

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON SUD

Année 2016

N° 190

**OSTEOMYELITES HEMATOGENES RECIDIVANTES
A L'AGE ADULTE**

THESE

Présentée

A l'Université Claude Bernard Lyon 1
et soutenue publiquement le **26 septembre 2016**
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

CLERC Axelle

Elève de l'Ecole du Val-de-Grâce de Paris
Ancienne élève de l'Ecole du Service de Santé des Armées de Lyon-Bron
Née le 29 août 1986 à Saint Marcellin (38)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON SUD

Année 2016

N° 190

**OSTEOMYELITES HEMATOGENES RECIDIVANTES
A L'AGE ADULTE**

THESE

Présentée

A l'Université Claude Bernard Lyon 1
et soutenue publiquement le **26 septembre 2016**
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

CLERC Axelle

Elève de l'Ecole du Val-de-Grâce de Paris
Ancienne élève de l'Ecole du Service de Santé des Armées de Lyon-Bron
Née le 29 août 1986 à Saint Marcellin (38)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

2016-2017

. Président de l'Université	Frédéric FLEURY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
. Directeur Général des Services	Dominique MARCHAND

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Gilles RODE
UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD - CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directeur : Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Doyen : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION (ISTR)	Directeur : Xavier Perrot
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien DE MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
POLYTECH LYON	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : Christophe VITON
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
OBSERVATOIRE DE LYON	Directeur : Isabelle DANIEL
ECOLE SUPERIEUR DU PROFESSORAT ET DE L'EDUCATION (ESPE)	Directeur Alain MOUGNIOTTE

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

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

BERGERET Alain	Médecine et Santé du Travail
BROUSSOLLE Emmanuel	Neurologie
BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophtalmologie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales
COIFFIER Bertrand	Hématologie ; Transfusion
DUBREUIL Christian	O.R.L.
FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie
FOUQUE Denis	Néphrologie
GILLY François-Noël	Chirurgie générale
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence
LAVILLE Martine	Nutrition
LAVILLE Maurice	Thérapeutique
MALICIER Daniel	Médecine Légale et Droit de la santé
MATILLON Yves	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile
NICOLAS Jean-François	Immunologie
PEIX Jean-Louis	Chirurgie Générale
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion
SAMARUT Jacques	Biochimie et Biologie moléculaire
SIMON Chantal	Nutrition
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale
VIGHETTO Alain	Neurologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive
ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie
BERARD Frédéric	Immunologie
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie
BROUSSOLLE Christiane	Médecine interne ; Gériatrie et biologie vieillissement
CAILLOT Jean Louis	Chirurgie générale
CERUSE Philippe	O.R.L.
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie
ECOCHARD René	Bio-statistiques
FESSY Michel-Henri	Anatomie
FLANDROIS Jean-Pierre	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
GIAMMARILE Francesco	Biophysique et Médecine nucléaire
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie
KIRKORIAN Gilbert	Cardiologie
LANTELME Pierre	Cardiologie
LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire
LINA Gérard	Bactériologie
LLORCA Guy	Thérapeutique
LONG Anne	Chirurgie vasculaire

LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation
MAGAUD Jean-Pierre	Hématologie ; Transfusion
PEYRON François	Parasitologie et Mycologie
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
POUTEIL-NOBLE Claire	Néphrologie
PRACROS J. Pierre	Radiologie et Imagerie médicale
RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire	Biochimie et Biologie moléculaire
SAURIN Jean-Christophe	Hépatogastroentérologie
TEBIB Jacques	Rhumatologie
THOMAS Luc	Dermato-Vénérologie
TRILLET-LENOIR Véronique	Cancérologie ; Radiothérapie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BARREY Cédric	Neurochirurgie
BOHE Julien	Réanimation urgence
BOULETREAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile
COTTE Eddy	Chirurgie générale
DAVID Jean Stéphane	Anesthésiologie et Réanimation urgence
DEVOUASSOUX Gilles	Pneumologie
DISSE Emmanuel	Endocrinologie diabète et maladies métaboliques
DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FARHAT Fadi	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire
FRANCO Patricia	Physiologie
GHESQUIERES Hervé	Hématologie
KASSAI KOUPI Berhouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique
LASSET Christine	Epidémiologie., éco. santé
LEGER FALANDRY Claire	Médecine interne, gériatrie
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie Générale
LUSTIG Sébastien	Chirurgie. Orthopédique,
MOJALLAL Alain-Ali	Chirurgie. Plastique.,
NANCEY Stéphane	Gastro Entérologie
PAPAREL Philippe	Urologie
PIALAT Jean-Baptiste	Radiologie et Imagerie médicale
POULET Emmanuel	Psychiatrie Adultes
REIX Philippe	Pédiatrie
RIOUFFOL Gilles	Cardiologie
SALLE Bruno	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
SANLAVILLE Damien	Génétique
SERVIEN Elvire	Chirurgie Orthopédique
SEVE Pascal	Médecine Interne, Gériatrie
TAZAROURTE Karim	Thérapeutique
THAI-VAN Hung	Physiologie
THOBOIS Stéphane	Neurologie
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologie pathologiques
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardio.
WALLON Martine	Parasitologie mycologie
WALTER Thomas	Gastroentérologie - Hépatologie

PROFESSEURS ASSOCIES

FILBET Marilène	Thérapeutique
LESURTEL Mickaël	Chirurgie générale
SOUQUET Pierre-Jean	Pneumologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE

DUBOIS Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES - MEDECINE GENERALE

DUPRAZ Christian
ERPELDINGER Sylvie

PROFESSEURS ASSOCIES SCIENCES ET TECHNOLOGIES - MEDECINE GENERALE

BONIN Olivier

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

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire
BOUVAGNET Patrice	Génétique
CHARRIE Anne	Biophysique et Médecine nucléaire
DELAUNAY-HOUZARD Claire	Biophysique et Médecine nucléaire
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MASSIGNON Denis	Hématologie – Transfusion
RABODONIRINA Méja	Parasitologie et Mycologie
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique
VIART-FERBER Chantal	Physiologie

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

BELOT Alexandre	Pédiatrie
BREVET Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion
COURAUD Sébastien	Pneumologie
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam	Anatomie et cytologie pathologiques
DIJOUR Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques
DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie
GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire
PERRON Xavier	Physiologie
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie moléculaire
RASIGADE Jean-Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière

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

BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hyg.hosp.
COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie
DESESTRET Virginie	Cytologie – Histologie
FRIGGERI Amaud	Anesthésiologie

LEGA Jean-Christophe
LOPEZ Jonathan
MAUDUIT Claire
MEWTON Nathan
NOSBAUM Audrey
VUILLEROT Carole

Thérapeutique
Biochimie Biologie Moléculaire
Cytologie – Histologie
Cardiologie
Immunologie
Médecine Physique Réadaptation

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

CHANELIERE Marc
PERDRIX Corinne

PROFESSEURS EMERITES

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

ANNAT Guy
BELLON Gabriel
BERLAND Michel
CARRET Jean-Paul
DALERY Jean
FABRY Jacques
MOYEN Bernard
PACHECO Yves
PERRIN Paul

Physiologie
Pédiatrie
Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
Anatomie - Chirurgie orthopédique
Psychiatrie Adultes
Epidémiologie
Chirurgie Orthopédique
Pneumologie
Urologie

Composition du jury

Président

Monsieur le Professeur Christian Chidiac

Membres

Monsieur le Professeur Loïc Bousset

Monsieur le Professeur Yves Gillet

Monsieur le Professeur Tristan Ferry

Madame le Docteur Valérie Zeller

A notre président de jury

Monsieur le Professeur Christian Chidiac

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse. Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu accorder à notre travail. Veuillez trouver l'assurance de notre profond respect et le témoignage de notre sincère reconnaissance.

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Loïc Bussel

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à ce jury et d'apporter votre regard spécialisé en radiologie. Soyez assuré de notre respectueuse gratitude et de notre profonde considération.

Monsieur le Professeur Yves Gillet

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en participant à ce jury de thèse. Votre expertise dans le domaine de l'infectiologie en pédiatrie valorise ce travail. Puissiez-vous trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

Madame le Docteur Valérie Zeller

Votre présence parmi les membres du jury était une évidence. Vous avez accepté sans hésitation de participer à ce travail. Nous vous remercions de votre aide et de l'intérêt que vous avez porté tout au long de cette étude. Nous sommes sensible à ce geste. Soyez assurée de notre reconnaissance et de notre plus profond respect.

A notre directeur de thèse

Monsieur le Professeur Tristan Ferry

Je te remercie de la confiance que tu m'as témoignée en acceptant de diriger ce travail de thèse. Tu m'as fait l'honneur de me guider dans la réalisation de cette étude. Merci de ton aide, de ta disponibilité et de tes conseils avisés permettant de mener ce projet à son terme. Je souhaite que tu trouves ici l'expression de ma considération et de ma sincère reconnaissance.

École du Val-de-Grâce

A Monsieur le médecin général inspecteur François PONS

Directeur de l'École du Val-de-Grâce
Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Commandeur de la Légion d'honneur
Commandeur de l'Ordre National du Mérite

A Monsieur le médecin-chef des services Humbert BOISSEAUX

Directeur-adjoint de l'École du Val-de-Grâce
Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Chevalier de la Légion d'honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite
Chevalier de l'Ordre des Palmes académiques

Merci,

Aux équipes médicales et para-médicales rencontrées au cours de mon cursus.

A **M Crevon**, vous m'avez guidé de mes premiers pas dans la spécialité jusqu'à ce jour et avez su me transmettre votre passion pour les maladies infectieuses. Je vous suis reconnaissante de l'intérêt que vous avez prêté à ma formation, et je vous remercie.

A **Didier**, pour ta gentillesse et ton soutien au cours de mes études. C'est avec plaisir que je travaillerai à tes côtés dans les années à venir.

A **mes co-internes** pour ces cinq dernières années passées à vos côtés, les sudistes, la fabuleuse équipe de biologie, les 2 réanimateurs, l'unique cardiologue, les talents culinaires de médecine interne et sans oublier les internes du Baron.

A **mes amis de la boîte**, partis "*où la patrie et l'humanité ...*" vous ont appelés,

A **mes amis lyonnais**, pour ses souvenirs partagés.

A **ma famille**, pour ses moments de bonheur,

A **la famille de Damien**, pour votre présence et vos encouragements,

A **mes parents**, pour votre affection et votre soutien,

A **mes trois sœurs**, Lisiane, Manon et Jade, pour cette complicité que nous avons su préserver.

La dernière ligne te revient, merci **Damien**.

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.

**OSTEOMYELITIS HEMATOGENES
RECIDIVANTES A L'AGE ADULTE**

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	1
INDEX DES ILLUSTRATIONS	2
INTRODUCTION	3
TRAVAIL BIBLIOGRAPHIQUE	5
Physiopathologie de l'ostéomyélite hématogène	6
Ostéomyélite hématogène aiguë de l'enfant	9
Epidémiologie	
Présentation clinique	
Diagnostic	
Prise en charge	
Evolution	
Ostéomyélites hématogènes à <i>S. aureus</i> producteur de la leucocitine de Panton-Valentine	
Ostéomyélite hématogène chronique de l'adulte	22
Epidémiologie	
Présentation clinique	
Diagnostic	
Antibiothérapie	
Prise en charge chirurgicale	
Ostéomyélites chroniques à <i>S. aureus</i> exprimant le phénotype « small colony variants »	
TRAVAIL PERSONNEL	28
Hematogenous osteomyelitis in childhood can relapse several years into adulthood: a retrospective multicentric cohort study in France	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	49
ANNEXES	60
CRF	
Communication orale	
CONCLUSION	66

LISTE DES ABREVIATIONS

CRP	Protéine C-réactive
GPIP	Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
IRM	Imagerie par résonance magnétique
OMH	Ostéomyélite hématogène
PCR	Réaction en chaîne par polymérase
PCT	Procalcitonine
PSM	<i>Phenol-soluble modulin</i>
PVL	Leucocidine de Panton-Valentine
SAMS	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
SCV	<i>Small colony variants</i>
TDM	Tomodensitométrie
VS	Vitesse de sédimentation

INDEX DES ILLUSTRATIONS

- Figure 1** Vascularisation de la métaphyse des os longs selon l'âge
- Figure 2** Voies de propagation de l'infection métaphysaire
- Figure 3** Stade de progression vers l'ostéomyélite chronique
- Figure 4** Distribution des atteintes des ostéomyélites aiguës hématogènes chez l'enfant
- Figure 5** Distribution de l'âge, l'agent infectieux et la localisation des ostéomyélites aiguës hématogènes de l'enfant dans une étude de 131 cas
- Figure 6** Echographie de l'extrémité distale du tibia d'un enfant
- Figure 7** Ostéite chronique sur fracture humérale distale gauche
- Figure 8** Ostéomyélite à *S. aureus* méticilline résistant avec abcès de Brodie et des tissus mous
-
- Tableau 1** Etudes incluses dans la revue de la littérature
- Tableau 2** Prise en charge des ostéomyélites aiguës de l'enfant

INTRODUCTION

L'ostéomyélite hématogène (OMH) est une infection ostéo-articulaire des os longs natifs (dépourvus de matériel orthopédique) correspondant à une localisation secondaire au cours d'une bactériémie. Il s'agit principalement d'une pathologie de l'enfant et de l'adolescent. Les métaphyses sont les zones privilégiées de l'infection. L'incidence est de 8 pour 100 000 enfants/an et serait plus élevée dans les pays en voie de développement (1). Il existe des formes aiguës se développant en moins de deux semaines avec une fièvre et une impotence fonctionnelle marquée, mais aussi des formes chroniques dont les symptômes peuvent perdurer plusieurs mois ou années. Sous traitement adapté, l'évolution est le plus souvent favorable. Chez l'adulte, l'OMH est une pathologie rare. Elle peut être aiguë chez le patient drépanocytaire, ou chronique lors de la rechute d'une précédente OMH (2).

Notre travail concerne la récurrence des OMH chez les patients adultes. Après une revue bibliographique sur les OMH aiguës de l'enfant et les OMH chroniques de l'adulte, nous présenterons les résultats de notre étude rétrospective multicentrique montrant qu'une ostéomyélite aiguë survenue dans l'enfance peut récidiver plusieurs années après. L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et radiologiques des OMH rechutant à l'âge adulte.

TRAVAIL BIBLIOGRAPHIQUE

Physiopathologie de l'ostéomyélite hématogène

En 1920, Teruo Hobo s'intéresse à la physiopathologie de l'OMH aiguë et étudie la vascularisation de la métaphyse des os longs. Avec Josep Trueta, ils visualisent en microscopie optique des boucles capillaires à l'origine d'un flux sanguin ralenti et turbulent. Ce dernier favorise l'adhésion et la colonisation de l'endothélium par les bactéries circulantes et rend la métaphyse des os longs plus sensible aux greffes bactériennes (3). Ce phénomène peut être accentué par une thrombose des veines métaphysaires de large calibre et par le faible nombre de cellules réticulo-endothéliales présentant des facultés de phagocytose diminuée. Un hématome local, une obstruction vasculaire ou une micro-zone nécrotique, secondaires à un traumatisme récent peuvent également favoriser l'infection. L'inflammation locale provoque un afflux de leucocytes, une chute du pH et de l'oxygénation, compromettant la circulation médullaire et facilitant l'extension de l'infection.

Par ailleurs, Josep Trueta démontre grâce à la microscopie électronique que la vascularisation osseuse se modifie avec l'âge et la croissance (Figure 1) (4-10).

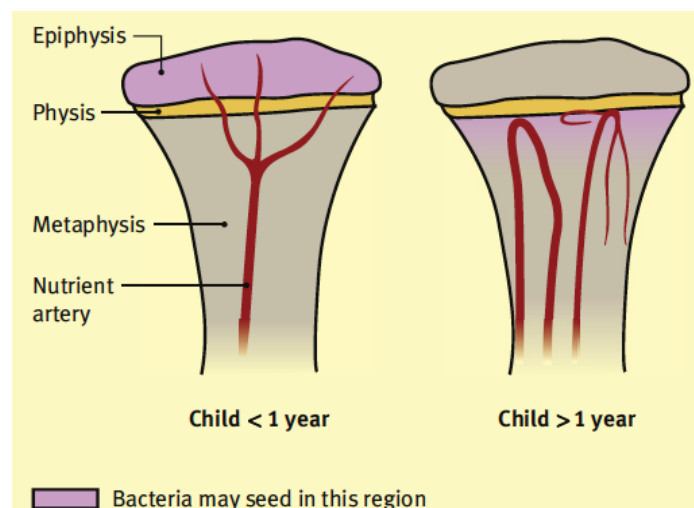


Figure 1. Vascularisation de la métaphyse des os longs selon l'âge d'après Baker AD, Macnicol MF. *Pediatrics and child health* 2007;18:2.

Avant l'âge de 12 mois, il existe un réseau vasculaire interphysaire permettant la diffusion de l'infection de la métaphyse vers l'épiphyse puis l'articulation à l'origine d'une ostéo-arthrite. Après 1 an, ces ponts vasculaires disparaissent et les deux vascularisations épiphysaire et métaphysaire sont distinctes. La présence du cartilage de croissance devient alors une barrière à la diffusion de l'infection vers l'articulation (11).

La propagation de l'infection métaphysaire s'effectue soit le long de la cavité médullaire, soit à la surface de l'os en soulevant le périoste, soit vers l'articulation adjacente si la métaphyse est intra-articulaire (Figure 2) (11).

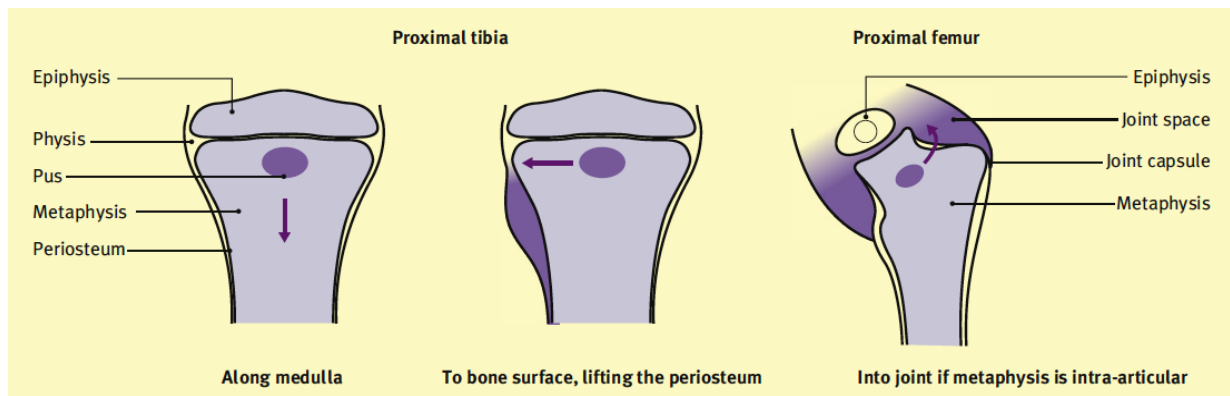


Figure 2. Voies de propagation de l'infection métaphysaire
d'après Baker AD, Macnicol MF. *Pediatrics and child health* 2007;18:2.

Cinq phases caractérisent la formation de l'OMH. La phase inflammatoire est définie par la formation d'un œdème à l'origine d'une hyperpression intra-osseuse expliquant la douleur. La phase suppurative survient 48 à 72 heures après. Lorsque le pus formé ne peut plus être contenu dans le fût diaphysaire, l'infection va diffuser via les canaux de Havers et de Volkmann vers la surface de l'os, le périoste, ou l'articulation. L'extension de l'abcès et la dévascularisation périostée aboutissent à la formation d'une ischémie osseuse. Entre le 10^{ème} et le 14^{ème} jour, en l'absence de traitement précoce, ce stade de nécrose aboutira à l'interruption de la vascularisation osseuse centromédullaire, sous-périostée et à la formation d'un séquestre osseux (12). Un nouvel os engainera le séquestre osseux. Le processus pourra alors être interrompu par un traitement antibiotique ou par un geste chirurgical de drainage.

L'OMH chronique est définie par une infection évoluant depuis plus de 3 mois. Elle est caractérisée par la persistance de micro-organismes bactériens, une inflammation évoluant lentement ainsi que la présence d'un séquestre osseux ou d'un trajet fistuleux (Figure 3). La persistance des signes cliniques pendant plus de 10 jours est associée au risque de nécrose osseuse et d'OMH chronique. Une rechute dans la même zone accompagnée d'une fièvre sont des signes d'ostéomyélite chronique.

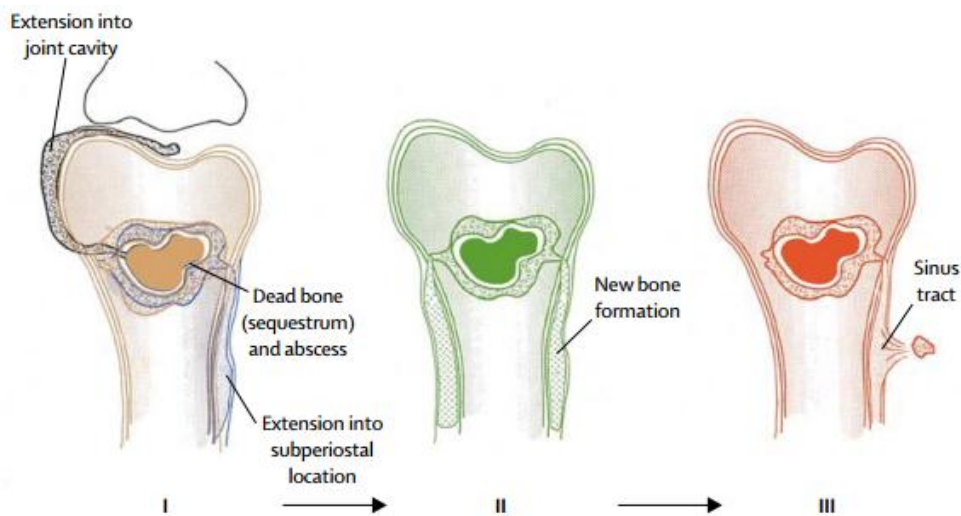


Figure 3. Stade de progression de l'ostéomyélite chronique
d'après Lew DP, Waldvogel FA. Lancet 2004;364:369-79.

Phase I : depuis le séquestre constitué, progression de l'infection intra-médullaire vers la capsule articulaire à l'origine d'une arthrite septique, progression vers le périoste à l'origine d'un abcès périosté

Phase II : constitution d'une néoformation osseuse liée au décollement du périoste

Phase III : extension de l'infection à travers l'os cortical et le périoste formant un trajet fistuleux pouvant s'aboucher à la peau

Ostéomyélite hématogène aiguë de l'enfant

Epidémiologie

L'OMH peut survenir à tout âge mais touche principalement les enfants de moins de 10 ans. L'incidence est de 8 pour 100 000 enfants/an (1). Les garçons sont plus touchés avec un sex-ratio de 2:1 (1,13). Certaines études évoquent un lien avec des microtraumatismes secondaire à une activité physique plus importante au cours de la période de croissance (14). En effet, après un traumatisme, le réseau veineux peut se thromboser et la formation d'un hématome local, une obstruction vasculaire ou une micro-zone nécrotique peuvent favoriser la greffe bactérienne.

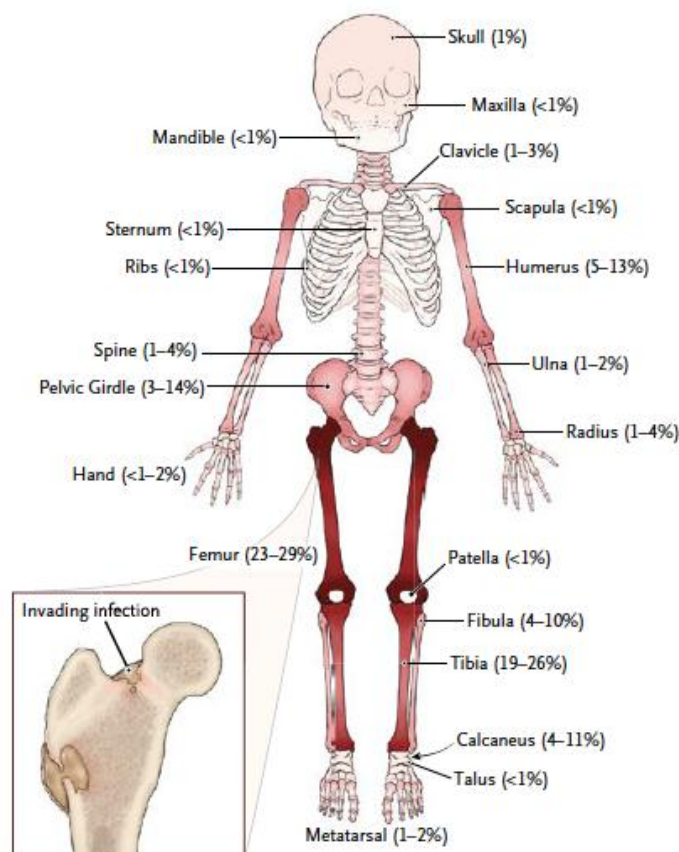


Figure 4. Distribution des atteintes des ostéomyélites aiguës hématogènes chez l'enfant d'après Peltola H, Pääkkönen M. *N Engl J Med* 2014;370:352-360.

L'OMH touche préférentiellement les os longs des membres inférieurs dont le fémur et le tibia, puis l'humérus (Figure 4) (1,12,15). Elle siège au niveau des métaphyses des zones de fortes croissances hypervascularisées dites « près des genoux et loin des coudes ». L'ostéomyélite aiguë multifocale est très rare et peut survenir à tout âge. Il s'agit d'une diffusion hématogène d'un foyer infectieux à plusieurs os simultanément.

Staphylococcus aureus, premier agent pathogène, est responsable de 70 à 90% des OMH chez l'enfant (Figure 5) (16,17). En France, l'isolat est le plus souvent sensible à la méticilline (SAMS) et à la clindamycine (18,19). La proportion de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) est en augmentation, notamment dans certaines zones géographiques dont les Etats-Unis (20). Sur le plan clinique, les patients présentant une OMH à SARM sont plus fébriles, plus tachycardes et plus algiques que dans les OMH à SAMS (21). De même les marqueurs biologiques inflammatoires sont plus élevés (22). Le risque de survenue de complications à type de thromboses veineuses, embolies septiques pulmonaires est également plus important (23). Les streptocoques sont le second agent en cause (10 à 15% des cas) : *Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus pneumoniae* (14). Les ostéomyélites à *Haemophilus influenzae* b sont en diminution depuis la vaccination (24,25). Une baisse des infections à *S. pneumoniae* est attendue depuis la vaccination par Prevenar[®] mais n'est pas encore visible. Ensuite, la prévalence des germes varie selon la zone géographique (26,27). Les infections à *Kingella kingae* sont en augmentation. Des études récentes utilisent une réaction en chaîne par polymérase (PCR) spécifique pour ce germe de culture difficile, elles montrent que *K. kingae* est le premier germe en cause dans les OMH de l'enfant de moins de 4 ans. Une étude prospective menée dans un centre hospitalier pédiatrique français montre que *K. kingae* est impliquée dans 53% des infections ostéo-articulaires de l'enfant de moins de 4 ans. Sur 44 cas d'infections à *K. kingae*, 39 cas étaient diagnostiqués uniquement en PCR, 4 sur milieux de culture spéciaux et 1 sur hémoculture. *K. kingae* n'avait dans aucun des 44 cas été isolée sur milieu de culture standard (28). Certaines études, dont celle menée par l'équipe finlandaise de Pääkkönen *et al*, ne recensent aucun cas d'infection à *K. kingae*. La PCR spécifique n'est pas réalisée de façon systématique. Les auteurs présentent un nombre important OMH non documentées correspondant alors probablement à des infections à *K. kingae*. Ce germe est naturellement résistant à la clindamycine et à la vancomycine (29). Des souches productrices de β -lactamase de type pénicillinase ont été décrites en Islande, aux USA et en Israël, avec une prévalence d'environ 1% dans les infections invasives (26,30,31). En France, aucune souche productrice de β -lactamase n'a été décrite à ce jour. Ensuite, *Salmonella* spp est

rarement retrouvée dans les pays développés, elle est le plus souvent associée aux patients immunodéprimés (32). Les OMH à *Salmonella* surviennent dans 70% des cas chez les patients présentant une drépanocytose homozygote (33).

La fréquence des germes varie également selon l'âge (Figure 5). *S. aureus* et les streptocoques sont les pathogènes les plus fréquemment isolés. Ensuite les infections à entérobactéries et *Streptococcus agalactiae* sont plus fréquentes chez le nouveau-né et le nourrisson âgé de moins de 3 mois ; les infections à *K. kingae* et *Haemophilus influenzae b* prédominent chez l'enfant de moins de 4 ans (18).

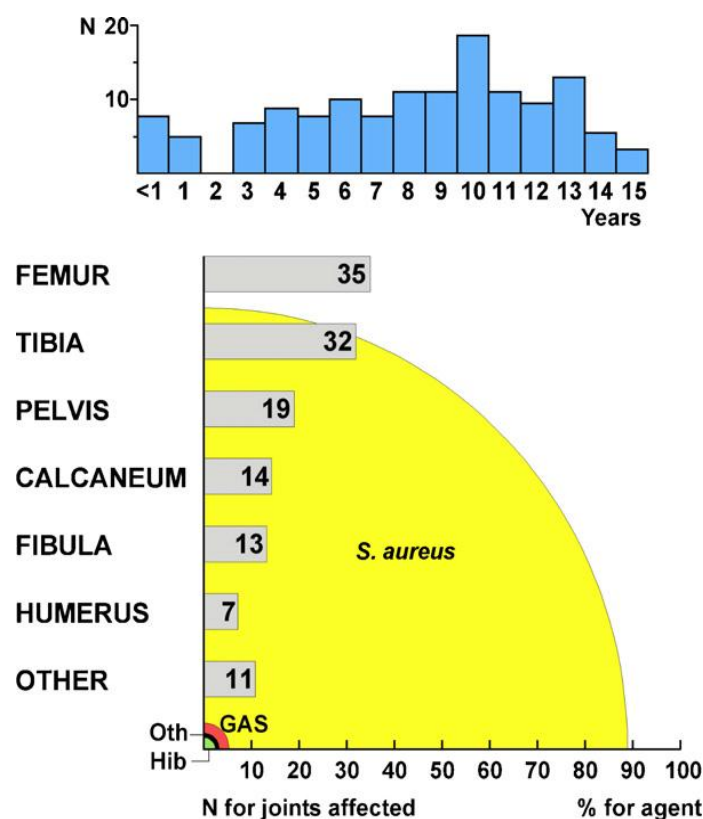


Figure 5. Distribution de l'âge, l'agent infectieux et la localisation des ostéomyélites aiguës hémotogènes de l'enfant dans une étude de 131 cas
Hib, *Haemophilus influenzae* type b; GAS, streptocoque groupe A; Oth, other
d'après Pääkkönen M, Peltola H. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38(4):273-280.

Présentation clinique

Les OMH sont dites aiguës lorsque les symptômes évoluent depuis moins de deux semaines ; subaiguës si la durée d'évolution est comprise entre deux semaines et trois mois ; chronique au-delà de trois mois.

Les patients présentent le plus souvent une douleur de membre. Les autres manifestations classiques sont la boiterie ou une instabilité à la marche ; un syndrome infectieux avec fièvre ; la présence de signes inflammatoires locaux (1). La fièvre peut être transitoire voire absente dans 40% des cas (34). L'état général peut être altéré dans les jours précédents le début des symptômes. Les signes cliniques varient ensuite selon le site d'infection et le germe en cause. Dans les infections à *K. kingae*, les signes cliniques sont souvent plus modérés, seuls 15% des patients sont fébriles (29,35-38).

Diagnostic

La suspicion d'OMH est clinique. Des marqueurs biologiques peuvent aider au diagnostic. On peut noter une hyperleucocytose, une accélération de la vitesse de sédimentation (VS) et une élévation de la protéine C-réactive (CRP). Pääkkonen *et al* rapportent une sensibilité de la VS à 94% (IC95% [90%-96%]) et de la CRP à 95% (IC95% [91%-97%]) (39). La combinaison des deux marqueurs augmentait les sensibilités à 98% (IC95% [96%-99%]), et à 100% (IC95% [99%-100%]) au 3^{ème} jour d'évolution. Le pic de ces deux marqueurs était observé au 2^{ème} jour. La VS moyenne était de 67 ± 2 mm/h et la CRP moyenne de 107 ± 5 mg/L. Dans cette étude, lors du diagnostic d'OMH aiguë 261/265 enfants présentaient une CRP > 20 mg/L. Ainsi, la CRP paraît être un bon marqueur inflammatoire pour le diagnostic d'OMH aiguë. La VS, marqueur précoce, peut être mesurée au premier jour de prise en charge afin de pouvoir combiner les deux marqueurs. Lors du suivi sous traitement des patients, la CRP décroissait plus rapidement que la VS et était inférieure à 20 mg/L au 10^{ème} jour. En cas d'association à une arthrite septique, la CRP présentait une décroissance plus lente qu'en cas d'OMH seule. Dans une étude prospective française menée dans un service d'orthopédie pédiatrique portant sur 98 arthrites septiques, 70 OMH, 23 ostéo-arthrites et 6 spondylodiscites, le niveau de CRP était moins élevé dans les infections à

K. kingea : 42 mg/L [6-132] versus 82 mg/L [5-430] pour les infections documentées à un autre germe ($p < 0,05$) (18). Le dosage de la procalcitonine (PCT) a été évalué chez l'enfant. La PCT semble être un bon marqueur des infections sévères ou en cas de bactériémie (40). Pour le diagnostic des OMH plus ou moins associées à une arthrite septique, une élévation de la PCT au-dessus de 0,5 ng/mL présentait une spécificité élevée à 96,9% (IC95% [94,2%-98,6%]), mais une faible sensibilité de 25% (IC95% [3,2%-65,1%]) dans l'étude de Faesch *et al* (41). Le dosage de la PCT apparaît donc être un mauvais marqueur diagnostique des OMH aiguë de l'enfant en raison de sa faible sensibilité (41-43).

Les hémocultures sont positives dans 40% des cas d'OMH aiguë et orientent alors le traitement antibiotique (15). La ponction articulaire, l'aspiration de la cavité ou d'un abcès peuvent également permettre le diagnostic microbiologique. Cinquante à soixante pour cent des OMH sont documentées (15). *K. kingae* doit être activement recherchée car son isolement est difficile, des milieux de culture spéciaux et la réalisation de PCR doivent être réalisés (35,44). Ferroni *et al* rapportent que la réalisation de PCR universelle et spécifique augmente les performances diagnostiques de 54% dans les infections ostéo-articulaires de l'enfant (18).

Concernant les examens d'imagerie, la radiographie standard peut être normale au stade initial de la maladie. Elle permet d'éliminer un diagnostic différentiel comme une fracture, un sarcome d'Ewing ou une autre lésion tumorale et sert de référence pour la suite de la prise en charge. Les lésions lytiques sont visibles après les 2^{ème} ou 3^{ème} semaines d'évolution (45). Les signes radiologiques à rechercher sont la présence d'apposition périostée, de géode, un aspect de pandiaphysite, la présence d'un séquestre osseux ou un épaissement des parties molles. L'échographie aide à la recherche d'une interruption de la corticale, une élévation du périoste et d'un abcès sous-périosté alors que la radiographie est normale (Figure 6) (46-48). Elle permet également le diagnostic d'un abcès des tissus mous ou d'un épanchement intra-articulaire. La tomodensitométrie (TDM) montre des signes avant la radiographie. Ensuite, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet l'étude des parties molles et de l'envahissement médullaire (49,50). L'IRM présente une grande sensibilité comprise entre 82 et 100% et une spécificité de 75 à 99% (45,51). Cependant l'IRM peut être difficile chez le jeune enfant et nécessiter une sédation afin de réduire les mouvements et le risque d'artéfacts. La scintigraphie au technetium-99m est un examen sensible et utile dans les formes frustres, lorsque la localisation est imprécise ou pour la recherche d'autres localisations osseuses dans le cas d'OMH multifocale. Elle présente une sensibilité supérieure à 90% (52).

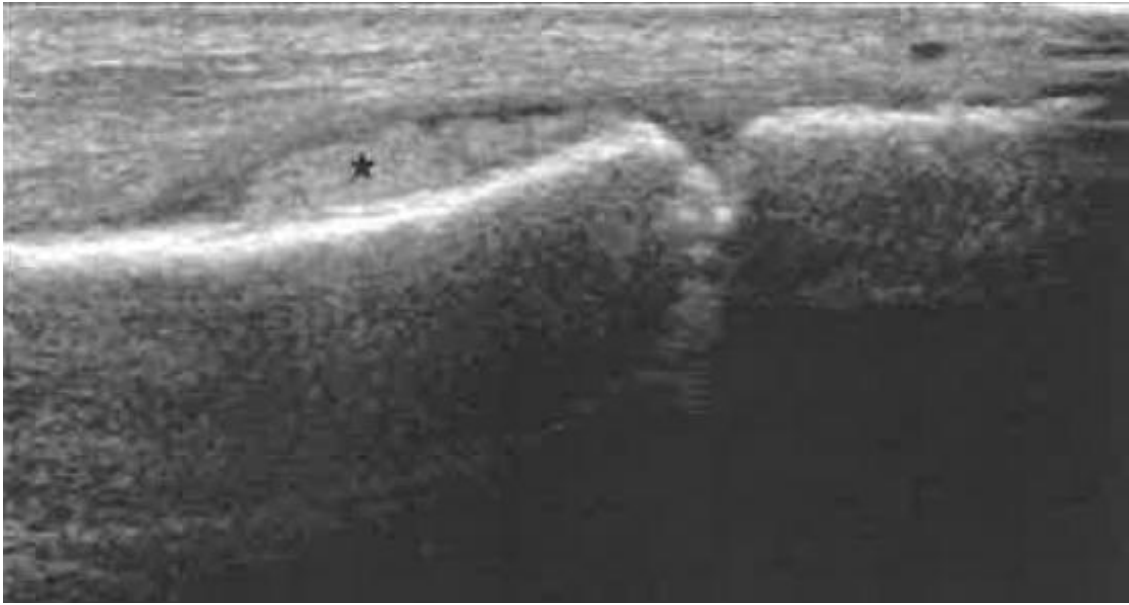


Figure 6. Echographie de l'extrémité distale du tibia d'un enfant, révélant une zone iso-échogène en faveur d'un abcès sous-périosté (□) accompagnée d'une inflammation des tissus mous
d'après Uçkay I, Laurent F, Lustig S, Rasigade JP, Thomson V, Paoli V, et al. Hospital and Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Bone and Joint Infections. In: Kolendi CL, editor. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): etiology, at-risk populations and treatment. N.Y: Nova Science Publishers; 2010. p. 143-209.

Prise en charge

Dans la majorité des cas, l'OMH guérit sans séquelle avec un traitement antibiotique conventionnel. Cependant, en l'absence de diagnostic précoce et de traitement il existe un risque de séquelles et de complications graves pouvant engager le pronostic vital ainsi qu'une évolution vers la nécrose et l'ostéite chronique plus ou moins associée à un séquestre. L'OMH est une urgence diagnostique et thérapeutique dont le pronostic est lié à la rapidité de prise en charge. L'antibiothérapie, débutée de façon probabiliste selon l'épidémiologie bactérienne et les principaux germes responsables, est secondairement adaptée. Elle doit être précoce et bactéricide, elle est initiée par voie intra-veineuse, en milieu hospitalier. Ces dernières années, des études ont montré la possibilité de raccourcir les durées de traitement. En 2008, le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) avait fait des propositions simplifiant et raccourcissant l'antibiothérapie des IOA communautaires de l'enfant (53,54).

Choix de l'antibiothérapie probabiliste

En 2011, Peltola *et al* dans une série finlandaise de 82 patients comparent un traitement par clindamycine versus une céphalosporine de 1ère génération (55). Les patients recevaient 2 à 4 jours de traitement par voie intra-veineuse puis un relais par voie orale était réalisé après la régression des douleurs, des signes inflammatoires locaux ainsi que la normalisation de la CRP. Le traitement par voie orale était maintenu pour une durée totale de 23 à 24 jours. A un an, tous les patients ont présenté une évolution favorable. Peu d'effets indésirables ont été rapportés : diarrhées (1% chez les patients recevant un traitement par clindamycine, 7% chez les patients sous céphalosporine), éruption cutanée (1% dans le groupe clindamycine).

Le choix du traitement antibiotique doit reposer sur la prévalence locale des micro-organismes et de leurs sensibilités. En Finlande, où la prévalence d'infection à SARM et *K. kingae* est faible, les traitements empiriques par clindamycine ou céphalosporine de 1^{ère} génération présentaient la même efficacité. Aucune infection à *K. kingae* n'avait été diagnostiquée dans cette étude.

Antibiothérapie adaptée

Dès l'obtention d'une documentation microbiologique, le traitement doit être réévalué. La littérature note que seules 50 à 60% des OMH sont documentées (15). La clindamycine présente une excellente pénétration osseuse et une bonne biodisponibilité sous forme orale. Elle peut constituer un traitement de choix des OMH à *S. aureus* notamment lors de résistance à la méticilline (19).

Durée de traitement

Bouchoucha *et al* ont mené une étude prospective randomisée évaluant une durée de traitement par voie parentérale de 7 jours versus 14 jours (56). A un an de suivi, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes et aucun patient n'avait présenté de rechute ou d'évolution vers une forme chronique d'ostéomyélite. Zaoutis *et al* ont conduit une étude américaine rétrospective de grande ampleur chez 1969 enfants (57). Mille-vingt-et-un patients ont reçu un traitement intra-veineux prolongé pendant plus de 10 jours et 948 patients une durée de traitement parentéral inférieure à 10 jours. Le taux de réponse favorable et de guérison était respectivement de 95% et 96%, avec un odds ratio de 0,77 (IC 95% [0,49-1,22]). Le suivi des patients identifiait un taux de ré-hospitalisation à 6 mois de 10% versus 6% (p=0,017). Dans le groupe recevant un traitement intra-veineux prolongé 3% des réadmissions étaient rattachées avec un événement lié au cathéter. Ensuite 1,6% versus 0,4% des patients présentaient respectivement un événement indésirable lié au traitement (p=0,005). Devant l'absence de différence significative concernant la guérison, les auteurs concluent au bénéfice d'un relais oral précoce en raison de complications liées au maintien d'un cathéter veineux central. Jagodzinski *et al*, dans une étude prospective bi-centrique incluant des enfants âgés de 2 semaines à 14 ans, ont évalué une stratégie thérapeutique avec un traitement intra-veineux de 3 à 5 jours suivi d'un relais précoce par voie orale (58). A un an de suivi, l'ensemble des patients présentait une évolution favorable. De la même façon Bachur *et al* concluent que les courtes durées de traitement intra-veineux sont aussi efficaces que les durées prolongées (59). Enfin Keren *et al* insistent sur les risques liés à un cathéter veineux central avec 15% de complications nécessitant une consultation dans un service d'urgences et en lien direct avec un maintien prolongé (60).

En 2010 Peltola *et al* évaluaient chez 131 patients une durée de 16 jours versus 26 jours de traitement par voie orale en relais d'un traitement intra-veineux de 4 jours (15). Le taux de guérison dans les deux bras de l'étude était identique (98%). On note que la durée de traitement a dû être prolongée chez 5 patients dans le groupe de traitement court et chez 4 patients dans le second groupe. Dans cette série, 2 patients gardaient des séquelles au terme du traitement : le premier présentait une déformation asymptomatique en genu varus et le second des douleurs chroniques modérées lors de l'effort en raison de lésion d'arthrose au niveau de l'articulation tibio-tarsienne. Vingt-quatre pour cent des patients n'avaient reçu aucune chirurgie. Les auteurs montrent que la décroissance de la CRP est un bon marqueur de suivi pour guider le traitement antibiotique, avec un taux inférieur à 20 mg/L au 10^{ème} jour de traitement. Au sein de la même série de patients que Peltola *et al*, Pääkkönen *et al* ont analysé les données de 11 enfants âgés de 3 à 15 ans présentant une OMH non compliquée du calcanéum (17). Les patients ont reçu un traitement de 3 jours par voie intra-veineuse puis un relais par voie orale pour 20 jours ou 30 jours de traitement total. L'évolution à un an de suivi a été favorable chez tous les patients. Les auteurs concluent à l'absence de différence dans le traitement des OMH des différents sites anatomiques.

Les tableaux 1 et 2 reprennent les différentes études décrites ci-dessus. Ces études ne prennent pas en compte la période néonatale, ni les patients immunodéprimés ou drépanocytaires qui nécessiteraient des durées de traitement plus longues.

Tableau 1. Etudes incluses dans la revue de la littérature

Premier auteur	Année publication	Type d'étude	Nombre patients	Pays de l'étude
Keren	2015	R, M	2060	EU
Pääkkönen	2015	P, M	11	Finlande
Bouchoucha	2013	P	53	Tunisie
Peltola	2011	P, M	82	Finlande
Peltola	2010	P, M	131	Finlande
Zaoutis	2009	R, M	1969	EU
Jagodzinski	2009	P, M	37	Angleterre et Australie
Bachur	2007	R	29	EU

P : prospectif ; R : rétrospectif ; M : multicentrique ; EU : Etats Unis

Tableau 2. Prise en charge des ostéomyélites aigues chez l'enfant

Premier auteur	Principaux germes	Traitement antibiotique	Durée traitement intra veineux (jours)	Durée totale de traitement (jours)	Taux de guérison	Durée de suivi (années)
Keren	<i>S aureus</i> (SAMS 34%, SARM 16%)	Inconnu	7		95%	
			vs 28	28	vs 94% †	Inconnu
Pääkkönen	<i>S aureus</i> (SAMS 100%) <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Clindamycine Céphalosporine 1 ^{ère} génération	3	20	100%	1
			7	vs 30	vs 100%	
Bouchoucha	Inconnu	Inconnu	7	Inconnue	100%	1
			vs 14		vs 100%	
Peltola	<i>S aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Clindamycine ± amoxicilline vs Céphalosporine ± amoxicilline	2-4	23	100%	1
			3,9 (0-14)*	vs 24	vs 100%	
Peltola	<i>S aureus</i> (SAMS 100%) <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	Clindamycine Céphalosporine 1 ^{ère} génération	20	20	98%	>1
			vs 30	vs 30	vs 98%	
Zaoutis	<i>S aureus</i> (SAMS 32,5%, SARM 7,5%) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Céphalosporine 1 ^{ère} génération Clindamycine	<10	Inconnue	95%	0,5
			vs >10		vs 96% †	
Jagodzinski	<i>S aureus</i>	Inconnu	3,75 (2-15) *	21 jours après traitement IV	100%	1
Bachur	<i>S aureus</i> (SAMS 100%)	Céphalosporine 1 ^{ère} génération	4 (0-7) *	32 (20-49)*	100%	0,5

SAMS : *S. aureus* méticilline sensible ; SARM : *S. aureus* méticilline résistant ; vs : versus ; IV : intra veineux
* médiane (interquartile) ; † : non significatif

Recommandations françaises 2015

Une monothérapie est privilégiée ciblant les germes les plus souvent retrouvés en France : *S. aureus* (sensibilité à la méticilline > 90%) et *K. kingae* (sensible à l'amoxicilline et aux céphalosporines). En 2015, le GPIP recommande chez l'enfant de plus de 3 mois l'antibiothérapie de première intention : amoxicilline-acide clavulanique ou céfamandole à la posologie de 150 mg/kg/jour (61). Le traitement doit être initié en hospitalisation, en urgence et après la réalisation de prélèvements bactériologiques : 2 hémocultures au minimum et en cas de collections purulentes, après la ponction d'abcès ou de liquide articulaire si le délai est compatible avec l'état septique du patient. En cas d'évolution favorable, le relais par voie orale est effectué au 3^{ème} jour. Si le germe n'est pas isolé un traitement par amoxicilline-acide clavulanique 80 mg/kg/jour est proposé pour une durée minimale de 3 semaines, en ambulatoire. En cas d'évolution défavorable à 48-72 heures, il faut contrôler que l'antibiothérapie administrée est optimale, poursuivre le traitement par voie intra-veineuse et rechercher une complication à l'aide d'examen d'imagerie qui devront être guidés par la présentation clinique (62).

Place de la chirurgie

En 2010, Peltola *et al* rapportent parmi 131 OMH aiguës de l'enfant, la réalisation de 62 corticotomies, 14 arthrocentèses et 34 ponctions per cutanées (15). Vingt-quatre pour cent n'avaient reçu aucun geste chirurgical. La prise en charge chirurgicale permet le prélèvement de tissus et l'obtention d'un diagnostic microbiologique. Un traitement conservateur est possible dans plus de 90% des cas. Les collections purulentes (épanchement intra articulaire, abcès sous-périostés, intra-osseux ou des parties molles) doivent être drainées en urgence, sous anesthésie générale. Un traitement chirurgical immédiat et agressif serait associé à un taux de mortalité plus élevé. De plus, dans une série de 68 patients, 17% développaient une OMH chronique malgré une chirurgie précoce (63). Un traitement chirurgical extensif à la phase initiale n'apparaît donc pas être bénéfique. La chirurgie est indiquée pour les OMH compliquées d'abcès sous-périostés ou des tissus mous, ainsi que pour l'OMH chronique nécessitant l'ablation des tissus nécrotiques, ou en cas d'échec de traitement médical. De nombreux auteurs rapportent cependant qu'une chirurgie agressive serait nécessaire pour la prise en charge des OMH à SARM (64,65).

Mesures associées

L'immobilisation par plâtre peut être indiquée pendant quelques jours à but antalgique. Le traitement fonctionnel repose sur la mise en place d'attelles de mobilisation passive, la décharge et l'utilisation de béquilles lors de l'atteinte des membres inférieurs (2).

Evolution

La guérison est obtenue dans plus de 92% des cas si le traitement est initié précocement. Certains auteurs notent en cas de retard à l'initiation du traitement de plus de 5 jours un taux de guérison de seulement 25%. De nos jours, le taux de mortalité est très bas. Grammatico-Guillon *et al* notaient en 2013, un seul décès parmi plus de 1 000 enfants suivis pour une OMH (13). Dans la plupart des cas le risque de séquelles est très faible et lié aux facteurs suivants : résistance aux antibiotiques, conditions socio-économiques, et aux difficultés d'accès aux soins. Les complications locales sont secondaires à la diffusion à l'ensemble de la diaphyse, à la dissémination à travers le cartilage de croissance à l'origine d'une arthrite septique avec un risque de destruction de l'articulation, de chondrolyse, d'évolution vers l'enraidissement et d'ankylose. Le cartilage de croissance peut également être atteint avec un risque d'épiphyso-dèse, de déformation et de raccourcissement de membre. Enfin, le passage à la forme chronique doit être dépisté. La durée de suivi n'est pas définie mais de nombreux auteurs recommandent un suivi à 3 semaines de l'arrêt de l'antibiothérapie, 6 semaines, puis à 3, 6, et 12 mois ; la majorité des complications survenant au cours des six premiers mois (17,20-23).

Ostéomyélites hématogènes à *S. aureus* producteur de la Leucocidine de Panton-Valentine

La leucocidine de Panton-Valentine (PVL), impliquée dans les formes sévères de pneumopathies nécrosantes et les infections cutanées récidivantes, est décrite comme un facteur associé à la gravité dans les infections ostéo-articulaires.

La PVL est constituée de deux protéines, LukS-PV et LukF-PV. Elles forment un pore à la surface des membranes des cellules cibles, et provoquent la lyse des polynucléaires neutrophiles, monocytes et macrophages, induisant la libération massive de médiateurs pro-inflammatoires (67,68). Sur le modèle d'ostéomyélite chez le lapin, la souche de SARM USA300 productrice de PVL induit significativement plus d'abcès péri-osseux et d'atteintes musculaires que son mutant ΔPVL (69). Ce modèle a permis d'établir le rôle de la PVL, y compris au cours des ostéomyélites, comme facteur de virulence et de nécrose tissulaire. Lorsque l'isolat produit la PVL, l'infection est localement plus grave, plus souvent associée à une atteinte extensive de l'os, à un abcès sous-périosté ou intra-médullaire, une extension aux tissus mous adjacents, une myosite, pyomyosite ou à une fasciite nécrosante (69,70). Les ostéomyélites à *S. aureus* producteur de PVL sont également plus graves d'un point de vue général, car elles sont associées à la survenue d'un sepsis sévère ou d'un choc septique (71). Des études récentes ont démontré que les α -hémolysines et les *phenol-soluble modulins* (PSM) participeraient à la gravité des infections et augmenteraient le taux de mortalité alors que la PVL jouerait plutôt un rôle dans la destruction tissulaire locale (70,72). Sur le plan thérapeutique, il est conseillé d'associer au traitement initial un antibiotique antitoxinique comme la clindamycine lorsque la PVL est en cause (73). Le drainage chirurgical est souvent nécessaire lorsque l'isolat produit la PVL et il doit être répété pour permettre l'exérèse des tissus nécrotiques, améliorer la symptomatologie clinique et espérer la guérison.

Ostéomyélite hématogène chronique de l'adulte

Epidémiologie

L'OMH chronique chez l'adulte est rare, particulièrement dans les pays où la population a accès aux soins médicaux. Elle survient sur un terrain particulier d'immunodépression, ou chez le patient drépanocytaire. Elle peut être la rechute d'une précédente OMH. Et concerne alors essentiellement les adultes ayant développé une infection dans l'enfance ainsi que les patients émigrés de pays en développement.

Une étude rétrospective chinoise reprend 63 dossiers d'OMH chez l'adulte (74). Les auteurs exposent peu de données sur ce sous-groupe de patients. Les hommes étaient plus touchés avec un sex-ratio de 3:2. Le fémur était le site le plus souvent atteint. Soixante pour cent des infections étaient documentées, principalement mono-microbiennes et à *S. aureus* dans 62% des cas. Une étude rétrospective a été menée dans un centre français entre novembre 2002 et 2008 (75). Les auteurs recensaient 28 cas (9%) d'ostéomyélites à l'âge adulte parmi les 145 infections ostéo-articulaires prises en charge dans leur centre au cours des 6 années de l'étude. Parmi eux, 16 étaient des rechutes d'un épisode d'ostéomyélite de l'enfance. Douze patients avaient présenté un premier épisode d'ostéomyélite à l'âge adulte, 3 étaient suivis pour une drépanocytose et 3 présentaient un facteur d'immunosuppression (cancer, corticothérapie au long cours et lupus érythémateux systémique). Une étude rétrospective menée dans un service de chirurgie d'orthopédie au Burkina Faso reprend 102 dossiers d'ostéomyélite chronique entre le 1^{er} mars 1996 et le 28 mars 2000 (76). Les patients avaient entre 2 et 60 ans avec un âge moyen de 17,7 ans. Il n'avait cependant pas d'analyse par groupe d'âge. Les os du membre inférieur étaient les plus atteints (65,6%), *S. aureus* était le germe le plus souvent en cause. Trente-six pour cent des patients étaient porteurs d'un trait drépanocytaire ou d'une drépanocytose majeure. La littérature compte également trois « case report » de rechute à l'âge adulte. Un premier cas décrit la rechute 12 ans après une ostéomyélite tibiale à *Salmonella virchow* chez un patient immunocompétent (77) et deux dossiers rapportent des rechutes d'ostéomyélites à *S. aureus* 75 et 65 ans après un premier épisode (78,79).

Présentation clinique

Gaujoux-Viala *et al* rapportent une symptomatologie insidieuse et non spécifique dans l'OMH chronique de l'adulte (75). Tous les patients décrivaient une douleur modérée à intense. Trois patients sur 6 rapportaient une douleur d'horaire inflammatoire et 4 une tuméfaction douloureuse. Aucun patient ne présentait de fistule à la prise en charge initiale, un patient décrivait avoir guéri d'une fistule. Lors de la prise en charge initiale, un seul patient était fébrile et 2 ont développé une fièvre au cours de la prise en charge. Dans cette étude rétrospective française incluant 6 patients, le délai diagnostique était de 27 ± 46 mois. Ce long délai est probablement expliqué par l'absence de signe clinique spécifique et une évolution clinique insidieuse et trompeuse.

Diagnostic

Les examens biologiques sont peu informatifs, le taux de CRP peut être normal à légèrement augmenté (2,75).

La littérature comporte peu de données sur l'imagerie dans l'OMH chronique de l'adulte mais par homologie nous nous rapportons aux données de l'ostéite, de l'ostéomyélite chronique post-opératoire de l'adulte et de l'OMH chronique de l'enfant. La présence d'un séquestre osseux peut être visible sur les radiographies (Figure 7A). Il s'agit d'éléments osseux entourés d'une plage de densité diminuée au sein du fût osseux. Elles permettent également la recherche de réactions périostées et de signes d'ostéolyse. Peu sensible et spécifique, la radiographie conventionnelle reste l'examen de première intention lorsqu'une ostéomyélite est suspectée. Elle permet d'éliminer les diagnostics différentiels comme une fracture et sert de référence pour le suivi ultérieur des patients (51,80). L'IRM en séquences T1, T2, STIR et avec injection de gadolinium, est l'examen de référence pour le diagnostic précoce des OMH. Elle présente une excellente sensibilité. La présence d'un séquestre osseux apparaît en hyposignal sur toutes les séquences car il s'agit d'un tissu nécrotique. Il est entouré d'un tissu de granulation hypervasculaire expliquant la prise de contraste après injection de gadolinium. L'abcès de Brodie est un abcès intra-osseux traduisant la chronicité de l'ostéomyélite (Figure 8). Il apparaît en hypersignal T2 avec le signe de la « double ligne » correspondant au

tissu de granulation et en hyposignal T1, l'injection de gadolinium montre un réhaussement en couronne. Une extension de l'infection aux tissus mous ainsi que la présence d'un trajet de fistule apparaissent en hyposignal T1, hypersignal T2 et STIR, et se réhaussent après injection de gadolinium (Figure 7C et 7D). Les principaux inconvénients sont la présence de contre-indications à l'IRM (51,52,80). La tomодensitométrie (TDM) présente une bonne résolution spatiale notamment avec les structures anatomiques adjacentes et permet de guider la réalisation de ponction-biopsie. C'est également un examen performant pour l'analyse de la structure osseuse. Les anomalies décrites sont une ostéolyse corticale, une réaction périostée et la présence d'un séquestre osseux (Figure 7B). La TDM est limitée par une faible résolution en contraste dans l'analyse des tissus mous et ne montrera pas la présence d'un œdème intra-osseux. Ainsi, la normalité de cet examen ne doit pas éliminer le diagnostic d'ostéomyélite. Par ailleurs, la TDM expose à des rayonnements ionisants et sa qualité peut être diminuée par la présence d'artéfacts d'interférences à proximité d'implants métalliques (80). Enfin, l'imagerie fonctionnelle comme la tomographie à émission de positons au 18F-fluorodésoxyglucose couplée au scanner, la scintigraphie au technetium 99m ou aux polynucléaires marqués à l'indium 111 présentent une excellente sensibilité (80).



Figure 7. Ostéite chronique sur fracture humérale distale gauche
d'après Lee YJ, Sadigh S. Quant Imaging Med Surg 2016;6(2) :184-198.

- A : Radiographie de l'extrémité distale humérale gauche de profil : appositions périostées (têtes flèches noires), séquestre osseux (flèche noire)
- B : Scanner, coupe coronale : séquestre osseux (flèche noire), condensation osseuse (têtes flèches noires) résultant de la néoformation osseuse
- C : IRM séquence T2 STIR : séquestre osseux (flèche noire) entouré de pus et de tissu de granulation (têtes flèches blanches) communiquant avec un trajet fistuleux jusqu'à la peau (flèche blanche)
- D : IRM séquence T2 STIR : pus entourant le séquestre (flèche noire) communiquant avec un trajet fistuleux (flèche blanche) via un cloaque ou tractus trans-osseux (têtes de flèches blanches), collection purulente antéro-médiale à l'humérus (têtes de flèches noires)

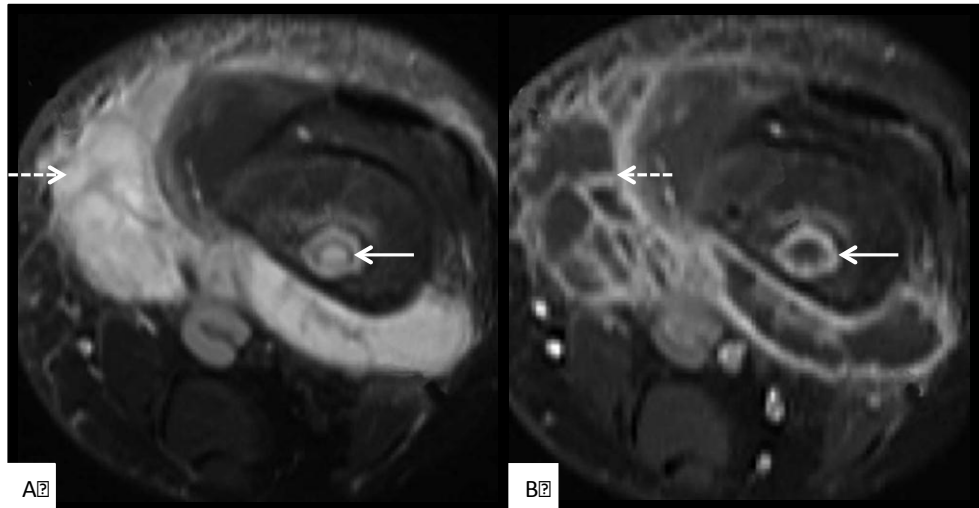


Figure 8. Ostéomyélite à *S. aureus* méticilline résistant avec abcès de Brodie et des tissus mous
*d'après Pugmire BS, Shailam R, Gee MS. Role of MRI in the diagnosis and treatment of osteomyelitis in
 pediatric patients. World J Radiol. 2014 Aug 28;6(8):530–7.*

A : IRM séquence T2 FAT SAT : abcès de Brodie entouré du tissu de granulation prenant un aspect de « double ligne » (flèche), associé à un abcès des parties molles (flèche discontinue)

B : IRM séquence T1 avec injection de gadolinium : prise de contraste périphérique de l'abcès de Brodie (flèche), abcès des parties molles (flèche discontinue)

Antibiothérapie

L'antibiothérapie repose généralement sur une bithérapie prolongée. Elle est initiée par voie intra-veineuse. Le relais oral, lorsqu'il est possible, est généralement envisagé après deux semaines de traitement. La durée de traitement optimale n'est pas définie mais la littérature rapporte des durées comprises entre 6 semaines et 3 mois (81).

Prise en charge chirurgicale

Le recours à la chirurgie est quasiment systématique avec drainage d'un abcès des parties molles ou sous-périosté, trépanation du foyer d'ostéomyélite, exérèse de séquestres osseux et des tissus nécrotiques (82).

Ostéomyélites chroniques à *S. aureus* exprimant le phénotype « *small colony variants* »

Les « *small colony variants* » (SCV) sont un phénotype de petites colonies non pigmentées, non hémolytiques, de croissance lente et le plus souvent réversible. Leur émergence résulte d'une adaptation des populations bactériennes à la pression de sélection spécifique de l'infection chronique, comme la baisse des ressources et le stress provoqué par la réponse de défense de l'hôte. Le phénotype SCV est adapté à la survie intra-cellulaire prolongée. L'apparition de SCV joue un rôle déterminant dans les infections persistantes et récurrentes, il permet à *S. aureus* une meilleure survie chez l'hôte grâce à sa capacité à échapper à l'action de l'immunité innée, à s'internaliser et persister dans les phagocytes ou les fibroblastes mais également les ostéoblastes et les ostéoclastes (83-86). Sur le plan thérapeutique, ces variants phénotypiques présentent une résistance accrue aux différents antibiotiques, les aminoglycosides, le triméthoprime-sulfaméthoxazole et les antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne (83). Quelques cas d'ostéites chroniques à *S. aureus* exprimant le phénotype SCV sont décrits dans la littérature (87,88).

TRAVAIL PERSONNEL

Hematogenous osteomyelitis in childhood can relapse several years into adulthood:

A retrospective multicentric cohort study in France

A. CLERC^{1,2}, V. ZELLER³, S. MARMOR³, E. SENNEVILLE⁴, B. MARCHOU⁵, F. LAURENT^{2,6},
F. LUCHT⁷, N. DESPLACES⁸, S. LUSTIG⁹, C. CHIDIAC^{1,2}, T. FERRY^{1,2}

- 1 Service de maladies infectieuses et tropicales, Hospices Civils de Lyon - Hôpital de la Croix-Rousse, 103 Grande-Rue de la Croix-Rousse, 69317 Lyon, cedex 04, France
- 2 Université Claude Bernard 1, Lyon, France
- 3 Service de Chirurgie Osseuse et Traumatologique, Groupe Hospitalier Diaconesses - Croix Saint-Simon, Paris, France
- 4 Service de maladies infectieuses et tropicales, Centre hospitalier Gustave Dron, Tourcoing, France
- 5 Service de maladies infectieuses et tropicales, Centre hospitalier universitaire de Toulouse, Toulouse, France
- 6 Laboratoire de bactériologie, Hospices Civils de Lyon - Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France
- 7 Service de maladies infectieuses et tropicales, Centre hospitalier universitaire de Saint Etienne, Saint Etienne, France
- 8 Laboratoire de biologie médicale, Groupe Hospitalier Diaconesses - Croix Saint-Simon, Paris, France
- 9 Service de chirurgie orthopédique, Hospices Civils de Lyon - Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France

Summary

Objective

To describe the epidemiological, clinical, laboratory, and radiological features and the management of adult patients who experienced a relapse between 2003-2015 of an acute hematogenous osteomyelitis acquired in childhood.

Methods

A retrospective multicentric cohort study was conducted five centers in France.

Results

Thirty-seven patients were included. The median age was 40 years (28-56), and 26 (70%) were male. The first site of infection was the distal femur (n=23, 62%). The median time between the osteomyelitis in childhood and the relapse in adulthood was 26 years (13-45). Thirty-four (92%) patients reported inflammatory local clinical manifestations, 17 (46%) draining fistula and 10 (27%) fever. Most patients had intramedullary gadolinium deposition (with or without abscess) on magnetic resonance imaging. Most relapses were monomicrobial infections (82%). *Staphylococcus aureus* was the most commonly found microorganism (78%), expressing a small colony variant phenotype in 11%. Most patients (95%) had a surgical treatment (osteotomy), and the median duration of antibiotics for the relapse was 12 weeks.

Conclusion

Osteomyelitis in childhood can relapse later in adulthood, especially in patients with lack of care during the initial episode. Osteotomy and prolonged antimicrobial therapy are required to cure the relapse.

Keywords

Hematogenous osteomyelitis, relapse, adulthood

Introduction

Acute hematogenous osteomyelitis (AHO) is the most common type of bone infection in childhood. In high-income countries, AHO occurs in about 8 of 100'000 children per year (1). Clinical manifestations include fever and focal tenderness, limping or an inability to walk, sometimes visible redness and swelling around a long bone, more often in lower limbs. The patient's condition often deteriorates in the days preceding clinical presentation (1-3). The treatment of AHO demands appropriate antimicrobial therapy in all cases and may require surgical incision and drainage. Extensive surgery is rarely needed, except if the patient is infected with a hypervirulent *Staphylococcus aureus* strain that produce a particular toxin, the Pantan-Valentine leukocidin (PVL). The outcome of AHO in a child will usually be good; if the patient seeks treatment early and antibiotic therapy is started promptly (4,5).

To our knowledge, few cases of relapse in adulthood are described in the literature, except in patients with sickle cell disease. *S. aureus* reactivation osteomyelitis occurring many decades after the initial infection has been episodically reported (6,7). One case of chronic relapsing *Salmonella* osteomyelitis was described in an immunocompetent patient with an infection in the same site 12 years later (8). In chronic bone and joint infections, *S. aureus* could express a particular phenotype called small colony variant (SCV), corresponding to pin-point colonies on agar in culture, that are associated with a capacity of intracellular persistence. The expression of this phenotype has been largely described in patients with chronic hematogenous osteomyelitis.

Accurate data about osteomyelitis that occurred in childhood and that relapsed during adulthood are not available in the literature. In this context, the present study aimed to describe the epidemiological, clinical, laboratory, and radiological features and the management of adult patients who experienced a relapse of an AHO acquired in childhood. We will focus also on the analysis of sub-populations: osteomyelitis caused by *S. aureus* producing PVL and *S. aureus* expressing a SCV phenotype.

Patients and methods

Study design and setting

This retrospective cohort study was conducted in five French centers including four regional reference centers (also called « *Centre regional de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes* », CRIOAc). This study was approved by « comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé » (CCTIRS N°15.1010).

Inclusion and exclusion criteria

Adult patients (≥ 18 years) who presented a relapse between 2003-2015 of a hematogenous osteomyelitis acquired in childhood. Diagnosis of osteomyelitis was based on the assessment of Infectious Disease Department of five hospitals, taking into account clinical and physical examination, microbiology, histology and radiographic examinations.

Data collection

We selected patients from the hospital's electronic medical records. Index term « hematogenous osteomyelitis » and the time limit from January 1, 2003 to September 30, 2015 were set for the search criteria. The records initially retrieved were reviewed for eligibility assessment.

Data was retrospectively collected from medical records using a predefined protocol, which included demographic characteristics, clinical presentation, site of infection, radiological and microbiology data, management and outcome of such recurrence. Personal information was anonymized, as required by the « commission nationale de l'informatique et des libertés » (CNIL).

Statistical analysis

Categorical variables were described in numbers and percentages. Continuous variables were expressed as a median with interquartile 25-75 range (IQR). Fisher's exact test and the chi-squared test were used to compare categorical variables. Mann-Whitney test or Student t-test were used to analyze continuous variables. P values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

Patient demographics and characteristics

A total of thirty-seven patients with relapsing osteomyelitis were included during the study period. The median age was 40 years (IQR: 28-56 years), and 26 (70%) were male (Table 1). All patients were immunocompetent. Of the 37 cases, 13 were born in Europe, 12 in tropical Africa, 7 in North Africa and 3 in minor Asia. Two patients (5.4%) had sickle cell disease. The median time between the AHO in childhood and the relapse in adulthood was 26 years (IQR: 13-45). Eleven patients presented other relapse before the episode studied. They presented inflammatory local manifestations and/or fever for which they received antibiotic treatment.

Diagnosis and clinical presentations

Diagnosis and clinical presentations are detailed in the figure 1. The most frequent site of infection was the femur (n=23, 62.2%). One patient had bifocal disease (left femur and right distal tibia). At the diagnosis of relapse, the symptoms developed insidiously, but all patients remained free of symptoms during a median of 20 years (IQR: 9-35). Ten patients (27%) were febrile at diagnosis. Three patients (8%) were diagnosed with severe sepsis and 2 (5%) were hospitalized in intensive care. Thirty-four patients (92%) had inflammatory local clinical manifestations (tenderness, redness and swelling), with draining fistula in 17 (46%) and soft tissue defect in 4 of them (11%). Median C-reactive protein (CRP) was 11 mg/L (IQR: 5.9-72.2).

Radiological data

On radiography (n=33), the presence of thickening of the cortical bone, periosteal reaction was the most often noted at 32%. No X-ray was normal. The magnetic resonance imaging (MRI) was performed in 30 patients. It showed signs of osteomyelitis and revealed an intramedullary contrast (24 patients, 80%) and/or intraosseous collection (11 patients, 37%). Typically, figure 1 showed an intramedullary abscess of a 20-year-old patient having a relapse of right femoral osteomyelitis.

Surgical treatment

Thirty-five (95%) of patients had a surgical treatment. Among them, osteotomy was always performed, and the drainage of intraosseous abscess was done in 24 patients (68%). Four patients (11%) had repeated surgeries during the same hospital stay. A first emergency surgery had been performed for evacuation of abscess or arthritis and then a second surgery with osteotomy was performed.

Microbiology

The positive rate of culture was 92%. Most of documented infections were monomicrobial infection (27 patients, 82%). The main bacteria involved were *S. aureus* (82%), including 89% responsible for monomicrobial infection. Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) was found in two infections, one was associated with methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA). Expression of SCV was found in 11% among *S. aureus* isolates. PVL genes were detected in 7% among *S. aureus* isolates. Other etiological agents include, 9% coagulase negative staphylococci isolates, 6% *Streptococcus* isolates, and 3% *Salmonella*. Enterobacteriaceae were isolated in two patients with polymicrobial infections. In three patients, no pathogenic microorganism had been isolated.

Antimicrobial therapy and outcome

All patients received intravenous antibiotics during their initial treatment for a period of 2 to 6 weeks. The median duration of antibiotics for the relapse was 12 weeks. All patients had a favorable outcome with intravenous antibiotic treatment and surgery. During the median follow-up of patients (24 months; IQR: 7.5-53.5), we count two femoral fractures on osteotomy site. Two patients were lost to follow-up. To date, there is no further relapse.

Childhood AHO

Concerning the management of childhood AHO, 17 patients remembered that they received antibiotics, 10 patients said they had not received antibiotics. Ten patients did not know if they had received medical treatment. And 24 (70%) had reached the operating room. Twelve have not received surgical treatment. Of note, 19% of our patients reported to have not been treated during the childhood, 35% of patients were managed with both antibiotic therapy and surgery.

Osteomyelitis caused by *S. aureus* producing Panton-Valentine leukocidin

Case report n°1: A 69-year-old man, native of Portugal, presented with pain in both knees, limping, inability to walk and severe sepsis. He had a history of infection of the left femur 59 years ago; he was treated by surgery only. Laboratory studies showed leukocytosis (white cell count $18.4 \times 10^9/L$) and serum CRP level was clearly increased at 343mg/L (normal level, <5). X-ray revealed the presence of periosteal reaction, sclerotic areas of the right distal femur (Figure 2A). The MRI revealed necrotic right femoral osteomyelitis complicated by soft tissue abscess and arthritis; at left it revealed chronic diaphyseal osteomyelitis (Figure 2B, 2C). Blood culture and articular puncture identified MSSA. Transthoracic and transoesophageal echocardiography eliminated an infective endocarditis. He was hospitalized in intensive care and intravenous cloxacillin and gentamicin were administered. The first emergency surgery was performed for the right arthrotomy, intra-articular lavage and curettage of the right femur. Then, 15 days later a new surgery left femorotomy with curettage, excision of fistula and drainage of abscess in the right thigh. Microbiology culture results showed MSSA PVL. He received an intravenous cloxacillin, clindamycin and rifampicin for 6 weeks, followed by oral clindamycin and fusidic acid for 6 weeks. Three weeks after cessation of antibiotic therapy the patient had a recurrent chronic osteomyelitis of the right femur. Computed tomography showed right necrotic osteomyelitis with two soft tissues abscess. A new surgery was performed with excision and curettage of the right femur. All microbiological samples were sterile. Antibiotic therapy was conducted for another 12 weeks. Four years after the initial medical care, the patient has had no signs of recurrence.

In our study, fever was the major sign in patients who had presented osteomyelitis caused by MSSA PVL (Table 2). The median CRP level was higher: 319 mg/L (IQR: 308-331) versus 12 mg/L (IQR: 10-14) in other patients (Figure 1S).

Osteomyelitis caused by *S. aureus* expression of small colony variant phenotype

Case report n°2: A 20-year-old man, native of Senegal, presented osteomyelitis of the left distal tibia, eleven years after a first episode of hematogenous osteomyelitis. During his childhood, he received antibiotics. X-rays and MRI showed intraosseous lesion suspicious for an intraosseous abscess (Figure 3). A surgery with surgical debridement, cortical fenestrations, and curettage of the medullary canal was performed. Microbiology analysis revealed small colony variant of *S. aureus*. Four samples were positive with different

morphotypes. All isolates were resistant to penicillin G, one isolate was intermediate to cotrimoxazole and another intermediate to erythromycin. He received an intravenous cloxacillin therapy for 2 weeks, followed by oral rifampicin and ofloxacin for 10 weeks more. One year after the medical cure, the patient has had no signs of recurrence and only had a pain on palpation of the tibial crest.

In our study, the characteristics of the 3 cases of osteomyelitis caused by *S. aureus* SCV showed no difference with osteomyelitis other germs (Table 1S). All patients with osteomyelitis caused by *S. aureus* SCV had received rifampicin therapy. And no patient had recurrence.

Discussion

The present study found that AHO in childhood might relapse after symptom-free periods lasting over 20 years. We report 37 cases in immunocompetent population, and this is the larger population in the literature. Inflammatory local signs with focal tenderness, redness, and swelling were the most common manifestations. Fever was infrequent and described by less than one third of patients. Clinical efficacy of most patients was favorable. All patients received antibiotics during 3 months. Ninety-five percent of patients had surgical treatment with osteotomy.

Our results underlined that AHO occurred predominantly in males and mainly affected the lower limbs with femur and tibia. Most of infections were monomicrobial. *S. aureus* was the first pathogenic organism detected (1,4,5,9). In our study, we have just two patients with sickle cell anemia, and one presented salmonella osteomyelitis.

Clinical presentation of relapse AHO was unspecific. We have often observed local symptoms or signs and most patients showed no fever. Three patients had no fever or inflammatory local signs outside a draining fistula. Three patients presented severe sepsis: two presented a soft tissue infection or arthritis and the last had a *Staphylococcus epidermidis* bacteremia.

In our study performed in an industrial country, most of them were migrant, and the management of childhood AHO was not optimal. Only half of the patients remembered having received antibiotics and 27% did not remember having any medical treatment. A total of 19% of our patients reported to have not been treated during childhood while the clinical presentation suggested an AHO in childhood. Then, many studies describe that in low-income countries, the rate of AHO is probably higher, and frequently misdiagnosed or under-treated. Moreover, patients who usually present advanced diseases often have complications and could be under-treated. Early diagnosis, appropriate antibiotic therapy, and timely surgical intervention all increase the chance of successful outcome for these patients (10).

S. aureus was the first pathogen detected and especially methicillin sensitive. Two patients had infection due to *S. aureus* PVL-producer. In bone and joint infections, it is considered one of the important virulence factors of *S. aureus* responsible for destruction of white blood cells, necrosis and apoptosis and severe local damage, including bone distortion and abscesses, and is also associated with severe sepsis-related mortality (11-13). In this series patients had more fever and CRP levels were higher. The expression of SCV was found in 3 cases, this phenotype did not change the course but we have few cases. While SCV of *S. aureus* often cause persistent and relapsing infections.

The time between both events was more than 20 years. This long and chronic course promotes bacterial biofilm formation and SCV formation; therefore a longer antibiotic therapy is most appropriate for management of AHO relapse. Due to its strong activity against intracellular persistent bacteria rifampicin treatment may be indicated. Consequently, these elements justify a prolonged follow-up of patients after treatment to determine whether recovery was complete. Two patients had femoral fractures without trauma on osteotomy site when they began to walk again.

Apart from the retrospective design, the main limitation of this present study is the small number of patients, which is explained by the rarity of infection. Secondly, as the time between both episodes was longer and the initial management in childhood was mostly experienced abroad we had little information about the childhood AHO.

Conclusion

In conclusion, osteomyelitis in childhood can relapse later in adulthood, especially in patients with lack of care during the initial episode. At relapse, *S. aureus* was the first pathogenic organism detected, sometimes producing PVL or sometimes expressing the SCV phenotype. Osteotomy and prolonged antimicrobial therapy are required to cure the relapse. These patients are at risk to fracture when they resume walking.

References

1. Peltola H, Pääkkönen M. Acute osteomyelitis in children. *N Engl J Med.* 2014;370:352-60.
2. Dartnell J, Ramachandran M, Katchburian M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis: a systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94:584-95.
3. Harik NS, Smeltzer MS. Management of acute hematogenous osteomyelitis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:175-81.
4. Pääkkönen M, Peltola H. Antibiotic treatment for acute haematogenous osteomyelitis of childhood: moving towards shorter courses and oral administration. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38:273-80.
5. Ferroni A, Al Khoury H, Dana C, Quesne G, Berche P, Glorion C, et al. Prospective survey of acute osteoarticular infections in a French paediatric orthopedic surgery unit. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:822-8.
6. Libraty DH, Patkar C, Torres B. Staphylococcus aureus Reactivation Osteomyelitis after 75 Years. *N Engl J Med.* 2012;366.
7. Al-Maiyah M, Hemmady MV, Shoaib A, Morgan-Jones RL. Recurrence of chronic osteomyelitis in a regenerated fibula after 65 years. *Orthopedics.* 2007;30:403-4.
8. Banky JP, Ostergaard L, Spelman D. Chronic relapsing *Salmonella* osteomyelitis in an immunocompetent patient: case report and literature review. *J Infect.* 2002;44:44-7.

9. Grammatico-Guillon L, Maakaroun Vermesse Z, Baron S, Gettner S, Rusch E, Bernard L. Paediatric bone and joint infections are more common in boys and toddlers: a national epidemiology study. *Acta Paediatr.* 2013;102:120-5.
10. Pääkkönen M, Peltola H. Acute osteomyelitis in children. *N Engl J Med.* 2014;370:1365-6.
11. Dohin B, Gillet Y, Kohler R, Lina G, Vandenesch F, Vanhems P, et al. Pediatric bone and joint infections caused by Pantón-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:1042-8.
12. Moumile K, Cadilhac C, Lina G, Berche P, Glorion C, Ferroni A. Severe osteoarticular infection associated with Pantón-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006;56:95-7.
13. Bocchini CE, Hulten KG, Mason EO, Gonzalez BE, Hammerman WA, Kaplan SL. Pantón-Valentine leukocidin genes are associated with enhanced inflammatory response and local disease in acute hematogenous *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in children. *Pediatrics.* 2006;117:433-40.

Annexes

TABLE 1. Characteristics of hematogenous osteomyelitis relapsing in adulthood (n=37)

Male gender	26 (70%)
Age (years); (median, IQR)	40 (28-56)
Positive blood cultures	3 (8%)
Positive rates of cultures (n=36)	33 (92%)
CRP (mg/L); (median, IQR)	11 (5.9-72.2)
Single / Multiples sites	36 / 1
Most frequent single infection site	Distal femur 22 (59.5%)
Monomicrobial / Polymicrobial infection	28 / 6
Most frequent bacteria for monomicrobial infection	<i>Saphylococcus aureus</i> 29 (78%)

Abbreviations: IQR = interquartile range 25-75; CRP = C-reactive protein

TABLE 2. Characteristics of osteomyelitis caused by MSSA PVL

	MSSA PVL (n=2)	Control (n=35)	p-value
Age, childhood (years); (median, IQR)	12 (11-13)	12(10-14)	NS
Age, adulthood (years); (median, IQR)	55 (47-62)	39 (27-55)	NS
Time between 2 episodes (years); (median, IQR)	42.5 (34-51)	26 (13-45)	NS
Other relapse	1 (50%)	8 (23%)	NS
Fever symptom	2 (100%)	3 (9%)	0.01
Sepsis	1 (50%)	2 (6%)	NS
CRP (mg/L); (median, IQR)	319 (308-331)	9.3 (5-32)	0.012
Repeat surgery	2 (100%)	6 (17%)	NS

Abbreviations: MSSA = methicillin-sensible *Staphylococcus aureus*; PVL = Panton-Valentine leukocidin-positive; IQR = interquartile range 25-75; NS = non significant; CRP = C-reactive protein



FIG. 1. Osteomyelitis with intraosseous abscess

A: Tomodensitometry of the right thigh, note a medullary defect (arrow), thickening of the cortex and periosteal reaction (dashed arrow)

B: Magnetic resonance imaging of the right thigh (from left to right), note a low-signal medullary image in T1-weighted sequence (arrow); hyperintensity medullary image (arrow) and bone marrow oedema (arrowhead) in T2-weighted sequence with fat suppression; and in T1-weighted post contrast image the heterogenous enhancement associated with the intraosseous abscess (dashed arrow)

C: Magnetic resonance imaging of the right thigh (from left to right), T2-weighted fat suppressed image shows intraosseous abscess cavity (arrow) with rim of surrounding oedema (arrowhead); T1-weighted post contrast image with fat suppression shows peripheral enhancement associated with the intraosseous abscess (dashed arrow)

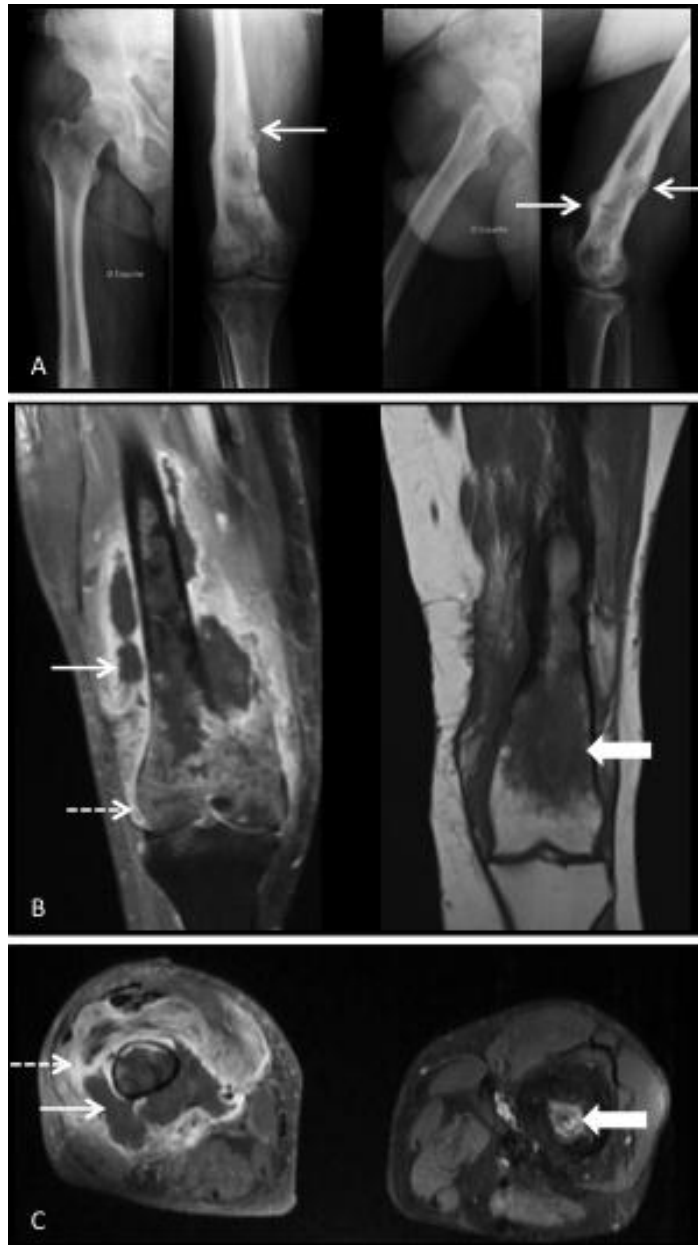


FIG. 2. Right femoral osteomyelitis and left chronic femoral osteomyelitis

A: Anteroposterior and lateral X-rays of the right femur, note periosteal reaction (arrow) and sclerotic areas

B (from left to right): Coronal magnetic resonance imaging in T1-weighted post contrast with fat suppression of the right femur, shows osteomyelitis complicated by a soft tissue abscess (arrow) and an arthritis (dashed arrow); Coronal magnetic resonance imaging, in T1-weighted post contrast of the left femur, shows chronic osteomyelitis and a marrow oedema (large arrow)

C: Axial magnetic resonance imaging of the right and the left femur, in T1-weighted post contrast with fat suppression, shows soft tissue fluid collection (arrow) and inflammation around the lesion (dashed arrow) to the right femur and intraosseous abscess to the left femur (large arrow)



FIG. 3. Left distal tibia osteomyelitis

A: Radiographic features (from left to right): initial X-ray, after surgical debridement and after 3 months

B: Axial and coronal magnetic resonance imaging, T1-weighted post contrast with fat suppression, note an intraosseous abscess (arrow) and marrow oedema (dashed arrow)

Supplementary material

TABLE 1S. Characteristics of osteomyelitis caused by small colony variants *S. aureus*

	SA SCV (n=3)	Control (n=34)	p-value
Age, childhood (years); (median, IQR)	10 (9.5-12.5)	12(10-14)	NS
Age, adulthood (years); (median, IQR)	28 (24-31)	42 (29-58)	NS
Time between 2 episodes (years); (median, IQR)	18 (14.5-18.5)	29 (14-46)	NS
Fever symptom	1 (33%)	9 (26%)	NS
Inflammatory local manifestations	3 (100%)	31 (91%)	NS
Draining fistula	1 (33%)	16 (47%)	NS
Surgical curettage	3 (100%)	18 (53%)	NS
Drainage of intraosseous abscess	2 (66%)	22 (65%)	NS

Abbreviations: SA = *Staphylococcus aureus*; IQR = interquartile range 25-75; NS = non significant

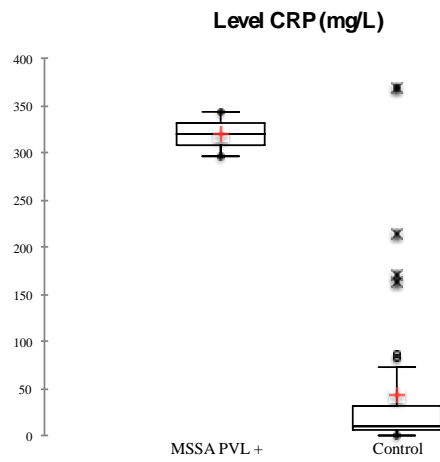


FIG. 1S. Comparison CRP level of osteomyelitis caused by MSSA PVL+ versus control
Abbreviations: MSSA = methicillin-sensible Staphylococcus aureus; PVL + = Panton-Valentine leucocidin-positive

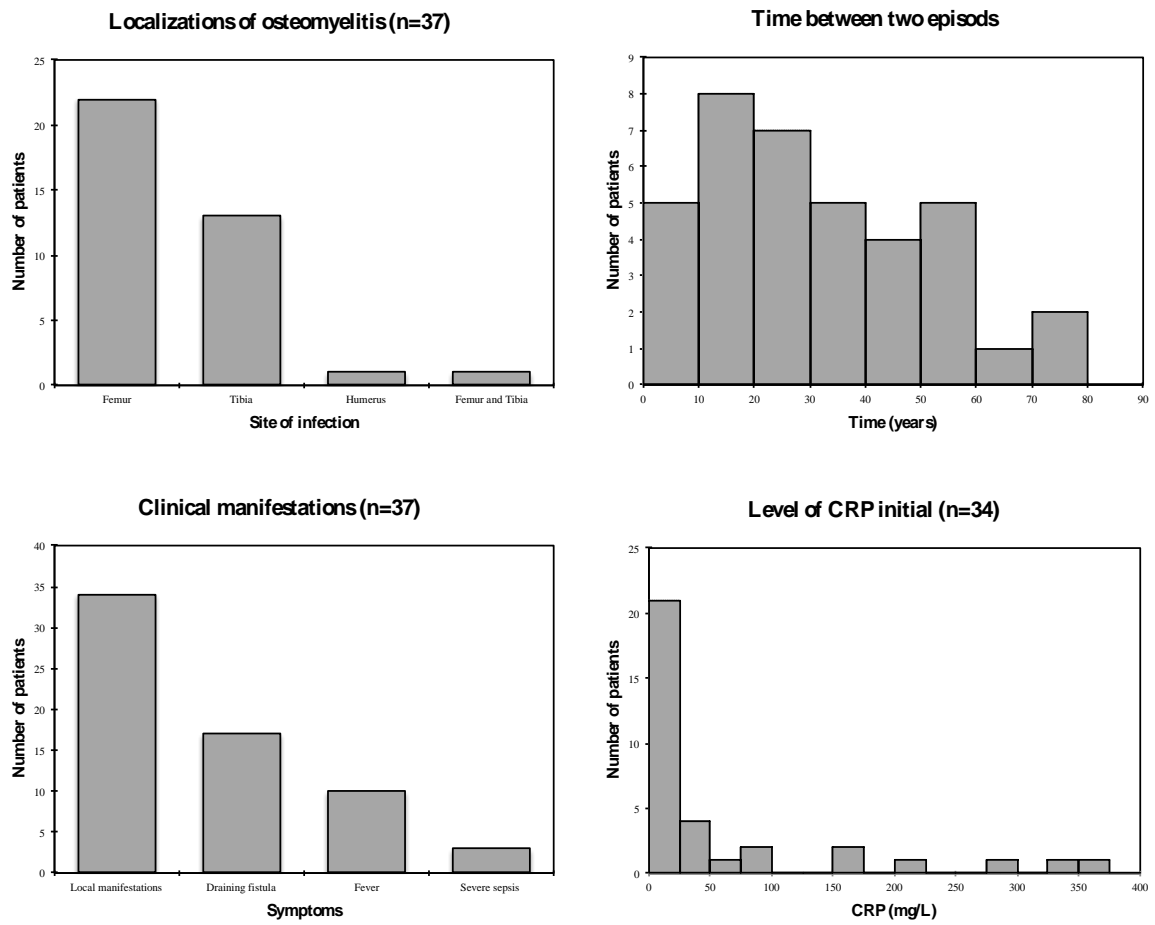


FIG. 2S. Localizations; time between the osteomyelitis in childhood and the relapse in adulthood; clinical manifestations and level of CRP

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Peltola H, Pääkkönen M. Acute osteomyelitis in children. *N Engl J Med.* 2014;370:352-60.
2. Ochsner PE, Borens O, Bodler P-M, Broger I, Gerhard E, Ferry T, et al. Infections ostéo-articulaires. Fondements, prophylaxie, diagnostic et traitement. 1ère édition française 2015. 271 p.
3. Stephen RF, Benson MKD, Nade S. Misconceptions about childhood acute osteomyelitis. *J Child Orthop.* 2012;6:353-6.
4. Trueta J. The three types of haematogenous osteomyelitis. A clinical and vascular study. *J Bone Joint Surg Br.* 1959;418:671-7.
5. Trueta J, Morgan JD. The vascular contribution to osteogenesis. I. Studies by the injection method. *J Bone Joint Surg Br.* 1960;42:97-109.
6. Trueta J, Little K. The vascular contribution to osteogenesis. II. Studies with the electron microscope. *J Bone Joint Surg Br.* 1960;42:367-76.
7. Trueta J, Amato VP. The vascular contribution to osteogenesis. III. Changes in the growth cartilage caused by experimentally induced ischaemia. *J Bone Joint Surg Br.* 1960;42:571-87.
8. Trueta J, Trias A. The vascular contribution to osteogenesis. IV. The effect of pressure upon the epiphysial cartilage of the rabbit. *J Bone Joint Surg Br.* 1961;43:800-13.
9. Trueta J, Buhr AJ. The vascular contribution to osteogenesis. V. The vasculature supplying the epiphysial cartilage in rachitic rats. *J Bone Joint Surg Br.* 1963;45:572-81.
10. Wiley AM, Trueta J. The vascular anatomy of the spine and its relationship to pyogenic vertebral osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br.* 1959;41:796-809.

11. Baker A, Macnicol M. Haematogenous osteomyelitis in children: epidemiology, classification, aetiology and treatment. *Pediatrics and child health*. 2007;75-84.
12. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet*. 2004;364:369-79.
13. Grammatico-Guillon L, Maakaroun Vermesse Z, Baron S, Gettner S, Rusch E, Bernard L. Paediatric bone and joint infections are more common in boys and toddlers: a national epidemiology study. *Acta Paediatr*. 1992;102:120-5.
14. Pääkkönen M, Peltola H. Antibiotic treatment for acute haematogenous osteomyelitis of childhood: moving towards shorter courses and oral administration. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38:273-80.
15. Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, Kallio MJT, Osteomyelitis-Septic Arthritis Study Group. Short- versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood: prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:1123-8.
16. Peltola H, Pääkkönen M. Acute osteomyelitis in children. *N Engl J Med*. 2014;370:1365-6.
17. Pääkkönen M, Kallio MJT, Peltola H, Kallio PE. Antibiotic Treatment and Surgery for Acute Hematogenous Calcaneal Osteomyelitis of Childhood. *J Foot Ankle Surg*. 2015;54:840-3.
18. Ferroni A, Al Khoury H, Dana C, Quesne G, Berche P, Glorion C, et al. Prospective survey of acute osteoarticular infections in a French paediatric orthopedic surgery unit. *Clin Microbiol Infect*. 2012.
19. Martínez-Aguilar G, Hammerman WA, Mason EO, Kaplan SL. Clindamycin treatment of invasive infections caused by community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:593-8.

20. Li M, Diep BA, Villaruz AE, Braughton KR, Jiang X, DeLeo FR, et al. Evolution of virulence in epidemic community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Proc Natl Acad*. 2009;106:5883-8.
21. Ju KL, Zurakowski D, Kocher MS. Differentiating between methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in children: an evidence-based clinical prediction algorithm. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93:1693-701.
22. Hawkshead JJ, Patel NB, Steele RW, Heinrich SD. Comparative severity of pediatric osteomyelitis attributable to methicillin-resistant versus methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *J Pediatr Orthop*. 2009;29:85-90.
23. Mantadakis E, Plessa E, Vouloumanou EK, Michailidis L, Chatzimichael A, Falagas ME. Deep venous thrombosis in children with musculoskeletal infections: the clinical evidence. *Int J Infect Dis*. 2012;16:236-43.
24. Bowerman SG, Green NE, Mencio GA. Decline of bone and joint infections attributable to haemophilus influenzae type b. *Clin Orthop*. 1997;341:128-33
25. Peltola H, Kallio MJ, Unkila-Kallio L. Reduced incidence of septic arthritis in children by Haemophilus influenzae type-b vaccination. Implications for treatment. *J Bone Joint Surg Br*. 1998;80:471-3.
26. Yagupsky P, Porsch E, St Geme JW. *Kingella kingae*: an emerging pathogen in young children. *Pediatrics*. 2011;127:557-65.
27. Masson AT, Gudnason T, Jonmundsson GK, Erlendsdottir H, Kristinsson KG, Kristjansson M, et al. Bacterial osteomyelitis and arthritis in Icelandic children 1996-2005. *Læknablaðið*. 2011;97:91-6.
28. Ferroni A, Al Khoury H, Dana C, Quesne G, Berche P, Glorion C, et al. Prospective survey of acute osteoarticular infections in a French paediatric orthopedic surgery unit. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:822-8.

29. Dubnov-Raz G, Scheuerman O, Chodick G, Finkelstein Y, Samra Z, Garty B-Z. Invasive *Kingella kingae* infections in children: clinical and laboratory characteristics. *Pediatrics*. 2008;122:1305-9.
30. Birgisson H, Steingrímsson O, Guðnason T. *Kingella kingae* infections in paediatric patients: 5 cases of septic arthritis, osteomyelitis and bacteraemia. *Scand J Infect Dis*. 1997;29:495-8.
31. Sordillo EM, Rendel M, Sood R, Belinfanti J, Murray O, Brook D. Septicemia due to beta-lactamase-positive *Kingella kingae*. *Clin Infect Dis*. 1993;17:818-9.
32. Atkins BL, Price EH, Tillyer L, Novelli V, Evans J. Salmonella osteomyelitis in sickle cell disease children in the east end of London. *J Infect*. 1997;34:133-8.
33. Bennett OM, Namnyak SS. Bone and joint manifestations of sickle cell anaemia. *J Bone Joint Surg Br*. 1990;72:494-9.
34. Dartnell J, Ramachandran M, Katchburian M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis: a systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Br*. 2012;94:584-95.
35. Ceroni D, Cherkaoui A, Ferey S, Kaelin A, Schrenzel J. *Kingella kingae* osteoarticular infections in young children: clinical features and contribution of a new specific real-time PCR assay to the diagnosis. *J Pediatr Orthop*. 2010;30:301-4.
36. Ceroni D, Cherkaoui A, Combescure C, François P, Kaelin A, Schrenzel J. Differentiating osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* from those due to typical pathogens in young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:906-9.
37. Mallet C, Ceroni D, Litzelmann E, Dubois-Ferriere V, Lorrot M, Bonacorsi S, et al. Unusually severe cases of *Kingella kingae* osteoarticular infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:1-4.

38. Dubnov-Raz G, Ephros M, Garty B-Z, Schlesinger Y, Maayan-Metzger A, Hasson J, et al. Invasive pediatric *Kingella kingae* Infections: a nationwide collaborative study. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:639-43.
39. Pääkkönen M, Kallio MJT, Kallio PE, Peltola H. Sensitivity of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in childhood bone and joint infections. *Clin Orthop*. 2010;468:861-6.
40. Ivaska L, Elenius V, Mononen I, Ruuskanen O, Peltola V. Discrepancies between plasma procalcitonin and C-reactive protein levels are common in acute illness. *Acta Paediatr*. 2016;105:508-13.
41. Faesch S, Cojocaru B, Hennequin C, Pannier S, Glorion C, Lacour B, et al. Can procalcitonin measurement help the diagnosis of osteomyelitis and septic arthritis? A prospective trial. *Ital J Pediatr*. 2009;35:33.
42. Lorrot M, Fitoussi F, Faye A, Mariani P, Job-Deslandre C, Penneçot G-F, et al. Laboratory studies in pediatric bone and joint infections. *Arch Pediatr*. 2007;14:86-90.
43. Maharajan K, Patro DK, Menon J, Hariharan AP, Parija SC, Poduval M, et al. Serum Procalcitonin is a sensitive and specific marker in the diagnosis of septic arthritis and acute osteomyelitis. *J Orthop Surg*. 2013;8:19.
44. Chometon S, Benito Y, Chaker M, Boisset S, Ploton C, Bérard J, et al. Specific real-time polymerase chain reaction places *Kingella kingae* as the most common cause of osteoarticular infections in young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:377-81.
45. Pineda C, Vargas A, Rodríguez AV. Imaging of osteomyelitis: current concepts. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20:789-825.
46. Mah ET, LeQuesne GW, Gent RJ, Paterson DC. Ultrasonic features of acute osteomyelitis in children. *J Bone Joint Surg Br*. 1994;76:969-74.

47. Howard CB, Einhorn M, Dagan R, Nyska M. Ultrasound in diagnosis and management of acute haematogenous osteomyelitis in children. *J Bone Joint Surg Br.* 1993;75:79-82.
48. Kolendi CL, editor. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): etiology, at-risk populations and treatment. N.Y: Nova Science Publishers. 2010. 562 p.
49. Pugmire BS, Shailam R, Gee MS. Role of MRI in the diagnosis and treatment of osteomyelitis in pediatric patients. *World J Radiol.* 2014;6:530-7.
50. Browne LP, Mason EO, Kaplan SL, Cassady CI, Krishnamurthy R, Guillerman RP. Optimal imaging strategy for community-acquired Staphylococcus aureus musculoskeletal infections in children. *Pediatr Radiol.* 2008;38:841-7.
51. Van Schuppen J, van Doorn MMAC, van Rijn RR. Childhood osteomyelitis: imaging characteristics. *Insights Imaging.* 2012;3:519-33.
52. Connolly LP, Connolly SA, Drubach LA, Jaramillo D, Treves ST. Acute hematogenous osteomyelitis of children: assessment of skeletal scintigraphy-based diagnosis in the era of MRI. *J Nucl Med.* 2002;43:1310-6.
53. Grimpel E, Lorrot M, Haas H, Pinquier D, Perez N, Ferroni A, et al. Osteoarticular infections: clinical studies. *Arch Pediatr.* 2008;15:68-73.
54. Grimpel E, Lorrot M, Haas H, Pinquier D, Perez N, Ferroni A, et al. Osteoarticular infections: therapeutic proposals of the Paediatric Infectious Diseases Group of the French Society of Paediatrics (GPIP). *Arch Pediatr.* 2008;15:74-80.
55. Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, Kallio MJT, OM-SA Study Group. Clindamycin vs. first-generation cephalosporins for acute osteoarticular infections of childhood--a prospective quasi-randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect.* 2011;18:582-9.

56. Bouchoucha S, Gafsi K, Trifa M, Saied W, Ammar C, Nessib MN, et al. Intravenous antibiotic therapy for acute hematogenous osteomyelitis in children: short versus long course. *Arch Pediatr*. 2013;20:464-9.
57. Zaoutis T, Localio AR, Leckerman K, Saddlemire S, Bertoch D, Keren R. Prolonged intravenous therapy versus early transition to oral antimicrobial therapy for acute osteomyelitis in children. *Pediatrics*. 2009;123:636-42.
58. Jagodzinski NA, Kanwar R, Graham K, Bache CE. Prospective evaluation of a shortened regimen of treatment for acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Pediatr Orthop*. 2009;29:518-25.
59. Bachur R, Pagon Z. Success of short-course parenteral antibiotic therapy for acute osteomyelitis of childhood. *Clin Pediatr*. 2007;46:30-5.
60. Keren R, Shah SS, Srivastava R, Rangel S, Bendel-Stenzel M, Harik N, et al. Comparative effectiveness of intravenous vs oral antibiotics for postdischarge treatment of acute osteomyelitis in children. *JAMA Pediatr*. 2015;169:120-8.
61. Lorrot M, Gillet Y, Gras-Le Guen C, Launay E, Cohen R, Grimprel E. Antibiotic therapy of bone and joint infections (BJI) in children: propositions of the Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP). *Arch Pediatr*. 2016;23:S1-55.
62. Courtney PM, Flynn JM, Jaramillo D, Horn BD, Calabro K, Spiegel DA. Clinical indications for repeat MRI in children with acute hematogenous osteomyelitis. *J Pediatr Orthop*. 2010;30:883-7.
63. Meller I, Manor Y, Bar-Ziv J, Torok G. Pediatric update #8. Acute hematogenous osteomyelitis in children. Long-term results of surgical treatment. *Orthop Rev*. 1989;18:824-31.

64. Arnold SR, Elias D, Buckingham SC, Thomas ED, Novais E, Arkader A, et al. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Pediatr Orthop*. 2006;26:703-8.
65. Vander Have KL, Karmazyn B, Verma M, Caird MS, Hensinger RN, Farley FA, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in acute musculoskeletal infection in children: a game changer. *J Pediatr Orthop*. 2009;29:927-31.
66. Belthur MV, Birchansky SB, Verdugo AA, Mason EO, Hulten KG, Kaplan SL, et al. Pathologic fractures in children with acute *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94:34-42.
67. Ferry T, Perpoint T, Vandenesch F, Etienne J. Virulence determinants in *Staphylococcus aureus* and their involvement in clinical syndromes. *Curr Infect Dis Rep*. 2005;7:420-8.
68. Tristan A, Ferry T, Durand G, Dauwalder O, Bes M, Lina G, et al. Virulence determinants in community and hospital methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*. 2007;65:105-9.
69. Crémieux A-C, Dumitrescu O, Lina G, Vallee C, Côté J-F, Muffat-Joly M, et al. Panton-valentine leukocidin enhances the severity of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rabbit osteomyelitis. *PLoS One*. 2009;4:7204.
70. Crémieux A-C, Saleh-Mghir A, Danel C, Couzon F, Dumitrescu O, Lilin T, et al. α -Hemolysin, not Panton-Valentine leukocidin, impacts rabbit mortality from severe sepsis with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *J Infect Dis*. 2014;209:1773-80.

71. Bocchini CE, Hulten KG, Mason EO, Gonzalez BE, Hammerman WA, Kaplan SL. Panton-Valentine leukocidin genes are associated with enhanced inflammatory response and local disease in acute hematogenous *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in children. *Pediatrics*. 2006;117:433-40.
72. Davido B, Saleh-Mghir A, Laurent F, Danel C, Couzon F, Gatin L, et al. Phenol-Soluble Modulins Contribute to Early Sepsis Dissemination Not Late Local USA300-Osteomyelitis Severity in Rabbits. *PloS One*. 2016;11:0157133.
73. Dohin B, Gillet Y, Kohler R, Lina G, Vandenesch F, Vanhems P, et al. Pediatric bone and joint infections caused by Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:1042-8.
74. Jiang N, Ma Y-F, Jiang Y, Zhao X-Q, Xie G-P, Hu Y-J, et al. Clinical Characteristics and Treatment of Extremity Chronic Osteomyelitis in Southern China: A Retrospective Analysis of 394 Consecutive Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(42):e1874.
75. Gaujoux-Viala C, Zeller V, Leclerc P, Chicheportiche V, Mamoudy P, Desplaces N, et al. Osteomyelitis in adults: an underrecognized clinical entity in immunocompetent hosts. A report of six cases. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2011;78:75-9.
76. Nacoulma SI, Ouédraogo DD, Nacoulma EWC, Korsaga A, Drabo JY. Chronic osteomyelitis at the Ouagadougou teaching hospital (Burkina Faso). A retrospective study of 102 cases (1996-2000). *Bull Société Pathol Exot* 1990. 2007;100:264-8.
77. Banky JP, Ostergaard L, Spelman D. Chronic relapsing salmonella osteomyelitis in an immunocompetent patient: case report and literature review. *J Infect*. 2002;44:44-7.
78. Libraty DH, Patkar C, Torres B. *Staphylococcus aureus* Reactivation Osteomyelitis after 75 Years. *N Engl J Med*. 2012;366.
79. Al-Maiyah M, Hemmady MV, Shoaib A, Morgan-Jones RL. Recurrence of chronic osteomyelitis in a regenerated fibula after 65 years. *Orthopedics*. 2007;30:403-4.

80. Lee YJ, Sadigh S, Mankad K, Kapse N, Rajeswaran G. The imaging of osteomyelitis. *Quant Imaging Med Surg*. 2016;6:184-98.
81. Lazzarini L, Lipsky BA, Mader JT. Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? *Int J Infect Dis*. 2005;9:127-38.
82. Prieto-Pérez L, Pérez-Tanoira R, Petkova-Saiz E, Pérez-Jorge C, Lopez-Rodriguez C, Alvarez-Alvarez B, et al. Osteomyelitis: a descriptive study. *Clin Orthop Surg*. 2014;6:20-5.
83. Proctor RA, von Eiff C, Kahl BC, Becker K, McNamara P, Herrmann M, et al. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. *Nat Rev Microbiol*. 2006;4:295-305.
84. Valour F, Trouillet-Assant S, Rasigade J-P, Lustig S, Chanard E, Meugnier H, et al. Staphylococcus epidermidis in orthopedic device infections: the role of bacterial internalization in human osteoblasts and biofilm formation. *PloS One*. 2013;8:67240.
85. Valour F, Trouillet-Assant S, Riffard N, Tasse J, Flammier S, Rasigade J-P, et al. Antimicrobial activity against intraosteoblastic Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:2029–36.
86. Trouillet-Assant S, Lelièvre L, Martins-Simões P, Gonzaga L, Tasse J, Valour F, et al. Adaptive processes of Staphylococcus aureus isolates during the progression from acute to chronic bone and joint infections in patients. *Cell Microbiol*. 2016;6.
87. Sendi P, Rohrbach M, Graber P, Frei R, Ochsner PE, Zimmerli W. Staphylococcus aureus small colony variants in prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis*. 2006;43:961–7.
88. Rit K. A case report of Small Colony variant of Staphylococcus aureus isolated from a patient with chronic osteomyelitis in a tertiary care hospital of eastern India. *Adv Biomed Res*. 2014;3:32.

ANNEXES

Ostéomyélites hématogènes récidivantes chez l'adulte

Etude rétrospective multicentrique

Tristan Ferry (tristan.ferry@univ-lyon1.fr) ; ligne directe : 04 72 07 24 81

Critères d'inclusion :

Tout patient de plus de 18 ans pris en charge pour une ostéomyélite ayant pour antécédent une ostéomyélite dans l'enfance avant l'âge de 16 ans (écart minimum entre les épisodes de 2 ans).

Nom et prénom de la personne remplissant le CRF :

Centre :

N° téléphone :

Mail :

Vous pouvez envoyer ce CRF (garder une copie) :

- par courrier électronique
- par fax à l'attention du Dr FERRY au 04 72 07 24 41
- par courrier postal : Service de Maladies Infectieuses, Hôpital de la Croix-Rousse, HCL, 93 grande rue de la Croix Rousse, 69004 LYON

Si possible, il serait souhaitable d'envoyer également un compte-rendu d'hospitalisation anonymisé.

Merci pour votre participation.

CRF

Données concernant le patient :

Trois premières lettres du nom : _____

Sexe : Masculin Féminin

Poids : _____

Date de naissance : ____ / ____ / ____ (jour/mois*/année)

* mois en toutes lettres

Origine ethnique : _____

Hémoglobinopathie : Oui Non Précisez : _____

Autres antécédents notables : _____

Données concernant le 1^{er} épisode survenu dans l'enfance :

Age de survenue : _____

Délai diagnostique : _____

Signes cliniques : AEG
 Syndrome infectieux Précisez : _____
 Signes locaux Précisez : _____
 Boiterie de l'enfant

Localisation de l'atteinte : Tibia proximal Fémur distal

Mode de présentation : Aigu (<2semaines)
 Subaigu (2 semaines à 3 mois)
 Chronique

Ostéomyélite multifocale : Oui Non Précisez : _____

Présence de complications lors du diagnostique :

Arthrite septique : Oui Non Précisez : _____

Fractures pathologiques : Oui Non Précisez : _____

Thromboemboliques : Oui Non Précisez : _____

Autres : _____

Données d'imagerie, présence de signes :

Radiographie : Oui Non Précisez : _____
Echographie : Oui Non Précisez : _____
Scintigraphie : Oui Non Précisez : _____
Scanner : Oui Non Précisez : _____
IRM : Oui Non Précisez : _____

Données biologiques :

CRP maximale : _____
Durée pour l'obtention CRP négative : _____

Diagnostique bactériologique :

Hémoculture Positive Négative Précisez germe** : _____
Biopsie tissulaire Positive Négative Précisez germe** : _____
PCR Positive Négative Précisez germe** : _____

** joindre la photocopie de l'antibiogramme

Données anatomopathologiques :

Présence de signes de sepsis : Oui Non Précisez : _____

Données concernant le traitement :

Traitement antibiotique Oui Non

Si oui, précisez :

Traitement	Durée	Voie d'administration

Difficultés rencontrées lors du traitement :

Traitement chirurgical : Oui Non

Précisez (joindre CRO) : _____

Conséquences : Raccourcissement de membre Précisez : _____
 Allongement de membre Précisez : _____

Données concernant l'épisode à l'âge adulte :

Age de survenue : _____

Signes cliniques : AEG
 Syndrome infectieux Précisez : _____
 Signes locaux Précisez : _____

Imagerie réalisée lors du diagnostic (précisez type imagerie et interprétation) :

Données biologiques :
CRP au moment diagnostique :

Diagnostique bactériologique :
Hémoculture Positive Négative Précisez germe** : _____
Biopsie tissulaire Positive Négative Précisez germe** : _____
PCR Positive Négative Précisez germe** : _____
** joindre la photocopie de l'antibiogramme

Données anatomopathologiques :
Présence de signes de sepsis : Oui Non Précisez : _____

Données concernant le traitement :
Traitement antibiotique Oui Non

Si oui, précisez :

Traitement	Durée	Voie d'administration

Traitement chirurgical : Oui Non
Précisez (joindre CRO) : _____

Suivi :
Durée de suivi : _____
Récidive : Oui Non Précisez : _____

Communication orale

2^{ème} congrès national des CRIOAC (Centres de Référence des Infections ostéo-articulaires complexes) 2015 (Lille)

Ostéomyélites hématogènes récidivantes chez l'adulte. Etude de cohorte rétrospective multicentrique française.

A. Clerc, V. Zeller, S. Lustig, E. Senneville, F. Laurent, B. Marchou, F. Lucht, C. Chidiac, S. Marmor, T. Ferry

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

L'ostéomyélite hématogène (OMH) fréquente chez l'enfant, est une infection ostéo-articulaire atteignant préférentiellement la métaphyse des os longs natifs. L'incidence est de 8 pour 100 000 enfants/an. Le plus souvent sans chirurgie, avec une antibiothérapie adaptée d'au moins 3 semaines, l'évolution est favorable. L'OMH chronique chez l'adulte est rare, elle peut être aiguë chez le patient drépanocytaire, ou chronique dans le cadre d'une rechute d'une précédente OMH.

Notre étude de cohorte rétrospective multicentrique incluait des patients adultes pris en charge pour une ostéomyélite ayant pour antécédent une ostéomyélite dans l'enfance. L'objectif de notre travail était de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et radiologiques des OMH rechutant à l'âge adulte.

Trente-sept patients ont été inclus. Le temps médian séparant l'épisode d'ostéomyélite durant l'enfance et la rechute à l'âge adulte était de 26 ans (13-45). Le premier site d'infection était le fémur (62 %). Les principaux signes cliniques étaient : des signes cliniques inflammatoires locaux (douleur, rougeur, chaleur) 92 % et la présence d'une fistule productive 46 %. Seuls 27 % des patients étaient fébriles. La plupart des rechutes étaient en majorité monomicrobiennes et à *Staphylococcus aureus*, le plus souvent méticilline sensible. Deux patients ont présenté une infection à *S. aureus* producteur de la leucocidine de Pantone-Valentine (PVL). Ils étaient fébriles et présentaient une CRP médiane élevée à 319 mg/L (308-331). La fièvre et un dosage élevé de la CRP étaient significativement associés aux infections à *S. aureus* producteur de PVL. Chez 3 patients, des *S. aureus* exprimant le phénotype « *small colony variants* » (SCV) ont été isolés, sans différence significative concernant les caractéristiques cliniques. Quatre-vingt-quinze pour cent des patients ont reçu un traitement chirurgical par ostéotomie, et tous une antibiothérapie de 12 semaines. Deux patients ont présenté une fracture passant par le foyer de tibiotomie à la reprise de l'appui.

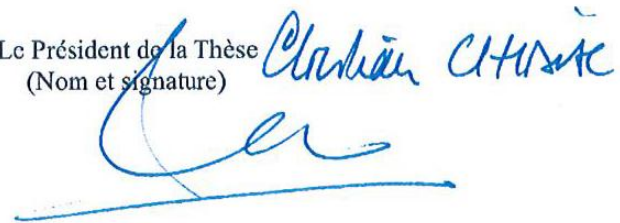
En conclusion, notre étude montre qu'une ostéomyélite aiguë survenue dans l'enfance peut récidiver plusieurs années plus tard, à l'âge adulte. La plupart des patients avaient reçu un traitement sous-optimal. Lors de la rechute, *S. aureus* était le germe le plus souvent responsable, produisant parfois la PVL ou exprimant parfois le phénotype SCV. Un traitement par corticotomie et antibiothérapie prolongée sont nécessaires, et ces patients sont à risque de fracture à la reprise de l'appui.

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



Carole BURTELON

Le Président de la Thèse
(Nom et signature)



Vu et Permis d'imprimer
Lyon, le 09/09/2016

Vu, le Président de l'Université
Le Président du Comité de
Coordination
des Etudes Médicales



Professeur Jérôme ETIENNE

ABSTRACT

Objective: To describe the epidemiological, clinical, laboratory, and radiological features and the management of adult patients who experienced a relapse between 2003-2015 of an acute hematogenous osteomyelitis acquired in childhood. *Methods:* A retrospective multicentric cohort study was conducted five centers in France. *Results:* Thirty-seven patients were included. The median age was 40 years (28-56), and 26 (70%) were male. The first site of infection was the distal femur (n=23, 62%). The median time between the osteomyelitis in childhood and the relapse in adulthood was 26 years (13-45). Thirty-four (92%) patients reported inflammatory local clinical manifestations, 17 (46%) draining fistula and 10 (27%) fever. Most patients had intramedullary gadolinium deposition (with or without abscess) on magnetic resonance imaging. Most relapses were monomicrobial infections (82%). *Staphylococcus aureus* was the most commonly found microorganism (78%), expressing a small colony variant phenotype in 11%. Most patients (95%) had a surgical treatment (osteotomy), and the median duration of antibiotics for the relapse was 12 weeks. *Conclusion:* Osteomyelitis in childhood can relapse later in adulthood, especially in patients with lack of care during the initial episode. Osteotomy and prolonged antimicrobial therapy are required to cure the relapse.

RESUME

Objectif : Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques et la prise en charge des rechutes ostéomyélites à l'âge adulte. *Méthode :* Etude de cohorte rétrospective multicentrique conduite dans cinq centres français. *Résultats :* Trente-sept patients ont été inclus. L'âge médian était de 40 ans (28-56), et 26 (70%) étaient de sexe masculin. Le fémur était le plus souvent atteint (n=23, 62%). La durée médiane séparant l'épisode survenu dans l'enfance et la rechute à l'âge adulte était de 26 ans (13-45). Trente-quatre (92%) patients présentaient des signes inflammatoires locaux, 17 (46%) une fistule productive et 10 (27%) une fièvre. L'imagerie par résonance magnétique révélait un hypersignal intra-médullaire chez la majorité des patients (avec ou sans abcès associé). La majorité des rechutes était mono-microbienne (82%). *Staphylococcus aureus* était le premier germe détecté (78%), dans 11% des cas il exprimait le phénotype « *small colony variants* ». La plupart des patients (95%) avaient reçu un traitement chirurgical par ostéotomie et tous une antibiothérapie d'une durée médiane de 12 semaines. *Conclusion :* Une ostéomyélite aiguë survenue dans l'enfance peut récidiver plusieurs années plus tard, à l'âge adulte, notamment chez les patients ayant reçu un traitement sous-optimal. Un traitement par corticotomie et antibiothérapie prolongée est nécessaire.

KEYWORDS

Hematogenous osteomyelitis, relapse, adulthood

MOTS CLES

Ostéomyélite hématogène, rechute, adulte

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christian Chidiac

Membres :

Monsieur le Professeur Loïc Boussel

Monsieur le Professeur Yves Gillet

Monsieur le Professeur Tristan Ferry (Directeur)

Madame le Docteur Valérie Zeller

DATE DE SOUTENANCE

26 septembre 2016

Adresse de l'auteur

36 rue Saint Romain
69008 LYON
axelle.clerc@chu-lyon.fr