminuer les risques de chute, nécessitant donc une combinaison d'approches pharmacologiques et non pharmacologiques (Briot et al. 2018). Concernant les approches pharmacologiques, le traitement fait appel à plusieurs médicaments dont la vitamine D, et si elle ne suffit pas, alors sera prescrit un médicament bloquant la résorption osseuse ou stimulant la fabrication d'os. Cependant, la littérature rapporte non seulement un manque de prescription de la part des médecins (Iba et al. 2018) mais aussi un manque d'observance de la part des patients (Rabenda et al. 2008). De plus, la prévention primaire est rarement initiée en pratique (Besalduch et al. 2016), et même après, lorsque la prévention est prescrite secondairement (i.e. après une première fracture de hanche) le traitement n'est pas forcément suivi (Daniel et al. 2018). Lorsque le traitement anti ostéoporotique est effectivement prescrit et suivi après une première fracture de hanche, le délai avant son action est variable, on rapporte au plus tôt 12 à 36 mois selon la molécule active pour la réduction du risque de fracture de hanche (Inderjeeth et al. 2012). Ce sont donc des moyens de prévention de la fracture de hanche à moyen et long-terme, qui n'auront aucun effet à court terme. Finalement même à moyen terme, ces traitements s'avèrent peu ou pas efficaces sur la prévention de la fracture de la hanche controlatérale suite à une première fracture de hanche, avec un taux de réduction du risque dans les 3 années suivantes estimé au mieux à 34%, équivalent à une fracture évitée à chaque 27 patients traités (Bawa, Weick, and Dirschl 2015)(Besalduch et al. 2016).

D’autres solutions non pharmacologiques sont également proposées en prévention aux patients ostéoporotiques à haut risque de chute : les protecteurs de hanche. Ces protecteurs de hanche sont des caches en plastique (durs) ou des coussinets en mousse (mous), généralement placés dans les poches de sous-vêtements spécialement conçus à cet effet. Ils servent à amortir les chutes latérales sur la hanche. Une revue sur l’effet de ces protecteurs de hanche rapporte des preuves de qualité modérée, avec peu ou pas d’effet sur les fractures de la hanche et pouvant même légèrement augmenter le faible risque d’une fracture du bassin (Santesso, Carrasco-Labra, and Brignardello-Petersen 2014).

A ce jour, la prévention chirurgicale qui permettrait de palier à ce délai d’action et au manque d’efficacité des traitements recommandés reste très peu étudiée. Une étude italienne conduite entre 2008 et 2012 et publiée en 2018 (Giannini et al. 2018) présente les résultats de l’étude de la performance d’un système de clou préventif implanté dans la hanche controlatérale suite à une première fracture de faible énergie d’un côté. Il s’agit d’une vis tubulaire en titane avec un fil enduit d'hydroxyapatite, similaire à un dispositif standard d’ostéosynthèse. Sur 72 patients inclus, les chercheurs rapportent 3 et 5 fractures de la hanche controlatérale dans le groupe implanté et le groupe contrôle respectivement, à 2.3 et 27.6 mois de suivi en moyenne. Ces résultats ont montré un manque d’efficacité clinique du dispositif étudié pour prévenir la fracture de la hanche et les inclusions ont dû être arrêtées prématurément. Une autre étude conduite aux États-Unis sur 12 femmes ostéoporotiques (Howe et al. 2017) publiée en 2017 présente les résultats d’une procédure d’ostéo-renforcement locale (Local Osteo-Enhancement Procedure, LOEP en anglais), une approche ciblée pour traiter la perte osseuse locale développée par une société américaine : AgNovos® Healthcare. Il s’agit d’un nouveau traitement minimal invasif qui augmente la densité et la solidité osseuse du fémur proximal, par l’implantation d’OSSURE, un matériau triphasique unique (à base de calcium) qui est résorbé et remplacé par de l’os (https://www.agnovos.com/fr/traitements/ossure-loep/). L’abstract publié conclut que les fémurs proximaux implantés avec cette technique ont présenté des augmentations importantes et prolongées de la densité minérale osseuse, correspondant à de l’os intégré remplaçant l’implant. Ces résultats prometteurs présentés en congrès scientifique n’ont cependant pas été publiés dans une revue scientifique et le dispositif est toujours à l’étude (pas d’autorisation européenne ni américaine).

Ces études montrent l'urgence et la nécessité grandissante de traiter la fracture de la hanche de façon préventive et chirurgicale, rejoignant l'initiative mondiale pour une collaboration pluridisciplinaire initiée par le réseau mondial de fracture de fragilité (Fragility Fracture Network, FFN en anglais) https://www.fragilityfracturenetwork.org/about-2/ff-network/) afin d'améliorer la prise en charge des patients mais aussi de réduire les coûts pour notre société (Dreinhöfer et al. 2018).

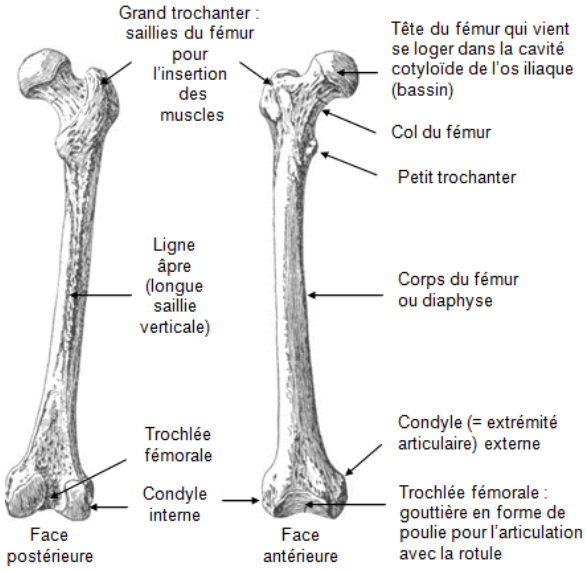
2. Patients avec métastases osseuses

Lors du développement d'un cancer, les cellules tumorales se développent à partir de la tumeur primaire et vont coloniser d'autres tissus du corps humain. Le tissu osseux étant riche en cellules et très vascularisé, il est sujet à une forte colonisation de cellules tumorales. Les lésions osseuses malignes sont le résultat d'un déséquilibre entre la destruction osseuse (ostéolyse) qui devient plus importante que la formation osseuse (ostéo-condensation). Les métastases osseuses peuvent ainsi être de type ostéolytique (excès de destruction osseuse), ostéocondensante ou blastique (excès de formation osseuse) ou mixte. On estime qu'un tiers des patients atteints d'un cancer présenteront des métastases osseuses au cours de leur maladie (http://www.arcagy.org). En effet, l'os est le troisième site de localisation des métastases après les poumons et le foie. L'origine des métastases osseuses lytiques varie et est souvent liée à une tumeur primaire de la thyroïde, du rein, du poumon ou du sein (Harvey et al. 2012).

Les métastases osseuses, et en particulier celles de type lytique, entrainent une destruction de l'os et peuvent ainsi provoquer des douleurs, voire des fractures. Les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en termes de traitement du cancer sont de guérir les patients ou de prolonger considérablement leur vie, et d'assurer une qualité de vie à ceux qui survivent qui soit la meilleure possible.

L'Institut National du Cancer (INCa) préconise alors un traitement par médicaments (type biphosphonates pour ralentir ou arrêter la dégradation osseuse, antidouleurs) ou par radiothérapie (application thérapeutique de rayonnements radioactifs), simultané à un traitement par hormonothérapie (traitement médical par des hormones pour ralentir ou arrêter la croissance des cellules cancéreuses) ou chimiothérapie (traitement par des substances chimiques pour aider à réduire les lésions) qui participent également à soulager les symptômes tels que les douleurs osseuses (https://www.e-cancer.fr). Chez des patients avec un cancer métastasique, les métastases osseuses, le plus souvent localisées dans la région du trochanter et du col du fémur (Schneiderbauer et al. 2004), entrainent des fractures pathologiques avec des conséquences particulièrement graves pour ces patients, très vulnérables et difficiles à opérer. L'espérance de vie de patients ayant souffert d'une fracture du fémur proximal est en effet estimée à moins d'un an en moyenne (Parker, Khan, and Rowlands 2011). Le nombre de lésions lytiques situées dans le fémur proximal (25% des lésions métastasiques) est estimé à 370.000 annuellement dans le monde (http://globocan.iarc.fr) signifiant des patients à haut risque de fractures pathologiques. Ce risque fracturaire peut être évalué pour les métastases touchant les os longs avec le score de Mirels (Jawad and Scully 2010) qui est reproductible et calculé suivant différents critères : la localisation de la lésion (membre supérieur, membre inférieur, région trochantérienne), la taille de la lésion (inférieure à 1/3 du cortex, entre 1/3 et 2/3 du cortex, supérieure à 2/3 du cortex) et la nature de la lésion (blastique, mixte, lytique). Le score calculé donne alors lieu à différentes recommandations cliniques : radiothérapie et observation (si inférieur ou égal à 7), utilisation du jugement clinique (si égal à 8) ou fixation prophylactique (si supérieur ou égal à 9).

Figure 1 : Schéma simplifié d'un fémur droit en vue de face antérieure et postérieure (gauche) ; Radiographie d'un fémur droit présentant une métastase osseuse (lésion lytique) au niveau du col du fémur (droite).





Dans ce dernier cas, afin d'éviter le recours à la chirurgie pour réparer une fracture causée par une métastase osseuse, plusieurs techniques de prévention sont reportées dans la littérature. Une équipe française de l'Institut Gustave Roussy a proposé une technique de cimentation combinée avec des vis (Deschamps, Farouil, Hakime, Teriitehau, et al. 2012; Deschamps et al. 2015) pour stabiliser une fracture pathologique imminente du fémur proximal. La technique consiste à placer des vis canulées (normalement utilisées en traumatologie) dans une configuration de triangle inversé considérée comme étant optimale pour stabiliser l'os, puis d'injecter un maximum de ciment osseux pour consolider le tout. La première étude sur 12 patients (Deschamps, Farouil, Hakime, Teriitehau, et al. 2012) a montré l'efficacité à réduire la douleur et aucune fracture n'est survenue après un suivi moyen de 5 mois. Cependant, cette technique demande un long temps opératoire car le positionnement des vis peut être complexe, et en cas de sévère progression tumorale ou fracture, la révision peut s'avérer difficile. Une seconde étude sur 35 patients, présentant des fractures pathologiques imminentes du fémur proximal avec des scores de Mirels élevés (>10), a montré des résultats similaires avec une bonne réduction de la douleur mais deux fractures sont reportées après un suivi moyen de 7 mois. Ces résultats ont été confirmé sur 7 patients dans l'étude de Cazzato et al. (Cazzato et al. 2017) utilisant la même technique, ainsi que celle de Mavrovi et al. (Mavrovi et al. 2017) sur 12 patients, tous présentant des métastases au niveau du fémur proximal avec un risque de fracture élevé (Mirels score ≥ 8) et non éligibles pour une stabilisation chirurgicale.

Une technique similaire réalisée avec du ciment seul ou avec l'injection d'aiguilles en amont a été étudié par Tian et al (Tian et al. 2015) sur 40 patients avec des scores de Mirels élevés également. Les auteurs rapportent une réduction de la douleur et une réduction du risque de fracture quand la fixation interne est combinée à du ciment. L'équipe de Kelekis et al. (Kelekis et al. 2016) a étudiée une technique similaire nommée « Le Rebar Concept » consistant en l'insertion de 25-50 micro-aiguilles médicales en acier inoxydable combinées à du ciment osseux. Ils ont traité 12 patients avec un suivi moyen de 16 mois et rapportent une réduction de la douleur, une amélioration de la mobilité et une bonne stabilité de l'implant à long terme. Cependant, les produits utilisés ne sont pas indiqués pour la fixation prophylactique et ces essais ne sont pas des méthodes standardisées.

Deux autres études ont été réalisées sur un produit existant sur le marché européen et américain : le clou trochantérien « Piccolo » de CarboFix Orthopedics (https://www.carbo-fix.com/proximal-femur-nail). Il est indiqué pour le traitement de fractures pathologiques imminentes du fémur proximal. Une première étude a montré que ce système est une meilleure alternative pour minimiser les artéfacts d'IRM ou de scanner pour ces patients, mais il n'y a aucune information sur la performance du produit ni ses bénéfices cliniques (Zimel et al. 2015). 8 patients ont été inclus dans cette étude mais aucun détail n'est donné sur la localisation des lésions (fémur proximal ou diaphyse) ni s'il s'agit de prévention ou de fixation de fracture. Le second article présente la technique opératoire mais aucun résultats cliniques (Zoccali et al. 2016), il est donc difficile de conclure sur l'efficacité de cette technique.

En dehors du clou trochantérien Piccolo® développée par CarboFix Orthopedics, toutes ces techniques chirurgicales alternatives sont expérimentales, et développées par des radiologues interventionnels qui ont bien identifié le besoin clinique de renforcer les lésions osseuses métastasiques mais qui n'ont pas trouvé de DM adapté existant sur le marché.

Le clou trochantérien Piccolo® quant à lui, bien que marqué CE et approuvé aux Etats-Unis, ne présente que très peu de données scientifiques qui prouvent une tolérance et une efficacité clinique pour ces patients.

3. Dispositif médical étudié

C'est dans ce contexte que le DMI innovant Y-STRUT® (Hyprevention, Pessac, France) a été imaginé et développé. Ce DMI permet de prévenir la fracture de la hanche de façon chirurgicale, par voie minimale invasive, et immédiate en renforçant la structure biomécanique de l'os. Il est composé de deux implants assemblés in situ au niveau du fémur proximal. Ces implants existent en différentes longueurs afin de convenir à l'anatomie de chaque patient. Ce DMI est en polymère PEEK (PolyEtherEtherKetone), un matériau présentant des caractéristiques biomécaniques très similaires à celles de l'os, et radio transparent (transparent aux rayons X donc invisible sur les radiographies). Les implants comportent donc des marqueurs de visualisation radio opaques en tantale afin de s'assurer de leur implantation correcte. Le dispositif est combiné à du ciment osseux type PMMA (PolyMethylMethAcrylate) radio-opaque afin d'en assurer son ancrage dans l'os et de visualiser la quantité injectée.

Figure 2 : Le dispositif médical implantable Y-STRUT® (Hyprevention, Pessac, France) est composé de deux implants assemblés in situ au niveau du fémur proximal (gauche) ; Radiographie du DMI implanté combiné à du ciment osseux au niveau du fémur proximal (droite).



Ce DMI a été développé et validé pour deux indications. La première indication est en orthopédie-traumatologie, il est indiqué en prévention chez un patient ostéoporotique présentant une première fracture de hanche et à risque de fracture controlatérale. Le dispositif va permettre de renforcer la partie proximale du fémur du côté opposé à la hanche qui a déjà fracturé afin d'éviter une seconde fracture. Les patients implantés doivent être ceux qui en bénéficieront le plus, c'est-à-dire les patients les plus à risque de fracture.

La sélection se fait selon divers critères et notamment à travers une évaluation du risque fracturaire (risque de chute et qualité osseuse du fémur proximal) chez des patients ostéoporotiques âgés de plus de 60 ans, et présentant certaines caractéristiques anatomiques afin de s'assurer que le DMI sera adapté (angle cervico-diaphysaire entre le col du fémur et la diaphyse, longueur de la partie proximale du fémur). La deuxième indication est en oncologie, il est indiqué en acte de dernier recours chez un patient souffrant de métastases osseuses au niveau de la partie proximale du fémur et à risque de fracture pathologique imminente. Le dispositif va permettre de renforcer l'os fragilisé par les métastases osseuses lytiques (détruisant l'os) et d'empêcher sa fracture. Une technique opératoire associée à une instrumentation spécifique a été développée afin d'assurer la bonne implantation et le bon ancrage dans l'os du DM étudié suivant l'indication.

En préclinique, une série de tests ont été conduits afin de valider la performance du DMI dans la partie proximale du fémur suivant différents critères : procédure d'implantation réalisable et sûre ; améliorer la performance biomécanique de la partie proximale du fémur ; supporter plusieurs simulations de chute. L'instrumentation chirurgicale dédiée a été développée et validée par différents chirurgiens orthopédiques au cours d'essai sur cadavres. Le kit d'instrumentation, la procédure chirurgicale pour l'implantation de Y-STRUT® ainsi que la procédure de révision (en cas d'échec postopératoire) ont ainsi été validés. Des essais biomécaniques ont ensuite été réalisés sur des fémurs humains ostéoporotiques et ont permis de montrer la performance du DMI dans le renforcement mécanique (M. Szpalski et al. 2015), en comparant un fémur ostéoporotique instrumenté avec Y-STRUT® et le fémur controlatéral de la paire sans implant. Pour l'indication oncologie, aucun test supplémentaire n'a été réalisé car il est difficile de trouver des spécimens anatomiques correspondant à l'indication de lésions pré-fracturaires dues à des métastases osseuses. Mais comme évoqué dans la partie précédente, plusieurs études ont présenté des moyens de prévention performants, bien que non reproductibles, et ont permis de définir une taille de lésion critique par rapport au volume de la tête fémorale où le DM deviendrait inefficace. Un test de fatigue mimant des chutes multiples a également été réalisé afin de démontrer l'efficacité potentielle d'Y-STRUT® dans le temps, un équivalent de 10 ans avec 3 chutes par an.

Suite à ces résultats précliniques positifs, montrant l'efficacité du DMI à améliorer la performance biomécanique de la partie proximale du fémur, des essais cliniques ont pu être initiés chez l'Homme. Les premiers essais cliniques ont été conduits dans les deux indications dans le but d'évaluer la faisabilité et la sécurité de la procédure opératoire, et de démontrer la tolérance du DMI à court terme (Cornelis, Tselikas, Carteret, Lapuyade, De Baere, Cabane, et al. 2017; Cornelis, Tselikas, Carteret, Lapuyade, De Baere, Le Huec, et al. 2017). Dans l'indication orthopédie-traumatologie, 12 patients ostéoporotiques présentant une première fracture de hanche ont reçu le dispositif afin de prévenir la fracture de leur hanche controlatérale. Le premier patient a été implanté en 2013, le dernier en 2017 et le suivi est en cours (5 ans). Toutes les implantations ont été faites par des chirurgiens orthopédiques en France ou en Belgique, au cours de la même anesthésie que le traitement de la première fracture de hanche (2en1). Dans l'indication oncologie, 10 patients présentant des lésions préfracturaires tumorales au niveau de la partie proximale du fémur ont reçu le DMI afin de renforcer l'os et éviter la fracture de leur hanche. Le premier patient a été implanté en 2013, le dernier en 2015 et le suivi a duré 1 an. Les implantations ont été faites par des radiologues interventionnels et des chirurgiens orthopédiques en France. Sur les 22 patients implantés dans le cadre de ses études pilotes chez l'Homme, une seule fracture post-implantation a été enregistrée, en oncologie à 6 mois postopératoires. Cependant cette fracture aurait été due à un mauvais placement de l'implant, la technique opératoire n'ayant pas été correctement suivie, et à une forte progression tumorale. Les résultats préliminaires publiés (Cornelis, Tselikas, Carteret, Lapuyade, De Baere, Le Huec, et al. 2017; M Szpalski et al. 2017; Cornelis, Tselikas, Carteret, Lapuyade, De Baere, Cabane, et al. 2017) ont montré la faisabilité et la sécurité de l'implantation de Y-STRUT® et la tolérance à court terme du DMI dans les deux indications.

Ces résultats ont permis d'obtenir le marquage CE en 2015 pour le DMI étudié : une autorisation de mise sur le marché couvrant la France et l'Europe, pour ses deux indications cliniques.

II. Évaluation d'un dispositif médical

1. Généralités

La directive Européenne 93/42/CEE définit la notion de DM dans son 1er article : tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques et/ou thérapeutiques, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :

— de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,

— de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,

— d'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,

— de maîtrise de la conception,

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Cette définition est similaire à celle du code de la santé publique en France, article L5211-1.

Il est précisé qu'un DM implantable est un dispositif destiné à être implanté en totalité dans le corps humain (ou à remplacer une surface épithéliale ou la surface de l'œil) grâce à une intervention chirurgicale et à demeurer en place après l'intervention pendant une période d'au moins trente jours.

Les DM sont classés en quatre catégories selon leur risque potentiel pour la santé : classe I (risque le plus faible), classe IIa (risque potentiel modéré), classe IIb (risque potentiel élevé) et classe III (risque le plus élevé). Les DMI font partie des DM de plus haut risque, ils appartiennent à la classe IIb ou III comme par exemple les pompes cardiaques ou les prothèses de hanche.

Suivant cette même directive européenne, la mise du le marché d'un DM ne peut se faire sans l'apposition d'un marquage CE.

Le fabricant doit réaliser des contrôles et essais afin de démontrer la conformité du DM aux exigences essentielles énoncées dans les directives (objectifs à atteindre), notamment de performance, de sécurité et de santé pour les patients et les utilisateurs. Le marquage CE est délivré par un organisme notifié (ON) européen, habilité par les autorités compétentes (en France il s'agit du GMED, habilité par l'ANSM). L'ON évalue la conformité du système d'assurance qualité et de production du fabricant et le dossier de conception, incluant les données cliniques. Le DM doit atteindre les performances revendiquées par le fabricant, avec un contrôle des risques éventuels qui doivent rester inférieurs aux bénéfices apportés au patient (rationnel bénéfices-risques supérieur à 1).

Il est à noter qu'un important changement réglementaire va secouer le monde des dispositifs médicaux au sein de l'Union Européenne (UE) : la Directive Européenne 93/42/CEE va laisser place d'ici 2020 au Règlement (UE) 2017/745. L'idée étant d'unifier les démarches à travers l'ensemble des états membres de l'UE pour éviter les disparités des ON et donc des exigences à respecter ; d'améliorer le système de surveillance post-certification avec la création d'une nouvelle base de données européenne (EUDAMED) ; mais aussi de renforcer l'évaluation clinique d'un DM et la qualité des données cliniques. En effet, certains DM se verront surclassés, et l'équivalence avec un produit concurrent pour les DM implantables ou de classe III sera quasi impossible, les fabricants devront donc amener de nouvelles preuves cliniques.

2. Dispositif médical innovant

Pour aller plus loin, une définition du DM innovant a été proposée dans la littérature : un DM en phase de commercialisation récente constituant un progrès mineur ou majeur sur le plan thérapeutique, diagnostique, ergonomique et/ou de la qualité de vie du patient, répondant à un besoin préexistant ou non et pour lequel aucun DM équivalent n'était disponible jusqu'alors (Martelli 2014). L'impact de ce DM sur une pratique médicale donnée peut être variable, comme décrit par l'ANSM dans le tableau des degrés de nouveauté traduisant l'importance des innovations selon leurs impacts cliniques et technologiques.

L’innovation de rupture technologique avec un impact clinique fort (valeur 5, innovation majeure) s’oppose ainsi à l’innovation incrémentale d’un produit déjà existant avec un impact clinique inchangé (valeur 1, nouveauté mineure).

Si on applique ces notions à notre DMI d’intérêt Y-STRUT® (classe IIb), on peut le qualifier d’innovant mais à différents niveaux. En effet, comme décrit dans la partie précédente, alors qu’il présente une innovation technologique modérée dans son indication d’oncologie car d’autres DM implantables ou cimentoplastie sont déjà utilisés, c’est une vraie innovation de rupture technologique dans son indication d’orthopédie-traumatologie. Les médicaments sont aujourd’hui bien en place dans le domaine de la santé et l’unique prescription en prévention de la fracture de la hanche chez les patients ostéoporotiques. C’est pourquoi le DM d’intérêt doit bouleverser le monde médical, avec plus de données cliniques à l’appui car aucune équivalence n’est sur le marché notamment pour son indication en orthopédie. Il faut donc à la fois prouver la faisabilité, la sécurité et l’efficacité clinique de ce DM, c’est-à-dire démontrer son bénéfice clinique sur la réduction des fractures de hanche chez des patients à risque, avant de parler d’innovation clinique. C’est un vrai changement de pratique qu’il faut initier, avec un changement des mentalités progressif afin de passer de la prévention médicamenteuse à la prévention chirurgicale. C’est pour cette raison qu’il a fallu axer notre travail sur l’évaluation classique d’un DMI avec l’analyse de la littérature et des dispositifs existants et le recueil de nouvelles données cliniques post-commercialisation, combiné à l’avis d’experts.

Résultats

Article 1

Résumé

Une enquête nationale a été conduite en France entre Avril et Juillet 2017, ciblant des médecins des domaines de l'orthopédie-traumatologie et de l'oncologie, avec deux objectifs principaux. Le premier objectif était de disposer d'un état des lieux de la pratique courante en matière de gestion des fractures de hanche et de leur prévention, et le second était d'évaluer l'opinion d'experts sur l'utilisation potentielle de dispositifs médicaux innovants et implantables de façon minimale invasive afin de prévenir la fracture de la hanche. Plus précisément, nous voulions évaluer la possibilité de prévention de la fracture de la partie proximale du fémur controlatéral chez un patient présentant une fracture per trochantérienne de faible énergie d'un premier côté (due à une ostéoporose) ou dans le cas d'une fracture pathologique imminente (due à une tumeur métastasique), en alternative à la chirurgie. Parmi les dispositifs discutés, Y-STRUT® (Hyprevention, France) a été choisi comme un exemple de dispositif innovant.

Des experts représentatifs de toutes les spécialités médicales impliquées dans la prise en charge de patients à risque de fracture ont été sollicités, que ce risque soit dû au vieillissement ou à un cancer, afin de qualifier et quantifier les bénéfices attendus, ainsi que les critères acceptables (bénéfices/risques) pour démontrer l'efficacité clinique de l'implantation du dispositif. En oncologie, les médecins ciblés étaient les participants aux réunions de concertation pluridisciplinaires (chirurgiens orthopédiques, radiologues interventionnels et oncologues). En orthopédie-traumatologie, les médecins ciblés étaient les médecins participant aux services d'ortho-gériatrie et/ou services de liaison pour fracture et impliqués dans le traitement ostéoporotique (rhumatologues, gynécologues, gériatres, chirurgiens orthopédiques).

Afin de collecter ces données, un questionnaire a été conçu via une application en ligne REDCap (Electronic Data Capture) hébergée dans le service de biostatistiques de l'hôpital Saint-Louis à Paris. REDCap est une application Web sécurisée permettant de créer et gérer des enquêtes et des bases de données en ligne.

REDCap est spécialement conçu pour prendre en charge la saisie de données en ligne pour des études de recherche. Le consortium REDCap se compose de 3665 partenaires institutionnels actifs dans 131 pays, qui utilisent ce logiciel (https://www.project-redcap.org/).

Le contenu du questionnaire a été élaboré à partir d'une revue de la littérature, afin de mesurer l'expérience clinique du dispositif étudié et des connaissances et expériences des praticiens concernant la fracture de hanche. Trois thèmes spécifiques ont été abordés : section I « Introduction » concernant la connaissance ou l'expérience du dispositif étudié, le moyen de connaissance de ce questionnaire et l'intérêt pour les résultats ; section II « A propos de vous » concernant le profil des médecins intéressés dans la prévention de la fracture de la hanche (sexe, âge, nombre d'années d'expérience professionnelle, mode d'exercice (public, privé…), lieu d'exercice, spécialité et indication d'intérêt) ; section III « Questionnaire » propre à chaque indication (orthopédie-traumatologie ou oncologie) avec l'épidémiologie de la fracture de hanche, la pratique clinique dans les deux indications, l'opinion des médecins sur la prévention chirurgicale et le potentiel de ce produit innovant (nombre, type de fracture/lésion/cancer, cause, antécédents patients, nombre de fracture controlatérale, sexe patients, âge patients, dépendance (domicile, institution) avant et après fracture, score ECOG, score de Mirels, diagnostic ostéoporose, traitement médical, traitement local, matériel de fixation/prévention de la fracture, critères de choix du matériel, type d'anesthésie, durée intervention, espérance de vie, nombre de décès, critères de choix d'un DMI, risques d'un DMI, stratégie de prévention avec le DMI étudié). Il est à noter qu'un répondeur ayant de l'intérêt pour les deux indications répond aux questions de la section III consécutivement. Le détail de ce questionnaire est en annexe.

Au total, 67 questions ont été proposées (choix unique ou multiple), dont 11 préliminaires (sections I et II) puis 26 ou 30 questions respectivement pour les indications d'oncologie ou d'orthopédie-traumatologie (section III).

Ce questionnaire a été testé par plusieurs médecins : un chirurgien orthopédique concerné par l'indication d'orthopédie-traumatologie et deux radiologues interventionnels concernés par l'indication oncologie, qui ont fait un retour sur le contenu et la pertinence des questions mais aussi la durée du questionnaire.

Une fois le contenu du questionnaire figé, une liste de diffusion a été créée, regroupant les « cibles » potentielles : liste de mails de la société Hyprevention (contacts commerciaux) et les sociétés savantes françaises dans les domaines d'intérêt (contact

du secrétariat ou listes accessibles sur internet). Il a été envoyé aux sociétés savantes françaises suivantes : en orthopédie-traumatologie la Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFCOT, 1144 mails envoyés), Société Française de la Hanche et du Genou (SFHG, 138 mails), la Société d'Orthopédie de l'Ouest (SOO, secrétariat) et la Société Française de Rhumatologie (SFR, secrétariat) ; en oncologie la Fédération d'Imagerie du Cancer (FIC, 40 mails), la Société Française de Cancérologie Privée (SFCP, secrétariat). Le contact au secrétariat et via les commerciaux n'a cependant pas permis de confirmer l'envoi du questionnaire ni même d'avoir un nombre de mails envoyés. Un planning de diffusion et de relance entre avril et juillet a permis d'assurer un maximum de réponses.

Au total, 182 questionnaires ont été complétés par 127 médecins, 48 pour l'orthopédie-traumatologie seule, 24 pour l'oncologie seule et 55 pour les deux indications. Les questionnaires incomplets ont été éliminés. Les analyses ont été faites avec le logiciel de statistiques R (https://www.R-project.org/). Parmi les répondeurs, on a dénombré une majorité de chirurgiens orthopédistes, des radiologues interventionnels, quelques radiologistes et rhumatologues, seulement deux gériatres et aucun oncologue. Le profil type du répondeur est un homme, de 45 ans ou plus, chirurgien orthopédiste et travaillant dans un établissement public ou privé. Ce manque d'intérêt sur le sujet par certaines spécialités normalement impliquées dans la prise en charge de ces patients à risque fracturaire confirme la problématique.

La plupart des experts interrogés étaient prêts à utiliser ou prescrire le dispositif étudié en prévention dans les deux indications (63% en orthopédie-traumatologie, 93% en oncologie). Ils ont souligné le besoin d'un taux de refracture bas et d'une grande espérance de vie à 1 an, ainsi que la qualité de vie, mais ils se sont aussi accordés sur le risque majeur comme étant le manque d'expérience clinique et le risque chirurgical associé.

Les résultats de cette enquête nationale française d'opinion d'experts confirment que la prévention de la fracture de hanche reste un challenge et qu'il est capital de développer de nouvelles approches en particulier pour les patients ayant un cancer. Néanmoins, la prévention chirurgicale ne peut être isolée et doit être implémentée dans une stratégie de soins collaborative afin de maximiser la récupération du patient et réduire les coûts associés aux fractures de hanche. Cette étude confirme également la nécessité de continuer les recherches afin d'acquérir plus d'expérience clinique sur ces techniques interventionnelles.

Article

Hip Fracture Prevention in Osteoporotic Elderly and Cancer Patients: An On-Line French Survey Evaluating Current Needs

Laëtitia Rodrigues [1,*], François H. Cornelis [2] and Sylvie Chevret [1]

[1] INSERM UMR 1153, Equipe ECSTRRA, Service de Biostatistique et Information Médicale, AP-HP Hôpital Saint Louis/Université Paris Diderot, 75010 Paris, France; sylvie.chevret@u-paris.fr

[2] Department of Radiology, Tenon Hospital, Sorbonne Université, 4 rue de la Chine, 75020 Paris, France; francois.cornelis@aphp.fr

* Correspondence: laetitia.rodrigues2@gmail.com

Received: 14 June 2020; Accepted: 05 August 2020; Published:

Abstract: *Background and objectives*: Hip fracture is a major public health issue. Those fractures lead to high costs and a decrease in quality of life. A national French survey was conducted, with the objectives to firstly assess the current management of hip fracture and its prevention, both in the osteoporotic and cancer settings, and secondly to evaluate the opinions of physicians on the potential use of minimally invasive implantable devices to prevent hip fracture in alternative of surgery. *Materials and methods*: This national survey was conducted in France between April and July 2017. Questionnaires were sent to orthopedic surgeons, interventional radiologists, oncologists, and rheumatologists. Completed questionnaires were analyzed and compared according to two indications: orthopedics-traumatology and oncology. Factors associated with these responses were assessed using univariable analyses, based on chi-square tests or an exact Fisher test, as appropriate. *Results*: A total of 182 questionnaires were completed and further analyzed. Physicians have highlighted the need for a low re-fracture rate and to improve life expectancy for more than 1 year (50% for responders of the orthopedics-traumatology questionnaire and 80% for the responders interested in both indications), as well as quality of life (12.5% and 31%, respectively), but with no significant differences in the oncologic indication. Most of the experts were willing to use or prescribe implantable devices for prevention (63% in orthopedics-traumatology and 93% in oncology), although limited clinical experience (54 and 58%) and surgical risk (around 30% in each indication) were considered as limits. *Conclusions:* Prevention of hip fracture remains a concern for physicians. More clinical experience with implantable devices, in particular in cancer patients, is needed, but implemented in a strategy to maximize patient recovery while reducing costs.

Keywords: hip fracture; proximal femur; osteoporosis; bone metastases; prevention

1. Introduction

Hip fractures, due to bone fragility, either caused by osteoporosis or the presence of metastases in the bone, can be devastating for elderly and cancer patients [1–6]. It reduces quality of life and life expectancy. In the following 5 years, at least 20% of osteoporotic patients presenting with hip fracture will suffer from a contralateral hip fracture (10% at 1 year, 15% at 2 years), with a 15–30% mortality rate [7,8]. A global call for action has been initiated by the Fragility Fracture Network (FFN), involving several leading medical organizations worldwide, to improve the care of patients suffering from hip fracture [9]. The aims of this collaboration are to maximize patient recovery, i.e., to restore function and subsequent fracture prevention using non-invasive and invasive techniques [9,10]. Pharmaceutical companies have promoted therapies that demonstrate little effectiveness in reducing the risk of hip fracture in osteoporotic elderly, as reported by Bawa et al. [11], with a reduction of 30% after the age of

85 years, and very low prescription and patient adherence [12,13]. Moreover, even when the treatment is correctly followed, the earliest onset of benefit for hip fracture prevention is reported after 12–36 months [14,15].

Hip fractures are also commonly observed in cancer patients with bone metastases, the most frequent location being the proximal part of the femur [16]. These pathological fractures can be very disabling when symptomatic and difficult to operate, as this population already has a reduced life expectancy [17]. Therefore, it is crucial to detect and prevent them as early as possible [18]. The use of medication has been suggested to prevent adverse effects of cancer treatments on bone health and osteoporotic patients [19,20]. Standard surgical osteosynthesis can be performed, in particular, in cancer patients with impending fractures, according to the Mirels scoring system [21–26]. As alternatives, different interventional options to prevent hip fracture have been suggested [27–29], but it remains unclear how such a device would be accepted in the routine.

In this context, a national French survey was conducted, with two main objectives: First, we aimed to assess the current management of hip fracture and its prevention, both in the osteoporotic and cancer settings, and secondly, we aimed to evaluate the opinions of physicians on the use of innovative minimally invasive implantable devices to prevent hip fracture.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Selection

A national survey was conducted in France between April and July 2017. The selection of physicians was made according to patients' standard of care and two main indications: 1) orthopedics-traumatology and 2) oncology.

In orthopedics-traumatology, physicians were those participating in orthogeriatric and/or fracture liaison services involved in osteoporosis treatment, i.e., rheumatologists and gynecologists for screening and prevention of osteoporosis and orthopedic surgeons for fracture repair.

In oncology, physicians were participants of multidisciplinary meetings, i.e., orthopedic surgeons for bone consolidation, interventional radiologists for radiotherapy or other mini-invasive treatments, and oncologists for primary cancer.

Physicians were contacted through medical French Societies in the orthopedics (i.e., SOFCOT (French Society of Orthopedics and Traumatology Surgery), SFHG (French Society of Hip and Knee Surgery)), interventional radiology (i.e., SFR (French Radiology Society), FRI (Interventional Radiology Federation)), oncology (i.e., SFC (French Cancer Society), SFCO (French Society of Oncologic Surgery)), and rheumatology (i.e., SFR (French Society of Rheumatology)) fields.

2.2. Questionnaire

The questionnaire content was based on a literature review, clinical experience, and experts' knowledge regarding hip fracture [29,30]. This online survey collected information on the opinions and experience of practitioners on hip fracture prevention in the case of osteoporosis or metastatic tumors. Three specific themes were addressed: previous knowledge or experience with the studied device (Section 1); profile of physicians interested in hip fracture prevention (Section 2); hip fracture epidemiology, clinical practice in both indications, and physicians' opinions about surgical prevention and the potential of innovative devices (Section 3). A total of 67 questions were proposed, divided into three sections. All the practitioners had to reply to the first 4 questions about the studied device (Section 1) and then 7 questions about themselves (Section 2). According to their field of expertise, they were then directed either to a set of questions regarding the orthopedics-traumatology indication (30 questions) or the oncology indication (26 questions), or both successively (Section 3) (detailed in the supplementary files, Table S1: Elicitation questionnaire). Questions included 56 single-choices answers, 11 multiple-choices answers, and no free answers other than for the choice « other » in a question they had to complete. Among devices discussed, Y strut was chosen as an illustrative example of an innovative minimally invasive implantable device [31–33], given that it was the most recent device

obtaining a CE-mark (European Community authorization to market) and was available in the market at the time of the study elaboration. Y-STRUT® (Hyprevention, France) is a medical device made of radio-transparent polyether ether ketone (PEEK) polymer (biomechanical characteristics of cortical bone) and combined with poly (methyl methacrylate) (PMMA) cement for bone anchoring. It is implanted through a minimally invasive procedure, under imaging control and with a specific instrumentation to safely assemble the two implants in situ into the proximal femur.

2.3. Data Collection

Electronic Data Capture (REDCap), a web application [34] hosted at the biostatistics unit of Saint-Louis Hospital (Paris, France), was used to design the questionnaire accessible on the Internet and collect the answers. A reminder was sent once after a few weeks. Responders were not paid and received no reward; all questionnaires were anonymous. Answers were analyzed to check replies and avoid eventual duplicates. This research operated within the framework of the reference methodology for treatments, including health data, carried out as part of research in which the patient gave his/her non-opposition to participate after being individually informed (MR-003).

2.4. Statistical Analysis

No formal sample size computation was performed, given that no specific testing was to be done. Nevertheless, we computed that a sample size of 100–200 respondents would allow to estimate any prevalence of interest (ranging from 10 to 90%), with a 95% confidence interval of width from 0.14 to 0.20 [35].

Summary statistics, namely percentages, are reported. Questionnaires were distinguished according to the indication, either orthopedics or oncology.

Questionnaires completed only for the first sections (about the studied device and/or themselves) were excluded, given that no information regarding the potential indications of the device could be analyzed. A total of 203 questionnaires were fulfilled, but 21 (10%) were incomplete, with no reports of information on either orthopedics or oncologic assessments. They were thus excluded from further analyses. A total of 182 questionnaires were reviewed from 127 physicians, namely, 48 with interest in the orthopedics indication only, 24 only in the oncological indication, and 55 in both (Figure 1). It should be noted that, before exclusions, 127 and 28 of the respondents were orthopedic surgeons and interventional radiologists, respectively, and 18 were radiologists, whereas only 11 were rheumatologists and 2 were geriatricians. No oncologists answered this survey.

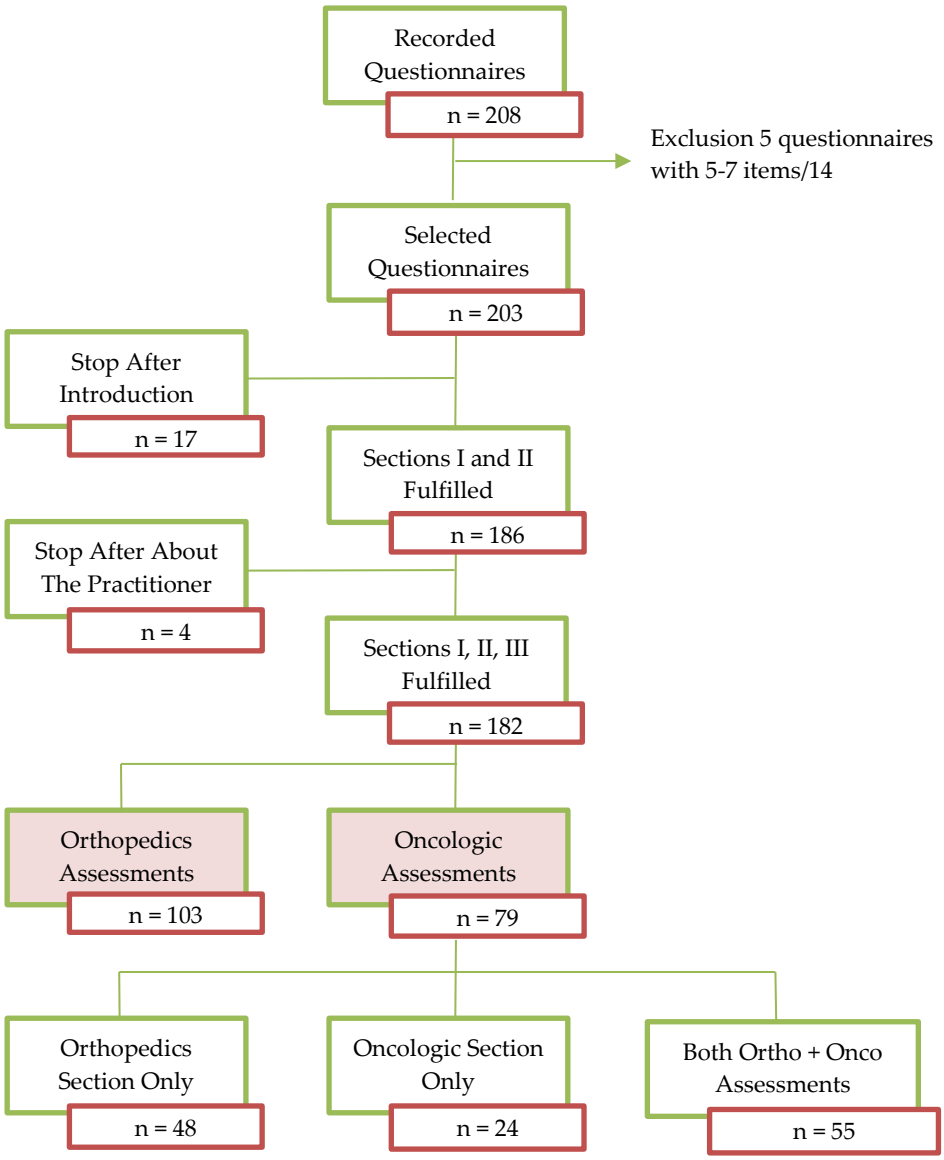


Figure 1. Flowchart of the physicians who completed the questionnaire.

The characteristics of physicians who completed the questionnaire according to their interest in the indications of the device are described on Table A1, exhibiting no significant difference in respondents except on the specialty and previous information on the device. Expectedly, those interested in only orthopedics indication were more likely orthopedic surgeons (45/48, 94% vs. 9/24, 37.5%, $p < 0.0001$). It should be noted that about one half of those interested in the oncological indication had never heard about the device, compared to 8 out of 10 of those interested in its orthopedics use ($p = 0.003$).

The typical profile of the respondent was a male, age of 45 years or older, orthopedic surgeon, and working either on a public or private facility. Most of the physicians had never heard about the innovative device Y-STRUT® before this survey (78%), and among the physicians knowing about it (22%), only a few had already used or prescribed it (21%).

Factors associated with these responses were assessed using univariable analyses, based on chi-square tests or an exact Fisher test, as appropriate. Analyses were performed using R statistical software version 3.2.0 (R foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, available online at http://www.R-project.org).

All tests were two-sided, with *p*-values of 0.05 or less denoting statistical significance.

3. Results

3.1. Orthopedics Assessments

Table A2 reports the main features of responses to the questionnaires on the orthopedics indication. Regarding the orthopedics-traumatology indication (n = 103, 57%), physicians reported that they could be users of the studied device at 49%, prescribers at 13%, and both at 38%.

Concerning the patients' profile on their current practice, practitioners agreed that women were in the majority (94.5%) at more than 75 years old (98%). They estimated the number of patients with a hip fracture due to aging and osteoporosis within a year, either per trochanteric or femoral neck fracture, and mainly caused by a simple fall. The history of fractures may also impact the risk profile of these patients (i.e., wrist (40%) or one (34%) or several vertebrae (15%)).

In these patients, osteoporosis is mostly undiagnosed or untreated before the first hip fracture (58%), and thereafter even less (22%) or ignored (40% are not prescribers). For the physicians, the main criterion for choosing the material (mostly a nail, according to the respondents) for fracture reduction was the hip fracture criterion. They estimated a majority (in 54.5%) of contralateral hip fractures between 0–10 per year. Regarding prevention of contralateral hip fracture, only 4% suggested no prevention. Prevention with such an innovative device is considered to be applied simultaneously with the treatment of the first hip fracture (36%) or eventually postponed (30%) at the 3-month visit (44%) or after 6 months (19%). The impact of contralateral fractures was acknowledged, both in terms of place of life or life expectancy: Patients after contralateral hip fracture are mainly discharged to a healthcare facility (35.4% as compared to 4.2% after the first fracture), while life expectancy is estimated to be less than 12 months in 47% of these patients (with 24.5% < 6 months), as compared to the previous 22%. Finally, physicians did not really agree about the fracture risk reduction at 1 year, which may convince them to use such an innovative device: 30% of risk reduction at 1 year for 15% of the responders, 50% of risk reduction at 1 year for 31.5% of the responders, 70% of risk reduction at 1 year for 18.5% of the responders, and 90% of risk reduction at 1 year for 4% of the responders (for the majority, it is a risky reduction when equal or superior to 50%).

3.2. Oncology Assessments

For the oncology indication (n = 79, 43%), similarly, physicians reported that they could be users of the studied device at 54%, prescribers at 17%, and both at 30%. Table A3 reports the main features of responses to the questionnaires on the oncology indication.

In their current practice, they reported that the number of patients with tumorous pre-fractural lesions at the proximal femur was less than 5 per month (93%). There is not a strict majority concerning the type of lesion, but femoral neck seems the most common (43%) before per trochanteric (22%) and all locations equally (27%) (i.e., femoral head (2%), diaphysis (6%)). These types of lesions cause less than 10 hip fractures per year (82%). The majority of practitioners also agreed on the type of primary cancer of these patients suffering from bone metastasis, at the levels of the proximal femur, breast (76%), lung (51%), prostate (44%), and kidney (33%), being the most common. In these patients, a medical treatment for bone metastasis at the level of the proximal femur was mainly prescribed (79%). Most of the specialists have declared to propose a preventive treatment against proximal femur fracture mainly regarding the patients' pain (45%) and Mirels' score (28%) . Patients are sent either to the orthopedics unit (35%) or to a multidisciplinary meeting (30%). For the physicians, the main criteria for choosing the material used are the extent of the lesion, pain, and ease-of-use. In case of bone metastasis, the main preventive treatment proposed was osteo-synthesis at the orthopedics operative room, though 16%

does not do any prevention. Surgical risk was the main reported risk to not use/prescribe such an innovative device in prevention, whatever the indications (34.5% vs. 8% for oncology only, $p < 0.05$), suggesting that interventional radiologists are rather confident on this operative technique.

Finally, most of the experts would be willing to use or prescribe an innovative device in prevention in both indications and especially for cancer patients (63% in orthopedics-traumatology, 93% in oncology, $p < 0.05$). Among the benefits for using an innovative device, such as Y-STRUT®, the doctors highlighted the need for a low re-fracture rate and high life expectancy at 1 year, as well as quality of life, but they also agreed on the major risks of such device (more than 50% in each indication: 54% orthopedics-traumatology, 58% oncology), which include the limited clinical experience and the associated surgical risk (around 30% in each indication). It should be noted that, for the benefits, the re-fracture rate at 1 year was significantly different between responders of the orthopedics questionnaire compared and the responders interested in both indications (50% vs. 80%), as well as for life expectancy at 1 year (35% vs. 58%), patient dependency (12.5% vs. 31%), and no benefit/no use (21% vs. 0%); however, there were no significant differences in the oncologic indication for the benefits. Only the surgical risk was significantly different between responders of the orthopedics questionnaire compared to both indications (48% vs. 29%) and between responders of the oncologic questionnaire compared to both indications (8% vs. 34.5%) (Figure 2).

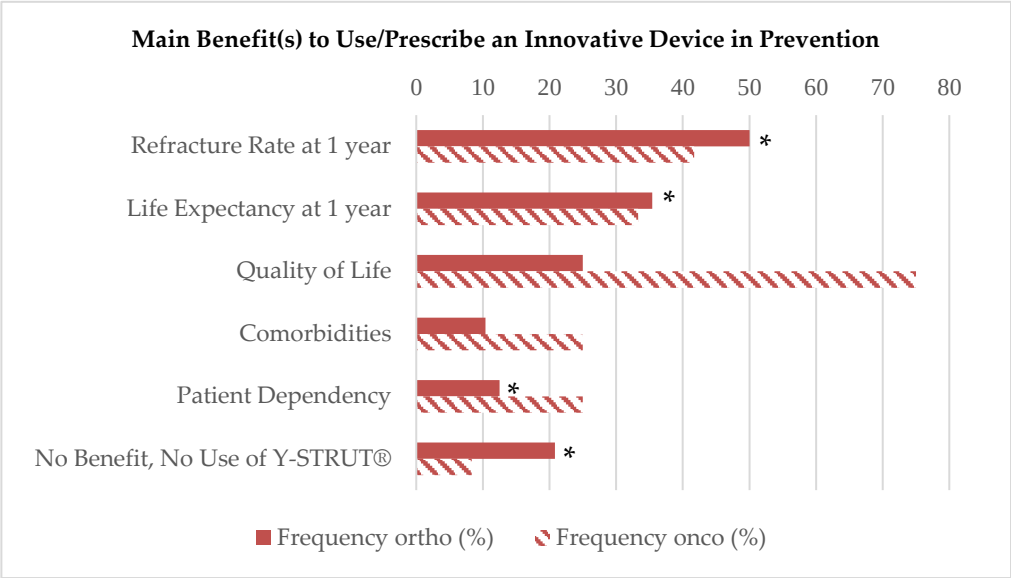
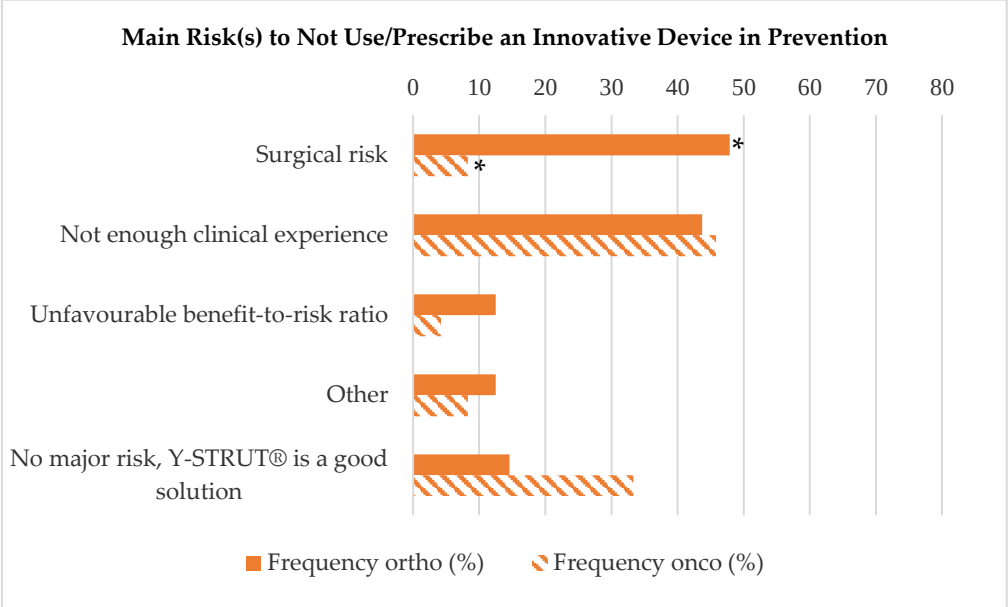


Figure 2. Reported benefits and risks for using an innovative device in prevention, such as Y-STRUT®,



according to the indication. * *p*-value <0.05 between ortho/onco only and both indications.

4. Discussion

This French national survey regarding physicians' opinions confirms that hip fracture prevention remains a challenge and may need to develop new approaches, in particular for cancer patients. However, the strategy remains not clearly defined as several specialties were involved. Indeed, physicians who answered this survey are mainly orthopedic surgeons, who are involved in fracture consolidation, once the event occurred. Interventional Radiologist are involved in the prevention of impeding fractures. Rheumatologists and geriatricians (as well as gynecologists) are more involved in osteoporosis diagnosis and prescription of preventive medications. Unfortunately, no information was obtained from oncologists who are following the patients. However, this survey highlights the urge to develop multidisciplinary collaboration, such as ortho-geriatric services (as well with rheumatologists)

or fracture liaison services [5,36,37], and to create more dialog between physicians to correctly screen and prevent hip fractures.

In osteoporotic patients, surgical prevention of contralateral hip fractures is still debated, as contralateral fracture concerns 9% of patients with a recent hip fracture at 1 year up to 20% at 5 years. Furthermore, there is a very low prescription of drug treatment, partly due to low osteoporosis diagnosis before fracture (60% of physicians answered no), no automatic prescription after the first fracture, and lack of adherence for these high-risk patients [12,13,29,38]. The efficacy of these treatments is not clearly demonstrated, with at best 50%, and delayed at up to 12–18 months [7]. Physicians answered that 35% of patients are mainly discharged to a healthcare facility after contralateral hip fracture, compared to only 4% of patients after the first hip fracture. One out of three elderly patients return to their previous level of dependence after a hip fracture, while 50–60% cannot walk alone and need assistance in daily living activities and 25% need full-time nursing-home care [36,39]. Therefore, almost all of the physicians agreed on surgical prevention (95%), either simultaneously to the treatment of the first hip fracture or postponed up to 3–6 months, to provide a complement to the pharmaceutical approach. Surgical solutions have the advantages to be immediate and durable but may also raise ethical and medical issues [4–7] considering that the bone is not yet fractured and there are risks linked to surgery in frail patients. Currently, innovative devices are implanted through a minimal invasive approach but may still need to be accepted through more clinical experience [31–33] to show a positive benefit-to-risk ratio of surgery in such a case. Indeed, it was confirmed by the French experts, who seemed mostly willing to use or prescribe an innovative device; however, a lot remained hesitant, mainly due to the limited clinical experience (55%) and the associated surgical risks (29%).

In oncology, patients with metastatic disease are often fragile and have a limited life expectancy [16]. The usual treatment described by the French experts is rather classic with chemotherapy, radiotherapy, or both, when needed. French physicians added that a fracture preventive treatment is often prescribed (63%), the most common being a standard osteosynthesis in the orthopedics unit (64%). Indeed, it has been shown that there is a higher survival rate with prophylactic fixation of metastatic femoral lesions before pathological fractures, combined with a relatively low perioperative risk compared to standard fracture treatment [17,18,21]. Several minimal invasive prophylactic techniques are under investigation but are not standardized and therefore are hardly reproductible [22,23,25]. These results suggest that such innovative devices are less invasive and when used as prevention, may be sufficient and safe solutions for these frail patients, often recused from standard surgery [31]. Additionally, French physicians seemed mostly willing to use or prescribe such an innovative device in oncology, but again, a lot remained hesitant (58%), mainly due to a limited clinical experience.

This study has some limitations. Although health surveys are important sources of information for evidence-based medicine, biases in questionnaires could be an issue. Thus, we carefully checked the question wording to avoid ambiguous or lengthy questions, as well as technical jargon. Given the fact that we collected data regarding beliefs and behaviors, one cannot exclude some reporting biases. One cannot exclude that some selection bias occurred, given that the questionnaire was distributed via professional societies and those who responded were probably not representative of the total physicians' target group, with physicians particularly interested in devices that are overrepresented among the respondents. Notably, although the questionnaire was sent to oncologists, more answers from orthopedic surgeons and interventional radiologists, that is, those using and not only prescribing the medical devices, were obtained. Questionnaires may have been somewhat too long, so that one cannot exclude induced fatigue among respondents who resulted in inaccurate answers. Only French physicians participated in this survey, suggesting that these conclusions might not be generalized to other countries, even if the literature seems in agreement with the results found in this study. The statistical power is also limited, as only 186 questionnaires were fully completed, though we computed that a sample size ranging from 100 to 200 would allow us to estimate any prevalence of interest (ranging from 0.1 to 0.9) with a width of 95% confidence interval below 0.20, which appeared reasonable [35]. It should also be noted that some physicians preferred to not give their opinion regarding both indications, with about 35% of missing values in each indication. The total number of sent

questionnaires remains unknown as several scientific societies just gave one email for the whole diffusion list and no acknowledgment of receipt was received.

5. Conclusions

This online survey reported French physicians' current practice of prevention of hip fractures. French physicians who responded to the questionnaires who were possibly particularly interested but with a somewhat limited clinical experience seemed mostly willing to use or prescribe innovative devices for prevention of fractures in both indications. This study helps us to understand why multidisciplinary evaluation is necessary to help the suffering of these patients from osteoporosis or cancer and to provide them better care at lower costs. It also confirms that pursuing investigations to get more clinical experience of interventional techniques is needed to help physicians in their practice. Thus, this study may be very informative for either practitioners or industrials developing such innovative approaches.

Supplementary Materials: The following are available online at www.mdpi.com/xxx/s1, Table S1: Elicitation questionnaire.

Author Contributions: Conceptualization, L.R. and S.C.; methodology and validation, L.R., S.C., and F.H.C.; formal analysis, L.R. and S.C.; writing—original draft preparation, L.R.; writing—review and editing, S.C. and F.H.C.; supervision, S.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: Laëtitia Rodrigues and Sylvie Chevret (Ph.D. supervisor) have no conflict of interest. François Cornelis is a member of the scientific board of Hyprevention (Pessac, France).

Appendix A

Table A1. Characteristics of the physicians who completed the questionnaire according to the indication.

Interest for the Device	Orthopaedics Only (*n* = 48)	Oncology Only (*n* = 24)	Both (*n* = 55)	*p*-Value
Male	47 (97.9%)	21 (87.5%)	53 (96.4%)	0.16
Age, Years				0.22
<35	1 (2.1%)	3 (12.5%)	3 (5.5%)	
35–45	11 (22.9%)	7 (29.2%)	8 (23.6%)	
45–55	13 (27.1%)	7 (29.2%)	31 (56.4%)	
>55	23 (47.9%)	7 (29.2%)	31 (56.4%)	
Professional Experience, Years				
<10	5 (10.4%)	7 (29.2%)	6 (10.9%)	0.10
10–20	13 (27.1%)	6 (25.0%)	7 (12.7%)	
20–30	20 (41.7%)	6 (25.0%)	23 (41.8%)	
>30	10 (20.8%)	5 (20.8%)	19 (34.5%)	
Workplace in Hospital (CHU, CHRU, CH) *	15 (31.2%)	12 (50.0%)	27 (49.1%)	0.14
Orthopaedic Surgeon	45 (93.8%)	9 (37.5%)	45 (81.8%)	<0.0001
Previous Information on Y-STRUT®				0.003
Already Used or Prescribed	0	5 (20.8%)	1 (1.8%)	
Known, but Non-Used/Prescribed	7 (14.6%)	6 (25.0%)	10 (18.2%)	
Never Heard About	41 (85.4%)	13 (54.2%)	44 (80%)	

*University Hospital Centre, Regional University Hospital Centre, Hospital Centre

Table A2. Main features of the questionnaire findings for the orthopedics-traumatology indication.

Interest for the Device	Orthopaedics Only (*n* = 48)	Both (*n* = 55)	*p*-Value
Usage of the Device			0.93
User	24 (50.0%)	27 (49.1%)	
Prescriber	5 (10.4%)	7 (12.7%)	
Both	19 (39.6%)	21 (38.2%)	
Number of Patients with a Hip Fracture due to Osteoporosis, per Month			0.05
<5	24 (50.0%)	18 (32.7%)	
5–12	14 (29.2%)	19 (34.55%)	
>12	10 (20.8%)	18 (32.8%)	
Fracture Type			0.66
Mostly per Trochanteric Fractures	12 (25.6%)	11 (20.4)	
Mostly Femoral Neck Fractures	6 (12.8%)	10 (18.5%)	
Both Equally	29 (61.7%)	33 (61.1%)	
Fracture Cause			0.66
Mostly a Simple Fall from a Height	32 (71.0%)	38 (69.1%)	
Mostly a Fall from Bed	0 (0%)	1 (1.8%)	
A Little Bit of Everything	13 (29.0%)	16 (29.1%)	
Patients' Sex			0.85
Mainly Women	44 (91.7%)	52 (94.5%)	
Patients' Age, Years			0.74
65–75	2 (4.2%)	1 (1.8%)	
75–85	31 (64.6%)	38 (69.1%)	
>85	15 (31.2%)	16 (29.1%)	
Osteoporosis Diagnosed Before Fracture			0.27
Mostly YES	4 (10.8%)	11 (22.9%)	
Mostly NO	28 (75.7%)	29 (60.4%)	
Both Similarly	5 (13.5%)	8 (16.7%)	
Fracture Fixation Material			0.53
Nail	23 (48.9%)	26 (47.3%)	
Screw and Plate	9 (19.1%)	9 (16.4%)	
Both	6 (12.8%)	10 (18.2%)	
Other	5 (10.6%)	2 (3.6%)	
No Surgery	4 (8.5%)	8 (14.5%)	
Main Criteria of Choice for Hip Fracture Treatment			
Fracture Type	38 (79.2%)	43 (78.2%)	1.00
Pain	1 (2.1%)	0 (0%)	0.95
Stability, Rehabilitation	19 (39.6%)	25 (45.4%)	0.69
Easy-to-Use	22 (45.8%)	22 (40%)	0.69
Material Availability	8 (16.7%)	17 (30.9%)	0.15
Cost	3 (6.25%)	4 (7.3%)	1.00
Anaesthesia Choice for Hip Fracture Treatment			0.17
Mostly general	16 (34.8%)	26 (54.2%)	
Mostly spinal	17 (37.0%)	13 (27.1%)	
Both similarly	13 (28.2%)	9 (18.7%)	
Mean Surgical Time for Hip Fracture Treatment			0.26
<30 min	18 (39.1%)	23 (48.9%)	
30–60+ min	28 (60.9%)	24 (51.1%)	
Strategy of Prevention			0.08
Simultaneously with First Fracture Treatment	16 (42.1%)	19 (51.4%)	
Postponed	13 (34.2%)	16 (43.2%)	
No Prevention	9 (23.7%)	2 (5.4%)	
Willing to Use/Prescribe Y-STRUT® in Prevention			0.0008
YES	17 (63.0%)	38 (97.4%)	
NO	10 (37.0%)	1 (2.6%)	
Questionnaire Satisfaction, median [Q1;Q3]	75 [60; 80.5]	76 [63.25; 89.75]	0.18
100: very satisfied, 0: not satisfied at all	(*n* = 47)	(*n* = 54)	

Table A3. Main features of the questionnaire findings for the oncology indication.

Interest for the Device	Oncology Only (*n* = 24)	Both (*n* = 55)	*p*-Value
Usage of the Device			0.24
User	10 (41.7%)	29 (53.7%)	
Prescriber	2 (8.3%)	9 (16.7%)	
Both	12 (50.0%)	16 (29.6%)	
Number of Patients with Metastatic Pre-Fractural Lesions at the Proximal Hip, per Month			1.00
<5	23 (95.8%)	50 (92.6%)	
5–12	1 (4.2%)	4 (7.4%)	
Medical Treatment for Osteolytic Metastasis at the Proximal Femur			0.75
YES	15 (75.0%)	26 (78.8%)	
NO	5 (25.0%)	7 (21.2%)	
Main Medical Treatment Prescribed			0.17
Chemotherapy	1 (7.1%)	4 (15.4%)	
Local Radiotherapy	1 (7.1%)	8 (30.8%)	
Chemotherapy + Local Radiotherapy	12 (85.7%)	13 (50.0%)	
Other	0 (0%)	1 (3.8%)	
Main type of Primary Cancer Associated to Osteolytic Metastasis at the Proximal Femur*			
Lung	18 (75.0%)	28 (50.9%)	0.052
Breast	17 (70.8%)	42 (76.4%)	0.59
Prostate	10 (41.7%)	24 (43.6%)	1.00
Kidney	11 (45.8%)	18 (32.7%)	0.31
Melanoma	3 (12.5%)	1 (1.8%)	0.081
Other	1 (4.2%)	2 (3.6%)	1.00
Preventive Treatment for Proximal Femur Fracture Proposed to Patients			0.74
Mainly NO	9 (39.1%)	20 (37.0%)	
Mainly YES	14 (60.9%)	34 (63%)	
Main Preventive Treatment Proposed for Proximal Femur Fracture			0.70
Osteosynthesis in Orthopaedics Theatre	11 (47.8%)	35 (63.6%)	
Screwing + Cementoplasty	4 (17.4%)	7 (12.7%)	
Cementoplasty Alone	1 (4.35%)	2 (3.6%)	
No Prevention	6 (26.1%)	9 (16.4%)	
Other	1 (4.35%)	2 (3.6%)	
Main Criteria of Choice for Preventive Treatment*			
Size of the Lesion	17 (70.8%)	41 (74.5%)	0.78
Pain	11 (45.8%)	26 (47.3%)	1.00
Easy-to-Use	7 (29.2%)	17 (30.9%)	1.00
Material Availability	3 (12.5%)	8 (14.5%)	1.00
Cost	2 (8.3%)	4 (7.3%)	1.00
Anaesthesia Choice for Preventive Treatment			0.59
Mostly General	13 (72.2%)	31 (64.6%)	
Mostly Spinal	4 (22.2%)	11 (22.9%)	
Both Similarly	1 (5.6%)	5 (10.4%)	
Other	0 (0%)	1 (2.0%)	
Mean Surgical Time for Hip Fracture Treatment, min			0.66
<30	5 (29.4%)	10 (22.2%)	
30–60	9 (52.9%)	29 (64.4%)	
>60	3 (17.7%)	6 (13.3%)	
Willing to Use/Prescribe Y-STRUT® in Prevention			1.00
YES	15 (93.7%)	40 (93.0%)	
NO	1 (6.3%)	3 (7.0%)	
Questionnaire Satisfaction, median [Q1;Q3] 100: very satisfied, 0: not satisfied at all	72.5 [66.25;88.5] (*n* = 24)	72 [54.25;90] (*n* = 54)	0.77

References

1. Kaneko, T.S.; Skinner, H.B.; Keyak, J.H. Lytic lesions in the femoral neck: Importance of location and evaluation of a novel minimally invasive repair technique. *J. Orthop. Res.* **2008**, *26*, 1127–1132.
2. Ashford, R.U.; Hanna, S.A.; Park, D.H.; Pollock, R.C.; Skinner, J.A.; Briggs, T.W.R.; Cannon, S.R. Proximal femoral replacements for metastatic bone disease: Financial implications for sarcoma units. *Int. Orthop.* **2010**, *34*, 709–713.
3. Mundy, G.R. Metastasis to bone: Causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Cancer* **2002**, *2*, 584–593.
4. Kanis, J.A.; Odén, A.; McCloskey, E.V.; Johansson, H.; Wahl, D.A.; Cooper, C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos. Int.* **2012**, *23*, 2239–2256.
5. Hung, W.W.; Egol, K.A.; Zuckerman, J.D.; Siu, A.L. Hip Fracture Management Tailoring Care for the Older Patient. *JAMA* **2012**, *307*, 2185–2194.
6. Veronese, N.; Maggi, S. Epidemiology and social costs of hip fracture. *Injury* **2018**, *49*, 1458–1460.
7. Ekman, E.F. The role of the orthopaedic surgeon in minimizing mortality and morbidity associated with fragility fractures. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* **2010**, *18*, 278–285.
8. Mazzucchelli, R.; Pérez-Fernández, E.; Crespí, N.; García-Vadillo, A.; Rodriguez Caravaca, G.; Gil de Miguel, A.; Carmona, L. Second Hip Fracture: Incidence, Trends, and Predictors. *Calcif. Tissue Int.* **2018**, *102*, 619–626.
9. Dreinhöfer, K.E.; Mitchell, P.J.; Bégué, T.; Cooper, C.; Costa, M.L.; Falaschi, P.; Hertz, K.; Marsh, D.; Maggi, S.; Nana, A.; et al. A global call to action to improve the care of people with fragility fractures. *Injury* **2018**, *49*, 1393–1397.
10. González-Montalvo, J.I.; Mauleón, J.L.; Gil-Garay, E.; Gotor, P.; Martín-Vega, A. The orthogeriatric unit for acute patients: A new model of care that improves efficiency in the management of patients with hip fracture. *HIP Int.* **2010**, *20*, 229–235.
11. Bawa, H.S.; Weick, J.; Dirschl, D.R. Anti-Osteoporotic Therapy After Fragility Fracture Lowers Rate of Subsequent Fracture: Analysis of a Large Population Sample. *J. Bone Joint Surg. Am.* **2015**, *97*, 1555–1562.
12. Liel, Y.; Castel, H.; Bonneh, D.Y. Impact of subsidizing effective anti-osteoporosis drugs on compliance with management guidelines in patients following low-impact fractures. *Osteoporos. Int.* **2003**, *14*, 490–495.
13. Rabenda, V.; Mertens, R.; Fabri, V.; Vanoverloop, J.; Sumkay, F.; Vannecke, C.; Deswaef, A.; Verpooten, G.A.; Reginster, J.Y. Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporos. Int.* **2008**, *19*, 811–818.
14. Inderjeeth, C.A.; Chan, K.; Kwan, K.; Lai, M. Time to onset of efficacy in fracture reduction with current anti-osteoporosis treatments. *J. Bone Miner. Metab.* **2012**, *30*, 493–503.
15. Mugnier, B.; Daumas, A.; Couderc, A.; Mizzi, B.; González, T.; Amrani, A.; Lévêque, P.; Aymes, B.; Villani, P. Clinical effectiveness of osteoporosis treatment in older patients : A fracture liaison service-based prospective study. *J. Women Aging* **2018**, *31*, 553–565.
16. Schneiderbauer, M.M.; Von Knoch, M.; Schleck, C.D.; Harmsen, W.S.; Sim, F.H.; Scully, S.P. Patient Survival after Hip Arthroplasty for Metastatic Disease of the Hip. *J. Bone Joint Surg Am* **2004**, *86*, 1684–1689.
17. Parker, M.J.; Khan, A.Z.; Rowlands, T.K. Survival after pathological fractures of the proximal femur. *HIP Int.* **2011**, *21*, 526–530.
18. Hage, W.D.; Aboulafia, A.J.; Aboulafia, D.M. Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease. *Orthop. Clin. N. Am.* **2000**, *31*, 515–528.
19. Stresing, V.; Daubiné, F.; Benzaid, I.; Mönkkönen, H.; Clézardin, P. Bisphosphonates in cancer therapy. *Cancer Lett.* **2007**, *257*, 16–35.
20. Coleman, R.E.; McCloskey, E.V. Bisphosphonates in oncology. *Bone* **2011**, *49*, 71–76.
21. Ristevski, B.; Jenkinson, R.J.; Stephen, D.J.G.; Finkelstein, J.; Schemitsch, E.H.; McKee, M.D.; Kreder, H.J. Mortality and complications following stabilization of femoral metastatic lesions: A population-based study of regional variation and outcome. *Can. J. Surg.* **2008**, *52*, 302–308.
22. Deschamps, F.; Farouil, G.; Hakime, A.; Barah, A.; Guiu, B.; Teriitehau, C.; Auperin, A.; deBaere, T. Cementoplasty of metastases of the proximal femur: Is it a safe palliative option? *J. Vasc. Interv. Radiol.* **2012**, *23*, 1311–1316.
23. Tian, Q.-H.; He, C.-J.; Wu, C.-G.; Li, Y.-D.; Gu, Y.-F.; Wang, T.; Xiao, Q.-P.; Li, M.-H. Comparison of Percutaneous Cementoplasty with and Without Interventional Internal Fixation for Impending Malignant Pathological Fracture of the Proximal Femur. *Cardiovasc. Interv. Radiol.* **2015**, *39*, 81–89.

24. Arvinius, C.; Parra, J.L.C.; Mateo, L.S.; Maroto, R.G.; Borrego, A.F.; Stern, L.L.-D. Benefits of early intramedullary nailing in femoral metastases. *Int. Orthop.* **2014**, *38*, 129–132.
25. Kelekis, A.; Filippiadis, D.; Anselmetti, G.; Brountzos, E.; Mavrogenis, A.; Papagelopoulos, P.; Kelekis, N.; Martin, J.-B. Percutaneous Augmented Peripheral Osteoplasty in Long Bones of Oncologic Patients for Pain Reduction and Prevention of Impeding Pathologic Fracture: The Rebar Concept. *Cardiovasc. Interv. Radiol.* **2016**, *39*, 90–96.
26. Jawad MU, Scully SP. In brief: Classifications in brief: Mirels' classification: Metastatic disease in long bones and impending pathologic fracture. Clin Orthop Relat Res. 2010;468(10):2825–7.
27. Giannini, S.; Luciani, D.; Chiarello, E.; Cadossi, M.; Tedesco, G.; Hoque, M.; Gnudi, S. Osteosynthetic improvement of osteoporotic bone: Prevention surgery. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* **2011**, *8*, 51–54.
28. Varga, P.; Hofmann-Fliri, L.; Blauth, M.; Windolf, M. Prophylactic augmentation of the osteoporotic proximal femur—Mission impossible? *Bonekey Rep.* **2016**, *5*, 1–9.
29. Ferrari, S.; Reginster, J.-Y.; Brandi, M.L.; Kanis, J.A.; Devogelaer, J.-P.; Kaufman, J.-M.; Féron, J.-M.; Kurth, A.; Rizzoli, R. Unmet needs and current and future approaches for osteoporotic patients at high risk of hip fracture. *Arch. Osteoporos.* **2016**, *11*, 37.
30. Rodrigues, L.; Cornelis, F.H.; Reina, N.; Chevret, S. Prevention of Pathological Fracture of the Proximal Femur: A Systematic Review of Surgical and Percutaneous Image-Guided Techniques Used in Interventional Oncology. *Medicina* **2019**, *55*, 1–9.
31. Cornelis, F.H.; Tselikas, L.; Carteret, T.; Lapuyade, B.; De Baere, T.; Cabane, V.; Rodrigues, L.; Maas, C.; Deschamps, F. A Novel Implant for the Prophylactic Treatment of Impending Pathological Fractures of the Proximal Femur: Results from a Prospective, First-in-Man Study. *Cardiovasc. Interv. Radiol.* **2017**, *40*, 1070–1076.
32. Cornelis, F.H.; Tselikas, L.; Carteret, T.; Lapuyade, B.; De Baere, T.; Le Huec, J.C.; Deschamps, F. Percutaneous internal fixation with Y-STRUT® device to prevent both osteoporotic and pathological hip fractures: A prospective pilot study. *J. Orthop. Surg. Res.* **2017**, *12*, 27.
33. Szpalski, M.; Le Huec, J.C.; Jayankura, M.; Reynders, P.; Maas, C. Contralateral Prophylactic Reinforcement in Case of First Low-Energy Hip Fracture: First-in-Man Clinical Data of a New Percutaneous Internal Fixation Device. *J. Osteoporos. Phys. Act.* **2017**, *5*. doi: 10.4172/2329-9509.1000202
34. Harris, P.A.; Taylor, R.; Thielke, R.; Payne, J.; Gonzalez, N.C.S.; Conde, J.G. Research Electronic Data Capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J. Biomed. Inf.* **2009**, *42*, 377–381.
35. Newcombe, R.G. Two-sided confidence intervals for the single proportion: Comparison of seven methods. *Stat. Med.* **1998**, *17*, 857–872.
36. Grigoryan, K.V.; Javedan, H.; Rudolph, J.L. Orthogeriatric care models and outcomes in hip fracture patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Orthop. Trauma* **2014**, *28*, e49–e55.
37. Mitchell, P.; Åkesson, K.; Chandran, M.; Cooper, C.; Ganda, K.; Schneider, M. Best Practice & Research Clinical Rheumatology Implementation of Models of Care for secondary osteoporotic fracture prevention and orthogeriatric Models of Care for osteoporotic hip fracture. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **2016**, *30*, 536–558.
38. Ryg, J.; Rejnmark, L.; Overgaard, S.; Brixen, K.; Vestergaard, P. Hip fracture patients at risk of second hip fracture: A nationwide population-based cohort study of 169,145 cases during 1977–2001. *J. Bone Miner. Res.* **2009**, *24*, 1299–1307.
39. Mak, J.C.S.; Cameron, I.D.; March, L.M. Evidence-based guidelines for the management of hip fractures in older persons: An update. *MJA* **2010**, *192*, 37–41.



© 2020 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Article 2

Résumé

Une revue de la littérature des années 90 à aujourd'hui (1er Janvier 2019) a été réalisée sur les solutions existantes pour la prévention chirurgicale des factures pathologiques du fémur proximal, qu'elles soient dues à l'ostéoporose ou à des métastases osseuses. L'objectif de cette revue était de recenser ces différentes solutions, qu'elles soient expérimentales ou commercialisées et, d'évaluer leurs résultats en termes de performance pour chaque indication.

Ces recherches ont été réalisées sur trois sources de données en ligne (PubMed, CENTRAL et ClinicalTrials.gov) : PubMed, le principal moteur de recherche de données bibliographiques en biologie et médecine ; CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), une base de données contenant de nombreux rapports d'études contrôlées randomisées et quasi-randomisées ; ClinicalTrials.gov, la base de données américaine des études cliniques conduites à travers le monde.

Différents mots-clés (en anglais) ont été utilisés : prévention de la fracture de hanche controlatérale (prevention of contralateral hip fracture) ; prévention de la fracture de hanche (hip fracture prevention) ; prévention de la seconde fracture de hanche (second hip fracture prevention) ; fracture de la hanche controlatérale (contralateral hip fracture) ; fracture de la hanche pathologique imminente (impending pathological hip fracture). La liste des références des articles sélectionnés et les études connues ont aussi été étudiées pour trouver des références additionnelles. De plus, des recherches spécifiques ont été réalisées sur les produits déjà connus sur le marché pour la prévention (OSSURE® LOEP® d'AgNovos® Healthcare, Piccolo® de CarboFix). Tous les résumés des articles ont été exportés, et les doublons retirés, puis analysés afin d'identifier les articles pertinents pour une lecture complète. Les titres, les résumés et les articles complets ont été revus afin de sélectionner les études évaluant la performance de la solution étudiée pour prévenir la fracture ostéoporotique et/ou pathologique de la hanche. Les principaux critères d'évaluation étant le nombre de fractures de hanche, l'évaluation de la douleur (score EVA, Échelle Visuelle Analogique), l'occurrence des évènements indésirables (EI) (incluant les évènements indésirables graves (EIG) et les décès). Les études épidémiologiques, médico-

économiques et concernant les EIs, ont été exclues. Une fois les doublons retirés, les articles ont été triés selon le traitement étudié (ex : traitement anti-ostéoporotique, DM, les deux ou autres traitements), afin de ne conserver que les DMI (ex : protecteurs de hanche exclus). Tous les essais contrôlés randomisés et les cohortes ont été considérés, ainsi que toute autre étude pertinente selon les données disponibles (ex : traitement innovant débutant les essais cliniques). Les études sans mesures cliniques in vivo (ex : essais biomécaniques sur pièces anatomiques) ont été exclues. De plus, seuls les articles dont le contenu intégral était disponible (accessible gratuitement en ligne) et écrits en anglais ont été inclus.

L'ensemble des données contenues dans ces articles ont été extraites afin de les analyser et d'en évaluer leur qualité. Les articles inclus ont alors été triés selon la population étudiée (patients souffrant d'ostéoporose ou de métastases osseuses) et le design de l'étude (avec ou sans groupe contrôle). Un ensemble de données d'intérêt ont été extraites pour chaque étude dans un fichier Excel unique afin de constituer la base de données à analyser. Les données collectées ont été les suivantes : informations générales (nom de l'article, auteurs), description de l'étude (groupe contrôle, nom du DM, type d'étude, type de centre), caractéristiques des patients (âge, sexe, pathologie) et les critères d'évaluation choisis (nombre de fracture de hanche, score EVA moyen pour la douleur au niveau de la hanche, nombre et type d'EIs, nombre de décès, suivi moyen). Les différentes variables ont été décrites à l'aide de moyennes et de pourcentages.

Des analyses plus poussées ont été réalisées sur les patients souffrant de métastases osseuses sur les groupes de patients implantés, du fait du nombre d'études plus important (n=12 en oncologie et n=2 pour l'ostéoporose), afin d'avoir une estimation des critères d'évaluation (nombre de fracture, EI et EIG). Différentes variables (pourcentage d'hommes, âge moyen, DM étant de type « clou », ajout de ciment, nombre de patients) ont été évaluées afin de rechercher une éventuelle corrélation avec ces évènements en utilisant une régression logistique multiple, et la méthode exacte de Fisher le cas échéant. Les résultats ont été décrits avec des rapports de chances avec un intervalle de confiance (IC) de 95%. Par ailleurs, la qualité de ces études a été évaluée à travers l'échelle de Newcastle-Ottawa, une référence basée sur trois domaines : la sélection des groupes d'étude, la comparabilité des groupes et la détermination des critères d'évaluation, avec un maximum de 9 étoiles pour les

études de cas-contrôle ou les études de cohortes. Il est à noter que lorsqu'une étude ne présente pas de groupe contrôle, cette échelle ne dépasse pas les 7 étoiles.

Une revue systématique a été réalisée en suivant les recommandations de la méthode PRISMA « Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses » pour les études chez les patients atteints de métastases osseuses, rapportant l'effet estimé des DM chirurgicaux étudiés sur les résultats cliniques (fractures de la hanche et EIs). Cette méthode est constituée d'une checklist de 27 items et d'un organigramme en 4 phases, afin d'aider les auteurs à améliorer le compte-rendu des revues systématiques et méta-analyses. Cette méthode est axée sur les essais contrôlés randomisés mais elle peut aussi être utilisée comme base pour présenter des revues systématiques d'autres types de recherches, et notamment celles qui évaluent des interventions. Afin d'obtenir des estimations sur la prévalence des fractures ou des EIs sur les groupes implantés, une méta-analyse bayésienne cumulative a ensuite été réalisée. À l'aide des statistiques bayésiennes, nous avons estimé de manière cumulative, sur la date de publication des résultats des essais, sur les études ordonnées selon la date de publication. Des versions antérieures bêta non informatives (c.-à-d. des versions antérieures uniformes) ont été utilisées pour représenter l'incertitude majeure entourant les résultats avant toute donnée d'essai publié. Les distributions postérieures calculées après chaque étude, ont ensuite été utilisées comme versions antérieures pour le prochain essai, et ainsi de suite. La probabilité postérieure moyenne de chaque événement (fracture et EI) avec son IC à 95% et la probabilité postérieure que le risque était inférieur à 5% et 10% ont été rapportées. Toutes les estimations ponctuelles sont présentées avec des IC de 95% et ont été calculées à l'aide de la méthode de simulation de Monte-Carlo par les chaînes de Markov (méthode MCMC en anglais). Le risque de biais de publication a été évalué à l'aide de graphiques en entonnoir des estimations de l'effet par rapport à la taille de l'échantillon.

Lors de la recherche préliminaire, 81 résultats ont été identifiés à travers l'étude des bases de données (PubMed, Central), en incluant également les références et les recherches spécifiques. Une fois les doublons retirés, 70 articles ont été sélectionnés d'après leurs titres et leurs résumés, et 56 articles ont finalement été exclus.

Un total de 14 articles a donc été inclus dans cette revue, représentant 337 patients dont 282 implantés avec un DMI et 55 sans dispositif implanté (groupe contrôle, soit avec du ciment osseux soit simple observation). Il est à noter qu'après la sélection seule une étude de niveau I, essai contrôlé randomisé, était disponible. Les autres études comprenaient une de niveau II, cohorte prospective et comparative, aucune de niveau III et 12 de niveau IV, études de cas. Concernant les critères d'évaluation majeurs, tous les articles ont rapporté le nombre de fractures ainsi que les EIs (graves ou non) et le suivi moyen. Le nombre de décès était manquant dans un article et le score EVA (Échelle Visuelle Analogique pour évaluer la douleur) a été enregistré dans seulement 6 articles.

Seulement deux études présentant des solutions pour la prévention des fractures de hanche dues à l'ostéoporose ont été inclues dans cette étude, reflétant le manque de preuves dans cette indication. La première est un essai contrôlé randomisé comparant 34 patients implantés avec un clou en prévention avec 38 patients sans traitement, et la seconde est une petite cohorte de 10 patients implantés avec un implant en polymère combiné avec du ciment osseux. L'âge moyen était de 82.2 ans avec 80.3% de femmes. Dans ces deux études, seulement deux EI ont été rapportés : une douleur post-opératoire et une fuite de ciment, et aucun EI grave. Le score de douleur n'était soit pas exploitable soit pas rapporté. Après un suivi moyen de 6 ans, pour la première étude, le groupe implanté a présenté une occurrence de fracture de hanche de 7.9% et 65.8% de décès, comparé au groupe contrôle avec 14.7% et 58.8% respectivement. Les auteurs ont conclu que ce système de clou en prévention n'a pas prouvé son efficacité à prévenir les fractures de hanche. Dans la petite cohorte, aucune fracture ni décès n'est survenu après un suivi moyen de 1.3 ans. La faisabilité, la sécurité et la tolérance de l'implant étudié pour prévenir ces fractures ont été démontrées, cependant plus de données sont nécessaires afin de prouver son efficacité clinique. Compte-tenu du manque global d'études, une méta-analyse n'a pas pu être réalisée.

En revanche, la métastase osseuse attire l'attention et la prévention des fractures de hanche dans cette indication est bien plus étudiée. Ainsi, 12 études présentant des solutions pour la prévention des fractures de hanche imminentes et pathologiques dues à des métastases osseuses ont été inclues dans cette revue.

Parmi ces études, 11 ont inclus 215 patients ayant un DM implanté en prévention sans groupe contrôle (études de niveau IV), et une cohorte a inclus 19 patients implantés avec des aiguilles et du ciment comparés à 21 contrôles ayant uniquement du ciment (étude de niveau II). Il est à noter que seul le groupe de patients implantés (n=19) a été utilisé dans cette analyse. A travers l'ensemble de ces patients, différents DM ont été étudiés : vis (n=3), implant en polymère (n=1), clous (n=6) mais aussi des aiguilles (n=2). Parmi ces 234 patients implantés, l'âge moyen était de 61.7 ans avec 47.9% de femmes. Le suivi moyen était de 10 mois (intervalle 7 mois- 1.5 ans), avec une occurrence de fracture de hanche de 2.7% (allant de 0 à 11.1) et 51.2% de décès. L'occurrence moyenne d'EIs était de 13.1% et également plutôt homogène dans ces études, les EIGs les plus rapportés étant la mort prématurée, la fracture au site d'insertion et l'infection, notamment dans les études utilisant des clous en prévention. Le score de douleur a été évalué dans 5 études seulement, avec un score moyen de 1.7 sur 10 à un suivi moyen de 5 mois (intervalle 0-12 mois). Les résultats de la régression logistique multiple n'ont montré aucune relation entre les variables étudiées (pourcentage d'hommes, âge moyen, type de DM étant un clou, ajout de ciment, nombre de patients) et les résultats (fracture, EI, EIG). La méta-analyse a alors été réalisée sur ces 12 échantillons et, avec l'ensemble des données disponibles et un suivi moyen de 10 mois, le risque de fracture a été estimé à 5.5% (allant de 3.0 à 8.6% avec IC95%) et celui des EIs à 17.4% (allant de 12.6 à 22.8% avec IC95%). La probabilité postérieure d'avoir un taux de fracture inférieur à 5% était de 40.3%.

Cette revue de la littérature a donc permis d'analyser 14 articles et d'évaluer la performance de différents DM de prévention des fractures de hanche qu'elles soient dues à l'ostéoporose ou à des métastases osseuses. La performance a pu être évaluée à travers l'occurrence des fractures de hanche et des EIs, cependant la qualité de vie et l'évaluation de la douleur ont été très peu évaluées. Il est intéressant de noter que seulement deux études présentant des solutions de prévention des fractures de hanche dues à l'ostéoporose ont été sélectionnées, alors qu'il s'agit d'un problème de santé publique majeur, rendant toute interprétation difficile. Ce manque de résultats rejoint la littérature actuelle, et confirme l'intérêt du développement de la prévention chirurgicale, afin de compléter l'arsenal thérapeutique privilégiant les solutions pharmacologiques (traitement anti ostéoporotique, vitamine D) et non-pharmacologiques telles que les protecteurs de hanche, l'exercice et la nutrition.

Une sélection appropriée des patients serait essentielle ainsi que des essais contrôlés randomisés afin d'évaluer de façon plus approfondie l'efficacité clinique potentielle de la prévention chirurgicale. En revanche, pour les patients présentant des métastases osseuses, des DM sont développés afin de surmonter le risque de complications dû aux fractures pathologiques imminentes, malgré un statut clinique et une espérance de vie fragiles, mais aussi pour améliorer leur qualité de vie. La référence aujourd'hui est la cimentoplastie (injection de ciment osseux dans l'os pour le renforcer), mais son efficacité est discutée à cause d'un manque de stabilité et des complications en cas de révision. C'est pourquoi l'utilisation de DM combinés au ciment gagne de l'intérêt en prévention. Les résultats décrits dans cette revue rejoignent ceux de la littérature qui sont intéressants notamment car ils réduisent le risque de refracture mais aussi la douleur et donc améliorent la qualité de vie de ces patients, cependant l'étude sur une plus grande population serait nécessaire afin de confirmer ces bénéfices.

Finalement, malgré les différentes limitations que présente cette revue (peu d'articles, niveau de preuves limité, séries de cas et études non contrôlées non randomisées majoritairement), les données publiées montrent des résultats encourageants pour la prévention chirurgicale des fractures de hanche, notamment pour les patients souffrant de métastases osseuses. A noter que, de manière générale, d'autres études probantes seraient nécessaires pour démontrer l'intérêt de ces méthodes thérapeutiques.

Remarque : Il est à noter que seule la partie oncologie de cette revue a été publiée, en raison du nombre limité de résultats présentant des solutions pour la prévention des fractures de hanche dues à l'ostéoporose.

Review

Prevention of Pathological Fracture of The Proximal Femur: A Systematic Review of Surgical and Percutaneous Image-Guided Techniques Used in Interventional Oncology

Laëtitia Rodrigues [1,*], François H. Cornelis [2], Nicolas Reina [3] and Sylvie Chevret [1]

[1] INSERM UMR 1153, Equipe ECSTRRA, Service de Biostatistique et Information Médicale, AP-HP Hôpital Saint Louis/Université Paris Diderot, Paris, France
[2] Sorbonne Université, Department of Radiology, Tenon Hospital, 4 rue de la Chine, Paris, France
[3] Department of Orthopedic Surgery, Hôpital Pierre-Paul-Riquet, CHU de Toulouse, Toulouse, France
* Correspondence: laetitia.rodrigues2@gmail.com

Received: 17 October 2019; Accepted: date; Published: date

Abstract: *Background and objectives:* Patients suffering from bone metastasis are at high risk for pathological fractures and especially hip fractures. Osteolytic metastases can induce high morbidity rate (i.e. pain, facture risk, mobility impairment), and can be difficult to operate on this frail population having a reduced life expectancy. Several medical devices have been investigated for prevention of these pathological hip fractures. *Materials and Methods:* To investigate these solutions, a literature review and a meta-analysis of primary studies was performed. Data sources included electronic databases (PubMed, CENTRAL and ClinicalTrials.gov), from 1990 until January 1st, 2019. Titles, abstracts and full-text articles were reviewed in order to select only studies evaluating the performance of the studied solution to prevent osteoporotic and/or pathological hip fracture. The main outcomes were the occurrence of hip fracture, pain evaluation (VAS score) and adverse events occurrence (including severe adverse events and deaths). All Randomized Controlled Trials (RCTs) and cohorts were considered. A Bayesian cumulative meta-analysis was undertaken on the primary studies conducted in patients with bone metastasis. *Results:* A total of 12 primary studies were identified, all were cohorts without a control group, but one compared two devices and were thereafter considered separately. Of those 12 samples, 255 patients were included, mean age 61.7 years. After implantation, the cumulative risk of fracture was of 5.5% (95% Confidence Interval, 3.0% to 8.6%), and adverse event of 17.4% (95%CI, 12.6 to 22.8%) with a median follow-up of 10 months. The posterior probability of a fracture rate below 5% was 40.3%. *Conclusions:* Literature about medical devices evaluation for preventing hip fractures in metastatic patients is poor and mostly based on limited level of evidence studies. However, this systematic review showed promising results in terms of efficacy and tolerance and requires further investigations.

Keywords: Proximal femur ; Bone metastasis ; Prevention ; Osteosynthesis

1. Introduction

Bone is the third location of metastases after the lungs and liver. Bone metastasis, further to a cancer (in particular breast, kidney, lung, prostate or thyroid [1–3]), are frequently located in the proximal part of the femur [4] and specifically in the femoral neck [5] highly exposed to fractures. Osteolytic metastases can induce high morbidity rate due to abnormal bone resorption (i.e. pain, facture risk, mobility impairment) [6], and can be difficult to operate on this frail population having a reduced life expectancy [7].

In these cancer patients, to prevent the occurrence of a pathological fracture of the proximal femur, surgical stabilization by femoroplasty or osteosynthesis is the first-line treatment, but only when patients can tolerate it as it is associated to non-negligible surgical morbidity and mortality. The alternative for these patients is less invasive techniques (compared to surgery) which use a percutaneous approach with small incisions, an effective analgesic effect and a potential reduction of disability after the procedure and the risk of bleeding or infectious complications. Bed rest and hospital stay are also reduced, and complementary therapies can still be used such as radiation, thermal ablation and chemotherapy [8]. Prophylactic fixation is recommended in cases of lytic metastases of the proximal femur presenting a Mirels' score above 8 to quantify the risk of sustaining a pathological fracture [9]. According to the literature, cementoplasty alone is effective for pain palliation but contraindicated in the proximal femur because of inadequate bone consolidation during weight bearing thus not reducing the risk of occurrence of secondary fracture [10]. Therefore, minimally invasive solutions have been studied to be combined with bone cement for the treatment and/or prevention of these pathological hip fractures such as cement-augmented metallic materials and percutaneous image-guided screw-mediated osteosynthesis [11].

In the last few years, several attempts have been made to develop prevention of femoral neck fracture, in order to achieve immediate reinforcement for non-surgical patients. Studied techniques include the use of screws, nails but also needles, and an innovative polymer implant was also developed, all combined with bone cement. But these studied solutions have to provide evidence of performance without rising new risks linked to an invasive treatment. In this context, a literature review was conducted to evaluate the results of the current available solutions (on the market or experimental) for prevention of pathological hip fracture due to bone metastasis.

2. Materials and Methods

2.1. Search strategy and selection criteria

To investigate these solutions, a literature review was performed. Data sources included three electronic databases (PubMed, CENTRAL and ClinicalTrials.gov), from 1990 until January 1st, 2019, using the following keywords: hip fracture prevention; impending pathological hip fracture. Reference lists of selected articles and known studies were also searched for additional reference. In addition, specific researches were done about products already in the market for prevention (i.e. Piccolo proximal femur nail). All abstracts were exported, and duplicates were removed, then assessed to identify papers for full review. Titles, abstracts and full-text articles were reviewed in order to select all studies evaluating the performance of the studied solution to prevent pathological hip fracture. The main outcomes being the number of hip fractures, pain evaluation (VAS score), adverse events occurrence (including severe adverse events and deaths). Epidemiological, medico-economic and adverse events studies were excluded. After duplicates removal, articles were sorted according to the studied treatment, to keep only surgical medical devices. All Randomised Controlled Trials (RCTs), cohorts, were considered as well as every other relevant study depending on the available data (i.e. innovative treatment starting clinical trials). Studies with no clinical measure in vivo (i.e. biomechanical studies) were excluded. Only records with full-text available and written in English were included.

2.2. Data extraction and quality assessment

Records were sorted according to the study design (with or without a control group). For each included study, the following data were extracted into Excel worksheets using a pre-specified analysis grid recording general information (name of the article, authors), study descriptors (control group, medical device name, type of study, type of centre), patient characteristics (age, sex, disease) and outcomes measures (number of fracture, mean VAS score, adverse events type and number, number of deaths, mean follow-up). Variables were described with mean and percentage. Further analyses were done on implanted groups, to provide estimation of outcomes (number of fractures, adverse events and

severe adverse events). Several variables (percentage of male, mean age, type of medical device being a nail, addition of cement, number of patients) were assessed for a possible association with these events' occurrence using multiple logistic regression, and exact Fisher test as appropriate. Results were described with odds ratio with 95% confidence interval. Finally, the Newcastle-Ottawa assessment scale (NOS) was used for assessing the quality of these studies [12]. This gold-standard scale is based on three domains: selection of study groups, comparability of groups and ascertainment of exposure/outcome; with a maximum of 9 stars for case-control or cohorts' studies. Note that in absence of control group, the scale ends at 7 stars.

2.3. Systematic review and statistical analysis

A systematic review was performed according to the guidelines of Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (REF Moher, D PLOS 2009) on the primary studies in patients with bone metastasis that reported estimated effect of surgical medical devices on clinical outcomes (hip fractures and adverse events). To provide estimates of fracture or adverse event (AE) prevalence in the treatment arms, a Bayesian cumulative meta-analysis was then performed [13]. Through Bayesian statistics, we estimated cumulatively over publication time of the trial results on studies ordered according to publication time. Non-informative Beta priors (i.e. uniform priors) were used to represent the large uncertainty with regards to the outcomes before any published trial data. Then, the posterior distributions computed after each study, were used as the priors for the next trial, and so on. The posterior mean probability of each event (fracture and AE) with its 95% credible interval, and the posterior probability that the risk was less than 5% and 10%, were reported. All point estimates are presented with 95% Credibility Intervals and were computed using Markov Chain Monte Carlo (MCMC) simulation. The risk of publication bias was assessed by funnel plots of effect estimates against sample size [14]. All computations were performed on R version 3.2.2 (https://www.R-project.org/), using the R2jags (https://cran.r-project.org/web/packages/R2jags/index.html).

3. Results

The preliminary search resulted in a total of 56 records identified through database searching, including references and specific researches. After removal of the duplicates, 51 articles where screened based on titles and abstracts, and 39 articles were excluded. The reasons of exclusion were when the wrong population was studied (n=32), or if no clinical measure in vivo (n=3) nor performance evaluation (n=3) were done and if full text was not available (n=1) (Figure 1). A total of 12 articles were finally included in this review representing 255 patients with 234 implanted with a surgical medical device and 21 with no device implanted (control group, with only bone cement). The studies included no level I study, one level II, prospective comparative cohort, no level III studies and eleven level IV case series.

Regarding the main outcomes, all articles reported the number of fracture as well as adverse events (severe or not) and mean follow-up. Number of deaths was missing in one article and mean VAS score was recorded in only 5 articles. Information extracted from these articles are summarized in Table 1, including the rating score according to NOS.

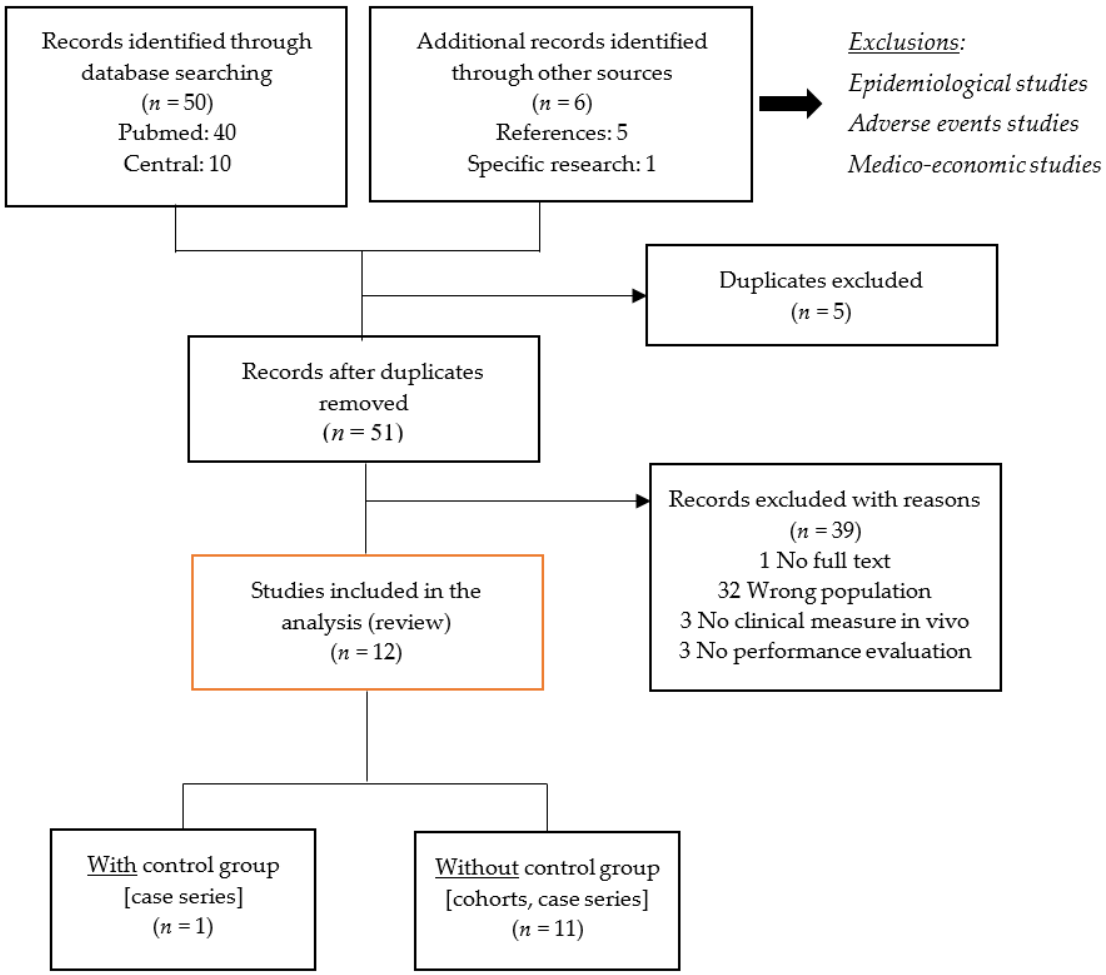


Figure 1. Methodology flowchart.

Table 1. Description of the individual studies.

Ref	Study	NOS stars (out of 9)	Medical Device	Cement	Number of Patients	% Man	Mean Age	Mean Follow-up	% Fracture	% AEs	% SAEs
[15]	Cornelis 2017	6	Implant	Yes	10	67	62	0.65	10	10	NK
[16]	Shemesh 2014	6	Nail	No	19	38.1	62	0.8	0	5.3	NK
[17]	Alvi 2013	6	Nail	No	53	42	60	0.9	9.4	18.9	9.4
[18]	Moholkar 2004	6	Nail	No	42	28.6	66	1.1	2.4	19	9.5
[19]	Edwards 2001	6	Nail	No	25	44	68	1.5	0	8	8
[20]	Voggenreiter 1996	6	Nail	Yes	9	22	59	0.7	11.1	0	22.2
[21]	Weikert 1991	6	Nail	No	10	NK	67	0.7	0	20	NK
[11]	Cazzato 2017	5	Screw	Yes	11	54.5	63.7	0.17	0	9.1	0
[22]	Deschamps 2012	6	Screw	Yes	12	25	55	0.64	0	16.7	0
[6]	Kelekis 2016	6	Needles	Yes	12	83	NK	1.35	0	25	0
[23]	Tian 2015	8	Needles	Yes	19	47.4	58.5	0.75	0	17.5	12.5
[8]	Mavrovi 2017	6	Screw	Yes	12	75	56	1.05	0	8.3	0

Twelve studies presenting solutions for impending and pathological hip fracture due to bone metastasis were included in this review. Among these studies, eleven have included 215 patients who received a surgical medical device for prevention without control group (level IV studies), and one cohort have included 19 implanted patients with needles and cement compared with 21 control receiving cement alone [23] (level II study). Therefore, we only considered the implanted group of this study (n=19) in the analysis. In these patients, several surgical medical devices were studied: screws (n=3), polymer implant (n=1), nails (n=6) but also needles (n=2). Among the 234 implanted patients, the mean age was 61.7 years with 47.9% of women. The mean follow-up was 10 months (range 7 months-1.5 years), with a hip fracture occurrence of 2.7% (ranging from 0 to 11.1) and death of 51.2%.

The fracture occurrence was recorded when using a nail [17,18,20] (9.4%, 2.4% and 11.1% respectively) or with the polymer implant (10%) [15]. Similarly, the mean adverse event occurrence was 13.1% and rather homogenous among all studies; the highest rates of severe adverse events reported (i.e. premature death, fracture at insertion, deep infection) were from the same three nail studies (9.4%, 9.5% and 22.2% respectively), as well as from a study using needles to reinforce the hip [23]. VAS score was evaluated in 5 out of 12 studies, with a mean of 1.7 at a mean time of 5 months (range 0-12). Results from univariable logistic regression models (Table 2) did not show any relationships between studied variables (percentage of male, mean age, type of medical device being a nail, addition of cement, number of patients) and the outcomes (fracture, adverse event, severe adverse event).

Table 2. Multivariate logistic regression models for predicting the outcomes in patients with bone metastasis.

Endpoints	OR * (95% CI)	*p* value
Fracture		
% male	0.96 (0.89;1.04)	0.32
Mean Age	1.02 (0.76;1.37)	0.91
Nail	1.67 (0.15;18.9)	0.68
Cement	0.60 (0.05;6.79)	0.68
Nb patients	1.08 (0.97;1.21)	0.16
Adverse Event		
% male	0.98 (0.92;1.05)	0.59
Mean Age	1.12 (0.83;1.52)	0.46
Nail	5.33 (0.38;75.8)	0.22
Cement	0.19 (0.01;2.66)	0.22
Nb patients	1.17 (0.90;1.55)	0.24
Severe Adverse Event		
% male	0.93 (0.85;1.02)	0.13
Mean Age	1.08 (0.81;1.45)	0.59
Nail	3.75 (0.33;42.5)	0.29
Cement	0.27 (0.02;3.02)	0.29
Nb patients	1.25 (0.93;1.69)	0.14

* OR (95% CI)= Odds Ratio (95% Confidence Interval).

A meta-analysis was then performed on these 12 primary samples. As reported in Figure 2, there was no evidence of any publication bias, with funnel plots including all but one of the estimates. Figure 3 displays the estimated proportion of hip fracture and of adverse events as data accumulated over time. Based on the total available data, with a median follow-up of 10 months, the risk of fracture was estimated at 5.5% (95% Credible Interval, 3.0% to 8.6%), and that of adverse event was 17.4% (95%CI, 12.6 to 22.8%). The posterior probability of a fracture rate below 5% was 40.3%.

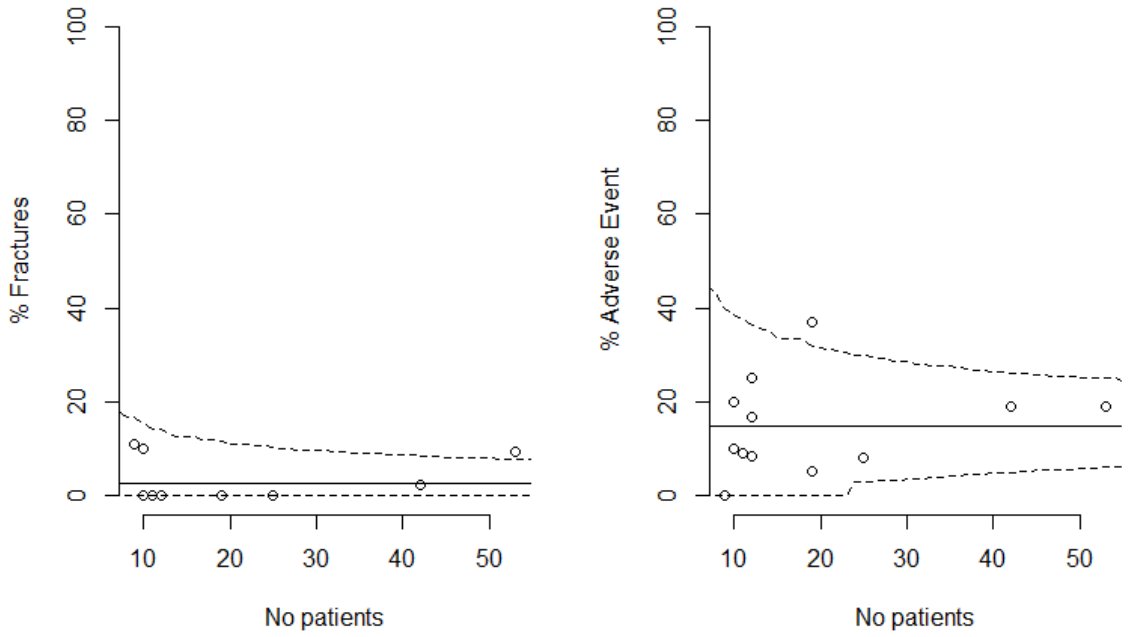


Figure 2. Funnel plots for the two study end points, namely prevalence of hip fractures (left plot) and prevalence of adverse events (right plot) reported in the 12 studies. The outer dashed lines indicate the triangular region within which 95% of studies are expected to lie in the absence of both biases and heterogeneity. Note that, given 3 of the 8 studies with no reported fracture shared the same sample size (n=12), only 5 distinct estimates at 0% fracture appeared on the left plot.

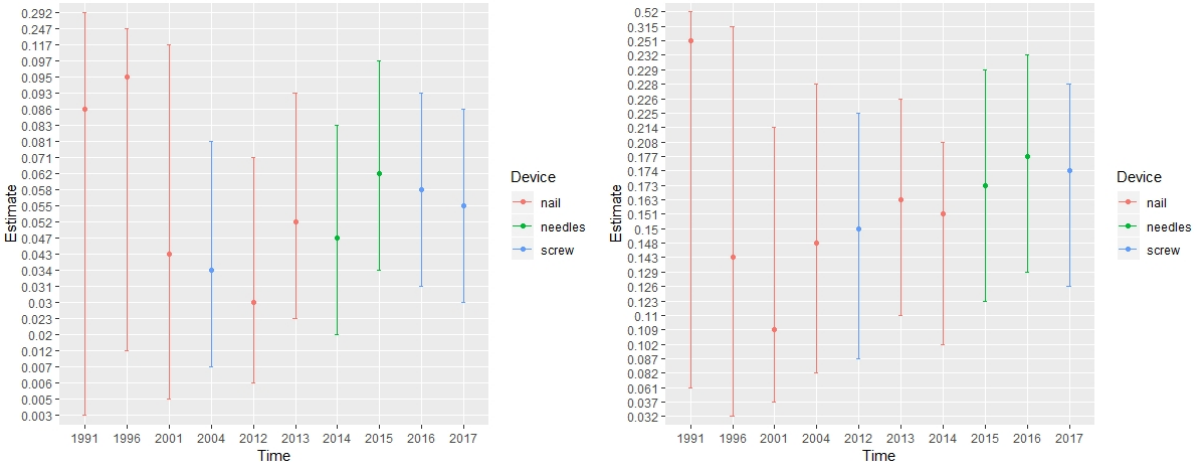


Figure 3. Posterior estimates with 95% credibility intervals of the prevalence of hip fracture (left plot) and of adverse event (right plot) over time of publication of the primary studies; the underlying type of medical device assessed in these studies are indicated through the color of each estimated points.

4. Discussion

This literature review investigated a total of 12 articles, representing studies evaluating the performance of the studied solution to prevent pathological hip fracture due to bone metastasis. A total of 255 patients were included with 234 patients who had medical device implantations and 21 no implantations. Performance was assessed through the occurrence of hip fracture and adverse events. However, quality of life and pain evaluation were poorly evaluated.

The devices are developed for cancer patients presenting with bone metastasis to overcome the risk of complications due to impeding fracture in patients with poor clinical status and life expectancy but also to improve quality of life of these patients. Percutaneous cementoplasty is done for painful bone metastasis, when systemic treatment (i.e. chemotherapy or radiotherapy) is not enough to control pain and when the risk of fracture is low, but its efficacy in the long bones is discussed due to a lack of stability and complications if revision is needed [6,23]. Prevention of bone metastasis using devices is gaining interest. Indeed, among the twelve studied articles, only 4 were published in 13 years (1991–2004) whereas 8 have been published the last years (2012–2017). Preliminary results from various studies evaluating the benefits of augmented osteoplasty of the proximal femur demonstrate their feasibilities, safeties and efficiencies to prevent pathological fracture (low rate of secondary pathological fracture) [10]. This technique is known to give effective pain palliation, with or without combination with other techniques, but the rate of fractures is high in the literature. All devices are minimally invasive, often introduced percutaneously under fluoroscopy guidance. They require local or general anesthesia and the hospital stay is short. Of the 12 selected studies in this meta-analysis, including 255 treated patients, the cumulative risk of fracture after a median follow-up of 10 months, was 5.5% (95% CI, 3.0% to 8.6%), and the occurrence of adverse event was 17.4% (95%CI, 12.6 to 22.8%), relatively stable over time and cohort size; moreover, no factor of heterogeneity in patient subsets (age and sex) or devices (nails or cement) that could explain the occurrence of these events were found. The posterior probability of a fracture rate below 5% was 40.3%, making minimally invasive prevention a promising solution to reduce the pain and the risk of pathological hip fracture in cancer patients and therefore enhance their quality of life. Besides, immunotherapy treatment has disrupted the management of these patients since few years, allowing the lengthening of life expectancy and thus surgical consolidation when needed. A recent review reported a life expectancy without cancer progression three time superior than the mean survival in all patients, compared to chemotherapy or targeted therapy [24]. Prophylactic fixation is recommended in cases of lytic metastases of the proximal femur presenting a Mirels' score superior or equal to 8 to quantify the risk of sustaining a pathological fracture. Interventional oncology may be indicated depending on patient's performance status and life expectancy, but it can also induce higher morbidity [23]. In cancer patients, these minimally invasive procedures appear therefore as a promising alternative, but the limited current evidence reported in the literature justifies to further evaluating these treatments on a larger population.

This review presents several limitations. First, the level of evidence is limited as the selected studies are mainly cases series and non-controlled, non- randomized trials which present a high risk of bias with imprecise results. Second, the choice of focusing only on surgical prevention on bone metastasis lead to a limited number of selected articles: the preliminary search resulted in a total of 56 records identified through database searching and only 12 finally included. This review did not consider other interventions that might also reduce the risk of oncologic fractures such as cementoplasty alone, but this solution is already widely studied in the literature and used in current practice.

5. Conclusions

Literature about medical devices evaluation for preventing hip fractures in cancer patients is poor and mostly based on limited level of evidence studies. However, this systematic review showed that bone metastasis is focusing attention with promising results in terms of efficacy and tolerance, which requires further investigations.

Author Contributions: Conceptualization, L.R., S.C., F.C. and N.R.; methodology, L.R. and S.C.; validation, L.R. and S.C.; investigation, L.R.; data analysis, L.R. and S.C.; writing—original draft preparation, L.R.; writing—review and editing, L.R., S.C., F.C. and N.R.; supervision, S.C.

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: Laëtitia Rodrigues and Sylvie Chevret (Ph D supervisor) have no conflict of interest. François Cornelis is a member of the scientific board of Hyprevention (Pessac, France). Nicolas Reina serves as a paid consultant to Hyprevention, Mathys, Stryker and consultant for education to Zimmer-Biomet.

References

1. T. S. Kaneko, H. B. Skinner, and J. H. Keyak, "Lytic lesions in the femoral neck: Importance of location and evaluation of a novel minimally invasive repair technique," *J. Orthop. Res.*, vol. 26, no. 8, pp. 1127–1132, 2008.
2. R. U. Ashford *et al.*, "Proximal femoral replacements for metastatic bone disease: Financial implications for sarcoma units," *Int. Orthop.*, vol. 34, no. 5, pp. 709–713, 2010.
3. G. R. Mundy, "Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities.," *Nat. Rev. Cancer*, vol. 2, no. 8, pp. 584–93, Aug. 2002.
4. M. M. Schneiderbauer, M. Von Knoch, C. D. Schleck, W. S. Harmsen, F. H. Sim, and P. Scully, "Patient Survival After Hip Arthroplasty for Metastatic Disease of the Hip," *J. Bone Jt. Surg Am*, vol. 86, pp. 1684–89, 2004.
5. J. R. Curtis *et al.*, "'pathologic' fractures: Should these be included in epidemiologic studies of osteoporotic fractures?," *Osteoporos. Int.*, vol. 20, no. 11, pp. 1969–1972, 2009.
6. A. Kelekis *et al.*, "Percutaneous Augmented Peripheral Osteoplasty in Long Bones of Oncologic Patients for Pain Reduction and Prevention of Impeding Pathologic Fracture: The Rebar Concept," *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 39, no. 1, pp. 90–96, 2016.
7. M. J. Parker, A. Z. Khan, and T. K. Rowlands, "Survival after pathological fractures of the proximal femur," *HIP Int.*, vol. 21, no. 5, pp. 526–530, 2011.
8. E. Mavrovi, J. Pialat, H. Beji, A. Kalenderian, G. Vaz, and B. Richioud, "Percutaneous osteosynthesis and cementoplasty for stabilization of malignant pathologic fractures of the proximal femur," *Diagn. Interv. Imaging*, 2017.
9. M. U. Jawad and S. P. Scully, "In brief: Classifications in brief: Mirels' classification: Metastatic disease in long bones and impending pathologic fracture," *Clin. Orthop. Relat. Res.*, vol. 468, no. 10, pp. 2825–2827, 2010.
10. F. H. Cornelis and F. Deschamps, "Augmented osteoplasty for proximal femur consolidation in cancer patients : Biomechanical considerations and techniques," *Diagn. Interv. Imaging*, vol. 98, no. 9, pp. 645–650, 2017.
11. R. L. Cazzato *et al.*, "Percutaneous image-guided screws meditated osteosynthesis of impeding and pathological/insufficiency fractures of the femoral neck in non-surgical cancer patients," *Eur. J. Radiol.*, vol. 90, pp. 1–5, 2017.
12. G. Wells *et al.*, "The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomized Studies in Meta-Analysis."
13. D. J. Biau, S. Boulezaz, L. Casabianca, M. Hamadouche, P. Anract, and S. Chevret, "Using Bayesian statistics to estimate the likelihood a new trial will demonstrate the efficacy of a new treatment," *BMC Med. Res. Methodol.*, vol. 17, no. 1, p. 128, Dec. 2017.
14. M. Egger, G. Davey Smith, M. Schneider, and C. Minder, "Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test.," *BMJ*, vol. 315, no. 7109, pp. 629–34, Sep. 1997.
15. F. H. Cornelis *et al.*, "A Novel Implant for the Prophylactic Treatment of Impending Pathological Fractures of the Proximal Femur: Results from a Prospective, First-in-Man Study," *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 40, pp. 1070–1076, 2017.
16. S. V. Shai Shemesh, Yona Kosashvili, Eliezer Sidon, Lee Yaari, Nir Cohen, "Intramedullary nailing without curettage and cement augmentation for the treatment of impending and complete pathological fractures of the proximal or midshaft femur," *Acta Orthop. Belg.*, no. 80, pp. 144–150, 2014.
17. H. M. Alvi and T. A. Damron, "Prophylactic stabilization for bone metastases, myeloma, or lymphoma: Do we need to protect the entire bone? Tumor," *Clin. Orthop. Relat. Res.*, vol. 471, no. 3, pp. 706–714, 2013.
18. P. G. Kirti Moholkar, Ram Mohan, "The Long Gamma Nail for stabilisation of existing and impending pathological fractures of the femur An analysis of 48 cases," *Acta Orthop. Belg*, no. 70, pp. 429–434, 2004.

19. S. . Edwards, H. . Pandit, and H. . Clarke, "The treatment of impending and existing pathological femoral fractures using the long gamma nail," *Injury*, vol. 32, no. 4, pp. 299–306, May 2001.
20. G. Voggenreiter, S. Assenmacher, W. Klaes, and K.-P. Schmit-Neuerburg, "Pathological fractures of the proximal femur with impending shaft fractures treated by thr and cemented intramedullary nailing," *J. Bone Joint Surg. Br.*, vol. 78-B, no. 3, pp. 400–403, May 1996.
21. D. Weikert and H. Schwartz, "Intramedullary nailing for impending pathological subtrochanteric fractures," *J. Bone Joint Surg. Br.*, vol. 73-B, no. 4, pp. 668–670, Jul. 1991.
22. F. Deschamps, G. Farouil, A. Hakime, C. Teriitehau, A. Barah, and T. de Baere, "Percutaneous stabilization of impending pathological fracture of the proximal femur.," *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 35, no. 6, pp. 1428–32, 2012.
23. Q.-H. Tian *et al.*, "Comparison of Percutaneous Cementoplasty with and Without Interventional Internal Fixation for Impending Malignant Pathological Fracture of the Proximal Femur," *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 39, no. 1, pp. 81–89, 2015.
24. E. Pons-Tostivint *et al.*, "Comparative Analysis of Durable Responses on Immune Checkpoint Inhibitors Versus Other Systemic Therapies: A Pooled Analysis of Phase III Trials," *JCO Precis. Oncol.*, no. 3, pp. 1–10, Feb. 2019.



© 2019 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Résultats préliminaires des études cliniques

Dans le cadre de ce doctorat, deux études observationnelles (post-commercialisation) ont également été mises en place afin de montrer l'efficacité clinique du dispositif à plus long terme, dans les deux indications.

HIP50

Dans l'indication orthopédie-traumatologie, l'étude HIP50 a été mise en place : il s'agit d'une étude nationale, multicentrique, prospective, observationnelle, afin d'évaluer l'efficacité clinique du dispositif médical Y-STRUT® implanté pour la fixation interne percutanée de la partie proximale du fémur controlatéral, chez des patients présentant une fracture pertrochantérienne de faible énergie du premier coté. Y-STRUT® est implanté dans la partie proximale du fémur controlatéral pendant la même anesthésie que le traitement de la fracture de la première hanche ou dans un second temps entre 0 et 120 jours après le traitement de la fracture de la première hanche. Le dispositif ayant été marqué CE en 2015, l'idée était de recueillir les données des 50 premiers patients ayant reçus cet implant après commercialisation. L'objectif primaire est d'évaluer l'efficacité clinique de ce DMI à prévenir la fracture de hanche controlatérale en cas d'ostéoporose en mesurant la fréquence de patients avec une fracture au niveau du site d'implantation dans l'année suivant l'implantation. Les objectifs secondaires sont d'évaluer cette efficacité clinique également à 3 et 24 mois, de décrire les caractéristiques des patients recevant le DM étudié, de poursuivre l'évaluation de la sécurité et de la faisabilité d'Y-STRUT® ainsi que d'évaluer la courbe d'apprentissage de sa procédure d'implantation. Le 1er patient a été inclus en avril 2018, et la fin des inclusions est estimée à 2020. Les patients sont suivis pendant 2 ans.

Au 13 août 2019 (date de la dernière analyse des données), 5 centres cliniques étaient ouverts et 8 patients ont été implantés et inclus dans cette étude. L'âge moyen des patients était de 82 ±10 ans, 6 femmes et 2 hommes. Les interventions ont été réalisées par des chirurgiens orthopédistes à distance, à environ 6.6 semaines (intervalle 5-80 jours), après le traitement de la fracture de la première hanche (N=6) ou simultanément (N=2).

Les implantations ont été réalisées sur une table de traction, avec contrôle imagerie par radioscopie, et une durée moyenne d'implantation de 68 ±46 minutes sans courbe d'apprentissage. D'après les données disponibles, 4 patients n'avaient pas reporté de douleur après l'intervention et 2 patients seulement une faible douleur (EVA 1/10). La durée moyenne d'hospitalisation était de 5 ±4 jours, renseignée pour 7 patients. 4 patients ont pu être suivis pendant 6 mois et ont reporté une faible douleur à 6 mois (EVA 1 ±1). Parmi les 8 patients inclus, 2 cas de fracture post-opératoire ont été enregistrés suite à une chute : un cas à 2.8 mois qui a nécessité une explantation du DM étudié remplacé par une arthroplastie totale de hanche (remplacement du col et de la tête du fémur par un implant en alliage métallique) ; un cas avant 2 mois de suivi sous la diaphyse mais qui n'a pas nécessité d'explantation du DM étudié car la fracture, qui paraissait incomplète à l'imagerie, s'est consolidée avec du repos en chaise roulante. La durée moyenne de suivi était de 175 jours/6 mois (de 68 jours/2.2 mois à 483 jours/15.9 mois).

HIPPON100

Dans l'indication oncologie, l'étude HIPPON100 a été mise en place : il s'agit d'une étude nationale, multicentrique, prospective, rétrospective, observationnelle, afin d'évaluer la performance du DM Y-STRUT® pour renforcer les lésions préfracturaires d'origine tumorale au niveau de la partie proximale du fémur. Y-STRUT® est implanté dans la partie proximale du fémur présentant une lésion, et les deux hanches peuvent être traitées si nécessaire. Le dispositif ayant été marqué CE en 2015, l'idée était de recueillir les données des 100 premiers patients ayant reçus cet implant après commercialisation. L'objectif primaire est d'évaluer la performance de ce DMI en mesurant la fréquence de patients avec une fracture au niveau du site d'implantation dans l'année suivant l'implantation. Les objectifs secondaires sont d'évaluer cette performance également à 6 et 24 mois, de décrire les caractéristiques des patients recevant le DM étudié, d'évaluer sa tolérance ainsi que la courbe d'apprentissage de sa procédure d'implantation, et d'estimer l'impact économique de cette procédure. Le 1er patient a été inclus en mars 2016, et la fin des inclusions est estimée à 2020.Les patients sont suivis pendant 2 ans.

Au 18 juillet 2019 (date de la dernière analyse des données), 6 centres cliniques étaient ouverts et 16 patients ont été implantés et inclus dans cette étude.

L’âge moyen des patients était de 62 ±16 ans, 6 femmes et 10 hommes. Les cancers primaires représentés étaient poumon (N=5), sein (N=3), prostate (N=3), myélome (N=2), et autres (rectum, mélanome, léiomyosarcome). Les patients avaient un score de Mirels moyen de 9 (intervalle 6-11) et un score ECOG moyen de 1.2 (intervalle 0-3). L’indice ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, groupe de coopération de la côte Est des États-Unis) sert à la description de l'état du malade (appelé aussi statut de performance), allant de 0 (pleinement actif) à 5 (décès). Les interventions ont été réalisées par des radiologues interventionnels et un chirurgien orthopédiste sous anesthésie générale (N=15) ou rachis-anesthésie (N=1). Les patients étaient allongés sur le dos (N=9) ou en décubitus latéral (N=4). La durée moyenne d’implantation était de 83 ±28 minutes. La durée moyenne d’hospitalisation était de 2.9 ±2 jours, renseignée pour 14 patients. 8 patients ont pu être suivis pendant 1 an et ont reporté des niveaux de douleur faibles et stables à 6 mois (EVA 2.9 ±3) et 1 an (EVA 2.7 ±4). Parmi les 16 patients inclus, 1 cas de fracture post-opératoire non lié au dispositif étudié a été enregistré à 11 mois, suite à l’apparition d’une nouvelle lésion métastasique dans la diaphyse (progression du cancer). La fracture a été traitée sans explantation du DM étudié. La durée moyenne de suivi était de 556 jours/18.3 mois (de 184 jours/6 mois à 773 jours/25.4 mois).

Discussion

A ce stade, les résultats préliminaires de ces études post-market sont encore largement insuffisants pour conclure à l’accomplissement des objectifs et démontrer le bénéfice clinique de ce DM. En effet, pour chaque indication du dispositif étudié, les inclusions sont difficiles avec seulement 16% de l’effectif atteint en plus de 3 ans pour HIPPON100 et 1.5 ans pour HIP50. Ces difficultés de recrutement peuvent s’expliquer par une réticence de certains utilisateurs potentiels (médecins) à utiliser ce DM en prévention faute de résultats cliniques (confirmé dans l’enquête experts), mais aussi à la réticence de certains patients à l’innovation notamment dans l’indication orthopédie-traumatologie (prévention chirurgicale invasive et non médicamenteuse) ; alors qu’il s’agit plutôt simplement d’une faible fréquence de cas dans l’indication oncologie, les médecins ne voient pas souvent des patients avec une lésion lytique bien localisée dans le fémur proximal.

La fréquence des patients avec une fracture au niveau du site d'implantation est de 25% dans l'étude HIP50 à 6 mois et de 6,3% dans l'étude HIPPON100 à 1.5 ans. La sécurité et la faisabilité de la procédure ne sont pas remises en cause. Il est encore trop tôt pour observer une éventuelle courbe d'apprentissage, ainsi qu'un impact économique pour cette procédure innovante. L'atteinte des objectifs de recrutement dans ces deux études, permettra de conclure sur l'efficacité clinique de l'implantation d'Y-STRUT® dans les prochaines années.

Synthèse

Afin de répondre à l'objectif principal de ce projet de recherche, à savoir l'évaluation de l'efficacité clinique d'un DMI innovant pour la prévention de la fracture de la hanche dans les deux indications pour lesquelles il a été développé, nous avons axé ce travail sur le recueil de nouvelles données cliniques et l'avis d'experts. L'enquête réalisée auprès d'un groupe de 127 experts nous a permis d'avoir un état des lieux de la pratique courante en matière de gestion des fractures de hanche et de leur prévention, mais aussi d'évaluer l'opinion d'experts sur l'utilisation potentielle du dispositif étudié afin de prévenir la fracture de la hanche. Les experts interrogés sont prêts à utiliser ou prescrire le dispositif étudié en prévention dans les deux indications, à condition d'avoir un taux de refracture bas, une grande espérance de vie à 1 an, ainsi qu'une meilleure qualité de vie. Le risque majeur mis en avant est le manque d'expérience clinique et le risque chirurgical associé à ce DMI. Les limites de cette étude résultent principalement du faible nombre de participants (n=127), empêchant la constitution de sous-groupes d'experts, notamment un groupe de chirurgiens orthopédiques et un de radiologues interventionnels, pour pouvoir faire des analyses plus précises. L'orientation très marquée du questionnaire directement sur l'étape de consolidation de la fracture et/ou de la prévention chirurgicale a également pu nuire à la quantité de réponses enregistrées. En effet, il y a eu peu ou pas de contribution de plusieurs spécialités habituellement impliquées dans le circuit de soins du patient ostéoporotique, notamment dans le diagnostic et la prévention médicamenteuse (i.e. rhumatologues, gériatres, gynécologues), mais aussi du patient en oncologie (i.e. oncologues). Ce constat peut également suggérer un manque d'intérêt pour la prévention chirurgicale et/ou pour les soins collaboratifs de manière générale, mais surtout cela souligne l'urgence de développer des collaborations pluridisciplinaires pour la prise en charge de ces pathologies complexes. La longueur du questionnaire (n=67 questions à choix unique ou multiple) a aussi probablement eu un impact négatif sur la quantité et la qualité des réponses enregistrées. En effet 10% de questionnaires incomplets ont été enregistrés, et donc exclus des analyses. Finalement, la méthode de sollicitation des experts, c'est-à-dire la diffusion du questionnaire auprès de sociétés savantes essentiellement, n'était peut-être pas optimale.

Un meilleur recrutement (plus représentatif) aurait pu être fait en sollicitant directement les experts, lors d'un congrès de leur spécialité ou en allant directement présenter le questionnaire dans les services hospitaliers concernés.

A la suite de ce questionnaire, afin d'étayer cet état des lieux, une revue de la littérature des années 90 à aujourd'hui a été réalisée sur les solutions existantes pour la prévention chirurgicale des factures pathologiques du fémur proximal, qu'elles soient dues à l'ostéoporose ou à des métastases osseuses. Très peu de résultats ont été trouvés dans l'indication orthopédie-traumatologie, ce qui rejoint la littérature actuelle et confirme l'intérêt du développement de la prévention chirurgicale. Par ailleurs, différents DM sont développés dans l'indication oncologie, afin d'éviter les fractures pathologiques imminentes et les complications associées et d'améliorer la qualité de vie. L'utilisation de DM combinés au ciment gagne de l'intérêt en prévention et les résultats décrits dans cette revue rejoignent ceux de la littérature qui sont prometteurs. Les différentes limitations de cette recherche (peu d'articles, niveau de preuves limité, séries de cas et études non contrôlées non randomisées majoritairement) paraissent difficiles à éviter et montrent l'ampleur des perspectives à explorer en matière de prévention chirurgicale chez les patients ostéoporotiques ou atteints de métastases osseuses.

Finalement, les résultats des deux études observationnelles post-commercialisation qui ont été mises en place afin de montrer l'efficacité clinique du dispositif à plus long terme, dans chacune des deux indications, ont montré des résultats préliminaires encourageants mais encore insuffisants. Les inclusions ont été difficiles, à cause de la réticence de certains utilisateurs potentiels mais aussi des patients face à cette innovation chirurgicale dans l'indication orthopédie-traumatologie, et à la faible fréquence de cas dans l'indication oncologie. La sécurité et la faisabilité de la procédure n'ont pas été remises en cause, mais il est encore trop tôt pour observer une éventuelle courbe d'apprentissage, un impact économique et surtout conclure à la performance du DMI. Le manque de données cliniques et notamment à long terme, également souligné par les experts ayant répondu au questionnaire, est la limite majeure de ces études observationnelles. En effet, les médecins potentiellement prescripteurs et/ou utilisateurs de ce DMI ne sont pas forcément convaincus de son efficacité, pouvant expliquer un recrutement peu important.

Par ailleurs, aujourd'hui, dans le cas des fractures de hanche liées au vieillissement, le traitement largement prescrit est le médicament anti ostéoporotique (avec vitamine D, calcium, ou autre complément) freinant la dégradation de l'os. Tout comme pour les patients atteints de cancer présentant des métastases osseuses, un traitement par médicaments ou par radiothérapie est généralement mis en place pour réduire les symptômes, simultanément à un traitement par hormonothérapie ou chimiothérapie qui cible la maladie. Les DMI sont souvent difficilement évalués et prescrits, et les médicaments sont ainsi plus facilement recommandés. Il existe un grand nombre d'études d'efficacité clinique fait sur les médicaments alors que nous avons observé le faible nombre de publications sur les DMI en prévention. Ainsi, rien n'est mis en place pour prévenir la fracture de hanche de façon mécanique, les mentalités ne semblent pas prêtes. Le DMI étudié peut donc être qualifié comme trop innovant malgré lui, de par son action mécanique et sa combinaison au ciment osseux nécessitant une chirurgie mini-invasive (innovation technologique), mais aussi de par son indication préventive et non curative (innovation d'usage). L'insuffisance de preuves cliniques avant la commercialisation de ce DMI innovant semble également avoir contribué à ce manque de confiance de la part des utilisateurs mais aussi des patients.

En effet, l'évaluation d'un DM au sens large repose sur le fait que son aspect novateur ou innovant ne suffit pas à prouver son intérêt, il faut également jauger les conséquences de son utilisation. L'élément majeur à évaluer est le rapport bénéfice/risque du DM, il doit toujours rester positif afin d'être bénéfique pour le patient. Certains risques peuvent être minimisés, d'autres sont plus importants ou plus aléatoires (difficilement contrôlables), ceux-ci devront donc être clairement identifiés et communiqués aux utilisateurs qui mesureront l'impact par rapport aux bénéfices effectivement apportés. L'impact économique d'un DM est également important, il doit être positif notamment pour bénéficier d'une prise en charge médicale, mais ce n'est pas toujours le cas et aujourd'hui très peu de DM sont remboursés. Ainsi, les DM innovants doivent suivre les mêmes exigences que les DM déjà sur le marché, leur performance et leur innocuité doivent être démontrées par des preuves durant toute leur durée de vie. Comme il n'y a pas de produit équivalent sur le marché, les études cliniques devraient être quasi systématiques afin de produire un bon niveau de preuves pour pouvoir commercialiser.

Une surveillance post-commercialisation est également indispensable pour le fabricant, son organisme notifié et les autorités compétentes (i.e. ANSM en France), afin de s'assurer que les bénéfices restent supérieurs aux risques, et que les éventuels nouveaux risques ou EIG identifiés soient maitrisés et/ou minimisés. En revanche, les DMI sont un cas particulier et leur évaluation est plus problématique car ils présentent de nombreuses caractéristiques différentes par rapport à d'autres DM non implantables ou aux médicaments, et cela impacte leur évaluation clinique (Pibouleau 2013). En effet, des questions d'ordre éthique peuvent se poser pour réaliser des essais contrôlés randomisés sur les DMI qui sont majoritairement implantés chirurgicalement. De plus, la plupart des DMI évalués présentent une population cible souvent faible (<30 000 personnes par an en France d'après la HAS) comparée aux médicaments notamment. A cela s'ajoute de longues périodes de suivi au cours de ces essais cliniques nécessaires à l'évaluation du DMI par un critère de jugement qui est souvent associé à un évènement survenant à long terme (i.e. fracture de la hanche implantée et/ou de l'implant seul chez un patient ostéoporotique, suite à l'usure de l'os ou de chutes à répétition). C'est pour cette raison que les études observationnelles (post commercialisation) sont privilégiées, bien que moins règlementées et avec un niveau de preuves plus faible. Une dernière contrainte du DMI par rapport aux médicaments qui a le plus gros impact sur son évaluation reste le mode de développement. En effet, un dispositif a tendance a évolué par modifications techniques successives dans le but de l'améliorer (ajout de technologie et/ou corrections à l'usage) et est rarement issu d'une découverte pure comme pourrait l'être une molécule pour un médicament. Ainsi il peut exister plusieurs versions successives d'un dispositif testées au cours d'un même essai clinique ou le dispositif disponible sur le marché à la fin de l'essai ne correspond plus à celui évalué. Cette contrainte pose des problèmes éthiques non négligeables et nécessite d'exploiter au maximum les informations disponibles (notamment sur les versions antérieures) pour améliorer l'évaluation du DM. Une source supplémentaire d'information qui peut être prise en compte est l'avis d'experts, venant compléter les données cliniques.

La Food and Drug Administration (FDA) a identifié depuis plusieurs années l'apport potentiel de la statistique Bayésienne pour les dispositifs médicaux. Un guide sur l'utilisation de ces méthodes dans les essais cliniques sur les dispositifs médicaux a été publié en 2010 à l'attention des fabricants et des membres de la FDA (FDA 2010).

Les méthodes Bayésiennes sont notamment recommandées pour réduire la taille du nombre de sujets nécessaire dans les cas où des connaissances a priori sont disponibles sur le dispositif et dans tous les autres cas, pour construire des essais adaptatifs. Ainsi, malgré les difficultés méthodologiques (Becker and Whyte 2006), la réalisation d'études cliniques randomisées pour évaluer un DM reste possible, notamment au moyen d'essais pragmatiques (Bentzen 2008). La planification de ces essais nécessite cependant de quantifier le bénéfice attendu de ce traitement en termes de prévention des fractures et de diminution des coûts. Des plans expérimentaux Bayésiens ont été développés, notamment en chirurgie, pour faciliter la randomisation ou comme alternative à l'étude randomisée (Bonangelino et al. 2011). Ces types d'étude sont parfois issus des méthodes utilisées en sciences sociales ou en cancérologie, où des problématiques similaires sont rencontrées (notamment l'absence de volontaires sains et les populations cibles faibles). Particulièrement, en absence de données disponibles sur les bénéfices attendus sur l'incidence de l'événement – et les mois (ou années) de vie gagné(e)s en termes médico-économiques notamment. L'interrogation d'experts qui est réalisée initialement permet de les quantifier en termes probabilistes, comme précédemment décrit (Pibouleau et Chevret 2011). Enfin, du fait de l'incertitude sur ce bénéfice et sur les populations pouvant en bénéficier le plus, on peut étudier des plans d'expérience adaptatifs bayésiens, avec ou non enrichissement de population.

Par ailleurs, d'autres plans expérimentaux pourraient être utilisés pour l'évaluation de ce type de dispositifs médicaux, comme par exemple une autre méthode proposée par la FDA concernant les essais prospectifs sans groupe contrôle où il faut déterminer à priori une valeur cible correspondant au seuil d'efficacité de la thérapeutique de référence. Cette valeur cible est déterminée à partir des données de la littérature décrivant notamment les pourcentages d'efficacité de dispositifs équivalents, et permet de calculer un nombre de sujets suffisant à inclure et un intervalle de confiance adapté.

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avions prévu d'utiliser les résultats de l'interrogation des experts à postériori pour planifier les essais cliniques dans les deux indications du produit étudié et pour évaluer l'impact des hypothèses sur chaque critère en termes de faisabilité de l'essai. Compte tenu des difficultés de recrutement, le schéma bayésien d'analyse séquentielle de ces essais n'a pas pu être réalisé. L'idée était d'étudier sur simulations différents schémas adaptatifs d'enrichissement de l'échantillon (notamment, selon l'âge ou la localisation de la tumeur primitive) pour cibler le recrutement dans les deux études observationnelles initiées simultanément à l'interrogation d'experts.

Conclusion et perspectives

Au terme de ces années de recherche et malgré les difficultés rencontrées, l'évaluation du DMI Y-STRUT® a progressé sur différents points mais a aussi mis en lumière différentes limitations. Les deux études observationnelles mises en place afin de montrer l'efficacité clinique du dispositif à plus long terme, dans chacune des deux indications, ont montré des résultats préliminaires encourageants mais encore insuffisants. L'avancement du recrutement étant trop faible, et l'ajout de centre clinique laborieux, il était difficile de réaliser l'adaptation de l'échantillon à l'aide de simulations Bayésiennes initialement prévues. La sécurité et la faisabilité de la procédure d'implantation du DMI n'ont quant à elles pas été remises en cause, mais il est encore difficile d'observer une courbe d'apprentissage dû au nombre d'utilisateurs trop peu nombreux. Il est donc impossible de conclure à la performance de ce DMI à ce stade de son évaluation. D'un point de vue extérieur et en complément à ces études, l'enquête réalisée auprès d'experts a montré une opinion partagée. De nombreuses réponses semblent nécessaires afin de convaincre un plus grand nombre d'experts à utiliser ou prescrire ce DMI en prévention, et notamment de montrer un taux de refracture bas, une grande espérance de vie à 1 an ainsi qu'une meilleure qualité de vie pour les patients. Le manque d'expérience clinique et le risque chirurgical associé à ce DMI restent les risques majeurs soulignés par les experts. Ces observations pourraient expliquer le recrutement peu important de patients au sein des études en cours, les médecins potentiellement prescripteurs et/ou utilisateurs de ce DMI n'étant pas convaincus de son efficacité ou ne voulant pas prendre de risque, et donc l'insuffisance de preuves cliniques. La revue de la littérature réalisée en suivant afin d'étayer cet état des lieux sur les solutions existantes pour la prévention chirurgicale n'a pas apporté beaucoup plus de réponses car très peu de résultats ont été trouvés, ce qui confirme également l'intérêt du développement de la prévention chirurgicale.

La suite de ce travail à plus long terme pourrait s'orienter sur une demande de forfait innovation que propose la HAS pour ce type de DM très innovant. Il faudrait au préalable compléter les études cliniques en cours qui ne répondent pas aux critères d'éligibilité de ce forfait.

En effet, il faut avoir établi que le DM d'intérêt apporte un bénéfice clinique important en termes d'effet thérapeutique, permettant de satisfaire un besoin médical non couvert ou insuffisamment. Le forfait innovation permet alors une prise en charge dérogatoire du produit innovant, dans le cadre d'un projet d'étude clinique ou médico-économique pertinent. Ce projet d'étude serait dans notre cas une étude clinique comparative visant à démontrer le bénéfice clinique de la technologie. L'inscription sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables en France pourrait ensuite être envisagée, ce qui pourrait aider à son entrée dans les hôpitaux et ainsi générer encore plus de preuves cliniques et conserver le marquage CE pour l'Europe. Une étude médico-économique pourrait également être envisagée afin de compléter ces données et montrer l'intérêt du DMI étudié. En effet, une évaluation de l'impact sur l'organisation des soins a déjà été réalisée, et a pu montrer que le produit étudié aurait une influence bénéfique sur les dépenses de santé décrites dans la littérature scientifique (Faucett et al. 2010; J. et al. 2015). Le coût de la fracture de hanche en France et à l'étranger a été étudié, ainsi que l'intérêt économique de la chirurgie préventive. Dans l'indication orthopédie-traumatologie, l'intérêt serait d'étudier le coût de la prévention chirurgicale par rapport au coût de la seconde fracture de hanche si elle survenait. Dans l'indication oncologie, l'intérêt se situerait plutôt sur le coût de l'implant par rapport aux autres dispositifs déjà utilisés mais surtout sur la possibilité de prise en charge du patient en ambulatoire.

Ainsi, en corrigeant les limites majeures abordées dans ce mémoire de thèse, comme élargir les cibles du questionnaire experts, utiliser les statistiques bayésiennes, et pourquoi pas recueillir également l'avis des patients à qui l'on proposerait ce DMI, on pourrait compléter un peu plus encore l'évaluation de ce DMI. Cependant, une étude clinique additionnelle semble indispensable pour démontrer le bénéfice clinique de ce DMI. Ces résultats, s'ils sont positifs, additionnés éventuellement à une évaluation médico-économique de qualité, pourraient à terme faire entrer la prévention chirurgicale dans la pratique courante.

Bibliographie

Alvi, Hasham M. and Damron, Timothy A. 2013. “Prophylactic stabilization for bone metastases, myeloma, or lymphoma: Do we need to protect the entire bone? Tumor.” *Clinical Orthopaedics and Related Research* vol. 471, no. 3, pp. 706–714.

Arvinius, Camilla, Juan Luis Cebrián Parra, Laura Serrano Mateo, Roberto García Maroto, Alberto Francés Borrego, and Luis López-Durán Stern. 2014. “Benefits of Early Intramedullary Nailing in Femoral Metastases.” *International Orthopaedics* 38 (1): 129–32. https://doi.org/10.1007/s00264-013-2108-x.

Ashford, Robert U., Sammy A. Hanna, Derek H. Park, Rob C. Pollock, John A. Skinner, Timothy W R Briggs, and Stephen R. Cannon. 2010. “Proximal Femoral Replacements for Metastatic Bone Disease: Financial Implications for Sarcoma Units.” *International Orthopaedics* 34 (5): 709–13. https://doi.org/10.1007/s00264-009-0838-6.

Bawa, Harpreet S, Jack Weick, and Douglas R Dirschl. 2015. “Anti-Osteoporotic Therapy After Fragility Fracture Lowers Rate of Subsequent Fracture: Analysis of a Large Population Sample.” *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume* 97 (19): 1555–62. https://doi.org/10.2106/JBJS.N.01275.

Becker, Karen M., and John J. Whyte, eds. 2006. *Clinical Evaluation of Medical Devices*. Totowa, NJ: Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-004-1.

Bentzen, Søren M. 2008. “Randomized Controlled Trials in Health Technology Assessment: Overkill or Overdue?” *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 86 (2): 142–47. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.01.012.

Besalduch, M., I. Carrera, M. Gómez-Masdeu, and J. De Caso. 2016. “Antiresorptive Treatment, When Initiated after a First Hip Fracture, May Not Protect of a Second Contralateral Episode in Elderly Population: A Study with 685 Patients.” *Injury* 47 (4): 877–80. https://doi.org/10.1016/j.injury.2016.01.040.

Biau, David J., S. Boulezaz, L. Casabianca, M. Hamadouche, P. Anract, and S. Chevret. 2017 “Using Bayesian statistics to estimate the likelihood a new trial will demonstrate the efficacy of a new treatment.” *BMC Medical Research Methodology* vol. 17, no. 1, p. 128.

Bonangelino, Pablo, Telba Irony, Shengde Liang, Xuefeng Li, Vandana Mukhi, Shiling Ruan, Yunling Xu, Xiting Yang, and Chenguang Wang. 2011. “Bayesian Approaches in Medical Device Clinical Trials: A Discussion with Examples in the Regulatory Setting.” *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 21 (5): 938–53. https://doi.org/10.1080/10543406.2011.589650.

Briot, Karine, Christian Roux, Thierry Thomas, Hubert Blain, Daniel Buchon, Roland Chapurlat, Françoise Debiais, et al. 2018. “2018 Update of French Recommendations on the Management of Postmenopausal Osteoporosis.” *Joint Bone Spine* 85 (5): 519–30. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.02.009.

Cazzato, Roberto Luigi, Julien Garnon, Georgia Tsoumakidou, Guillaume Koch, Jean Palussi??re, Afshin Gangi, and Xavier Buy. 2017. “Percutaneous Image-Guided Screws Meditated Osteosynthesis of Impeding and Pathological/Insufficiency Fractures of the Femoral Neck in Non-Surgical Cancer Patients.” *European Journal of Radiology* 90: 1–5. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.02.022.

Coleman, R. E. 2006. “Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity.” *Clinical Cancer Research* 12 (20): 6243s-6249s. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0931.

Coleman, Robert E., and Eugene V. McCloskey. 2011. “Bisphosphonates in Oncology.” *Bone*. Bone. https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.02.003.

Cornelis, François H., Lambros Tselikas, Thibault Carteret, Bruno Lapuyade, Thierry De Baere, Vincent Cabane, Laëtitia Rodrigues, Charlène Maas, and Frédéric Deschamps. 2017. “A Novel Implant for the Prophylactic Treatment of Impending Pathological Fractures of the Proximal Femur: Results from a Prospective, First-in-Man Study.” *CardioVascular and Interventional Radiology* 40: 1070–76. https://doi.org/10.1007/s00270-017-1613-5.

Cornelis, François H., Lambros Tselikas, Thibault Carteret, Bruno Lapuyade, Thierry De Baere, Jean Charles Le Huec, and Frédéric Deschamps. 2017. “Percutaneous Internal Fixation with Y-STRUT® Device to Prevent Both Osteoporotic and Pathological Hip Fractures: A Prospective Pilot Study.” *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 12 (1): 27. https://doi.org/10.1186/s13018-017-0514-2.

Cornelis, François H. and Deschamps Frédéric. 2017. “Augmented osteoplasty for proximal femur consolidation in cancer patients : Biomechanical considerations and techniques,” *Diagnostic Interventional Imaging* vol. 98, no. 9, pp. 645–650.

Curtis, J. R. et al. 2009. "'Pathologic' fractures: Should these be included in epidemiologic studies of osteoporotic fractures?" Osteoporosis International vol. 20, no. 11, pp. 1969–1972.

Daniel, Alexandra, Mary Lucy Marques, Luísa Brites, Carolina Torres, Andréa Marques, and José António Pereira da Silva. 2018. "Adherence to the Recommended Prevention Strategies before and after a Hip Fragility Fracture: What Makes Us Go Blind?" *Acta Reumatologica Portuguesa* 43 (2): 93–101. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30091953.

Deschamps, Frederic, Thierry De Baere, Antoine Hakime, Ernesto Pearson, Geoffroy Farouil, Christophe Teriitehau, and Lambros Tselikas. 2015. "Percutaneous Osteosynthesis in the Pelvis in Cancer Patients." *European Radiology*, 9. https://doi.org/10.1007/s00330-015-3971-1.

Deschamps, Frederic, Geoffroy Farouil, Antoine Hakime, Ali Barah, Boris Guiu, Christophe Teriitehau, Anne Auperin, and Thierry deBaere. 2012. "Cementoplasty of Metastases of the Proximal Femur: Is It a Safe Palliative Option?" *Journal of Vascular and Interventional Radiology : JVIR* 23 (10): 1311–16. https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.06.027.

Deschamps, Frederic, Geoffroy Farouil, Antoine Hakime, Christophe Teriitehau, Ali Barah, and Thierry de Baere. 2012. "Percutaneous Stabilization of Impending Pathological Fracture of the Proximal Femur." *Cardiovascular and Interventional Radiology* 35 (6): 1428–32. https://doi.org/10.1007/s00270-011-0330-8.

Dreinhöfer, K E, P J Mitchell, T Bégué, C Cooper, M L Costa, P Falaschi, K Hertz, et al. 2018. "A Global Call to Action to Improve the Care of People with Fragility Fractures." *Injury* 49 (8): 1393–97. https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.06.032.

Edwards, S., Pandit H., and Clarke H. 2001. "The treatment of impending and existing pathological femoral fractures using the long gamma nail." *Injury* vol. 32, no. 4, pp. 299–306.

Egger, M., G. Davey Smith, M. Schneider, and C. Minder. 1997. "Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test." *British Medical Journal* vol. 315, no. 7109, pp. 629–34.

Ekman, Evan F. 2010. "The Role of the Orthopaedic Surgeon in Minimizing Mortality and Morbidity Associated with Fragility Fractures." *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 18 (5): 278–85.

Faucett, Scott C, James W Genuario, Anna N A Tosteson, and Kenneth J Koval. 2010. “Is Prophylactic Fixation a Cost-Effective Method to Prevent a Future Contralateral Fragility Hip Fracture?” *Journal of Orthopaedic Trauma* 24 (2): 65–74. https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e3181b01dce.

FDA. 2010. “Guidance for Industry and FDA Staff Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials Preface Public Comment.” http://www.regulations.gov.

Ferrari, Serge, Jean-Yves Reginster, Maria Luisa Brandi, John A. Kanis, Jean-Pierre Devogelaer, Jean-Marc Kaufman, Jean-Marc Féron, Andreas Kurth, and René Rizzoli. 2016. “Unmet Needs and Current and Future Approaches for Osteoporotic Patients at High Risk of Hip Fracture.” *Archives of Osteoporosis* 11 (1): 37. https://doi.org/10.1007/s11657-016-0292-1.

Giannini, Sandro, Eugenio Chiarello, Antonio Mazzotti, Guiseppe Tedesco, and Cesare Faldini. 2018. “Surgical Prevention of Femoral Neck Fractures in Elderly Osteoporotic Patients: A Randomised Controlled Study on the Prevention Nail System Device.” *HIP International* 28 (2_suppl): 78–83. https://doi.org/10.1177/1120700018813207.

Giannini, Sandro, Deianira Luciani, Eugenio Chiarello, Matteo Cadossi, Giuseppe Tedesco, Martha Hoque, and Saverio Gnudi. 2011. “Osteosynthetic Improvement of Osteoporotic Bone: Prevention Surgery.” *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism : The Official Journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases* 8 (1): 51–54. http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3230923&tool=pmcentrez&rendertype=abstract%5Cnhttp://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-79959468758&partnerID=tZOtx3y1.

Grigoryan, Konstantin V, Houman Javedan, and James L Rudolph. 2014. “Orthogeriatric Care Models and Outcomes in Hip Fracture Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Journal of Orthopaedic Trauma* 28 (3): e49-55. https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e3182a5a045.

González-Montalvo, J.I.; Mauleón, J.L.; Gil-Garay, E.; Gotor, P.; Martín-Vega, A. 2010. "The orthogeriatric unit for acute patients: A new model of care that improves efficiency in the management of patients with hip fracture." *HIP International* 20, 229–235.

Hage, William D, A J Aboulafia, and David M Aboulafia. 2000. “Incidence, Location, and Diagnostic Evaluation of Metastatic Bone Disease.” *The Orthopedic Clinics of North America* 31 (4): 515–28, vii. https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0030-5898(05)70171-1.

Harris, P.A.; Taylor, R.; Thielke, R.; Payne, J.; Gonzalez, N.C.S.; Conde, J.G. 2009. "Research Electronic Data Capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support." *Journal of Biomedical Informatics* 42, 377–381.

Harvey, Norah, Elke R. Ahlmann, Daniel C. Allison, Lingjun Wang, and Lawrence R. Menendez. 2012. “Endoprostheses Last Longer than Intramedullary Devices in Proximal Femur Metastases.” *Clinical Orthopaedics and Related Research* 470 (3): 684–91. https://doi.org/10.1007/s11999-011-2038-0.

Howe, Huber, Favell, Hill, Bouxsein, Engelke, and Genant. 2017. “Long-Term Prospective Cohort Study of Local Osteo-Enhancement Procedure (LOEP) to Treat Proximal Femurs of Postmenopausal Osteoporotic Women.” *WCIO-IOF Congress*.

Hung, William W, Kenneth A Egol, Joseph D Zuckerman, and Albert L Siu. 2012. “Hip Fracture Management Tailoring Care for the Older Patient.” *JAMA* 307 (20).

Iba, Kousuke, Takayuki Dohke, Junichi Takada, Koichi Sasaki, Tomoko Sonoda, Megumi Hanaka, Suichi Miyano, and Toshihiko Yamashita. 2018. “Improvement in the Rate of Inadequate Pharmaceutical Treatment by Orthopaedic Surgeons for the Prevention of a Second Fracture over the Last 10 Years.” *Journal of Orthopaedic Science* 23 (1): 127–31. https://doi.org/10.1016/j.jos.2017.09.008.

Inderjeeth, Charles A, Kien Chan, Kevin Kwan, and Michelle Lai. 2012. “Time to Onset of Efficacy in Fracture Reduction with Current Anti-Osteoporosis Treatments.” *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 30 (5): 493–503. https://doi.org/10.1007/s00774-012-0349-1.

J., Leal, Gray A.M., Javaid M.K., Prieto-Alhambra D., Arden N.K., Cooper C., and Judge A. 2015. “Impact of Hip Fracture on Hospital Care Costs: A Population Based Study.” *Osteoporosis International*, 10. https://doi.org/10.1007/s00198-015-3277-9.

Jawad, Muhammad Umar, and Sean P. Scully. 2010. “In Brief: Classifications in Brief: Mirels’ Classification: Metastatic Disease in Long Bones and Impending Pathologic Fracture.” *Clinical Orthopaedics and Related Research* 468 (10): 2825–27. https://doi.org/10.1007/s11999-010-1326-4.

Kaneko, Tadashi S., Harry B. Skinner, and Joyce H. Keyak. 2008. “Lytic Lesions in the Femoral Neck: Importance of Location and Evaluation of a Novel Minimally Invasive Repair Technique.” *Journal of Orthopaedic Research* 26 (8): 1127–32. https://doi.org/10.1002/jor.20555.

Kanis, J. A., A. Odén, E. V. McCloskey, H. Johansson, D. A. Wahl, and C. Cooper. 2012. “A Systematic Review of Hip Fracture Incidence and Probability of Fracture Worldwide.” *Osteoporosis International* 23 (9): 2239–56. https://doi.org/10.1007/s00198-012-1964-3.

Kelekis, A., D. Filippiadis, G. Anselmetti, E. Brountzos, A. Mavrogenis, P. Papagelopoulos, N. Kelekis, and J.-B. Martin. 2016. “Percutaneous Augmented Peripheral Osteoplasty in Long Bones of Oncologic Patients for Pain Reduction and Prevention of Impeding Pathologic Fracture: The Rebar Concept.” *CardioVascular and Interventional Radiology* 39 (1): 90–96. https://doi.org/10.1007/s00270-015-1138-8.

Leal, J., Gray A.M., Javaid M.K., Prieto-Alhambra D., Arden N.K., Cooper C., and Judge A. 2015. “Impact of Hip Fracture on Hospital Care Costs: A Population Based Study.” *Osteoporosis International*, 10. https://doi.org/10.1007/s00198-015-3277-9.

Liel, Yair, Hana Castel, and Dan Y Bonneh. 2003. “Impact of Subsidizing Effective Anti-Osteoporosis Drugs on Compliance with Management Guidelines in Patients Following Low-Impact Fractures.” *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 14 (6): 490–95. https://doi.org/10.1007/s00198-003-1393-4.

Mak, Jenson C S, Ian D Cameron, and Lyn M March. 2010. “Evidence-Based Guidelines for the Management of Hip Fractures in Older Persons: An Update.” *MJA* 192 (1): 37–41.

Martelli, Nicolas. 2014. “Dispositif Médical Innovant: Quelle(s) Définition(s) ? Panorama de Droit Pharmaceutique 2013.” *Revue Générale de Droit Médical*, no. Numéro spécial: 59–69.

Mavrovi, E, J Pialat, H Beji, A Kalenderian, G Vaz, and B Richioud. 2017. “Percutaneous Osteosynthesis and Cementoplasty for Stabilization of Malignant Pathologic Fractures of the Proximal Femur.” *Diagnostic and Interventional Imaging*. https://doi.org/10.1016/j.diii.2016.12.005.

Mazzucchelli, Ramón, Elia Pérez-Fernández, Natalia Crespí, Alberto García-Vadillo, Gil Rodriguez Caravaca, Angel Gil de Miguel, and Loreto Carmona. 2018. “Second Hip Fracture: Incidence, Trends, and Predictors.” *Calcified Tissue International* 102 (6): 619–26. https://doi.org/10.1007/s00223-017-0364-2.

Mitchell, Paul, Kristina Åkesson, Manju Chandran, Cyrus Cooper, Kirtan Ganda, and Muriel Schneider. 2016. “Best Practice & Research Clinical Rheumatology Implementation of Models of Care for Secondary Osteoporotic Fracture Prevention and Orthogeriatric Models of Care for Osteoporotic Hip Fracture.” *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 30 (3): 536–58. https://doi.org/10.1016/j.berh.2016.09.008.

Moholkar Kirti, Mohan Ram, Grigoris Peter. 2004. “The Long Gamma Nail for stabilisation of existing and impending pathological fractures of the femur An analysis of 48 cases.” *Acta Orthopaedica Belgica* no. 70, pp. 429–434.

Mugnier, B.; Daumas, A.; Couderc, A.; Mizzi, B.; González, T.; Amrani, A.; Lévêque, P.; Aymes, B.; Villani, P. 2018. "Clinical effectiveness of osteoporosis treatment in older patients : A fracture liaison service-based prospective study." *Journal of Women Aging* 31, 553–565.

Mundy, Gregory R. 2002. “Metastasis to Bone: Causes, Consequences and Therapeutic Opportunities.” *Nature Reviews. Cancer* 2 (8): 584–93. https://doi.org/10.1038/nrc867.

Newcombe, R.G. 1998. "Two-sided confidence intervals for the single proportion: Comparison of seven methods." *Statistics in Medicine* 17, 857–872.

Olsen, K. R., C. Hansen, and B. Abrahamsen. 2013. “Association between Refill Compliance to Oral Bisphosphonate Treatment, Incident Fractures, and Health Care Costs - An Analysis Using National Health Databases.” *Osteoporosis International* 24 (10): 2639–47. https://doi.org/10.1007/s00198-013-2365-y.

Parker, Martyn J., Asif Z. Khan, and Tom K. Rowlands. 2011. “Survival after Pathological Fractures of the Proximal Femur.” *HIP International* 21 (5): 526–30.

Pibouleau, Leslie, and Sylvie Chevret. 2011. “Bayesian Statistical Method Was Underused despite Its Advantages in the Assessment of Implantable Medical Devices.” *Journal of Clinical Epidemiology*. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.03.018.

Pibouleau, Leslie . 2013. "Modèle d'analyse bayésien pour l'évaluation de dispositifs médicaux implantables." *Doctorat en Epidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale, Discipline: Biostatistique. Thèse dirigée par Sylvie Chevret et soutenue le 23 avril 2013.*

Pons-Tostivint E. et al. 2019. “Comparative Analysis of Durable Responses on Immune Checkpoint Inhibitors Versus Other Systemic Therapies: A Pooled Analysis of Phase III Trials.” *JCO Precision Oncology* no. 3, pp. 1–10.

Rabenda, V., R. Mertens, V. Fabri, J. Vanoverloop, F. Sumkay, C. Vannecke, A. Deswaef, G. A. Verpooten, and J. Y. Reginster. 2008. “Adherence to Bisphosphonates Therapy and Hip Fracture Risk in Osteoporotic Women.” *Osteoporosis International* 19 (6): 811–18. https://doi.org/10.1007/s00198-007-0506-x.

Ristevski, Bill, Richard J Jenkinson, David J G Stephen, Joel Finkelstein, Emil H Schemitsch, Michael D McKee, and Hans J Kreder. 2008. “Mortality and Complications Following Stabilization of Femoral Metastatic Lesions: A Population-Based Study of Regional Variation and Outcome.” *Canadian Journal of Surgery. Journal Canadien de Chirurgie* 52 (4): 302–8. http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2724796&tool=pmcentrez&rendertype=abstract.

Rodrigues, Laëtitia, Cornelis, François H., Reina, Nicolas, Chevret, Sylvie. 2019. "Prevention of Pathological Fracture of the Proximal Femur: A Systematic Review of Surgical and Percutaneous Image-Guided Techniques Used in Interventional Oncology." *Medicina* 55, 1–9.

Rodrigues Laëtitia, Cornelis François H., Chevret Sylvie. 2020. "Hip Fracture Prevention in Osteoporotic Elderly and Cancer Patients: An On-Line French Survey Evaluating Current Needs." *Medicina* 56, 397.

Ryg, Jesper, Lars Rejnmark, Soren Overgaard, Kim Brixen, and Peter Vestergaard. 2009. “Hip Fracture Patients at Risk of Second Hip Fracture: A Nationwide Population-Based Cohort Study of 169,145 Cases during 1977-2001.” *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 24 (7): 1299–1307. https://doi.org/10.1359/jbmr.090207.

Santesso, Nancy, Alonso Carrasco-Labra, and Romina Brignardello-Petersen. 2014. “Hip Protectors for Preventing Hip Fractures in Older People.” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3 (March): CD001255. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001255.pub5.

Schneiderbauer, Knoch, Schleck, Harmsen, Sim, and Scully. 2004. “Hip Arthroplasty for Metastatic Disease of the Hip” 1996.

Shai Shemesh, S. V., Yona Kosashvili, Eliezer Sidon, Lee Yaari, Nir Cohen. 2014. “Intramedullary nailing without curettage and cement augmentation for the treatment of impending and complete pathological fractures of the proximal or midshaft femur.” *Acta Orthopaedica Belgica* no. 80, pp. 144–150.

Stresing, Verena, Florence Daubiné, Ismahène Benzaid, Hannu Mönkkönen, and Philippe Clézardin. 2007. “Bisphosphonates in Cancer Therapy.” *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2007.07.007.

Szpalski, M., R. Gunzburg, M. Aebi, C. Delimoge, N. Graf, S. Eberle, and C. Vienney. 2015. “A New Approach to Prevent Contralateral Hip Fracture: Evaluation of the Effectiveness of a Fracture Preventing Implant.” *Clinical Biomechanics* 30 (7). https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2015.05.001.

Szpalski, M, Le Huec Jc, M Jayankura, P Reynders, and C Maas. 2017. “Contralateral Prophylactic Reinforcement in Case of First Low-Energy Hip Fracture : First-in-Man Clinical Data of a New Percutaneous Internal Fixation Device.” *J Osteopor Phys Act* 5 (2). https://doi.org/10.4172/2329-9509.1000202.

Szpalski, Marek, Jean Charles Le Huec, Mark Jayankura, Pieter Reynders, and Charlène Maas. 2017. “Contralateral Prophylactic Reinforcement in Case of First Low-Energy Hip Fracture : First-in-Man Clinical Data of a New Percutaneous Internal Fixation Device.” *Journal of Osteoporosis & Physical Activity* 5 (2). https://doi.org/10.4172/2329-9509.1000202.

Tian, Qing-Hua, Cheng-Jian He, Chun-Gen Wu, Yong-Dong Li, Yi-Feng Gu, Tao Wang, Quan-Ping Xiao, and Ming-Hua Li. 2015. “Comparison of Percutaneous Cementoplasty with and Without Interventional Internal Fixation for Impending Malignant Pathological Fracture of the Proximal Femur.” *CardioVascular and Interventional Radiology* 39 (1): 81–89. https://doi.org/10.1007/s00270-015-1133-0.

Varga, Peter, Ladina Hofmann-Fliri, Michael Blauth, and Markus Windolf. 2016. “Prophylactic Augmentation of the Osteoporotic Proximal Femur—Mission Impossible?” *BoneKEy Reports* 5 (DECEMBER): 1–9. https://doi.org/10.1038/bonekey.2016.86.

Veronese, Nicola, and Stefania Maggi. 2018. “Epidemiology and Social Costs of Hip Fracture.” *Injury* 49 (8): 1458–60. https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.04.015.

Voggenreiter, G., Assenmacher S., Klaes W., and K.-P. Schmit-Neuerburg. 1996. “Pathological fractures of the proximal femur with impending shaft fractures treated by thr and cemented intramedullary nailing.” *Journal of Bone and Joint Surgery*. *British volume* 78-B, no. 3, pp. 400–403.

Weikert, D. and Schwartz H. 1991. “Intramedullary nailing for impending pathological subtrochanteric fractures.” *Journal of Bone and Joint Surgery. British volume* 73-B, no. 4, pp. 668–670.

Wells, G. et al. “The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Non Randomized Studies in Meta-Analysis.”

Zimel, Melissa N, Sinchun Hwang, Elyn R Riedel, and John H Healey. 2015. “Carbon Fiber Intramedullary Nails Reduce Artifact in Postoperative Advanced Imaging,” 1317–25. https://doi.org/10.1007/s00256-015-2158-9.

Zoccali, Carmine, Antonella Soriani, Barbara Rossi, Nicola Salducca, and Roberto Biagini. 2016. “The Carbofix TM ‘“Piccolo Proximal Femur Nail”’: A New Perspective for Treating Proximal Femur Lesion. A Technique Report.” https://doi.org/10.1016/j.jor.2016.07.001.

Annexe – Questionnaire experts

Section I = introduction (about the survey and the studied device)	
Do you know the medical device Y-STRUT®?	YES, already used/prescribed YES, but non-used/prescribed NO, never heard about it
How did you know about this questionnaire?	Scientific society, federation or study group Journal, newspaper or newsletter Direct contact by the PhD student Other: specify
Do you want more information about this product and/or the results of this survey?	YES / NO
Have you already answered this survey, even incompletely? (this question enables to avoid duplicates)	YES / NO
Section II = about the practitioner	
You are?	A man / A woman
What is your age?	Less than 35 years old 35-45 years old 45-55 years old More than 55 years old
Professional experience?	Less than 10 years 10-20 years 20-30 years More than 30 years
What is your workplace in Hospital?*	University Hospital Centre (CHU) Regional University Hospital Centre (CHRU) Hospital Centre (CH) Private
Where do you work? (French department)	Selection of a French department
What is your specialty?	Orthopedic surgeon Rheumatologist Geriatrician Interventional radiologist Oncologist Radiotherapist Other: specify
In which indication(s) are you likely to be interested in this device?*	Orthopedics-traumatology indication Oncological indication
Section IIIA = Orthopedics-traumatology indication	
In relation to the studied device, will you be?	User / Prescriber / Both
How many patients with a hip fracture due to osteoporosis do you see per month in average?	< 5 / 5-12 / 12-20 / > 20 / NK
Estimated annual total?	< 10 / 10-20 / 20-50 / 50-100 / 100-200 / 200-300 / 300-500 / > 500 / Unknown
Which type of hip fracture do you see?	Mostly per trochanteric fractures Mostly femoral neck fractures Both equally NK

What is the cause of their hip fracture?	Mostly a simple fall from its height Mostly a fall from bed Mostly a fall in the stairs A little bit of everything Other: specify NK
What is the history of fractures of these patients?*	1 vertebra / Several vertebras / Wrist / Other / NK
How many contralateral hip fractures do you see per year in average?	0-5 / 5-10 / 10-20 / 20-50 / > 50 / NK
Your patients suffering for hip fracture(s) are?	Mainly women Mainly men Both equally
How old are these patients in majority?	Less than 65 years old 65-75 years old 75-85 years old More than 85 years old
Where do these patients live BEFORE contralateral hip fracture?	Mostly at home Mostly in a health care facility Both equally NK
Where do these patients live AFTER contralateral hip fracture?	Mostly at home Mostly in a health care facility Both equally NK
Osteoporosis diagnosed before fracture?	Mostly YES / Mostly NO / Both equally / NK
Medical treatment for osteoporosis before the first hip fracture?	YES / NO / NK
Which medical treatment is prescribed in majority?	Bisphosphonates / Calcium-vitamin D / Estrogen / Denosumab / THS / Teriparatide / PTH / strontium ranelate / other: specify
Which fixation material do you use for hip fracture treatment?	Nail Screw and plate Both Other: specify I do not operate
What are the main criteria of material choice for hip fracture treatment?*	Fracture type Pain Stability, rehabilitation Easy-to-use Material availability Cost NK
Which anesthesia is the most used for hip fracture treatment?	Mostly general anesthesia Mostly spinal anesthesia Both similarly Other: specify NK
What is the mean surgical time (without complications) for hip fracture treatment?	< 30min / 30-60 min / > 1h / > 2h / NK
Do you prescribe a medical treatment for osteoporosis after the first hip fracture?	Mostly YES Mostly NO I am not a prescriber
What is the mean life expectancy for patients after the FIRST hip fracture with the usual medical/surgical treatment?	< 1 month < 6 months < 12 months > 12 months NK

How many deaths per year do you estimate at 1 year after the FIRST hip fracture with the usual medical/surgical treatment?	0-5 / 5-10 / 10-15 / 15-20 / > 20 / NK
What is the mean life expectancy for patients after the SECOND hip fracture (contralateral) with the usual medical/surgical treatment?	< 1 month < 6 months < 12 months > 12 months NK
How many deaths per year do you estimate at 1 year after the SECOND hip fracture with the usual medical/surgical treatment?	0-5 / 5-10 / 10-15 / 15-20 / > 20 / NK
What reduction in the risk of contralateral fracture at 1 year would lead you to use this new implantable medical device in prevention?	30% / 50% / 70% / 90% / NK
Which benefit(s) would lead you to use/prescribe this new device?*	Refracture rate at 1 year Life expectancy at 1 year Quality of life Comorbidities Patient's dependency I do not see benefit, I will not use/prescribe it
Which risk(s) would lead you to not use/prescribe this new device?*	Surgical risk Not enough clinical experience I think that the benefits-to-risks ratio is unfavorable Other: specify I do not see major risk, this device is a good solution
What would be your prevention strategy of the contralateral hip with this new implantable medical device?	Simultaneously with the 1st fracture treatment Postponed No prevention NK
Post-poned prevention strategy?	Before hospital exit At the 1-month visit At the 3-month visit After 6 months
Will you be willing to use/prescribe this new implantable medical device in prevention?	YES / NO / NK
Are you satisfied by the questionnaire?	(scale) 100: absolutely, 0: not satisfied at all
Section IIIB = Oncology indication	
In relation to the studied device, will you be?	User / Prescriber / Both
How many patients with metastatic pre-fractural lesions at the proximal femur do you see per month in average?	< 5 / 5-12 / 12-20 / > 20 / NK
Estimated annual total?	< 10 / 10-20 / 20-50 / 50-100 / 100-200 / 200-300 / 300-500 / > 500 / NK
Which type of lesions do you see at the proximal femur in majority?	Lesion at the femoral head Lesion at the femoral neck Per trochanteric lesion Lesion at the diaphysis All locations equally NK
How many hip fractures linked to these lesions do you see per year in average?	< 10 / 10-20 / 20-50 / 50-100 / 100-200 / 200-300 / 300-500 / > 500 / NK
What is the mean life expectancy for patients after a hip fracture with the usual medical/surgical treatment?	< 1 month < 6 months < 12 months > 12 months NK

How many deaths per year do you estimate at 1 year after a hip fracture with the usual medical/surgical treatment?	0-5 / 5-10 / 10-15 / 15-20 / > 20 / NK
In accordance to the ECOG score, how do you classify the patients suffering from lesions at the proximal femur?	1: Mostly fully active 2: Mostly restrained in physical activities, but outpatient, professional activity or at home ok 3: Mostly outpatient, autonomous but without professional activities or at home 4: Mostly poor, assisted/bedridden more than 50% of the day 5: Mostly disabled, permanently assisted/ bedridden, with assistance All proposals equally NK
Medical treatment for osteolytic metastasis pre-fractural lesions at the proximal femur?	YES / NO / NK
Which medical treatment is prescribed in majority?	Chemotherapy Local radiotherapy Chemotherapy + local radiotherapy Other: specify
Which local treatment is often associated?*	Embolization Ablation (radiofrequency or cryotherapy) Radiotherapy Other: specify No treatment NK
Which type of primary cancer is associated to osteolytic metastasis at the proximal femur in majority?*	Lung / Breast / Prostate / Kidney / Melanoma Other: specify / NK
Do you propose to these patients a preventive treatment for proximal femur fracture?	Mainly NO Mainly YES, addressed to the orthopedics service Mainly YES, addressed to a multidisciplinary meeting Other: specify
What is the main decision criterium for proximal femur fracture prevention?	Mirels' score / Pain / ECOG / Other: specify / NK
About the Mirels' score1	Choice between 3 and 12
About the pain	Choice between 1 and 10
About the ECOG score	Choice between 1 and 5
Which preventive treatment do you propose, in majority, against proximal femur fracture?	Osteosynthesis in the orthopedics service Screwing + cementoplasty Cementoplasty alone I do not do prevention Other: specify
What is(are) the main criterium(a) of choice for proximal hip fracture prevention?	Size of the lesion Pain Easy-to-use Material availability Cost NK
Which anesthesia is the most used for proximal hip fracture prevention?	Mostly general anesthesia Mostly spinal anesthesia Both similarly Other: specify NK
Where is done the preventive treatment in majority?	In the orthopedics operative room (OR) In the interventional radiology OR
What is the mean surgical time (without complications) for proximal hip fracture prevention?	< 30min / 30-60 min / > 1h / > 2h / NK

Which benefit(s) would lead you to use/prescribe this new device?*	Refracture rate at 1 year Life expectancy at 1 year Quality of life Comorbidities Patient's dependency I do not see benefit; I will not use/prescribe it
Which risk(s) would lead you to use/prescribe this new device?*	Surgical risk Not enough clinical experience I think that the benefits-to-risks ratio is unfavorable Other: specify I do not see major risk; this device is a good solution
Will you be willing to use/prescribe this new implantable medical device in prevention?	YES / NO / NK
Are you satisfied by the questionnaire?	(scale) 100: absolutely, 0: not satisfied at all

*several responses possible NK=unknown

[1] Mirels classification- Metastatic disease in long bones and impending pathologic fracture - Jawad et al. 2010