

ANNÉE 2023

N°208

**Ostéomyélite chronique des os longs de l'adulte de stade III selon
Cierny et Mader : Etude rétrospective au Centre de Référence des
Infections Ostéo-Articulaires complexes (CRIOAc) de Lyon**

*Cierny and Mader stage III adult long bone chronic osteomyelitis:
retrospective study at the Lyon Reference Centre for Complex
Osteoarticular Infections (CRIOAc)*

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 27 septembre 2023
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

Agathe BONNAIRE

Née le 30 mars 1995, à Rethel (08)

Sous la direction du Professeur Tristan FERRY

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université

Frédéric FLEURY

Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche

Hamda BEN HADID

Vice-Président du Conseil d'Administration

Didier REVEL

Vice-Présidente de la Commission Formation

Céline BROCHIER

Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires

Jean François MORNEX

Directeur général des services

Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est

Gilles RODE

Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux

Philippe PAPAREL

Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)

Claude DUSSART

Doyen de l'UFR d'Odontologie

Jean-Christophe MAURIN

Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)

Jacques LUAUTÉ

Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales

Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences

Kathrin GIESELER

Directeur de l'UFR Faculté des Sciences

Bruno ANDRIOLETTI

Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)

Guillaume BODET

Directeur de Polytech Lyon

Emmanuel PERRIN

Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)

Michel MASSENZIO

Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)

Nicolas LEBOISNE

Directeur de l'Observatoire de Lyon

Bruno GUIDERDONI

Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)

Pierre CHAREYRON

Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)

Rosaria FERRIGNO

Directrice du Département-composante Informatique

Saida BOUAZAK BRONDEL

Directeur du Département-composante Mécanique

Marc BUFFAT

U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES MERIEUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle 1^{ère} classe)

BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophtalmologie,
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie,
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie,
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale,
LINA Gérard	Bactériologie,
MION François	Physiologie,
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale,
RUFFION Alain	Urologie,
SALLE Bruno	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction,
SAURIN Jean-Christophe	Hépto gastroentérologie,
THOMAS Luc	Dermato -Vénérologie,
TRILLET-LENOIR Véronique	Cancérologie ; Radiothérapie,
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardio,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle 2^{ème} classe)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive,
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales,
FOUQUE Denis	Néphrologie,
GILLY François-Noël	Chirurgie générale,
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale,
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence,
LAFRASSE RODRIGUEZ- Claire	Biochimie et Biologie moléculaire,
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie,
NICOLAS Jean-François	Immunologie,
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion,
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques,
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1^{ère} Classe)

ALLAOUCHICHE Bernard	Anesthésie-Réanimation Urgence,
BARREY Cédric	Neurochirurgie,
BERARD Frédéric	Immunologie,
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie,
BOULETREAUX Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie,
CERUSE Philippe	O.R.L,
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile,
COTTE Eddy	Chirurgie générale
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie,
DEVOUASSOUX Gilles	Pneumologie
DISSE Emmanuel	Endocrinologie diabète et maladies métaboliques
DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale,
FESSY Michel-Henri	Anatomie – Chirurgie Ortho,
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire,
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes,
FRANCO Patricia	Physiologie – Pédiatrie,
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie,
GILLET Pierre-Germain	Biologie Cellulaire,
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie,
KASSAI KOUPI Behrouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique,

LANTELME Pierre
 LEBECQUE Serge
 LIFANTE Jean-Christophe
 LEGER FALANDRY Claire
 LONG Anne
 LUAUTE Jacques
 LUSTIG Sébastien
 MOJALLAL Alain-Ali
 NANCEY Stéphane
 PAPAREL Philippe
 PICAUD Jean-Charles
 REIX Philippe
 RIOUFOL Gilles
 SANLAVILLE Damien
 SERVIEN Elvire
 SEVE Pascal
 TAZAROURTE Karim
 THAI-VAN Hung
 THOBOIS Stéphane
 TRAVERSE-GLEHEN Alexandra
 TRINGALI Stéphane
 WALLON Martine
 WALTER Thomas

Cardiologie,
 Biologie Cellulaire,
 Chirurgie Générale,
 Médecine interne, gériatrie,
 Médecine vasculaire,
 Médecine physique et Réadaptation,
 Chirurgie. Orthopédique,
 Chirurgie. Plastique,
 Gastro Entérologie
 Urologie,
 Pédiatrie,
 Pédiatrie,
 Cardiologie,
 Génétique,
 Chirurgie Orthopédique,
 Médecine Interne, Gériatrique,
 Médecine Urgence,
 Physiologies – ORL,
 Neurologie,
 Anatomie et cytologies pathologiques,
 O.R.L.
 Parasitologie mycologie,
 Gastroentérologie – Hépatologie,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BACHY Emmanuel
 BELOT Alexandre
 BOHE Julien
 BOSCHETTI Gilles
 CHO Tae-hee
 COURAND Pierre-Yves
 COURAUD Sébastien
 DALLE Stéphane
 DEMILY Caroline
 DESESTRET Virginie
 DUPUIS Olivier
 FASSIER Jean-Baptiste
 FRIGGERI Arnaud
 GHESQUIERES Hervé
 HAUMONT Thierry
 KOPPE Laetitia
 LASSET Christine
 LEGA Jean-Christophe
 LOPEZ Jonathan
 MARGNIER Romain
 MAUCORT BOULCH Delphine
 MILOT Laurent
 PASSOT Guillaume
 PIALAT Jean-Baptiste
 PINKELE CAUSSY Cyrielle
 RASIGADE J. Philippe
 ROLLAND Benjamin
 ROSSIGNOL Audrey
 ROUSSET Pascal
 SUJOBERT Pierre
 VISTE Anthony
 VOLA Marco
 VUILLEROT Carole
 YOU Benoît

Hématologie,
 Pédiatrie,
 Réanimation urgence,
 Gastro-entérologie Hépat.
 Neurologie,
 Cardiologie,
 Pneumologie,
 Dermatologie,
 Psy-Adultes,
 Histo.Embryo.Cytogénétique,
 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale,
 Méd. Santé au travail,
 Anesthésie Réa.Méd.
 Hématologie,
 Chirurgie Infantile,
 Néphrologie
 Epidémiologie., éco. Santé,
 Thérapeutique – Médecine Interne,
 Biochimie Biologie Moléculaire,
 Neurologie,
 Biostat.Inf. Méd.
 Radiologie Imagerie Médicale
 Chirurgie Générale,
 Radiologie et Imagerie médicale,
 Nutrition
 Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
 Addictologie
 Immunologie
 Radiologie imagerie médicale,
 Hématologie – Transfusion
 Anatomie
 Chirurgie thoracique cardiologie vasculaire,
 Médecine Physique Réadaptation.
 Cancérologie,

PROFESSEUR ASSOCIE – Autre Discipline

Pr PERCEAU-CHAMBARD,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE (1^{ère} Classe)

ERPELDINGER Sylvie,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE (2^{ème} Classe)

BOUSSAGEON Rémy,

PROFESSEURS ASSOCIES - MEDECINE GENERALE

DUPRAZ Christian,
PERDRIX Corinne,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

ARDAIL Dominique
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline
RABODONIRINA Meja

Biochimie et Biologie moléculaire,
Biologie et Médecine du développement et de la reproduction,
Parasitologie et Mycologie,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

CALLET-BAUCHU Evelyne
DIJOUD Frédérique
GISCARD D'ESTAING Sandrine
VAN GANSE Eric

Hématologie ; Transfusion,
Anatomie et Cytologie pathologiques,
Biologie et Médecine du développement et de la reproduction,
Pharmacologie Fondamentale, Clinique,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1^{ère} Classe)

BRUNEL SCHOLTES Caroline
COURY LUCAS Fabienne
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam
DUMITRESCU BORNE Oana
HAFLOM DOMENECH Pierre-Yves
JAMILLOUX Yvan
MAUDUIT Claire
MILLAT Gilles
PERROT Xavier
PETER DERECH Laure
PONCET Delphine
PUTOUX DETRE Audrey
SKANJETI Andréa
SUBTIL Fabien
VALOUR Florent

Bactériologie virologie ; Hygiène hospitalière,
Rhumatologie,
Anatomie et cytologie pathologiques,
Bactériologie Virologie,
Pédiatrie,
Médecine Interne Gériatrie et Addictologie
Cytologie – Histologie,
Biochimie et Biologie moléculaire,
Physiologie – Neurologie,
Physiologie,
Biochimie, Biologie cellulaire,
Génétique
Biophysique. Médecine nucléaire,
Bio statistiques,
Mal infect.

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2^{ème} Classe)

AUFFRET Marine
BOLZE Pierre-Adrien
CHATRON Nicolas
DANANCHE Cédric
KEPENKIAN Vahan
LE BOSSE Fanny
PERON Julien
RAMIERE Christophe
WOZNY Anne-Sophie

Pharm.fond.pharm clinique,
Gynécologie Obstétrique,
Génétique,
Epidémiologie. Économie de la santé,
Chirurgie Viscérale et Digestive,
Gastro-Hépatologie
Cancérologie ; radiothérapie,
Bactériologie-virologie,
Biochimie biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

BENEDINI Elise,
DEPLACE Sylvie,
HERSAT DE LA VILLEMARQUE Anne

PROFESSEURS EMERITES

Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.

ANDRE Patrice
ANNAT Guy
BONNEFOY Marc
ECOCHARD René
FLANDROIS Jean-Pierre
LAVILLE Martine
LAVILLE Maurice
LLORCA Guy
MALICIER Daniel
MATILLON Yves
MOURIQUAND Pierre
MOYEN Bernard
SAMARUT Jacques
SIMON Chantal
TEBIB Jacques

Bactériologie – Virologie,
Physiologie,
Médecine Interne, option Gériatrie
Bio-statistiques,
Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière,
Nutrition – Endocrinologie,
Thérapeutique – Néphrologie,
Thérapeutique,
Médecine Légale et Droit de la santé,
Epidémiologie, Economie Santé et Prévention,
Chirurgie infantile,
Orthopédiste,
Biochimie et Biologie moléculaire,
Nutrition
Rhumatologie,

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Au Pr Sébastien LUSTIG, de me faire l'honneur de présider le jury de ma soutenance de thèse. Merci pour votre contribution efficace et réactive dans la réalisation de ce travail, et pour l'apport de votre expertise dans ce sujet mêlant les problématiques infectieuses et orthopédiques.

Au Pr Tristan FERRY, pour la confiance que vous m'avez accordée et pour votre encadrement dans l'élaboration de ce travail de thèse. Travailler à vos côtés dans ce vaste et complexe domaine des infections ostéoarticulaires est une chance, et une garantie de remarques et d'avis pertinents.

Au Pr Anthony VISTE, merci de l'intérêt que vous portez à ce travail et de votre participation au jury.

Au Pr Antoine BERTANI, merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury et d'ainsi pouvoir apporter votre expérience orthopédique, et particulièrement celle des patients ayant subi un traumatisme du membre inférieur.

Au Pr Florent VALOUR, pour ton sens de la pédagogie et l'apport de ton regard pragmatique sur cette thématique médico-chirurgicale complexe.

Au Dr Céline DUPIEUX-CHABERT, pour votre enthousiasme à être membre de ce jury et l'apport de votre expertise microbiologique.

A ma famille,

A mes parents, pour l'éducation que vous nous avez apportée, pour vos encouragements et votre soutien exprimé sous de multiples facettes pendant toutes ces années.

A Romain, mon premier exemple, merci d'être comme tu es. C'est toujours ressourçant de te retrouver !

A mes grands-parents, France et Jacques, pour vos nombreuses attentions, votre générosité, votre bienveillance et le partage de vos savoirs et compétences.

Je suis heureuse de vous avoir à mes côtés.

A Elise, pour ces inoubliables années de complicité, de « marnages » et de lâcher prise.

A René, pour ton dévouement envers tes petits-enfants.

A mes amis,

A « *La Spécialiste* » et Emilie, pour ces années remplies d'insouciance, de taquineries et d'imitations !

A « *La Patronne* », pour ton goût partagé des engins roulants insolites et des hits musicaux hétéroclites ! C'est toujours un grand plaisir de te retrouver ! Ta résilience est exemplaire.

A Marie, super *Phénomène* partageant son temps entre urgences caryotypes, prises d'(in)décisions et mille autres projets ! Chaque occasion de te voir est source de joie et d'anecdotes !

A Nadia, pour ta disponibilité, ta gentillesse et les moments passés ensemble !

A ma compatriote et consœur, Marine de la Beuille !

A Alexia, Jérémie, Marcass', Géraud, Clotilde, Delphine et Elise pour avoir rendu ces années studieuses plus agréables.

A Anne FB, Anne alias « MC », Daphnée, Amaury, Séverin et Judicaëlle, la fantastique team de la réa ! Des poses de VVC aux multiples pannes de voitures, ce semestre passé avec vous restera mémorable. C'est toujours un plaisir de vous voir !

A Coco, Marie, Souf, Anat', Léa, Amaury et Martin, mes super colocos du passé et du présent !

A Gabriel et Victor, pour votre naturel, votre bonne humeur et vos compétences. J'espère que notre coopération sera longue !

A Paul, pour ton ouverture d'esprit et ces cafés de l'été bien appréciés.

A MDZ, Wassim, Clara, Lou, Marine D., à la troupe des internes des MIT qui ne cesse de grandir, aux co-internes de la microbio, de la radio et bien-sûr des semestres d'infectio !

Aux collègues,

Aux médecins et personnels paramédicaux du service de maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital de la Croix Rousse, pour votre importante contribution à ma formation et la confiance que vous m'accordez dans la prise en charge des patients.

A André, Cécile et Nicolas qui ne sont plus dans le service mais aux côtés desquels j'ai énormément appris !

A Fiorenza et Marie pour votre compagnonnage, votre sympathie et votre investissement auprès de vos patients.

Aux médecins de la médecine interne du CHAL et de la réanimation de Montélimar pour leurs compétences, leur humilité et leur bienveillance.

Aux microbiologistes de l'Institut des Agents Infectieux et aux radiologues de l'hôpital de la Croix Rousse pour leur accueil, leur pédagogie et les échanges intéressants et nécessaires dans nos disciplines complémentaires.

Aux rencontres rémoises des premières années qui ont pu être des exemples et conforter le choix de ma vocation.

LISTE DES ABREVIATIONS

ARDS : Acute Respiratory Distress Syndrome
BJI : Bone and Joint Infection
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
CoNS : Staphylocoques à coagulase négative
CRIOAc : Centre de Référence des Infections Ostéoarticulaires complexes
DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins
DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
ESCMID : European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
HAS : Haute Autorité de Santé
IAI : Institut des Agents Infectieux
IOA : Infection ostéoarticulaire/Osteoarticular infection
JORF : Journal Officiel de la République Française
LPP : Liste des Produits et Prestations remboursables
MDR : Multidrug-resistant
MRSA : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
MSSA : Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*
PDR : Pandrug-resistant
PMMA : Polymethyl Methacrylate
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SAMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline
XDR : Extensively drug-resistant

TABLE DES MATIERES

RESUME	p.13
---------------	-------------

INTRODUCTION ET REVUE DE LA LITTERATURE	p.14
--	-------------

- Epidémiologie globale des infections ostéoarticulaires en hospitalisation en France
- Avantages de la prise en charge en centre de référence
- CRIOAc en France
- Ostéomyélites
- Traitements locaux

ARTICLE	p.24
----------------	-------------

*Cierny and Mader stage III adult long bone chronic osteomyelitis: retrospective study at the Lyon
Reference Centre for Complex Osteoarticular Infections (CRIOAc)*

DISCUSSION	p.47
-------------------	-------------

BIBLIOGRAPHIE	p.55
----------------------	-------------

CONCLUSIONS	p.58
--------------------	-------------

ANNEXES	p.61
----------------	-------------

- Liste des CRIOAc labellisés et non labellisés au 1^{er} janvier 2023
- Lyon BJI cohort study : Note d'information à l'attention du participant
- Ostéomyélites, signes locaux - Photographies
- Evaluation en aveugle du remodelage et de la consolidation osseuse - Tableaux
- Radiographies – Suivi évolutif

RESUME

Introduction : Les ostéomyélites chroniques sont des infections menaçant le pronostic fonctionnel et plus rarement vital des patients. Malgré un traitement de référence bien conduit, le taux d'échec thérapeutique reste important, entre 15 et 22% selon les données récentes de la littérature. L'absence de comblement du défaut osseux est l'un des facteurs de risque de récurrence infectieuse et donc d'échec thérapeutique, notamment lorsqu'il s'agit d'une ostéomyélite chronique de stade III selon la classification de Cierny et Mader. Des traitements locaux ont été développés et utilisés dans plusieurs centres, mais aucun d'entre eux ne fait l'objet d'une recommandation d'utilisation du fait d'un manque de données scientifiques robustes quant à leur efficacité. Le CERAMENT G® fait partie de ces traitements les plus récents, et son utilisation paraît pouvoir améliorer les chances de succès thérapeutique d'après les premières données publiées dans la littérature.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective et non comparative des patients adultes traités au CRIOAc de Lyon pour une ostéomyélite chronique des os longs, de stade III selon Cierny et Mader, sur la période 2017-2021.

Résultats : Trente patients ont été inclus, dont 83% étaient des hommes. La médiane d'âge était de 45.5 ans. Il s'agissait d'ostéomyélites post traumatiques (60%), complexes (90%) selon la classification de BACH dans la plupart des cas. Les patients avaient en médiane déjà été traités 2 fois pour une infection ostéoarticulaire sur le même site, et du matériel orthopédique avait déjà été implanté chez 70% d'entre eux. La surface médiane de corticotomie était de 4 cm². Huit patients (27%) avaient pu bénéficier du comblement du défaut osseux par du CERAMENT G®. L'infection était polymicrobienne dans 53% des cas, *Staphylococcus aureus* était quant à lui le 1er germe responsable d'infections monomicrobiennes et la bactérie la plus retrouvée tous patients confondus. Après une médiane de suivi de 794 jours, le taux de succès thérapeutique pour la population totale était de 73%.

La relecture en aveugle des radiographies réalisées en préopératoire et à 12 mois de suivi mettait en évidence un remodelage osseux chez la majorité des patients, y compris chez ceux n'ayant pas reçu de CERAMENT G®. Parmi les 8 patients ayant reçu du CERAMENT G®, une liquéfaction est survenue chez 3 d'entre eux mais sans conséquence clinique ou nécessité de prise en charge médicale ou chirurgicale spécifique.

Conclusion : D'après les résultats de notre étude et ceux rapportés dans la littérature concernant l'ostéomyélite chronique de stade III, le traitement de référence est associé à un risque non négligeable de récurrence infectieuse. L'utilisation du CERAMENT G® dans ces infections semble bien tolérée, et paraît pouvoir augmenter les chances de succès thérapeutique. Cependant ces données sont à confirmer par la réalisation d'un essai thérapeutique multicentrique randomisé.

INTRODUCTION ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

L'homme, comme d'autres mammifères tétrapodes, possède un appareil locomoteur lui permettant de se mouvoir. Celui-ci regroupe différentes structures solidaires, principalement vasculaires, nerveuses, musculo-tendineuses, osseuses et articulaires, dont l'intégrité est primordiale pour assurer la fonction de locomotion. Cependant, selon les facteurs individuels et environnementaux, divers processus pathologiques peuvent menacer son bon fonctionnement et impacter fonctionnellement les patients. C'est un des risques majeurs lors de la survenue d'une infection au niveau de ces structures, et notamment lorsque l'os et/ou l'articulation sont atteints.

Les infections ostéoarticulaires (IOA) regroupent diverses entités qui ont pour point commun d'être difficiles à traiter. La compréhension du mécanisme de survenue, la prise en compte du terrain du patient, de la présence ou non de matériel inertes et de l'intégrité des tissus péri-osseux sont primordiales pour optimiser la prise en charge et les chances de succès thérapeutique.

Epidémiologie globale des infections ostéoarticulaires en hospitalisation en France

En France, d'après la base de données nationales, il a été estimé en 2008 que 0,2% des hospitalisations étaient en lien avec une IOA (28579 patients). Il s'agissait d'arthrites septiques pour 47% des patients (8463 sur articulation native, 4944 sur matériel), d'ostéomyélites pour 35% (8157 sans matériel, 1917 avec matériel), 9% de spondylodiscites (2480 sans matériel, 212 avec matériel), et 8% d'IOA sur matériel sans précisions du type d'infection. Il était rapporté une prévalence d'IOA de respectivement 54,6 et 157 pour 100 000 habitants pour les patients de moins de 50 ans et de plus de 70 ans. La durée de séjour moyenne était de 17,5 jours et le taux de ré-hospitalisations (motifs non rapportés) de 19,3%. Les coûts liés à la prise en charge de ces IOA en 2008 étaient estimés à 259 millions d'euros pour l'Assurance Maladie. (1)

Avantages de la prise en charge en centre de référence

En Angleterre, une étude rétrospective menée sur la période 2013-2017 a comparé la prise en charge des patients traités pour une ostéomyélite dans un centre de référence de 3^e recours (BIU : bone infection unit), à celle réalisée dans les autres hôpitaux d'Angleterre (ROE : the rest of England), dont un sous-groupe des 10 hôpitaux opérant le plus d'ostéomyélites (TT : top ten), avec respectivement 340, 24666 et 2851 patients dans chaque groupe. Les patients pris en charge au BIU étaient moins âgés que ceux traités dans le ROE ou dans le groupe TT (50,8 ans au BIU, contre 56,1 pour le ROE et 56,6 pour le TT, $p < 0,001$). La réalisation d'un geste de chirurgie plastique était plus élevée pour les patients pris en charge au BIU (24,11% contre 0,77% pour le ROE et 1,75% pour le TT, $p < 0,001$), et le taux d'amputation initial plus faible (3,53% BIU, 6,71% ROE, 11,29% TT, $p < 0,001$). La durée de séjour à l'hôpital était plus faible pour les patients du groupe BIU (29,9% et 33,6% moins longue que pour les patients des groupes ROE et TT, $p < 0,001$). Durant le suivi, le nombre moyen de reprise chirurgicale (BIU 0,23, ROE 0,63 et TT 0,57, $p = 0,014$) et la mortalité (4,71% BIU, 22,63% ROE et 20,06% TT, $p < 0,001$) étaient plus faibles pour les patients traités dans le centre de référence. Les hospitalisations et

consultations tous services confondus étaient plus fréquentes pour les patients des groupes ROE et TT, cependant en regardant spécifiquement les taux d'hospitalisations et de consultations dans le service d'orthopédie, ils étaient les plus élevés dans le groupe BIU. Sous réserve d'un manque de données concernant les comorbidités des patients, du type et de la complexité des ostéomyélites, cette étude montre donc un bénéfice en termes de succès thérapeutique et de mortalité de la prise en charge de ces infections en centre de référence. (2)

CRIOAc en France

Dès 2008 en France, devant la complexité de prise en charge de ces infections et de leurs conséquences cliniques et socio-économiques, et l'errance de certains patients, la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) a fondé le réseau des Centres de Référence des Infections Ostéoarticulaires complexes (CRIOAc) afin de faciliter la prise en charge de ces infections dans des centres de référence regroupant les différentes spécialités médico-chirurgicales compétentes. Les critères de complexité décrits par le Journal Officiel de la République Française (JORF) sont le caractère récidivant de l'infection, le terrain du patient, la présence d'un microorganisme difficile à traiter et une chirurgie nécessitant une reconstruction osseuse et/ou des tissus mous. Dans chacun des 30 CRIOAc actuels (9 centres coordonnateurs et 21 centres correspondants), sont organisées des Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) afin de discuter des dossiers des patients et des possibilités thérapeutiques, pour aboutir à une prise en charge personnalisée. Entre 2012 et 2017, 4553 RCP ont été tenues, avec discussion de 34607 cas (chez 19961 patients), dont 61% étaient jugés complexes (critères : terrain du patient, microbiologique, chirurgical, échec antérieur de traitement). Une seule discussion était nécessaire chez 53% des patients, 2 discussions pour 24%, 3 discussions pour 12% et enfin ≥ 4 discussions pour 11% des patients. Les infections de prothèse articulaire représentaient 38% de l'ensemble des discussions. Des missions d'enseignement et de recherche ont également été confiées aux CRIOAc, aux échelles régionale et nationale. (3) (4)

Au CRIOAc de Lyon, une évaluation a montré que parmi les dossiers de 4351 patients, 27% concernaient des infections sur matériel d'ostéosynthèse, 26% des infections de prothèse, 2% une association des 2 matériels précédents ou bien d'autres matériels ; les autres cas concernaient des infections sans matériel (45%). (5)

Ostéomyélites

Chez l'adulte, les IOA surviennent principalement en contexte post traumatique ou post opératoire (plus rarement par voie hématogène ou par contiguïté), les infections sur prothèse articulaire et les ostéomyélites (avec ou sans matériel) sont donc fréquemment rencontrées dans cette population. L'ostéomyélite chronique de l'adulte est à distinguer de l'ostéomyélite aiguë de l'enfant, principalement hématogène et bénigne.

L'incidence des ostéomyélites post traumatiques ou post opératoires de l'adulte est estimée de 0,4 à 7 % en fonction des études. (6)

Récemment, des critères concernant les ostéomyélites des os longs (proches de ceux décrits par le Journal Officiel de la République Française pour définir le caractère complexe des infections prises en charge dans les CRIOAc) ont été évalués et retenus par la classification de BACH, permettant de les catégoriser en ostéomyélites non compliquées, complexes ou avec options thérapeutiques limitées. La catégorisation finale de l'ostéomyélite est déterminée par le critère le plus sévèrement classé. Les ostéomyélites non compliquées peuvent être prises en charge dans des centres hospitaliers généraux, contrairement aux patients atteints d'ostéomyélites complexes qui doivent être adressés à des centres de référence. L'appartenance à la catégorie options thérapeutiques limitées se fait sur 2 critères uniquement : d'hôte (refus ou bien contre-indication à la chirurgie) et d'antibiorésistance (aucune ou une seule molécule sensible). Figure 1 (7)

En outre, une étude menée sur 71 patients a montré l'intérêt de la classification de BACH pour prédire le pronostic en termes de qualité de vie à un an de la chirurgie : selon l'évaluation par le questionnaire EQ-5D-3L, la qualité de vie à un an était significativement meilleure ($p = 0,02$) chez les patients traités pour une ostéomyélite non compliquée en comparaison à ceux traités pour une ostéomyélite complexe. (8) (9)

	<u>B</u> one involvement	<u>A</u> ntimicrobial options	<u>C</u> overage by soft tissue	<u>H</u> ost status
Uncomplicated	B₁ Cavitary infection without joint involvement (including cortical, medullary and non-segmental cortico-medullary)	A₁ Unknown / culture negative osteomyelitis	C₁ Direct closure possible: Plastic surgery expertise not required	H₁ Well-controlled disease or Patient is fit and well
		A₁ All isolates: • Sensitive to $\geq 80\%$ of susceptibility tests and resistant to ≤ 3 susceptibility tests		
Complex	B₂ Segmental infection without joint involvement	A₂ Any isolate: • Sensitive to $< 80\%$ of all susceptibility tests performed or • Resistant to ≥ 4 susceptibility tests or • Resistant to antibiofilm antibiotics in the presence of an implant	C₂ Direct closure not possible: Plastic surgery expertise required	H₂ Patient with poorly controlled comorbidity or Severe comorbidity (with evidence of end-organ damage) or Recurrent osteomyelitis after previous debridement
	B₃ Any bone infection with associated joint involvement			
Limited options		A₃ Any isolate: • Sensitive to 0 or 1 susceptibility test performed		H₃ Unfit for definitive surgery despite specialist intervention or Patient declines surgery

Figure 1 Classification de BACH (tableau extrait de l'article "The BACH classification of long bone osteomyelitis", A. J. Hotchen et al., 2019).

Concernant l'antibiorésistance, l'ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) a proposé en 2011 une standardisation des définitions et une hiérarchisation des degrés de résistances acquises aux antibiotiques pour les bactéries fréquemment rencontrées dans les infections nosocomiales ou associées aux soins. L'acquisition d'une résistance acquise à au moins une molécule dans 3 familles d'antibiotiques définit le caractère MDR (Multidrug-resistant). Le caractère XDR (Extensively drug-resistant) est défini par l'acquisition d'une résistance à au moins une molécule par famille, épargnant seulement une seule ou 2 familles d'antibiotiques. Lorsque les résistances acquises touchent toutes les molécules de toutes les familles d'antibiotiques, on parle de bactérie PDR (Pandrug-resistant). (10)

Depuis 2003, la classification anatomique de Cierny et Mader a permis de standardiser la prise en charge des ostéomyélites chroniques (notamment sur le plan chirurgical), en fonction de l'atteinte corticale et/ou médullaire, en évaluant aussi la stabilité osseuse. Figure 2 (11)

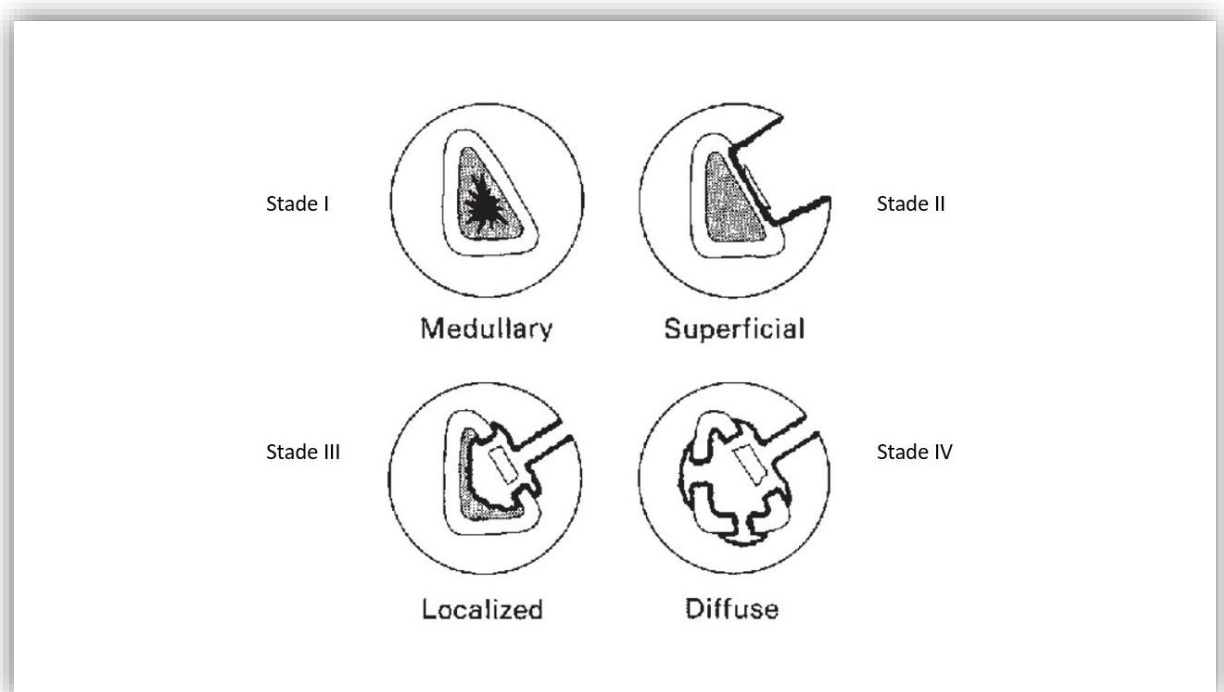


Figure 2 Classification de Cierny et Mader (illustration extraite de l'article "A clinical staging system for adult osteomyelitis", G. Cierny et al., 2003).

En effet, contrairement à certaines ostéomyélites aiguës qui peuvent être accessibles à un traitement médical seul dans certains cas (ostéomyélite hématogène de l'enfant notamment), le traitement des ostéomyélites chroniques nécessite une prise en charge chirurgicale. Les amputations étaient fréquentes avant de comprendre l'étiologie infectieuse bactérienne, puis au cours du XXe siècle des chirurgiens tels que Celcus, Orr et Trueta ont fait évoluer les prises en charge et techniques chirurgicales en décrivant l'importance de l'évacuation des séquestres osseux et du curetage jusqu'à obtenir un os vascularisé, grands principes encore actuels aujourd'hui. La mise en place de matériel d'ostéosynthèse est parfois également nécessaire pour assurer la stabilité osseuse en fonction du stade d'ostéomyélite (et notamment dans celle de stade IV,

autrement appelée pseudarthrose septique). Cependant malgré ce traitement de référence associant la prise en charge chirurgicale à une antibiothérapie systémique, le taux d'infections persistantes restait élevé, aux alentours de 30%. (12) Les données plus récentes de la littérature concernant la prise en charge des ostéomyélites (tous stades confondus) par ce traitement standard de référence rapportent toujours, en fonction des séries, un taux d'échec thérapeutique variant de 15 à 22%. (6) (13) (14) Certains facteurs de risque d'échecs sont bien identifiés, comme la persistance de matériel infecté, une insuffisance de couverture cutanée, mais aussi des facteurs liés au terrain du patient (dénutrition, immunodépression). (15)

Dans les ostéomyélites de stade III selon la classification de Cierny et Mader (atteinte corticomédullaire localisée), l'absence de comblement du défaut osseux lié au curetage chirurgical est aussi un facteur de risque d'échec par la survenue fréquente d'un hématome au sein de la cavité (propice aux surinfections).

Comme décrit précédemment, les ostéomyélites de l'adulte sont majoritairement post-traumatiques, or jusqu'à très récemment, en France et en Europe, il n'y avait pas de recommandation ou de consensus établis concernant le diagnostic et la prise en charge de telles infections.

En 2018, une revue de la littérature s'intéressant aux articles publiés avant juillet 2017 concernant les IOA post traumatiques faisait état du manque de standardisation des critères diagnostiques mais aussi de leur prise en charge, avec des taux de succès thérapeutique très variables. (16)

Un groupe international d'experts a ainsi proposé différents critères, certains permettant de confirmer l'infection : présence d'une fistule ou d'une déhiscence de la plaie, écoulement purulent ou présence de pus en peropératoire, identification de microorganisme(s) identique(s) sur au moins 2 prélèvements différents, et arguments anatomopathologiques en faveur d'une infection ; et d'autres permettant de supposer une infection : critères cliniques avec fièvre ou signes inflammatoires locaux, radiologiques (pseudarthrose, ostéolyse, séquestres), microbiologique avec la présence d'un microorganisme sur un seul prélèvement et enfin biologique en cas de syndrome inflammatoire. (17)

D'autres experts internationaux ont par la suite publié des recommandations sur les grands principes de prise en charge des infections post traumatiques, résumées dans la Figure 3. Concernant la prise en charge chirurgicale chez ces patients, il faut à la fois assurer la stabilité osseuse (compromise par la fracture) en mettant en place du matériel d'ostéosynthèse interne ou bien un fixateur externe, mais aussi traiter l'infection. Les prélèvements profonds pour analyse microbiologique et anatomopathologique sont essentiels, de même qu'on débride des tissus nécrotiques et peu vascularisés jusqu'à obtenir un os macroscopiquement sain présentant une bonne vascularisation, et donc saignant à son contact, suivi d'un lavage au sérum physiologique. En fonction de l'étendue de l'infection et donc du débridement nécessaire, le volume d'espace mort est variable, et parfois très important. Pour prévenir son comblement par la formation d'un hématome (qui accroît le risque de surinfection), diverses stratégies de comblement par des tissus vascularisés ou bien par l'application d'une antibiothérapie locale avec ou sans transporteur ont été développées, mais là encore manquent de standardisation avec des pratiques et des résultats très variables d'un centre à un autre. Enfin une reconstruction des tissus mous au moyen d'un lambeau (dont le choix du type est fait préalablement à la chirurgie) est nécessaire si la fermeture cutanée ne peut se faire directement. (18)

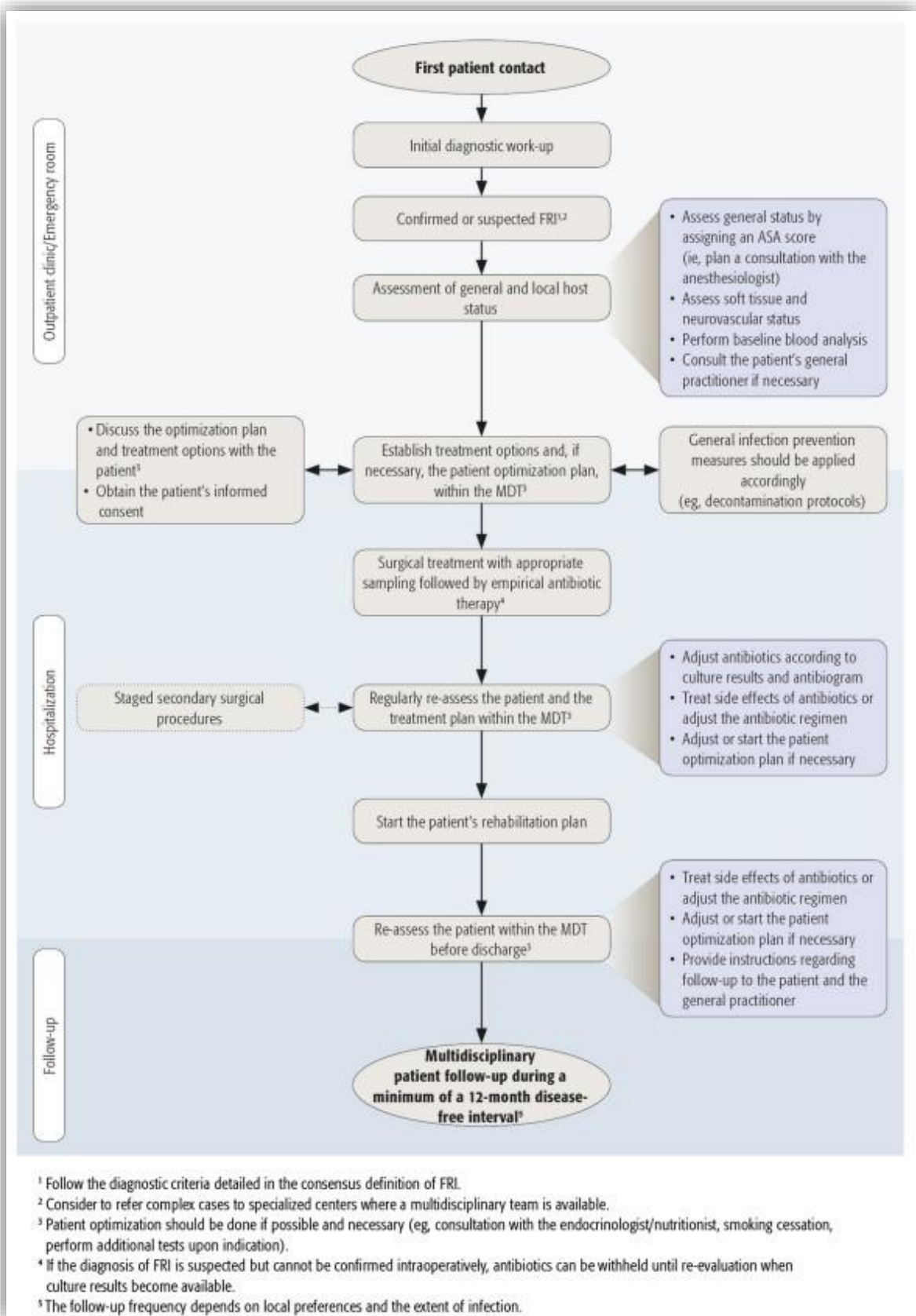


Figure 3 Grands principes de prise en charge des infections ostéoarticulaires post traumatiques (figure extraite de l'article "General treatment principles for fracture-related infection : recommendations from an international expert group", Metsemakers et al., 2019)

Traitements locaux

Concernant les pseudarthroses septiques (ostéomyélite de stade IV selon la classification de Cierny et Mader), la gestion de l'espace mort doit permettre d'assurer une stabilité osseuse en plus de combler la perte de substance osseuse. La technique de la membrane induite (dite aussi technique de Masquelet) est fréquemment utilisée, nécessitant une prise en charge chirurgicale en 2 temps. Lors de la 1^{ère} chirurgie sont réalisées successivement les étapes de débridement, prélèvements, mise en place d'un ciment (imprégné ou non par un ou plusieurs antibiotique(s) tels que la gentamicine et/ou la vancomycine) et de matériel d'ostéosynthèse dans la plupart des cas. Puis dans un 2nd temps, réalisation de nouveaux débridement et prélèvements, retrait du ciment et mise en place d'une greffe osseuse (autogreffe d'os spongieux prélevé en crête iliaque principalement) contenue par la membrane induite. (19) (20)

Dans certains cas, lorsque la perte de substance osseuse est importante l'autogreffe d'os spongieux peut-être insuffisante, et un complément avec de l'allogreffe osseuse nécessaire. L'OSTEOPURE® (OST développement, France, <https://ost-laboratoires.com>) est disponible en France, composé d'os spongieux viro-inactivé (prélevé sur donneur vivant) provenant de têtes fémorales d'origine humaine. La HAS (Haute Autorité de Santé) a validé en 2020 la demande de renouvellement d'inscription sur la Liste des Produits et Prestations remboursables (LPP) par l'Assurance Maladie dans l'indication « Comblement de perte de substance osseuse ». (21)

Concernant les ostéomyélites de stade III, la stabilité osseuse n'est pas compromise car l'infection est par définition localisée en endomédullaire et ne concerne le plus souvent qu'un versant de la corticale. Ainsi, si le chirurgien décide de combler la cavité, ceci est réalisé juste après les étapes de corticotomie, débridement et prélèvements. Il n'est effectivement pas attendu de la stratégie de comblement qu'elle assure un rôle de stabilité osseuse, une prise en charge en 2 temps n'est donc pas justifiée pour des raisons mécaniques.

L'utilisation de billes (ou chapelets) de ciment constitué de PMMA (Polymethyl Methacrylate) imprégné d'antibiotique(s) est rapportée dans la littérature. Il s'agissait d'une stratégie de comblement utilisée dans le traitement des ostéomyélites chroniques dans les années 1970-1980 principalement, mais dont les taux de succès thérapeutique étaient très variables, de 57% à 91%. (22) (23) Le ciment PMMA pouvait également être polymérisé en extemporané lors de la chirurgie pour combler la totalité de la cavité (comme réalisé encore actuellement pour la confection des spacers (ou espaceurs) utilisés lors de la prise en charge des pseudarthroses septiques). La nécessité de leur retrait (matériel inerte ne se résorbant pas, relargage local d'antibiotique indétectable au-delà d'une semaine), impliquant une nouvelle chirurgie, associée à un taux de succès thérapeutique variable ont limité leur utilisation dans le traitement des ostéomyélites chroniques de stade III, et d'autres traitements locaux ont été développés.

Dans l'ostéomyélite de stade III, une des propriétés idéales du traitement local est d'être résorbable dans le temps (ce qui autorise une prise en charge chirurgicale en un temps), à laquelle s'ajoutent sa non toxicité locale et systémique, une activité antimicrobienne intrinsèque ou la possibilité de mêler le traitement local à un antibiotique dont on a pu évaluer les paramètres pharmacocinétiques permettant de prédire une activité locale efficace ainsi que l'absence de toxicité locale ou systémique, et enfin de stimuler et favoriser la formation osseuse.

Parmi eux, le bioverre (*bioactive glass*) est un matériau silicaté synthétique possédant une activité antimicrobienne intrinsèque obtenue par sa dégradation naturelle en ions sodium et calcium, augmentant le pH local et modifiant la pression osmotique, cette dégradation débute dès son implantation. Ce matériau a également démontré des propriétés de conduction et stimulation osseuses. Cependant l'efficacité dans le traitement des ostéomyélites chroniques était très variable, de 38% à 90% selon les séries d'ostéomyélites de différents stades confondus (II, III et IV), et de 81% pour une cohorte de 24 patients traités pour une ostéomyélite de stade III mais dont la durée de suivi était inférieure à un an pour la moitié d'entre eux. (23) (24) (25) (26)

D'autres équipes se sont intéressées aux alternatives disponibles sur le marché, composées principalement de sulfate de calcium ou de phosphate de calcium auquel on adjoint un antibiotique.

Les pellets de sulfate de calcium contenant 4% de tobramycine (OSTEOSET® T, Wright Medical Technology Inc. Arlington, Tennessee, USA, <https://www.wright.com>) ont été commercialisés en 1998 en Europe mais ne sont pas disponibles en France. Plusieurs études ont rapporté l'intérêt de leur utilisation. Mc Nally et al. rapportent une série de 195 cas d'ostéomyélites, dont 144 de stade III, ayant bénéficié de la mise en place d'OSTEOSET® T dans le défaut osseux après réalisation du débridement, des prélèvements et du lavage de la cavité par de la chlorhexidine 0,05%. Le taux de succès thérapeutique était de 90,8% après une durée de suivi moyenne de 3,7 ans. Parmi les 18 patients ayant récidivé, il s'agissait d'un échec microbiologique dans 8 cas, d'une surinfection dans 3 cas, et de 7 récurrences non documentées. L'acquisition d'une résistance bactérienne à la tobramycine n'était pas renseignée dans l'article. Neuf patients ont présenté une fracture impliquant l'ancien foyer d'ostéomyélite. Le comblement de la cavité évalué par les radiographies standards était absent dans 36,6% des cas, partiel dans 59% et complet dans 4,4%. (27)

Un second substitut osseux a donc été développé en vue d'améliorer encore le remodelage osseux, tout en conservant ses objectifs de comblement de la cavité et de prévention des récurrences infectieuses, Il s'agit du CERAMENT® (Bonesupport AB, Lund, Suède, <https://www.bonesupport.com>), constitué à 60% de sulfate de calcium et à 40% d'hydroxyapatite, auquel peut être ajouté un antibiotique de large spectre pour une action locale : la gentamicine, CERAMENT G® ou la vancomycine, CERAMENT V®.

En Europe, le CERAMENT G® a obtenu le marquage CE, et est commercialisé depuis 2013. La concentration de gentamicine est de 17,5mg/mL. Les concentrations locales de gentamicine ont été évaluées par un modèle in vitro dans une solution Ringer : 95% de la gentamicine était relarguée dans les 2 à 4 premiers jours, avec des concentrations > 2000mg/mL le 1^{er} jour. Des concentrations bactéricides étaient maintenues pendant au moins 3 semaines, et bactériostatiques jusqu'au 28^e jour au minimum (selon le breakpoint de référence au moment de l'étude, fixé à 4mg/L pour la majorité des bactéries). Figure 4

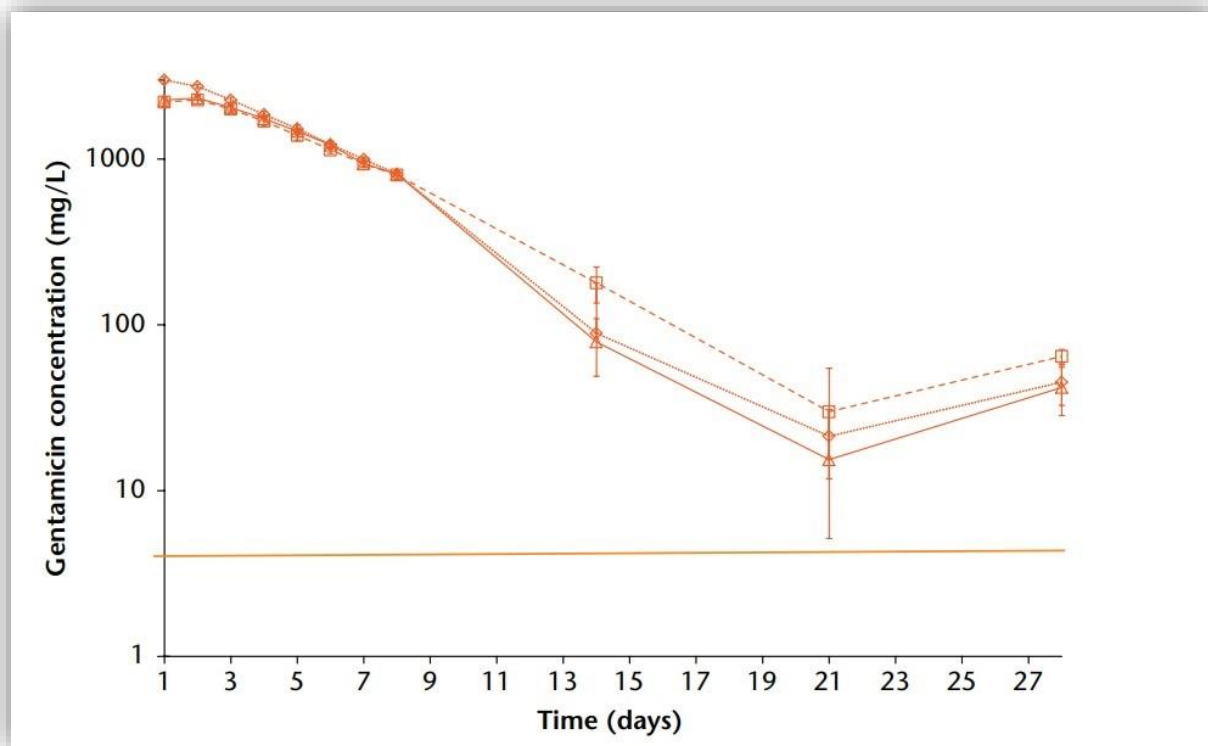


Figure 4 Concentration locale de gentamicine, modèle in vitro (figure extraite de l'article "Pharmacokinetics of gentamicin eluted from a regenerating bone graft substitute", Stravinskas et al., 2016).

Cette même étude a évalué in vivo la concentration systémique en gentamicine après mise en place de CERAMENT G®. Des patients traités pour une ostéomyélite ont eu des dosages à J1, J2 et J5 après la chirurgie : 62% des patients avaient des taux de gentamicine < 0,2 mg/L à J1, les 5 autres patients (38%) avaient en moyenne une concentration à 0,54 mg/L à J1 puis une décroissance des concentrations systémiques au-delà pour tous les patients. (28)

L'efficacité du CERAMENT G® a été comparée à celle de l'OSTEOSET® T dans le traitement des ostéomyélites de stades III et IV dans une étude prospective monocentrique non randomisée. La survenue de récurrences infectieuses et de fractures était deux fois moins fréquente pour les patients ayant reçu du CERAMENT G® en comparaison à ceux traités avec de l'OSTEOSET® T. (29)

Les résultats de plusieurs cohortes de patients traités pour une ostéomyélite chronique (différents stades confondus, mais principalement de stade III selon Cierny et Mader) avec du CERAMENT G® ont été publiés depuis sa mise sur le marché.

La 1^{ère} en 2016 concerne une cohorte de 100 patients traités au Royaume Uni entre 2013 et 2015 pour une ostéomyélite chronique, 78 de stade III et 22 de stade IV. Après un suivi moyen de 19,5 mois, le taux de succès thérapeutique était de 96%. Quatre récurrences infectieuses sont survenues (diagnostiquées entre 145 et 563 jours après la chirurgie), dont 3 échecs microbiologiques. La bactérie responsable de l'infection initiale était résistante à la gentamicine dans un cas. (30)

Une mise à jour des résultats de cette même cohorte après un suivi à long ou moyen terme a été publiée en 2022. Après une durée de suivi moyenne de 6 ans, le taux de succès thérapeutique était de 94%. Deux récurrences infectieuses supplémentaires sont survenues par rapport aux résultats rapportés par la première étude, il s'agissait d'un échec microbiologique sans résistance bactérienne initiale à la gentamicine dans les 2 cas. Concernant les autres complications constatées au cours du suivi, 3 fractures sont survenues entre 1 et 11 mois après la chirurgie et 6 patients ont présenté une liquéfaction du CERAMENT G®. (31)

Une autre cohorte de 52 patients traités avec du CERAMENT G® au Royaume Uni pour une ostéomyélite chronique, 34 de stade III et 18 de stade IV, rapporte un succès thérapeutique de 92,3% après une durée moyenne de suivi de 17 mois. Parmi les 4 patients ayant présenté une récurrence infectieuse, 2 avaient une infection initiale documentée à *Staphylococcus aureus* résistant à la gentamicine (1 SAMS et 1 SARM), la documentation microbiologique lors de la reprise chirurgicale n'était pas précisée dans l'article. (32)

En Allemagne, Pesch et al. (2020) rapportent une série de 35 patients traités pour une ostéomyélite chronique post traumatique (4 stades I, 7 stades II, 14 stades III, 10 stades IV) avec mise en place de CERAMENT G®. Seize patients (45,7%) ont nécessité plusieurs chirurgies, avec une médiane de 2,5 gestes. Trois patients (8,5%) ont présenté une récurrence infectieuse durant le suivi dont la durée minimale était de 2 mois et médiane de 13 mois. Six patients (17,1%) ont présenté une cicatrisation retardée. (33)

Une deuxième étude allemande, menée par Niemann et son équipe, présente les résultats d'une étude de cohorte rétrospective menée entre 2015 et 2020, chez 20 patients traités pour une ostéomyélite chronique de stade III avec mise en place de CERAMENT G® (75%) ou de CERAMENT V® (25%). Après une durée moyenne de suivi de 20,2 mois, une reprise chirurgicale avait été nécessaire pour 10 de leurs patients (50%) : persistance de l'ostéomyélite pour 2 d'entre eux, troubles cicatriciels (déhiscence, écoulement persistant) dans 7 cas, et enfin une liquéfaction du CERAMENT® responsable de douleurs chroniques pour un patient. (34)

En France, comme dans les autres pays européens, le CERAMENT G® est disponible sur le marché mais son utilisation ne fait l'objet d'aucune recommandation du fait du manque de données scientifiques robustes concernant son efficacité et sa tolérance. Ainsi il ne fait pas partie des dispositifs médicaux remboursables par l'Assurance Maladie. Or d'après les données de la littérature, dans certaines situations complexes d'ostéomyélites chroniques de l'adulte, et sur avis d'expert, son utilisation paraît pouvoir améliorer le pronostic mais est freinée par son coût onéreux à la charge de l'hôpital ou des patients (de l'ordre de 1000 à 4000 euros en fonction du volume à combler).

Depuis 2017 et la re-labellisation du CRIOAc Lyon, plusieurs patients adultes présentant une ostéomyélite chronique des os longs de stade III selon Cierny et Mader ont été pris en charge dans ce centre. Certains d'entre eux, sur proposition de la RCP, ont bénéficié de la mise en place de CERAMENT G® après avoir obtenu l'accord de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS). Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective, descriptive et non comparative, en vue de caractériser la population, la microbiologie et le succès thérapeutique global chez les patients traités pour une ostéomyélite chronique des os longs de stade III, recevant ou non du CERAMENT G®, au CRIOAc de Lyon entre 2017 et 2021.

ARTICLE

Cierny and Mader stage III adult long bone chronic osteomyelitis: retrospective study at the Lyon Reference Centre for Complex Osteoarticular Infections (CRIOAc)

Abstract

Introduction: Chronic osteomyelitis is an infection that threatens patients' functional and, more rarely, vital prognosis. Despite a well-conducted standard treatment, the rate of therapeutic failure remains high, between 15 and 22% according to recent data in the literature. Failure to fill the bone defect is one of the risk factors for recurrence of infection and hence treatment failure, particularly in the case of Cierny and Mader stage III chronic osteomyelitis. Local treatments have been developed and used in several centres, but none of them has been recommended for use due to a lack of robust scientific data on their efficacy. CERAMENT G® is one of the most recent of these treatments, and its use seems likely to improve the chances of therapeutic success based on the first data published in the literature.

Materials and methods: We conducted a retrospective, non-comparative study of adult patients treated at the Lyon CRIOAc for Cierny and Mader stage III chronic long bone osteomyelitis over the period 2017-2021.

Results: Thirty patients were included, 83% of whom were men. The median age was 45.5 years. The osteomyelitis was mostly post-traumatic (60%) and complex (90%) according to the BACH classification. On average, the patients had already been treated 2 times for an osteoarticular infection at the same site, and orthopaedic material had already been implanted in 70% of cases. The median surface area of the corticotomy was 4 cm². Eight patients (27%) had benefited from filling of the bone defect with CERAMENT G®. Infection was polymicrobial in 53% of cases, and *Staphylococcus aureus* was the first aetiology of monomicrobial infections, and the most common bacterium found in all patients combined. After a median follow-up of 794 days, the therapeutic success rate for the total population was 73%.

Conclusion: According to the results of our study and those reported in the literature concerning stage III chronic osteomyelitis, the reference treatment is associated with a non-negligible risk of infectious recurrence. The use of CERAMENT G® in these infections appears to be well tolerated and may increase the chances of therapeutic success. However, these data need to be confirmed by a prospective, multicentric and randomised study.

Introduction

Osteoarticular infections include different entities, all of which are difficult to treat. An English study published in 2021 showed the benefits on clinical outcome and healthcare utilisation of managing osteomyelitis in a multidisciplinary bone infection unit compared to hospitals in the rest of England (including a subgroup of the 10 centres with the most osteomyelitis cases). (1)

In France, the *Direction Générale de l'Offre de Soins* (DGOS) founded the CRIOAc (*Centre de Référence des Infections Ostéoarticulaires complexes*) network in 2008 to facilitate the management of these complex infections in centres of reference that bring together the various medico-surgical specialities involved. The complexity criteria described by the *Journal Officiel de la République Française* (JORF) are the recurrent nature of the infection, the patient's background, the presence of a difficult to treat bacteria, and surgery requiring bone and/or soft tissue reconstruction. (2) (3)

At the Lyon CRIOAc, of 4351 patient files, 27% concerned infections of osteosynthesis material, 26% prosthesis infections, 2% a combination of the 2 previous items or other materials; the other cases concerned infections without orthopaedic device (45%). (4)

In adults, osteoarticular infections mainly occurs in a post-traumatic or post-operative context, more rarely by haematogenous spread or by contiguity. Post-traumatic or post-operative osteomyelitis is therefore relatively common, with an estimated incidence of between 0.4% and 7%, depending on the studies. (5) Recently, criteria for defining the complex nature of chronic osteomyelitis have been evaluated in the BACH classification (Bone involvement, Antimicrobial options, Coverage by soft tissue and Host status). Depending on the most severely classified criteria, osteomyelitis is assessed as simple or complex, or with limited therapeutic options (based on host criteria and on the presence of highly resistant bacteria). (6)

Cierny and Mader proposed a classification of osteomyelitis based both on anatomical involvement of the cortical bone and/or the bone marrow and on bone stability. Stage III chronic osteomyelitis corresponds to localised corticomedullary involvement that does not compromise bone stability (unlike stage IV, also known as septic pseudarthrosis, where the cortico-medullary damage is extensive). (7) The standard treatment for stage III chronic osteomyelitis consists of medical and surgical management, including debridement and bone curettage, evacuation of any intra-osseous abscesses, microbiological and anatomopathological sampling, rinsing of the surgical site and skin closure (either directly or by means of a flap if the soft tissues are badly damaged). A probabilistic broad-spectrum systemic antibiotic treatment is started intraoperatively as soon as the microbiological samples have been taken, and then adapted to the bacterial documentation. However, despite well-managed treatment, recent literature reports a therapeutic failure rate ranging from 15 to 22%, depending on the series. (5) (8) (9) The absence of filling of the dead space is one of the risk factors for failure, as it can lead to the formation of a haematoma (conducive to superinfection). Different local treatments have been developed and marketed over the last fifty years in order to fill this bone defect.

The use of PMMA cement beads was one of the first options considered, but the therapeutic success rates varied widely from 57% to 91%, and their use required a second operation to remove them (inert and non-resorbable material). (10) (11)

Other local treatments have therefore been developed, the main characteristics of which are that they are resorbable, non-toxic, have intrinsic antimicrobial activity or the possibility of adding an antibiotic, the pharmacokinetic parameters of which have been evaluated to predict effective local activity and the absence of local or systemic toxicity, and to stimulate and promote bone formation.

Among them, bioactive glass, which has intrinsic antimicrobial activity and promotes bone formation, has shown highly variable therapeutic success rates in the literature too, ranging from 38% to 90% in the treatment of stages II, III and IV osteomyelitis combined, and 81% in the treatment of stage III chronic osteomyelitis. (11) (12) (13) (14)

OSTEOSET® T (Wright Medical Technology Inc. Arlington, Tennessee, USA, <https://www.wright.com/products-biologics/osteoset>), composed of calcium sulphate and tobramycin, was also evaluated, with a therapeutic success rate of 90.8% in a cohort of 195 patients. However, only 4.4% of these patients had complete filling of the cavity assessed on X-ray, and 36.6% had none. (15)

To improve bone remodeling, another substitute composed of 60% calcium sulphate and 40% hydroxyapatite called CERAMENT® (Bonesupport AB, Lund, Sweden, <https://www.bonesupport.com>) has been developed, to which a broad-spectrum antibiotic such as gentamicin (CERAMENT G®) or vancomycin (CERAMENT V®) can be added.

In Europe, CERAMENT G® has been CE marked and is available since 2013. The gentamicin concentration is 17.5mg/mL. An in vitro model has shown that 95% of the gentamicin is released within 2 to 4 days after CERAMENT G® is applied, with local gentamicin concentrations estimated to be > 2000mg/L on the first day. According to the reference breakpoint when the study was carried out, bactericidal gentamicin concentrations were maintained for at least 21 days following CERAMENT G® implantation. (16)

The efficacy of CERAMENT G® was compared with that of OSTEOSET® T in the treatment of stage III and IV chronic osteomyelitis in a single-centre, non-randomised study. Recurrent infections and fractures were half as frequent in patients treated with CERAMENT G® compared to those treated with OSTEOSET® T. (17)

The results of several English and German cohorts of patients treated for chronic osteomyelitis (various stages combined, but mainly stage III according to Cierny and Mader classification) with CERAMENT G® have been published since it was first marketed, with success rates ranging from 50 to 96% depending on the criteria defining therapeutic failure and the length of patient follow-up. The cohort with the largest number of patients and the longest follow-up reports a therapeutic success rate of 94% after an average follow-up of 6 years. (18) (19) (20) (21) (22)

In France, as in other European countries, CERAMENT G® is available on the market, but its use is not subject to any recommendations due to the lack of robust scientific data concerning its efficacy and safety. As a result, it is not one of the medical devices reimbursed by social security. However, according to the literature, in certain complex cases of chronic osteomyelitis in adults, and based on expert opinion, its use appears to be able to improve the prognosis but is hampered by its high cost to hospitals or patients (approximately €1,000 to €4,000 depending on the volume to be used).

Since 2017 and the re-labelling of CRIOAc Lyon (<https://www.crioac-lyon.fr/en/>), several adult patients with Cierny and Mader stage III chronic osteomyelitis of the long bones have been treated in this centre. Some of these patients, on the recommendation of the multidisciplinary consultation meeting, benefited from the use of CERAMENT G® after obtaining the agreement of the *Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles* (COMEDIMS). We conducted a retrospective, descriptive and non-comparative cohort study to characterise the population, microbiology and overall therapeutic success in patients treated for stage III chronic long bone osteomyelitis, whether or not receiving CERAMENT G®, at the Lyon CRIOAc between 2017 and 2021.

Materials and methods

To conduct this monocentric, non-interventional and retrospective study, we identified from the Lyon bone and joint infection (BJI) Cohort Study (<https://classic.clinicaltrials.gov>, NCT02817711) the records of adult patients managed at Lyon's CRIOAc for long bone chronic osteomyelitis whatever the mechanism of onset over the period 2017-2021 in order to have two years of follow up in 2023.

To be included in the cohort, patients had to meet the following inclusion criteria:

- Diagnosis of stage III (localised) chronic osteomyelitis
- With medico-surgical management

Exclusions criteria were patient younger than 18 years old, and those who have undergone amputation.

For each patient, demographic data, medical-surgical and infectious history, diagnosis, management, and follow-up characteristics for the episode of interest were collected on a standardized, anonymized file. Comorbidities were assessed globally by ASA and Charlson scores.

The BACH classification was also established individually, taking into account these 4 following parameters: Bone involvement, Antimicrobial options, Coverage by soft tissue, Host status. Chronic osteomyelitis was defined as the presence of symptoms (pain) and/or local signs (oedema, erythema, warm skin, fistula) for at least 6 months, associated with radiological bone involvement or the presence of pus intraoperatively, and positive microbiological samples (in at least one or more cultures for *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* spp., and non-fermenting gram-negative bacilli; and two or more cultures for coagulase-negative staphylococci and anaerobes).

If the samples were culture-negative, biomolecular investigations (such as 16S rDNA and specific real-time PCR) were added as routine care. If these were also negative, the diagnosis of osteomyelitis was accepted if anatomopathological analysis was compatible with an infectious aetiology.

The diagnosis of stage III was as defined in the Cierny and Mader classification: cortical sequestration and cavitation.

After discussion of each case at a multidisciplinary consultation meeting at CRIOAc in Lyon, involving infectious diseases specialists, orthopaedic and plastic surgeons, and microbiologists, surgical management consisted of corticotomy, microbiological and histologic samples, debridement until healthy and bleeding bone and evacuation of the intra-osseous abscess with or without the filling of the dead space. Infected implants were

removed whenever needed and in cases where skin closure was not directly possible, the orthopaedic surgery was followed by a plastic surgery with the creation of a local, regional, or free flap. Surgery was followed by probabilistic antibiotic therapy, which was subsequently adapted according to microbiological documentation.

Microbiological samples were sent to the microbiological lab called *Institut des Agents Infectieux* (IAI), with inoculation on standard and enriched growing media for 14 days. When several acquired resistances were identified by the antibiogram, the bacteria were classified as multidrug-resistant (MDR), extensively drug-resistant (XDR) or pandrug-resistant (PDR) according to the ESCMID criteria. (23)

After a short period of hospitalization, patients were reassessed in the day hospital or in consultation for a joint medical-surgical evaluation (physical examination, biological tests and two X-rays views of the bone involved) at 2, 6 and 12 weeks, then every 3 to 6 months for the first 2 years post-operatively. Subsequent follow-up was annual.

Failure was a composite criterion, defined by the occurrence of a new episode of osteoarticular infection at the same site (microbiological failure or superinfection) and/or a mechanical bone complication (fracture).

To assess bone remodeling in the whole population, a blind review committee consisting of 2 orthopaedic surgeons compared the radiographic images taken pre-operatively and at 12 months (+/- 3). The criteria of interest were the filling of the cortical window, remodeling of the bone marrow defect, and bone consolidation. Statistical analysis was purely descriptive: Excel (Microsoft 365, USA) was used to express qualitative data in percentages and quantitative data in medians and quartiles. The occurrence of failure over time was represented by a Kaplan Meier curve (GraphPad Prism version 5.3 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA)).

Ethical statement: All patients received written information about the study. According to French legislation on non-interventional retrospective studies, no written informed consent was required for inclusion. This study is registered on <https://classic.clinicaltrials.gov> (NCT04936958). The data processing envisaged within CRIOA Lyon is based on the exercise of a mission of public interest and is intended to facilitate the subsequent performance of studies and research projects. It has been the subject of a request for authorisation from the *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés* (CNIL, register of processing N°13-150 dated 02/12/2013).

Results

Between 2017 and 2021, 49 episodes of adult stage III chronic osteomyelitis were managed in our CRIOA. Of these, 30 patients were included in our study as shown in the Figure 5.

The population was predominantly male (83%), with a median age of 45.5 (33.3;60). Most of them had an active or history of alcohol or tobacco consumption. Comorbidities were assessed by both Charlson and ASA scores, with medians of 1 (0;2) and 2 (1;2) respectively.

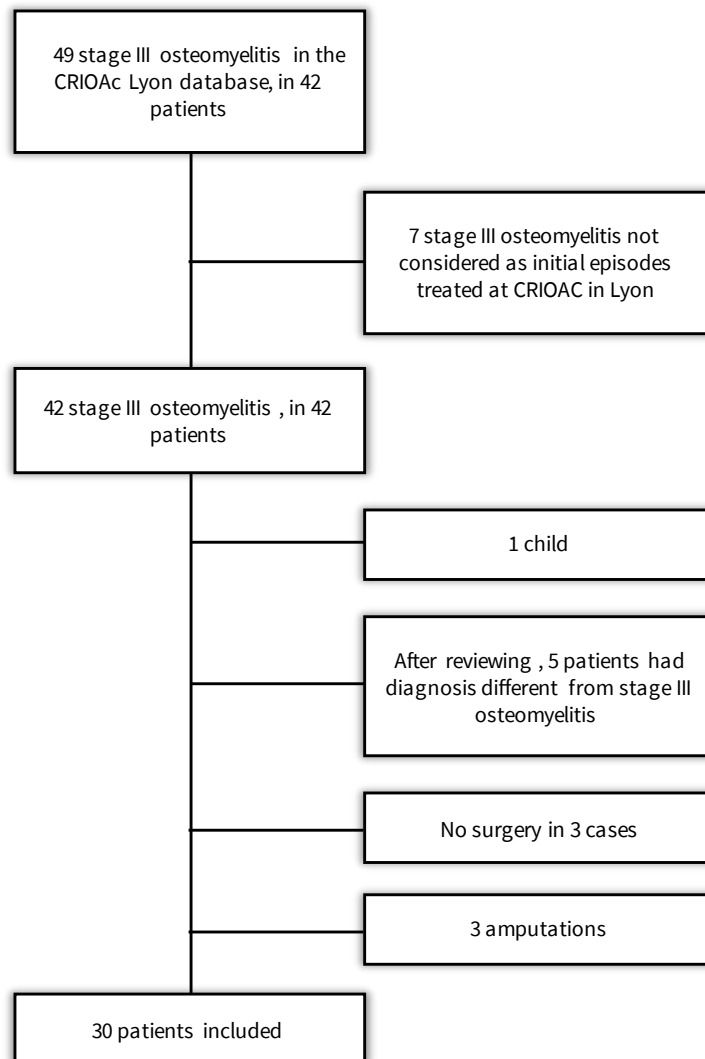


Figure 5 Flowchart

Among the relevant comorbidities: 9 patients had at least 1 cardiovascular risk factor or antecedent, 1 patient was a well-controlled type 2 diabetic, 2 had sickle cell disease, 1 was undergoing treatment for chronic myeloid leukaemia and 1 was considered cured of prostate cancer after prostatectomy. Six patients were known to have antibiotic allergy or side effect in the past: 4 were related to beta-lactam antibiotics (1 neutropenia with piperacillin/tazobactam, 1 DRESS with amoxicillin/clavulanic acid and 2 others adverse events were reported by patients but their exact reactions were unknown), 2 were due to glycopeptides (1 red man syndrome with vancomycin and 1 hepatitis with teicoplanin).

All patients presented at diagnosis with local signs while general signs concerning only a third of them (30%). Of note, one patient presented with septic shock and respiratory distress (ARDS) requiring her to be transferred to intensive care, due to bacteraemia secondary to a recurrence of femoral methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) osteomyelitis (4th episode). Antibiotic therapy was started as soon as methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* was detected in the blood cultures, and the patient underwent emergency surgery < 24 hours after the start of antibiotic therapy. All intraoperative microbiological samples

were positive for methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*. The patient was bacteraemic for 5 days, and a dedicated work-up ruled out infective endocarditis. After 10 days in intensive care, the patient was transferred to the infectious diseases department, where antibiotic therapy was continued for 12 weeks. There was no recurrence of infection after 2 years of follow-up.

Almost all stage III episodes of osteomyelitis involved a long bone of the lower limb (tibia 50%, femur 43%), whereas only 2 (7%) involved the humerus. Mechanism of onset was mostly post traumatic (60%) and happened several years before with open fracture for at least 6 (20%) of them (we were missing some precise fracture original data due to the retrospective nature of this study). The other pathophysiologies implied were in order of prevalence: presumed hematogenous (23%), post operative (10%) and by contiguity (7%). Twenty-one patients (70%) already had orthopaedic device, removed in 81% of them. Only 2 patients (7%) did not report any anterior infection of the site implied, in fact most of the population had already been treated for osteoarticular infection (80%) or report an antibiotic therapy to treat local signs with a treatment duration typical of skin and soft tissue infection management (13%).

According to the BACH classification, 27 patients (90%) had complex osteomyelitis.

Clinical and demographic characteristics of the whole population and of the 2 subgroups of patients either not receiving (no filling of the cavity or filling of it with a treatment different from CERAMENT G®, n = 22), or receiving CERAMENT G® (n = 8) are summarized in Table 1.

From a strictly descriptive point of view, the median Charlson score was higher in the CERAMENT G® group (2), but with a lower interquartile range (1;2), unlike the no CERAMENT G® group which median was 0 (0;2,8) suggesting a possible greater subpopulation heterogeneity.

In CERAMENT G® group, tibia was the mainly bone involved (75%), whereas in no CERAMENT G® group it was the femur (50%) closely followed by the tibia (41%).

	Total population (n = 30)	CERAMENT G® (n = 8)	No CERAMENT G® (n = 22)
Age, median (Q1 ; Q3)	45.5 (33.3 ; 60)	52.5 (42.3 ; 59.8)	40.5 (33 ; 59.5)
Male, No. (%)	25 (83)	7 (87)	18 (82)
BMI, median (Q1 ; Q3)	25.4 (22.1 ; 29.9)	25.5 (20.4 ; 29.1)	25.4 (22.3 ; 29.9)
ASA score, median (Q1 ; Q3)	2 (1 ; 2)	2 (1.8 ; 2)	2 (1 ; 2)
Charlson score, median (Q1 ; Q3)	1 (0 ; 2)	2 (1 ; 2)	0 (0 ; 2.8)
BACH classification			
Uncomplicated, No. (%)	3 (10)	1 (13)	2 (9)
Complex, No. (%)	27 (90)	7 (87)	20 (91)
Limited options, No. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tobacco consumption			
Never, No. (%)	14 (47)	2 (25)	12 (55)
Active, No. (%)	6 (20)	4 (50)	2 (9)
Cessation, No. (%)	7 (23)	1 (13)	6 (27)
Tobacco and cannabis, No. (%)	2 (7)	0 (0)	2 (9)
Cannabis only, No (%)	1 (3)	1 (13)	0 (0)
Alcohol consumption			
No, No. (%)	14 (47)	2 (25)	12 (55)
Yes, No. (%)	12 (40)	4 (50)	8 (36)
Cessation, No. (%)	4 (13)	2 (25)	2 (9)
ATB allergy or side effect in the past			
No, No. (%)	24 (80)	5 (63)	19 (86)
Yes, No. (%)	6 (20)	3 (37)	3 (14)
General signs			
No, No. (%)	20 (67)	6 (75)	14 (64)
Yes, No. (%)	10 (33)	2 (25)	8 (36)
Presence of local signs, No (%)	30 (100)	8 (100)	22 (100)
Blood culture			
Not realised, No. (%)	18 (60)	7 (87)	11 (50)
Negative, No. (%)	11 (37)	1 (13)	10 (46)
Positive, No. (%)	1 (3)	0 (0)	1 (4)
Localisation			
Femur, No. (%)	13 (43)	2 (25)	11 (50)
Tibia, No. (%)	15 (50)	6 (75)	9 (41)
Humerus, No. (%)	2 (7)	0 (0)	2 (9)
Mechanism of onset			
Post traumatic, No. (%)	18 (60)	5 (63)	13 (59)
Post operative, No. (%)	3 (10)	1 (13)	2 (9)
Presumed hematogenous, No. (%)	7 (23)	1 (13)	6 (27)
By contiguity, No. (%)	2 (7)	1 (13)	1 (4)
Previous infection(s) at the same site, No. (%)	28 (93)	8 (100)	20 (91)
Osteoarticular infection (with or without soft tissue involvement), No. (%)	24 (80)	7 (87)	17 (77)
Number of episode(s), median (Q1 ; Q3)	2 (1 ; 2)	2 (1 ; 2)	2 (1 ; 3)
Osteoarticular and soft tissue infection, no. (%)	6 (20)	3 (38)	3 (14)
Soft tissue infection only, no. (%)	4 (13)	1 (13)	3 (14)
Orthopaedic device, No. (%)	21 (70)	6 (75)	15 (68)
Removed, no. (%)	17 (57)	6 (75)	11 (50)
In place, no. (%)	4 (13)	0 (0)	4 (18)

Table 1 Population characteristics

Filling of the corticomedullary cavity with CERAMENT G® (volume ranging from 10 to 20 mL) was performed in 8 cases (27%) (including 2 cases in combination with OSTEOPURE® (7%): one had previous history of pseudarthrosis, the other received CERAMENT G® and OSTEOPURE® probably because of the intraoperative findings, in fact CERAMENT G® only was recommended by the multidisciplinary consultation meeting), and with OSTEOPURE® only in one other (3%) case (multiple recent operations on the same bone). PMMA cement has not been used in any case.

One third (n = 10) of patients had a skin coverage problem requiring flap reconstruction, each involved a tibial location. In 40% of cases, this was performed after the orthopaedic operation, while in 60% of cases, it was performed a few weeks later (with negative pressure therapy until the plastic surgery was performed). In order of complexity, a local flap was realised in 40% of cases (n = 4), a regional flap in 20% (n = 2) and a free flap in 40% (n = 4). Emergency revision surgery by plastic surgeons was required for one patient with flap ischemia at day 1, there were no other flap complications. Nine of the 10 patients (90%) requiring a flap had osteomyelitis, the mechanism of which was initially traumatic, which corresponds to the need for a flap in 50% of cases of post-traumatic osteomyelitis (n = 18) in our study (and up to 66% among known open fractures (4/6)). Table 2. Microbiological diagnosis was obtained in 93% of cases (90% by standard cultures of intraoperative samples, 3% by adding molecular biology techniques). Standard microbiological cultures and universal, staphylococcal PCRs were negative for 2 patients, one of whom had received 3 months antibiotic therapy for a documented *Staphylococcus aureus* infection at another site; the other patient had a priori not received any recent antibiotic therapy. In each of these 2 cases, the diagnosis of infectious osteomyelitis was made based on clinical, intraoperative, and histological findings, and curative antibiotic therapy targeting *Staphylococcus aureus* was initiated (due to history of monomicrobial MSSA infections in both cases). No infectious recurrences were observed in these 2 patients during the follow-up period (379 and 1497 days respectively).

The infection was polymicrobial in just over half of cases (53%). Twelve patients (40%) had a monomicrobial infection, two-thirds of which were due to *Staphylococcus aureus* (n = 8). The four other monomicrobial infections involved *Pseudomonas aeruginosa* in 2 cases (1 trauma with open fracture without previous history of infection, 1 other with post-traumatic mechanism also with 1 previous history of *Pseudomonas aeruginosa* infection), *Serratia marcescens* in one case and *Staphylococcus epidermidis* in the last case which was a stage III osteomyelitis with orthopaedic device (plate). Among gram-negative bacilli infections, one was documented with *Salmonella enterica* in a sickle-cell patient. Figure 6

Seven patients (23%) had an infection with MDR bacteria (2 monomicrobial infections due to MDR MSSA, and 5 polymicrobial infections, each including 1 of the following MDR bacteria: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus avium*, *Corynebacterium striatum* and *Corynebacterium jeikeium*). No bacteria were resistant to carbapenems, and no patient had an infection with XDR or PDR bacteria.

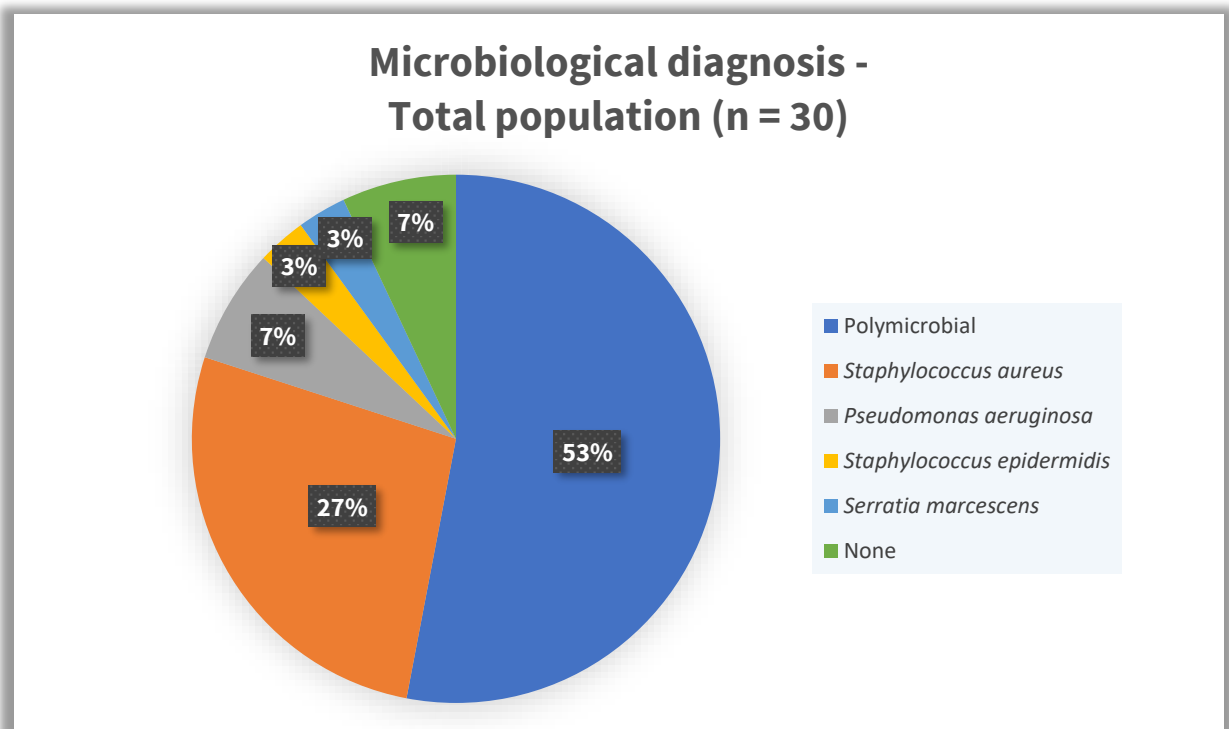


Figure 6

Among the three following main bacterial categories: gram-positive bacteria, gram-negative bacilli, and anaerobes, at least 1 bacterium from each of these was found in 94%, 47% and 30% of cases respectively. Figure 7

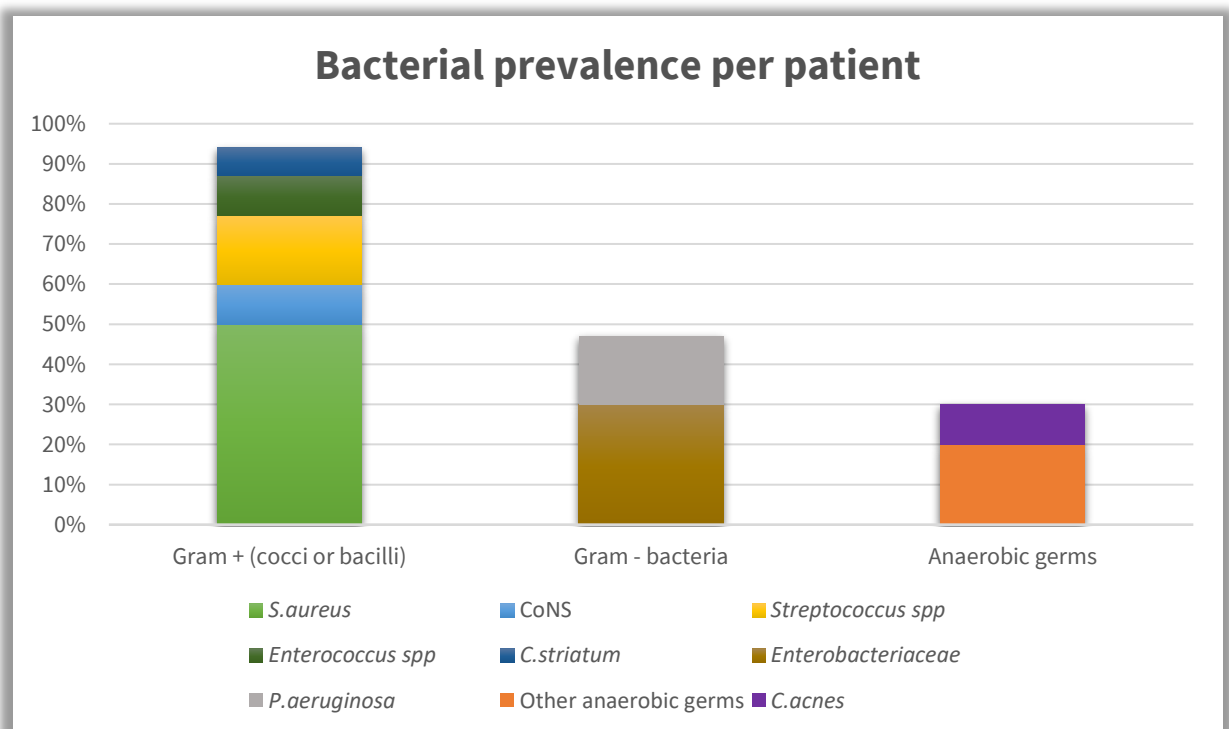


Figure 7

Taking all bacteria independently of patients, the most frequently isolated was *Staphylococcus aureus* (25%), closely followed by *Enterobacteriaceae* (23%) and anaerobic bacteria (20%). *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus spp* each accounted for 8% of bacteria. Coagulase-negative staphylococci accounted for just 7% of all bacteria. *Corynebacterium spp.* and *Enterococcus spp.* were rare.

All Staphylococci (*S.aureus* and CoNS) were susceptible to methicillin. Figure 8

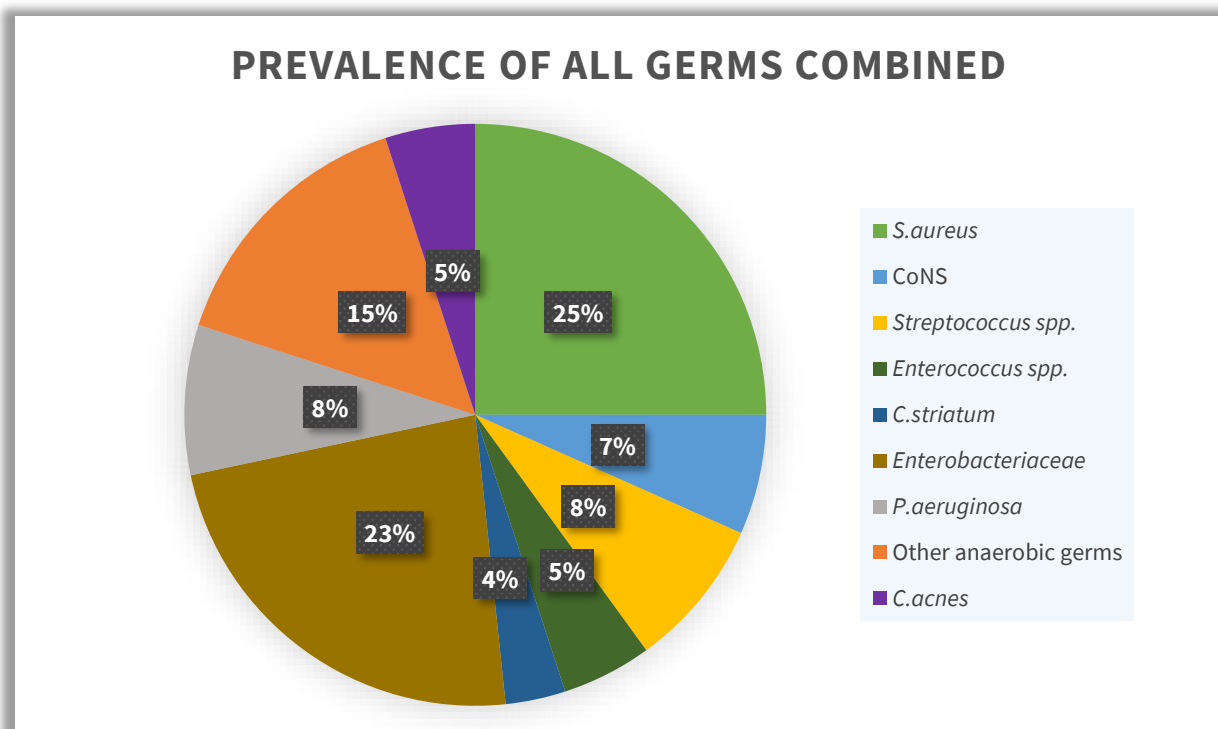


Figure 8

Among patients whose dead space has been filled with CERAMENT G®, infections were monomicrobial in most cases (63%), with a predominance of *Staphylococcus aureus* infections (37%). Polymicrobial infections concerned 24% of patients, as shown in Figure 9. Except for two anaerobic germs, the susceptibility to gentamicin has been tested, and no resistance has been found.

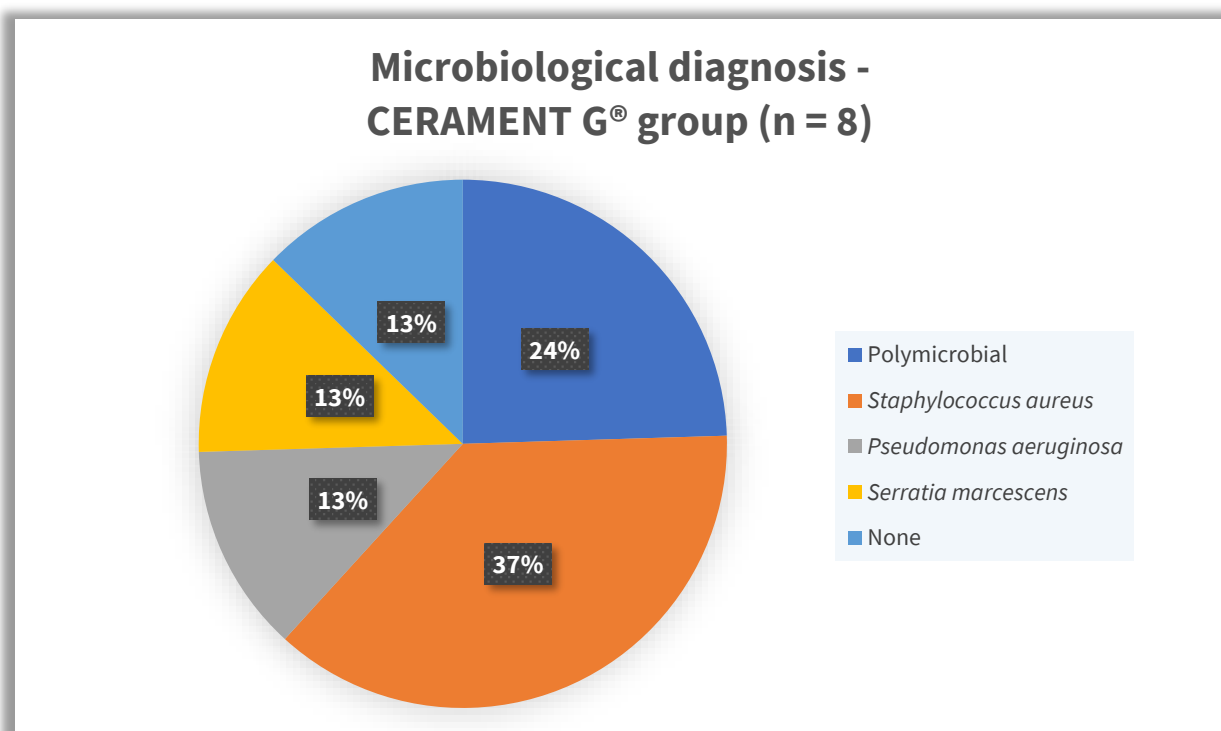


Figure 9

Contrary to patients of CERAMENT G[®] group, patients who have not received it were found to have polymicrobial infections in almost two-thirds of cases (63%), however *Staphylococcus aureus* (22%) remained the leading bacteria responsible for monomicrobial infections (32%). Figure 10

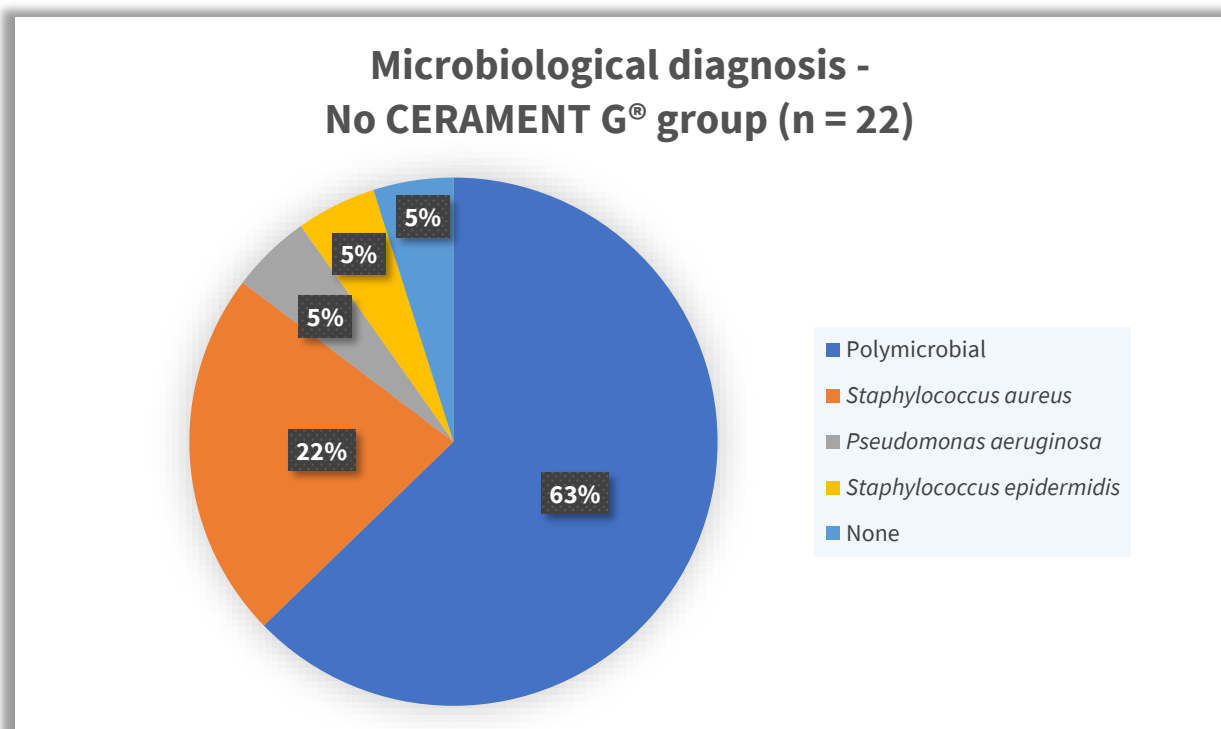


Figure 10

Intravenous probabilistic antibiotic therapy was started in the operating room as soon as microbiological samples were taken. It consisted of a combination of broad-spectrum antibiotics (beta lactam broad spectrum and glycopeptide or lipoglycopeptide) in 73% of cases, and already partly targeted in 8 cases (27%) (depending on the context or on documentation from previous IOA or puncture/biopsy allowing documentation prior to surgery). Among the 7 patients (23%) who did not have specific anaerobic coverage as part of their probabilistic treatment, microbiological documentation did not reveal any bacteria that would have required its prescription. Probabilistic antibiotic therapy was subsequently adapted to the microbiological results. In all cases, it covered the bacteria finally detected. Most patients (80%) were treated for 12 weeks (4 patients (13%) without device on the bone involved were treated 6 weeks, and 2 patients had long treatment: 6 months for one (because of complex story), 7 months for another because of disorganization of healthcare due to SARS CoV 2 in early 2020).

Two patients (7%) underwent suppressive antibiotic therapy following curative treatment: orthopaedic device (femoral intramedullary nail) left in place for one patient and recurrent *Staphylococcus aureus* infections (5th episode) despite past well-conducted medical-surgical management for another.

	Total population (n = 30)	CERAMENT G® (n = 8)	No CERAMENT G® (n = 22)
Follow-up, median (Q1 ; Q3)	794 (632 ; 1408)	746 (730 ; 859)	930 (531 ; 1510)
RCP, No. (%)	30 (100)	8 (100)	22 (100)
Anatomopathology, No. (%)	30 (100)	8 (100)	22 (100)
Cortical window surface (cm²), median (Q1 ; Q3)	4 (2 ; 6)	3 (2 ; 6.5)	4 (2.1 ; 6)
Need for a flap			
No, No. (%)	20 (67)	5 (62)	15 (68)
Yes, No. (%)	10 (33)	3 (38)	7 (32)
<i>Realised during the same surgical time, No. (%)</i>	4 (13)	3 (38)	1 (5)
<i>Specific surgery few weeks later, No. (%)</i>	6 (20)	0 (0)	6 (27)
<i>Local flap, No. (%)</i>	4 (13)	1 (13)	3 (14)
<i>Regional flap, No. (%)</i>	2 (7)	1 (13)	1 (5)
<i>Free flap, No. (%)</i>	4 (13)	1 (13)	3 (14)
Orthopaedic device			
Implantation			
No, No. (%)	29 (97)	8 (100)	21 (95)
Yes, No. (%)	1 (3)	0 (0)	1 (5)
In place, No. (%)	4 (13)	0 (0)	4 (18)
<i>Complete removed, No. (%)</i>	2 (7)	0 (0)	2 (9)
<i>Partial removed, No. (%)</i>	1 (3)	0 (0)	1 (5)
<i>Left in place, No. (%)</i>	1 (3)	0 (0)	1 (5)
Dead space management			
No, No. (%)	21 (70)		21 (95)
Yes, No. (%)	9 (30)	8 (100)	1 (5)
<i>CERAMENT G®, No. (%)</i>	6 (20)	6 (75)	
<i>CERAMENT G® + OSTEOPURE®, No. (%)</i>	2 (7)	2 (25)	
<i>OSTEOPURE®, No. (%)</i>	1 (3)		1 (5)
Probabilistic antibiotic therapy			
Broad spectrum beta-lactam in association with glycopeptide or lipoglycopeptide, No. (%)	22 (73)	8 (100)	14 (64)
<i>With anaerobic coverage, No. (%)</i>	15 (50)	4 (50)	11 (50)
<i>Without anaerobic coverage, No. (%)</i>	7 (23)	4 (50)	3 (14)
Antibiotic therapy already partly targeted, No. (%)	8 (27)	0 (0)	8 (36)
Duration of curative antibiotic therapy			
6 weeks, No. (%)	4 (13)	1 (13)	3 (14)
12 weeks, No. (%)	24 (80)	7 (87)	17 (77)
6 months or more, No. (%)	2 (7)	0 (0)	2 (9)
Suspensive antibiotic therapy, No. (%)	2 (7)	0 (0)	2 (9)

Table 2 Medical and surgical management

After a median follow-up of 794 days (632;1408), the overall therapeutic success rate was 73%. There were eight failures which occurred only in patients with complex osteomyelitis according to the BACH classification, with a median time to failure of 335 days (282;395). Seven patients (23%) had an infectious failure (including one with a mechanical complication in the form of a fracture), and one patient had a fracture without infectious recurrence (3%), this fracture passing through the corticotomy orifice was diagnosed at 769 days follow-up (chronic mechanical pain) and consolidated without the need for further surgery. Seven failures occurred in patients who had not been treated with CERAMENT G®. Only one of the 8 patients treated with CERAMENT G® had a recurrence of infection. The patient whose bone defect was filled with OSTEOPURE® only had no infectious or mechanical complications. Figure 11 Table 3

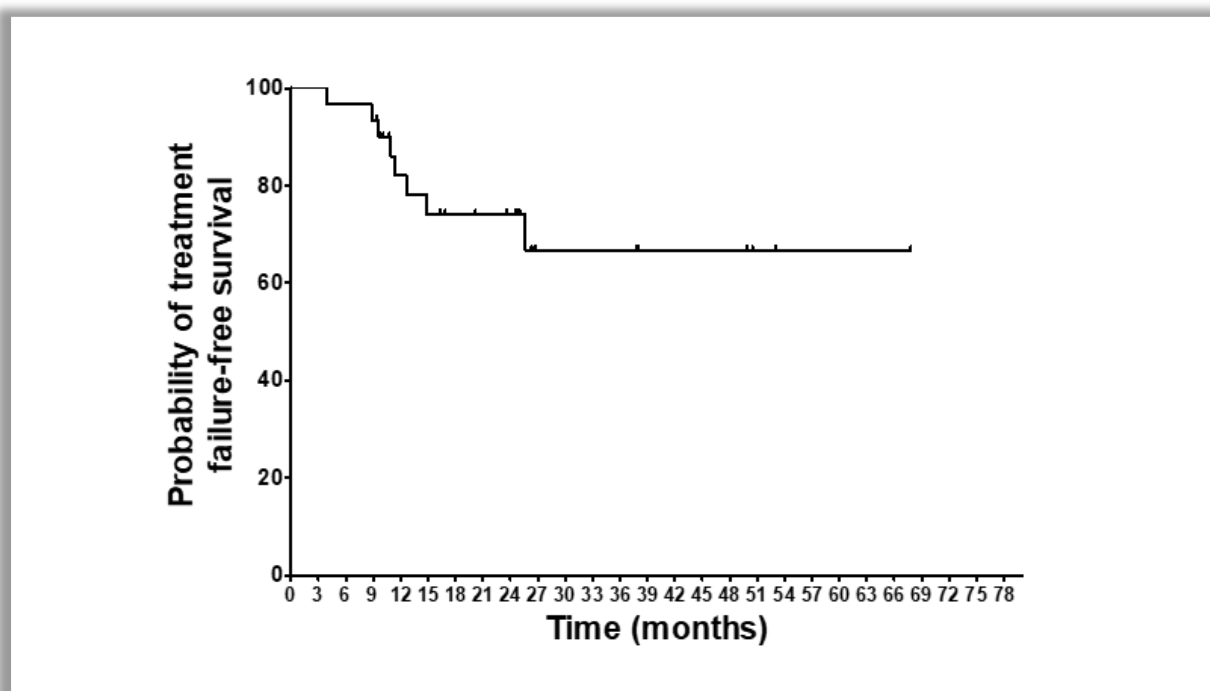


Figure 11 Survival curve showing probability of treatment failure-free survival.

OUTCOME	Total population (n = 30)	CERAMENT G® (n = 8)	No CERAMENT G® (n = 22)
Success, No. (%)	22 (73)	7 (87)	15 (68)
Failure, No. (%)	8 (27)	1 (13)	7 (32)
Infectious, No. (%)	7 (23)	1 (13)	6 (27)
Microbiological failure, No. (%)	2 (7)	1 (13)	1 (5)
Super-infection, No. (%)	4 (13)	0 (0)	4 (18)
Culture and PCR negative, No. (%)	1 (3)	0 (0)	1 (5)
Orthopaedic, No. (%)	1 (3)	0 (0)	1 (5)
Both, No. (%)	1 (3)	0 (0)	1 (5)
Failure delay, median (Q1 ; Q3)	335 (282 ; 395)	444	328

Table 3 Outcome

Infectious complications included microbiological failures in 2 cases (one MSSA infection and one *Enterobacter cloacae* infection), superinfections in 4 cases, and one undocumented infection despite the use of molecular biology techniques. After a new surgical debridement and 6 to 12 weeks of antibiotic therapy, three patients (2 superinfections and one microbiological failure) were considered cured at the last available follow-up.

Three other patients (2 superinfections and one undocumented recurrence) required at least 2 repeat orthopaedic surgeries (and a 3rd surgery for a free flap in one case), a cumulative duration of 12 to 24 weeks of antibiotic therapy. Amputation (femoral) was finally necessary in one case. Hyperbaric chamber sessions were required in one patient because of chronic skin lesions. There was no evidence of a new recurrence of infection during the follow-up available after these treatments.

The last microbiological failure involved a patient who has sustained a closed tibial fracture 9 years previously. For this patient, eight orthopaedic surgeries had already been performed: 2 osteosyntheses, 2 one-stage pseudarthrosis cures (aseptic a priori), 2 removals of orthopaedic device due to chronic pain and 2 treatments for documented MSSA infections. The patient was referred to our CRIOAc when he developed fever and a leg abscess while still undergoing antibiotic treatment with ofloxacin and rifampicin. The diagnosis of stage III chronic osteomyelitis led to the surgery of interest in our study consisting of a tibial corticotomy (2*8 cm), evacuation of the intra-osseous abscess, and provisional closure using negative pressure therapy (a local flap was performed 4 weeks later). The infection was again documented with MSSA (but resistant to rifampicin) associated to *Streptococcus pyogenes*, the patient was treated with cefazolin and clindamycin. This patient therefore showed signs of recurrence of infection during follow-up (day 342) and underwent a 2-stage pseudarthrosis cure because of the underlying bone fragility. The first stage consisted of bone debridement, microbiological sampling, the implantation of antibiotic-impregnated cement (with vancomycin and gentamicin) and of an external fixator, then skin coverage with an additional local flap. The infection was due to MSSA again and treated with an association of clindamycin and levofloxacin. The 2nd stage was performed 3 months later, with removal of the external fixator and cement, new samples, and placement of a ceramic tile loaded with gentamicin (I. CERAM®, Limoges, France, <https://www.iceram.fr>). Only one sample out of 5 was positive for methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*, but given the complexity of the situation, antibiotic therapy with daptomycin followed by linezolid was continued for a further 3 months, especially as the local flap was associated with tension. Two months after stopping this antibiotic treatment, the patient again showed signs of a recurrence of infection (fever and fistulisation of an abscess) requiring emergency surgery. The ceramic plate was removed (not integrated with the bone), the abscess and false membranes evacuated, new samples taken and temporary skin closure with negative pressure therapy performed. Of the five samples, all were positive for *Streptococcus pyogenes* and four for *Staphylococcus lugdunensis*. The patient was treated with amoxicillin and clindamycin. A few weeks later, a final 2-stage management of septic pseudarthrosis was carried out. The first stage consisted of debridement and bone curettage, placement of cement impregnated with vancomycin and gentamicin, and closure of the skin with a free flap. Cultures came back positive for MSSA, and the patient treated with levofloxacin and rifampicin. The second stage of treatment consisted of debridement, cement removal and samples, followed by mixed autologous and heterologous

(OSTEOPURE®) bone grafting combined with a local treatment with CERAMENT G® (10 mL). The samples remained sterile. Because of the very complex history, suppressive antibiotic therapy with cefalexin was chosen. At the last available follow-up for this patient (3 years after the last surgery), there were no signs of recurrence of infection and the suppressive treatment was well tolerated.

Bone remodeling was assessed blindly by 2 orthopaedic surgeons in 22 patients from our cohort for whom preoperative and 12-months postoperative radiographs were available. Reduction of the cortical window was observed in a median of 68% of patients (complete in 25% and partial in 43%). Complete remodeling of the endomedullary defect was present in 20% of patients. The bone appeared stronger in 37% of patients. Table 4

Bone remodeling (22 patients)	Reviewer 1	Reviewer 2
Reduction of the cortical window		
None, No. (%)	7 (32)	7 (32)
Partial, No. (%)	7 (32)	12 (54)
Complete, No. (%)	8 (36)	3 (14)
Bone consolidation		
Same, No. (%)	8 (36)	7 (32)
More, No. (%)	9 (41)	7 (32)
Less, No. (%)	5 (23)	8 (36)
Remodeling of the bone marrow defect		
Unchanged, No. (%)	4 (18)	5 (23)
Partial, No. (%)	10 (46)	16 (73)
Complete, No. (%)	8 (36)	1 (4)

Table 4 : Blind assessment of bone remodeling between preoperative and 1-year postoperative radiographs.

Of the 8 patients whose bone defect has been filled with CERAMENT G®, it partially liquefied in 2 patients, without clinical repercussions, and a good osteointegration of the rest of the product that remained in place in the intramedullary cavity. In another patient, the CERAMENT G® liquefied completely and formed a parafemoral collection with calcified walls. The patient felt some discomfort but no pain, and there were no local inflammatory signs or fistulisation to the skin.

Discussion

To our knowledge, this study is the first in France to describe the demographic and microbiological characteristics and therapeutic success of adult patients treated in a CRIOAc for stage III chronic osteomyelitis of the long bones according to the Cierny and Mader classification. The therapeutic success rate after corticotomy, debridement, sampling, filling of the dead space or not, skin closure (requiring plastic surgery or not) and systemic antibiotic therapy was 73%, which is within the range of data reported in the literature.

In our study, 90% of cases (27 patients) involved complex chronic osteomyelitis according to the BACH classification. The three patients whose osteomyelitis was considered uncomplicated according to the BACH

classification did not present any infectious or mechanical complications during follow-up. The dead space was filled in only one of these 3 cases, with CERAMENT G®.

The eight treatment failures occurred in patients treated for complex chronic osteomyelitis, mainly post-traumatic. They had all already been treated at least once for an infection at the same site as the one involved in this new treatment (5 tibial, 3 femoral). In addition to the standard treatment, local treatment with CERAMENT G® was carried out in one of them to fill the dead space. This was a case of chronic polymicrobial osteomyelitis which has recurred despite 2 previous treatments, the initial mechanism of which was a trauma with an open tibio-fibular fracture which had occurred more than 40 years previously. Of the 8 patients treated with CERAMENT G®, no other therapeutic failures occurred, the treatment was a success in 87% of cases (7/8 patients).

The failures therefore occurred mainly in patients who had not received local treatment with CERAMENT G® (7/22, 32%), while the treatment was successful in 68% of cases. The analysis of these results is purely descriptive and not comparative. In fact, the retrospective nature of the study and the small number of patients included (with two different numbers of patients treated or not treated with CERAMENT G®) prevent comparison of the results between the 2 groups.

In the literature, cohort studies of patients treated for chronic osteomyelitis (various stages of the Cierny and Mader classification, but mainly stage III) with CERAMENT G® report therapeutic success rates ranging from 50 to 96%. However, the crude comparison of these results is made difficult by differences in methodology, particularly concerning the population recruited and the criteria used to define therapeutic failure. In these studies, the complex or simple nature of chronic osteomyelitis according to the BACH classification was not reported. (18) (19) (20) (21) (22)

Therapeutic failure was defined by the occurrence of a recurrence of infection during follow-up in 3 of these 4 cohorts. Therapeutic failure was defined in the last of these cohorts by the need for repeat surgery at the site of infection, whatever the indication (recurrence of infection, scarring problems, pain due to the liquefaction of CERAMENT G®). The occurrence of a fracture during follow-up was not always reported, varying from 0 to 3%, but was not included in the criteria for therapeutic failure. The duration of patient follow-up in these different cohorts varied widely, from 2 months to over 8 years, with a minimum median follow-up of 13 months and a maximum mean of 6 years.

As in our study, the mechanism of onset of chronic osteomyelitis was mainly (or exclusively) post-traumatic, and the tibia was the most frequently bone involved. *Staphylococcus aureus* was the most frequently isolated bacterium, with the prevalence of methicillin resistance ranging from 17% to 21% when information was available. The presence of gentamicin-resistant bacteria (according to EUCAST data contemporary with these studies) was reported in 2 studies and concerned 16 (16%) and 13 (25%) patients respectively. In the first study, of the 16 patients with gentamicin-resistant organisms, only one suffered a recurrence of infection. In the second study, of the 13 patients with gentamicin-resistant germs, two had a recurrence of infection. (19) (20)

In our study, gentamicin sensitivity was available for bacteria (with the exception of 2 anaerobic bacteria: *Fusobacterium nucleatum* and *Actinomyces turicensis*) isolated from the 8 patients who received CERAMENT G®,

and no resistance was found. Of the 8 patients treated with CERAMENT G®, only one failure occurred during the follow-up period with a persistent *Enterobacter cloacae* infection, without acquisition of gentamicin resistance. Among the 28 patients in our cohort whose infection was documented, the majority were polymicrobial (16 patients, 53%), with *Staphylococcus aureus* the most frequently found bacterium (present in 50% of patients, alone or in association with other bacteria), but none of them had methicillin resistance. At least one enterobacterium was identified in 30% of cases, and *Pseudomonas aeruginosa* in 17%. Cultures revealed the presence of at least one anaerobic bacterium in 30% of cases (including 10% of *Cutibacterium acnes*), in exclusively polymicrobial infections. Multidrug-resistant (MDR) bacteria were identified in 23% of patients. In our centre, CERAMENT G® is used in preference to CERAMENT V® because gentamicin offers a broader antibiotic spectrum than vancomycin, particularly for Gram-negative bacteria (concerning 47% of patients in our cohort). Polymicrobial infections were more frequent in our cohort of patients compared with two other studies looking at the microbiological diagnosis of patients treated for osteomyelitis (various stages combined), reporting polymicrobial infection in 20 and 21.5% of cases. These same studies reported an absence of microbiological diagnosis in 34% and 32.3% of cases, with no additional recourse to molecular biology techniques. The prevalence of *Staphylococcus aureus* was 32% and 39% respectively, with no significant difference ($p = 0.11$). However, there was a significant decrease in the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) between the 1st and the 2nd cohorts, 30.8% versus 11.4% respectively ($p = 0.007$). The prevalence of MDR bacteria was similar in the 2 cases, 17.1% and 15.2% respectively. (24) (25)

Recently, a study about the microbiological diagnosis of infectious recurrences in patients treated for prosthesis infection, osteomyelitis, or post-traumatic infection was published. One hundred and twenty-five patients were included, and the median time between the 2 surgical procedures was 217 days. *Staphylococcus aureus* was the bacterium most frequently identified in the 1st and 2nd surgeries, and in both cases the infections were predominantly monomicrobial (60%). Microbiological documentation of the infectious recurrence showed the persistence of at least one bacterium from the initial infection in 38.4% of cases, an infection with only different bacteria in 39.2% and no documentation (negative cultures) in 22.4% of cases. Local antibiotic treatment had been realised at the time of the 1st surgery in 74 patients (59.2%), with gentamicin (29.6%), vancomycin (2.4%), tobramycin (14.4%), or a combination of gentamicin and vancomycin (12.8%). The rate of gentamicin resistance (intrinsic or acquired) was 40.8% and 32% for the 1st and 2nd surgeries respectively. At the time of the 2nd surgery, 3 of the 74 patients who had received local treatment and 4 of the 51 patients who had not received local treatment were newly resistant to gentamicin. This study found no significant difference in the prevalence of gentamicin resistance at repeat surgery between patients who had or had not received local aminoglycoside treatment at initial surgery ($p = 0.6$). (26)

In our study, the 7 infectious recurrences included microbiological failure in 2 cases (28.6%), superinfection (bacteria different from those responsible for the previous infection) in 4 cases (57.1%) and an undocumented recurrence in 1 case (14.3%). The infectious recurrences all occurred within 1.5 years of follow-up, with a median of 328 days. The only treatment failure beyond the first two years of follow-up concerned the

scanographic diagnosis of a fracture in a patient whose dead space had not been filled, reporting local pain for several months, but whose diagnosis had not been made on standard radiographic follow-up.

In their study, Mc Nally et al. report the diagnosis of five of the six infectious recurrences within the first 2 years of follow-up, with a median of 12.9 months. Fractures were diagnosed earlier than in our study, between 1 and 11 months of follow-up. (19)

In our study, the blind review of the radiographs showed that 20% of patients (whether treated with CERAMENT G® or not) showed complete remodeling of the bone defect at one year. However, the responses to the various criteria assessed by the 2 reviewers for each patient were totally concordant in only 27% of cases, and totally discordant in 18% of patients.

In 2019, Ferguson et al. published the results of their retrospective study, the primary objective of which was to evaluate bone remodeling on radiographs after curettage and placement of CERAMENT G® in chronic osteomyelitis. Mean radiographic follow-up was 1.7 years after surgery (minimum follow-up was 1 year, maximum 4.7 years). Patients with Cierny and Mader stage III (n = 108) or IV (n = 30) osteomyelitis were included. To assess bone remodeling, radiographs taken immediately post-surgery were compared with those from the last available follow-up. The mean volume of the bone defect after curettage was 10.9 cm³ (1-30cm³). On average, 73.8% of the defect volume was filled at the last available follow-up. The filled volume was less than 50% in 18 patients (13% of the total), and 34 patients (24.6% of the total) had a complete filling of the cavity. Liquefaction of CERAMENT G® in the soft tissue was visible on radiography in 26 patients (19%). (27)

Very recently, the same author published the results of his retrospective study comparing the clinical and radiological outcome of 2 cohorts of patients treated for Cierny and Mader stage III or IV chronic osteomyelitis of the long bones, one with CERAMENT G®, the other with OSTEOSSET® T. The 2 cohorts included 359 patients treated in the same centre and by the same multidisciplinary team between 2006 and 2017, with minimum clinical and radiographic follow-up of 12 and 6 months respectively. Among the 179 patients of the OSTEOSSET® T cohort, 143 had Cierny and Mader stage III osteomyelitis and 36 had Cierny and Mader stage IV osteomyelitis. Among the CERAMENT G® cohort (n = 180), there was 141 cases of stage III and 39 cases of stage IV osteomyelitis. In both groups, the median volume of the defect to be filled was 10 cm³. Bone remodeling was assessed by comparing radiographs taken immediately post-operatively with those taken at the last follow-up, using software that delineated the contours of the cavity on the front and side views. The volume of the cavity filled (bone remodeling) was greater for patients treated with CERAMENT G® (73.9%) than for those treated with OSTEOSSET® T (40%), $p < 0.001$. In addition, infectious recurrences and fractures were more frequent in the group treated with OSTEOSSET® T (11.2% and 6.1% respectively) compared with that treated with CERAMENT G® (4.4% and 1.7% respectively), $p = 0.019$ and $p = 0.032$. Liquefaction of OSTEOSSET® T (18.4%) was also more frequent than that of CERAMENT G® (10%), $p = 0.024$. (28)

In our cohort, partial or complete liquefaction of CERAMENT G® occurred in three of the eight patients (37%) who received it. Only one patient experienced local discomfort associated with the formation of a parafemoral collection in the soft tissue, without fistulisation to the skin. None of these three patients required a specific surgery to treat the liquefaction, and no treatment failures occurred during their follow-up.

Liquefaction of CERAMENT® has also been reported as a complication in other cohort studies, affecting 7 to 16% of patients. The most frequently reported complications are liquefaction with discharge to the skin, and the formation of a collection in the soft tissues. Recourse to surgery is sometimes necessary when symptoms (chronic local pain for example) are directly linked to these complications. Local allergic reaction has also been reported in one case. (19) (20) (21) (22)

The mechanisms responsible for CERAMENT® liquefaction are currently poorly understood. In their cohort study of 100 patients, Mc Nally et al. observed a decrease in the incidence of this complication over time: 9 partial liquefactions in adjacent soft tissues occurred among the first 50 patients treated with CERAMENT G®, compared with 2 among the next 50 patients, leading them to hypothesise the participatory role of the surgeon learning to use CERAMENT G®. (18)

The data currently available in the literature concerning the use of CERAMENT G® in chronic osteomyelitis in adults seems reassuring in terms of its safety and seems likely to increase the chances of therapeutic success, particularly in complex osteomyelitis. However, to date and to our knowledge, no published study has demonstrated the superior efficacy of treatment with CERAMENT G® combined with standard treatment compared with standard treatment alone in the treatment of these infections. In this aim, CONVICTION clinical trial has been designed (<https://clinicaltrials.gov>, NCT04805164). This is a prospective, multicentric and randomised clinical trial, the main objective of which is to assess the cost-effectiveness of using CERAMENT G® in combination with standard treatment compared with standard treatment alone, in the treatment of Cierny and Mader stage III chronic osteomyelitis of the long bones. This trial has been open since October 2021, and requires the inclusion of 200 patients. (29)

Conclusion

According to the results of our study and those reported in the literature concerning stage III chronic osteomyelitis, the standard of care is associated with a non-negligible risk of infectious recurrence. Since it was first marketed, the use of CERAMENT G® in chronic osteomyelitis in adults (particularly in these of stage III according to Cierny and Mader) seems to be well tolerated, and appears to increase the chances of therapeutic success, particularly in complex osteomyelitis according to the BACH classification. However, these data, mainly taken from retrospective and single-centre cohorts, need to be confirmed by a prospective, multicentric and randomised clinical trial comparing the efficacy of treatment with CERAMENT G® combined with standard treatment versus standard treatment alone in the treatment of these infections.

References

1. Ferguson J, Alexander M, Bruce S, O'Connell M, Beecroft S, McNally M. A retrospective cohort study comparing clinical outcomes and healthcare resource utilisation in patients undergoing surgery for osteomyelitis in England: a case for reorganising orthopaedic infection services. *J Bone Jt Infect.* 2021;6(5):151-63.

2. Ferry T, Seng P, Mainard D, Jenny JY, Laurent F, Senneville E, et al. The CRIOAc healthcare network in France: A nationwide Health Ministry program to improve the management of bone and joint infection. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR*. févr 2019;105(1):185-90.
3. Labellisation CRIOAc 2023.pdf.
4. <https://www.crioac-lyon.fr/statistiques/>.
5. Garcia del Pozo E, Collazos J, Carton JA, Camporro D, Asensi V. Factors predictive of relapse in adult bacterial osteomyelitis of long bones. *BMC Infect Dis*. 7 déc 2018;18(1):635.
6. Hotchen AJ, Dudareva M, Ferguson JY, Sendi P, McNally MA. The BACH classification of long bone osteomyelitis. *Bone Jt Res*. oct 2019;8(10):459-68.
7. Cierny GI, Mader JT, Penninck JJ. The Classic: A Clinical Staging System for Adult Osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2003;414. Disponible sur: https://journals.lww.com/clinorthop/Fulltext/2003/09000/The_Classic__A_Clinical_Staging_System_for_Adult.3.aspx
8. van der Naald N, Smeeing DPJ, Houwert RM, Hietbrink F, Govaert GAM, van der Velde D. Brodie's Abscess: A Systematic Review of Reported Cases. *J Bone Jt Infect*. 2019;4(1):33-9.
9. Jiang N, Ma YF, Jiang Y, Zhao XQ, Xie GP, Hu YJ, et al. Clinical Characteristics and Treatment of Extremity Chronic Osteomyelitis in Southern China: A Retrospective Analysis of 394 Consecutive Patients. *Medicine (Baltimore)*. oct 2015;94(42):e1874.
10. Barth RE, Vogely HC, Hoepelman AIM, Peters EJG. « To bead or not to bead? » Treatment of osteomyelitis and prosthetic joint-associated infections with gentamicin bead chains. *Int J Antimicrob Agents*. nov 2011;38(5):371-5.
11. Metsemakers WJ, Fragomen AT, Moriarty TF, Morgenstern M, Egol KA, Zalavras C, et al. Evidence-Based Recommendations for Local Antimicrobial Strategies and Dead Space Management in Fracture-Related Infection. *J Orthop Trauma*. janv 2020;34(1):18-29.
12. Lindfors N, Geurts J, Drago L, Arts JJ, Juutilainen V, Hyvönen P, et al. Antibacterial Bioactive Glass, S53P4, for Chronic Bone Infections - A Multinational Study. *Adv Exp Med Biol*. 2017;971:81-92.
13. Geurts J, Vranken T, Gabriëls F, Arts J, Moh P. Contemporary treatment of chronic osteomyelitis: implementation in low-and middle-income countries. *South Afr Orthop J*. 1 mai 2018;17.
14. Steinhausen E, Lefering R, Glombitza M, Brinkmann N, Vogel C, Mester B, et al. Bioactive glass S53P4 vs. autologous bone graft for filling defects in patients with chronic osteomyelitis and infected non-unions - a single center experience. *J Bone Jt Infect*. 2021;6(4):73-83.
15. Ferguson JY, Dudareva M, Riley ND, Stubbs D, Atkins BL, McNally MA. The use of a biodegradable antibiotic-loaded calcium sulphate carrier containing tobramycin for the treatment of chronic osteomyelitis: a series of 195 cases. *Bone Jt J*. juin 2014;96-B(6):829-36.
16. Stravinskas M, Horstmann P, Ferguson J, Hettwer W, Nilsson M, Tarasevicius S, et al. Pharmacokinetics of gentamicin eluted from a regenerating bone graft substitute: In vitro and clinical release studies. *Bone Jt Res*. sept 2016;5(9):427-35.
17. McNally M, Ferguson J, Kendall J, Dudareva M, Scarborough M, Stubbs D. A COMPARATIVE STUDY OF THREE BIOABSORBABLE ANTIBIOTIC CARRIERS IN CHRONIC OSTEOMYELITIS: 313 PATIENTS WITH MINIMUM ONE-YEAR FOLLOW-UP. *Orthop Proc*. 2015;97-B(SUPP_16):21-21.

18. McNally MA, Ferguson JY, Lau ACK, Diefenbeck M, Scarborough M, Ramsden AJ, et al. Single-stage treatment of chronic osteomyelitis with a new absorbable, gentamicin-loaded, calcium sulphate/hydroxyapatite biocomposite: a prospective series of 100 cases. *Bone Jt J.* sept 2016;98-B(9):1289-96.
19. McNally MA, Ferguson JY, Scarborough M, Ramsden A, Stubbs DA, Atkins BL. Mid- to long-term results of single-stage surgery for patients with chronic osteomyelitis using a bioabsorbable gentamicin-loaded ceramic carrier. *Bone Jt J.* sept 2022;104-B(9):1095-100.
20. Drampalos E, Mohammad HR, Pillai A. Augmented debridement for implant related chronic osteomyelitis with an absorbable, gentamycin loaded calcium sulfate/hydroxyapatite biocomposite. *J Orthop.* févr 2020;17:173-9.
21. Pesch S, Hanschen M, Greve F, Zyskowski M, Seidl F, Kirchhoff C, et al. Treatment of fracture-related infection of the lower extremity with antibiotic-eluting ceramic bone substitutes: case series of 35 patients and literature review. *Infection.* juin 2020;48(3):333-44.
22. Niemann M, Graef F, Ahmad SS, Braun KF, Stöckle U, Trampuz A, et al. Outcome Analysis of the Use of Cerament(®) in Patients with Chronic Osteomyelitis and Corticomedullary Defects. *Diagn Basel Switz.* 11 mai 2022;12(5).
23. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* mars 2012;18(3):268-81.
24. Sheehy SH, Atkins BA, Bejon P, Byren I, Wyllie D, Athanasou NA, et al. The microbiology of chronic osteomyelitis: prevalence of resistance to common empirical anti-microbial regimens. *J Infect.* mai 2010;60(5):338-43.
25. Dudareva M, Hotchen AJ, Ferguson J, Hodgson S, Scarborough M, Atkins BL, et al. The microbiology of chronic osteomyelitis: Changes over ten years. *J Infect.* sept 2019;79(3):189-98.
26. Young BC, Dudareva M, Vicentine MP, Hotchen AJ, Ferguson J, McNally M. Microbial Persistence, Replacement and Local Antimicrobial Therapy in Recurrent Bone and Joint Infection. *Antibiot Basel Switz.* 5 avr 2023;12(4).
27. Ferguson J, Athanasou N, Diefenbeck M, McNally M. Radiographic and Histological Analysis of a Synthetic Bone Graft Substitute Eluting Gentamicin in the Treatment of Chronic Osteomyelitis. *J Bone Jt Infect.* 2019;4(2):76-84.
28. Ferguson J, Bourget-Murray J, Stubbs D, McNally M, Hotchen AJ. A comparison of clinical and radiological outcomes between two different biodegradable local antibiotic carriers used in the single-stage surgical management of long bone osteomyelitis. *Bone Jt Res.* 4 juill 2023;12(7):412-22.
29. Serrier H, Huot L, Brosset S, Batailler C, Ferry T. Cost-effectiveness of a bone substitute delivering gentamicin in the treatment of chronic osteomyelitis of long bones: Protocol for the CONVICTION randomized multicenter study. *Front Med.* 2023;10:1116711.

DISCUSSION

A notre connaissance, cette étude est la première en France à décrire les caractéristiques démographiques, microbiologiques et le succès thérapeutique des patients adultes pris en charge dans un CRIOAc pour une ostéomyélite chronique des os longs, de stade III selon la classification de Cierny et Mader. Le taux de succès thérapeutique après corticotomie, débridement, prélèvements, comblement ou non de l'espace mort, fermeture de la peau (nécessitant ou non un geste de chirurgie plastique) et antibiothérapie systémique était de 73%, ce qui se trouve dans l'intervalle des quelques données rapportées dans la littérature. Deux patients ont poursuivi une antibiothérapie suppressive après la phase de traitement curatif.

Dans notre étude, il s'agissait dans 90% des cas (27 patients) d'une ostéomyélite chronique complexe selon la classification de BACH. Les trois patients dont l'ostéomyélite était jugée non compliquée selon la classification de BACH, n'ont présenté aucune complication infectieuse ou mécanique durant le suivi. L'espace mort avait été comblé dans un seul de ces trois cas, par la mise en place de CERAMENT G®.

Les 8 échecs thérapeutiques sont donc survenus chez des patients traités pour une ostéomyélite chronique complexe, de mécanisme principalement post traumatique (6 patients) ou secondaire à une atteinte par contiguïté (1 patient) ou post opératoire (1 patient), ils avaient tous été traités déjà au moins une fois pour une infection concernant le même site que celui impliqué lors de cette nouvelle prise en charge (5 localisations tibiales, 3 fémorales). En plus du traitement standard réalisé chez ces patients, la mise en place d'un traitement local par du CERAMENT G® avait été réalisée chez l'un d'entre eux pour combler l'espace mort. Il s'agissait d'une ostéomyélite chronique polymicrobienne récidivante malgré 2 prises en charge antérieures, dont le mécanisme initial était un traumatisme avec fracture ouverte tibio-fibulaire survenue plus de 40 ans auparavant. Parmi les 8 patients traités avec du CERAMENT G®, il s'agissait du seul échec thérapeutique, le traitement était un succès dans 87% des cas (7/8 patients).

Les échecs sont donc principalement survenus chez des patients n'ayant pas reçu de traitement local par CERAMENT G® (7/22, 32%), le traitement était un succès dans 68% des cas. L'analyse de ces résultats est uniquement descriptive et non comparative. En effet, le caractère rétrospectif et le faible nombre de patients inclus (avec deux effectifs différents de patients traités ou non avec du CERAMENT G®) empêchent la comparaison des résultats entre les 2 groupes.

Dans la littérature, les études de cohortes de patients traités pour une ostéomyélite chronique (différents stades confondus selon la classification de Cierny et Mader, mais principalement de stade III) avec du CERAMENT G® rapportent des taux de succès thérapeutique variant de 50 à 96%. Mais la confrontation brute de ces résultats est rendue difficile du fait de différences de méthodologie, notamment concernant la population recrutée et les critères retenus pour définir l'échec thérapeutique. (30) (31) (32) (33) (34) Dans ces études, le caractère complexe ou non de l'ostéomyélite chronique selon la classification de BACH n'était pas rapporté. La nécessité d'un geste de chirurgie plastique pour fermeture cutanée était rapportée dans 2 études, variant de 23 à 35%. L'échec thérapeutique était défini par la survenue d'une récurrence de l'infection au cours du suivi dans 3 de ces 4 cohortes. L'échec thérapeutique était défini dans la dernière de ces cohortes par la nécessité d'une reprise chirurgicale sur le site de l'infection quelle qu'en soit l'indication (récurrence infectieuse,

troubles cicatriciels, douleur en lien avec une liquéfaction du CERAMENT G®). La survenue d'une fracture au cours du suivi n'était pas toujours renseignée, variant de 0 à 3%, mais ne faisait pas partie des critères d'échec thérapeutique. La durée de suivi des patients dans ces différentes cohortes était également très variable, de 2 mois à plus de 8 ans, avec une médiane minimale de suivi de 13 mois et une moyenne maximale de 6 ans.

Comme dans notre étude, le mécanisme de survenue de l'ostéomyélite chronique était principalement (ou exclusivement) post traumatique, et le tibia était l'os le plus fréquemment impliqué, suivi du fémur. *Staphylococcus aureus* était le germe le plus fréquemment isolé, avec une prévalence de la résistance à la méthicilline variant de 17 à 21% lorsque l'information était disponible. La présence de bactéries résistantes à la gentamicine (selon les données de l'EUCAST contemporaines à ces études) était rapportée dans 2 études et concernait 16 (16%) et 13 (25%) patients respectivement. Dans la première étude, parmi les 16 patients présentant une bactérie résistante à la gentamicine, un seul a présenté une récurrence infectieuse. Concernant la seconde étude, parmi les 13 patients ayant une bactérie résistante à la gentamicine, deux ont présenté une récurrence infectieuse. (31) (32)

Dans notre étude, chez les 8 patients ayant reçu du CERAMENT G®, la sensibilité des bactéries à la gentamicine a été testée à l'exception de 2 bactéries anaérobies (*Fusobacterium nucleatum* et *Actinomyces turicensis*), aucune résistance n'a été mise en évidence. Parmi les 8 patients traités avec du CERAMENT G®, un seul échec est survenu au cours du suivi, il s'agissait d'un échec microbiologique avec persistance d'une infection à *Enterobacter cloacae*, sans acquisition de résistance à la gentamicine.

Parmi les 28 patients de notre cohorte dont l'infection a été documentée, il s'agissait dans la majorité des cas d'une infection polymicrobienne (16 patients, 53%), *Staphylococcus aureus* était la bactérie la plus fréquemment retrouvée (présente chez 50% des patients, seule ou associée à d'autres bactéries) mais aucun ne présentait de résistance à la méthicilline. Au moins une entérobactérie était identifiée dans 30% des cas, et *Pseudomonas aeruginosa* dans 17% des cas. Les cultures ont mis en évidence la présence d'au moins une bactérie anaérobie dans 30% des cas (dont 10% de *Cutibacterium acnes*), dans des infections exclusivement polymicrobiennes. Une bactérie MDR a été identifiée chez 23% des patients.

Dans notre centre, l'utilisation du CERAMENT G® est privilégiée à celle du CERAMENT V® car la gentamicine offre un spectre antibiotique plus large que celui de la vancomycine, notamment sur les bactéries à Gram négatif (dont la prévalence chez les patients de notre cohorte était de 47%).

Les infections polymicrobiennes étaient plus fréquentes (et majoritaires) dans notre cohorte de patients en comparaison avec deux autres études s'intéressant au diagnostic microbiologique de patients traités pour une ostéomyélite (différents stades confondus) rapportant une infection polymicrobienne dans 20 et 21,5% des cas. Ces mêmes études rapportent une absence de diagnostic microbiologique dans 34% (6% du fait de l'absence de prélèvements microbiologiques, 28% de cultures négatives) et 32,3% des cas (cultures négatives), sans recours supplémentaire aux techniques de biologie moléculaire. Ces deux cohortes de patients ont été menées à une dizaine d'années d'écart dans le même centre, la prévalence de *Staphylococcus aureus* était respectivement de 32% et 39% sans différence significative ($p = 0,11$), cependant il était noté une diminution

significative de la prévalence des SARM entre la 1^{ère} et la 2^e cohorte, respectivement 30,8% contre 11,4%, $p = 0.007$. La prévalence de bactéries MDR était semblable dans les 2 cas, respectivement 17,1% et 15,2%. (35) (36)

Récemment, une étude concernant la microbiologie des récives infectieuses des patients traités pour une infection de prothèse, une ostéomyélite ou une infection post traumatique a été publiée. Cent vingt-cinq patients ont été inclus, le délai médian entre les 2 prises en charge chirurgicales était de 217 jours. *Staphylococcus aureus* était la bactérie la plus fréquemment identifiée lors de la 1^{ère} et de la 2^e chirurgie, et dans les 2 cas il y avait une majorité d'infections monomicrobiennes (60%). La documentation microbiologique de la récive infectieuse mettait en évidence la persistance d'au moins une bactérie de l'infection initiale dans 38,4% des cas, une infection avec uniquement des bactéries différentes dans 39,2% et l'absence de documentation (cultures négatives) dans 22,4% des cas. Un traitement antibiotique local avait été mis en place lors de la 1^{ère} chirurgie chez 74 patients (59,2%), il s'agissait de la gentamicine (29,6%), de la vancomycine (2,4%) ou de la tobramycine (14,4%), et certains patients avaient reçu une association de gentamicine et de vancomycine (12,8%). Le taux de résistance à la gentamicine (intrinsèque ou acquise) était respectivement de 40,8% et 32% lors de la 1^{ère} et de la 2^e chirurgie. Cette étude ne retrouvait pas de différence significative concernant la prévalence de la résistance à la gentamicine lors de la reprise chirurgicale entre les patients ayant reçu ou non un traitement local par aminoside lors de la chirurgie initiale ($p = 0.6$). Il s'agissait d'une nouvelle résistance à la gentamicine pour 3 des 74 patients ayant reçu un traitement local et 4 des 51 patients n'en n'ayant pas reçu. (37)

Dans notre étude, parmi les 7 récives infectieuses, il s'agissait d'un échec microbiologique dans 2 cas (28,6%), d'une surinfection (bactérie(s) différente(s) de celle(s) responsable(s) de l'infection antérieure) dans 4 cas (57,1%) et d'une récive non documentée dans 1 cas (14,3%). Les récives infectieuses sont toutes survenues avant 1,5 an de suivi, avec une médiane de 328 jours. Le seul échec thérapeutique survenu au-delà des deux premières années de suivi concernait le diagnostic scanographique d'une fracture chez un patient dont l'espace mort n'avait pas été comblé, rapportant des douleurs chroniques depuis plusieurs mois, mais dont le suivi radiographique standard n'avait pas permis le diagnostic.

Dans leur étude, Mc Nally et al. rapportent le diagnostic de cinq des six récives infectieuses dans les deux premières années de suivi avec une médiane de survenue de 12,9 mois. Le diagnostic des fractures était plus précoce que dans notre étude, entre 1 et 11 mois de suivi. (31)

Dans notre étude, la relecture en aveugle des radiographies a montré que 20% des patients (traités ou non avec mise en place de CERAMENT G®) présentaient un remodelage complet du défaut osseux à 1 an. Cependant, les réponses aux différents critères évalués par les 2 relecteurs pour chaque patient étaient totalement concordantes dans seulement 27% des cas, et totalement discordantes pour 18% des patients.

Figure 12 et Figure 13

Ostéomyélite tibiale chronique, post traumatique, récidivante à SAMS et *Corynebacterium striatum*.



Figure 12 : Evaluation en aveugle du remodelage osseux et de la consolidation concordante.

Ostéomyélite fémorale chronique, post traumatique,
récidivante à SAMS.



Figure 13 : Evaluation en aveugle du remodelage osseux et de la consolidation discordante.

Parmi les 8 patients ayant reçu du CERAMENT G® en traitement local, la comparaison des radiographies réalisées respectivement en préopératoire et à un an post opératoire mettait en évidence un comblement partiel de la fenêtre corticale accompagné d'un remodelage partiel du défaut endomédullaire, avec un os jugé plus solide dans la majorité des cas. Figure 14

Ostéomyélite tibiale chronique post opératoire (ostéotomie de valgisation), récidivante à SAMS. Traitement local par du CERAMENT G®.

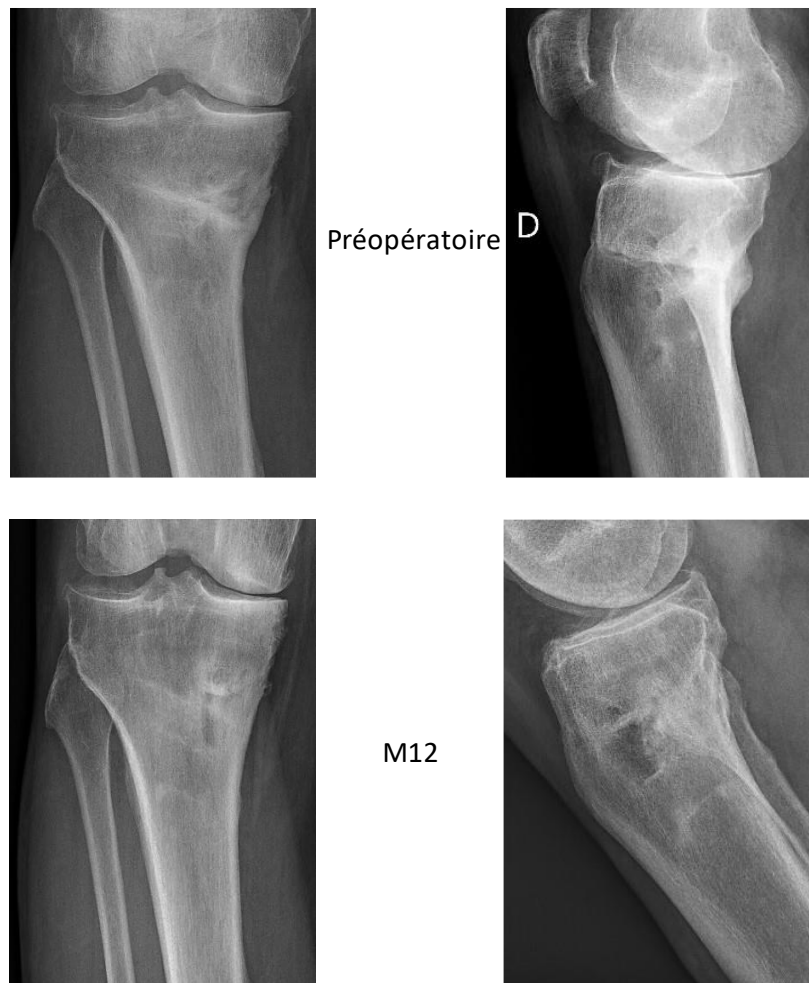


Figure 14 Evaluation en aveugle du remodelage osseux et de la consolidation chez un patient ayant reçu du CERAMENT G®.

En 2019, Ferguson et al. ont publié les résultats de leur étude rétrospective dont l'objectif principal était d'évaluer radiographiquement le remaniement osseux après curetage et mise en place de CERAMENT G® dans les ostéomyélites chroniques. Le suivi radiographique moyen était de 1,7 an après la chirurgie (le suivi minimal était de 1 an, et maximal de 4,7 ans). Les patients présentant une ostéomyélite de stade III (n = 108) ou IV (n = 30) selon Cierny et Mader ont été inclus, Pour évaluer le remodelage osseux, les radiographies réalisées en post opératoire immédiat étaient comparées à celles du dernier suivi disponible. Le volume moyen du défaut osseux après curetage était de 10,9 cm³ (1-30 cm³). En moyenne, 73,8% du volume du défaut était comblé lors du dernier suivi disponible. Le volume comblé était inférieur à 50% chez 18 patients (13% de l'effectif), 34 patients (24,6% de l'effectif) avaient un comblement complet de la cavité. Parmi les 38 patients dont le suivi minimal était de 2 ans, le remodelage osseux se poursuivait entre la 1^{ère} et la 2^e année de suivi chez 63,2% d'entre eux. Une liquéfaction du CERAMENT G® dans les tissus mous était visualisée à la radiographie chez 26 patients (19%). (38)

Très récemment, le même auteur a publié les résultats de son étude rétrospective comparant l'évolution clinique et radiologique de 2 cohortes de patients traités pour une ostéomyélite chronique des os longs de stade III ou IV selon Cierny et Mader, l'une avec mise en place de CERAMENT G®, l'autre avec de l'OSTEOSET® T. Les 2 cohortes regroupaient 359 patients traités dans le même centre et par la même équipe pluridisciplinaire entre 2006 et 2017, dont les suivis clinique et radiographique minimaux devaient respectivement être de 12 et 6 mois. Parmi les 179 patients de la cohorte OSTEOSET® T, 143 présentaient une ostéomyélite de stade III et 36 de stade IV selon Cierny et Mader. Concernant la cohorte CERAMENT G® (n = 180), il s'agissait d'une ostéomyélite de stade III dans 141 cas, et de stade IV dans 39 cas. Dans les 2 groupes, le volume médian du défaut à combler était de 10 cm³. Le remodelage osseux était évalué en comparant les radiographies réalisées en post-opératoire immédiat à celles réalisées lors du dernier suivi à l'aide d'un logiciel délimitant les contours de la cavité sur les clichés réalisés de face et de profil. Le volume comblé de la cavité était plus important pour les patients traités avec du CERAMENT G® (73,9%) que pour ceux traités avec de l'OSTEOSET® T (40%), $p < 0,001$. Par ailleurs, les récurrences infectieuses et les fractures étaient plus fréquentes dans la cohorte de patients traités avec de l'OSTEOSET® T (11,2% et 6,1% respectivement) en comparaison avec ceux traités par CERAMENT G® (4,4% et 1,7% respectivement), $p = 0,019$ et $p = 0,032$. La liquéfaction de l'OSTEOSET® T (18,4%) était également plus fréquente que celle du CERAMENT G® (10%), $p = 0,024$. (39)

Dans notre cohorte, la liquéfaction partielle ou complète du CERAMENT G® concernait trois des huit patients en ayant reçu. Un seul patient ressentait une gêne locale en lien avec la formation d'une collection parafémorale dans les tissus mous, sans fistulisation à la peau. Aucun de ces trois patients n'a nécessité de reprise chirurgicale en lien avec la liquéfaction, et aucun échec thérapeutique n'est survenu parmi eux.

La liquéfaction du CERAMENT® est également rapportée comme complication dans d'autres études de cohorte, concernant 7 à 16% des patients. Les complications les plus fréquemment rapportées concernent la liquéfaction avec écoulement à la peau, et la formation d'une collection dans les tissus mous. Le recours à la chirurgie est parfois nécessaire lorsque des symptômes (douleurs locales chroniques par exemple) sont directement liés à ces complications. La survenue d'une réaction locale allergique a également été rapportée dans un cas. (31) (32) (33) (34)

Les mécanismes responsables de la liquéfaction du CERAMENT® sont mal compris à l'heure actuelle. Dans leur étude de cohorte, Mc Nally et al. ont observé une diminution de la survenue de cette complication au cours du temps : 9 liquéfactions partielles dans les tissus mous adjacents sont survenues parmi les 50 premiers patients traités avec du CERAMENT G®, contre 2 parmi les 50 patients suivants, leur laissant émettre l'hypothèse du rôle participatif de l'apprentissage du chirurgien à utiliser le CERAMENT G®. (30)

Les données de notre étude et celles actuellement disponibles dans la littérature concernant l'utilisation du CERAMENT G® dans les ostéomyélites chroniques de l'adulte (et notamment de stade III selon Cierny et Mader) semblent rassurantes concernant sa tolérance, et paraissent pouvoir augmenter les chances de succès thérapeutique, notamment dans les ostéomyélites complexes. Cependant, à ce jour et à notre connaissance, aucune étude publiée n'a permis de démontrer la supériorité d'efficacité du traitement par CERAMENT G® associé au traitement standard en comparaison au traitement standard seul dans le traitement de ces

infections. C'est dans ce but que l'essai thérapeutique CONVICTON (<https://clinicaltrials.gov>, NCT04805164) a été développé. Il s'agit d'une étude prospective randomisée et multicentrique dont l'objectif principal est d'évaluer le bénéfice en termes de coût-efficacité de l'utilisation du CERAMENT G® en association au traitement standard comparé au traitement standard seul, dans le traitement des ostéomyélites chroniques des os longs de stade III selon la classification de Cierny et Mader. Cet essai est ouvert depuis octobre 2021, et nécessite l'inclusion de 200 patients. (40)

BIBLIOGRAPHIE

1. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer AI, Gaborit C, Rosset P, et al. Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: clinical and economic outcomes. *J Hosp Infect.* sept 2012;82(1):40-8.
2. Ferguson J, Alexander M, Bruce S, O'Connell M, Beecroft S, McNally M. A retrospective cohort study comparing clinical outcomes and healthcare resource utilisation in patients undergoing surgery for osteomyelitis in England: a case for reorganising orthopaedic infection services. *J Bone Jt Infect.* 2021;6(5):151-63.
3. Ferry T, Seng P, Mainard D, Jenny JY, Laurent F, Senneville E, et al. The CRIOAc healthcare network in France: A nationwide Health Ministry program to improve the management of bone and joint infection. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR.* févr 2019;105(1):185-90.
4. Labellisation CRIOAc 2023.pdf.
5. <https://www.crioac-lyon.fr/statistiques/>.
6. Garcia del Pozo E, Collazos J, Carton JA, Camporro D, Asensi V. Factors predictive of relapse in adult bacterial osteomyelitis of long bones. *BMC Infect Dis.* 7 déc 2018;18(1):635.
7. Hotchen AJ, Dudareva M, Ferguson JY, Sendi P, McNally MA. The BACH classification of long bone osteomyelitis. *Bone Jt Res.* oct 2019;8(10):459-68.
8. Hotchen AJ, Dudareva M, Corrigan RA, Ferguson JY, McNally MA. Can we predict outcome after treatment of long bone osteomyelitis? *Bone Jt J.* nov 2020;102-B(11):1587-96.
9. <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/sample-demo/>.
10. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* mars 2012;18(3):268-81.
11. Cierny GI, Mader JT, Penninck JJ. The Classic: A Clinical Staging System for Adult Osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2003;414. Disponible sur: https://journals.lww.com/clinorthop/Fulltext/2003/09000/The_Classic__A_Clinical_Staging_System_for_Adult.3.aspx
12. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet Lond Engl.* 24 juill 2004;364(9431):369-79.
13. van der Naald N, Smeeing DPJ, Houwert RM, Hietbrink F, Govaert GAM, van der Velde D. Brodie's Abscess: A Systematic Review of Reported Cases. *J Bone Jt Infect.* 2019;4(1):33-9.
14. Jiang N, Ma YF, Jiang Y, Zhao XQ, Xie GP, Hu YJ, et al. Clinical Characteristics and Treatment of Extremity Chronic Osteomyelitis in Southern China: A Retrospective Analysis of 394 Consecutive Patients. *Medicine (Baltimore).* oct 2015;94(42):e1874.
15. Parsons B, Strauss E. Surgical management of chronic osteomyelitis. *Am J Surg.* 1 juill 2004;188(1):57-66.
16. Bezstarosti H, Van Lieshout EMM, Voskamp LW, Kortram K, Obremskey W, McNally MA, et al. Insights into treatment and outcome of fracture-related infection: a systematic literature review. *Arch Orthop Trauma Surg.* janv 2019;139(1):61-72.

17. Metsemakers WJ, Morgenstern M, McNally MA, Moriarty TF, McFadyen I, Scarborough M, et al. Fracture-related infection: A consensus on definition from an international expert group. *Injury*. mars 2018;49(3):505-10.
18. Metsemakers WJ, Morgenstern M, Senneville E, Borens O, Govaert GAM, Onsea J, et al. General treatment principles for fracture-related infection: recommendations from an international expert group. *Arch Orthop Trauma Surg*. août 2020;140(8):1013-27.
19. Masquelet AC, Fitoussi F, Begue T, Muller GP. [Reconstruction of the long bones by the induced membrane and spongy autograft]. *Ann Chir Plast Esthet*. juin 2000;45(3):346-53.
20. Masquelet AC, Begue T. The concept of induced membrane for reconstruction of long bone defects. *Orthop Clin North Am*. janv 2010;41(1):27-37; table of contents.
21. CNEDIMTS-6264_OSTEOPURE_5_mai_2020_(6264)_avis.pdf.
22. Barth RE, Vogely HC, Hoepelman AIM, Peters EJG. « To bead or not to bead? » Treatment of osteomyelitis and prosthetic joint-associated infections with gentamicin bead chains. *Int J Antimicrob Agents*. nov 2011;38(5):371-5.
23. Metsemakers WJ, Fragomen AT, Moriarty TF, Morgenstern M, Egol KA, Zalavras C, et al. Evidence-Based Recommendations for Local Antimicrobial Strategies and Dead Space Management in Fracture-Related Infection. *J Orthop Trauma*. janv 2020;34(1):18-29.
24. Geurts J, Vranken T, Gabriëls F, Arts J, Moh P. Contemporary treatment of chronic osteomyelitis: implementation in low-and middle-income countries. *South Afr Orthop J*. 1 mai 2018;17.
25. Lindfors N, Geurts J, Drago L, Arts JJ, Juutilainen V, Hyvönen P, et al. Antibacterial Bioactive Glass, S53P4, for Chronic Bone Infections - A Multinational Study. *Adv Exp Med Biol*. 2017;971:81-92.
26. Steinhausen E, Lefering R, Glombitza M, Brinkmann N, Vogel C, Mester B, et al. Bioactive glass S53P4 vs. autologous bone graft for filling defects in patients with chronic osteomyelitis and infected non-unions - a single center experience. *J Bone Jt Infect*. 2021;6(4):73-83.
27. Ferguson JY, Dudareva M, Riley ND, Stubbs D, Atkins BL, McNally MA. The use of a biodegradable antibiotic-loaded calcium sulphate carrier containing tobramycin for the treatment of chronic osteomyelitis: a series of 195 cases. *Bone Jt J*. juin 2014;96-B(6):829-36.
28. Stravinskas M, Horstmann P, Ferguson J, Hettwer W, Nilsson M, Tarasevicius S, et al. Pharmacokinetics of gentamicin eluted from a regenerating bone graft substitute: In vitro and clinical release studies. *Bone Jt Res*. sept 2016;5(9):427-35.
29. McNally M, Ferguson J, Kendall J, Dudareva M, Scarborough M, Stubbs D. A COMPARATIVE STUDY OF THREE BIOABSORBABLE ANTIBIOTIC CARRIERS IN CHRONIC OSTEOMYELITIS: 313 PATIENTS WITH MINIMUM ONE-YEAR FOLLOW-UP. *Orthop Proc*. 2015;97-B(SUPP_16):21-21.
30. McNally MA, Ferguson JY, Lau ACK, Diefenbeck M, Scarborough M, Ramsden AJ, et al. Single-stage treatment of chronic osteomyelitis with a new absorbable, gentamicin-loaded, calcium sulphate/hydroxyapatite biocomposite: a prospective series of 100 cases. *Bone Jt J*. sept 2016;98-B(9):1289-96.
31. McNally MA, Ferguson JY, Scarborough M, Ramsden A, Stubbs DA, Atkins BL. Mid- to long-term results of single-stage surgery for patients with chronic osteomyelitis using a bioabsorbable gentamicin-loaded ceramic carrier. *Bone Jt J*. sept 2022;104-B(9):1095-100.

32. Drampalos E, Mohammad HR, Pillai A. Augmented debridement for implant related chronic osteomyelitis with an absorbable, gentamycin loaded calcium sulfate/hydroxyapatite biocomposite. *J Orthop.* févr 2020;17:173-9.
33. Pesch S, Hanschen M, Greve F, Zyskowski M, Seidl F, Kirchhoff C, et al. Treatment of fracture-related infection of the lower extremity with antibiotic-eluting ceramic bone substitutes: case series of 35 patients and literature review. *Infection.* juin 2020;48(3):333-44.
34. Niemann M, Graef F, Ahmad SS, Braun KF, Stöckle U, Trampuz A, et al. Outcome Analysis of the Use of Cerament(®) in Patients with Chronic Osteomyelitis and Corticomedullary Defects. *Diagn Basel Switz.* 11 mai 2022;12(5).
35. Sheehy SH, Atkins BA, Bejon P, Byren I, Wyllie D, Athanasou NA, et al. The microbiology of chronic osteomyelitis: prevalence of resistance to common empirical anti-microbial regimens. *J Infect.* mai 2010;60(5):338-43.
36. Dudareva M, Hotchen AJ, Ferguson J, Hodgson S, Scarborough M, Atkins BL, et al. The microbiology of chronic osteomyelitis: Changes over ten years. *J Infect.* sept 2019;79(3):189-98.
37. Young BC, Dudareva M, Vicentine MP, Hotchen AJ, Ferguson J, McNally M. Microbial Persistence, Replacement and Local Antimicrobial Therapy in Recurrent Bone and Joint Infection. *Antibiot Basel Switz.* 5 avr 2023;12(4).
38. Ferguson J, Athanasou N, Diefenbeck M, McNally M. Radiographic and Histological Analysis of a Synthetic Bone Graft Substitute Eluting Gentamicin in the Treatment of Chronic Osteomyelitis. *J Bone Jt Infect.* 2019;4(2):76-84.
39. Ferguson J, Bourget-Murray J, Stubbs D, McNally M, Hotchen AJ. A comparison of clinical and radiological outcomes between two different biodegradable local antibiotic carriers used in the single-stage surgical management of long bone osteomyelitis. *Bone Jt Res.* 4 juill 2023;12(7):412-22.
40. Serrier H, Huot L, Brosset S, Batailler C, Ferry T. Cost-effectiveness of a bone substitute delivering gentamicin in the treatment of chronic osteomyelitis of long bones: Protocol for the CONVICTION randomized multicenter study. *Front Med.* 2023;10:1116711.

Nom, prénom du candidat : Bonnaire Agathe

CONCLUSIONS

Les infections ostéoarticulaires regroupent des entités diverses qui ont pour point commun d'être difficiles à traiter. L'ostéomyélite des os longs de l'adulte de stade III selon Cierny et Mader est caractérisée par un foyer osseux infectieux intramédullaire, avec une continuité osseuse (à la différence des ostéomyélites de stade IV qui correspondent à des pseudarthroses septiques). L'ostéomyélite des os longs de stade III peut être en rapport avec une ostéomyélite de l'enfance insuffisamment traitée, qui rechute à l'âge adulte, ou être en rapport avec une fracture ancienne ayant consolidée, avec persistance d'un foyer septique résiduel. Selon le terrain du patient, le contexte de survenue, l'atteinte des tissus adjacents et le risque de fracture, les degrés de complexité de prise en charge peuvent varier, engageant le pronostic fonctionnel (plus rarement vital) des patients victimes de ces infections, avec un coût important de la prise en charge. Le traitement standard repose sur une prise en charge médico-chirurgicale avec réalisation d'une corticotomie suivie du curetage endomédullaire, de prélèvements microbiologiques et de l'évacuation de l'abcès intra-osseux, en association à une antibiothérapie probabiliste de large spectre secondairement adaptée aux résultats microbiologiques.

D'après les données de la littérature, malgré un traitement bien conduit, le taux d'échecs reste important (15 à 22%).

En vue d'améliorer la prise en charge, des traitements locaux ont été développés puis commercialisés mais les données dans la littérature concernant leur utilisation et leur efficacité sont peu nombreuses. Le CERAMENT-G est un dispositif médical de la classe des substituts osseux, composé de sulfate de calcium et d'hydroxyapatite et imprégné de gentamicine. Ce dispositif a obtenu un marquage CE, est disponible sur le marché, et fait partie de ces nouveaux traitements qui peuvent améliorer le pronostic de l'ostéomyélite de l'adulte. Depuis 2017, quelques patients pris en charge au Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes (CRIOAc) de Lyon ont pu bénéficier dans des cas complexes d'ostéomyélites (et notamment de stade III) et après décision en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), de la mise en place de CERAMENT-G.

En vue de caractériser la population, la microbiologie et le succès thérapeutique global chez ces patients, nous avons réalisé une étude rétrospective sur la période 2017-2021 au CRIOAc de Lyon. Trente patients pris en charge médico-chirurgicalement pour une ostéomyélite de stade III dans notre CRIOAc, avec ou sans mise en place de CERAMENT-G, ont été inclus. La prise en charge chirurgicale était concordante avec le standard of

care, avec réalisation d'une corticotomie, d'un curetage endomédullaire avec évacuation d'un éventuel abcès intra-osseux et prélèvements microbiologiques, et mise en place de CERAMENT-G si son indication avait été retenue en RCP, fermeture directe ou à l'aide d'un lambeau de couverture, suivie par une antibiothérapie systémique probabiliste puis ciblée sur les bactéries retrouvées.

La médiane d'âge des patients inclus était de 45.5 ans (IQR 33.3 ; 60), 83% étaient des hommes. Il s'agissait d'ostéomyélites post traumatiques (60%), complexes (90%) selon la classification de BACH dans la plupart des cas. Les patients avaient en médiane déjà été traités 2 fois (IQR 1 ; 2) pour une infection ostéoarticulaire sur le même site, et du matériel orthopédique avait déjà été implanté chez 70% (mais encore en place seulement chez 13% d'entre eux). La surface médiane de corticotomie était de 4cm² (IQR 2 ; 6). Huit patients (27%) avaient pu bénéficier du comblement de la cavité intramédullaire par du CERAMENT-G. Dix patients (33%) dont 9 avaient une ostéomyélite post traumatique ont nécessité un geste de couverture cutanée par la réalisation d'un lambeau. L'infection était polymicrobienne dans 53% des cas, *Staphylococcus aureus* était quant à lui le 1^{er} germe responsable d'infections monomicrobiennes (8/12, 66%) mais également la bactérie la plus retrouvée tous patients confondus (50%). Après une médiane de suivi de 794 jours (IQR 432 ; 1408), le taux de succès thérapeutique pour la population totale était de 73%, dont 87% pour les patients (n=8) ayant pu bénéficier de la mise en place de CERAMENT-G, contre 68% pour les patients n'en ayant pas reçu (n=22). Parmi les 8 échecs thérapeutiques (27%) dont le diagnostic médian était de 335 jours (IQR 282 ; 395) : 7 étaient infectieux (2 échecs microbiologiques dont persistance de *Staphylococcus aureus* dans un cas et d'*Enterobacter cloacae* dans l'autre cas, 4 surinfections et 1 récurrence non documentée (chez un patient ayant également présenté une complication mécanique)). Un autre patient a présenté une complication mécanique sans récurrence infectieuse.

Parmi les 30 patients, 22 avaient dans leur suivi des clichés radiographiques réguliers rendant possible la comparaison des radiographies réalisées 1 an après la chirurgie à celles réalisées en préopératoire, ce qui a permis de montrer qu'il existait un remodelage osseux chez la majorité des patients, y compris chez ceux n'ayant pas reçu de CERAMENT-G.

Parmi les 8 patients ayant reçu du CERAMENT-G, celui-ci s'est liquéfié partiellement chez 2 patients, sans retentissement clinique, avec cependant une bonne ostéo-intégration du reste du produit resté en place dans la cavité intramédullaire. Chez un autre patient, le CERAMENT-G s'est totalement liquéfié et a formé une collection para fémorale aux parois calcifiées, le patient ressentait une sensation de gêne mais pas de douleur, il n'y avait pas de signes inflammatoires locaux.

Le taux de succès thérapeutique de notre cohorte de patients se trouve dans l'intervalle des quelques données rapportées dans la littérature (sous réserve de définitions différentes des échecs thérapeutiques, de cohortes non homogènes en termes de types d'ostéomyélites et de l'absence d'informations quant au caractère non compliqué ou complexe de l'infection selon la classification de BACH).

Pesch et al (2020) rapportent une série de 35 patients traités pour une ostéomyélite post traumatique (4 stades I, 7 stades II, 14 stades III, 10 stades IV) avec mise en place de CERAMENT, dont 3 (8,5%) ont présenté une récurrence infectieuse après un suivi minimum de 2 mois et médian de 14,9 mois (IQR 10,6).

Dans leur étude de cohorte rétrospective menée entre 2015 et 2020 chez 20 patients traités pour une ostéomyélite de stade III avec mise en place de CERAMENT-G (75%) ou -V (25%) (V : vancomycine) et une période de suivi de 20,2 mois, Niemann et al (2022) rapportent une nécessité de reprise chirurgicale pour 10 de leurs patients

(50%) : persistance de l'ostéomyélite pour 2 d'entre eux, troubles cicatriciels (déhiscence, écoulement persistant) dans 7 cas, et enfin une liquéfaction du CERAMENT responsable de douleurs chroniques pour un autre patient.

Mc Nally et al rapportent pour leur cohorte de 100 patients (78 ostéomyélites de stade III, 22 de stade IV) également traités par CERAMENT-G en plus de la prise en charge habituelle, un succès thérapeutique de 96% après un suivi minimum de 12 mois et moyen de 19,5 mois. Un deuxième article concernant cette même cohorte avec un suivi à moyen et long termes a été publié en 2022, avec un succès thérapeutique de 94% après un suivi moyen de 6 ans. Les récurrences infectieuses concernaient des ostéomyélites de stade III dans 5 cas et de stade IV dans un cas. La documentation lors de la reprise chirurgicale mettait en évidence un échec microbiologique dans 5 des 6 cas (les prélèvements microbiologiques étaient stériles pour un patient lors de la 1^{ère} chirurgie et positifs à SAMS lors de la reprise). Trois patients ont présenté une fracture au cours du suivi et 6 autres une liquéfaction du CERAMENT.

D'après les résultats de notre étude et ceux rapportés par la littérature et concernant l'ostéomyélite chronique de type III, le standard of care est associé à un risque non négligeable de récurrence infectieuse. Depuis sa mise à disposition, le CERAMENT-G semble utilisable dans notre CRIOAc. Il semble nécessaire d'évaluer son efficacité dans les ostéomyélites de stade III par une étude prospective multicentrique randomisée.

Le Président de jury,
Nom et Prénom
Signature

Sebastien WSTB


VU,
Le Doyen de la Faculté de Médecine
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux


Professeur Philippe PAPAREL

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 19/07/2023

Annexe 1

Liste des CRIOA labellisés et non labellisés au 1^{er} janvier 2023

Interrégion	Candidatures 2022	Décision	Statut
CRIOA Grand-Ouest (CRIOGO)	CHU Rennes	Labellisé	Coordonnateur
	CHU Brest	Labellisé	Correspondant (Rennes)
	CHU Angers	Labellisé	Correspondant (Rennes)
	CHU Tours	Labellisé	Coordonnateur
	CHU Nantes	Labellisé	Correspondant (Tours)
	CHU Poitiers	Labellisé	Correspondant (Tours)
	CHR Orléans	Non labellisé	
CRIOA Nord-Ouest (région Hauts de France)	CHU Lille / CH Tourcoing	Labellisé	Coordonnateur
	CHU Amiens	Labellisé	Correspondant (Lille/Tourcoing)
	CHU Caen	Labellisé	Correspondant (Lille/Tourcoing)
	CHU Rouen	Labellisé	Correspondant (Lille/Tourcoing)
CRIOA région Auvergne – Rhône Alpes	HCL	Labellisé	Coordonnateur
	CHU Grenoble	Labellisé	Correspondant (HCL)
	CHU St Etienne	Labellisé	Correspondant (HCL)
	CHU Clermont-Ferrand	Labellisé	Correspondant (HCL)
	CHU La Réunion	Non labellisé ²	
CRIOA Grand-Est	CHU Nancy	Labellisé	Coordonnateur
	CHU Strasbourg	Labellisé	Correspondant (Nancy)
	CHU Reims	Labellisé	Correspondant (Nancy)
	CHU Besançon	Labellisé	Correspondant (Nancy)
	CHU Dijon	Labellisé	Correspondant (Nancy)
CRIOA Grand Sud-Ouest	CHU Bordeaux	Labellisé	Coordonnateur
	CHU Toulouse	Labellisé	Correspondant (Bordeaux)
	CHU Limoges	Labellisé	Correspondant (Bordeaux)
	CH Joseph Ducuing	Non labellisé	
	CH Auch	Non labellisé	
CRIOA Ile-de-France	GH Diaconesses Croix-St-Simon (DCSS)	Labellisé	Coordonnateur
	AP-HP La Pitié / Trousseau	Labellisé ¹	Correspondant (DCSS)
	AP-HP Lariboisière	Labellisé	Correspondant (DCSS)
	AP-HP Henri Mondor	Non labellisé	
	CH Villeneuve St Georges	Non labellisé	
	Ambroise Paré	Labellisé	Coordonnateur
	AP-HP Cochin	Labellisé	Correspondant (A.Paré)
	CH Versailles	Labellisé	Correspondant (A.Paré)
	GH St Joseph	Non labellisé	
	AP-HP HEGP	Non labellisé	
	AP-HP St Antoine	Non labellisé	
	AP-HP Antoine Béchère	Non labellisé	
CRIOA Sud-Méditerranée	AP-HM / IHU Méditerranée Infection	Non labellisé ²	
	CHU Nice	Labellisé	Coordonnateur
	CHU Nîmes / CHU Montpellier	Labellisé ¹	Correspondant (Nice)
	HIA Toulon	Non labellisé	

¹ Co-labellisations.

² Sur proposition du jury, pour des raisons de couverture territoriale la candidature pourra être ré-examinée dans un délai de deux ans.

 Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation	NOTE D'INFORMATION A L'ATTENTION DU PARTICIPANT Participation à une Recherche sur données
--	--

LYON BJI COHORT STUDY :

**ETUDE OBSERVATIONNELLE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE
INFECTION OSTEO-ARTICULAIRE**

Version 2 du 28.09.2021

**Responsable du traitement réalisé dans le cadre de
l'étude :**

Hospices Civils de Lyon
BP 2251
3 quai des Célestins,
69229 LYON cedex 02

Responsable scientifique de l'étude :

INVESTIGATEUR PRINCIPAL :

Pr Tristan FERRY
Hospices Civils de Lyon – Groupement Hospitalier
Nord – Hôpital de la Croix-Rousse,
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires
Complexes
103, grande rue de la Croix-Rousse – 69317 Lyon Cedex
04
Tél. : 04 27 85 40 87
E-mail : HCR.REFERENCE-IOA@chu-lyon.fr

Madame, Monsieur,

Votre médecin Pr Tristan FERRY vous propose de participer à une étude qui utilise vos données personnelles et vos données de santé.

Lisez attentivement cette note d'information avant de décider de participer à cette étude.
Posez toutes les questions qui vous sembleront utiles. Si vous le souhaitez, vous pouvez en discuter avec votre famille, vos amis ou votre médecin traitant avant de prendre votre décision.
Après avoir obtenu les réponses satisfaisantes à vos questions et disposé d'un délai suffisant de réflexion, vous pourrez alors décider si vous souhaitez participer à l'étude ou non.

1. Objectif de l'étude et nature des données recueillies

Les infections ostéoarticulaires, bien que peu fréquentes (prévalence de 70 pour 100 000), ont un impact clinique et économique important en France. Entre 2008 et 2013, la prévalence des IOA a augmenté et les infections sur prothèse articulaire (IPA) représentent un tiers des IOA en France. Elles sont le plus souvent post-opératoires et plus coûteuses que les IOA natives.

Nous faisons tout pour adapter au mieux votre traitement, mais comme vous le savez, nous ne pouvons pas garantir le succès à 100%.

Ainsi, cette étude a pour but de nous aider à mieux comprendre les causes et mécanismes d'échec dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires.

Pour mener à bien cette étude nous allons utiliser vos données cliniques, d'imagerie, de traitement, de chirurgie, de bactériologie et de biologie. Nous allons également recueillir les données relatives à tout événement indésirable (lié au traitement antibiotique ou à votre infection ostéoarticulaire) ainsi que les complexités chirurgicales pouvant éventuellement survenir après la(les) chirurgie(s) de prise en charge de votre infection ostéoarticulaire.

Il ne vous est demandé aucune visite de votre part, il s'agit seulement pour nous de reprendre vos données stockées dans le logiciel patients du Centre Hospitalier de la Croix-Rousse pour les analyser.

2. Participation volontaire

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude et d'interrompre votre participation à tout moment sans avoir à donner de raison. Cette décision n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge thérapeutique et la qualité de vos soins ou sur votre relation avec votre médecin.

Si vous décidez d'arrêter votre participation au cours de l'étude, il vous suffit d'en informer votre médecin. Vous serez informé(e) par votre médecin de toute nouvelle information concernant l'étude qui pourrait modifier votre décision de participer à celle-ci.

3. Protection des données

Toutes les données de cette étude seront confidentielles et votre identité sera protégée même lors de la publication des résultats. Elles seront couvertes par le secret médical et uniquement utilisées dans l'objectif fixé par l'étude.

Dans le cadre de cette recherche à laquelle les Hospices Civils de Lyon vous proposent de participer, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière. Le responsable du traitement des données est le gestionnaire de l'étude dont les coordonnées figurent sur la première page de ce document.

Ce traitement des données est conforme au Règlement Général européen sur la Protection des Données 2016/679 (RGPD) et à la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (Loi Informatique et liberté). Les données de l'étude seront conservées jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats ou, en cas d'absence de publication jusqu'au rapport final de l'étude, puis seront archivées conformément à la réglementation (au minimum pendant 15 ans après la fin de l'étude ou son arrêt anticipé).

Les résultats de l'étude pourront être communiqués à la communauté scientifique dans la presse, lors de séminaires et de congrès, et seront publiés sur un registre public des recherches, en garantissant la confidentialité absolue des données vous concernant, ainsi que votre anonymat.

4. Accès à mes données personnelles

Les seules personnes autorisées à consulter votre dossier médical sous sa forme nominative (c'est-à-dire directement identifiable) sont :

- votre médecin et l'équipe soignante ;
- le personnel sous la responsabilité du médecin, chargés de saisir les données liées à l'étude ou assurer le contrôle des données.

Toutes ces personnes sont soumises au secret professionnel.

En acceptant de participer à cette étude, vous acceptez que vos données à caractère personnel soient traitées dans les conditions décrites ci-dessus.

Conformément au Code de la Santé Publique, vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales. Ces droits s'exercent auprès du médecin dans le cadre de l'étude et qui connaît votre identité.

5. Vos droits

En application des dispositions de la loi informatique et libertés modifiée, ainsi que du RGPD, vous disposez à tout moment, d'un droit d'accès, de vérification, de correction, de portabilité (le cas échéant), d'effacement, de limitation et d'opposition au traitement et à la transmission des données vous concernant en en faisant la demande auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de l'étude et qui connaît votre identité.

Vous disposez également du droit de définir des directives relatives au sort de vos données personnelles après votre décès, conformément aux dispositions de la loi Informatique et libertés. Ces directives précisent la manière dont vos droits d'accès, de rectification et d'opposition seront exercés après votre décès.

A noter que, le responsable de traitement peut, au titre des Articles 17.3.c et 17.3.d. du RGPD, refuser la demande d'effacement si celle-ci est susceptible de rendre impossible ou de compromettre gravement la réalisation des objectifs de l'étude. Ainsi, les données recueillies préalablement au retrait de votre consentement pourront ne pas être effacées et pourront continuer à être traitées dans les conditions prévues par l'étude.

A l'issue de l'étude, et si vous le souhaitez, vous pourrez être informé(e) par médecin des résultats globaux de cette étude selon les dispositions du Code de la Santé Publique.

Par ailleurs, sauf opposition expresse de votre part adressée à votre médecin, vos données recueillies dans le cadre de cette étude pourront être transmises ailleurs dans le monde et réutilisées par des partenaires publics ou privés lors de recherches ultérieures exclusivement à des fins scientifiques. En cas de transfert de données à caractère personnel hors de l'Union Européenne et/ ou vers un pays ne garantissant pas un niveau de protection suffisant par rapport à l'Union Européenne ou à une organisation internationale, le responsable de traitement mettra en place des garanties appropriées pour ce transfert (Clauses Contractuelles Spécifiques).

Si vous avez des questions ou des réclamations au sujet du traitement de vos données au cours de cette étude, vous pouvez contacter le Délégué à la Protection des Données (DPO) des HCL par voie électronique : dpo@chu-lyon.fr ou par courrier postal :

Hospices Civils de Lyon
Le délégué à la protection des données
162 avenue Lacassagne
Bâtiment A – 3e étage – Bureau 316
69003 LYON

Si vous estimez, après avoir contacté le DPO des HCL, que vos droits sur vos données ne sont pas respectés, vous pouvez adresser une réclamation (plainte) à la CNIL : <https://www.cnil.fr/fr/webform/adresser-une-plainte>

6. Réglementaire

Un Comité scientifique et éthique des HCL a émis un avis favorable à la réalisation de cette étude le 26/08/2014.

Le traitement de données à caractère personnel effectué pour cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence n°4 » (MR-004) de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour laquelle les HCL ont signé un engagement de conformité et respecte le RGPD.

7. Contact

Si vous avez des questions sur l'étude, vous pouvez à tout moment contacter le médecin qui vous suit dans le cadre de l'étude :

Nom / Prénom : Pr Tristan FERRY
Adresse (service) : Service MIT - CRIOAc
Téléphone : 04 27 85 40 87 ou 04 26 73 29 38

Merci d'avoir pris le temps de lire ce document et le cas échéant de participer à l'étude.

Cette notice d'information est remise et conservée par le participant.

Annexe 3 : Ostéomyélites, signes locaux - Photographies



Photo 1



Photo 2

Patient 33 : Ostéomyélite fémorale chronique, post traumatique, récidivante à SAMS (3^e épisode) .
Photo 1 : fistule cutanée, en préopératoire . Photo 2 : cicatrice à 1 mois post opératoire.



Photo 3



Photo 4

Patient 29 : Ostéomyélite humérale chronique, hémotogène dans l'enfance, récidivante (3^e épisode, documentations antérieures non connues), prélèvements peropératoires : cultures négatives, PCR Streptocoques et PCR Entérobactéries positives .
Photos 3 et 4 : fistule cutanée, clichés de face et profil, en préopératoire .



Photo 5

Patient 35 : Ostéomyélite tibiale chronique, hémotogène dans l'enfance, récidivante (2^e épisode, documentation antérieure non connue), prélèvements peropératoires positifs à *Salmonella enterica*.

Photo 5 : fistule cutanée, en préopératoire .



Photo 6

Patient 47 : Ostéomyélite fémorale chronique, post traumatique récidivante à SAMS (4^e épisode) .

Photo 6 : bourgeon charnu, en préopératoire .

Annexe 4 : Evaluation en aveugle du remodelage osseux et de la consolidation osseuse.

	Filling of the cortical window			Bone consolidation			Remodelling of the bone marrow defect		
	None	Partial	Complete	Same	More	Less	Unchanged	Partial	Complete
Patient 01			X	X				X	
Patient 01		X		X				X	
Patient 04	X					X	X		
Patient 04			X	X				X	
Patient 06	X			X				X	
Patient 06			X		X			X	
Patient 07			X		X				X
Patient 07		X			X			X	
Patient 10		X		X				X	
Patient 10		X			X			X	
Patient 11	X					X	X		
Patient 11	X					X	X		
Patient 12	X					X		X	
Patient 12	X					X		X	
Patient 13	X					X	X		
Patient 13	X					X	X		
Patient 21		X		X					X
Patient 21		X		X				X	
Patient 22		X			X			X	
Patient 22	X					X		X	
Patient 23		X		X				X	
Patient 23		X		X				X	
Patient 28			X		X				X
Patient 28		X		X				X	
Patient 29			X		X				X
Patient 29		X				X	X		
Patient 30		X			X			X	
Patient 30		X			X			X	
Patient 33			X		X				X
Patient 33		X		X				X	
Patient 34		X		X				X	
Patient 34		X				X		X	
Patient 35	X			X				X	
Patient 35	X					X	X		
Patient 36			X		X				X
Patient 36		X			X			X	
Patient 37	X					X	X		
Patient 37	X					X	X		
Patient 45			X		X				X
Patient 45			X		X			X	
Patient 46		X			X				X
Patient 46	X				X				X
Patient 47			X	X				X	
Patient 47		X		X				X	

Tableau 5 : Evaluation en aveugle par 2 chirurgiens orthopédiques du remodelage osseux et de la consolidation osseuse.

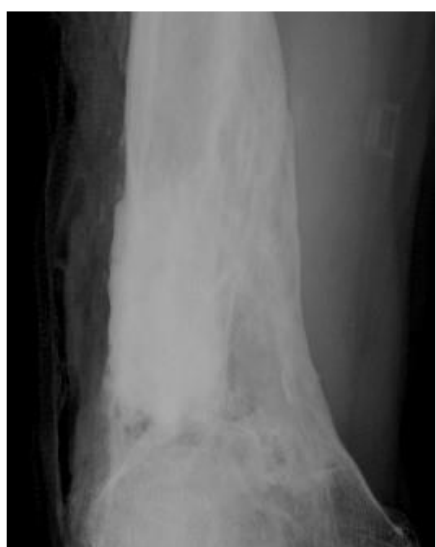
Totale concordance	1 ou 2 discordances	Totale discordance
27% (6/22)	55% (12/22)	18% (4/22)

Tableau 6 : Comparaison des réponses apportées par les relecteurs.

Annexe 5 : Radiographies – Suivi évolutif



Pré opératoire



Post opératoire



J15



Patient 01



S6



M3



M6



Patient 01



M12



M18



M24



Patient 01



Pré opératoire



Post opératoire



J15



Patient 02



M3



Patient 02



Pré opératoire



Post opératoire



J15



Patient 03



S6



M6



Patient 03



Pré opératoire



Post opératoire



J15



Patient 04



S6



M3



M12



Patient 04



M24



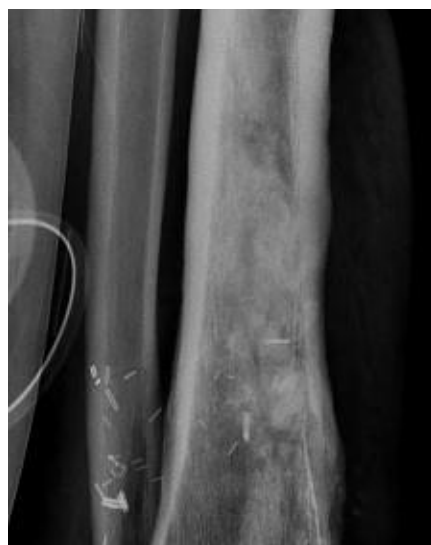
Patient 04



Pré opératoire



Post opératoire



J15



Patient 06



S6



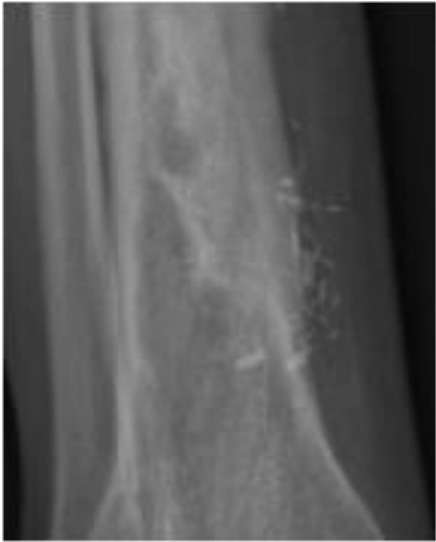
M3



M6



Patient 06



M12



M24



Patient 06



Pré opératoire



Post opératoire



J15



Patient 07



S6



M3



M6



Patient 07



M12



M24



Patient 07



Pré opératoire



J15



S6



Patient 09



M3



M6



Patient 09



Pré opératoire



Post opératoire



J15



Patient 10



M3



M6



M12



Patient 10



M24



Patient 10



Pré opératoire



Post opératoire



S6



Patient 11



M3



M9



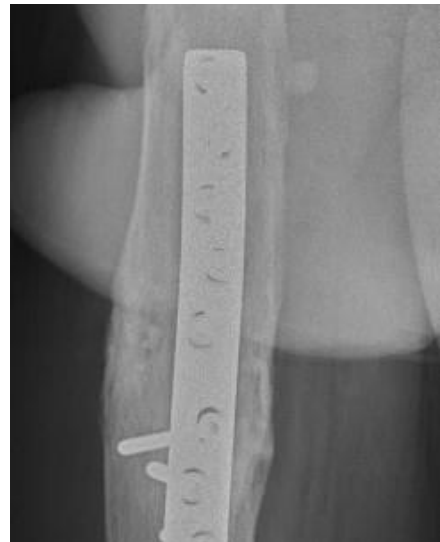
M10



Patient 11



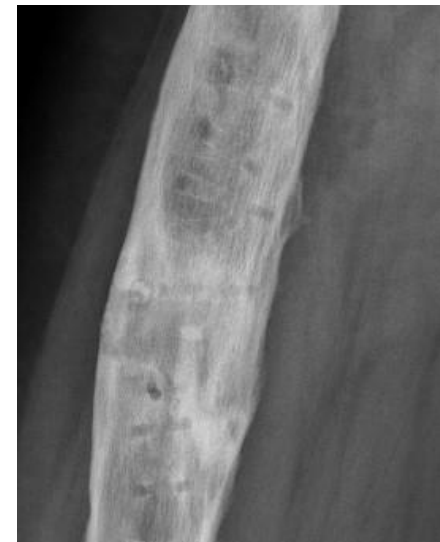
Pré opératoire



Post opératoire



S6



Patient 12



M3



M6



M9



Patient 12



M24



2,5 ans



6 ans



Patient 12



Pré opératoire



Post opératoire



J15



Patient 13



S6



M3



M8



Patient 13



M10



Patient 13



Pré opératoire



Post opératoire



J15



Patient 15



M3



Patient 15



Pré opératoire



Post opératoire



J15



Patient 18



S6



M3



Patient 18

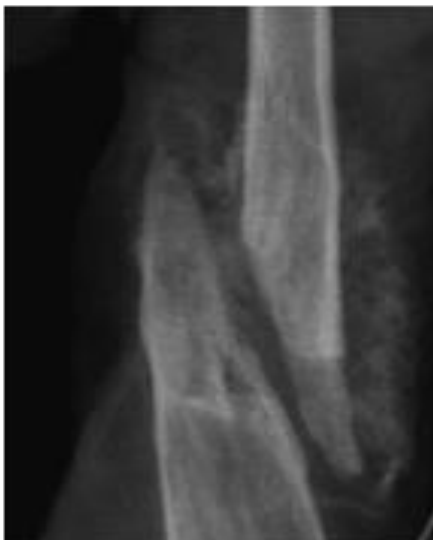
Pré opératoire



Post opératoire



S6



Patient 19



M3



Patient 19



Pré opératoire



Post opératoire



J15



Patient 21



S6



M4



M12



Patient 21



M29



Patient 21



Pré opératoire



Post opératoire



M3



Patient 22



M8



M11



Patient 22



Pré opératoire



S6



M5



Patient 23



M9



M12



M18



Patient 23



Pré opératoire



Post opératoire



J15



Patient 28



S6



M4



M9



Patient 28



Pré opératoire



Post opératoire



J15

Patient 29



S6



M3



M6



Patient 29



M9

Patient 29



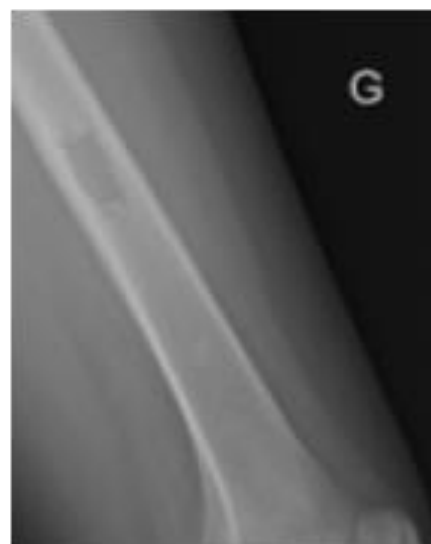
Pré opératoire



Post opératoire



S6



Patient 30



M3



M9



Patient 30



Pré opératoire



Post opératoire



J15



Patient 33



M1



M7



M10



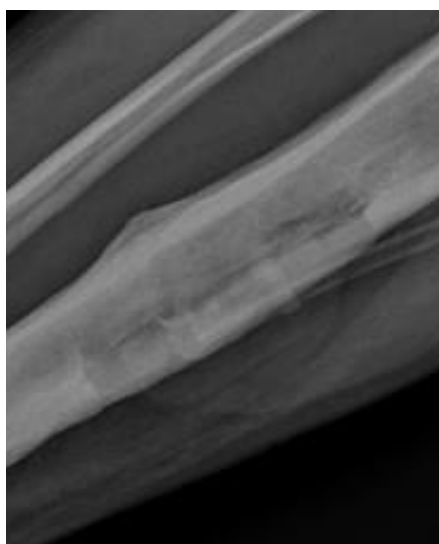
Patient 33



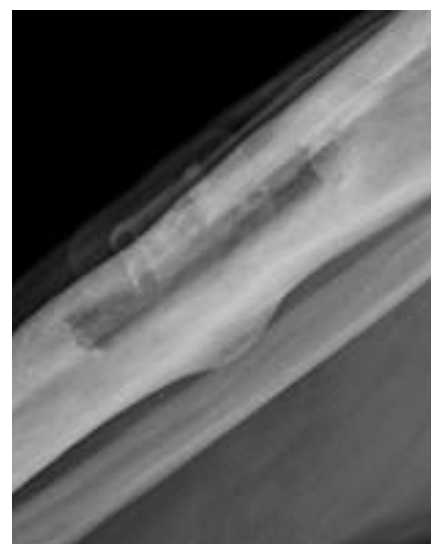
Pré opératoire



Post opératoire



J15



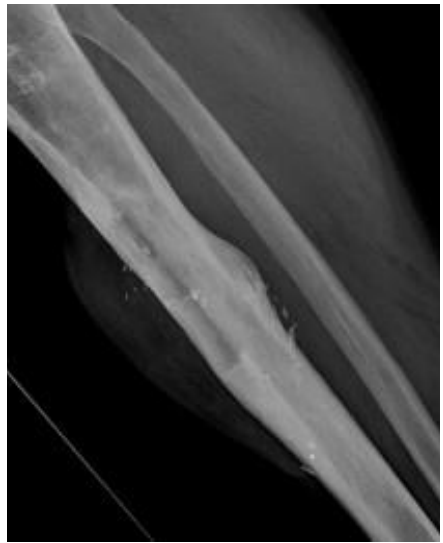
Patient 34



S6



M10



M21



Patient 34



Pré opératoire



Post opératoire



S6



Patient 35



M3



M5



M13



Patient 35



M25



Patient 35



Pré opératoire



Post opératoire



J15



Patient 36



S6



M14



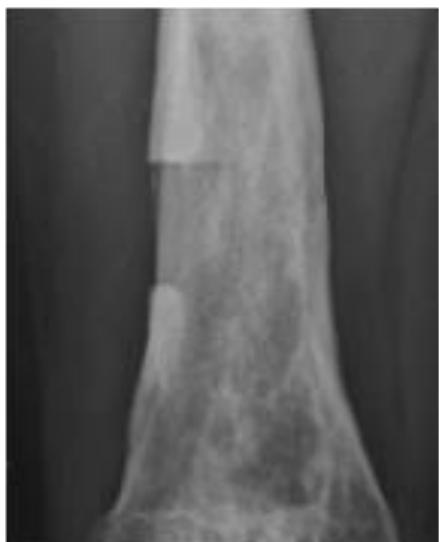
Patient 36



Pré opératoire



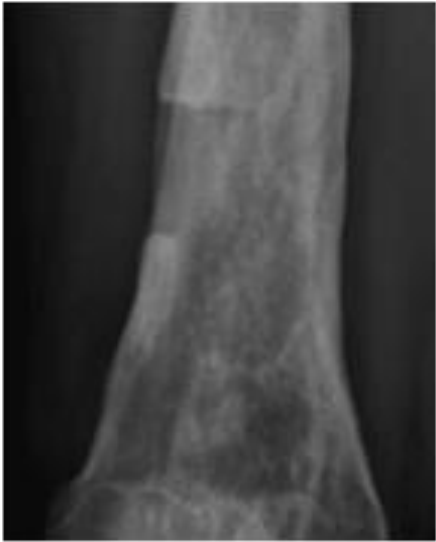
Post opératoire



J15



Patient 37



M6



M12



Patient 37



Pré opératoire



Post opératoire



M3



Patient 38



M6



M8



Patient 38



Pré opératoire



Post opératoire



J15



Patient 44



M3



Patient 44



Pré opératoire



Post opératoire



J15



Patient 45



S6



M3



M6



Patient 45



M9



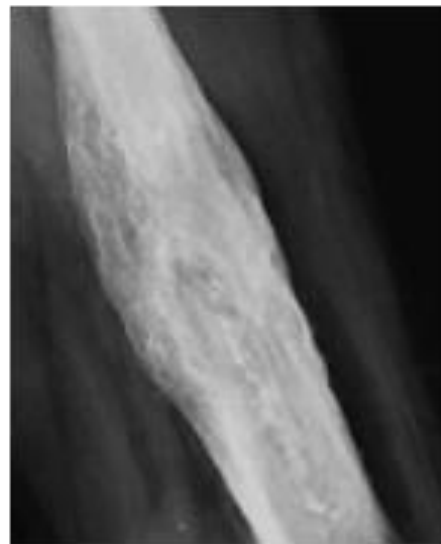
3 ans



Patient 45



Pré opératoire



Post opératoire



J15



Patient 46



S6



M6



M9



Patient 46



Pré opératoire



Post opératoire



M3



Patient 47



M6



M11



Patient 47

Ostéomyélite chronique des os longs de l'adulte de stade III selon Cierny et Mader : Etude rétrospective au Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes (CRIOAc) de Lyon *Cierny and Mader stage III adult long bone chronic osteomyelitis: retrospective study at the Lyon Reference Centre for Complex Osteoarticular Infections (CRIOAc)*

Thèse d'exercice en médecine – DES de Maladies Infectieuses et Tropicales : Lyon 2023 ; n°208

RESUME

Introduction : Les ostéomyélites chroniques sont des infections menaçant le pronostic fonctionnel et plus rarement vital des patients. Malgré un traitement de référence bien conduit, le taux d'échec thérapeutique reste important, entre 15 et 22% selon les données récentes de la littérature. L'absence de comblement du défaut osseux est l'un des facteurs de risque de récurrence infectieuse et donc d'échec thérapeutique, notamment lorsqu'il s'agit d'une ostéomyélite chronique de stade III selon la classification de Cierny et Mader. Des traitements locaux ont été développés et utilisés dans plusieurs centres, mais aucun d'entre eux ne fait l'objet d'une recommandation d'utilisation du fait d'un manque de données scientifiques robustes quant à leur efficacité. Le CERAMENT G® fait partie de ces traitements les plus récents, et son utilisation paraît pouvoir améliorer les chances de succès thérapeutiques d'après les premières données publiées dans la littérature.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective et non comparative des patients adultes traités au CRIOAc de Lyon pour une ostéomyélite chronique des os longs, de stade III selon Cierny et Mader, sur la période 2017-2021.

Résultats : Trente patients ont été inclus, dont 83% étaient des hommes. La médiane d'âge était de 45.5 ans. Il s'agissait d'ostéomyélites post-traumatiques (60%), complexes (90%) selon la classification de BACH dans la plupart des cas. Les patients avaient en médiane déjà été traités 2 fois pour une infection ostéoarticulaire sur le même site, et du matériel orthopédique avait déjà été implanté chez 70% d'entre eux. La surface médiane de corticotomie était de 4 cm². Huit patients (27%) avaient pu bénéficier du comblement du défaut osseux par du CERAMENT G®. L'infection était polymicrobienne dans 53% des cas, *Staphylococcus aureus* était quant à lui le 1er germe responsable d'infections monomicrobiennes et la bactérie la plus retrouvée tous patients confondus. Après une médiane de suivi de 794 jours, le taux de succès thérapeutique pour la population totale était de 73%.

La relecture en aveugle des radiographies réalisées en préopératoire et à 12 mois de suivi mettait en évidence un remodelage osseux chez la majorité des patients, y compris chez ceux n'ayant pas reçu de CERAMENT G®.

Parmi les 8 patients ayant reçu du CERAMENT G®, une liquéfaction est survenue chez 3 d'entre eux mais sans conséquence clinique ou nécessité de prise en charge médicale ou chirurgicale spécifique.

Conclusion : D'après les résultats de notre étude et ceux rapportés dans la littérature concernant l'ostéomyélite chronique de stade III, le traitement de référence est associé à un risque non négligeable de récurrence infectieuse. L'utilisation du CERAMENT G® dans ces infections semble bien tolérée, et paraît pouvoir augmenter les chances de succès thérapeutique. Cependant ces données sont à confirmer par la réalisation d'un essai thérapeutique multicentrique randomisé.

ABSTRACT

Introduction: Chronic osteomyelitis is an infection that threatens patients' functional and, more rarely, vital prognosis. Despite a well-conducted standard treatment, the rate of therapeutic failure remains high, between 15 and 22% according to recent data in the literature. Failure to fill the bone defect is one of the risk factors for recurrence of infection and hence treatment failure, particularly in the case of Cierny and Mader stage III chronic osteomyelitis. Local treatments have been developed and used in several centres, but none of them has been recommended for use due to a lack of robust scientific data on their efficacy. CERAMENT G® is one of the most recent of these treatments, and its use seems likely to improve the chances of therapeutic success based on the first data published in the literature.

Materials and methods: We conducted a retrospective, non-comparative study of adult patients treated at the Lyon CRIOAc for Cierny and Mader stage III chronic long bone osteomyelitis over the period 2017-2021.

Results: Thirty patients were included, 83% of whom were men. The median age was 45.5 years. The osteomyelitis was mostly post-traumatic (60%) and complex (90%) according to the BACH classification. On average, the patients had already been treated 2 times for an osteoarticular infection at the same site, and orthopaedic material had already been implanted in 70% of cases. The median surface area of the corticotomy was 4 cm². Eight patients (27%) had benefited from filling of the bone defect with CERAMENT G®. Infection was polymicrobial in 53% of cases, and *Staphylococcus aureus* was the first aetiology of monomicrobial infections, and the most common bacterium found in all patients combined. After a median follow-up of 794 days, the therapeutic success rate for the total population was 73%.

Conclusion: According to the results of our study and those reported in the literature concerning stage III chronic osteomyelitis, the reference treatment is associated with a non-negligible risk of infectious recurrence. The use of CERAMENT G® in these infections appears to be well tolerated and may increase the chances of therapeutic success. However, these data need to be confirmed by a prospective, multicentric and randomised study.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur LUSTIG Sébastien

Membres : Monsieur le Professeur FERRY Tristan

Monsieur le Professeur VISTE Anthony

Monsieur le Professeur BERTANI Antoine

Monsieur le Professeur VALOUR Florent

Madame le Docteur DUPIEUX CHABERT Céline

Mots clés : Ostéomyélite – Cierny et Mader – CRIOAc - CERAMENT G® - Infection ostéoarticulaire

DATE DE SOUTENANCE : 27 septembre 2023