

ANNEE 2017

N°52

**Ostéite chronique sur escarres pelviennes :
Etude d'une stratégie de débridement, thérapie à
pression négative (TPN), antibiothérapie (1^{er} temps)
et lambeau de couverture (2^{ème} temps)**

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement **le 10 avril 2017**
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

ANDRIANASOLO Johan
Né le 21 Juin 1986 à Marseille

Sous la direction du Docteur VALOUR Florent

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président	Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
Directrice Générale des Services	Dominique MARCHAND
<u>Secteur Santé</u>	
UFR de Médecine Lyon Est	Doyen : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud- Charles Mérieux	Doyen : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques (ISPB)	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques De Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT
<u>Secteur Sciences et Technologie</u>	
UFR de Sciences et Technologies	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T.	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
Observatoire de Lyon	Directrice : Isabelle DANIEL
Ecole Supérieure du Professorat Et de l'Education (ESPE)	Directeur : Alain MOUGNIOTTE

Faculté de Médecine Lyon Est

Liste des enseignants 2016/2017

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 2

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 1

Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophthalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertens	Patrick	Anatomie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire

Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Filippo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Ederly	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie

Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ryvlín	Philippe	Neurologie
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Crouzet	Sébastien	Urologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
David	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Di Rocco	Federico	Neurochirurgie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ducray	François	Neurologie
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Lesurtel	Mickaël	Chirurgie générale
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Million	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie

Rheims	Sylvain	Neurologie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Robert	Maud	Chirurgie digestive
Rossetti	Yves	Physiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaumat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Flori	Marie
Leztriliart	Laurent
Moreau	Alain
Zerbib	Yves

Professeurs associés de Médecine Générale

Lainé	Xavier
-------	--------

Professeurs émérites

Baulieux	Jacques	Cardiologie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Mauguière	François	Neurologie
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie

Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Première classe

Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Pigache	Christophe

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

A Monsieur le Professeur Tristan FERRY,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie également pour votre aide, vos remarques qui ont guidé l'avancée de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements, de ma sincère reconnaissance et de mes sentiments les plus respectueux.

A Monsieur le Professeur Gilles RODE, Doyen de la Faculté de médecine Lyon-Est

Vous m'avez accordé l'honneur de siéger parmi les membres de ce jury. Je vous prie de bien vouloir accepter le témoignage de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Alain-Ali MOJALLAL,

Merci d'avoir accepté de participer au jury et de me faire l'honneur de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements, de ma sincère reconnaissance et de mes sentiments les plus respectueux.

A Monsieur le Docteur Florent VALOUR,

Un grand merci pour avoir accepté la direction de cette thèse. Je te remercie pour ta sympathie, ta grande disponibilité et tes précieux conseils tout au long de cette longue année de travail. Sois assuré de mon respect et ma plus grande gratitude.

A Madame MABRUT Eugénie, attachée de recherche clinique au CRIOAc,

Merci pour votre aide lors du recueil des données et la création de la base de données

Aux médecins et professionnels de santé que j'ai pu rencontrer tout au long de mes études et mes remplacements, ils m'ont appris ce beau métier et transmis leur passion.

A Ma Céline,

Merci pour ton amour et le bonheur que tu me donnes chaque jour en partageant ma vie.

A Mes parents et mes sœurs,

Merci pour tout, votre soutien et vos encouragements. Je vous dois tout. Sans vous, je ne serais pas ici.

A Toute ma grande famille,

Merci pour votre aide et votre présence à mes côtés malgré la distance.

A Mes amis du 74,

Merci pour votre belle amitié qui dure depuis le collège. Grosse dédicace à Alex, Baba, Christo, Gaby, Jéjé, Julien, Mat, Nils, Yan, leurs femmes et leurs enfants. Arnaud et Anne. J'en oublie beaucoup...

A Mes co-internes de Romans, Valence et ailleurs...

Merci pour toutes les soirées, les sorties de ski, les parties de coinche et les matchs de foot qu'on a partagé ensemble. J'espère de tout cœur que ça continuera.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	12
RESUME	13
I. INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE.....	15
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE	27
III. PATIENTS ET METHODES.....	29
IV. RESULTATS.....	32
V. DISCUSSION	40
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	46
VII. ARTICLE SCIENTIFIQUE	51
VIII. CONCLUSIONS.....	72
IX. ANNEXES.....	75

ABREVIATIONS

ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

ASA : American society of anaesthesiologists

BLSE : Bêta-lactamase à spectre étendu

CRIOAc : Centre de référence pour la prise en charge des infections ostéo-articulaires complexes

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CMC : Carboxyméthylcellulose

DTAL : Débridement chirurgical - Thérapie par pression négative - Antibiothérapie ciblée - Lambeau de reconstruction

EPUAP : European pressure ulcer advisory panel

HAS : Haute autorité de santé

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

IQR : Intervalle interquartile

IRM : Imagerie par résonance magnétique

NPUAP : National pressure ulcer advisory panel

OR : Odd ratio

PERSE : Prévention éducation recherche soins escarres (association)

SCN : Staphylocoque à coagulase négative

SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

TPN : Thérapie par pression négative

RESUME

Introduction : Les ostéites pelviennes sur escarre bénéficient généralement d'une prise en charge complexe en 2 temps. Toutefois, peu d'études ont évalué une telle stratégie.

Matériel et méthodes : Les ostéites pelviennes (critères cliniques, radiologiques et microbiologiques) sur escarre prises en charge en 2 temps ont été incluses dans une cohorte rétrospective dans un Centre de Référence pour la prise en charge des Infections Ostéo-Articulaires complexes (CRIOAc). Pour être considérés, les germes potentiellement contaminants devaient être retrouvés sur ≥ 2 prélèvements osseux et pris en compte par le clinicien. Les facteurs de risque de superinfection (documentation supplémentaire lors du lambeau) et d'échec (reprise chirurgicale pour raison septique après le lambeau ou récurrence après arrêt du traitement) ont été recherchés par régression logistique. Des courbes de Kaplan Meier ont comparé les survies sans échec entre les groupes.

Résultats : Soixante-quatre ostéites (ischion, n=44, 69% ; sacrum, n=20, 31%) chez 61 patients (âge médian, 47 [Intervalle interquartile (IQR), 36-63] ans) principalement paraplégiques (n=41, 64%) ont été analysées. Le parage était suivi d'une antibiothérapie probabiliste par vancomycine (n=44, 70%) et pipéracilline-tazobactam (n=36, 57%) ou carbapénème (n=11, 22%). La documentation était souvent plurimicrobienne (n=47, 73%), incluant *S. aureus* (n=30, 47%), entérobactéries (n=28, 44%), anaérobies (n=28, 44%) et streptocoques (n=24, 38%). Le lambeau était réalisé sous antibiothérapie après 7 (IQR, 5-10) semaines de TPN après parage. Lors de ce 2^e temps, les biopsies osseuses étaient positives dans 43 (68%) cas, correspondant majoritairement à une superinfection (n=39, 91%), avec comme seul facteur prédictif un score ASA élevé (Odd ratio [OR]=5,8 ; $p=0.022$). Comparativement à la documentation obtenue lors du parage, on notait une augmentation significative des SCN méti-résistants ($p=0.017$) et des *Candida* ($p=0.003$), sans facteur de risque identifié. La présence d'une entérobactérie BLSE était associée à la prise de fluoroquinolones dans les 6 mois (OR=32,4 ; $p=0.005$). La durée totale d'antibiothérapie était de 20 (IQR, 14-27) semaines, incluant 11 (IQR, 8-15) semaines après le lambeau. Dans un suivi de 54 (IQR, 27-102) semaines post-lambeau, 15 (23%) échecs ont été observés, associés à un antécédent d'escarre au même site (OR=5,7 ; $p=0,025$) et à la présence d'*Actinomyces* lors du parage (OR=9,5 ; $p=0,027$). La réalisation d'une stomie, la prise en charge en

convalescence et le délai entre le parage et le lambeau n'influençaient pas la survie sans échec.

Conclusion : Les ostéites pelviennes sur escarre sont difficiles à traiter, et génèrent une consommation importante d'antibiotiques à large spectre. L'absence d'impact du délai parage-lambeau plaide pour une séquence courte, pour limiter la durée totale de traitement.

I. INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE

A. Contexte

1. Avant-propos

Les ostéites secondaires aux escarres sont des pathologies complexes, difficiles à traiter et responsables d'une morbi-mortalité importante [1,2]. Une altération des conditions locales et des défenses immunitaires de l'hôte peut empêcher une bonne cicatrisation et aboutir à une infection des tissus mous, jusqu'à atteindre les structures osseuses sous-jacentes.

Ces ostéites chroniques de contiguïté, correspondant au stade 4 d'évolution de la classification des escarres selon le National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP), nécessitent une prise en charge médico-chirurgicale lourde et coûteuse [3].

Bien que l'escarre soit une pathologie fréquente et un problème majeur de santé publique, les études épidémiologiques, thérapeutiques sont peu nombreuses et n'apportent que des données de faible niveau de preuve.

2. Définitions

Le mot escarre est féminin et a pour origine le mot grec « *eskara* » qui signifie croûte noire. L'escarre a été définie par le NPUAP en 1989 comme une « *lésion cutanée d'origine ischémique liée à une compression des tissus mous entre un plan dur et des saillies osseuses* ». Elle est décrite comme une « *plaie de dedans en dehors de forme conique à base profonde et d'origine multifactorielle* ».

En 2009, la coopération entre le NPUAP et l'EPUAP a permis de dégager une définition commune internationale : « *lésion ischémique au niveau de la peau et/ou des tissus sous-jacents, située en général sur une saillie osseuse. Elle est le résultat d'un phénomène de pression, ou de pression associée à du cisaillement.* »

Elle est provoquée par une compression prolongée des tissus mous, supérieure à la pression de perfusion capillaire entraînant une hypoxie voire anoxie tissulaire superficielle et profonde rapidement irréversible.

Une ostéite est une infection du tissu osseux, causée le plus souvent par une bactérie pathogène, et dont le diagnostic peut être difficile à établir [4]. Elle nécessite un traitement par antibiothérapie prolongée à diffusion osseuse efficace. Dans notre situation, elle résulte de l'évolution d'une escarre et peut conduire à un choc septique, voire au décès du patient.

3. Classifications

Le NPUAP a défini en 1998 une première classification en 4 stades (Tableau 1), définis selon la nature et la profondeur des lésions en comparaison à la peau saine (Figures 1 et 2). Elle est la plus connue et utilisée par les professionnels de santé dans le monde. [5]

Stade I : Erythème - Le premier stade est une altération observable d'une peau intacte, liée à la pression et se manifestant par une modification d'une ou de plusieurs des caractéristiques suivantes en comparaison avec la zone corporelle adjacente ou controlatérale : température de la peau (chaleur ou froideur), consistance du tissu (ferme ou molle) et/ou sensibilité (douleur, démangeaisons). Chez les personnes à la peau claire, l'escarre apparaît comme une rougeur persistante localisée, alors que chez les personnes à la peau pigmentée, l'escarre peut être d'une teinte rouge, bleue ou violacée persistante

Stade II : Désépidermisation - Perte d'une partie de l'épaisseur de la peau; cette perte touche l'épiderme, le derme ou les deux. L'escarre est superficielle et se présente cliniquement comme une abrasion, une phlyctène ou une ulcération peu profonde.

Stade III : Plaque de nécrose - Perte de toute l'épaisseur de la peau avec altération ou nécrose du tissu sous-cutané ; celle-ci peut s'étendre jusqu'au fascia, mais pas au-delà. L'escarre se présente cliniquement comme une ulcération profonde avec ou sans envahissement des tissus environnants.

Stade IV : Ulcération profonde - Perte de toute l'épaisseur de la peau avec destruction importante des tissus, ou atteinte des muscles, des os, ou des structures de soutien (par exemple des tendons, des articulations). Un envahissement et des fistules peuvent être associés au stade IV de l'escarre.

Tableau 1. Classification NPUAP, 1998

En 2007, la classification a été actualisée au cours d'une conférence de consensus. Certaines définitions ont été modifiées et 2 stades : « inclassable » et « dommages tissulaires profonds probables » ont été ajoutés. Ces dernières ne sont utilisées qu'aux Etats-Unis. En Europe, elles sont intégrées au stade IV.

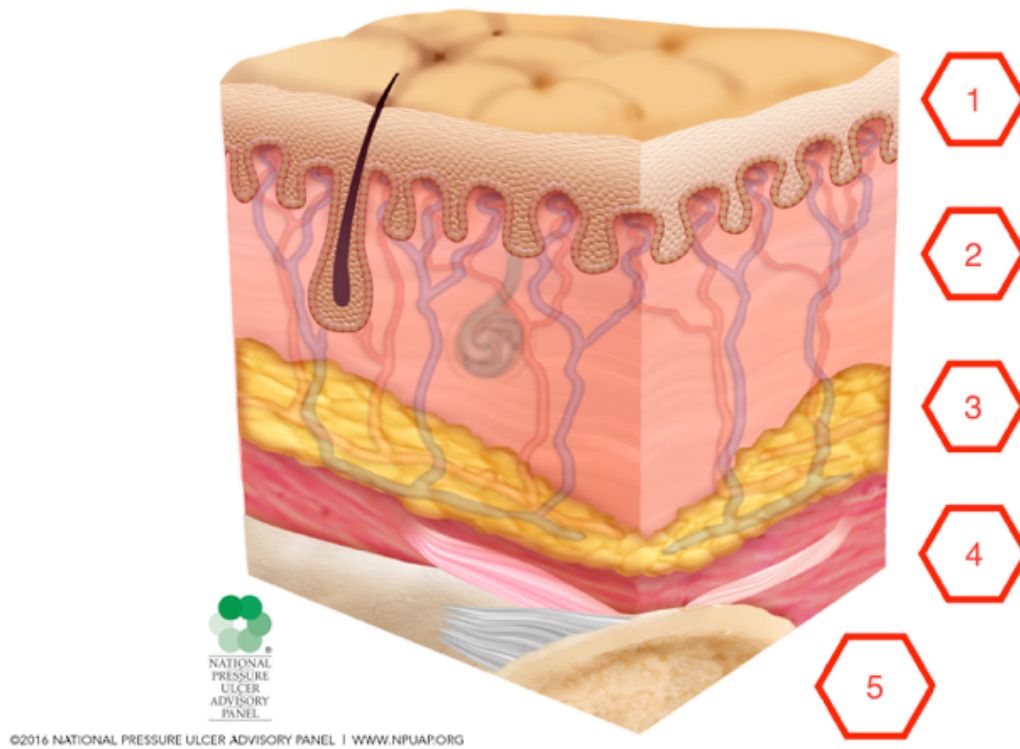


Figure 1. Structure de la peau et des tissus adjacents impliqués dans les escarres : 1. Epiderme, 2. Derme, 3. Hypoderme, 4. Aponévrose, muscle, 5. Os

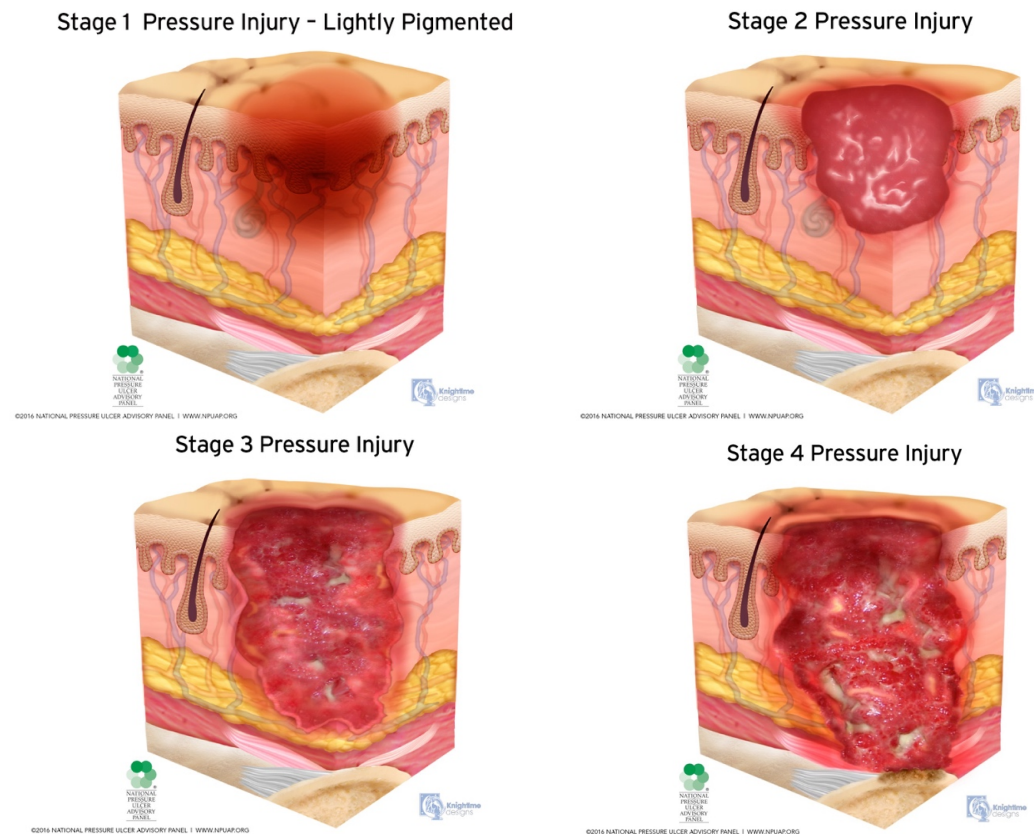


Figure 2. Illustrations des stades des lésions, NPUAP 2016

Depuis 2016, le NPUAP a modifié la terminologie de sa classification [6]. Le terme « pressur ulcer » est remplacé par « pressure injury » qui signifie « blessure » afin de mieux décrire les lésions cutanées à partir d'un stade où la peau est intacte. Pour la nomenclature internationale, les chiffres romains ont été remplacés par ceux arabes.

4. Epidémiologie

Les escarres représentent une pathologie fréquente touchant en particulier les personnes âgées, les patients souffrant d'une atteinte neurologique et les patients de réanimation. En France, une analyse menée par l'assurance maladie en 2014 à partir des données de remboursements de consommations spécifiques (matelas ou coussins anti-escarre, ...) a estimé à 130 000 le nombre de patients souffrant d'escarre et pris en charge à domicile [7]. A ce nombre, il faut ajouter la population soignée à l'hôpital.

Une étude transversale nationale réalisée par l'association PERSE de 2014 retrouvait une prévalence de 8,1% sur une population hospitalisée pour un âge moyen de 79,8 ans [8]. A titre de comparaison, toutes proportions gardées, on estime que près de 3 millions de personnes sont affectées par au moins une escarre aux Etats-Unis d'Amérique [9]. On estime à travers les différentes études que 17 à 32% des escarres se compliquent pour atteindre le stade 4 incluant les ostéites de contiguïté[10-12]. Les lésions se situent, par ordre de fréquence, au niveau des talons, du sacrum, des ischions et des trochanters.

5. Coût

Même s'il est difficile à estimer, le surcoût lié à la prise en charge d'escarre de stade III-IV est particulièrement élevé, en lien avec l'allongement des durées de séjour hospitalier, la gestion des morbidités associées, et la charge en soins en découlant.

Sur l'année 2005, la Sécurité Sociale a dépensé près de 3,35 milliards d'euros en soins sur une année pour traiter l'escarre à domicile et à l'hôpital [13]. En raison d'une prise en charge complexe et pluridisciplinaire, une escarre de stade 4 coûte 10 fois plus cher à traiter qu'un stade 1 [14]. Le coût d'une prise en charge d'une ostéite secondaire à une escarre est estimé à 125 000 USD par épisode [15-17].

En plus du coût financier, l'escarre est une maladie chronique qui altère considérablement la qualité de vie des patients. On parle d'une souffrance psychologique en lien avec une dégradation de l'image de soi, un isolement social (plaie suintante et malodorante qui peut repousser l'entourage), une dépendance vis-à-vis des soignants, une confrontation à la mort à travers le dépérissement de ses chairs. Ces conséquences, difficilement quantifiables, pour le patient et son entourage sont souvent catastrophiques, rendant le maintien à domicile très compliqué. La prévention et la prise en charge des escarres représentent un problème de santé publique majeur pour les années à venir.

B. Facteurs de risque d'escarre

En 1998, L'ANAES a constitué une liste des facteurs les plus recherchés, explicatifs de la survenue d'une escarre. Leur maîtrise représente la base de la prévention et du traitement de l'escarre[18].

Facteurs extrinsèques ou mécaniques :

- La pression, due à la force exercée par l'appui sur une surface. Elle provoque une occlusion des vaisseaux sanguins de la peau et si elle est trop prolongée et forte peut conduire à l'anoxie tissulaire
- La friction ou choc, principalement lors des soins
- Le cisaillement est un phénomène de glissement des tissus les uns sur les autres de façon tangentielle (Figure 3)
- La macération, due à l'incontinence, la transpiration, les pansements, etc...

Facteurs intrinsèques (inhérents au patient) :

- L'immobilité, secondaire aux troubles de la conscience ou de la motricité
- La dénutrition/malnutrition
- L'incontinence urinaire ou fécale
- Une situation de fragilité cutanée
- La baisse du débit circulatoire
- La neuropathie sensitive et/ou motrice, qui empêche la perception de la douleur qui doit normalement alerter le patient de la présence d'une lésion
- L'état psycho-comportemental, principalement vis-à-vis des soins
- L'âge du patient

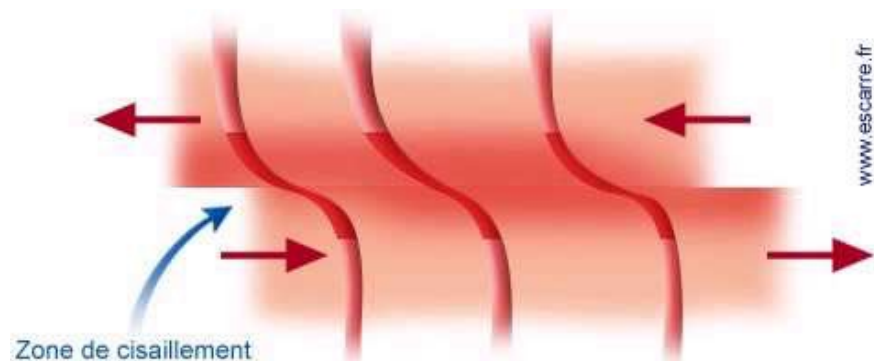


Figure 3. Illustration du cisaillement

Le *Royal College of Nursing* a ajouté en 2001 comme facteurs de risque (grade B) un antécédent d'escarre, la déshydratation, certaines maladies aiguës et les pathologies chroniques graves dont celles en phase terminale [19].

Grâce à plusieurs études de niveau II prouvant leur implication dans l'augmentation de l'incidence de l'escarre, seuls 2 facteurs prédictifs de risque d'escarre ont été retenus lors de la conférence de consensus de 2001 : il s'agissait de l'immobilisation et de la dénutrition [18].

C. Moyens existants dans la prise en charge des ostéites

1. Mesures générales de prévention des escarres

La mise en place des mesures générales de prévention de l'escarre commence dès l'identification des facteurs de risque et concerne l'ensemble des professionnels en contact avec le patient [18]. La prise en charge globale du patient en matière de prévention est primordiale pour réduire l'incidence des escarres et les complications.

- Identifier les facteurs de risque :

L'utilisation d'échelles de risque reproductibles et validées associée à une évaluation clinique initiale permet de dégager des stratégies de prévention adaptées au niveau de risque. Sans les développer, on peut citer les échelles Norton, Waterloo et Braden qui sont les plus utilisées. Leur valeur prédictive est très variable d'une population à une autre et l'échelle de Braden a été particulièrement bien validée et son usage est recommandée en France par l'HAS (Tableau 2). L'évaluation de ce niveau de risque doit être conduite le plus tôt possible.

Échelle de Braden (www.escarre.fr)

Sensibilité	Humidité	Activité
1 complétement limitée	1 constamment humide	1 confiné au lit
2 très limitée	2 très humide	2 confiné en chaise
3 légèrement limitée	3 parfois humide	3 marche parfois
4 pas de gêne	4 rarement humide	4 marche fréquemment
Mobilité	Nutrition	Friction et frottements
1 totalement immobile	1 très pauvre	1 problème permanent
2 très limitée	2 probablement inadéquate	2 problème potentiel
3 légèrement limitée	3 correcte	3 pas de problème
4 pas de limitation	4 excellente	

≥ 18 : risque bas 13 à 17 : risque modéré 8 à 12 : risque élevé ≤ 7 : risque élevé

Tableau 2. Echelle de Braden pour adultes

- Diminuer la pression sur les zones d'appui
- Usage de supports adaptés : Les supports permettent de raccourcir le délai de guérison et de calmer la douleur. On distingue les supports statiques ou dynamiques ; matelas, sur-matelas et coussins de siège.
- Observer régulièrement l'état cutané
- Maintenir une bonne hygiène de la peau, lutte contre la macération
- Assurer l'équilibre nutritionnel
- Favoriser la participation active du patient et de son entourage

Une attention particulière doit être portée au retentissement esthétique, psychologique et social de l'escarre.

- Assurer le suivi et la continuité des soins

2. Traitement de la douleur

Les escarres sont de grandes pourvoyeuses de douleurs. Leur taille et leur stade d'évolution ne sont pas proportionnels à l'intensité de la douleur [20]. Le soulagement de la douleur doit être systématiquement recherché dans la pathologie de l'escarre afin de mieux orienter la prise en charge. Une évaluation régulière doit pouvoir être proposée et documentée par une échelle validée (verbale, visuelle ou numérique). Des facteurs locaux peuvent contribuer à la douleur comme l'ischémie, l'infection.

L'usage d'antalgiques allant du palier 1 à 3 selon les recommandations de l'organisation mondiale de la santé (OMS) doit être prescrit selon le type et l'intensité de la douleur.

3. Chirurgie

Le recours à une prise en charge chirurgicale est indiqué en cas de nécrose tissulaire importante, d'exposition des structures nobles (axes vasculo-nerveux, tendons, capsules articulaires), d'infection ou lorsque l'os est à nu.

Au stade de l'ostéite, elle s'avère indispensable [2,21,22] car elle permet :

- l'exérèse de l'ensemble des tissus nécrotiques et infectés (débridement) afin de contrôler l'infection en abaissant la concentration de bactéries pathogènes. Pour les escarres situées au niveau du trochanter, il est parfois nécessaire de procéder à la résection complète de la tête fémorale.

- la réalisation des biopsies osseuses afin d'identifier des germes pathogènes par analyse bactériologique et d'affirmer le diagnostic.
- l'obtention de berges saines pour favoriser la cicatrisation.

Le recouvrement par une greffe ou un lambeau peut être alors proposé [23], dans le même temps [24] que le parage ou à distance, afin de « fermer » la plaie et combler la perte de substance. Elle permet d'accélérer la cicatrisation et la réadaptation fonctionnelle du patient.

4. Thérapie par pression négative

La TPN consiste à placer la surface d'une plaie sous une pression inférieure à la pression atmosphérique ambiante, en continu. Pour cela, un pansement étanche spécialement conçu est raccordé à une source de dépression et à un système de recueil des exsudats (Figure 4).



Figure 4. Thérapie à pression négative (TPN)

En 2010, l'HAS a publié des recommandations sur l'usage de la TPN avec une indication dans les escarres de stade 3 ou 4 résistantes à un traitement général, en vue d'un geste de couverture chirurgicale [25-26]. Elle permet :

- d'accélérer la formation d'un tissu de granulation de qualité réduisant la complexité et la taille de la plaie.

- de constituer un pansement temporaire
- de diminuer localement l'œdème
- de diminuer la colonisation bactérienne
- de drainer les exsudats et lutter contre la macération
- d'empêcher la rétraction des berges cutanées

Le pansement aspiratif est généralement posé au bloc opératoire après le débridement de la plaie, et nécessite ensuite une réfection régulière par un personnel soignant bien formé [27].

5. Antibiothérapie

Généralement débuté après le parage, l'antibiothérapie est choisie de manière probabiliste ciblée envers les principaux germes : staphylocoques, entérobactéries et bacilles à Gram négatif non fermentants de type *Pseudomonas aeruginosa*, et anaérobies. Elle permet de contrôler le niveau d'infection de la plaie afin de diminuer les complications après le geste de couverture, et de guérir l'ostéite [28,29].

Elle est ensuite adaptée aux résultats bactériologiques provenant des biopsies osseuses. Elle peut être administrée par voie intraveineuse, sous-cutanée ou orale.

Les antibiotiques locaux ne sont actuellement pas recommandés dans cette indication.

6. Soins locaux, pansements

Une grande diversité de pansements existe dans le traitement de l'escarre. Si l'excès de fluides favorise la macération, la sécheresse induit le ralentissement de migration des cellules épithéliales. Les pansements permettent de favoriser la cicatrisation en maintenant un milieu humide et protéger la plaie contre une contamination exogène. En 2011, l'HAS a référencé les pansements validés à travers une commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et technologiques de santé [30] (Tableau 3).

Leurs indications dépendent du stade de la cicatrisation de la plaie (Tableau 4).

Dans le cadre des escarres chez l'adulte et la personne âgée au stade de la rougeur (stade 1), il est recommandé d'utiliser des plaques adhésives minces et transparentes (hydrocolloïdes).

<p>Alginates : ces pansements sont composés majoritairement (> 50 %) d’alginate, avec ou sans carboxyméthylcellulose (CMC). Les alginates sont des polymères d’acides alginiques obtenus à partir d’algues, caractérisés par leurs capacités d’absorption et leurs propriétés hémostatiques. Ils existent sous forme de compresses ou de mèches.</p>
<p>Fibres de carboxyméthylcellulose (CMC, dites aussi hydrofibres) : ces pansements sont composés majoritairement (> 50 %) de fibres non tissées de carboxyméthylcellulose (CMC) pure. Ces fibres se transforment au contact des exsudats en gel cohésif, caractérisé par sa capacité d’absorption. Les CMC existent sous forme de compresses ou de mèches.</p>
<p>Hydrocellulaires : ce sont des pansements constitués de polymères absorbants (généralement de la mousse de polyuréthane). Ils existent sous forme de plaques adhésives ou non, de formes anatomiques et de formes adaptées au remplissage des plaies cavitaires.</p>
<p>Hydrocolloïdes : ce sont des pansements constitués de polymères absorbants, dont les propriétés sont liées à la présence de carboxyméthylcellulose. Ils existent sous forme de plaques adhésives, de poudres ou de pâtes.</p>
<p>Hydrogels : les hydrogels sont des gels contenant plus de 50 % d’eau. Ils sont principalement destinés à assurer l’humidification des plaies. Ils existent sous forme de plaques, de compresses imprégnées et de gels.</p>
<p>Pansements vaselinés : ce sont des pansements constitués d’une trame, imprégnée ou enduite de vaseline. Leur retrait est parfois douloureux, car ils adhèrent peu à peu à la plaie.</p>
<p>Interfaces : les pansements interfaces sont constitués d’une trame enduite de polymères de différents types, tels que du gel de silicone. Ils se distinguent des simples pansements gras par une adhérence faible, qui ne s’accroît pas tout au long de l’utilisation au contact direct de la plaie (absence de migration de la substance imprégnée ou enduite), afin de limiter le traumatisme et la douleur induits par le retrait du pansement.</p>
<p>Pansements au charbon actif : ils sont constitués de différents supports auxquels a été ajouté du charbon actif, à visée d’absorption des molécules responsables des mauvaises odeurs des plaies. Ils existent sous forme de plaques et compresses.</p>
<p>Pansements à l’argent : ils sont constitués de différents supports (crèmes, compresses, plaques, etc.) auxquels a été ajouté de l’argent sous des formes physico-chimiques variées, théoriquement à visée antibactérienne.</p>
<p>Pansements à base d’acide hyaluronique : ils contiennent de l’acide hyaluronique (constituant naturel du derme) à des concentrations variables. Ils existent sous diverses formes (crèmes, compresses, sprays, etc.).</p>

Tableau 3. Les différents pansements recommandés selon HAS, 2011

Phase de cicatrisation	Type de plaie	Pansements recommandés
Toutes phases	Chronique	Hydrocolloïdes
	Aiguë	Hydrocellulaires, fibres de CMC (hydrofibres)
Détersion	Chronique	Alginates, hydrogels
	Aiguë	-
Bourgeonnement	Chronique	Interfaces, hydrocolloïdes, vaselinés
	Aiguë	Vaselinés
Epidermisation	Chronique	Interfaces, hydrocolloïdes
	Aiguë	Interfaces

Tableau 4. Indications des pansements recommandés selon HAS, 2011

7. Autres thérapeutiques

L'*American College of Physicians* dans son guide clinique de 2015 recommande la stimulation électrique en addition d'un autre traitement conventionnel afin d'accélérer le processus de cicatrisation et réduire la taille des plaies [31]. D'autres thérapeutiques sont utilisées dans le monde mais leur bénéfice n'a pas encore été prouvé. Pour ne faire que les citer, on retrouve l'usage de stéroïdes ou de facteurs de croissance, l'oxygénothérapie hyperbare, la thérapie électromagnétique, les ultra-sons, le laser, l'UV-thérapie, etc.

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

En l'absence de consensus international sur la stratégie thérapeutique optimale des ostéites secondaires aux escarres, le schéma le plus utilisé actuellement dans les centres de référence correspond à une prise en charge pluridisciplinaire en deux temps de type DTAL (Débridement, TPN, Antibiothérapie et Lambeau de couverture), présentée sur la figure 5 :

- i. un débridement de l'ensemble des tissus infectés permettant la réalisation de prélèvements profonds à visée microbiologique et la mise en place d'une thérapie à pression négative (TPN), et initiation d'une antibiothérapie à large spectre secondairement adaptée aux prélèvements (1^{er} temps)
- ii. une couverture de la perte de substance résiduelle par un lambeau musculo-cutané réalisé à distance du premier temps chirurgical (2^{ème} temps)



Figure 5. Photo de la prise en charge d'un patient présentant une escarre ischiatique (A1) et sacrée (A2) inclus dans notre étude. Evolution après mise en décharge (B), parage et TPN (C, D), avant (F) et juste après (G) la couverture par lambeau, et à distance (H).

Toutefois, il n'existe que peu d'études décrivant et validant une telle prise en charge. Dans ce contexte, l'**objectif principal** de notre étude était de rapporter l'expérience du Centre inter-régional de Référence pour la prise en charge des Infections Ostéo-Articulaires complexes (CRIOAc) du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Lyon en décrivant les prises en charge de type « DTAL » d'ostéites secondaires à une escarre pelvienne.

Les **objectifs secondaires** visaient à identifier les facteurs de risque d'échec d'une telle prise en charge, de décrire l'épidémiologie microbienne selon les résultats des prélèvements réalisés lors de chacun des temps opératoires, et d'identifier des facteurs de risque de « superinfection » (documentation microbiologique supplémentaire lors de la réalisation du lambeau en comparaison au temps de parage).

III. PATIENTS ET METHODES

A. Type d'étude et méthodologie

Pour répondre aux questions posées, nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle dans le CRIOAc du CHU de Lyon.

Cette étude (numéro d'enregistrement Clinicaltrial.gov : NCT03010293) a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes Sud-Est II (n°QH20-20124). Conformément à la législation française, aucune partie de cette étude rétrospective et non interventionnelle ne nécessitait de consentement écrit des patients inclus.

B. Population étudiée

A partir de registres exhaustifs du CRIOAc, nous avons inclus tous les patients adultes (âge \geq 18 ans) présentant une ostéite chronique compliquant une escarre pelvienne (sacrum ou ischion) prise en charge selon une séquence « DTAL » entre le 1^{er} janvier 2012 et le 30 avril 2016.

Le diagnostic d'ostéite sur escarre reposait sur les critères cliniques, radiologiques et/ou biologiques usuels et l'existence de prélèvements osseux chirurgicaux positifs [32]. Pour être considérés comme responsable de l'ostéite, les germes potentiellement contaminants (Staphylocoques à coagulase négative (SCN), *Corynebacterium* spp, *Propionibacterium acnes*, etc.) devaient être retrouvés sur au moins 2 prélèvements osseux chirurgicaux concordants, et pris en compte par le clinicien dans le choix de l'antibiothérapie.

L'échec de prise en charge était défini par i) une nécessité de reprise chirurgicale pour raison septique après la réalisation du lambeau de couverture ; et/ou ii) une récurrence de l'infection locale après arrêt de l'antibiothérapie ; et/ou iii) un décès relié à l'infection ou à sa prise en charge.

Le terme de « superinfection » était utilisé en cas de documentation microbiologique supplémentaire mis en évidence au moment du lambeau, non retrouvée lors du ou des temps de parage.

C. Recueil de données

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés dans une fiche de recueil standardisée et anonymisée, incluant : caractéristiques démographiques et biométriques du patient, antécédents permettant le calcul du score de Charlson comme précédemment décrit [33], la localisation et l'histoire évolutive de l'escarre, la séquence de prise en charge, les résultats des prélèvements microbiologiques à chaque temps chirurgical, l'antibiothérapie proposée, et le devenir du patient.

D. Analyses statistiques

Les variables dichotomiques ont été résumées par leur effectif (pourcentage [%]) et les variables continues par leur médiane (écart interquartile [IQR]). Pour le calcul de chaque pourcentage, le nombre de données manquantes a été retiré du dénominateur.

Les groupes de l'étude ont été comparés par des tests non paramétriques appropriés (test exact de Fischer, U-test de Mann-Whitney).

Les facteurs de risque d'échec thérapeutique et de superinfection ont été recherchés par régression logistique, et exprimés en *odd ratio* (OR) avec un intervalle de confiance à 95% (IC95%). Les variables cliniquement pertinentes et associées à une valeur de p inférieure à 0.15 en analyse univariée ont été incluses dans le modèle finale multivarié. Des courbes de Kaplan-Meier ont comparé les survies sans échec entre les groupes, en utilisant le test logarithmique par rang (log-rank test).

Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme significative.

L'ensemble des analyses a été réalisé avec le logiciel SPSS version 19.0 (SPSS, Chicago, IL, Etats-Unis).

E. Stratégie de recherche bibliographique

1. Base de données

La bibliographie a été réalisée à partir des bases de données PubMed, le catalogue et index des sites médicaux francophones (CISMeF), SUDOC et le catalogue de Lyon 1.

2. Mots-clés

La recherche a été faite en français et en anglais sur tous les articles consultables en ligne et sur place à Lyon.

Les mots clés utilisés étaient : escarre de décubitus (pressure ulcer, pressure sore, pressure injury), ostéite chronique (chronic osteomyelitis), parage (debridement), antibiothérapie (anti microbial therapy), thérapie à pression négative (negative pressure therapy) et lambeau de couverture (flap coverage, flap reconstruction).

IV. RESULTATS

A. Caractéristiques de la population

Soixante-quatre épisodes d'ostéite sur escarre survenant chez 61 patients ont été inclus (46 [71.9%] hommes ; âge médian, 47.4 [IQR, 35.6-62.6] ans) (figure 6).

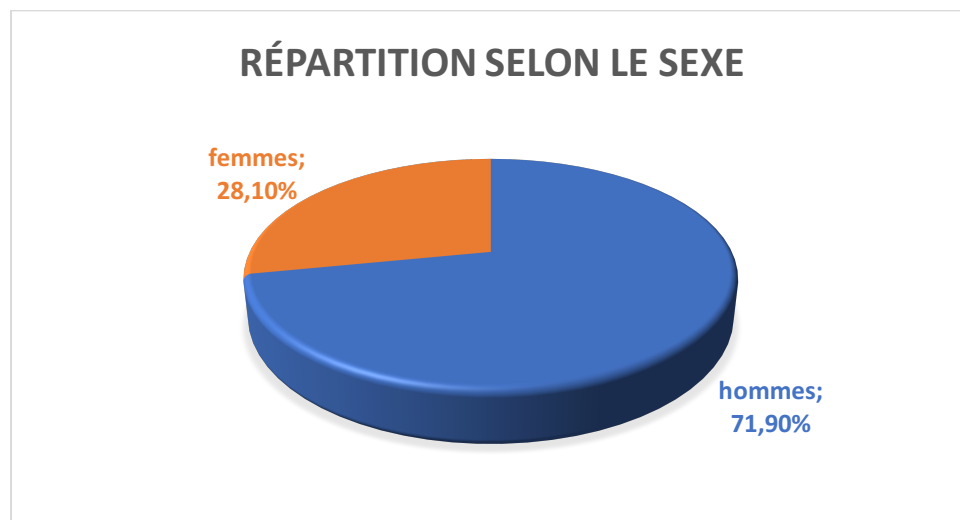


Figure 6. Répartition des escarres selon le sexe, exprimée en pourcentage

Les principaux contextes menant à l'apparition de l'escarre sacrée (n=20, 31.3%) ou ischiatique (n=43, 67.2%) (figure 7) étaient la paraplégie (n=41, 64.1%) et la tétraplégie (n=12, 18.8%).

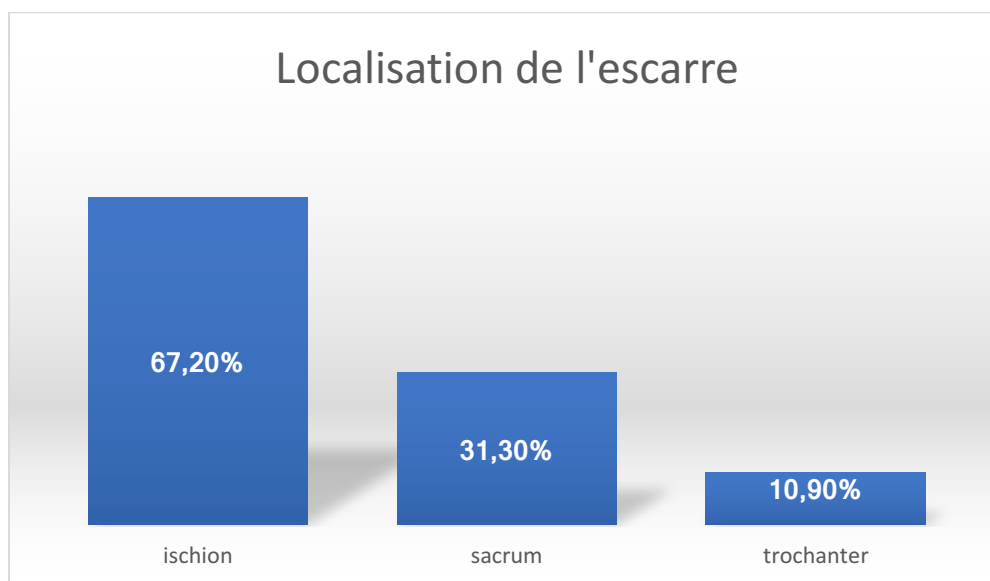


Figure 7. Répartition des escarres selon leur localisation, exprimée en pourcentage

Les patients présentaient peu de comorbidités, les principales étant le diabète (n=9, 14.0%), l'insuffisance cardiaque (n=4, 6.3%), une hépatopathie chronique (n=4, 6.3%) et un ulcère gastroduodéal (n=4, 6.3%), menant à un score de Charlson modifié médian de 3 (IQR, 2-5).

Vingt-cinq (39.1%) étaient des fumeurs actifs.

Vingt-quatre (37.5%) patients avait déjà présenté une escarre au même site.

Une consommation de céphalosporine de 3^e génération, de pipéracilline-tazobactam, de carbapénème et/ou de fluoroquinolones était notée chez 8 (12.5%), 11 (17.2%), 11 (17.2%) et 8 (12.5%) patients, respectivement.

L'ensemble des caractéristiques des patients est présenté dans le tableau 5.

	Total population	Superinfection		Outcome					
		Superinfection	p-value*	OR (95%CI)	p-value	Treatment failure	p-value#	OR (95%CI)	p-value
Demographics									
Male gender	46 (71.9%)	26 (66.7%)	0.242	0.400 (0.113-1.415)	0.155	12 (80.0%)	0.525	1.765 (0.434-7.181)	0.428
Age, years	47.4 (35.6-62.6)	46.3 (34.0-62.9)	0.815	0.987 (0.713-1.365)†	0.935	50.3 (40.4-65.5)	0.521	1.071 (0.737-1.555)†	0.720
Comorbidities									
BMI, kg/m ²	23.6 (20.6-26.9)	24.1 (20.6-27.0)	0.784	1.033 (0.926-1.152)	0.560	22.9 (21.7-26.7)	0.869	0.996 (0.881-1.125)	0.948
Albumin, g/L	28.0 (24.3-32.1)	29.5 (26.2-32.0)	0.037	1.106 (0.998-1.226)	0.055	26.5 (23.7-30.0)	0.354	0.959 (0.869-1.059)	0.412
Prealbumin, g/L	0.2 (0.1-0.2)	0.2 (0.1-0.2)	0.285	142 (0.023-895167)	0.267	0.2 (0.1-0.3)	0.716	0.964 (0.000-6272)	0.993
Diabetes mellitus	9 (14.0%)	5 (12.8%)	1.000	1.029 (0.223-4.760)	0.970	2 (13.3%)	1.000	0.923 (0.170-5.003)	0.926
Chronic renal failure	2 (3.1%)	1 (2.6%)	1.000	0.605 (0.036-10.152)	0.727	1 (6.7%)	0.417	3.429 (0.201-58.391)	0.394
Chronic hepatic disease	4 (6.3%)	2 (5.1%)	0.632	0.595 (0.078-4.526)	0.616	3 (20.0%)	0.037	12.000 (1.145-125.816)	0.038
Congestive heart failure	4 (6.3%)	3 (7.7%)	1.000	1.917 (0.188-19.559)	0.583	1 (6.7%)	1.000	1.095 (0.105-11.380)	0.939
Peripheral artery disease	1 (1.6%)	1 (2.6%)	1.000	NC	NC	0 (0.0%)	1.000	NC	
Cerebral artery disease	2 (3.1%)	2 (5.1%)	0.521	NC	NC	0 (0.0%)	1.000	NC	
Immunodepression	4 (6.3%)	2 (5.1%)	0.632	0.595 (0.078-4.526)	0.616	1 (6.7%)	1.000	1.095 (0.105-11.380)	0.939
Solid tumor or hemopathy	4 (6.3%)	3 (7.7%)	1.000	1.917 (0.188-19.559)	0.583	1 (6.7%)	1.000	1.095 (0.105-11.380)	0.939
Gastroduodenal ulcer	4 (6.3%)	2 (5.1%)	1.000	1.243 (0.107-14.497)	0.862	1 (6.7%)	1.000	1.095 (0.105-11.380)	0.939
Active smoking	25 (39.1%)	14 (35.9%)	0.596	0.662 (0.235-1.864)	0.435	6 (40.0%)	1.000	1.053 (0.323-3.433)	0.932
ASA score	2.0 (2.0-3.0)	3.0 (2.0-3.0)	0.027	2.774 (1.103-6.974)	0.030	2.0 (2.0-3.0)	0.866	0.877 (0.340-2.261)	0.785
Modified CCI	3.0 (2.0-5.0)	3.0 (2.0-5.0)	0.448	1.041 (0.857-1.264)	0.687	2.0 (2.0-4.0)	0.299	1.134 (0.927-1.385)	0.221
Causal disability									
Evolution delay, years	15.4 (7.5-26.2)	14.9 (5.8-31.4)	0.954	1.009 (0.969-1.051)	0.671	16.5 (9.1-26.2)	0.978	0.997 (0.953-1.043)	0.901
Context									
Hemiplegic	2 (3.1%)	1 (2.6%)	1.000	0.605 (0.036-10.152)	0.727	1 (6.7%)	0.417	3.429 (0.201-58.391)	0.394
Paraplegic	41 (64.1%)	25 (64.1%)	1.000	0.893 (0.306-2.607)	0.836	8 (53.3%)	0.366	0.554 (0.171-1.798)	0.326
Quadriplegic	12 (18.8%)	8 (20.5%)	0.509	1.806 (0.429-7.608)	0.420	3 (20.0%)	1.000	1.111 (0.259-4.717)	0.887
Geriatrics	3 (4.7%)	2 (5.1%)	1.000	1.243 (0.107-14.497)	0.862	1 (6.7%)	0.558	1.679 (0.141-19.915)	0.682
ICU	1 (1.6%)	1 (2.6%)	1.000	NC	NC	0 (0.0%)	1.000	NC	
History of previous pressure ulcer									
At the same site	24 (37.5%)	17 (43.6%)	0.295	1.877 (0.635-5.549)	0.255	10 (66.7%)	0.013	5.000 (1.448-17.271)	0.011
Previous surgery at the same site	22 (34.4%)	14 (35.9%)	1.000	1.120 (0.384-3.270)	0.836	9 (60.0%)	0.028	4.154 (1.236-13.960)	0.021
Previous flap at the same site	9 (14.1%)	6 (15.4%)	1.000	1.273 (0.287-5.647)	0.751	4 (26.7%)	0.196	3.200 (0.735-13.938)	0.121
Actual pressure ulcer									
Sacrum	20 (31.3%)	13 (33.3%)	0.787	1.214 (0.403-3.661)	0.730	5 (33.3%)	1.000	1.133 (0.330-3.891)	0.842
Ischium	43 (67.2%)	27 (69.2%)	0.585	1.350 (0.463-3.937)	0.583	10 (66.7%)	1.000	0.970 (0.284-3.312)	0.961
Surgical debridement									
Delay since ulcer onset, weeks	37.9 (14.0-109.6)	36.4 (16.2-131.1)	0.630	1.003 (0.997-1.009)	0.350	41.7 (10.6-132.6)	0.868	1.000 (0.996-1.003)	0.858
CRP level at debridement, mg/L	42.2 (20.6-101.8)	43.0 (20.8-125.0)	0.948			52.5 (17.8-141.1)	0.792	1.001 (0.994-1.009)	0.708
Diverting colostomy									
	18 (28.1%)	14 (35.9%)	0.152	2.800 (0.796-9.843)	0.108	6 (40.0%)	0.326	2.056 (0.606-6.970)	0.247
Flap closure									
Delay since the last debridement, weeks	6.6 (4.9-9.6)	6.1 (4.8-9.9)	0.938	1.040 (0.946-1.144)	0.419	5.6 (5.1-8.0)	0.657	0.952 (0.843-1.076)	0.430
CRP level at time of flap closure, mg/L	25 (14.7-43.6)	25.5 (14.4-46.0)	0.356	1.008 (0.985-1.031)	0.517	22.9 (15.5-28.1)	0.474	0.879 (0.947-1.012)	0.210
Broad spectrum antimicrobial use before flap closure									
3 rd GC	14 (21.9%)	9 (23.1%)	1.000	1.140 (0.332-3.920)	0.835	5 (33.3%)	0.286	2.222 (0.609-8.108)	0.227
Piperacillin-tazobactam	40 (62.5%)	21 (53.8%)	0.115	0.389 (0.127-1.190)	0.098	9 (60.0%)	1.000	0.871 (0.266-2.849)	0.819

Carbapenem	16 (25.0%)	10 (25.6%)	1.000	1.034 (0.321-3.335)	0.955	6 (40.0%)	0.173	2.600 (0.749-9.029)	0.132
Fluoroquinolone	18 (28.1%)	8 (20.5%)	0.157	0.430 (0.138-1.337)	0.145	5 (33.3%)	0.744	1.385 (0.398-4.818)	0.609
Vancomycin	44 (68.8%)	27 (69.2%)	1.000	0.926 (0.305-2.818)	0.893	10 (66.7%)	1.000	0.882 (0.257-3.029)	0.842
Antimicrobial therapy									
Intravenous antimicrobial therapy									
Total duration, weeks	15.7 (10.7-22.0)	19.4 (13.1-24.8)	0.021	NA	NA	16.9 (8.1-26.4)	0.687	NA	NA
Duration from flap closure, weeks	7.9 (5.0-12.9)	10.1 (6.9-13.5)	0.008	NA	NA	11.2 (4.4-14.7)	0.386	NA	NA
Relay to oral antimicrobial therapy	24 (38.7%)	11 (29.7%)	0.067	NA	NA	7 (50.0%)	0.363	NA	NA
Total duration of antimicrobial therapy from flap closure, weeks	11.1 (7.5-15.1)	12.0 (8.0-15.1)	0.893	NA	NA	13.4 (11.1-23.4)	0.011	NA	NA
Total duration of antimicrobial therapy, weeks	19.8 (13.8-27.4)	21.0 (13.9-25.2)	0.789	NA	NA	28.9 (17.0-32.1)	0.109	NA	NA
Outcome									
Treatment failure	15 (23.4%)	8 (20.5%)	0.545	0.627 (0.194-2.028)	0.435	15 (100.0%)	NA	NA	NA
Delay since flap closure, weeks	12.4 (7.3-28.3%)	15.9 (11.1-27.3)	0.563	NA	NA	12.4 (7.3-28.3)	NA	NA	NA
Requirement of additional surgical procedure	14 (93.3%)	7 (87.5%)	1.000	NC	NC	14 (93.3%)	NA	NA	NA
Relapse after treatment discontinuation	13 (20.3%)	7 (17.9%)	0.535	0.656 (0.191-2.254)	0.503	13 (86.7%)	NA	NA	NA
Death	4 (6.3%)	3 (7.7%)	1.000	1.917 (0.188-19.559)	0.583	2 (13.3%)	0.232	NC	NC
Infection-related death	2 (50.0%)	1 (33.3%)	1.000	NC	NC	2 (100.0%)	NC	NC	NC

Tableau 5. Description de l'ensemble des patients inclus, comparaison des patients présentant ou non un échec thérapeutique et une superinfection, et facteurs de risque d'échec thérapeutique en analyse univariée.

^{3rd}GC, Third generation cephalosporin; 95%CI, 95% confidence interval; ASA, American society of anesthesiologists; BMI, Body mass index; CCI, Charlson comorbidity index; CoNS, Coagulase negative staphylococci; CRP, C-reactive protein; ESBL, Extended spectrum betalactamase; ICU, Intensive care unit; MRCoNS, Methicillin-resistant coagulase negative staphylococci; MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; NA, Not applicable; NC, Not calculable; OR, Odd ratio.

* In comparison to patients with no superinfection (Fisher exact test or Mann Whitney U-test, as appropriate)

In comparison to patients with no treatment failure (Fisher exact test or Mann Whitney U-test, as appropriate)

† Calculated for 10 additional years

B. Parage et bactériologie

Au moment du parage, les lésions évoluaient depuis une médiane de 37.9 (IQR, 14.0-109.6) semaines. Cinquante-sept (89.1%) cas n'ont nécessité qu'un seul parage avant la reconstruction par lambeau musculo-cutané, tandis que 7 (10.9%) en ont eu plusieurs.

La majorité des infections étaient plurimicrobiennes (n=47, 73.4%). Le genre staphylococcique était le plus représenté, impliqué dans 37 (57.8%) cas, incluant *Staphylococcus aureus* (n=30, 46.9%) dont 4 (13.3%) résistants à la méticilline et les SCN (n=9, 14.1%). Les autres principaux germes retrouvés étaient les entérobactéries (n=28, 43.8%), les anaérobies (n=28, 43.8% ; dont 7 *Actinomyces* (10.9%)), et les streptocoques (n=24, 37.5%). L'ensemble des résultats microbiologiques est disponible en figure 8.

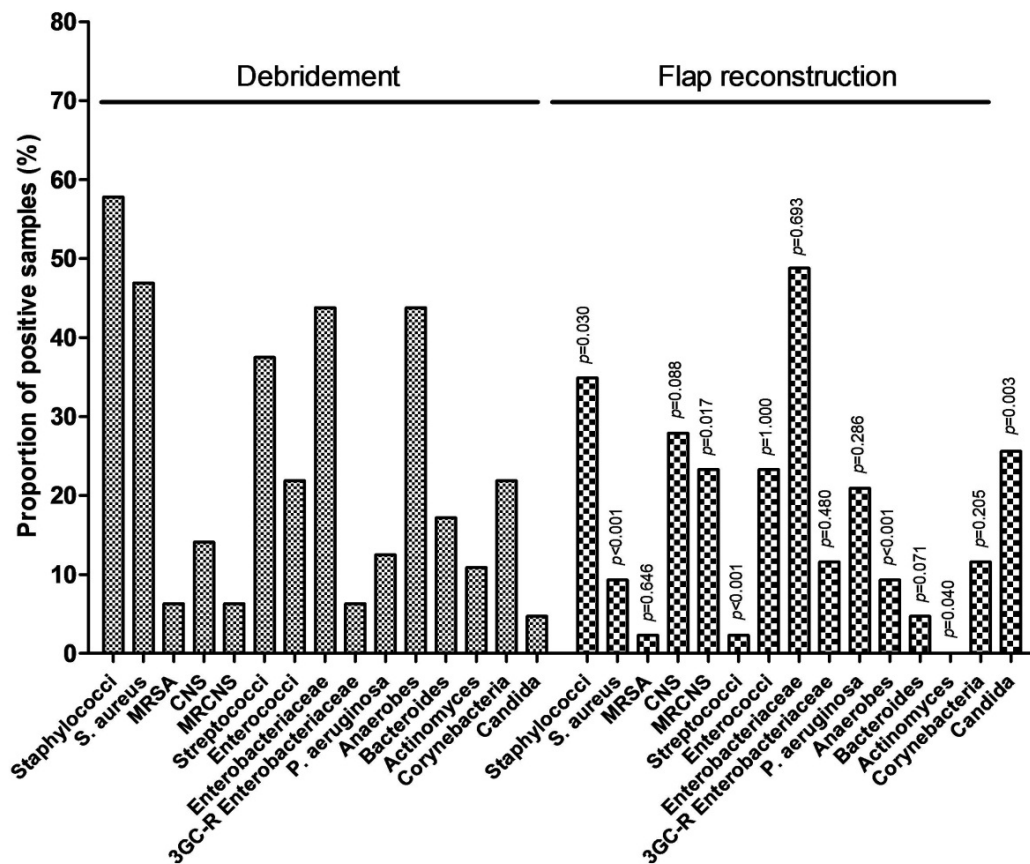


Figure 8. Comparaison des résultats microbiologiques obtenus au moment du parage et de la couverture par lambeau.

C. Lambeau de reconstruction et bactériologie

Le geste chirurgical de recouvrement par lambeau musculo-cutané était réalisé à une médiane de 6.6 (IQR, 4.9-9.6) semaines du dernier parage. Les cultures bactériologiques des biopsies osseuses prélevées au temps du lambeau étaient positives dans 43 (68.3%) cas, correspondant à une superinfection dans la majorité des cas (n=39, 90.7%) (Figure 8).

Par rapport à la bactériologie initiale, le genre *Staphylococcus* était statistiquement moins représenté (23.4%, $p=0.030$), avec une diminution de *S. aureus* (9.3%, $p<10^{-3}$) mais une augmentation significative des SCN méti-R (23.3%, $p=0.017$).

Il était par ailleurs noté une diminution significative de la proportion de streptocoques (2.3%, $p<10^{-3}$) et des anaérobies (9.3%, $p<10^{-3}$, sans aucun *Actinomyces* mis en évidence).

D. Superinfection

En analyse multivariée, le seul facteur de risque indépendamment associé à une superinfection au moment du lambeau était le score ASA (OR, 5.758 ; IC95%, 1.284-25.833 ; $p=0.022$).

Une entérobactérie résistante aux céphalosporines de 3^e génération était retrouvée dans 11.6% des cas contre 6.3% au moment du parage ($p=0.480$), une telle superinfection étant statistiquement associée à l'utilisation de fluoroquinolones dans les 6 mois précédents (OR, 32.4 ; IC95%, 2.820-372.319 ; $p=0.005$).

Les superinfections à *Pseudomonas aeruginosa* (n=7, 17.9%) étaient associées à un score de Charlson modifié élevé (OR, 1.269 ; IC95%, 0.997-1.614 ; $p=0.053$) et à la réalisation de plusieurs parages (OR, 7.067 ; IC95%, 0.946-52.766 ; $p=0.057$).

Une élévation du nombre de *Candida albicans* était observée (25.6% vs. 4.7%, $p=0.003$), sans qu'aucun facteur associé aux superinfections à *Candida* n'ait été retrouvé en dehors du sexe masculin (OR, 0.229 ; IC95%, 0.053-0.987 ; $p=0.048$).

E. Antibiothérapie probabiliste et adaptée

Les antibiothérapies probabilistes, démarrées immédiatement après le parage initial, comprenaient majoritairement de la vancomycine (n=44, 69.8%) le plus souvent associée à la piperacilline-tazobactam (n=36, 57.1%) ou un carbapénème (n=11, 22.2%). Rétrospectivement, 82.5% étaient efficaces contre les germes retrouvés lors des biopsies osseuses. L'antibiothérapie a été adaptée aux prélèvements microbiologiques avant la réalisation du lambeau chez 49 (77.8%) patients (Tableau 6).

Une antibiothérapie probabiliste post-parage appropriée était protectrice (OR, 0.069 ; IC95%, 0.006-0.787 ; $p=0.031$).

L'antibiothérapie a été rélargie en probabiliste après la réalisation du lambeau chez 15 (23.1%) patients (Tableau 6).

La durée totale d'antibiothérapie était de 19.8 (IQR, 13.8-27.4) semaines, incluant 11.1 (IQR, 7.5-15.1) semaines après la réalisation du lambeau de couverture. Tous les patients étaient traités initialement par voie intraveineuse, un relais *per os* ayant été possible pour 24 (38.7%) d'entre eux, seulement.

	Empirical antimicrobial therapy after debridement	Antimicrobial therapy adaptation according to debridement samples microbiological results	Re-broadening spectrum of antimicrobial therapy after flap closure	Antimicrobial therapy adaptation according to flap samples microbiological results
3 rd GC	5 (8.2%)	10 (15.9%)	10 (15.6%)	18 (28.1%)
Piperacillin-tazobactam	36 (57.1%)	22 (39.4%)	20 (31.3%)	10 (15.6%)
Carbapenem	14 (22.2%)	8 (12.7%)	11 (17.2%)	9 (14.1%)
Vancomycin	44 (69.8%)	26 (41.3%)	25 (39.1%)	23 (35.9%)
Fluoroquinolone	7 (11.1%)	15 (24.2%)	23 (35.9%)	26 (40.6%)

Tableau 6. Antibiothérapies utilisées aux différents temps de la séquence.

F. Evolution et facteurs de risque d'échec

Le suivi des patients s'étendait, en médiane, jusqu'à 59.1 (IQR, 37.1-121.3) semaines du premier parage, 54 (IQR, 26.6-101.7) semaines du recouvrement par lambeau, et 38.6 (IQR, 13.6-91.1) semaines de la fin de l'antibiothérapie. Quinze (23.4%) prises en charge se sont soldées par un échec diagnostiqué dans une médiane de 12.4 (IQR, 7.3-28.3) semaines du recouvrement par lambeau, nécessitant une reprise chirurgicale dans 14 (93.3%) cas. Quatre personnes sont décédées, dont 2 du fait de l'infection. En analyse multivariée, les facteurs indépendamment associés à un échec thérapeutique étaient le fait d'avoir déjà présenté antérieurement une escarre au même site (OR, 5.701 ; IC95%, 1.244-26.127 ; $p=0,025$) et la présence d'*Actinomyces* lors du parage (OR, 9.522 ; IC95%, 1.290-70.296, $p=0,027$) (Tableau 5, Figure 9). La réalisation d'une colostomie ($n=18$, 28.1%) n'influçait pas le pronostic, de même que la prise en charge en service de soins de suite et réadaptation dans les suites du parage ($n=16$, 25.0%) et/ou du lambeau ($n=39$, 60.9%).

A noter que l'existence d'un échec allongeait significativement la durée totale d'antibiothérapie (13.4 (IQR, 11.1-23.4) versus 9.7 (IQR, 6.8-13.6) semaines, $p=0.011$).

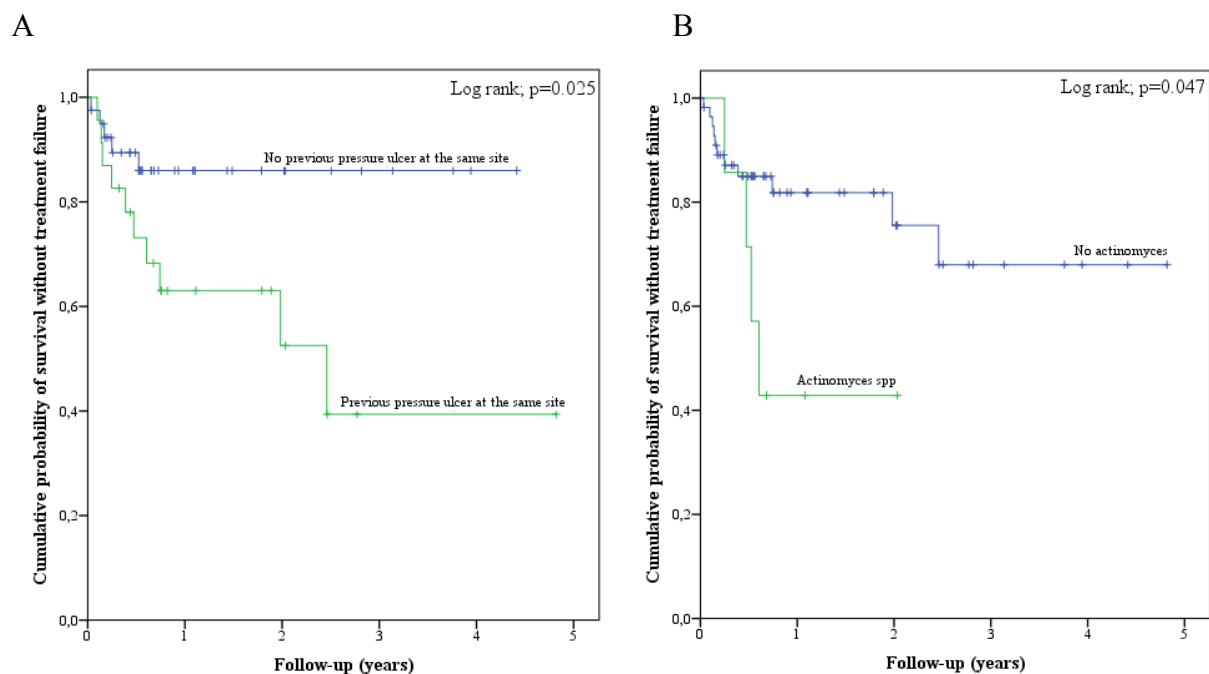


Figure 9. Courbes de survie sans échec (Kaplan Meier) selon les deux principaux facteurs de risque d'échec mis en évidence en analyse multivariée : un antécédent d'escarre au même site (A) et la présence d'*Actinomyces* au moment du parage (B).

V. DISCUSSION

Bien qu'elles soient associées à une sévérité importante et une morbidité élevée, il n'existe que peu d'études évaluant des stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des ostéites chroniques secondaires aux escarres pelviennes. Malgré son caractère rétrospectif et le manque inhérent de groupe contrôle, notre étude fournit des informations intéressantes sur la prise en charge de ces infections osseuses complexes, notamment vis-à-vis du diagnostic microbiologique et des résultats d'une stratégie chirurgicale en deux temps dans un CRIOAc français.

Le **diagnostic** d'une ostéite secondaire à une escarre peut s'avérer un véritable défi. L'examen clinique seul s'avère trop imprécis [12] et les examens complémentaires, y compris l'IRM [32,34], ne permettent souvent pas de différencier une ostéite de remaniements osseux induits par l'escarre et/ou la pathologie neurologique sous-jacente. L'examen anatomopathologique n'est pas plus discriminant [32]. Non réalisé de façon systématique dans notre centre et donc absent pour la plupart de nos patients, ce critère histologique non consensuel n'a pas été retenu comme critère d'inclusion.

Sur le plan **microbiologique**, le défi majeur consiste à distinguer les germes colonisant une plaie chronique, considérés comme « contaminants » des bactéries pathogènes responsables d'une réelle infection osseuse, d'autant que les deux proviennent de la flore commensale digestive et cutanée. Devant l'absence de critères discriminants validés, une définition pragmatique a été utilisée, en considérant: i) uniquement les résultats de l'analyse microbiologique des biopsies osseuses prélevées après la phase de débridement ou de reconstruction, à l'exclusion des échantillons de tissus cutanées et/ou mous ou des prélèvements superficiels [34]; ii) les agents pathogènes unanimement considérés comme virulents (par exemple *S. aureus*, *Pseudomonas*, ...) dans tous les cas, et ceux potentiellement contaminants uniquement s'il étaient retrouvés sur au moins 2 prélèvements distincts comme le suggèrent les sociétés savantes américaines dans le diagnostic d'infection sur prothèse articulaire [35], et s'ils étaient considérés par le clinicien dans le choix de l'antibiothérapie ciblée.

La répartition de la population bactérienne observée dans notre étude était tout à fait comparable avec les autres travaux similaires, avec une prédominance des SASM, streptocoques, entérobactéries et anaérobies [28,32,36]. Bien que la propagation des SARM soit relativement contrôlée en Europe, les entérobactéries sécrétrices de BLSE sont fréquemment impliquées dans la colonisation des escarres et l'infection de tissus profonds, atteignant 11,6% des patients au moment du lambeau dans notre étude. Leur présence a été associée à une prise en charge dans un établissement de soins de longue durée, et surtout à l'utilisation d'une fluoroquinolone [37], facteur de risque également mis en évidence dans notre travail.

La **prise en charge** de l'ostéite chronique pelvienne requiert une démarche multidisciplinaire avec une évaluation complète de l'état général du patient, une assise appropriée avec une décharge complète pendant quatre à six semaines sur des supports adaptés, une nutrition optimisée et un soutien psychosocial [24,38,39]. En cas d'ostéite, une approche médico-chirurgicale combinée est indispensable pour obtenir de meilleures chances de succès [28]. Dans ce contexte, les réunions de concertation pluridisciplinaire dans les centres de référence devraient se montrer avantageuses, même si elles n'ont pas été évaluées dans le domaine spécifique de l'ostéite pelvienne secondaire aux escarres. En revanche, elles ont démontré leurs bénéfices dans les autres infections orthopédiques, notamment sur prothèse [40,41]. Dans notre centre, elles ont rendu possible la bonne coordination de tous les acteurs de soins autour du patient, comprenant les infectiologues, les chirurgiens orthopédiques et plasticiens, les microbiologistes, les radiologues, les spécialistes en médecine nucléaire et les rééducateurs. Elles permettent une réflexion interdisciplinaire pour chaque cas complexe d'ostéite secondaire à une escarre et la planification de l'ensemble de la séquence thérapeutique dès le début de la prise en charge.

Concernant la **stratégie chirurgicale**, certains auteurs soutiennent un geste en un seul temps avec un recouvrement par lambeau cutané immédiat même en cas de contamination locale [24]. Dans cette étude de *Larson et al* qui regroupe près de 101 patients suivis pendant 5 ans, les biopsies osseuses n'ont toutefois été réalisées que dans 70% des cas et seulement la moitié étaient positives. On peut ainsi penser que la majorité des patients n'était pas suspecté d'avoir une ostéite chronique alors que cette dernière est un facteur de risque bien connu d'échec du recouvrement [42]. De plus, une stratégie en un seul temps chirurgical ne permet pas l'adaptation de l'antibiothérapie probabiliste vis-à-vis des résultats microbiologiques avant le geste de couverture, tout en sachant qu'un traitement initial inadéquat est associé un sur-risque d'échec. Par conséquent, nous pensons qu'un premier geste de débridement est primordial pour abaisser considérablement la concentration bactérienne par l'excision des tissus nécrotiques et une séquestrectomie appropriée, et pour la réalisation de prélèvements bactériologiques dits *gold-standard* qui guideront secondairement l'adaptation précoce du traitement médical permettant la réalisation du lambeau sous couvert d'une antibiothérapie adaptée [39,43,44].

Sur le plan de l'**antibiothérapie**, le caractère plurimicrobien des ostéites secondaires à une escarre conduit à un usage plus important d'antibiotiques à large spectre par rapport aux autres infections osseuses [29]. En se basant sur notre expérience et le ciblage des micro-organismes les plus souvent impliqués au temps du parage, on peut proposer l'association post-opératoire probabiliste d'une bêta-lactamine à large spectre (par exemple, pipéracilline-tazobactam ou céfépime et métronidazole) avec de la vancomycine. Dans un souci d'épargne des antibiotiques considérés comme « critiques » vis-à-vis de la sélection de germes multi-résistants, la prescription empirique d'un carbapénème ne devrait être proposée qu'aux patients ayant un risque élevé d'entérobactérie productrice de BLSE, incluant ceux qui ont consommé une fluoroquinolone au cours des 6 mois précédents.

Etant donné que le délai entre parage et recouvrement cutané n'influençait pas le pronostic des patients inclus dans notre étude, une séquence courte peut être proposée afin de réduire la durée de l'antibiothérapie et les soins qui l'accompagnent. Un intervalle de deux à trois semaines entre les deux gestes chirurgicaux pourrait être raisonnablement proposé afin de permettre : i) l'évaluation de l'évolution des tissus mous (en cas de nécrose, un nouveau parage peut être nécessaire) ; ii) l'adaptation du spectre antimicrobien grâce aux résultats définitifs de la culture bactériologique prélevée lors du parage (nécessitant deux semaines).

En raison de la fréquence élevée des superinfections, l'antibiothérapie large spectre incluant les germes retrouvés lors du parage doit être suivie jusqu'à l'obtention des résultats microbiologiques définitifs du temps de couverture par lambeau ; ce qui peut prendre jusqu'à deux semaines supplémentaires. Un traitement plus ciblé, si possible par voie orale, peut alors être proposé, et poursuivi pendant quatre semaines supplémentaires pour une durée totale de six semaines post-lambeau, comme suggéré dans la plupart des études similaires [28,45,46] et plus généralement dans l'ostéomyélite chronique chez l'adulte [47,48], en l'absence de *Candida* ou d'*Actinomyces* qui nécessitent au moins six mois de traitement [49,50].

L'**évolution** d'une ostéite consécutive à une escarre est médiocre, avec un taux d'échec global de 25% dans notre étude. Certains travaux ont rapporté des taux d'échec plus faibles, à rattacher toutefois à plusieurs biais d'interprétation : i) la plupart ont utilisé des critères moins stricts pour définir un échec ; ii) ces études n'incluaient pas exclusivement des patients atteints d'ostéite ; et iii) la majorité avait une durée de suivi plus courte. Par exemple, dans une étude nord-américaine à partir d'une base de données nationale de chirurgie, le recouvrement par lambeau d'une escarre était associé à un taux de rechute de 1,9% avec la nécessité de reprise chirurgicale dans 4,7% des cas, mais uniquement sur une période de trente jours. Toutefois, nous avons mis en évidence que la survenue d'un échec se produisait habituellement plus tard avec une médiane de 3 mois post-lambeau, la plupart nécessitant une réintervention. Dans une série comparable, *Brunel et al* ont relevé des taux de cicatrisation initial et final de 42 et 37% seulement, avec un taux de rechute de 18% [32]. D'autres études avec un suivi de longue durée ont montré des résultats similaires aux nôtres [24,51,52]. De plus, notre service est un centre de référence spécialisé dans la prise en charge des infections osseuses et articulaires complexes, ce qui conduit au recrutement des situations les plus lourdes - et par conséquent les plus à risque - qui peuvent expliquer un taux d'échec thérapeutique si élevé.

Les **facteurs de risque d'échec** sont mal connus. Un antécédent d'escarre au même site se retrouve chez plus d'un tiers des patients et constitue dans notre série un facteur de risque d'échec thérapeutique, comme déjà suggéré par deux études antérieures [52,53]. Jusqu'à présent, aucun facteur bactériologique n'avait été associé à un échec du traitement. Fait intéressant, nous avons souligné un risque accru d'insuccès dans les ostéites à *Actinomyces*, qui est une bactérie anaérobie difficile à traiter. Elle ne doit donc pas être considérée comme un micro-organisme contaminant et nécessite au contraire un traitement antibiotique prolongé (≥ 6 mois) [50]. D'autres facteurs de risque décrits précédemment pour l'échec du traitement, incluant la localisation ischiatique, le diabète déséquilibré, la dénutrition et le faible taux d'albumine plasmatique, le tabagisme actif, les maladies cardiovasculaires et la consommation de corticoïdes, n'ont pas été retrouvés dans notre série [53, 54, 55].

L'intérêt de la mise en place d'une colostomie est encore discuté. Si en théorie, elle permettrait de fournir un environnement sec et propre afin de limiter le risque de contamination fécale de l'escarre débridée et favoriser sa cicatrisation [56], aucun bénéfice n'a été mis en évidence dans notre série concernant le risque de superinfection ou d'échec de traitement. En plus de son efficacité contestée [57], cette procédure invasive pourrait induire d'autres complications sur une population déjà particulièrement fragile.

Enfin, d'autres facteurs fortement suspectés d'être associés à un pronostic médiocre devraient être pris en considération, même si les données actuelles de la littérature sont contradictoires : la mise en décharge, l'arrêt du tabagisme, et la prise en charge psychologique [58,59].

En conclusion, l'ostéite secondaire à une escarre pelvienne est une pathologie complexe associée à un risque élevé d'échec thérapeutique et nécessite une prise en charge médico-chirurgicale collaborative, conduite par une équipe multidisciplinaire formée au sein d'un centre de référence. Aux vues des résultats de notre travail de recherche, une stratégie chirurgicale en deux étapes (débridement – TPN – recouvrement cutané) peut être légitimement proposée. Un intervalle court (2-3 semaines) entre les deux gestes peut être recommandé, permettant l'amélioration des conditions des tissus mous et l'adaptation de la thérapie antimicrobienne empirique, si nécessaire.

La nature plurimicrobienne de ces infections conduit à proposer initialement des antibiotiques à large spectre, qui peuvent comprendre un carbapénème chez les patients à risque d'infection par entérobactéries à BLSE seulement, y compris ceux prétraités par les fluoroquinolones. Deux semaines après le geste de couverture cutanée, l'analyse des données microbiologiques définitives permet de passer à une antibiothérapie ciblée pour une durée totale de traitement de 6 semaines après la dernière intervention chirurgicale ; exception faite, pour les infections à *Actinomyces* qui nécessitent un traitement prolongé. (figure 10)

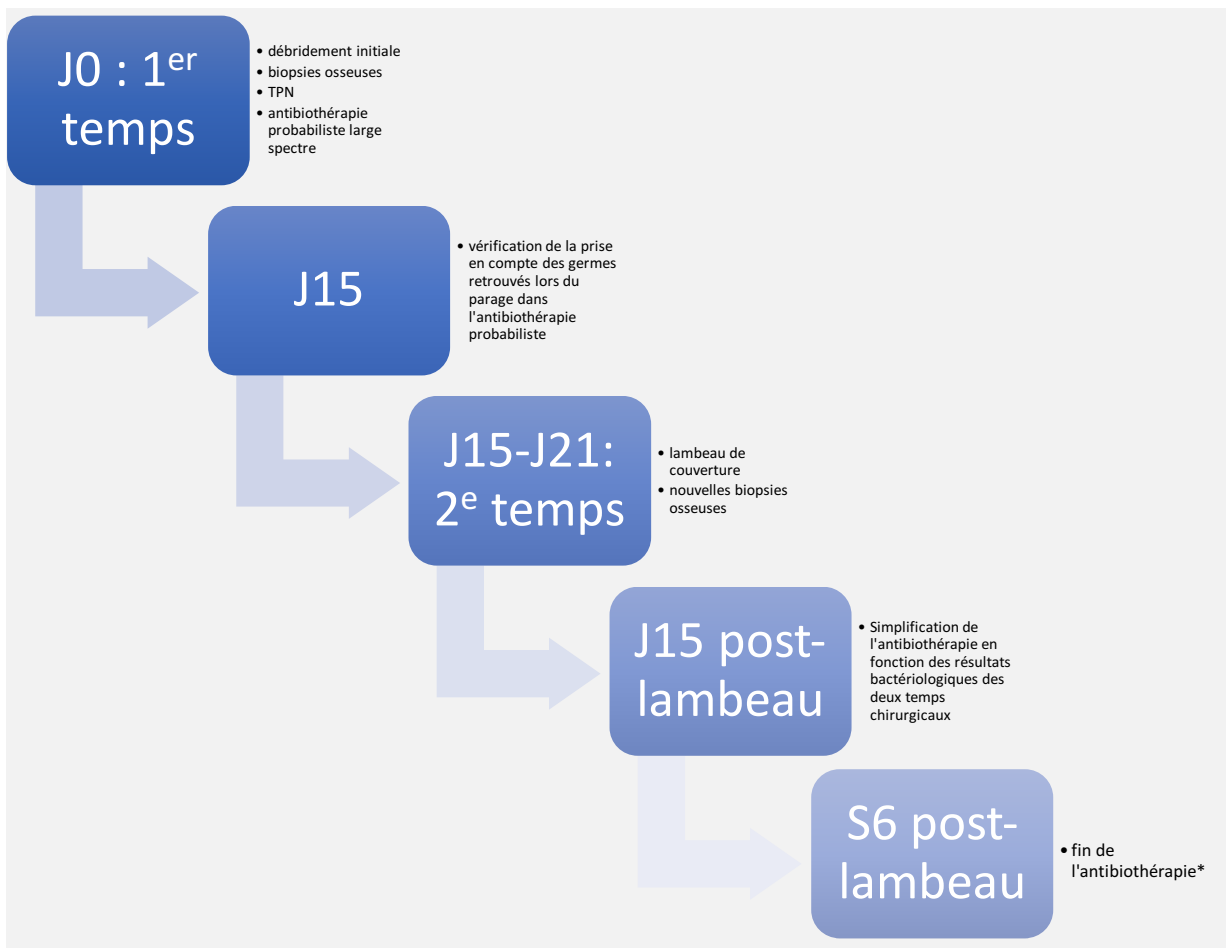


Figure 10. Proposition de séquence DTAL

* sauf *Actinomyces* et *Candida*

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bauer K, Rock K, Nazzal M, Jones O, Qu W. Pressure Ulcers in the United States' Inpatient Population From 2008 to 2012: Results of a Retrospective Nationwide Study. *Ostomy. Wound Manage.* 2016;62:30–8.
2. Bauer J, Phillips LG. MOC-PSSM CME article: Pressure sores. *Plast. Reconstr. Surg.* 2008;121:1–10.
3. Bluestein D, Javaheri A. (2008) Pressure Ulcers: Prevention, Evaluation, and Management *American Family Physician.* 78(10):1186-1194
4. ECN PILLY 2016 4e éditions - infections hosto-articulaires de l'adulte et de l'enfant, Editions alinéa plus
5. NPUAP. Pressure Injury Stages. Available at: <http://www.npuap.org/resources/educational-and-clinical-resources/npuap-pressure-injury-stages/> [cité le 30 janv. 17]
6. NPUAP press realease april 2016 <http://www.npuap.org/national-pressure-ulcer-advisory-panel-npuap-announces-a-change-in-terminology-from-pressure-ulcer-to-pressure-injury-and-updates-the-stages-of-pressure-injury/> [cité le 30 janv. 17]
7. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance Maladie pour 2014 - Propositions de l'Assurance Maladie sur les charges et produits pour l'année 2014 - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés - Juillet 2013;80-84
8. Barrois B, Allaert F. Enquête nationale de prévalence des escarres décennale PERSE. *L'Escarre.* 2015;(67): 4.
9. Lyder CH, Pressure Ulcer Prevention and Management *JAMA.* 2003;289(2):223-226
10. Edsberg LE, Black JM, Goldberg M, McNichol L, Moore L, Sieggreen M. Revised National Pressure Ulcer Advisory Panel Pressure Injury Staging System: Revised Pressure Injury Staging System. *J. Wound Ostomy Cont. Nurs. Off. Publ. Wound Ostomy Cont. Nurses Soc.* 2016;43:585–97.
11. Sugarman B, Hawes S, Musher DM, Klima M, Young EJ, Pircher F. Osteomyelitis beneath pressure sores. *Arch. Intern. Med.* 1983;143:683–8.
12. Darouiche RO, Landon GC, Klima M, Musher DM, Markowski J. Osteomyelitis associated with pressure sores. *Arch. Intern. Med.* 1994;154:753–8.
13. Revue Soins n° 702 Janv. 2006 Miot 1999

14. Ba' Pham, et al. Preventing Pressure Ulcers in Long-term Care *A Cost-effectiveness Analysis* .Arch Intern Med. 2011;171(20):1839-1847
15. Diamond S, Moghaddas HS, Kaminski SS, Grotts J, Ferrigno L, Schooler W. National Outcomes after Pressure Ulcer Closure: Inspiring Surgery. Am. Surg. 2016;82:903–6.
16. McCarthy JE, Rao VK. Systematic Review and Operative Technique of Recalcitrant Pressure Ulcers Using a Fillet Flap Technique. Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open. 2016;4:e1001.
17. Brem H, Maggi J, Nierman D, Rolnitzky L, Bell D, Rennert R, et al. High cost of stage IV pressure ulcers. Am. J. Surg. 2010;200:473–7.
18. HAS - conférence de consensus : prévention et traitement des escarres de l'adulte et du sujet âgé, novembre 2001. disponible en ligne sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/escarresdef_long.pdf [cité le 30 janv. 17]
19. Royal College of Nursing - Pressure ulcer risk assessment and prevention : recommendations. Avril 2001. disponible en ligne [cité le 30 janv. 17] sur : « http://www.rcn.org.uk/_data/assets/pdf_file/0003/78501/001252.pdf 13 pages
20. Loiseau-Breton C. Escarres et évaluation de la douleur. Soins Gérontologie. mai 2013;18(101):34-5.
21. National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel, Pan Pacific Pressure Injury Alliance. 2014 Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: Clinical Practice Guideline [Internet]. 2014. Available from: <http://www.npuap.org/resources/educational-and-clinical-resources/prevention-and-treatment-of-pressure-ulcers-clinical-practice-guideline/>
22. Eckardt JJ, Wirganowicz PZ, Mar T. An aggressive surgical approach to the management of chronic osteomyelitis. Clin. Orthop. 1994;229–39.
23. Sameem M, Au M, Wood T, Farrokhyar F, Mahoney J. A systematic review of complication and recurrence rates of musculocutaneous, fasciocutaneous, and perforator-based flaps for treatment of pressure sores. Plast. Reconstr. Surg. 2012;130:67e–77e
24. Larson DL, Hudak KA, Waring WP, Orr MR, Simonelic K. Protocol management of late-stage pressure ulcers: a 5-year retrospective study of 101 consecutive patients with 179 ulcers. Plast. Reconstr. Surg. 2012;129:897–904.
25. European Wound Management Association (EWMA) (2007) Document de référence : La pression négative topique dans la prise en charge des plaies. [cité le 30 janv. 17] Londres : MEP Ltd 1-17. Disponible en ligne sur :

http://ewma.org/fileadmin/user_upload/EWMA.org/Position_documents_2002-2008/posdoc_French_07final.pdf

26. Haute Autorité de Santé (2011) Traitement des plaies par pression négative (TPN): des utilisations spécifiques et limitées [cité 30 janv. 17]. Disponible en ligne sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/fiche de bon usage traitement des plaies par pression negative.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/fiche_de_bon_usage_traitement_des_plaies_par_pression_negative.pdf)
27. Dumville JC, Webster J, Evans D, Land L. Negative pressure wound therapy for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;CD011334.
28. Bodavula P, Liang SY, Wu J, VanTassell P, Marschall J. Pressure Ulcer-Related Pelvic Osteomyelitis: A Neglected Disease? *Open Forum Infect. Dis.* 2015;2:ofv112.
29. Ramaesh R, Gaston MS, Simpson AHRW. Chronic osteomyelitis of the pelvis. *Acta Orthop. Belg.* 2013;79:280–6.
30. HAS - Les pansements : Indications et utilisations recommandées, Fiche bon usage des technologies de santé, avril 2011.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-01/pansements_synthese_rapport.pdf [cité 30 janv. 17]
31. Qaseem A, et al. Treatment of Pressure Ulcers: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians *Ann Intern Med.* 2015;162:370-379. doi:10.7326/M14-1568
32. Brunel A-S, Lamy B, Cyteval C, Perrochia H, Téot L, Masson R, et al. Diagnosing pelvic osteomyelitis beneath pressure ulcers in spinal cord injured patients: a prospective study. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2016;22:267.e1-8.
33. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J. Clin. Epidemiol.* 1994;47:1245–51.
34. Rudensky B, Lipschits M, Isaacsohn M, Sonnenblick M. Infected pressure sores: comparison of methods for bacterial identification. *South. Med. J.* 1992;85:901–3.
35. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2013;56:e1–25.
36. Dana AN, Bauman WA. Bacteriology of pressure ulcers in individuals with spinal cord injury: What we know and what we should know. *J. Spinal Cord Med.* 2015;38:147–60.

37. Lim CJ, Cheng AC, Kennon J, Spelman D, Hale D, Melican G, et al. Prevalence of multidrug-resistant organisms and risk factors for carriage in long-term care facilities: a nested case-control study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014;69:1972–80.
38. Reddy M, Gill SS, Kalkar SR, Wu W, Anderson PJ, Rochon PA. Treatment of pressure ulcers: a systematic review. *JAMA.* 2008;300:2647–62.
39. Rennert R, Golinko M, Yan A, Flattau A, Tomic-Canic M, Brem H. Developing and evaluating outcomes of an evidence-based protocol for the treatment of osteomyelitis in Stage IV pressure ulcers: a literature and wound electronic medical record database review. *Ostomy. Wound Manage.* 2009;55:42–53.
40. Bauer S, Bouldouyre M-A, Oufella A, Palmari P, Bakir R, Fabreguettes A, et al. Impact of a multidisciplinary staff meeting on the quality of antibiotherapy prescription for bone and joint infections in orthopedic surgery. *Med. Mal. Infect.* 2012;42:603–7.
41. Uçkay I, Vernaz-Hegi N, Harbarth S, Stern R, Legout L, Vauthey L, et al. Activity and impact on antibiotic use and costs of a dedicated infectious diseases consultant on a septic orthopaedic unit. *J. Infect.* 2009;58:205–12.
42. Han H, Lewis VL, Wiedrich TA, Patel PK. The value of Jamshidi core needle bone biopsy in predicting postoperative osteomyelitis in grade IV pressure ulcer patients. *Plast. Reconstr. Surg.* 2002;110:118–22.
43. Maslauskas K, Samsanavicius D, Rimdeika R, Kaikaris V. Surgical treatment of pressure ulcers: an 11-year experience at the Department of Plastic and Reconstructive Surgery of Hospital of Kaunas University of Medicine. *Med. Kaunas Lith.* 2009;45:269–75.
44. Schiffman J, Golinko MS, Yan A, Flattau A, Tomic-Canic M, Brem H. Operative debridement of pressure ulcers. *World J. Surg.* 2009;33:1396–402.
45. Jugun K, Richard J-C, Lipsky BA, Kressmann B, Pittet-Cuenod B, Suvà D, et al. Factors Associated With Treatment Failure of Infected Pressure Sores. *Ann. Surg.* 2016;264:399–403.
46. Marriott R, Rubayi S. Successful truncated osteomyelitis treatment for chronic osteomyelitis secondary to pressure ulcers in spinal cord injury patients. *Ann. Plast. Surg.* 2008;61:425–9.
47. Rod-Fleury T, Dunkel N, Assal M, Rohner P, Tahintzi P, Bernard L, et al. Duration of post-surgical antibiotic therapy for adult chronic osteomyelitis: a single-centre experience. *Int. Orthop.* 2011;35:1725–31.

48. Lazzarini L, Lipsky BA, Mader JT. Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? *Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.* 2005;9:127–38.
49. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2016;62:e1-50.
50. Valour F, Sénéchal A, Dupieux C, Karsenty J, Lustig S, Breton P, et al. Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. *Infect. Drug Resist.* 2014;7:183–97.
51. Vincent P-L, Pinatel B, Viard R, Comparin J-P, Gir P, Voulliaume D. [The gluteus maximus inferior split-muscle flap for the cover of ischiatic pressure ulcers: Study of 61 cases]. *Ann. Chir. Plast. Esthet.* 2016;61:845–52.
52. Kierney PC, Engrav LH, Isik FF, Esselman PC, Cardenas DD, Rand RP. Results of 268 pressure sores in 158 patients managed jointly by plastic surgery and rehabilitation medicine. *Plast. Reconstr. Surg.* 1998;102:765–72
53. Keys KA, Daniali LN, Warner KJ, Mathes DW. Multivariate Predictors of Failure after Flap Coverage of Pressure Ulcers: *Plast. Reconstr. Surg.* 2010;125:1725–34.
54. Foster RD, Anthony JP, Mathes SJ, Hoffman WY, Young D, Eshima I. Flap selection as a determinant of success in pressure sore coverage. *Arch. Surg. Chic. Ill* 1960. 1997;132:868–73.
55. Niazi ZB, Salzberg CA, Byrne DW, Viehbeck M. Recurrence of initial pressure ulcer in persons with spinal cord injuries. *Adv. Wound Care J. Prev. Heal.* 1997;10:38–42.
56. Stone JM, Wolfe VA, Nino-Murcia M, Perakash I. Colostomy as treatment for complications of spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1990;71:514–8.
57. Deshmukh GR, Barkel DC, Sevo D, Hergenroeder P. Use or misuse of colostomy to heal pressure ulcers. *Dis. Colon Rectum.* 1996;39:737–8.
58. Goodman CM, Cohen V, Armenta A, Thornby J, Netscher DT. Evaluation of results and treatment variables for pressure ulcers in 48 veteran spinal cord-injured patients. *Ann. Plast. Surg.* 1999;42:665–72.
59. Schryvers OI, Stranc MF, Nance PW. Surgical treatment of pressure ulcers: 20-year experience. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2000;81:1556–62.

VII. ARTICLE SCIENTIFIQUE

Ces travaux ont donné lieu à la rédaction d'un article scientifique reproduit ci-après, qui sera soumis après prise en compte des remarques du jury à une revue internationale de maladies infectieuses ou de chirurgie plastique.

Chronic pelvic osteomyelitis complicating pressure ulcers: evaluation of a two-stage surgical strategy (debridement, negative pressure therapy and flap coverage) with prolonged antimicrobial therapy

Johan Andrianasolo^{1,2,3}, Tristan Ferry^{1,2,4}, Fabien Boucher^{2,5}, Joseph Chateau^{2,5}, Hristo Shipkov^{2,5}, Fatiha Daoud^{1,2}, Evelyne Braun^{1,2}, Claire Triffault-Fillit^{1,2}, Thomas Perpoint^{1,2}, Frédéric Laurent^{2,4,6}, Alain-Ali Mojallal^{2,5}, Christian Chidiac^{1,2,4} and Florent Valour^{1,2,4,*}, on behalf of the Lyon BJI study group[†]

¹ Department of infectious diseases, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

² CRIOAc Lyon, Regional reference center for the management of complex bone and joint infection, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

³ Department of general medicine, Claude Bernard Lyon University, Lyon, France

⁴ INSERM U1111, International Center for Research in Infectiology, Claude Bernard Lyon University, Lyon, France

⁵ Department of plastic, reconstructive and aesthetic surgery, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁶ Laboratory of bacteriology, French National Reference center for Staphylococci, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

* Correspondance to Dr. Florent Valour, MD, PhD – Service des maladies infectieuses et tropicales, Centre de Référence inter-régional pour la prise en charge des Infections Ostéo-Articulaires complexes (CRIOAc), Hôpital de la Croix-Rousse, 103 Grande-Rue de la Croix-Rousse, 69004 Lyon, France – Tel. 00.33.4.72.07.11.07 ; Fax. 00.33.4.72.07.17.50 ; Email adress: florent.valour@chu-lyon.fr

[†] Members of the Lyon BJI study group are listed in the Acknowledgement session.

ABSTRACT

Background: A two-stage surgical strategy (debridement-negative pressure therapy (NPT) and flap reconstruction) with prolonged antimicrobial therapy is usually proposed in pressure ulcer-related pelvic osteomyelitis (PURPO) but has not been widely evaluated.

Patients and methods: Adult patients with PURPO treated by a two-stage surgical strategy were included in a retrospective cohort study. Risk factors for superinfection (i.e., additional microbiological findings at reconstruction) and treatment failure were assessed using binary logistic regression. Kaplan-Meier curve analysis allowed comparison of failure-free survival between groups.

Results: Sixty-four PURPO in 61 patients (age, 47 (IQR, 36-63)) benefited from a post-debridement empirical therapy comprising vancomycin (70%) with piperacillin-tazobactam (57%) or carbapenem (22%). Osteomyelitis was plurimicrobial (73%), with a predominance of *S. aureus* (47%), *Enterobacteriaceae* (44%) and anaerobes (44%). Flap reconstruction was performed after 7 (IQR, 5-10) weeks of NPT, with 43 (68%) positive bone samples among which 39 (91%) were superinfections, associated with a high ASA score (OR, 5.8; $p=0.022$). Prevalence of coagulase negative *Staphylococci* ($p=0.017$) and *Candida* ($p=0.003$) increased. An ESBL *Enterobacteriaceae* was found in 5 (12%) patients, associated with fluoroquinolone consumption (OR, 32.4; $p=0.005$). Treatment duration was as 20 (IQR, 14-27) weeks, including 11 (IQR, 8-15) after reconstruction. After a follow-up of 54 (IQR, 27-102) weeks, 15 (23%) failures were observed, associated with previous pressure ulcer (OR, 5.7; $p=0.025$) and *Actinomyces* infection (OR, 9.5; $p=0.027$).

Conclusions: PURPO generate an important consumption of broad-spectrum antibiotics. Carbapenem should be reserved for ESBL at-risk patients only, including those with previous fluoroquinolone use. The uncorrelation between outcome and the debridement-to-reconstruction interval argue for a short sequence to limit the total duration of treatment.

KEYWORDS: Antimicrobial therapy; Bacteriology; Chronic osteomyelitis; Debridement; Flap coverage; Negative pressure therapy; Pressure ulcer.

INTRODUCTION

Pressure ulcers are frequent and severe clinical conditions corresponding to localized areas of damaged skin and/or underlying tissues over a bony prominence. As resulting of pressure in combination with shear associated with immobility, these lesions mostly occur in para- or tetraplegic patients after spinal cord injury, or in geriatric or intensive care settings [1,2]. Stage 4 lesions of the revised national pressure ulcer advisory panel (NPUAP) pressure injury staging system are associated with deep-seated infections, including contiguous osteomyelitis that has been reported in 17 to 32% of patients [3–5]. Local cares and/or antimicrobial therapy alone are insufficient to manage these complex infections [6,7]. Consequently, up to 27% of patients with primary diagnosis of pressure ulcer require a multidisciplinary approach with surgical flap reconstruction and prolonged antimicrobial therapy, leading to massive societal costs approaching 125,000 USD per episode [8–10].

In the absence of formal guidelines, medical and surgical practices are highly heterogeneous, as well as outcomes with failure rates ranging from 5 to 65% [8,11–14]. Even if immediate reconstruction is proposed by some surgical teams [15], one of the most commonly accepted option for the treatment of sacral or ischial pressure ulcer-related chronic osteomyelitis is a two-stage surgical strategy. The first surgical step consists in debridement of devitalized tissue and allows the realization of multiple bone biopsies aiming microbiological documentation [2,16,17], and is followed by negative pressure therapy (NPT) [18]. A reconstructive surgery is performed after control of the soft tissue infection, commonly using a regional myo- or fascio-cutaneous flap [19]. Antimicrobial therapy is started after the initial surgical debridement, adapted to bacteriological documentation, and prolonged for several weeks after flap coverage. In this context, the present study aimed to relate the experience of a French regional reference center for the management of complex bone and joint infection (CRIOAc Lyon) in such poorly evaluated two-stage surgical strategy, focusing on bacteriological findings and risk factor for treatment failure.

PATIENTS AND METHODS

Ethics statements. The study (ClinicalTrial.gov registration number NCT03010293) received the approval of the French South-East Ethics Committee (reference number QH20-2014). In accordance with French legislation, written informed consent was not required for any part of the study.

Inclusion criteria and data collection. This retrospective observational monocentric study included all adult patients with ulcer pressure-related sacral or ischial chronic osteomyelitis managed by a two-stage surgical strategy (i.e, debridement followed by NPT before myo- or fascio-cutaneous flap reconstruction; Figure 1) associated with prolonged antimicrobial therapy from January 1st 2012 to April 30th 2016. Patient identification was based on the prospective and exhaustive database of our regional reference center for the management of complex bone and joint infection. For each patient, extensive data were extracted from medical records, nursing charts and biological software, and recorded in a standardized anonymous case report form. Collected data included patients and osteomyelitis baseline characteristics, past medical history allowing the calculation of the modified comorbidity Charlson index as previously described [20], the precise surgical and medical therapeutic sequences, results of microbiological analysis at each surgical step, and outcome.

Definitions. In the absence formal consensus, the diagnosis of osteomyelitis was based on clinical, radiological and microbiological findings [21]. Histological analysis was not routinely performed and consequently not included in the diagnosis criteria. Reported microbiological findings relied only on gold-standard sample management, consisting in prolonged (14 days) cultures of surgical bone biopsies performed after ulcer debridement. Results of superficial and/or soft tissue samples were excluded. To be considered as implicated in bone infection, potentially contaminant bacteria such as coagulase negative *Staphylococci* (CoNS), *Corynebacteria*, or *Propionibacterium* had to be yielded on at least two samples, as suggested by the US guidelines for the diagnosis of prosthetic joint infection [22], and taken into account by the treating clinician in the definitive antibiotic regimen. Superinfection referred to additional microbiological findings at time of flap reconstruction in comparison with debridement. Therapeutic failure included: i) the need for additional surgical procedure for septic reason after flap reconstruction; ii) relapse at the same site after antimicrobial therapy interruption; and/or iii) infection-related death.

Statistical analysis. Descriptive statistics were used to estimate the frequencies of the study variables, described as percentages (%) for dichotomous variables and as medians (interquartile range (IQR)) for continuous values. For each variable, the number of missing values was excluded from the denominator in percentage calculation. Non-parametric statistical methods were used to compare groups (Fisher exact test and Mann-Whitney U test),

as appropriate. Kaplan-Meier curves allowed the comparison of failure-free survival between groups using the log-rank test. Determinants of superinfections and treatment failure were assessed using binary logistic regression, and expressed as odd ratio (OR) with 95% confidence interval (95%CI). Clinically pertinent variables with a *p*-value <0.15 in the univariate analysis were included in the final multivariate models. A *p*-value <0.05 was considered as significant. All analyses were performed using SPSS software version 19.0 (SPSS, Chicago, IL).

RESULTS

Included population. Sixty-four pressure ulcer-related ischial (n=43; 67.2%) or sacral (n=20; 31.3%) osteomyelitis occurring in 61 patients (46 males, 71.9%; median age, 47.4 [IQR, 35.6-62.6]) were included. Contexts leading to pressure ulcer were mostly paraplegia (n=41; 64.1%) and tetraplegia (n=12; 18.8%). Patients had few comorbidities, including 9 (14.0%) with diabetes mellitus and 4 (6.3%) with heart failure or chronic liver disease, leading to a median modified Charlson's comorbidity index of 3 (IQR, 2-5). Twenty-five (39.1%) were active smokers. A previous pressure ulcer at the same site was noted in 24 (37.5%) patients. A consumption of third generation cephalosporin, piperacilline-tazobactam, carbapenam and/or fluoroquinolone was reported in 8 (12.5%), 11 (17.2%), 11 (17.2%) and 8 (12.5%) cases, respectively. All patients' characteristics are presented in Table 1.

Debridement. Lesions evolved from a median of 37.9 (IQR, 14.0-109.6) weeks before debridement. Fifty-seven (89.1%) cases required only one surgical debridement before reconstruction, while 7 (10.9%) had at least two debridements.

The majority of infections were plurimicrobial (n=47; 73.4%). *Staphylococci* were the most prevalent pathogens, isolated in 37 (57.8%) cases, and including: i) *S. aureus* (n=30; 46.9%), among which 4 (13.3%) were methicillin-resistant (MRSA); and ii) CoNS (n=9; 14.1%) among which 4 (44.4%) were methicillin-resistant (MRCoNS). Other bacterial species included 28 (43.8%) *Enterobacteriaceae* among which 4 (14.8%) secreted extended spectrum betalactamase (ESBL), anaerobes (n=28, 43.8%, including 7 *Actinomyces* [10.9%]), and streptococci (n=24; 37.5%). All microbiological results are detailed in Figure 2.

Empiric antimicrobial combinations mostly comprised vancomycin (n=44; 69.8%), associated with piperacillin-tazobactam (n=36; 57.1%) or carbapenam (n=11; 22.2). Retrospectively, 82.5% were effective against the pathogens isolated from debridement bone biopsies.

Antibiotic therapy was adapted to microbiological results before the flap closure in 49 (77.8%) patients (Table 2).

Flap reconstruction. The flap reconstruction was performed 6.6 (IQR, 4.9-9.6) weeks after debridement. Spectrum of antibiotic therapy was empirically re-expanded after the reconstruction step in 15 (23.1%) patients (Table 2).

Bacterial cultures of bone biopsies were positive in 43 (68.3%) cases. Fourteen (21.9%) patients had at least one bacteria already present in initial debridement bone samples. These persisting infections were due to *Enterobacteriaceae* (n=4), CoNS (n=3), *Corynebacteria* (n=3), MSSA (n=2), *P. aeruginosa* (n=2), *E. faecalis* (n=1), *Finegoldia* (n=1) and *C. tropicalis* (n=1). However, patients with positive bone samples at time of flap reconstruction mostly had a superinfection (n=39; 90.7%). Characteristics of patients with superinfection and univariate analysis for its determinants are provided in Table 1. In multivariate analysis, the only independent risk factor of superinfection was the ASA score (OR, 5.758; 95%CI, 1.284-25.833; $p=0.022$). Post-debridement appropriate empiric antibiotic therapy was protective (OR, 0.069; 95%CI, 0.006-0.787; $p=0.031$).

Compared to the initial bacteriological findings (Figure 2), *Staphylococci* were globally less represented (23.4%; $p=0.030$), with a decrease in *S. aureus* prevalence (9.3%; $p < 10^{-3}$). Contrariwise, CoNS were increasingly found in 12 (27.9%) cases ($p=0.017$) among which 83.3% were methicillin-resistant, without identified risk factor for MRCoSN superinfection. A significant reduction in the proportion of *Streptococci* (2.3%; $p < 10^{-3}$) and anaerobes (9.3% without any *Actinomyces*; $p < 10^{-3}$) was observed. An ESBL-producing *Enterobacteriaceae* was found in 11.6% of cases compared to 6.3% at the time of trimming ($p=0.480$), such a superinfection being statistically associated with the use of fluoroquinolones in the previous 6 months (OR, 32.4; 95%CI, 2.820-372.319; $p=0.005$). *Pseudomonas aeruginosa* superinfection (n=7; 17.9%) was associated with a high modified Charlson's comorbidity index (OR, 1.269; 95%CI, 0.997-1.614; $p=0.053$) and multiple debridements (OR, 7.067; 95%CI, 0.946-52.766; $p=0.057$). An increase in the prevalence of *Candida albicans* was finally observed (25.6% vs. 4.7%; $p=0.003$), without identified predictive factor with respect of male sex (OR, 0.229; 95%CI, 0.053-0.987; $p=0.048$). In particular, the use of broad spectrum betalacam antibiotic, including carbapenem (OR, 0.816; 95%CI, 0.151-4.403; $p=0.813$), was not associated with fungal superinfection.

Antimicrobial therapy. All patients were initially treated intravenously; an oral switch could be possible for 24 (38.7%) of them, only. The total duration of antimicrobial therapy was 19.8 (IQR, 13.8-27.4) weeks, including 11.1 (IQR, 7.5-15.1) weeks after flap reconstruction. In patients with fungal infection and/or superinfection, antifungal drugs were prolonged for 25.9 (IQR, 15.3-26.9) weeks after flap reconstruction.

Outcome. Patients were followed-up for 59.1 (IQR, 37.1-121.3) weeks after debridement, 54 (IQR, 26.6-101.7) weeks after flap reconstruction, and 38.6 (IQR, 13.6-91.1) weeks after antimicrobial interruption. Fifteen (23.4%) treatment failure were diagnosed in a median delay of 12.4 (IQR, 7.3-28.3) weeks after flap coverage, necessitating an additional surgical procedure in 14 (93.3%) cases. Four patients died, including 2 deaths related to pressure ulcer-related infection. The diagnosis of treatment failure led to an increased in total antimicrobial therapy length from 9.7 (IQR, 6.8-13.6) weeks to 13.4 (IQR, 11.1-23.4) weeks ($p=0.011$). The whole comparison between patients with favorable outcome and treatment failure, and risk factors for poor outcome (univariate analysis) are presented in Table 1. In multivariate analysis, independent determinants of treatment failure were the existence of a previous pressure ulcer located at the same site (OR, 5.701; 95%CI, 1.244-26.127; $p=0,025$) and *Actinomyces*-positive cultures at time of debridement (OR, 9.522; 95%CI, 1.290-70.296; $p=0,027$). Results of failure-free survival curves analysis are presented in Figure 3. Colostomy (n=18; 28.1%), the delay between debridement and flap reconstruction, and admission in a rehabilitation center after the debridement (n=16; 25.0%) and/or the flap coverage (n=39; 60.9%) did not influence outcome.

DISCUSSION

Chronic osteomyelitis complicating end-stage pressure ulcers represent severe clinical conditions with poorly investigated management. Despite its retrospective design coupled to the inherent lack of control patients, this series provides interesting insights regarding the management of these complex bone infections, including among microbiological diagnosis and outcome of a two-stage surgical strategy in a referral center.

Diagnosis of pressure ulcer-related osteomyelitis is puzzling. Clinical assessment is often inaccurate [5], and no imaging techniques allow an acceptable discernment between osteomyelitis and pressure-related bone change, including magnetic resonance imaging [21,23]. Histological analysis of bone biopsies does not appear to be more helpful [21]. For

the microbiologist, the challenge is to distinguish between colonizing and invasive bacteria, as both originate from the commensal cutaneous and digestive flora. In the absence of validated discriminant criteria, we used a practice-based approach, considering only: i) the results of the bacteriological analysis of surgical bone biopsies sampled after the debridement step, with the exclusion of superficial and/or soft tissues samples [24]; and ii) virulent pathogens (i.e. *S. aureus*, *Pseudomonas* ...), and potentially contaminants if yielded on at least two samples as suggested by the US guidelines for the diagnosis of prosthetic joint infection [22], and taken into account by the treating clinician in the definitive antimicrobial regimen. The bacterial repartition observed in our study was consistent with other similar investigations, with a predominance of MSSA, *Streptococci*, *Enterobacteriaceae* and anaerobes [6,21,25]. While the diffusion of MRSA is currently controlled in Europe, ESBL-producing *Enterobacteriaceae* are frequently implicated in pressure injury colonization and deep tissue infection, reaching 11.6% at the flap coverage step in our study. They have been associated with wound management in long-term care facilities, particularly in case of fluoroquinolone use [26], as well as highlighted by our results.

The management of chronic pelvic osteomyelitis requires a multidisciplinary approach, with comprehensive assessment of the patient's general medical condition, proper positioning with four to six weeks of pressure off-loading on adapted support surfaces, optimized nutrition and psychosocial support [15,27,28]. A combined medical-surgical approach is mandatory, allowing a better outcome in case of osteomyelitis [6]. In this setting, multidisciplinary staff meetings in referral centers have not been evaluated in the specific field of pelvic osteomyelitis, but have demonstrated their advantages in orthopedic infections [29,30]. In our center, they have made possible the crucial coordination of all the actors of the patients care, including the infectious disease specialists, orthopedic and plastic surgeons, microbiologists, radiologists, nuclear medicine specialists and rehabilitators. They allow an interdisciplinary decision for each complex patient case, with planning of the entire therapeutic sequence at the beginning of the patient management.

Concerning surgical strategy, some authors support a one-stage approach with immediate flap reconstruction even in case of local contamination [15]. However, among the 101 patients included in this study, bone biopsies were performed in 70% of cases and only half were positive thus the majority of patients were not suspected to have chronic osteomyelitis, although it is a well-known risk factor for flap coverage failure [31,32]. Additionally, a single-stage surgery does not allow the adaptation of the empiric antimicrobial therapy to microbiological results before flap closure; although an inappropriate initial treatment is

associated with an over-risk of failure. It has been known that a first step of debridement is essential for the reduction of bacterial inoculum by necrotic tissues excision and adequate sequestrectomy, and for the realization of gold-standard bacterial samples [28,33,34].

Regarding antimicrobial therapy, the plurimicrobial nature of pelvic osteomyelitis lead to a greater need of broad spectrum antimicrobials than in others bone infections [7]. An empiric combination of a broad-spectrum betalactam (i.e. piperacillin-tazobactam, or cefepim with metronidazole) and vancomycin can be proposed, thus targeting the most frequently involved microorganisms. An empiric prescription of a carbapenem should be only proposed to patient with high-risk of ESBL-producing *Enterobacteriaceae*, including those who had taken fluoroquinolones in the previous 6 months.

As the delay between debridement and flap reconstruction does not appear to influence outcome, a short sequence can be proposed in order to reduce the length of antimicrobial therapy. An interval of 2 to 3 weeks between the two surgical steps could be reasonably proposed, allowing: i) the assessment of the evolution of the soft tissue condition; and ii) the adaptation of the antimicrobial spectrum to the definitive bacteriological culture results (requiring 2 weeks), if necessary. With regard of the high frequency of superinfections, broad spectrum antimicrobial therapy should be prolonged until the definitive culture results of the bacteriological sample performed during flap coverage which necessitate two additional weeks. A more targeted treatment – possibly relying on oral molecules with acceptable bone diffusion if available – should then be proposed for 4 additional weeks, leading to a total duration not exceeding 6 weeks after flap coverage as proposed in most similar studies [6,35,36], and more generally in adult chronic osteomyelitis [37,38], in the absence of fungal or *Actinomyces* infection that require at least 6 months of treatment [39,40].

Pressure ulcer-related osteomyelitis outcome is poor, with an overall failure rate approaching 25% in our series. Some studies reported lower failure rates, but are associated with important bias: i) most of them used less stringent criteria for defining failure; ii) they not exclusively included patients with osteomyelitis; and iii) most had a shorter length of follow-up. For example, in a North-American study based on a national surgery database, flap coverage of pressure ulcer was associated with a recurrence rate of 1.9% with 4.7% of iterative surgical procedure but in a delay of 30 days, only. However, we demonstrated that the diagnosis of failure usually occurs later, in a median of 3 months after flap coverage, mostly necessitating reoperation. In a comparable series, Brunel et al noted initial and final healing rates of 42% and 37%, only, with a relapse rate of 18% [21]. Other studies with extensive length follow-up showed similar results [11,15,32,41]. Additionally, our institution is a labeled referral center

for the management of complex bone and joint infection, leading to the recruitment of the most complex – and consequently the most at-risk of failure – situations, which can explain such a high treatment failure rate.

Risk factors for treatment failure are poorly known. Multiple pressure ulcers occur in more than one-third of patients, and constitute in our series a risk factor for treatment failure, as already suggested by two previous studies [11,14]. To date, no bacteriological factor had been related to treatment failure. Interestingly, we highlighted an increased risk of failure in *Actinomyces* osteomyelitis, which is a difficult-to-treat anaerobic bacteria that should not be considered as a contaminant and contrariwise requires prolonged (≥ 6 months) antimicrobial therapy [40]. Other previously described risk factors for treatment failure include ischial location, poor diabetes control, impaired nutrition status, active smoking, corticosteroid use and cardiovascular disease [11,14,32,42–45]. The benefit of colostomy is still debated. No impact has been highlighted in our series regarding the risk of superinfection or treatment failure. Additionally, this procedure is at-risk of complications in frail patients and of questionable efficacy [46]. On the other hand, it provides a dry and clean environment that should theoretically limit the risk of fecal contamination of the debrided ulcer and promote flap healing [47].

In conclusion, pressure ulcer-related pelvic osteomyelitis is associated with a high risk of treatment failure, requiring a collaborative medical-surgical management driven by a trained multidisciplinary team in a reference center. A two-step surgical strategy (debridement – TPN – flap reconstruction) can be proposed. A short interval (2-3 weeks) between the two procedures can be recommended, allowing improvement of soft tissue conditions and adaptation of empirical antimicrobial therapy, if necessary. The plurimicrobial nature of these infections leads to initially propose broad spectrum antibiotics that may comprise carbapenem in patient at-risk of ESBL infection, only, including those pretreated by fluoroquinolones. Two weeks after flap reconstruction, definitive microbiological data allows switching to a targeted combination therapy for a total duration of treatment of 6 weeks after the last surgical procedure, with respect of *Actinomyces* that requires prolonged treatment.

ACKNOWLEDGEMENT

Acknowledgements: Lyon Bone and Joint Infection Study Group

Coordinator: *Tristan Ferry*; **Infectious Diseases Specialists** – *Tristan Ferry, Florent Valour, Thomas Perpoint, André Boibieux, François Biron, Patrick Mialhes, Florence Ader, Agathe Becker, Sandrine Roux, Claire Triffault-Fillit, Fatiha Daoud, Johanna Lippman, Evelyne Braun, Christian Chidiac, Yves Gillet, Laure Hees*; **Surgeons** – *Sébastien Lustig, Elvire Servien, Yannick Herry, Romain Gaillard, Antoine Schneider, Michel-Henry Fessy, Anthony Viste, Philippe Chaudier, Romain Desmarchelier, Tanguy Mouton, Cyril Courtin, Lucie Louboutin, Sébastien Martres, Franck Trouillet, Cédric Barrey, Francesco Signorelli, Emmanuel Jouanneau, Timothée Jacquesson, Ali Mojallal, Fabien Boucher, Hristo Shipkov, Mehdi Ismail, Joseph Chateau*; **Anesthesiologists** – *Frédéric Aubrun, Isabelle Bobineau, Caroline Macabéo*; **Microbiologists** – *Frederic Laurent, François Vandenesch, Jean-Philippe Rasigade, Céline Dupieux*; **Imaging** – *Fabien Craighero, Loic Boussel, Jean-Baptiste Pialat*; **Nuclear Medicine** – *Isabelle Morelec, Marc Janier, Francesco Giammarile*; **PK/PD specialists** – *Michel Tod, Marie-Claude Gagnieu, Sylvain Goutelle*; **Prevention of infection** – *Solweig Gerbier-Colomban, Thomas Benet*; **Clinical Research Assistant** – *Eugénie Mabrut*

FUNDING

This study was funded by Hospices Civils de Lyon and Claude Bernard Lyon 1 University.

TRANSPARENCY DECLARATION

The authors declare no conflicting interest.

REFERENCES

1. Bauer K, Rock K, Nazzal M, Jones O, Qu W. Pressure Ulcers in the United States' Inpatient Population From 2008 to 2012: Results of a Retrospective Nationwide Study. *Ostomy. Wound Manage.* 2016;62:30–8.

2. Bauer J, Phillips LG. MOC-PSSM CME article: Pressure sores. *Plast. Reconstr. Surg.* 2008;121:1–10.
3. Edsberg LE, Black JM, Goldberg M, McNichol L, Moore L, Sieggreen M. Revised National Pressure Ulcer Advisory Panel Pressure Injury Staging System: Revised Pressure Injury Staging System. *J. Wound Ostomy Cont. Nurs. Off. Publ. Wound Ostomy Cont. Nurses Soc.* 2016;43:585–97.
4. Sugarman B, Hawes S, Musher DM, Klima M, Young EJ, Pircher F. Osteomyelitis beneath pressure sores. *Arch. Intern. Med.* 1983;143:683–8.
5. Darouiche RO, Landon GC, Klima M, Musher DM, Markowski J. Osteomyelitis associated with pressure sores. *Arch. Intern. Med.* 1994;154:753–8.
6. Bodavula P, Liang SY, Wu J, VanTassell P, Marschall J. Pressure Ulcer-Related Pelvic Osteomyelitis: A Neglected Disease? *Open Forum Infect. Dis.* 2015;2:ofv112.
7. Ramaesh R, Gaston MS, Simpson AHRW. Chronic osteomyelitis of the pelvis. *Acta Orthop. Belg.* 2013;79:280–6.
8. Diamond S, Moghaddas HS, Kaminski SS, Grotts J, Ferrigno L, Schooler W. National Outcomes after Pressure Ulcer Closure: Inspiring Surgery. *Am. Surg.* 2016;82:903–6.
9. McCarthy JE, Rao VK. Systematic Review and Operative Technique of Recalcitrant Pressure Ulcers Using a Fillet Flap Technique. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2016;4:e1001.
10. Brem H, Maggi J, Nierman D, Rolnitzky L, Bell D, Rennert R, et al. High cost of stage IV pressure ulcers. *Am. J. Surg.* 2010;200:473–7.
11. Kierney PC, Engrav LH, Isik FF, Esselman PC, Cardenas DD, Rand RP. Results of 268 pressure sores in 158 patients managed jointly by plastic surgery and rehabilitation medicine. *Plast. Reconstr. Surg.* 1998;102:765–72.
12. Homma K, Murakami G, Fujioka H, Fujita T, Imai A, Ezoe K. Treatment of ischial pressure ulcers with a posteromedial thigh fasciocutaneous flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 2001;108:1990–1996; discussion 1997.
13. Tavakoli K, Rutkowski S, Cope C, Hassall M, Barnett R, Richards M, et al. Recurrence rates of ischial sores in para- and tetraplegics treated with hamstring flaps: an 8-year study. *Br. J. Plast. Surg.* 1999;52:476–9.
14. Keys KA, Daniali LN, Warner KJ, Mathes DW. Multivariate Predictors of Failure after Flap Coverage of Pressure Ulcers: *Plast. Reconstr. Surg.* 2010;125:1725–34.

15. Larson DL, Hudak KA, Waring WP, Orr MR, Simonelic K. Protocol management of late-stage pressure ulcers: a 5-year retrospective study of 101 consecutive patients with 179 ulcers. *Plast. Reconstr. Surg.* 2012;129:897–904.
16. National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel, Pan Pacific Pressure Injury Alliance. 2014 Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: Clinical Practice Guideline [Internet]. 2014. Available from: <http://www.npuap.org/resources/educational-and-clinical-resources/prevention-and-treatment-of-pressure-ulcers-clinical-practice-guideline/>
17. Eckardt JJ, Wirganowicz PZ, Mar T. An aggressive surgical approach to the management of chronic osteomyelitis. *Clin. Orthop.* 1994;229–39.
18. Dumville JC, Webster J, Evans D, Land L. Negative pressure wound therapy for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;CD011334.
19. Sameem M, Au M, Wood T, Farrokhyar F, Mahoney J. A systematic review of complication and recurrence rates of musculocutaneous, fasciocutaneous, and perforator-based flaps for treatment of pressure sores. *Plast. Reconstr. Surg.* 2012;130:67e–77e.
20. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J. Clin. Epidemiol.* 1994;47:1245–51.
21. Brunel A-S, Lamy B, Cyteval C, Perrochia H, Téot L, Masson R, et al. Diagnosing pelvic osteomyelitis beneath pressure ulcers in spinal cord injured patients: a prospective study. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2016;22:267.e1-8.
22. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2013;56:e1–25.
23. Larson DL, Gilstrap J, Simonelic K, Carrera GF. Is there a simple, definitive, and cost-effective way to diagnose osteomyelitis in the pressure ulcer patient? *Plast. Reconstr. Surg.* 2011;127:670–6.
24. Rudensky B, Lipschits M, Isaacsohn M, Sonnenblick M. Infected pressure sores: comparison of methods for bacterial identification. *South. Med. J.* 1992;85:901–3.
25. Dana AN, Bauman WA. Bacteriology of pressure ulcers in individuals with spinal cord injury: What we know and what we should know. *J. Spinal Cord Med.* 2015;38:147–60.
26. Lim CJ, Cheng AC, Kennon J, Spelman D, Hale D, Melican G, et al. Prevalence of multidrug-resistant organisms and risk factors for carriage in long-term care facilities: a nested case-control study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014;69:1972–80.

27. Reddy M, Gill SS, Kalkar SR, Wu W, Anderson PJ, Rochon PA. Treatment of pressure ulcers: a systematic review. *JAMA*. 2008;300:2647–62.
28. Rennert R, Golinko M, Yan A, Flattau A, Tomic-Canic M, Brem H. Developing and evaluating outcomes of an evidence-based protocol for the treatment of osteomyelitis in Stage IV pressure ulcers: a literature and wound electronic medical record database review. *Ostomy. Wound Manage*. 2009;55:42–53.
29. Bauer S, Bouldouyre M-A, Oufella A, Palmari P, Bakir R, Fabreguettes A, et al. Impact of a multidisciplinary staff meeting on the quality of antibiotherapy prescription for bone and joint infections in orthopedic surgery. *Med. Mal. Infect*. 2012;42:603–7.
30. Uçkay I, Vernaz-Hegi N, Harbarth S, Stern R, Legout L, Vauthey L, et al. Activity and impact on antibiotic use and costs of a dedicated infectious diseases consultant on a septic orthopaedic unit. *J. Infect*. 2009;58:205–12.
31. Han H, Lewis VL, Wiedrich TA, Patel PK. The value of Jamshidi core needle bone biopsy in predicting postoperative osteomyelitis in grade IV pressure ulcer patients. *Plast. Reconstr. Surg*. 2002;110:118–22.
32. Bamba R, Madden JJ, Hoffman AN, Kim JS, Thayer WP, Nanney LB, et al. Flap Reconstruction for Pressure Ulcers: An Outcomes Analysis. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open*. 2017;5:e1187.
33. Maslauskas K, Samsanavicius D, Rimdeika R, Kaikaris V. Surgical treatment of pressure ulcers: an 11-year experience at the Department of Plastic and Reconstructive Surgery of Hospital of Kaunas University of Medicine. *Med. Kaunas Lith*. 2009;45:269–75.
34. Schiffman J, Golinko MS, Yan A, Flattau A, Tomic-Canic M, Brem H. Operative debridement of pressure ulcers. *World J. Surg*. 2009;33:1396–402.
35. Jugun K, Richard J-C, Lipsky BA, Kressmann B, Pittet-Cuenod B, Suvà D, et al. Factors Associated With Treatment Failure of Infected Pressure Sores. *Ann. Surg*. 2016;264:399–403.
36. Marriott R, Rubayi S. Successful truncated osteomyelitis treatment for chronic osteomyelitis secondary to pressure ulcers in spinal cord injury patients. *Ann. Plast. Surg*. 2008;61:425–9.
37. Rod-Fleury T, Dunkel N, Assal M, Rohner P, Tahintzi P, Bernard L, et al. Duration of post-surgical antibiotic therapy for adult chronic osteomyelitis: a single-centre experience. *Int. Orthop*. 2011;35:1725–31.
38. Lazzarini L, Lipsky BA, Mader JT. Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? *Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis*. 2005;9:127–38.

39. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2016;62:e1-50.
40. Valour F, Sénéchal A, Dupieux C, Karsenty J, Lustig S, Breton P, et al. Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. *Infect. Drug Resist.* 2014;7:183–97.
41. Vincent P-L, Pinatel B, Viard R, Comparin J-P, Gir P, Voulliaume D. [The gluteus maximus inferior split-muscle flap for the cover of ischiatic pressure ulcers: Study of 61 cases]. *Ann. Chir. Plast. Esthet.* 2016;61:845–52.
42. Foster RD, Anthony JP, Mathes SJ, Hoffman WY, Young D, Eshima I. Flap selection as a determinant of success in pressure sore coverage. *Arch. Surg. Chic. Ill* 1960. 1997;132:868–73.
43. Niazi ZB, Salzberg CA, Byrne DW, Viehbeck M. Recurrence of initial pressure ulcer in persons with spinal cord injuries. *Adv. Wound Care J. Prev. Heal.* 1997;10:38–42.
44. Goodman CM, Cohen V, Armenta A, Thornby J, Netscher DT. Evaluation of results and treatment variables for pressure ulcers in 48 veteran spinal cord-injured patients. *Ann. Plast. Surg.* 1999;42:665–72.
45. Schryvers OI, Stranc MF, Nance PW. Surgical treatment of pressure ulcers: 20-year experience. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2000;81:1556–62.
46. Deshmukh GR, Barkel DC, Sevo D, Hergenroeder P. Use or misuse of colostomy to heal pressure ulcers. *Dis. Colon Rectum.* 1996;39:737–8.
47. Stone JM, Wolfe VA, Nino-Murcia M, Perkash I. Colostomy as treatment for complications of spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1990;71:514–8.

FIGURES

Figure 1. Pictures of one of the included patients presenting ischial (A1) and sacral (A2) pressure-ulcer related osteomyelitis, evolution after a few weeks of pressure off-loading (B), debridement and negative pressure therapy (C, D), and before (F) and just after (G) flap reconstruction, and final result (H).



Figure 2. Comparison of microbiological findings among bone biopsies performed at debridement and flap reconstruction.

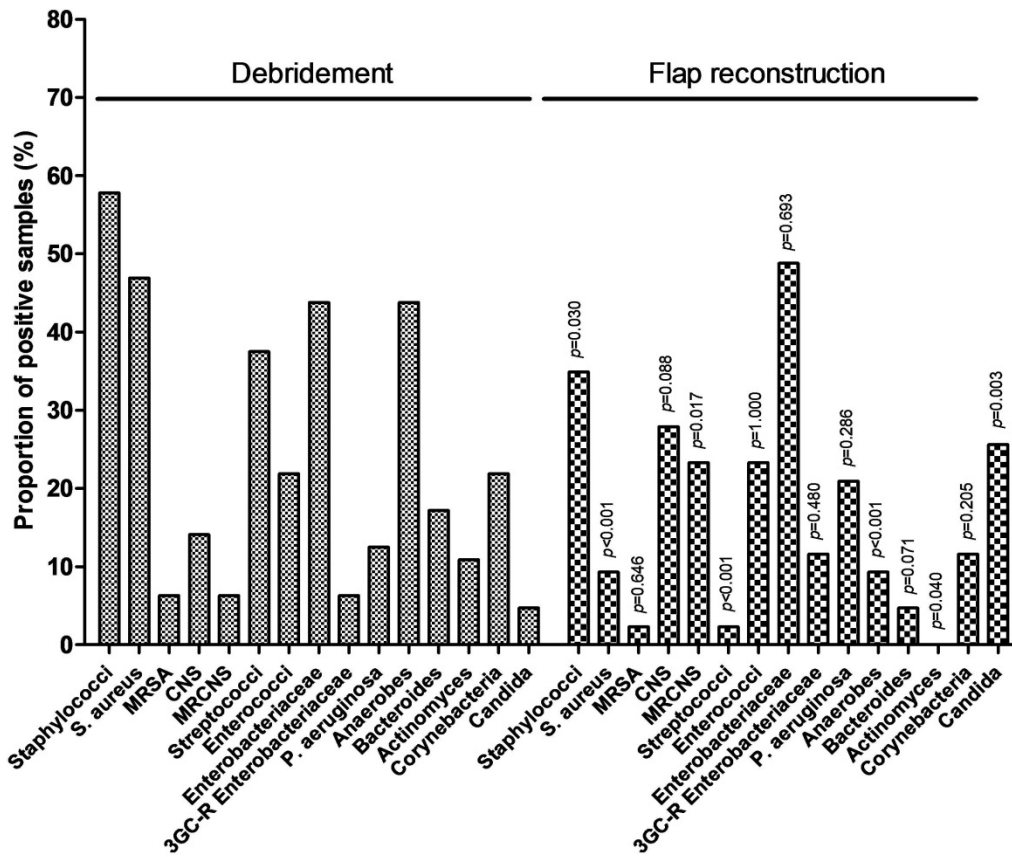
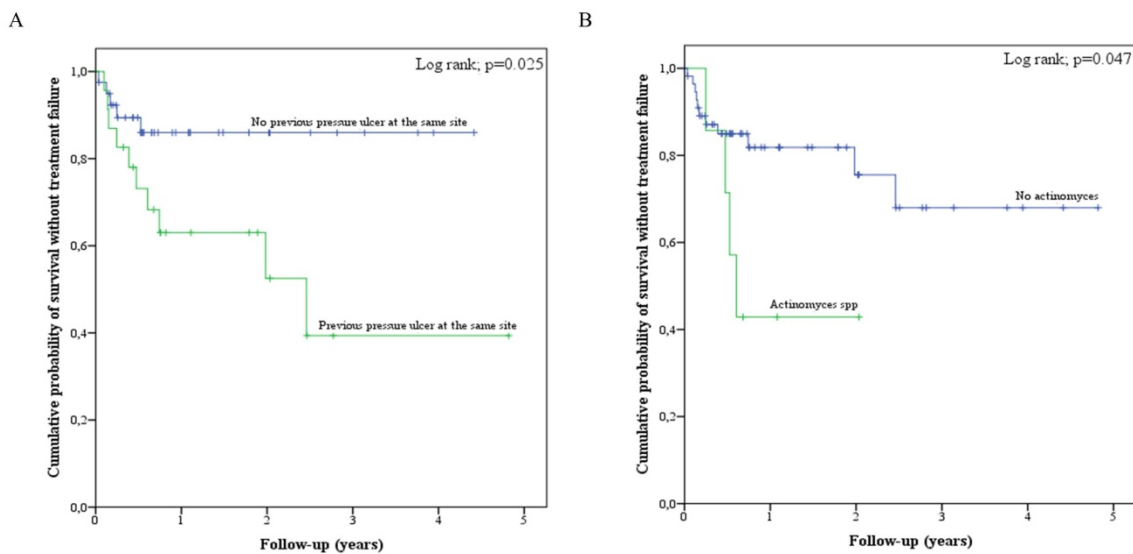


Figure 3. Kaplan Meier curves for cumulative probability of treatment failure-free survival according to the two main risk factors highlighted in multivariate analysis, i.e., an history of previous ulcer at the same site (A) and *Actinomyces* infection (B).



TABLES

Table 1. Comparison of patients with favorable and unfavorable outcome and determinants of treatment failure.

	Total population	Superinfection		Outcome					
		Superinfection	<i>p</i> -value*	OR (95%CI)	<i>p</i> -value	Treatment failure	<i>p</i> -value [#]	OR (95%CI)	<i>p</i> -value
Demographics									
Male gender	46 (71.9%)	26 (66.7%)	0.242	0.400 (0.113-1.415)	0.155	12 (80.0%)	0.525	1.765 (0.434-7.181)	0.428
Age, years	47.4 (35.6-62.6)	46.3 (34.0-62.9)	0.815	0.987 (0.713-1.365) [†]	0.935	50.3 (40.4-65.5)	0.521	1.071 (0.737-1.555) [†]	0.720
Comorbidities									
BMI, kg/m ²	23.6 (20.6-26.9)	24.1 (20.6-27.0)	0.784	1.033 (0.926-1.152)	0.560	22.9 (21.7-26.7)	0.869	0.996 (0.881-1.125)	0.948
Albumin, g/L	28.0 (24.3-32.1)	29.5 (26.2-32.0)	0.037	1.106 (0.998-1.226)	0.055	26.5 (23.7-30.0)	0.354	0.959 (0.869-1.059)	0.412
Prealbumin, g/L	0.2 (0.1-0.2)	0.2 (0.1-0.2)	0.285	142 (0.023-895167)	0.267	0.2 (0.1-0.3)	0.716	0.964 (0.000-6272)	0.993
Diabetes mellitus	9 (14.0%)	5 (12.8%)	1.000	1.029 (0.223-4.760)	0.970	2 (13.3%)	1.000	0.923 (0.170-5.003)	0.926
Chronic renal failure	2 (3.1%)	1 (2.6%)	1.000	0.605 (0.036-10.152)	0.727	1 (6.7%)	0.417	3.429 (0.201-58.391)	0.394
Chronic hepatic disease	4 (6.3%)	2 (5.1%)	0.632	0.595 (0.078-4.526)	0.616	3 (20.0%)	0.037	12.000 (1.145-125.816)	0.038
Congestive heart failure	4 (6.3%)	3 (7.7%)	1.000	1.917 (0.188-19.559)	0.583	1 (6.7%)	1.000	1.095 (0.105-11.380)	0.939
Peripheral artery disease	1 (1.6%)	1 (2.6%)	1.000	NC	NC	0 (0.0%)	1.000	NC	
Cerebral artery disease	2 (3.1%)	2 (5.1%)	0.521	NC	NC	0 (0.0%)	1.000	NC	
Immunodepression	4 (6.3%)	2 (5.1%)	0.632	0.595 (0.078-4.526)	0.616	1 (6.7%)	1.000	1.095 (0.105-11.380)	0.939
Solid tumor or hemopathy	4 (6.3%)	3 (7.7%)	1.000	1.917 (0.188-19.559)	0.583	1 (6.7%)	1.000	1.095 (0.105-11.380)	0.939
Gastroduodenal ulcer	4 (6.3%)	2 (5.1%)	1.000	1.243 (0.107-14.497)	0.862	1 (6.7%)	1.000	1.095 (0.105-11.380)	0.939
Active smoking	25 (39.1%)	14 (35.9%)	0.596	0.662 (0.235-1.864)	0.435	6 (40.0%)	1.000	1.053 (0.323-3.433)	0.932
ASA score	2.0 (2.0-3.0)	3.0 (2.0-3.0)	0.027	2.774 (1.103-6.974)	0.030	2.0 (2.0-3.0)	0.866	0.877 (0.340-2.261)	0.785
Modified CCI	3.0 (2.0-5.0)	3.0 (2.0-5.0)	0.448	1.041 (0.857-1.264)	0.687	2.0 (2.0-4.0)	0.299	1.134 (0.927-1.385)	0.221
Causal disability									
Evolution delay, years	15.4 (7.5-26.2)	14.9 (5.8-31.4)	0.954	1.009 (0.969-1.051)	0.671	16.5 (9.1-26.2)	0.978	0.997 (0.953-1.043)	0.901
Context									
Hemiplegic	2 (3.1%)	1 (2.6%)	1.000	0.605 (0.036-10.152)	0.727	1 (6.7%)	0.417	3.429 (0.201-58.391)	0.394
Paraplégic	41 (64.1%)	25 (64.1%)	1.000	0.893 (0.306-2.607)	0.836	8 (53.3%)	0.366	0.554 (0.171-1.798)	0.326
Quadriplegic	12 (18.8%)	8 (20.5%)	0.509	1.806 (0.429-7.608)	0.420	3 (20.0%)	1.000	1.111 (0.259-4.717)	0.887
Geriatrics	3 (4.7%)	2 (5.1%)	1.000	1.243 (0.107-14.497)	0.862	1 (6.7%)	0.558	1.679 (0.141-19.915)	0.682
ICU	1 (1.6%)	1 (2.6%)	1.000	NC	NC	0 (0.0%)	1.000	NC	
History of previous pressure ulcer									
At the same site	24 (37.5%)	17 (43.6%)	0.295	1.877 (0.635-5.549)	0.255	10 (66.7%)	0.013	5.000 (1.448-17.271)	0.011
Previous surgery at the same site	22 (34.4%)	14 (35.9%)	1.000	1.120 (0.384-3.270)	0.836	9 (60.0%)	0.028	4.154 (1.236-13.960)	0.021
Previous flap at the same site	9 (14.1%)	6 (15.4%)	1.000	1.273 (0.287-5.647)	0.751	4 (26.7%)	0.196	3.200 (0.735-13.938)	0.121
Actual pressure ulcer									
Sacrum	20 (31.3%)	13 (33.3%)	0.787	1.214 (0.403-3.661)	0.730	5 (33.3%)	1.000	1.133 (0.330-3.891)	0.842
Ischium	43 (67.2%)	27 (69.2%)	0.585	1.350 (0.463-3.937)	0.583	10 (66.7%)	1.000	0.970 (0.284-3.312)	0.961
Surgical debridement									
Delay since ulcer onset, weeks	37.9 (14.0-109.6)	36.4 (16.2-131.1)	0.630	1.003 (0.997-1.009)	0.350	41.7 (10.6-132.6)	0.868	1.000 (0.996-1.003)	0.858

CRP level at debridement, mg/L	42.2 (20.6-101.8)	43.0 (20.8-125.0)	0.948			52.5 (17.8-141.1)	0.792	1.001 (0.994-1.009)	0.708
Diverting colostomy	18 (28.1%)	14 (35.9%)	0.152	2.800 (0.796-9.843)	0.108	6 (40.0%)	0.326	2.056 (0.606-6.970)	0.247
Flap closure									
Delay since the last debridement, weeks	6.6 (4.9-9.6)	6.1 (4.8-9.9)	0.938	1.040 (0.946-1.144)	0.419	5.6 (5.1-8.0)	0.657	0.952 (0.843-1.076)	0.430
CRP level at time of flap closure, mg/L	25 (14.7-43.6)	25.5 (14.4-46.0)	0.356	1.008 (0.985-1.031)	0.517	22.9 (15.5-28.1)	0.474	0.879 (0.947-1.012)	0.210
Broad spectrum antimicrobial use before flap closure									
3 rd GC	14 (21.9%)	9 (23.1%)	1.000	1.140 (0.332-3.920)	0.835	5 (33.3%)	0.286	2.222 (0.609-8.108)	0.227
Piperacillin-tazobactam	40 (62.5%)	21 (53.8%)	0.115	0.389 (0.127-1.190)	0.098	9 (60.0%)	1.000	0.871 (0.266-2.849)	0.819
Carbapenem	16 (25.0%)	10 (25.6%)	1.000	1.034 (0.321-3.335)	0.955	6 (40.0%)	0.173	2.600 (0.749-9.029)	0.132
Fluoroquinolone	18 (28.1%)	8 (20.5%)	0.157	0.430 (0.138-1.337)	0.145	5 (33.3%)	0.744	1.385 (0.398-4.818)	0.609
Vancomycin	44 (68.8%)	27 (69.2%)	1.000	0.926 (0.305-2.818)	0.893	10 (66.7%)	1.000	0.882 (0.257-3.029)	0.842
Antimicrobial therapy									
Intravenous antimicrobial therapy									
Total duration, weeks	15.7 (10.7-22.0)	19.4 (13.1-24.8)	0.021	NA	NA	16.9 (8.1-26.4)	0.687	NA	NA
Duration from flap closure, weeks	7.9 (5.0-12.9)	10.1 (6.9-13.5)	0.008	NA	NA	11.2 (4.4-14.7)	0.386	NA	NA
Relay to oral antimicrobial therapy	24 (38.7%)	11 (29.7%)	0.067	NA	NA	7 (50.0%)	0.363	NA	NA
Total duration of antimicrobial therapy from flap closure, weeks	11.1 (7.5-15.1)	12.0 (8.0-15.1)	0.893	NA	NA	13.4 (11.1-23.4)	0.011	NA	NA
Total duration of antimicrobial therapy, weeks	19.8 (13.8-27.4)	21.0 (13.9-25.2)	0.789	NA	NA	28.9 (17.0-32.1)	0.109	NA	NA
Outcome									
Treatment failure	15 (23.4%)	8 (20.5%)	0.545	0.627 (0.194-2.028)	0.435	15 (100.0%)	NA	NA	NA
Delay since flap closure, weeks	12.4 (7.3-28.3%)	15.9 (11.1-27.3)	0.563	NA	NA	12.4 (7.3-28.3)	NA	NA	NA
Requirement of additional surgical procedure	14 (93.3%)	7 (87.5%)	1.000	NC	NC	14 (93.3%)	NA	NA	NA
Relapse after treatment discontinuation	13 (20.3%)	7 (17.9%)	0.535	0.656 (0.191-2.254)	0.503	13 (86.7%)	NA	NA	NA
Death	4 (6.3%)	3 (7.7%)	1.000	1.917 (0.188-19.559)	0.583	2 (13.3%)	0.232	NC	NC
Infection-related death	2 (50.0%)	1 (33.3%)	1.000	NC	NC	2 (100.0%)	NC	NC	NC

3rdGC, Third generation cephalosporin; 95%CI, 95% confidence interval; ASA, American society of anesthesiologists; BMI, Body mass index; CCI, Charlson comorbidity index; CoNS, Coagulase negative staphylococci; CRP, C-reactive protein; ESBL, Extended spectrum betalactamase; ICU, Intensive care unit; MRCoNS, Methicillin-resistant coagulase negative staphylococci; MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; NA, Not applicable; NC, Not calculable; OR, Odd ratio.

* In comparision to patients with no superinfection (Fisher exact test or Mann Whitney U-test, as appropriate)

In comparision to patients with no treatment failure (Fisher exact test or Mann Whitney U-test, as appropriate)

* Calculated for 10 additional years

Table 2. Large spectrum antibiotics used during the whole therapeutic sequence.

	Empirical antimicrobial therapy after debridement	Antimicrobial therapy adaptation according to debridement samples microbiological results	Re-broadening spectrum of antimicrobial therapy after flap closure	Antimicrobial therapy adaptation according to flap samples microbiological results
3rdGC	5 (8.2%)	10 (15.9%)	10 (15.6%)	18 (28.1%)
Piperacillin-tazobactam	36 (57.1%)	22 (39.4%)	20 (31.3%)	10 (15.6%)
Carbapenem	14 (22.2%)	8 (12.7%)	11 (17.2%)	9 (14.1%)
Vancomycin	44 (69.8%)	26 (41.3%)	25 (39.1%)	23 (35.9%)
Fluoroquinolone	7 (11.1%)	15 (24.2%)	23 (35.9%)	26 (40.6%)

VIII. CONCLUSIONS

ANDRIANASOLO Johan

CONCLUSIONS

Les escarres représentent une pathologie fréquente touchant en particulier les patients âgés, dénutris, para-ou tétraplégiques, et/ou pris en charge en réanimation. Elles se développent souvent aux dépens de la ceinture pelvienne, et près d'un tiers évolue vers le stade IV de la classification NPUAP, associé à une ostéite de contiguïté.

Malgré une absence de consensus international, la séquence Débridement - Thérapie par pression négative (TPN) - Antibiothérapie ciblée - Lambeau (DTAL) semble être la plus adaptée aux situations les plus complexes, mais a peu été évaluée.

Afin d'analyser cette pratique et de mettre en évidence des facteurs favorisant la survenue d'un échec thérapeutique, nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective et descriptive incluant 61 patients porteurs de 64 ostéites ayant bénéficié d'une séquence thérapeutique de type DTAL au Centre de Référence pour la prise en charge des Infections Ostéo-Articulaires complexes (CRIOAc) du Centre Hospitalo-Universitaire de Lyon.

Réalisé après une durée médiane d'évolution de la lésion de 38 (IQR, 14-110) semaines, le parage était suivi d'une antibiothérapie probabiliste principalement à base de vancomycine (n=44, 70%) associée à la piperacilline-tazobactam (n=36, 57%) ou à un carbapénème (n=11, 22%). Les prélèvements étaient le plus souvent plurimicrobiens (n=47, 73%), majoritairement positifs à *S. aureus* (n=30, 47%), entérobactéries (n=28, 44%), anaérobies (n=28, 44%) et streptocoques (n=24, 38%). Le lambeau était réalisé après une médiane de 7 (IQR, 5-10) semaines de TPN après le parage. Les biopsies osseuses réalisées lors du temps de couverture étaient positives dans 43 (68%) cas, correspondant majoritairement à une superinfection (n=39, 91%), avec comme seul facteur de risque un score ASA élevé (Odd ratio (OR)=5,8 ; $p=0.022$). En comparaison aux prélèvements réalisés lors du premier temps de parage, on notait une augmentation significative des staphylocoques à coagulase négative méti-R ($p=0.017$) et des levures du genre *Candida* ($p=0.003$). La présence d'une entérobactérie BLSE (5 [11.6%]) était associée à la prise de fluoroquinolones dans les 6 mois (OR=32,4 ; $p=0.005$). La durée totale d'antibiothérapie était de 20 (IQR, 14-27) semaines, incluant 11 (IQR, 8-15) semaines après le lambeau. Dans un suivi de 54 (IQR, 27-102) semaines post-lambeau, 15 (23%) échecs ont été observés, et étaient associés à un antécédent d'escarre au même site (OR=5,7 ; $p=0,025$) et à la présence d'*Actinomyces* lors du parage (OR=9,5 ; $p=0,027$). La réalisation d'une stomie, la consommation tabagique, et le délai entre le parage et le lambeau n'influençaient pas la survie sans échec.

Notre travail présente une des plus grandes séries d'ostéite sur escarre pelviennes pris en charge par séquence thérapeutique en deux temps de type DTAL. Ces situations complexes sont associées à un risque d'échec thérapeutique élevé, concernant près d'un quart des patients. Toutefois, la grande hétérogénéité des patients et la faible puissance de notre étude ne permet pas de dégager d'axe

d'amélioration franc. Plusieurs réflexions peuvent cependant être faites à la lumière de ces résultats :
1) les ostéites sur escarre pelvienne génèrent une consommation importante d'antibiotiques à large spectre, et notamment des carbapénèmes, qui ne devraient être limités qu'aux patients ayant reçu une fluoroquinolone dans les 6 mois précédant la prise en charge ; ii) l'absence d'impact sur le pronostic du délai entre le parage et la réalisation du lambeau de couverture plaide pour une séquence courte afin de limiter la durée totale de traitement ; et iii) un suivi des patients à risque doit permettre l'implémentation et l'adaptation régulière de toutes les mesures générales de prévention (assise, nutrition, soins locaux ...) afin de prévenir la survenue des escarres, des lésions répétées étant fréquemment vues chez les patients les plus fragiles et constituant un facteur de risque important d'échec de prise en charge.

En conclusion, la prise en charge d'une ostéite chronique pelvienne secondaire à une escarre reste complexe, associée à un taux d'échec élevé, et nécessite une parfaite coordination des professionnels de santé pour améliorer les chances de guérison : le médecin traitant de par son rôle majeur dans la prévention, la prise en charge des lésions débutantes et l'orientation précoce vers un centre de compétence en cas d'évolution défavorable ; l'infectiologue pour le choix ciblé de l'antibiothérapie adaptée, en limitant la surutilisation des antibiotiques critiques sur le plan de l'écologie microbienne ; le microbiologiste face aux grandes difficultés diagnostiques de ces infections plurimicrobiennes ; le chirurgien plasticien pour les temps de parage et de couverture avec une séquence de prise en charge réactive ; et le rééducateur, élément clé du succès de ces chirurgies complexes et de l'implémentation des mesures de prévention.

Le Président de la thèse,
Professeur Tristan FERRY

Pr Tristan FERRY
Maladies Infectieuses et Tropicales
HOSPICES CIVILS DE LYON
Hôpital de la Croix-Rousse
69317 LYON Cedex 04
RPPS 10004031372

Vu :

Pour Le Président de l'Université
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



Gilles Rode
Professeur Gilles RODE



Vu et permis d'imprimer
Lyon, le **17 FEV. 2017**

IX. ANNEXES

La description complète de l'ensemble des patients est présentée en ANNEXE 1 (comparaison des patients avec et sans échec thérapeutique) et en ANNEXE 2 (comparaison des patients avec et sans superinfection).

ANNEXE 1. Comparison of patients with favorable and unfavorable outcome and determinants of treatment failure

	Total population	Outcome			Univariate analysis		Multivariate analysis	
		Favorable	Failure	p-value	OR (IC95%)	p-value	OR (IC95%)	p-value
Demographics								
Male gender	46 (71.9%)	34 (69.4%)	12 (80.0%)	0.525	1.765 (0.434-7.181)	0.428		
Age (median, 95%CI), years	47.4 (35.6-62.6)	46.3 (35.0-61.2)	50.3 (40.4-65.5)	0.521	1.071 (0.737-1.555)*	0.720		
Comorbidities								
BMI (median, 95%CI), kg/m ²	23.6 (20.6-26.9)	23.7 (20.4-26.9)	22.9 (21.7-26.7)	0.869	0.996 (0.881-1.125)	0.948		
BMI < 18 kg/m ²	6 (9.7%)	5 (10.6%)	1 (6.7%)	1.000	0.600 (0.064-5.583)	0.654		
BMI > 30 kg/m ²	4 (6.5%)	4 (8.5%)	0 (0.0%)	0.564	NC			
Albumin (median, 95%CI), g/L	28.0 (24.3-32.1)	28.7 (25.0-32.7)	26.5 (23.7-30.0)	0.354	0.959 (0.869-1.059)	0.412		
Albumin < 30 g/L	33 (60.0%)	23 (57.5%)	10 (66.7%)	0.758	1.478 (0.426-5.124)	0.538		
Albumin < 25 g/L	17 (30.9%)	10 (25.0%)	7 (46.7%)	0.189	2.625 (0.759-9.084)	0.128		
Albumin < 20 g/L	2 (3.6%)	1 (2.5%)	1 (6.7%)	0.475	2.786 (0.163-47.597)	0.479		
Prealbumin (median, 95%CI), g/L	0.2 (0.1-0.2)	0.2 (0.1-0.2)	0.2 (0.1-0.3)	0.716	0.964 (0.000-6272)	0.993		
Prealbumin < 0.2 g/L	33 (62.3%)	24 (61.5%)	9 (64.3%)	1.000	1.125 (0.316-4.003)	0.856		
Diabetes mellitus	9 (14.0%)	7 (14.3%)	2 (13.3%)	1.000	0.923 (0.170-5.003)	0.926		
Chronic renal failure	2 (3.1%)	1 (2.0%)	1 (6.7%)	0.417	3.429 (0.201-58.391)	0.394		
Chronic hepatic disease	4 (6.3%)	1 (2.0%)	3 (20.0%)	0.037	12.000 (1.145-125.816)	0.038	3.372 (0.252-45.191)	0.359
Congestive heart failure	4 (6.3%)	3 (6.1%)	1 (6.7%)	1.000	1.095 (0.105-11.380)	0.939		
Peripheral artery disease	1 (1.6%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1.000	NC			
Cerebral artery disease	2 (3.1%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)	1.000	NC			
Immunodepression	4 (6.3%)	3 (6.1%)	1 (6.7%)	1.000	1.095 (0.105-11.380)	0.939		
Solid tumor or hemopathy	4 (6.3%)	3 (6.1%)	1 (6.7%)	1.000	1.095 (0.105-11.380)	0.939		
Gastroduodenal ulcer	4 (6.3%)	3 (6.1%)	1 (6.7%)	1.000	1.095 (0.105-11.380)	0.939		
Active smoking	25 (39.1%)	19 (38.8%)	6 (40.0%)	1.000	1.053 (0.323-3.433)	0.932		
ASA score (median, 95%CI)	2.0 (2.0-3.0)	2.0 (2.0-3.0)	2.0 (2.0-3.0)	0.866	0.877 (0.340-2.261)	0.785		
ASA score > 2	30 (46.9%)	23 (46.9%)	7 (46.7%)	1.000	0.989 (0.310-3.153)	0.985		
CCI (median, 95%CI)	2.0 (2.0-3.3)	2.0 (2.0-3.0)	3.0 (2.0-6.0)	0.502	1.128 (0.905-1.404)	0.284		
Modified CCI (median, 95%CI)	3.0 (2.0-5.0)	3.0 (2.0-4.0)	2.0 (2.0-4.0)	0.299	1.134 (0.927-1.385)	0.221		
Causal disability								
Evolution delay (median, 95%CI), years	15.4 (7.5-26.2)	15.4 (6.7-25.4)	16.5 (9.1-26.2)	0.978	0.997 (0.953-1.043)	0.901		
Context								
Hemiplegic	2 (3.1%)	1 (2.0%)	1 (6.7%)	0.417	3.429 (0.201-58.391)	0.394		
Paraplégic	41 (64.1%)	33 (67.3%)	8 (53.3%)	0.366	0.554 (0.171-1.798)	0.326		
Quadriplegic	12 (18.8%)	9 (18.4%)	3 (20.0%)	1.000	1.111 (0.259-4.717)	0.887		
Geriatrics	3 (4.7%)	2 (4.1%)	1 (6.7%)	0.558	1.679 (0.141-19.915)	0.682		
ICU	1 (1.6%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1.000	NC			

	Diverting colostomy	18 (28.1%)	12 (24.5%)	6 (40.0%)	0.326	2.056 (0.606-6.970)	0.247		
	Colostomy since the initial management	13 (72.2%)	8 (66.7%)	5 (83.3%)	0.615	2.500 (0.214-29.254)	0.465		
Previous pressure ulcer									
	At the same site	24 (37.5%)	14 (28.6%)	10 (66.7%)	0.013	5.000 (1.448-17.271)	0.011	5.701 (1.244-26.127)	0.025
	Previous surgery at the same site	22 (34.4%)	13 (26.5%)	9 (60.0%)	0.028	4.154 (1.236-13.960)	0.021		
	Previous flap at the same site	9 (14.1%)	5 (10.2%)	4 (26.7%)	0.196	3.200 (0.735-13.938)	0.121		
Antimicrobial consumption < 6 months									
	3 rd GC < 6 months	8 (12.5%)	6 (12.2%)	2 (13.3%)	1.000				
	Piperacillin-tazobactam < 6 months	11 (17.2%)	8 (16.3%)	3 (20.0%)	0.710				
	Carbapenems < 6 months	11 (17.2%)	10 (20.4%)	1 (6.7%)	0.434				
	Fluoroquinolons < 6 months	8 (12.5%)	8 (16.3%)	0 (0.0%)	0.181				
Actual pressure ulcer									
	Location								
	Sacrum	20 (31.3%)	15 (30.6%)	5 (33.3%)	1.000	1.133 (0.330-3.891)	0.842		
	Ischium	43 (67.2%)	33 (67.3%)	10 (66.7%)	1.000	0.970 (0.284-3.312)	0.961		
Multidisciplinary board meeting									
					0.132	2.590 (0.794-8.451)	0.115		
Surgical debridement									
	Delay since ulcer onset (median, 95%CI), weeks	37.9 (14.0-109.6)	36.4 (18.3-86.7)	41.7 (10.6-132.6)	0.868	1.000 (0.996-1.003)	0.858		
	CRP level at debridement (median, 95%CI), mg/L	42.2 (20.6-101.8)	42.2 (20.7-99.5)	52.5 (17.8-141.1)	0.792	1.001 (0.994-1.009)	0.708		
	Number of debridement before flap closure (median, 95%CI)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	0.672				
	1	57 (89.1%)	44 (89.8%)	14 (93.3%)	1.000				
	2	6 (9.3%)	4 (8.2%)	1 (6.7%)	1.000				
	3 or more	1 (1.6%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1.000				
	Bone resection	54 (84.4%)	39 (79.6%)	15 (100.0%)	0.100	NC			
Microbiology at time of 1st and/or 2nd debridement									
	Plurimicrobial infection	47 (73.4%)	35 (71.4%)	12 (80.0%)	0.750	1.600 (0.391-6.546)	0.513		
	<i>S. aureus</i>	30 (46.9%)	23 (46.9%)	7 (46.7%)	1.000	0.989 (0.310-3.153)	0.985		
	MRSA	4 (13.3%)	4 (17.9%)	0 (0.0%)	0.548	NC			
	CoNS	9 (14.1%)	7 (14.3%)	2 (13.3%)	1.000	0.923 (0.170-5.003)	0.926		
	MRCoNS	4 (50.0%)	3 (42.9%)	1 (100.0%)	1.000	NC			
	<i>Streptococcus</i> spp	24 (37.5%)	18 (36.7%)	6 (40.0%)	1.000	1.148 (0.351-3.756)	0.819		
	<i>Enterococcus</i> spp	14 (21.6%)	10 (20.4%)	4 (26.7%)	0.723	1.418 (0.372-5.409)	0.609		
	<i>E. faecalis</i>	10 (71.4%)	7 (70.0%)	3 (75.0%)	1.000				
	<i>E. faecium</i>	4 (28.6%)	3 (30.0%)	1 (25.0%)	1.000				
	<i>Enterobacteriaceae</i>	28 (43.8%)	21 (42.9%)	7 (46.7%)	1.000	1.167 (0.365-3.727)	0.795		
	3 rd GC resistance	4 (14.8%)	4 (19.0%)	0 (0.0%)	0.545	NC			
	Fluoroquinolone resistance	12 (44.4%)	9 (42.9%)	3 (50.0%)	1.000	1.333 (0.216-8.219)	0.757		

	<i>P. aeruginosa</i>	8 (12.5%)	6 (12.2%)	2 (13.3%)	1.000	1.103 (0.198-6.135)	0.911		
	Ceftazidime resistance	2 (25.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	1.000	NC			
	Piperacilline-tazobactam resistance	3 (37.5%)	2 (33.3%)	1 (50.0%)	1.000				
	Imipenem resistance	3 (37.5%)	2 (33.3%)	1 (50.0%)	1.000				
	Ciprofloxacin resistance	2 (25.0%)	1 (16.7%)	1 (50.0%)	0.463				
	Anaerobes	28 (43.8%)	19 (38.8%)	9 (60.0%)	0.234	2.368 (0.726-7.724)	0.153		
	<i>Bacteroides</i> spp	11 (39.3%)	8 (42.1%)	3 (33.3%)	1.000	0.688 (0.131-3.610)	0.658		
	<i>Corynebacterium</i> spp	14 (21.9%)	11 (22.9%)	3 (20.0%)	1.000				
	<i>Propionibacterium</i> spp	7 (10.9%)	6 (12.2%)	1 (6.7%)	1.000				
	<i>Actinomyces</i>	7 (10.9%)	3 (6.1%)	4 (26.7%)	0.047	5.576 (1.087-28.604)	0.039	9.522 (1.290-70.296)	0.027
	<i>Candida</i> spp	3 (4.7%)	2 (4.1%)	1 (6.7%)	0.558	1.679 (0.141-19.915)	0.682		
	Empirical antimicrobial therapy								
	3 rd GC	5 (8.2%)	3 (6.4%)	2 (14.3%)	0.322	2.444 (0.366-16.337)	0.356		
	Piperacillin-tazobactam	36 (57.1%)	28 (58.3%)	8 (53.3%)	0.772	0.816 (0.255-2.618)	0.733		
	Carbapenam	11 (22.2%)	9 (18.8%)	5 (33.3%)	0.291	2.167 (0.593-7.913)	0.242		
	Vancomycin	44 (69.8%)	34 (70.8%)	10 (66.7%)	0.757	0.824 (0.238-2.848)	0.759		
	Appropriate empirical antimicrobial therapy	52 (82.5%)	41 (85.4%)	11 (73.3%)	0.435	0.470 (0.116-1.899)	0.289		
	Antimicrobial therapy adaptation	49 (77.8%)	37 (77.1%)	12 (80.0%)	1.000	1.189 (0.284-4.984)	0.813		
	3 rd GC	10 (15.9%)	6 (12.5%)	4 (26.7%)	0.231				
	Piperacillin-tazobactam	22 (39.4%)	16 (33.3%)	6 (40.0)	0.758				
	Carbapenam	8 (12.7%)	6 (12.5%)	2 (13.3%)	1.000				
	Vancomycin	26 (41.3%)	21 (48.3%)	4 (26.7%)	0.238				
	Fluoroquinolone	15 (24.2%)	12 (25.5%)	3 (20.0%)	1.000				
	Admission in a rehabilitation center after debridement	16 (25%)	11 (21.4%)	5 (33.3%)	0.498	1.727 (0.487-6.126)	0.397		
	Flap closure								
	Delay since the first debridement (median, 95%CI), weeks	6.9 (5.0-10.9)	7.4 (4.9-11.1)	5.6 (5.1-8.0)	0.466	0.948 (0.654-1.053)	0.321		
	< 3 weeks	6 (9.4%)	4 (8.2%)	2 (13.3%)	0.618				
	< 4 weeks	11 (17.2%)	9 (18.4%)	2 (13.3%)	1.000				
	< 5 weeks	21 (32.8%)	17 (34.7%)	4 (26.7%)	0.755				
	< 6 weeks	28 (43.8%)	19 (38.8%)	9 (60.0%)	0.234	2.368 (0.726-7.724)	0.153		
	< 8 weeks	41 (64.1%)	30 (61.2%)	11 (73.3%)	0.542				
	Delay since the last debridement (median, 95%CI), weeks	6.6 (4.9-9.6)	7.1 (4.7-10.0)	5.6 (5.1-8.0)	0.657	0.952 (0.843-1.076)	0.430		
	< 3 weeks	6 (9.4%)	4 (8.2%)	2 (13.3%)	0.618				
	< 4 weeks	12 (18.8%)	10 (20.4%)	2 (13.3%)	0.715				
	< 5 weeks	22 (34.4%)	18 (36.7%)	4 (26.7%)	0.549				
	< 6 weeks	29 (45.3%)	20 (40.8%)	9 (60.0%)	0.242	2.175 (0.669-7.076)	0.197		
	< 8 weeks	42 (65.6%)	31 (63.3%)	11 (73.3%)	0.549				

	Broad spectrum antimicrobial use before flap closure								
	3 rd GC	14 (21.9%)	9 (18.4%)	5 (33.3%)	0.286	2.222 (0.609-8.108)	0.227		
	Piperacillin-tazobactam	40 (62.5%)	31 (63.3%)	9 (60.0%)	1.000	0.871 (0.266-2.849)	0.819		
	Carbapenem	16 (25.0%)	10 (20.4%)	6 (40.0%)	0.173	2.600 (0.749-9.029)	0.132	2.324 (0.533-10.132))	0.262
	Fluoroquinolone	18 (28.1%)	13 (25.6%)	5 (33.3%)	0.744	1.385 (0.398-4.818)	0.609		
	Vancomycin	44 (68.8%)	34 (69.4%)	10 (66.7%)	1.000	0.882 (0.257-3.029)	0.842		
	CRP level at time of flap closure (median, 95%CI), mg/L	25 (14.7-43.6)	25.3 (15.2-47.0)	22.9 (15.5-28.1)	0.474	0.879 (0.947-1.012)	0.210		
	CRP < 10 mg/L	7 (11.3%)	7 (14.6%)	0 (0.0%)	0.334	NC			
	Microbiology at time of flap closure								
	Positive	43 (68.3%)	35 (72.9%)	8 (53.3%)	0.206	0.424 (0.128-1.406)	0.161		
	Plurimicrobial	25 (58.1%) ?	20 (57.1%)	5 (62.5%)	1.000	1.250 (0.257-6.070)	0.782		
	<i>S. aureus</i>	4 (9.3%)	4 (11.4%)	0 (0.0%)	1.000				
	MRSA	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	NC				
	CoNS	12 (27.9%)	9 (25.7%)	3 (37.5%)	0.665				
	MRCoNS	10 (83.3%)	8 (88.9%)	2 (66.7%)	0.455				
	<i>Streptococcus</i> spp	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0.186				
	<i>Enterococcus</i> spp	10 (23.3%)	9 (25.7%)	1 (12.5%)	0.656				
	<i>E. faecalis</i>	7 (70.0%)	6 (66.7%)	1 (100%)	1.000				
	<i>E. faecium</i>	5 (50.0%)	5 (55.6%)	0 (0.0%)	1.000				
	<i>Enterobacteriaceae</i>	21 (48.8%)	18 (51.4%)	3 (37.5%)	0.698				
	3 rd GC resistance	5 (25.0%)	5 (29.4%)	0 (0.0%)	0.539				
	Fluoroquinolone resistance	9 (45%)	8 (47.1%)	1 (33.3%)	1.000				
	<i>P. aeruginosa</i>	9 (20.9%)	6 (17.1%)	3 (37.5%)	0.332				
	Ceftazidime resistance	4 (44.4%)	3 (50.0%)	1 (33.3%)	1.000				
	Piperacilline-tazobactam resistance	6 (66.7%)	5 (83.3%)	1 (33.3%)	0.226				
	Imipenem resistance	3 (33.3%)	3 (50.0%)	0 (0.0%)	0.464				
	Ciprofloxacin resistance	4 (44.4%)	3 (50.0%)	1 (33.3%)	1.000				
	Anaerobes	4 (9.3%)	2 (5.7%)	2 (25.0%)	0.151				
	<i>Bacteroides</i> spp	2 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	1.000				
	<i>Corynebacterium</i> spp	5 (11.6%)	5 (14.3%)	0 (0.0%)	0.565				
	<i>Propionibacterium</i> spp	1 (2.3%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1.000				
	<i>Candida</i> spp	11 (25.6%)	10 (28.6%)	1 (12.5%)	0.656				
	Superinfection at time of flap closure	39 (61.9%)	31 (64.6%)	8 (53.3%)	0.545	0.627 (0.194-2.028)	0.435		
	<i>S. aureus</i>	1 (2.6%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	1.000	NC			
	MRSA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	NC				
	CoNS	2 (5.1%)	1 (3.2%)	1 (12.5%)	0.372	3.357 (0.197-57.192)	0.402		
	MRCoNS	2 (100%)	1 (100%)	1 (100.0%)	NC				
	<i>Enterococcus</i> spp	9 (23.1%)	9 (29.0%)	0 (0.0%)	0.160	NC			

	<i>E. faecalis</i>	5 (55.6%)	5 (55.6%)	0 (0.0%)	NC			
	<i>E. faecium</i>	5 (55.6%)	5 (55.6%)	0 (0.0%)	NC			
	<i>Enterobacteriaceae</i>	18 (46.2%)	15 (48.4%)	3 (37.5%)	0.702	0.550 (0.135-2.241)	0.404	
	ESBL-producing <i>Enterobacteriaceae</i>	4 (23.5%)	4 (28.6%)	0 (0.0%)	0.541			
	<i>P. aeruginosa</i>	7 (17.9%)	4 (12.9%)	3 (37.5%)	0.137	2.750 (0.540-13.999)	0.223	
	<i>Bacteroides</i> spp	2 (5.1%)	1 (3.2%)	1 (12.5%)	0.372	3.357 (0.197-57.192)	0.402	
	<i>Candida</i> spp	9 (23.1%)	8 (25.8%)	1 (12.5%)	0.653	0.357 (0.041-3.116)	0.352	
Empirical antimicrobial therapy								
	Re-broadening spectrum of antimicrobial therapy after flap closure	15 (23.1%)	12 (24.5%)	3 (20.0%)	1.000	0.771 (0.186-3.198)	0.720	
	3 rd GC	10 (15.6%)	6 (12.2%)	4 (26.7%)	0.226			
	Piperacillin-tazobactam	20 (31.3%)	14 (28.6%)	6 (40.0%)	0.526			
	Carbapenam	11 (17.2%)	10 (20.4%)	1 (6.7%)	0.434			
	Vancomycin	25 (39.1%)	21 (42.9%)	4 (26.7%)	0.368			
	Appropriate empirical antimicrobial therapy	31 (49.2%)	22 (44.9%)	9 (64.3%)	0.237	2.209 (0.646-7.555)	0.206	
Antimicrobial therapy adaptation								
	3 rd GC	45 (70.3%)	35 (71.4%)	10 (66.7%)	0.753	0.800 (0.232-2.763)	0.724	
	Piperacillin-tazobactam	18 (28.1%)	14 (28.6%)	4 (26.7%)	1.000			
	Carbapenam	10 (15.6%)	8 (16.3%)	2 (13.3%)	1.000			
	Vancomycin	9 (14.1%)	7 (14.3%)	2 (13.3%)	1.000			
	Fluoroquinolone	23 (35.9%)	21 (42.9%)	2 (13.3%)	0.063			
	Admission in a rehabilitation center after flap closure	26 (40.6%)	20 (40.8%)	6 (40.0%)	1.000			
		39 (60.9%)	28 (57.1%)	11 (73.3%)	0.368	2.062 (0.575-7.383)	0.266	
Antimicrobial therapy								
Intravenous antimicrobial therapy								
	Total duration (median, 95%CI), weeks	15.7 (10.7-22.0)	15.7 (11.9-21.8)	16.9 (8.1-26.4)	0.687	1.014 (0.962-1.068)	0.611	
	Duration from flap closure (median, 95%CI), weeks	7.9 (5.0-12.9)	7.7 (5.6-12.9)	11.2 (4.4-14.7)	0.386	1.080 (0.985-1.184)	0.102	
	Relay to oral antimicrobial therapy	24 (38.7%)	17 (35.4%)	7 (50.0%)	0.363	1.824 (0.548-6.073)	0.328	
	Total duration of antimicrobial therapy (median, 95%CI), weeks	19.8 (13.8-27.4)	19.6 (13.1-24.3)	28.9 (17.0-32.1)	0.109	1.034 (0.988-1.082)	0.159	
	Total duration of antimicrobial therapy from flap closure (median, 95%CI), weeks	11.1 (7.5-15.1)	9.7 (6.8-13.6)	13.4 (11.1-23.4)	0.011	1.088 (1.010-1.173)	0.026	
Outcome								
	Treatment failure	15 (23.4%)	NA	15 (100.0%)				
	Delay since flap closure (median, 95%CI), weeks	12.4 (7.3-28.3%)	NA	12.4 (7.3-28.3)				
	Requirement of additional surgical procedure	14 (93.3%)	NA	14 (93.3%)				
	Relapse after treatment discontinuation	13 (20.3%)	NA	13 (86.7%)				
	Death	4 (6.3%)	2 (4.1%)	2 (13.3%)	0.232			
	Infection-related death	2 (50.0%)	NA	2 (100.0%)				

	Follow-up (median, 95%CI, weeks)		NA					
	Since surgical debridement	59.1 (37.1-121.3)	49.0 (33.5-109.8)	79.4 (56.1-135.2)	0.077			
	Since flap closure	54.0 (26.6-101.7)	39.4 (25.9-96.1)	72.4 (50.9-127.9)	0.090			
	Since the end of antimicrobial therapy	38.6 (13.6-91.1)	25.7 (11.3-82.1)	55.3 (24.4-116.2)	0.300			

3rdGC, Third generation cephalosporin; 95%CI, 95% confidence interval; ASA, American society of anesthesiologists; BMI, Body mass index; CCI, Charlson comorbidity index; CoNS, Coagulase negative staphylococci; CRP, C-reactive protein; ESBL, Extended spectrum betalactamase; ICU, Intensive care unit; MRCoNS, Methicillin-resistant coagulase negative staphylococci; MRSA, Methicillin-resistant Staphylococcus aureus; NA, Not applicable; NC, Not calculable; OR, Odd ratio.

* Calculated for 10 additional years

ANNEXE 2. Comparison of patients with superinfection and non-superinfection at time of flap closure and determinants of superinfection

	Total population	Evolution at time of flap closure			Univariate analysis		Multivariate analysis	
		Superinfection	No-superinfection	p-value	OR (IC95%)	p-value	OR (IC95%)	p-value
Demographics								
Male gender	46 (71.9%)	26 (66.7%)	20 (83.3%)	0.242	0.400 (0.113-1.415)	0.155		
Age (median, 95%CI), years	47.4 (35.6-62.6)	46.3 (34.0-62.9)	48.3 (38.0-61.7)	0.815	0.987 (0.713-1.365)	0.935		
Comorbidities								
BMI (median, 95%CI), kg/m ²	23.6 (20.6-26.9)	24.1 (20.6-27.0)	23.2 (20.8-26.7)	0.784	1.033 (0.926-1.152)	0.560		
BMI < 18 kg/m ²	6 (9.7%)	3 (7.9%)	3 (12.5%)	0.669	0.600 (0.111-3.249)	0.553		
BMI > 30 kg/m ²	4 (6.5%)	3 (7.9%)	1 (4.2%)	1.000	1.971 (0.193-20.131)	0.567		
Albumin (median, 95%CI), g/L	28.0 (24.3-32.1)	29.5 (26.2-32.0)	24.3 (22.0-31.9)	0.037	1.106 (0.998-1.226)	0.055		
Albumin < 30 g/L	33 (60.0%)	20 (55.6%)	13 (68.4%)	0.400				
Albumin < 25 g/L	17 (30.9%)	7 (19.4%)	10 (52.6%)	0.016	0.217 (0.064-0.737)	0.014	???	
Albumin < 20 g/L	2 (3.6%)	1 (2.8%)	1 (5.3%)	1.000				
Prealbumin (median, 95%CI), g/L	0.2 (0.1-0.2)	0.2 (0.1-0.2)	0.1 (0.1-0.2)	0.285	142 (0.023-895167)	0.267		
Prealbumin < 0.2 g/L	33 (62.3%)	21 (58.3%)	12 (70.6%)	0.546	0.583 (0.170-2.008)	0.393		
Diabetes mellitus	9 (14.0%)	5 (12.8%)	3 (12.5%)	1.000	1.029 (0.223-4.760)	0.970		
Chronic renal failure	2 (3.1%)	1 (2.6%)	1 (4.2%)	1.000	0.605 (0.036-10.152)	0.727		
Chronic hepatic disease	4 (6.3%)	2 (5.1%)	2 (8.3%)	0.632	0.595 (0.078-4.526)	0.616		
Congestive heart failure	4 (6.3%)	3 (7.7%)	1 (4.2%)	1.000	1.917 (0.188-19.559)	0.583		
Peripheral artery disease	1 (1.6%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1.000	NC			
Cerebral artery disease	2 (3.1%)	2 (5.1%)	0 (0.0%)	0.521	NC			
Immunodepression	4 (6.3%)	2 (5.1%)	2 (8.3%)	0.632	0.595 (0.078-4.526)	0.616		
Solid tumor or hemopathy	4 (6.3%)	3 (7.7%)	1 (4.2%)	1.000	1.917 (0.188-19.559)	0.583		
Gastroduodenal ulcer	4 (6.3%)	2 (5.1%)	1 (4.2%)	1.000	1.243 (0.107-14.497)	0.862		

	Plurimicrobial infection	47 (73.4%)	29 (74.4%)	17 (70.8%)	0.777	1.194 (0.383-3.720)	0.760		
	<i>S. aureus</i>	30 (46.9%)	17 (43.6%)	12 (50.0%)					
	MRSA	4 (13.3%)	3 (17.6%)	1 (8.3%)					
	CoNS	9 (14.1%)	6 (15.4%)	3 (12.5%)					
	MRCoNS	4 (50.0%)	2 (40.0%)	2 (66.7%)					
	<i>Streptococcus</i> spp	24 (37.5%)	15 (38.5%)	9 (37.5%)					
	<i>Enterococcus</i> spp	14 (21.6%)	10 (25.6%)	4 (16.7%)					
	<i>E. faecalis</i>	10 (71.4%)	7 (70.0%)	3 (75.0%)					
	<i>E. faecium</i>	4 (28.6%)	3 (30.0%)	1 (25.0%)					
	<i>Enterobacteriaceae</i>	28 (43.8%)	17 (43.6%)	10 (41.7%)					
	3 rd GC resistance	4 (14.8%)	4 (23.5%)	0 (0.0%)					
	Fluoroquinolone resistance	12 (44.4%)	9 (52.9%)	3 (33.3%)					
	<i>P. aeruginosa</i>	8 (12.5%)	5 (12.8%)	2 (8.3%)					
	Ceftazidime resistance	2 (25.0%)	1 (20.0%)	1 (50.0%)					
	Piperacilline-tazobactam resistance	3 (37.5%)	2 (40.0%)	1 (50.0%)					
	Imipenem resistance	3 (37.5%)	2 (40.0%)	1 (50.0%)					
	Ciprofloxacin resistance	2 (25.0%)	1 (20.0%)	1 (50.0%)					
	Anaerobes	28 (43.8%)	15 (38.5%)	12 (50.0%)					
	<i>Bacteroides</i> spp	11 (39.3%)	4 (26.7%)	7 (58.3%)					
	<i>Corynebacterium</i> spp	14 (21.9%)	10 (25.6%)	4 (16.7%)					
	<i>Propionibacterium</i> spp	7 (10.9%)	2 (5.1%)	5 (20.8%)					
	<i>Candida</i> spp	3 (4.7%)	2 (5.1%)	1 (4.2%)					
	Empirical antimicrobial therapy								
	3 rd GC	5 (8.2%)	4 (10.3%)	1 (4.8%)	0.649	2.286 (0.239-21.885)	0.473		
	Piperacillin-tazobactam	36 (57.1%)	18 (46.2%)	17 (73.9%)	0.039	0.303 (0.098-0.931)	0.037		
	Carbapenam	11 (22.2%)	9 (23.1%)	5 (21.7%)	1.000	1.080 (0.313-3.731)	0.903		
	Vancomycin	44 (69.8%)	27 (69.2%)	17 (73.9%)	0.778	0.794 (0.251-2.515)	0.695		
	Appropriate empirical antimicrobial therapy	52 (82.5%)	29 (74.4%)	22 (95.7%)	0.042	0.132 (0.016-1.108)	0.062	0.069 (0.006-0.787)	0.031
	Antimicrobial therapy adaptation	49 (77.8%)	31 (79.5%)	18 (78.3%)	1.000	1.076 (0.306-3.792)	0.909		
	3 rd GC	10 (15.9%)	6 (15.4%)	4 (17.4%)	1.000	0.864 (0.216-3.451)	0.836		
	Piperacillin-tazobactam	22 (39.4%)	9 (23.1%)	12 (52.2%)	0.027	0.275 (0.091-0.831)	0.022		
	Carbapenam	8 (12.7%)	6 (15.4%)	2 (8.7%)	0.698	1.909 (0.352-10.359)	0.454		
	Vancomycin	26 (41.3%)	18 (46.2%)	8 (34.8%)	0.434	1.607 (0.554-4.659)	0.382		
	Fluoroquinolone	15 (24.2%)	7 (18.4%)	7 (30.4%)	0.351	0.616 (0.154-1.729)	0.284		
	Admission in a rehabilitation center after debridement	16 (25.0%)	14 (35.9%)	2 (8.3%)	0.018				
	Flap closure								
	Delay since the first debridement (median, 95%CI), weeks	6.9 (5.0-10.9)	6.3 (4.9-11.1)	7.0 (5.0-9.1)	0.782	1.046 (0.964-1.136)	0.277		
	< 3 weeks	6 (9.4%)	4 (10.3%)	2 (8.3%)	1.000				

	< 4 weeks	11 (17.2%)	7 (17.9%)	4 (16.7%)	1.000				
	< 5 weeks	21 (32.8%)	14 (35.9%)	7 (29.2%)	0.784				
	< 6 weeks	28 (43.8%)	18 (46.2%)	10 (41.7%)	0.798				
	< 8 weeks	41 (64.1%)	24 (61.5%)	16 (66.7%)	0.790				
	Delay since the last debridement (median, 95%CI), weeks	6.6 (4.9-9.6)	6.1 (4.8-9.9)	7.0 (5.0-9.1)	0.938	1.040 (0.946-1.144)	0.419		
	< 3 weeks	6 (9.4%)	4 (10.3%)	2 (8.3%)	1.000				
	< 4 weeks	12 (18.8%)	8 (20.5%)	4 (16.7%)	1.000				
	< 5 weeks	22 (34.4%)	15 (38.5%)	7 (29.2%)	0.588				
	< 6 weeks	29 (45.3%)	19 (48.7%)	10 (41.7%)	0.613				
	< 8 weeks	42 (65.6%)	25 (64.1%)	16 (66.7%)	1.000				
	Broad spectrum antimicrobial use before flap closure								
	3 rd GC	14 (21.9%)	9 (23.1%)	5 (20.8%)	1.000	1.140 (0.332-3.920)	0.835		
	Piperacillin-tazobactam	40 (62.5%)	21 (53.8%)	18 (75.0%)	0.115	0.389 (0.127-1.190)	0.098	0.340 (0.081-1.427)	0.141
	Carbapenem	16 (25.0%)	10 (25.6%)	6 (25.0%)	1.000	1.034 (0.321-3.335)	0.955		
	Fluoroquinolone	18 (28.1%)	8 (20.5%)	9 (37.5%)	0.157	0.430 (0.138-1.337)	0.145	0.364 (0.085-1.546)	0.171
	Vancomycin	44 (68.8%)	27 (69.2%)	17 (70.8%)	1.000	0.926 (0.305-2.818)	0.893		
	CRP level at time of flap closure (median, 95%CI), mg/L	25.0 (14.7-43.6)	25.5 (14.4-46.0)	21.3 (14.8-36.1)	0.356	1.008 (0.985-1.031)	0.517		
	CRP < 10 mg/L	7 (11.3%)	2 (5.4%)	5 (20.8%)	0.101	0.217 (0.038-1.228)	0.084	0.316 (0.027-3.730)	0.361
	Microbiology at time of flap closure								
	Positive	43 (68.3%)	39 (100.0%)	4 (16.7%)					
	Plurimicrobial	25 (58.1%)	23 (59.0%)	2 (50.0%)					
	<i>S. aureus</i>	4 (9.3%)	3 (7.7%)	1 (25.0%)					
	MRSA	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)					
	CoNS	12 (27.9%)	10 (25.6%)	2 (50.0%)					
	MRCoNS	10 (83.3%)	9 (90.0%)	1 (50.0%)					
	<i>Streptococcus</i> spp	1 (2.3%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)					
	<i>Enterococcus</i> spp	10 (23.3%)	10 (25.6%)	0 (0.0%)					
	<i>E. faecalis</i>	7 (70.0%)	7 (70.0%)	0 (0.0%)					
	<i>E. faecium</i>	5 (50.0%)	5 (50.0%)	0 (0.0%)					
	<i>Enterobacteriaceae</i>	21 (48.8%)	20 (51.3%)	1 (25.0%)					
	3 rd GC resistance	5 (25.0%)	5 (26.3%)	0 (0.0%)					
	Fluoroquinolone resistance	9 (45.0%)	9 (47.4%)	0 (0.0%)					
	<i>P. aeruginosa</i>	9 (20.9%)	9 (23.1%)	0 (0.0%)					
	Ceftazidime resistance	4 (44.4%)	4 (44.4%)	0 (0.0%)					
	Piperacilline-tazobactam resistance	6 (66.7%)	6 (66.7%)	0 (0.0%)					
	Imipenem resistance	3 (33.3%)	3 (33.3%)	0 (0.0%)					
	Ciprofloxacin resistance	4 (44.4%)	4 (44.4%)	0 (0.0%)					
	Anaerobes	4 (9.3%)	4 (10.3%)	0 (0.0%)					

	<i>Bacteroides</i> spp	2 (50.0%)	2 (50.0%)	0 (0.0%)				
	<i>Corynebacterium</i> spp	5 (11.6%)	5 (12.8%)	0 (0.0%)				
	<i>Propionibacterium</i> spp	1 (2.3%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)				
	<i>Candida</i> spp	11 (25.6%)	11 (28.2%)	0 (0.0%)				
	Superinfection at time of flap closure	39 (61.9%)	39 (100.0%)	0 (0.0%)				
	<i>S. aureus</i>	1 (2.6%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)				
	MRSA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)				
	CoNS	2 (5.1%)	2 (5.1%)	0 (0.0%)				
	MRCoNS	2 (100.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)				
	<i>Enterococcus</i> spp	9 (23.1%)	9 (23.1%)	0 (0.0%)				
	<i>E. faecalis</i>	5 (55.6%)	5 (55.6%)	0 (0.0%)				
	<i>E. faecium</i>	5 (55.6%)	5 (55.6%)	0 (0.0%)				
	<i>Enterobacteriaceae</i>	18 (46.2%)	18 (46.2%)	0 (0.0%)				
	ESBL-producing <i>Enterobacteriaceae</i>	4 (23.5%)	4 (23.5%)	0 (0.0%)				
	<i>P. aeruginosa</i>	7 (17.9%)	7 (17.9%)	0 (0.0%)				
	<i>Bacteroides</i> spp	2 (5.1%)	2 (5.1%)	0 (0.0%)				
	<i>Candida</i> spp	9 (23.1%)	9 (23.1%)	0 (0.0%)				
	Empirical antimicrobial therapy							
	Re-broadening spectrum of antimicrobial therapy after flap closure	15 (23.1%)	15 (38.5%)	0 (0.0%)	<0.001	Pas de sens		
	3 rd GC	10 (15.6%)	5 (12.8%)	5 (20.8%)	0.485			
	Piperacillin-tazobactam	20 (31.3%)	11 (28.2%)	9 (37.5%)	0.578			
	Carbapenam	11 (17.2%)	8 (20.5%)	3 (12.5%)	0.509			
	Vancomycin	25 (39.1%)	18 (46.2%)	7 (29.2%)	0.199			
	Appropriate empirical antimicrobial therapy	31 (49.2%)	11 (28.9%)	19 (79.2%)	<0.001			
	Antimicrobial therapy adaptation	45 (70.3%)	34 (87.2%)	11 (45.8%)	0.001	8.036 (2.337-27.641)	0.001	
	3 rd GC	18 (28.1%)	11 (28.2%)	6 (25.0%)	1.000	1.179 (0.370-3.751)	0.781	
	Piperacillin-tazobactam	10 (15.6%)	4 (10.3%)	6 (25.0%)	0.161	0.343 (0.086-1.372)	0.130	
	Carbapenam	9 (14.1%)	6 (15.4%)	3 (12.5%)	1.000	1.273 (0.287-5.647)	0.651	
	Vancomycin	23 (35.9%)	17 (43.6%)	6 (25.0%)	0.181	2.318 (0.756-7.104)	0.141	
	Fluoroquinolone	26 (40.6%)	17 (43.6%)	8 (33.3%)	0.442	1.545 (0.536-4.455)	0.420	
	Admission in a rehabilitation center after flap closure	39 (60.9%)	26 (66.7%)	13 (54.2%)	0.424			
	Antimicrobial therapy							
	Intravenous antimicrobial therapy							
	Total duration (median, 95%CI), weeks	15.7 (10.7-22.0)	19.4 (13.1-24.8)	13.6 (9.6-15.8)	0.021			
	Duration from flap closure (median, 95%CI), weeks	7.9 (5.0-12.9)	10.1 (6.9-13.5)	6.6 (3.8-7.9)	0.008			
	Relay to oral antimicrobial therapy	24 (38.7%)	11 (29.7%)	13 (54.2%)	0.067	0.358 (1.123-1.042)	0.060	
	Total duration of antimicrobial therapy	19.8 (13.8-27.4)	21.0 (13.9-25.2)	19.1 (14.4-28.0)	0.789			

	(median, 95%CI), weeks							
	Total duration of antimicrobial therapy from flap closure (median, 95%CI), weeks	11.1 (7.5-15.1)	12.0 (8.0-15.1)	10.7 (7.4-15.1)	0.893			
Outcome								
	Treatment failure	15 (23.4%)	8 (20.5%)	7 (29.2%)	0.545	0.627 (0.194-2.028)	0.435	
	Delay since flap closure (median, 95%CI), weeks	12.4 (7.3-28.3)	15.9 (11.1-27.3)	8.6 (6.6-30.4)	0.563			
	Requirement of additional surgical procedure	14 (93.3%)	7 (87.5%)	7 (100.0%)	1.000	NC		
	Relapse	13 (20.3%)	7 (17.9%)	6 (25.0%)	0.535	0.656 (0.191-2.254)	0.503	
	Death	4 (6.3%)	3 (7.7%)	1 (4.2%)	1.000	1.917 (0.188-19.559)	0.583	
	Infection-related death	2 (50.0%)	1 (33.3%)	1 (100.0%)	1.000	NC		
	Follow-up (median, 95%CI, weeks)							
	Since surgical debridement	59.1 (37.1-121.3)	58.7 (38.2-105.1)	56.4 (30.5-129.9)	0.948			
	Since flap closure	54.0 (26.6-101.7)	49.9 (27.9-89.5)	50.4 (17.0-121.5)	0.983			
	Since the end of antimicrobial therapy	38.6 (13.6-91.1)	31.9 (18.1-70.1)	43.3 (7.8-108.1)	0.882			

3rdGC, Third generation cephalosporin; 95%CI, 95% confidence interval; ASA, American society of anesthesiologists; BMI, Body mass index; CCI, Charlson comorbidity index; CoNS, Coagulase negative staphylococci; CRP, C-reactive protein; ESBL, Extended spectrum betalactamase; ICU, Intensive care unit; MRCoNS, Methicillin-resistant coagulase negative staphylococci; MRSA, Methicillin-resistant Staphylococcus aureus; OR, Odd ratio