

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2017

N° 2017-143

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

Alexis MOLES

né le 17/07/1987 à Poitiers

Présentée et soutenue publiquement le 25 septembre 2017

CustomBone® la Révolution ?

Etude comparative monocentrique à long terme des cranioplasties hydroxyapatites et autologues : complications, résultat esthétique, ostéointégration.

Président et Directeur de thèse:

Monsieur le Professeur Kévin Buffenoir

SOMMAIRE

1.	<u>PREAMBULE</u>	5
2.	<u>INTRODUCTION</u>	9
3.	<u>METHODES</u>	10
3.1.	POPULATION ET DEROULEMENT DE L'ETUDE	10
3.2.	CRITERES DE JUGEMENT	10
3.3.	ASPECTS TECHNIQUES	12
3.4.	ANALYSES STATISTIQUES	13
4.	<u>RESULTATS</u>	14
4.1.	CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION: (TABLEAU 1)	14
4.2.	COMPLICATIONS : (TABLEAU 2)	16
4.3.	RESULTATS ESTHETIQUES (TABLEAU 3)	17
4.4.	OSTEOINTEGRATION	18
5.	<u>DISCUSSION</u>	20
6.	<u>CONCLUSION</u>	24
7.	<u>REFERENCES</u>	25
8.	<u>REFERENCES (PREAMBULE)</u>	27
9.	<u>ANNEXES</u>	29
9.1.	PROTOCOLE	30
9.2.	LETTRE D'INFORMATION PATIENT	43

CustomBone® la Révolution ?

Etude comparative monocentrique à long terme des cranioplasties hydroxyapatites et autologues : complications, résultat esthétique, ostéointégration.

Liste des abréviations :

AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
CB :	Prothèse CustomBone®
CP :	Cranioplastie
DIP :	Densité intra prothétique
FRP :	Fusion relative péri cranioplastie
GOSm :	Score GOS modifié
HTIC :	Hypertension intra crânienne réfractaire
HU :	Unité Hounsfield
OAN :	Cranioplastie par os autologue en nourrice
RAV :	Résorption aseptique du volet de cranioplastie
SRV :	Superficie relative du volet
TDM :	Tomodensitométrie

1. PREAMBULE

La reconstruction de défauts osseux de la voûte crânienne (cranioplastie) est une problématique ancienne depuis les premiers succès de trépanation. 3000 ans avant J.C., au Pérou, l'or, réservée aux personnes importantes de la société, était utilisée pour confectionner des cranioplasties (1). Au cours des siècles et des nombreux traumatismes crâniens lors des conflits qu'a connus l'humanité, le choix du matériau était et reste de nos jours, un problème central. Les premiers documents écrits rapportent au XVIème siècle, l'utilisation de Xénogreffes d'os canin ou caprin, puis au XVIIème siècle, Fallope notamment, propose l'utilisation de plaques métalliques (1). L'os autologue apparaissant rapidement comme le meilleur matériau en terme de biocompatibilité, au XIXème et XXème siècles, les cranioplasties furent réalisées par autogreffe d'os de tibia, scapula, ou encore de côtes (2). Au cours de la première guerre mondiale l'allogreffe osseuse, à l'aide de cartilage ou d'os de la calvaria provenant de cadavre a été développée sans succès. L'infection était la complication majeure de cette intervention (1).

Aujourd'hui la problématique a finalement peu évolué. Si l'on peut espérer mieux contrôler le risque infectieux, il reste néanmoins la complication majeure et le choix du matériau, de la technique, reste discuté.

De nos jours les cranioplasties sont toujours réalisées à la suite de défauts osseux post traumatiques, de complications infectieuses telles que l'ostéite de volet ou à la suite d'un envahissement tumoral de la calvaria. Mais la situation problématique majeure, est rencontrée lorsque le déficit osseux est de grande taille, dans les cas de craniectomies décompressives avec un taux de complications pouvant atteindre 45% (3, 4).

La craniectomie décompressive est recommandée (5) dans le cadre du traumatisé crânien en cas d'hypertension intra crânienne réfractaire au traitement médical, bien que son intérêt soit discuté en l'absence de supériorité démontré par rapport au traitement médical. L'essai RESCUicp n'a mis en évidence qu'une augmentation de la proportion de patient en état végétatif ou pauci relationnel(6). La superficie doit être d'au moins 12x15 cm (7) ce qui complique la réalisation de la cranioplastie, passée la phase aiguë. En revanche, la craniectomie décompressive a clairement montré son intérêt dans l'accident vasculaire cérébral ischémique malin, en réduisant la mortalité mais surtout la proportion de patient ayant un handicap sévère ou modéré (8, 9).

Les objectifs de la cranioplastie sont de restaurer l'esthétique, assurer la protection de l'encéphale sous jacent, mais il est aussi fonctionnel notamment en cas de craniectomie décompressive. En effet, le syndrome du trépané caractérisé par des signes de localisation, lié à l'effet de masse de la pression atmosphérique sur le parenchyme cérébral, résolutif après réalisation d'une cranioplastie en est une démonstration. Il a été démontré que la cranioplastie améliore, l'hémodynamique (10), la perfusion cérébrale de l'hémisphère non seulement homolatéral mais également controlatéral à la craniectomie (11), le métabolisme glucidique (12), rétablit le flux de liquide céphalo-rachidien (13). Hormis les cas cliniques de syndrome du trépané (14), peu d'études ont évalué ce bénéfice sur le plan clinique (15). Une des hypothèses pouvant expliquer les résultats décevants de la craniectomie décompressive chez le traumatisé crânien peuvent être liés à l'absence d'une analyse systématique post cranioplastie de ces études (6).

La cranioplastie reste donc une intervention grevée d'un taux de complications important et ce, malgré les différentes techniques et matériaux utilisés. L'analyse de la littérature est difficile compte tenu de l'hétérogénéité des résultats, pour une même technique, constituée essentiellement de séries rétrospectives (4).

Si la cranioplastie autologue répond parfaitement à l'objectif de biocompatibilité, elle n'est pas toujours possible. Le volet réalisé lors de la craniectomie peut être cryoconservé ou comme dans notre centre placé en nourrice, en sous cutané au niveau abdominal. La complication principale et fréquente est la résorption aseptique du volet, ce qui peut entraîner des problèmes esthétiques et de protection de l'encéphale, motivant son changement pour une cranioplastie synthétique (16-18). Ainsi, de nombreuses études in vivo chez l'animal, explorent des facteurs de croissance afin d'induire l'ostéoinduction (19, 20).

Le polyméthylméthacrylate est l'un des matériaux les plus fréquemment utilisés pour son faible coût, notamment lorsque l'os autologue n'est pas utilisable, en alternative ou remplacement. Lors de sa polymérisation ce ciment biologique est malléable. La plastie est donc moulée par le chirurgien, à façon, en fonction du défaut. La reconstruction de grand défaut osseux tel qu'une craniectomie décompressive, peut donc être difficile, avec un résultat esthétique perfectible. Récemment, pour remédier à ce défaut, une équipe Suisse, a réalisé une empreinte volumétrique de la craniectomie, à partir de l'imagerie tomodensitométriques par imprimantes 3 dimensions, conditionnée stérilement afin que l'opérateur puisse mouler sur cette reconstruction la cranioplastie (21).

Les nouvelles technologies, comme les imprimantes 3 dimensions, permettent d'obtenir des prothèses conçues sur mesure, afin de garantir un résultat esthétique optimal. A ce jour, trois matériaux sont utilisés : les prothèses en Titane, en polyetheretherketone (PEEK) et en hydroxyapatite (CustomBone®). Hormis quelques cas cliniques ou séries, il existe peu de données sur ces prothèses sur mesure, alors qu'elles ont un coût bien supérieur aux techniques plus anciennes (22-24).

La prothèse CustomBone® (figure 1) a pour particularité d'avoir été conçue pour obtenir une ostéointégration, grâce à sa composition en hydroxyapatite, composée de micro et de macropores favorisant l'ostéoinduction par les ostéoblastes (25). Actuellement, seule cette prothèse est remboursée par la sécurité sociale, lorsque l'os autologue n'est pas suffisant ou applicable ou dans le cas d'une superficie supérieure à 35 cm² et/ou situé dans la zone fronto temporale chez des patients ayant un bon pronostic neurologique et/ ou carcinologique (26).



Figure 1 : Prototype (à gauche) et implant (à droite) d'une prothèse CustomBone®.

Ce travail de thèse présente l'étude de recherche non interventionnelle CRANIO (RC16_0418) dont l'objectif était d'évaluer la prothèse CustomBone®, au travers de l'expérience Nantaise, dont la première implantation a eu lieu en 2009. Cette étude a fait l'objet d'une soumission au journal *Journal of Neurosurgery*.

2. INTRODUCTION

La réalisation d'une cranioplastie (CP) différée de la craniectomie suite à une hypertension intra crânienne réfractaire (HTIC), une ostéite de volet, ou un défaut osseux post traumatique, est une intervention techniquement simple dont le taux de complications reste élevé, malgré les différentes techniques et matériaux disponibles (25).

Les objectifs sont de restaurer l'esthétique, la protection du cerveau, tout en améliorant son hémodynamique (10, 11), avec un matériel biocompatible (2).

La technique standard est l'utilisation de l'os autologue du volet prélevé lors de la craniectomie et remplacé après la phase aiguë de la pathologie. L'os peut être conservé congelé ou comme pratiqué dans notre centre, placé en nourrice dans une loge abdominale sous cutanée (OAN). La complication connue et spécifique de cette technique est la résorption aseptique du volet osseux (RAV) au cours du temps (16, 17, 26, 27). De plus le volet osseux n'est pas toujours réutilisable, en cas d'infection ou de fragmentation importante.

Les matériaux synthétiques sous forme de ciment (ex : polyméthylméthacrylate) que le chirurgien modèle en peropératoire ont un résultat esthétique aléatoire en cas de grand défaut osseux, dont la biocompatibilité est discutée (2).

La prothèse CustomBone[®] (CB) est une nouvelle technique de reconstruction 3 dimensions permettant d'obtenir une CP sur mesure. Sa conception en hydroxyapatite (HA) poreuse doit permettre une ostéoinduction et son ostéointégration avec une biocompatibilité proche de l'os autologue (28).

Ces différentes propriétés n'ont pas encore fait l'objet d'une évaluation précise indépendante, hormis de petites séries (29-31). Or, comme dans notre centre depuis quelques années cette prothèse est fréquemment utilisée et a remplacé la technique (OAN) moins onéreuse (32), il est donc nécessaire d'évaluer les résultats de cette prothèse.

L'objectif primaire de cette étude mono centrique était d'évaluer le taux de complication total entre les techniques de cranioplasties CB et OAN, secondairement les complications spécifiques, les résultats esthétiques et l'ostéointégration des CP.

3. METHODES

3.1. POPULATION ET DEROULEMENT DE L'ETUDE

L'ensemble des patients opérés d'une cranioplastie différée de la craniectomie par une technique CB et OAN, entre 2007 et 2014 au CHU de Nantes, côté LAMMA009 selon la Caisse Principale d'Assurance Maladie, ont été inclus après avoir eu un entretien téléphonique afin de recueillir les critères d'évaluation. Ces derniers ont été complétés par les données rétrospectives cliniques et radiologiques, préopératoires et de suivi habituel à 2 ans. L'ensemble des examens tomodensitométriques (TDM) ont été lu par un Neuroradiologue indépendant (logiciel Carestream PACS®). En cas d'impossibilité cognitive ou de sujet sous tutelle ou mineur, l'entretien s'est effectué avec le représentant légal. Une information écrite et un consentement oral ont été obtenus. Ce protocole a obtenu l'accord du comité d'éthique local du CHU de Nantes, référencé RC16_0418.

3.2. CRITERES DE JUGEMENT

Le critère de jugement principal était la survenue de toute complication de la cranioplastie initiale en peropératoire et au cours du suivi jusqu'à l'entretien téléphonique.

Les complications spécifiques recueillies étaient : hématome extra dural symptomatique ; hématome intra axial post opératoire ; infection du site opératoire confirmé par les prélèvements bactériologiques ; problèmes de cicatrisation nécessitant des soins cutanés ou un geste chirurgical ; mobilisation de la CP ; fracture de la CP ; échec de pose de la CP (casse, résorption, infection, non adaptée) ; complications survenant au niveau de la loge (OAN) ; RAV diagnostiquée sur les TDM de suivis à plus d'un an, par la présence de foyers de lyse de la table interne et externe de plus d'un centimètre de diamètre en l'absence de signes d'infection. La mesure de la superficie relative du volet par rapport à la craniectomie était exprimée en pourcentage (SRV).

L'évaluation du résultat esthétique était réalisée à l'aide d'un score qualitatif auquel le patient ou son représentant légal devait répondre au cours de l'entretien téléphonique comme suit : très, assez satisfait (classé bon résultat), moyennement, ou pas satisfait du résultat esthétique (classé mauvais résultat). Seul les patients porteurs de leur CP initiale au moment de l'entretien ont été évalués.

L'évaluation de l'ostéointégration était mesurée par le périmètre de fusion relative entre la CP et l'os, exprimée en pourcentage du périmètre de la craniectomie (FRP). La fusion est définie par la disparition de la solution de continuité du TDM post opératoire et l'apparition d'une image de densité osseuse sur le dernier TDM de suivi (Figure 2).

L'ostéointégration au sein de la prothèse CustomBone[®] était évaluée sur le dernier TDM de suivi par la mesure de la densité Hounsfield (Hu) d'une zone d'intérêt passant par une coupe périphérique, transversale de 1,3mm d'épaisseur (DIP) (Figure 3). Seules les CP initiales non compliquées d'une ré-intervention, d'infection ou de mobilisation étaient évaluées.

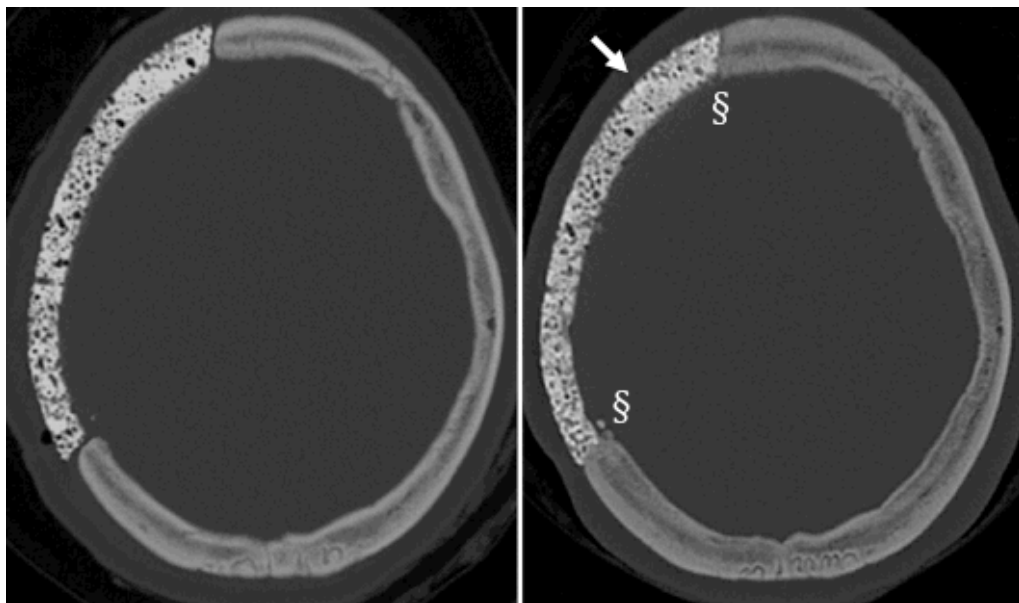


Figure 2 : Mesure de la fusion relative péri-cranioplastie à l'os (FRP), définit par le périmètre de fusion (§) entre la CP et l'os exprimé en pourcentage du périmètre total de la craniectomie. TDM postopératoire (gauche) synchronisé au TDM de suivi à 31 mois (droite), coupe de 0.6 mm, chez une patiente de 19 ans, présentant une FRP à 66%, associée à une résorption partielle localisée de la prothèse CustomBone[®] (flèche).

3.3. ASPECTS TECHNIQUES

Chaque cranioplastie était réalisée en reprenant l'incision crânienne précédente et fermée sur un drainage. Pour les OAN le volet était explanté de sa loge sous cutanée abdominale et dans le même temps remplacé au niveau crânien et fixé à l'aide de fil non résorbables (28/42) ou dispositif d'ostéosynthèse métallique (14/42).

La prothèse CustomBone[®] est composée d'hydroxyapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$; $\text{Ca/P} = 1.67$) avec une porosité totale de 60% à 70% répartie en macropores ($>100 \mu\text{m}$ de diamètre) interconnectés avec des micropores ($5\text{-}10 \mu\text{m}$ de diamètre) fabriquée par Fin-Ceramica Faenza (s.r.l. Italie) et distribuée par Codman (Issy les moulineaux, France ; Johnson et Johnson). Avant la mise en place de la prothèse faite sur mesure à partir du TDM crânien du patient, les berges osseuses sont érodées dans le but de favoriser l'ostéoinduction et intégration. Enfin la prothèse est fixée à l'aide de fils non résorbables (comme exigé par le fabricant).

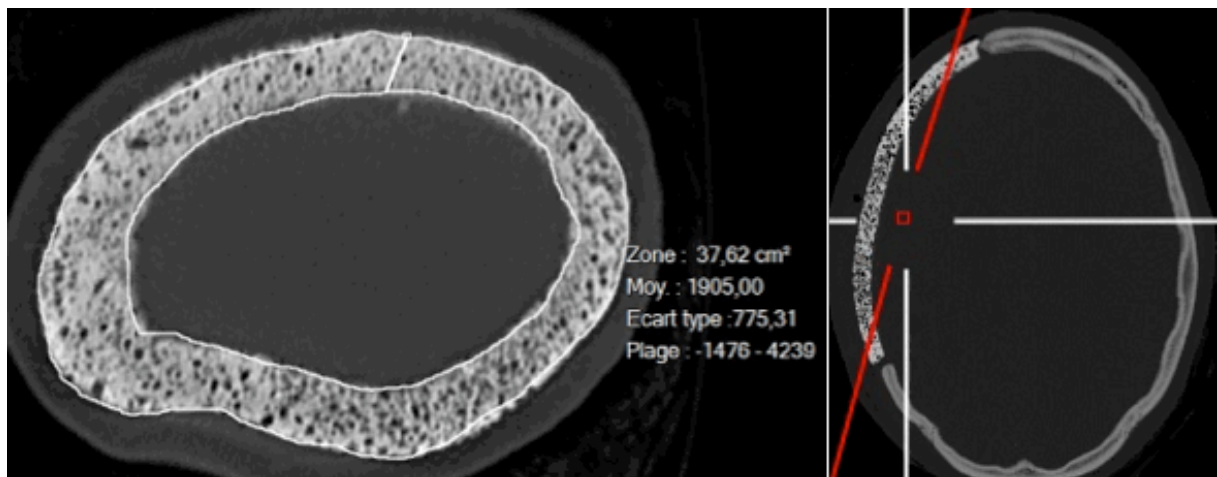


Figure 3 : Mesure (A) de la densité intra prothétique en périphérie de la prothèse (DIP) en unité Hounsfield passant par une coupe de 1,3mm d'épaisseur, périphérique et transversale à la prothèse CustomBone[®] (B).

3.4. ANALYSES STATISTIQUES

Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le programme SPSS pour Windows V17.0 (SPSS, Chicago, IL, U.S.A). Les variables discrètes sont exprimées par le nombre et le pourcentage dans l'effectif donné. Les variables continues sont exprimées en moyenne accompagnée de la déviation standard. Les associations entre les différents groupes de paramètres ou les groupes de patients ont été analysé par le test du Chi2 ou le test de Fisher en cas d'effectif inférieur à 30. Les variables continues de distribution normale ont été comparé par le test de Student. Enfin, le modèle proportionnel de Cox a été utilisé dans une analyse multivariée. Le sexe, le score GOS initial et final, le score ASA, les antécédents, les résultats esthétiques, les différentes complications, et le type de cranioplastie étaient apparentés à des variables de catégories ; l'âge, le temps opératoire, le délai de la CP, le suivi clinique et radiologique, la superficie de la CP, la fusion (FRP), comme des variables continues. Toutes les p-valeurs inférieures à 0,05 ont été considérées comme significantes.

4. RESULTATS

4.1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION: (TABLEAU 1)

100 patients ont été opérés d'une CP différée de la craniectomie entre 2007 et 2014 par OAN ou CB. 92 patients ont été inclus après l'entretien téléphonique, OAN (n=44) ou CB (n=48). Lors de l'entretien 79 (85,9%) étaient porteurs de la CP initiale. 75% était des hommes, avec une moyenne d'âge de 38 ans [12-70]. Les indications de craniectomie était une HTIC pour 81 (88,0%) des patients, dont 43 à la suite d'un traumatisme crânien, 28 après un AVC ischémique malin, 9 à la suite d'une hémorragie sous arachnoïdienne et un cas dans un contexte néoplasique. Les autres indications étaient une embarrure (n=6) ou infectieuse (n=5). La CP était fronto temporo pariétale pour 83 (90,2%) des patients avec une superficie moyenne de 87,2 cm² [10-145].

La durée de suivi clinique était significativement différente ($p<0,001$) entre le groupe OAN et CB (64.4 ± 27.2 mois vs 33.7 ± 16.9 mois) et également radiologique (48.2 ± 32.6 mois vs $25.7 \pm 18,7$ mois). 5 patients sont décédés (état de mal épileptique, récurrence d'AVC, décanulation, cardiopathie, accident de la voie publique). 38 patients (45,7%) ont eu une amélioration du score GOSm d'au moins 1 point par rapport à leur état pré cranioplastie.

Le délai de la CP était significativement inférieur pour le groupe OAN ($3,8 \pm 52,1$ mois) au groupe CB ($6,2 \pm 4,0$ mois) ($p<0,001$). Enfin le temps opératoire du groupe CB était inférieur au groupe OAN, respectivement $74,2 \pm 21,1$ minutes et $96,5 \pm 39,4$ minutes ($p<0,01$).

Le délai ainsi que le temps opératoire n'étaient pas corrélés à la survenue de complications.

Tableau 1 : Description de la population

n patients	OAN 44	CB 48	p ($\alpha=5\%$)
Age (SD)	37,0 (14.1)	39,0 (15,1)	
Homme	31 70,5%	38 79,2%	0,335
Tabac	18 40,9%	21 43,8%	0,783
Ethylisme chronique	6 13,6%	9 18,8%	0,507
Diabète	1 2,3%	2 4,2%	0,609
Immunosuppression	1 2,3%	0 -	0,293
score ASA			0,653
1	8 18,2%	10 20,8%	
2	23 52,3%	22 45,8%	
3	9 20,5%	12 25,0%	
4	2 4,5%	1 2,1%	
5	0 -	1 2,1%	
score GOSm initial			0,108
1	1 2,3%	5 10,4%	
2	12 27,3%	17 35,4%	
3	27 61,4%	22 45,8%	
4	1 2,3%	4 8,3%	
5	0 -	0 -	
score GOSm Final			0,737
1	11 25,0%	13 27,1%	
2	15 34,1%	17 35,4%	
3	14 31,8%	15 31,3%	
4	1 2,3%	0 -	
5	2 4,5%	3 6,3%	
DVP	2 4,5%	7 14,6%	0,161
Localisation			0,359
Fronto-Temporo-Pariétale	41 93,2%	42 87,5%	
Temporo-Pariétale	1 2,3%	1 2,1%	
Frontale	0 -	4 8,3%	
Bilatérale	2 4,5%	1 2,1%	
Superficie moyenne (cm ²) (SD)	89.5 (26)	86.3(33.5)	0,780
Délai moyen (mois) (SD) de la CP	3.8 (2.1)	6.2 (4.0)	< 0.001†
Temps opératoire moyen (minutes) (SD)	96.5 (39.4)	74.2 (21.1)	< 0.01†
Nb de patients porteurs de la CP initiale	37 84,1%	42 87,5%	0,639
Suivi clinique moyen (mois) (SD)	64.4 (27.2)	33.7 (16.9)	< 0.001†
Suivi radiologique moyen (mois) (SD)	48.2 (32.6)	25.7 (18,7)	< 0.001†

SD (déviati on standard) ; CP (Cranioplastie) ; DVP (Dérivation ventriculo-péritonéale) ; GOSm (Glasgow Outcome Scale modified) ; Score ASA (American Society of Anaesthesiology) ; † test de Student.

4.2. COMPLICATIONS : (TABLEAU 2)

Le nombre de patients ayant eu au moins une complication entre les groupes OAN (n=24 ; 54,5%) et CB (n=21 ; 43,7%) n'était significativement pas différent (p=0,300). De même, le nombre de patients ayant eu au moins une reprise chirurgicale était similaire, respectivement 10 (22,7%) et 10 (20,8%) (p=0,825). Les indications étaient l'infection du site de la CP (n=8), l'hématome extra dural (n=4), la reprise de la cicatrice (n=4), RAV (n=4), la fracture (n=3) et la mobilisation (n=2).

La complication principale du groupe OAN était la RAV avec un taux de 45,7% dont 4 ont été opérés. La RAV n'était présente que dans 2 cas à l'explantation de la loge. En cas de RAV la superficie du volet représentait en moyenne 67,9% ($\pm 12,3$) de la surface de la craniectomie à 43,3 mois de suivi moyen, contre 81,9% ($\pm 15,6$) lors du TDM post opératoire (p<0,01). Par ailleurs, il n'y avait pas de corrélation entre l'âge, la SRV, le délai de la CP ni le suivi TDM.

Trois patients ont eu une complication au niveau de la loge abdominale en lien avec un hématome, une infection du site opératoire et une néo formation osseuse entraînant une gêne.

Trois volets OAN n'ont pu être remplacés à cause d'une infection pour l'un et une résorption pour deux d'entre eux.

Tableau 2 : Complications

n patients	OAN 44	CB 48	p ($\alpha=5\%$)
Totales	24 54,5%	21 43,7%	0.300
Ré-intervention	10 22,7%	10 20,8%	0.825
HED	1 2,3%	3 6,3%	0.350
HIC	2 4,5%	2 4,2%	0,929
Cicatrice	1 2,3%	3 6,3%	0.350
Infection	2 4,5%	6 12,5%	0.176
Mobilisation	4 9,1%	3 6,3%	0.607
Echec de pose	3 6,8%	2 4,2%	0.575
Fracture	0 -	10 20,8%	< 0.01§
			<
Résorption	16/35¶ 45,7%	0 -	0.0001§
Loge*	3 6,8%	- -	-

HED (hématome extra dural) ; HIC (Hématome intra parenchymateux) ; *Complication au niveau de la loge de nourrice (groupe OAN) ; § Chi2 test ; ¶ Cranioplastie non compliquée d'une ostéite, avec TDM à plus d'un an de suivi.

La complication principale du groupe CB était la fracture de la prothèse survenue chez 10 patients soit 20,8%. Aucun cas n'a été retrouvé dans le groupe OAN. 6 étaient de découverte fortuite au cours du suivi sans notion de TC rapporté par le patient ou son entourage. Trois sont survenues à la suite d'un traumatisme crânien, au cours d'un accident de la voie publique pour un patient et d'une chute de sa hauteur pour deux d'entre eux. Une fracture a eu lieu en peropératoire au cours du fraisage de la prothèse (non recommandée par le fabricant). Le délai moyen de survenue était de $13,9 \pm 18,0$ mois. Aucune fracture n'était embarrée, ou compliquée d'une hémorragie extra ou intra axiale. Trois prothèses fracturées ont été reprises. Une fracture s'est spontanément résorbée au cours du suivi tomodensitométrique.

Six patients (12,5%) du groupe CB ont eu une complication infectieuse du site de la CP contre 2 (4,5%) dans le groupe OAN dont une au niveau du site de la CP et une au niveau de la loge. Cette différence n'était pas significative ($p=0,176$). Hormis un cas tardif à 54 mois suite à une lésion cutanée, la totalité des complications infectieuses sont survenues dans les six premiers mois.

4.3. RESULTATS ESTHETIQUES (TABLEAU 3)

Soixante quinze patients porteurs de leur CP initiale ont été interrogés ou leur entourage, soit 82% de l'effectif initial.

De façon significative le résultat était meilleur pour le groupe CB. Il présentait de « bon résultat » dans 92,5% ($n=37$) des cas contre 74,3% ($n=26$) pour le groupe OAN ($p=0,031$). L'âge, la superficie, le délai de la CP, le GOSm final, la durée de suivi, ou l'interlocuteur lors de l'entretien téléphonique (entourage ou patient) n'étaient pas en corrélation avec le résultat esthétique. Dans le groupe OAN, parmi les patients présentant une RAV, 70,9% déclaraient être très ou assez satisfait du résultat esthétique, contre 77,7% chez les patients non atteints ($p=0,455$), alors que parallèlement la superficie relative du volet représentait respectivement $71,2 \pm 9,7\%$ contre $89,7 \pm 7,3\%$ de la surface de craniectomie ($p<0,001$).

Tableau 3 : Résultats esthétiques

	OAN		CB		p (α=5%)
n patients	35		40		0,595
Personnes interrogées					
	2				
Patient	5	71,4%	28	70,0%	0,712
Entourage	10	28,6%	12	30,0%	
"Bon Résultats" (TS + AS)					
TS	13	37,1%	25	62,5%	0,028§
AS	13	37,1%	12	30,0%	
"Mauvais Résultats" (MS + Pas S)					
	9	25,7%	3	7,5%	
MS	6	17,1%	2	5,0%	
Pas S	3	8,6%	1	2,5%	

Résultats des Cranioplasties initiales non compliquée d'une infection ou d'une reprise chirurgicale. TS (Très Satisfait) ; AS (Assez Satisfait) ; MS (Moyennement Satisfait) ; Pas S (Pas Satisfait). § Chi2 test.

4.4. OSTEOINTEGRATION

L'analyse a porté sur les 67 patients porteurs de leur cranioplastie initiale sans antécédent de reprise chirurgicale, de mobilisation ou d'infection (30 dans le groupe OAN et 37 dans le groupe CB).

Le nombre de patients n'ayant aucune fusion de leur CP (FRP) était significativement plus importante dans le groupe CB (n=19 soit 51%) contre (n=8 soit 26,6%) dans le groupe OAN ($p<0,01$). Vingt deux patients soit 73,3% du groupe OAN présentait une FRP jusqu'à 50%, contre 11 (29,7%) dans le groupe CB ($p<0,001$). Enfin aucun patient dans le groupe OAN ne présentait de FRP de plus de 50%, contre 7 (18,9%) dans le groupe CB avec un maximum de 83% ($p<0,01$). Parmi les CP OAN ayant fusionnées, 7 sur 22 soit 31,8% présentait également des signes de RAV. Pour le groupe CB, il n'existait pas de corrélation entre le FRP et l'âge, la superficie de la craniectomie, le délai de la CP, ni la durée de suivi TDM. Parmi les cas de fracture fortuite, 50% présentaient une FRP entre 8% et 57%, les autres n'avaient aucun signe de fusion.

L'analyse des DIP dans le groupe CB n'a pas mis en évidence de différence significative en fonction de la FRP entre les groupe 0%, 1-50% et 51% ou plus. Néanmoins il existerait une

tendance à ce que les prothèses présentant une FRP de plus de 50% aient une densité moindre que les autres, respectivement : $2069 \text{ Hu} \pm 227,5$; $2155 \pm 194,6$; $1909 \pm 163,9$ ($p=0,058$).

5. DISCUSSION

Cette étude constitue la première évaluation à long terme, des complications, résultats esthétiques et ostéointégration, de la prothèse CustomBone[®]. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative concernant le taux de complication ni de reprise chirurgicale entre la prothèse CB et la technique de CP par OAN. Il est certain que cette étude comporte des biais par sa méthodologie et son manque de puissance. Depuis la première implantation en 2009, la technique CB a progressivement remplacé totalement les CP OAN plus anciennes, ce qui explique la différence de durée de suivi entre les deux groupes. En France, de nombreux centres ont adopté cette technique de reconstruction garantissant un résultat esthétique optimal avec un temps chirurgical simplifié et écourté. Parmi les prothèses construites en 3 dimensions, elle reste la seule remboursée par la sécurité sociale Française (24). Sa conception a un coût de 8000€ par patient, incluant un primo implant et un second pouvant être utilisé en cas de complication. Ce coût unitaire est supérieur à celui d'une CP autologue cryoconservée évalué à 915€ (32) ou à une CP OAN qui n'engendre aucun surcoût.

La CP reste une intervention grevée d'un taux de complication important et la prothèse CB n'échappe pas à la règle. Une récente méta analyse retrouve des taux de complications pouvant varier de 3,9 à 45,3% en fonction des critères d'évaluation et de jugements choisis (4). Contrairement à l'étude rétrospective post marketing portant sur 2697 patients implantés d'une prothèse CustomBone[®] rapportant un taux de complications très faible de 5,7 % (33), nous rapportons un taux bien plus élevé de 43,7%. Ceci est confirmé par Lindner D et al dans une rare étude prospective portant sur 26 prothèses CustomBone[®] retrouvant un taux de 50% de complications et de 27% de reprises chirurgicales, après 6 mois de suivi (30).

L'infection du site opératoire représentait la deuxième complication la plus fréquente dans le groupe CB (12,5%). Bien que ce taux d'infection soit supérieur au groupe OAN (4,5%) cette différence n'était pas significative. Lindner D et al retrouve un taux à 6 mois de 7,7%, contre 20% pour les prothèses en titane (30). Ces résultats étaient corrélés aux complications de cicatrice (2,3% contre 6,3%). Ceci confirme l'importance de la biocompatibilité du matériau, l'os autologue restant le gold standard.

La complication majeure et spécifique à long terme de la CP OAN était la RAV, atteignant 45,7% à 48,2 mois en moyenne. Toute la difficulté de cette complication est liée aux critères de jugement choisis pour évaluer un processus continu sur le long terme. Ce taux varie de 18% à 31% avec des suivis de 10 à 36 mois dans des séries uniquement d'os autologues cryoconservés dont les facteurs de risques identifiés fréquemment sont la fragmentation du volet, la durée de conservation et le jeune âge (3, 16, 26, 27), atteignant dans une série pédiatrique 81% à long terme (17). Nous n'avons pas retrouvé ces facteurs prédictifs compte tenu du peu de cas pédiatrique et de l'absence de fragmentation du volet. La conservation du volet en nourrice est rarement utilisée ou étudiée, néanmoins une étude rétrospective ne retrouvait pas de différence significative entre les 2 techniques notamment en terme d'infection, mais retrouvait une moindre résorption des volets placés en nourrice comparés aux cryoconservés (18). On peut s'interroger sur les conséquences pour le patient. En effet, seulement 25% des patients ont été repris pour une gêne esthétique. Ceci s'explique par le refus fréquent d'une nouvelle intervention chez ces patients. 70,9% déclaraient être assez ou très satisfaits du résultat esthétique alors que leur volet ne représentait que 71,2% de la surface de la craniectomie. Bien sûr ces résultats esthétiques sont influencés par de nombreux biais tel que l'atrophie du muscle temporal, la présence ou non d'un défaut frontal en peau glabre. De plus, ces aspects restent très subjectifs relativement aux antécédents et à l'expérience vécue par ces patients et leur entourage (34).

L'évaluation des résultats esthétiques confirme les précédentes données d'une petite série de huit patients porteurs de CB (29) avec, dans notre étude, 92,5% de bon résultat. Ils mettent en évidence l'intérêt d'une CP modélisée en 3D sur mesure. Néanmoins ces résultats du groupe OAN peuvent être considérés comme relativement bons, compte tenu du fait qu'en moyenne le volet était réduit à 82,4% de la surface de la craniectomie.

Cette étude met en évidence la fragilité de la prothèse CB. Précédemment décrite seulement dans des cas cliniques (28, 35-37) ou uniquement rapportée en peropératoire lors de la CP avec un taux de 1,7% de fracture dans l'étude post marketing portant sur 2697 patients où les TDM de suivis n'étaient pas évalués (33). Elle nécessite d'être recherchée spécifiquement et systématiquement au TDM de contrôle avec un fenêtrage osseux car l'hyperdensité spontanée de la prothèse rend sa recherche difficile. Ce d'autant que 50% était de découverte fortuite sans notion de traumatisme et à distance de la CP. Aucune complication n'a eu lieu, en lien avec une fracture, mais cela pose tout de même question quant à la fonction de protection de l'encéphale de la prothèse CB, chez une population prédisposée aux chutes par différents déficits neurologiques et aux crises d'épilepsie.

Cette fragilité était connue. Intrinsèquement la prothèse CB est dix fois moins résistante au force de compression qu' une CP en ciment poly-méthyl-méthacrylate et sans aucune propriété d'élasticité, la rendant très cassante (35). L'étude animale retrouvait à 12 mois la présence de micro fractures visibles en micro-TDM (38). Cette fragilité primaire serait renforcée par une mauvaise congruence de la prothèse à l'os, nécessitant un dessin précis par le chirurgien lors de la planification de la prothèse (35). Il est supposé que cette fragilité primaire doit disparaître dans les 3 mois à 1 an lors de l'ostéointégration de la prothèse par l'os néo formé devant assurer l'acquisition de sa résistance mécanique (23, 28).

Cette structure poreuse constituée de macro et de micropores interconnectés en HA à démontrée chez l'animal, sur os long ses propriétés ostéoinductrice et d'ostéointégration (39-41). Le processus d'ostéointégration s'accompagne d'une résorption de l'implant en HA, à terme complète, par l'activité des cellules ostéoclastes, parallèlement à la formation de néo os jusqu'à l'ossification complète. Ainsi au cours de l'ostéointégration il existe une diminution de 15 à 30% de la résistance de l'implant (40). Utilisée principalement en orthopédie et sur des modèles animaux d'os long, systématiquement, est associé un matériel d'ostéosynthèse afin d'assurer la stabilité de l'implant et des propriété de résistance mécanique du segment osseux. Les fractures peuvent donc survenir à la phase initiale et au cours de la phase d'ostéointégration de la prothèse CB qui ne bénéficie pas de matériel d'ostéosynthèse associé. Chez l'Homme une étude pilote de 3 patients greffés au niveau d'os long met en évidence à 5 ans une résorption incomplète de l'implant et une difficulté à évaluer par imagerie l'ostéointégration compte tenu de son hyperdensité (2000 Hu) supérieure à l'os autologue (400 à 100Hu) (41, 42).

L'étude animale de la prothèse CB avait mis en évidence une colonisation de cellules osseuses au sein des pores se propageant de la périphérie au centre à 12 mois, avec une résorption très partielle (38). Chez l'Homme seul des cas cliniques rapportent une ostéointégration se limitant à une colonisation partielle des pores, non suffisante pour assurer une quelconque résistance (23, 29, 36, 38, 43-45).

A ce jour, il n'existe pas de méthode validée pour évaluer, in situ, chez l'Homme cette ostéointégration. D'après l'évaluation indirecte que nous proposons, elle paraît aléatoire avec 51% des prothèses ne présentant aucune fusion à 27,9 mois de suivi moyen. Aucun facteur de corrélation comme l'âge, la superficie, le délai de la CP ou le suivi TDM, n'a été mis en évidence. En l'absence d'une quelconque fusion, l'ostéointégration de la prothèse aussi difficile quelle soit à analyser, paraît compromise (38). L'analyse de la DIP n'a pas mis en évidence de résorption, si ce

n'est une tendance à une diminution de la densité pour les prothèses ayant une FRP de plus de 50%. Contrairement aux études animales où l'implant est placé dans le même temps que la création du defect osseux, en cas de CP différée de la craniectomie, l'os est consolidé, le defect plus important, ceci pouvant expliquer ces résultats. Il est donc conseillé de fraiser l'os jusqu' à la diploae. Ceci expose à des risques hémorragiques (hématome extra dural) souvent retrouvés dans les cas de CB (30) et à des modifications de l'ajustement de la prothèse CB à la craniectomie, diminuant sa congruence, à son tour augmentant le risque de fracture et de diminuer l'ostéoinduction.

6. CONCLUSION

Malgré de nouveaux matériaux et techniques disponibles la CP reste une intervention grevée d'un taux de complication important. Elle doit restaurer l'esthétique, protéger le parenchyme cérébral et améliorer son hémodynamique, avec un matériau biocompatible. La technique OAN reste très économique mais se compliquant très souvent d'une résorption du volet impactant le résultat esthétique. Si la prothèse CB par sa conception en 3D permet d'obtenir un meilleur résultat esthétique, nous n'avons pas mis en évidence de diminution du taux de complication ou de reprise chirurgicale par rapport à la technique OAN, avec un coût bien supérieur. L'objectif d'obtenir une ostéointégration, par sa conception en HA poreuse, la rend fragile à la phase initiale comme à long terme indépendamment du processus d'ostéointégration, ce qui questionne sur sa capacité à assurer la protection de l'encéphale sous jacent. L'obtention d'une ostéointégration efficace reste très incertaine et difficile à évaluer.

Si la conception de CP faite sur mesure en 3D paraît une avancée sur le plan esthétique le développement de nouvelle CP doit remplir les objectifs primordiaux (protection, esthétique, biocompatibilité) tout en assurant un coût raisonnable compte tenu des taux de complications. La réalisation d'étude prospective médico économique paraît donc primordiale dans ce contexte.

7. REFERENCES

1. Shah AM, Jung H, Skirboll S. Materials used in cranioplasty: a history and analysis. *Neurosurgical focus*. 2014;36(4):E19.
2. Wen L, Lou HY, Xu J, Wang H, Huang X, Gong JB, et al. The impact of cranioplasty on cerebral blood perfusion in patients treated with decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury. *Brain injury*. 2015;29(13-14):1654-60.
3. Chibbaro S, Vallee F, Beccaria K, Poczos P, Makiese O, Fricia M, et al. [The impact of early cranioplasty on cerebral blood flow and its correlation with neurological and cognitive outcome. Prospective multi-centre study on 24 patients]. *Revue neurologique*. 2013;169(3):240-8.
4. Zanotti B, Zingaretti N, Verlicchi A, Robiony M, Alfieri A, Parodi PC. Cranioplasty: Review of Materials. *The Journal of craniofacial surgery*. 2016.
5. Martin KD, Franz B, Kirsch M, Polanski W, von der Hagen M, Schackert G, et al. Autologous bone flap cranioplasty following decompressive craniectomy is combined with a high complication rate in pediatric traumatic brain injury patients. *Acta neurochirurgica*. 2014;156(4):813-24.
6. Brommeland T, Rydning PN, Pripp AH, Helseth E. Cranioplasty complications and risk factors associated with bone flap resorption. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2015;23:75.
7. Schoekler B, Trummer M. Prediction parameters of bone flap resorption following cranioplasty with autologous bone. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2014;120:64-7.
8. Dunisch P, Walter J, Sakr Y, Kalff R, Waschke A, Ewald C. Risk factors of aseptic bone resorption: a study after autologous bone flap reinsertion due to decompressive craniotomy. *Journal of neurosurgery*. 2013;118(5):1141-7.
9. Staffa G, Nataloni A, Compagnone C, Servadei F. Custom made cranioplasty prostheses in porous hydroxy-apatite using 3D design techniques: 7 years experience in 25 patients. *Acta neurochirurgica*. 2007;149(2):161-70; discussion 70.
10. Hardy H, Tollard E, Derrey S, Delcampe P, Peron JM, Freger P, et al. [Clinical and ossification outcome of custom-made hydroxyapatite prothese for large skull defect]. *Neuro-Chirurgie*. 2012;58(1):25-9.
11. Lindner D, Schlothofer-Schumann K, Kern BC, Marx O, Muns A, Meixensberger J. Cranioplasty using custom-made hydroxyapatite versus titanium: a randomized clinical trial. *Journal of neurosurgery*. 2017;126(1):175-83.
12. Beuriat PA, Szathmari A, Grassiot B, Di Rocco F, Mottolese C. [Why a hydroxyapatite cranioplasty can be used to repair a cranial bone defect in children: Experience of 19 cases]. *Neuro-Chirurgie*. 2016;62(5):251-7.
13. Lemee JM, Petit D, Splingard M, Menei P. Autologous bone flap versus hydroxyapatite prosthesis in first intention in secondary cranioplasty after decompressive craniectomy: a French medico-economical study. *Neuro-Chirurgie*. 2013;59(2):60-3.
14. HAS. CUSTOMBONE 2014. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4550_CUSTOMBONE.
15. Malcolm JG, Rindler RS, Chu JK, Grossberg JA, Pradilla G, Ahmad FU. Complications following cranioplasty and relationship to timing: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2016;33:39-51.
16. Stefini R, Zanotti B, Nataloni A, Martinetti R, Scafuto M, Colasurdo M, et al. The efficacy of custom-made porous hydroxyapatite prostheses for cranioplasty: evaluation of postmarketing data on 2697 patients. *Journal of applied biomaterials & functional materials*. 2015;13(2):e136-44.

17. Wachter D, Reineke K, Behm T, Rohde V. Cranioplasty after decompressive hemicraniectomy: underestimated surgery-associated complications? *Clinical neurology and neurosurgery*. 2013;115(8):1293-7.
18. Cheng CH, Lee HC, Chen CC, Cho DY, Lin HL. Cryopreservation versus subcutaneous preservation of autologous bone flaps for cranioplasty: comparison of the surgical site infection and bone resorption rates. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2014;124:85-9.
19. Honeybul S, Gillett GR, Ho KM, Janzen C, Kruger K. Is life worth living? Decompressive craniectomy and the disability paradox. *Journal of neurosurgery*. 2016;125(3):775-8.
20. Zanotti B, Verlicchi A, Indiani S, Scarparo SA, Zingaretti N, Parodi PC. Spontaneous fractures in custom-made porous hydroxyapatite cranioplasty implants: is fragility the only culprit? *Acta neurochirurgica*. 2015;157(3):517-23.
21. Staffa G, Barbanera A, Faiola A, Fricia M, Limoni P, Mottaran R, et al. Custom made bioceramic implants in complex and large cranial reconstruction: a two-year follow-up. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2012;40(3):e65-70.
22. Adetchessi AT, Pech-Gourg G, Metellus P, Fuentes S. [Fracture of macroporous hydroxyapatite prosthesis]. *Neuro-Chirurgie*. 2012;58(6):382-5.
23. Martini L, Staffa G, Giavaresi G, Salamanna F, Parrilli A, Serchi E, et al. Long-term results following cranial hydroxyapatite prosthesis implantation in a large skull defect model. *Plastic and reconstructive surgery*. 2012;129(4):625e-35e.
24. Fricia M, Passanisi M, Salamanna F, Parrilli A, Giavaresi G, Fini M. Osteointegration in Custom-made Porous Hydroxyapatite Cranial Implants: From Reconstructive Surgery to Regenerative Medicine. *World neurosurgery*. 2015;84(2):591 e11-6.
25. Lovati AB, Lopa S, Recordati C, Talo G, Turrisi C, Bottagisio M, et al. In Vivo Bone Formation Within Engineered Hydroxyapatite Scaffolds in a Sheep Model. *Calcified tissue international*. 2016;99(2):209-23.
26. Woodard JR, Hildore AJ, Lan SK, Park CJ, Morgan AW, Eurell JA, et al. The mechanical properties and osteoconductivity of hydroxyapatite bone scaffolds with multi-scale porosity. *Biomaterials*. 2007;28(1):45-54.
27. Mastrogiacomo M, Muraglia A, Komlev V, Peyrin F, Rustichelli F, Crovace A, et al. Tissue engineering of bone: search for a better scaffold. *Orthodontics & craniofacial research*. 2005;8(4):277-84.
28. Quarto R, Mastrogiacomo M, Cancedda R, Kutepov SM, Mukhachev V, Lavroukov A, et al. Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells. *The New England journal of medicine*. 2001;344(5):385-6.
29. Frassanito P, De Bonis P, Mattogno PP, Mangiola A, Novello M, Brinchi D, et al. The fate of a macroporous hydroxyapatite cranioplasty four years after implantation: macroscopical and microscopical findings in a case of recurrent atypical meningioma. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2013;115(8):1496-8.
30. Messina G, Dones I, Nataloni A, Franzini A. Histologically demonstrated skull bone integration in a hydroxyapatite prosthesis in a human. *Acta neurochirurgica*. 2011;153(8):1717-8.
31. Sprio S, Fricia M, Maddalena GF, Nataloni A, Tampieri A. Osteointegration in cranial bone reconstruction: a goal to achieve. *Journal of applied biomaterials & functional materials*. 2016;14(4):e470-e6.

8. REFERENCES (PREAMBULE)

1. Feroze AH, Walmsley GG, Choudhri O, Lorenz HP, Grant GA, Edwards MS. Evolution of cranioplasty techniques in neurosurgery: historical review, pediatric considerations, and current trends. *Journal of neurosurgery*. 2015;123(4):1098-107.
2. Zanotti B, Zingaretti N, Verlicchi A, Robiony M, Alfieri A, Parodi PC. Cranioplasty: Review of Materials. *The Journal of craniofacial surgery*. 2016.
3. Wachter D, Reineke K, Behm T, Rohde V. Cranioplasty after decompressive hemicraniectomy: underestimated surgery-associated complications? *Clinical neurology and neurosurgery*. 2013;115(8):1293-7.
4. Malcolm JG, Rindler RS, Chu JK, Grossberg JA, Pradilla G, Ahmad FU. Complications following cranioplasty and relationship to timing: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2016;33:39-51.
5. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017;80(1):6-15.
6. Hutchinson PJ, Kolas AG, Timofeev IS, Corteen EA, Czosnyka M, Timothy J, et al. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. *The New England journal of medicine*. 2016;375(12):1119-30.
7. Jiang JY, Xu W, Li WP, Xu WH, Zhang J, Bao YH, et al. Efficacy of standard trauma craniectomy for refractory intracranial hypertension with severe traumatic brain injury: a multicenter, prospective, randomized controlled study. *Journal of neurotrauma*. 2005;22(6):623-8.
8. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, van Gijn J, van der Worp HB, et al. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *The Lancet Neurology*. 2009;8(4):326-33.
9. Vahedi K, Vicaute E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard JP, et al. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke*. 2007;38(9):2506-17.
10. Chibbaro S, Vallee F, Beccaria K, Poczos P, Makiese O, Fricia M, et al. [The impact of early cranioplasty on cerebral blood flow and its correlation with neurological and cognitive outcome. Prospective multi-centre study on 24 patients]. *Revue neurologique*. 2013;169(3):240-8.
11. Wen L, Lou HY, Xu J, Wang H, Huang X, Gong JB, et al. The impact of cranioplasty on cerebral blood perfusion in patients treated with decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury. *Brain injury*. 2015;29(13-14):1654-60.
12. Winkler PA, Stummer W, Linke R, Krishnan KG, Tatsch K. Influence of cranioplasty on postural blood flow regulation, cerebrovascular reserve capacity, and cerebral glucose metabolism. *Journal of neurosurgery*. 2000;93(1):53-61.
13. Dujovny M, Fernandez P, Alperin N, Betz W, Misra M, Mafee M. Post-cranioplasty cerebrospinal fluid hydrodynamic changes: magnetic resonance imaging quantitative analysis. *Neurological research*. 1997;19(3):311-6.
14. Sarov M, Guichard JP, Chibbaro S, Guettard E, Godin O, Yelnik A, et al. Sinking skin flap syndrome and paradoxical herniation after hemicraniectomy for malignant hemispheric infarction. *Stroke*. 2010;41(3):560-2.
15. Su JH, Wu YH, Guo NW, Huang CF, Li CF, Chen CH, et al. The effect of cranioplasty in cognitive and functional improvement: Experience of post traumatic brain injury inpatient rehabilitation. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2017;33(7):344-50.

16. Brommeland T, Rydning PN, Pripp AH, Helseth E. Cranioplasty complications and risk factors associated with bone flap resorption. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2015;23:75.
17. Martin KD, Franz B, Kirsch M, Polanski W, von der Hagen M, Schackert G, et al. Autologous bone flap cranioplasty following decompressive craniectomy is combined with a high complication rate in pediatric traumatic brain injury patients. *Acta neurochirurgica*. 2014;156(4):813-24.
18. Cheng CH, Lee HC, Chen CC, Cho DY, Lin HL. Cryopreservation versus subcutaneous preservation of autologous bone flaps for cranioplasty: comparison of the surgical site infection and bone resorption rates. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2014;124:85-9.
19. Arnaud E. Advances in cranioplasty with osteoinductive biomaterials: summary of experimental studies and clinical prospects. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2000;16(10-11):659-68.
20. Smith DM, Cooper GM, Afifi AM, Mooney MP, Cray J, Rubin JP, et al. Regenerative surgery in cranioplasty revisited: the role of adipose-derived stem cells and BMP-2. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011;128(5):1053-60.
21. Moser M, Schmid R, Schindel R, Hildebrandt G. Patient-specific polymethylmethacrylate prostheses for secondary reconstruction of large calvarial defects: A retrospective feasibility study of a new intraoperative moulding device for cranioplasty. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2017;45(2):295-303.
22. Brandicourt P, Delanoe F, Roux FE, Jalbert F, Brauge D, Lauwers F. Reconstruction of cranial vault defect with polyetheretherketone (PEEK) implants. *World neurosurgery*. 2017.
23. Punchak M, Chung LK, Lagman C, Bui TT, Lazareff J, Rezzadeh K, et al. Outcomes following polyetheretherketone (PEEK) cranioplasty: Systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2017;41:30-5.
24. Honeybul S, Morrison DA, Ho KM, Lind CR, Geelhoed E. A randomized controlled trial comparing autologous cranioplasty with custom-made titanium cranioplasty. *Journal of neurosurgery*. 2017;126(1):81-90.
25. Fricia M, Passanisi M, Salamanna F, Parrilli A, Giavaresi G, Fini M. Osteointegration in Custom-made Porous Hydroxyapatite Cranial Implants: From Reconstructive Surgery to Regenerative Medicine. *World neurosurgery*. 2015;84(2):591 e11-6.
26. Santé HAd. CUSTOMBONE 2014 [28 janvier 2014]. Available from: https://http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4550_CUSTOMBONE.

9. ANNEXES

9.1. PROTOCOLE

Protocole CRANIO

Réf. : RC16_0418

«CustomBone la révolution® ? Etude comparative mono centrique à long terme des cranioplasties hydroxyapatites et autologues : complications, résultat esthétique, ostéointégration.»

Investigateur Coordonnateur ou personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche :

Pr Kévin Buffenoir, MD, PhD
Neurochirurgie-Neurotraumatologie
CHU Hôtel Dieu 1, place Alexis Ricordeau
44093 Nantes
Téléphone : +33240083758 Fax : +33240083791
Email : kevin.buffenoirbillet@chu-nantes.fr

Etablissement responsable de la recherche :

CHU de Nantes



Direction des Affaires Médicales
et de la Recherche
5, allée de l'île Gloriette
44 093 Nantes cedex 01 (FRANCE)

Tel : 02 53 48 28 35
Fax : 02 53 48 28 36
rderecherche@chu-nantes.fr

LISTE DES ABREVIATIONS

ARC	Attaché de Recherche Clinique (moniteur)
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé
CP	Cranioplastie
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
eCRF	Electronic Case Report Form (cahier d'observation électronique)
GNEDS	Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
TEC	Technicien d'Etude Clinique
TDM	Tomodensitométrie
RNI	Recherche Non Interventionnelle
OAN	Os Autologue en Nourrice

9.1.1.1. INTRODUCTION

La reconstruction de défaut osseux de la convexité du crâne (cranioplastie) à la suite de craniectomie décompressive, d'ostéite de volet, ou de défaut osseux post traumatique, est une intervention fréquente dont le taux de complications est important. Les objectifs sont de restaurer l'esthétique, la protection de l'encéphale et sa fonction, avec un matériel biocompatible. La technique standard est l'utilisation du volet (os autologue) prélevé lors de la craniectomie et remplacé après la phase aigüe de la pathologie.

La prothèse CustomBone® est une nouvelle technique de reconstruction 3D permettant d'obtenir une cranioplastie sur mesure. Sa conception en hydroxyapatite doit permettre son ostéointégration. Or, il n'existe pas à ce jour de données importantes sur cette nouvelle prothèse, hormis des études du fabricant. De plus cette technique représente un coût supérieur aux autres. L'objectif de cette étude est donc de comparer le taux de complication, le résultat esthétique et l'ostéointégration de la prothèse CustomBone® aux autres techniques de greffe de l'os autologue mis en nourrice (OAN) et de reconstruction par ciment biologique (PMMA).

9.1.1.2. JUSTIFICATION DE L'ETUDE

De nombreuses techniques et matériaux existent pour réaliser une cranioplastie (25). Le taux de complication global de cette intervention reste élevé. Il est évalué à 19% en moyenne par une récente méta analyse de séries rétrospectives hétérogènes dont le taux de complications varie de 4% à 45%(4). Peu d'études comparent les techniques entre elles, chacune ayant des complications spécifiques(46).

Les objectifs de la cranioplastie sont de restaurer l'esthétique, la protection de l'encéphale et sa fonction, avec un matériel biocompatible. La technique standard est l'utilisation du volet (os autologue) prélevé lors de la craniectomie et remplacé après la phase aigüe de la pathologie. Il peut être conservé dans une banque d'os ou comme dans notre établissement dans une loge sous cutanée créée au niveau de l'abdomen du patient. La complication spécifique de cette technique est la résorption du volet osseux au cours du temps et pourrait survenir dans 30% des cas à long terme (2). Mais le volet osseux n'est pas toujours réutilisable, en cas d'infection ou de fragmentation.

Ainsi des matériaux synthétiques biocompatibles ont été développés comme le ciment en polyméthylméthacrylate (PMMA) qui est confectionné et modelé par le chirurgien en per opératoire. Ce modelage peut être difficile lors de reconstruction de grand défaut osseux avec un résultat esthétique parfois peu satisfaisant.

La prothèse CustomBone® est une nouvelle technique de reconstruction 3D à partir d'une imagerie du crâne, permettant d'obtenir une cranioplastie sur mesure. Sa conception en hydroxyapatite doit permettre son ostéointégration(28). Aujourd'hui seul une étude prospective

du fabricant (2697 prothèses), rapporte un taux très faible de complication de 5% (33). Les quelques études indépendantes rétrospectives ne portent que sur quelques patients. Le résultat esthétique n'a été évalué que dans une petite cohorte de 8 patients(29). Enfin l'ostéointégration de la prothèse n'est reporté que dans quelques cas cliniques et paraît très incomplet à long terme avec des résultats critiquables . Par ailleurs la littérature rapporte des cas de fracture en lien avec une probable fragilité de la prothèse[10].

Cette prothèse CustomBone® par sa reconstruction 3D et sa structure en hydroxyapatite paraît innovante et prometteuse en terme de biocompatibilité, d'ostéointégration et de résultat esthétique. Mais ces différentes propriétés non donc pas encore fait l'objet d'une évaluation indépendante hormis de petites séries. Or, cette prothèse est fréquemment utilisée dans de nombreux centres et a remplacée des techniques souvent moins onéreuses[11]. Il est donc nécessaire d'évaluer les résultats de cette prothèse.

L'objectif de cette étude est donc de comparer le taux de complication, le résultat esthétique et l'ostéointégration de la prothèse CustomBone® à la technique de greffe de l'os autologue mis en nourrice (OAN).

Ces résultats bénéficieront à l'ensemble de la communauté neurochirurgicale et maxillo faciale. Une publication dans un journal international spécialisé de Neurochirurgie est donc attendue.

9.1.1.3. OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT

Objectif principal

L'objectif principal est de comparer le taux de complication global entre la prothèse CustomBone®, la technique de greffe de l'os autologue mis en nourrice (OAN).

Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation est la survenue de toute complication en lien avec la cranioplastie initiale en per opératoire et au cours du suivi jusqu'à l'entretien téléphonique.

Ces complications sont cliniques et radiologiques : échec de pose de la cranioplastie ; complication de la loge de nourrice ; hématome extra dural ; hématome intra axial ; infection du site opératoire de la cranioplastie ; problème de cicatrisation ; mobilisation de la cranioplastie ; réintervention sur le site opératoire de la cranioplastie ; fracture de la cranioplastie ; résorption de la cranioplastie.

Objectif(s) secondaire(s)

Les objectifs secondaires sont de comparer entre les différentes techniques CustomBone® et OAN :

- Le taux de complications spécifiques : échec de pose de la cranioplastie ; complication de la loge de nourrice ; hématome extra dural ; hématome intra axial ; infection du site opératoire de la cranioplastie ; problème de cicatrisation ; Mobilisation de la cranioplastie ; Réintervention sur le site opératoire de la cranioplastie ; fracture de la cranioplastie ; résorption de la cranioplastie.

- Le résultat esthétique.

- L'ostéointégration de la cranioplastie à l'os du crâne.

Critère(s) d'évaluation secondaire(s)

- Taux de complications spécifiques de la cranioplastie (CP) initiale:
 - Echec de pose de la CP : tout événement (casse de la prothèse, résorption, infection...) ne permettant pas de poser la prothèse initiale.
 - Complication survenant sur la loge de OAN : infection, hématome, problème de cicatrisation
 - Hématome extra dural symptomatique: confirmé par le Compte rendu opératoire (CRO) et la tomodensitométrie.
 - Hématome intra axial : diagnostiqué sur la tomodensitométrie (TDM) post opératoire entre J0 et J4.
 - Infection de la CP : Ecoulement purulent au niveau du site opératoire, conduisant à un retrait de la prothèse, confirmé par les prélèvements bactériologiques per opératoire.
 - Problème de cicatrisation : défaut de cicatrisation : déhiscence ou nécrose cutanée.
 - Mobilisation de la CP : Mobilisation de la prothèse mis en évidence par le praticien ou le patient et diagnostiquée sur les TDM de suivies mettant en évidence un déplacement de la CP par rapport à l'imagerie post opératoire.
 - Fracture de la CP : Confirmée sur les différentes TDM post opératoires et de suivies.
 - Résorption de la CP : Confirmée sur les TDM post opératoire et de suivies par la présence de foyers de lyse de plus de un centimètre au niveau de la table interne et /ou externe.
- Evaluation du résultat esthétique : Utilisation d'un score qualitatif auquel le patient devra répondre au cours de l'entretien téléphonique ou son entourage en cas de déficit cognitif, comme suit : très satisfait, assez, moyennement, ou pas satisfait du résultat esthétique. Seuls les patients porteurs de leur CP initiale sont évalués.
- Evaluation de l'ostéointégration : par la mesure de deux critères :
 - Le pourcentage de fusion entre la CP et l'os : définit par la disparition de la substance de continuité au TDM post opératoire et l'apparition d'une image de densité osseuse, mesuré sur le périmètre de la prothèse et rapporté au périmètre total, exprimé en pourcentage. Utilisation du logiciel Carestream PACS®.
 - Pour la prothèse CustomBone® : Evolution de la densité Hounsfield : grâce au logiciel Carestream® la mesure de la densité Hounsfield de la prothèse dans sa périphérie est réalisée en coupe de 1,3mm transversalement par la définition d'une zone d'intérêt (ROI). L'évolution est calculée par la différence entre le dernier TDM de suivi et post opératoire après synchronisation des deux imageries. Seules les prothèses CustomBone® initiales non compliquées d'infection ou de mobilisation sont évaluées.

9.1.1.4. POPULATION ETUDIEE

Description de la population

L'étude concerne tous les patients opérés d'une cranioplastie différée de la craniectomie (craniectomie décompressive, ostéite de volet, défaut osseux post traumatique) par os autologue mis en nourrice ou prothèse CustomBone®, entre 2007 et 2014, soit 100 patients.

Ces patients, régulièrement suivis, seront contactés par téléphone et les données cliniques (Clinicom®) et d'imagerie seront colligées selon les critères de jugements.

Il n'y a donc pas d'inclusion en urgences et toutes autres recherches sont autorisées.

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusions sont :

- Patients opérés entre 2007 et 2014 d'une cranioplastie, côté LAMMAOO9 selon CIM10.
- La cranioplastie a été différée de la craniectomie : craniectomie décompressive pour HTIC, ostéite de volet, défaut osseux post traumatique.
- La cranioplastie est réalisée par la technique CustomBone® ou OAN.
- Patient contacté par téléphone, ou son entourage en cas de déficit cognitif ne permettant pas la communication.

Critères de non-inclusion

Les mineurs sont inclus, de même que les patients sous tutelles.

Ils représentent une minorité mais non négligeable de la population cible. Il s'agit de mineurs âgés de plus de 15 ans dans notre population. Enfin, aucun examen n'est demandé il ne s'agit que d'un entretien téléphonique portant sur l'aspect esthétique, la recherche de complication, et ses capacités physique et mentale au quotidien, avec au préalable l'accord du représentant légal.

9.1.1.5. DEROULEMENT DE L'ETUDE

Méthodologie générale de la recherche

La recherche présente les caractéristiques suivantes :

- ❖ Etude de chirurgie, **monocentrique, rétrospective, observationnelle.**

Description détaillée des paramètres d'évaluation

- Taux de complications spécifiques de la CP initiale: Jugement qualitatif à partir du dossier patient, et de l'entretien téléphonique :
 - Echec de pose de la CP (OAN ou CustomBone) : tout événement (Casse de la prothèse, résorption, infection...) ne permettant pas de poser la prothèse initiale.
 - Complication survenant sur la loge de OAN : infection, hématome sous cutané, calcification, problème de cicatrisation.
 - Hématome extra dural symptomatique : confirmé par le Compte rendu opératoire (CRO) et la tomodensitométrie (lentille hyperdense biconvexe, extra axiale, de plus de 2cm d'épaisseur)
 - Hématome intra axial : diagnostiqué sur la TDM post opératoire (J0 à J4) par une hyperdensité hématique, intra axiale, en regard de la cranioplastie de plus de 3 mm d'épaisseur.

- Infection de la CP : Ecoulement purulent au niveau du site opératoire, conduisant à un retrait de la prothèse, confirmé par les prélèvements bactériologiques per opératoire.
 - Problème de cicatrisation : défaut de cicatrisation avec déhiscence ou nécrose.
 - Mobilisation de la CP : Mobilisation de la prothèse mise en évidence par le praticien ou le patient et ou diagnostiquée sur les TDM de suivies par rapport à la TDM post opératoire.
 - Fracture de la CP : Diagnostiquée sur les différentes TDM post opératoires et de suivis par l'apparition d'une substance de continuité au sein de la prothèse.
 - Résorption de la CP : Diagnostiquée sur les TDM post opératoire et de suivis par la présence de foyers de lyse de plus de un centimètre au niveau de la table interne et /ou externe.
- Evaluation du résultat esthétique : Utilisation d'un score qualitatif auquel le patient devra répondre au cours de l'entretien téléphonique ou son entourage en cas de déficit cognitif, comme suit : très satisfait, assez, moyennement, ou pas satisfait du résultat esthétique. Seuls les patients porteurs de leur CP initiale sont évalués.
 - Evaluation de l'ostéointégration : L'ostéointégration est évaluée par la mesure de deux critères :
 - Le pourcentage de fusion entre la prothèse CustomBone®, OAN, et l'os : définit par la disparition de la substance de continuité au TDM post opératoire et l'apparition d'une image de densité osseuse, mesuré sur le périmètre de la prothèse et rapporté au périmètre total, exprimé en pourcentage. Utilisation du logiciel Carestream PACS®.
 - Pour la prothèse CustomBone®: Evolution de la densité Hounsfield : grâce au logiciel Carestream® la mesure de la densité Hounsfield de la prothèse dans sa périphérie est réalisée en coupe de 1,3mm transversalement à 1 cm du bord osseux par la définition d'une zone d'intérêt (ROI). L'évolution est calculée par la différence entre le dernier TDM de suivi et post opératoire après synchronisation des deux imageries. Seules les prothèses CustomBone® initiales non compliquées d'infection ou de mobilisation sont évaluées.

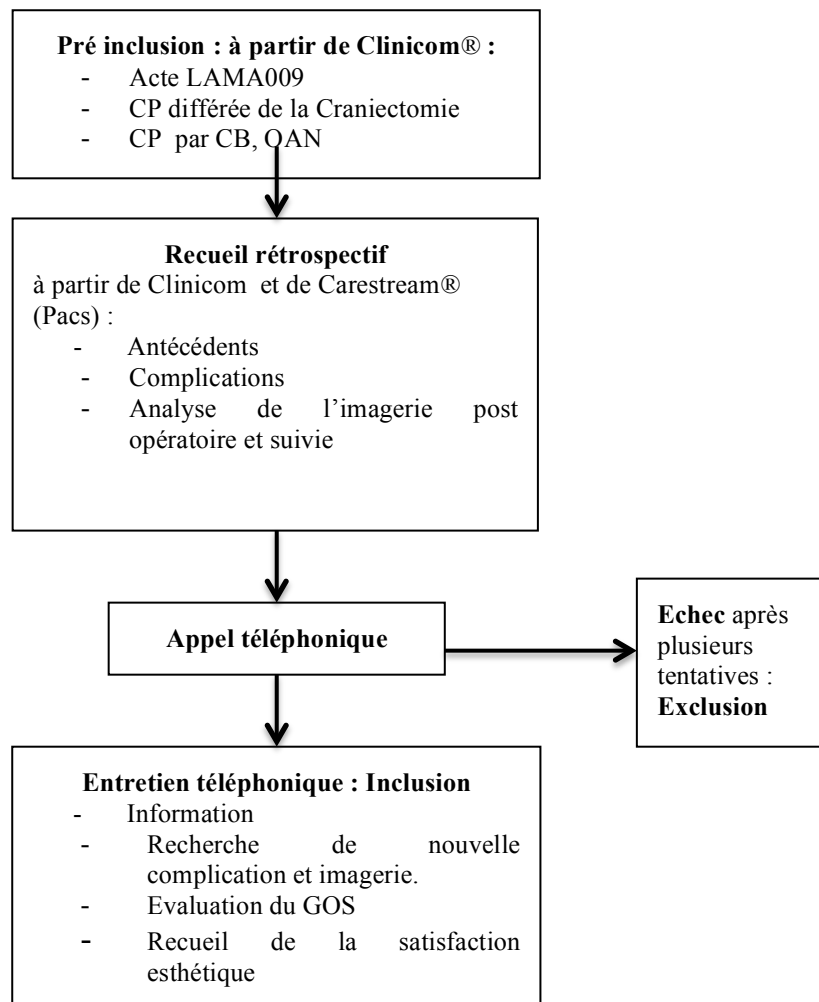
Une double lecture par un Neuroradiologue et un Neurochirurgien sera effectuée pour l'ensemble des examens d'imagerie. En cas de différence de plus de 5%, les données seront à nouveau mesurées.

Description des techniques et analyses

Chaque patient sera contacté par téléphone. En cas d'impossibilité de communication du fait d'un déficit cognitif, l'entretien se déroulera avec l'entourage ou le représentant légal de même que pour les patients sous tutelle ou mineur. Après information sur l'étude et recueil du consentement oral, l'entretien recherchera l'apparition de complication (cf objectif secondaire), évaluera selon l'échelle GOSm l'état neurologique et enfin le résultat esthétique. Le patient devra noter le résultat esthétique selon le score qualitatif suivant : Très, assez, moyennement ou pas satisfait du résultat esthétique. Les données seront colligées dans le fichier Excel. En cas de nouvelle imagerie le patient ou le service de radiologie enverra une copie au secrétariat de

Neurotraumatologie. L'examen sera analysé et réenvoyé au patient. La prise en charge habituelle du patient ne sera pas modifiée.

9.1.1.6. CALENDRIER DE L'ETUDE



9.1.1.7. IDENTIFICATION DE TOUTES LES DONNEES SOURCES NE FIGURANT PAS DANS LE DOSSIER MEDICAL

- Evaluation téléphonique du score de satisfaction esthétique.
- Evaluation selon l'échelle GOS
- Superficie de la CP et de la craniectomie
- Evaluation de l'ostéointégration :
 - o Pourcentage de fusion
 - o Analyse de la densité de la prothèse CustomBone®

9.1.1.8. REGLES D'ARRET DE LA PARTICIPATION D'UNE PERSONNE

Critères d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche

NA

Procédures d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche

NA

9.1.1.9. DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES

Recueil et circuit des données

Les données seront collectées sur tableau Excel.

Le tableau de correspondance sera détenu sur clé USB par Alexis MOLES

Codage des données

En acceptant de participer à ce protocole, l'investigateur principal et l'ensemble des co-investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des patients ou patientes qui ont participé à l'étude.

La transmission des données d'une personne à des fins de recherche ne sera dès lors possible que sous réserve de l'apposition d'un système de codage ; la présentation des résultats de la recherche doit exclure toute identification directe ou indirecte.

Aucune donnée nominative ne sera recueillie dans le cadre de cette recherche.

L'identification du patient sera codée par un nombre croissant par ordre d'inclusion et suivit de ses initiales (ex : 1XX, 2XX, 3XX...)

Traitement des données

La collecte des données cliniques reposera sur la mise en place d'une base de données et la création de masques de saisie à l'image du cahier d'observation en conformité avec le protocole et les réglementations actuellement en vigueur.

La structure de la base de données et des écrans de saisie sera approuvée par le responsable de la recherche.

9.1.1.10. STATISTIQUES

Nom et coordonnées du responsable de l'analyse :

Dr Amelot Aymeric,
Service Neurochirurgie Tours,
Tel 02 18 37 08 13

2, boulevard Tonnellé - 37044 Tours cedex 9.

Après interrogation de la base de donnée Clinicom, 100 patients répondraient aux critères d'inclusion (sous réserve de l'entretien téléphonique).

Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues

Les analyses statistiques sont effectuées à l'aide de STATA, la version 11 (StataCorp, Texas, USA).

L'analyse du critère de jugement principal, correspondant à la comparaison des taux de complications dans chaque groupe sera effectuée par un test de Chi-2 pearson.

L'analyse des critères de jugement secondaire, sera effectuée par un test de Chi-2 pearson pour les données qualitatives et par un test T de Student pour les variables continues.

Les associations entre les différents groupes de paramètres ou les groupes de patients seront analysées par le test exact de Fisher lorsque les groupes sont petits.

Le modèle proportionnel de Cox sera utilisé lors des analyses multivariées.

Toutes les p-valeurs inférieures au risque alpha 5% sont considérées comme significantes.

Justification statistique du nombre d'inclusions

NA

Degré de signification statistique prévu

NA

Critères statistiques d'arrêt de la recherche

NA

Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides

NA

Les données manquantes ne seront pas prises en compte dans l'effectif correspondant au calcul statistique donné. Cet effectif sera indiqué.

9.1.1.11. SECURITE / EFFET INDESIRABLE

La survenue d'un Effet Indésirable lié à la prise en charge du patient au cours du présent protocole donnera lieu à une déclaration dans le système de vigilance adéquat (pharmacovigilance, biovigilance, hémovigilance, matériovigilance, etc...).

Tout évènement ou effet indésirable ne saurait être lié à la présente étude positionnée en recherche non interventionnelle ne modifiant pas la prise en charge.

9.1.1.12. ASPECTS ADMINISTRATIFS ET REGLEMENTAIRES

Droit d'accès aux données et documents source

Les données médicales de chaque patient ne seront transmises qu'à l'organisme de rattachement de la personne responsable de la recherche ou toute personne dûment habilitée par celui-ci dans les conditions garantissant leur confidentialité.

Le cas échéant, l'organisme de rattachement de la personne responsable pourra demander un accès direct au dossier médical pour vérification des procédures et/ou des données de la recherche, sans violer la confidentialité et dans les limites autorisées par les lois et réglementations.

Données informatisées et soumission à la CNIL

Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004.

Le protocole a été enregistré dans le registre CIL du CHU de Nantes sous la référence 2016-040 en accord avec la CNIL

Inspection / Audit

Dans le cadre de la présente étude, une inspection ou un audit pourra avoir lieu. Le promoteur et/ou les centres participants doivent pouvoir donner l'accès aux données aux inspecteurs ou auditeurs.

Amendements au protocole

Le protocole modifié devra faire l'objet d'une version actualisée datée.
La note d'information devra faire l'objet de modification si nécessaire.

Règles relatives à la publication

Une copie de la publication sera remise au CHU de Nantes, responsable de la recherche de l'étude, qui sera nécessairement cité. Les auteurs seront déterminés au prorata du nombre de patients inclus (ou autres règles le cas échéant). L'investigateur coordonnateur établit la liste des auteurs.

Archivage des données sources

L'investigateur doit conserver toutes les informations relatives à l'étude pour au moins 5 ans après la fin de l'étude.

A la fin de l'étude, l'investigateur recevra également une copie des données de chaque patient de son centre via un CD-ROM envoyé par le promoteur.

9.1.1.13. CONSIDERATIONS ETHIQUES

Information du patient et non opposition

L'investigateur s'engage à informer le patient de façon claire et juste du protocole (note d'information en annexe). Il remettra au patient un exemplaire de la note d'information. Celle-ci précisera la possibilité pour le patient de refuser de participer à la recherche et de se retirer à tout moment.

L'investigateur notera dans le dossier du patient que celui-ci a bien été informé oralement, a reçu la note d'information et a donné son accord oral pour participer à la recherche.

Information et recueil écrit du consentement du patient

Un document d'information écrit sera envoyé au domicile du patient.

Par ailleurs, l'information sera délivré au patient ou à son représentant légal lors de l'entretien téléphonique et le consentement oral sera recueilli et noté dans le dossier.

Information du proche du patient ne pouvant exprimer sa volonté

Lors de l'entretien téléphonique le représentant légal sera informé et une lettre d'information lui sera envoyée. Le recueil oral de son consentement sera noté dans le dossier.

9.1.1.14. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Shah, A.M., H. Jung, and S. Skirboll, *Materials used in cranioplasty: a history and analysis*. Neurosurg Focus, 2014. **36**(4): p. E19.
2. Malcolm, J.G., et al., *Complications following cranioplasty and relationship to timing: A systematic review and meta-analysis*. J Clin Neurosci, 2016. **33**: p. 39-51.
3. Klinger, D.R., et al., *Autologous and acrylic cranioplasty: a review of 10 years and 258 cases*. World Neurosurg, 2014. **82**(3-4): p. e525-30.
4. Zanutti, B., et al., *Cranioplasty: Review of Materials*. J Craniofac Surg, 2016.
5. Staffa, G., et al., *Custom made cranioplasty prostheses in porous hydroxy-apatite using 3D design techniques: 7 years experience in 25 patients*. Acta Neurochir (Wien), 2007. **149**(2): p. 161-70; discussion 170.
6. Stefani, R., et al., *The efficacy of custom-made porous hydroxyapatite prostheses for cranioplasty: evaluation of postmarketing data on 2697 patients*. J Appl Biomater Funct Mater, 2015. **13**(2): p. e136-44.
7. Hardy, H., et al., *[Clinical and ossification outcome of custom-made hydroxyapatite prosthesis for large skull defect]*. Neurochirurgie, 2012. **58**(1): p. 25-9.
8. Frasca, M., et al., *Osteointegration in Custom-made Porous Hydroxyapatite Cranial Implants: From Reconstructive Surgery to Regenerative Medicine*. World Neurosurg, 2015. **84**(2): p. 591 e11-6.
9. Messina, G., et al., *Histologically demonstrated skull bone integration in a hydroxyapatite prosthesis in a human*. Acta Neurochir (Wien), 2011. **153**(8): p. 1717-8.
10. Zanutti, B., et al., *Spontaneous fractures in custom-made porous hydroxyapatite cranioplasty implants: is fragility the only culprit?* Acta Neurochir (Wien), 2015. **157**(3): p. 517-23.
11. Lemee, J.M., et al., *Autologous bone flap versus hydroxyapatite prosthesis in first intention in secondary cranioplasty after decompressive craniectomy: a French medico-economical study*. Neurochirurgie, 2013. **59**(2): p. 60-3.

9.2. LETTRE D'INFORMATION PATIENT



Note d'information pour la participation à la recherche

« CustomBone® : la révolution ? Etude comparative monocentrique à long terme des cranioplasties hydroxyapatites et autologues : complications, résultat esthétique, ostéointégration »

Titre abrégé : « CRANIO »

Médecin investigateur

Nom : Kevin Buffenoir

Service : Neurotraumatologie-Neurochirurgie

Adresse : 1 place Alexis Ricordeau 44093 Nantes Cedex 1

Téléphone : 0240083758

Responsable de la recherche

Nom : CHU de Nantes

Adresse : 5 allée de l'île Gloriette, 44 093 NANTES

Principaux contacts : Secrétariat du Bureau recherche

Téléphone : 02 53 48 28 35 (secrétariat bureau recherche)

Ce document est remis au patient

Un exemplaire est conservé dans le dossier médical

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Le service de Neurotraumatologie – Neurochirurgie du Centre Hospitalier et Universitaire de Nantes effectue une recherche sur les techniques de cranioplasties. Nous vous avons contacté car vous avez eu une intervention chirurgicale dans notre service pour reconstruire une partie du crâne (cranioplastie) à la suite d'une précédente intervention. Cette reconstruction a été effectuée soit par la mise en place d'une prothèse « sur mesure » en hydroxyapatite, soit par la remise en place de l'os enlevé lors de la première intervention. Nous souhaitons évaluer ces 2 techniques en comparant les complications, le résultat esthétique et l'ossification de la cranioplastie.

Cette recherche est réalisée à partir de données médicales collectées au cours de votre prise en charge et grâce aux réponses que vous apporterez lors de l'entretien téléphonique. Elle pourra également comprendre les données relatives à votre état de santé, notamment votre état neurologique, votre autonomie et nous évaluerons votre satisfaction du résultat esthétique.

Enfin les différentes imageries scannographiques du crâne que vous avez effectué au cours de votre suivi seront analysées.

Cette recherche ne présente pas de risque pour votre santé. Les résultats qui en seront issus ne permettront pas d'apporter des informations pertinentes pour votre santé en particulier. Ils favoriseront le développement des connaissances dans le domaine de la santé et devront être confirmés, ensuite, par des études cliniques complémentaires, afin de permettre l'essor de nouvelles méthodes de diagnostic, de nouveaux traitements chirurgicaux ou thérapeutiques.

Votre médecin pourra vous informer, sur votre demande, des résultats globaux de cette recherche.

Pour être menée à bien, cette recherche nécessite la mise en œuvre d'un traitement informatisé de vos données personnelles afin de permettre d'analyser les résultats. Un fichier informatique comportant vos données va donc être constitué. Par mesure de confidentialité et pour respecter votre vie privée, vos données seront systématiquement codées. Seuls les professionnels de santé personnellement en charge de votre suivi auront connaissance de vos données nominatives.

Conformément à la loi, vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées sur informatique, à tout moment, par l'intermédiaire de votre médecin. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et d'être traitées dans le cadre de cette recherche. Vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification auprès du Docteur mentionné au début de ce document.

Cette étude a été enregistrée dans le registre CIL, sous la référence 2016-040, en accord avec ce qui a été défini avec la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Ce projet ainsi que le présent document ont été présentés au Groupe Nantais d'éthique dans le domaine de la Santé GNEDS.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à la recherche qui vous est présentée. Si vous acceptez, vous êtes libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de votre prise en charge. Si vous refusez de participer, les données ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées à l'usage strict du soin.

Le médecin qui vous a proposé la recherche et vous a donné oralement toutes les informations nécessaires peut répondre à toutes vos questions.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Professeur Kevin Buffenoir

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Professeur Kevin Buffenoir

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascal JOLLIET

NOM : MOLES

PRENOM : Alexis

Titre de Thèse : CustomBone® la Révolution ?

Etude comparative monocentrique à long terme des cranioplasties hydroxyapatites et autologues : complications, résultat esthétique, ostéointégration.

RESUME

La prothèse CustomBone® (CB) est une nouvelle technique de reconstruction 3D permettant d'obtenir une cranioplastie (CP) sur mesure, aux propriétés d'ostéointégration. L'objectif primaire était d'évaluer le taux de complications entre les techniques CP CB et autologue (OAN), secondairement, le résultat esthétique et l'ostéointégration.

92 patients ont bénéficié d'une cranioplastie CB ou OAN entre 2007 et 2014 (CB : n=44 ; OAN : n=48). Concernant le taux de complications, il n'existait pas de différence significative (CB : 43,7% vs OAN : 54,5%, $p=0,3$). La fracture de la prothèse CB est survenue dans 20,8% des patients (OAN : 0%, $p<0,01$). Le taux de bon résultat esthétique était supérieur dans le groupe CB (92,5% vs 74,3%, $p=0,031$). Enfin 51% des prothèses CB ne présentaient aucune fusion à l'os.

Si la prothèse CustomBone® apporte un bénéfice sur le plan esthétique, il n'est pas démontré que le taux de complication soit moindre par rapport aux techniques autologues moins onéreuses. Sa conception en HA poreuse la rend fragile à court comme à long terme.

MOTS-CLES

Cranioplastie ; Autologue ; Hydroxyapatite ; Complication ; Esthétique ; Ostéointégration