

Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 juin 2024

Par Léna SANDJAKIAN, née le 3 février 1997 à Les Lilas

PRONostic et Prise en charge des OSTéites à *Enterobacter cloacae* Étude PROPOSE

Thèse dirigée par le Docteur Hélène DUROX

Examineurs :

Professeur Jean-François FAUCHER, CHU Limoges
Professeur Pierre-Sylvain MARCHEIX, CHU Limoges
Docteur Mathilde PUGES, CHU Bordeaux
Docteur Hélène DUROX, CHU Limoges
Docteur Éric DENES, Polyclinique de Limoges, Site Chénieux

Président de jury

1^{er} assesseur
2^{ème} assesseur
3^{ème} assesseur
Membre invité



Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 juin 2024

Par Léna SANDJAKIAN, née le 3 février 1997 à Les Lilas

PRonostic et Prise en charge des OSTéites à *Enterobacter Cloacae* Étude PROPOSE

Thèse dirigée par le Docteur Hélène DUROX

Examineurs :

Professeur Jean-François FAUCHER, CHU Limoges
Professeur Pierre-Sylvain MARCHEIX, CHU Limoges
Docteur Mathilde PUGES, CHU Bordeaux
Docteur Hélène DUROX, CHU Limoges
Docteur Éric DENES, Polyclinique de Limoges, Site Chénieux

Président de jury
1^{er} assesseur
2^{ème} assesseur
3^{ème} assesseur
Membre invité



Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Assesseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBRY Karine	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE

MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
YERA Hélène	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE
VANDROUX David	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
GEYL Sophie	GASTRO-ENTEROLOGUE ; HEPATOLOGIE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SALLE Laurence	ENDOCRINOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

Maitre de Conférences des Universités associé à mi-temps

BELONI Pascale	SCIENCES INFIRMIERES
-----------------------	----------------------

Professeur des Universités de Médecine Générale

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

Maitres de Conférences des Universités de Médecine Générale

RUDELLE Karen

Professeur associé des Universités à mi-temps de Médecine Générale

HOUDARD Gaëtan (du 01-09-2019 au 31-08-2025)

LAUCHET Nadège (du 01-09-2023 au 31-08-2026)

Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale

BAUDOT Pierre-Jean (du 01-09-2023 au 31-08-2026)

BUREAU-YNIESTA Coralie (du 01-09-2022 au 31-08-2025)

SEVE Léa (du 01-09-2021 au 31-08-2024)

Professeurs Emérites

ALDIGIER Jean-Claude du 01-09-2023 au 31-08-2024

LACROIX Philippe du 01-09-2024 au 31-08-2026

MABIT Christian du 01-09-2022 au 31-08-2024

MOREAU Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2024

NATHAN-DENIZOT Nathalie du 01-09-2022 au 31-08-2024

TREVES Richard du 01-09-2023 au 31-08-2024

VALLAT Jean-Michel du 01-09-2023 au 31.08.2025

VIROT Patrice du 01-09-2021 au 31-08-2023

Assistants Hospitaliers Universitaires

ABDALLAH Sahar	ANESTHESIE REANIMATION
BOYER Claire	NEUROLOGIE
HAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
CUSSINET Lucie	ORL
FERRERO Pierre-Alexandre	CHIRURGIE GENERALE
FRAY Camille	PEDIATRIE
GRIFFEUILLE Pauline	IPR
HERAULT Etienne	PARASITOLOGIE
JADEAU Cassandra	HEMATOLOGIE BIOLOGIE
KHAYATI Yasmine	HEMATOLOGIE
LAIDET Clémence	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
PERANI Alexandre	GENETIQUE
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
SERVASIER Lisa	CHIRURGIE OPTHOPEDIQUE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ABDELKAFI Ezedin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
AGUADO Benoît	PNEUMOLOGIE
ANNERAUD Alicia	HEPATOLOGIE GASTROENTEROLOGIE
AUBOIROUX Marie	HEMATOLOGIE TRANSFUSION
BAUDOUIN Maxime	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BERANGER Adeline	PEDIATRIE

BLANCHET Aloïse	MEDECINE D'URGENCE
BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE
BOUTALEB Amine Mamoun	CARDIOLOGIE
BURGUIERE Loïc	SOINS PALLIATIFS
CAILLAUD Pauline	NEPHROLOGIE
CATANASE Alexandre	PEDOPSYCHIATRIE
CHASTAINGT Lucie	MEDECINE VASCULAIRE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
COLLIN Rémi	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
COUMES-SALOMON Camille	PNEUMOLOGIE ALLERGOLOGIE
DELPY Teddy	NEUROLOGIE
DU FAYET DE LA TOUR Anaïs	MEDECINE LEGALE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FRACHET Simon	NEUROLOGIE
GADON Emma	RHUMATOLOGIE
GEROME Raphaël	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
GOURGUE Maxime	CHIRURGIE CARDIOVASCULAIRE
LADRAT Céline	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
LAPLACE Benjamin	PSYCHIATRIE
LEMACON Camille	RHUMATOLOGIE
MACIA Antoine	CARDIOLOGIE
LOPEZ Jean-Guillaume	MEDECINE INTERNE
MEYNARD Alexandre	NEUROCHIRURGIE
MOI BERTOLO Emilie	DERMATOLOGIE
NASSER Yara	ENDOCRINOLOGIE
PAGES Esther	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
TALLIER Maïa	GERIATRIE
TRAN Gia Van	NEUROCHIRURGIE
VERNIER Thibault	NUTRITION

Chefs de Clinique – Médecine Générale

HERAULT Kévin
CITERNE Julien
VANDOOREN Maïté

Praticiens Hospitaliers Universitaires

DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE

Remerciements

Au **Professeur Jean-François FAUCHER**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci de m'avoir accueillie dans votre service, de m'avoir challengée à chaque visite professorale et de m'avoir conseillée et soutenue dans mes projets professionnels.

Au **Professeur Pierre-Sylvain MARCHEIX**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Merci de m'avoir accueillie 6 mois dans votre service et de m'avoir acceptée dans votre bloc opératoire. La chirurgie est moins obscure pour moi. J'espère que nos deux services pourront continuer à travailler de manière conjointe.

Au **Docteur Mathilde PUGES**

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi pendant ces 6 mois à Bordeaux. Tu rends la médecine si simple et facile. Face à ta passion pour les infections vasculaires, tu as presque réussi à me convaincre d'aimer ça. En espérant retravailler ensemble.

Au **Docteur Hélène DUROX**

Merci d'avoir dirigé cette thèse et de l'avoir relue tant de fois. Tu m'as fait découvrir le monde complexe des infections ostéo-articulaires et je te remercie de me transmettre chaque jour un peu plus ton savoir. Ta compassion et ton rapport au patient est un exemple et j'espère un jour être un aussi bon médecin que toi.

Au **Docteur Éric DENES**

Je te remercie de faire partie de ce jury et d'avoir été à l'initiative de ce travail. Merci d'avoir été patient et d'avoir relu et corrigé mon anglais (entre autres) si bancal finalement. Tu es le grand roi des infections ostéo-articulaires de Limoges et c'est toujours un plaisir d'échanger sur les dossiers avec toi. A bientôt sur les violettes à l'escalade.

À **mes parents** qui ont toujours été là pendant toutes ces années, qui m'ont toujours soutenue à chaque « c'est bon j'arrête médecine », qui ont toujours décroché quand j'étais en larme au téléphone ou quand j'étais simplement heureuse. Je vous remercie d'être présents et de m'aimer comme je suis. Je souhaite à chaque personne d'avoir de tels parents. Je vous aime.

À mon frère **Robin**, qui a raflé des soirées internat et leur drama, et mon frère **Léo**, qui pense toujours que la néphro, c'est l'étude des nerfs. Votre petite sœur devient grande.

À **mes oncles et tantes**, merci d'avoir été là pendant mon externat à Paris.

À **Pierre**, merci de me préparer le repas à chaque astreinte de week-end ou de lendemain de garde sans broncher. Merci d'être là, de m'écouter et de n'avoir rien dit pendant ces dernières semaines avant le rendu de la thèse. Notre « colocation » a encore de nombreux projets. Je t'aime.

À **Sylvie, Raymond, Nina et Gabriel**, merci de m'avoir accueillie dans votre famille, c'est toujours un plaisir d'être ensemble.

À mes amis de la Réunion, **Léa, Chiara, Clément, Louise, Valentine et Merwan**, à la **Drama Team**, à **Romane**, à **Kayyum**, merci pour les challenges ECG, à mes copains de sous-colle #Galipette : **Elodie** merci d'avoir été là pendant toutes ces études, à ta naïveté si mignonne et **Christophe**, toujours de bonne humeur et toujours positif.

À **Videau**, à nos lendemains de soirée difficiles même avant un trajet dans les montagnes corses ou avant 7h de train, à notre « immaturité » et à ton sale caractère, à nos histoires passées et futures #Jesuispéniche.

À **Aïtana**, merci de m'avoir accueillie et intégrée à Paris, même si j'aime le Limousin, je continuerai à prendre des photos « love » pour notre PACS, merci à tes parents, merci à **Joan**, avec qui j'espère zouker sur du DJ Seb prochainement, à **Pauline** et à ton côté maternel, à **Thomas, Kamel, Margaux, Flo et Clem** et à **Laura** ma coexterne de feu.

À **Tiffany**, ma co-interne non officielle, ma coloc COVID, merci d'avoir rendu mon arrivée à Limoges bien cool et de m'avoir fait rencontrer ton meilleur ami, à **Édouard** et à ton humour sournois, à **Arthur** qui me fait toujours rire, à **Chanty** pour ta douceur, à **Marine** et à ton enthousiasme, à **Manuela** et ta gentillesse immense, à **Léa**, c'est toujours un plaisir de passer du temps avec toi et merci de me motiver à faire du sport et à **Pierrick**, je sais que tu m'aimes.

À **Alexis, Maxime, Clément, Raphaël, Elodie, Wasfi**, merci pour cette colocation de feu.

À **Camille**, à toutes tes histoires de prout et j'en passe, à **Cyrielle**, merci de me rassurer dans la vie, ça va être le feu de travailler toutes les 3 ensemble.

À **Isabelle** et à **Sandrine**, d'infirmières du service à amies, c'est toujours un plaisir de se voir.

À tous mes co-internes pendant l'internat, à **Anaëlle** et **Quentin**, à **Alice, Marwan, Marie-Sarah, Alix, Emilien, Victor**, à **Romane, MMA, Ismaël, Sandra** et **Hugo**, à **Constance, Serena, Sébastien, Antoine, Lhoanne** et **Julien**.

À tous les **orthopédistes**, vous êtes si attachants,

Au **service de maladies infectieuses**, merci d'être une deuxième famille, à toute **l'équipe médicale**, merci de m'avoir transmis la rigueur et la vision globale du patient, à toute **l'équipe paramédicale**, merci d'être une équipe si soutenue, le travail n'est pas facile mais vous pensez toujours au bien du patient, merci **aux secrétaires** d'être toujours disponibles et présentes.

Aux miteuses, **Nolwenn, Audrey, Solène et Louise**, à la « MIT power ».

À **Romain**, merci pour tes stats et tes vocaux qui me les expliquent, ça restera toujours un mystère pour moi.

À **Nadia**, merci d'avoir relu la partie bactério et de m'avoir aidée dans la bibliographie. C'est toujours un plaisir de travailler avec toi et nos échanges sont toujours très enrichissants.

Au **Docteur MARTIN**, merci de m'avoir fourni le listing des patients de Limoges, nos échanges sur les mycobactéries vont me manquer.

Au **Docteur ENGALENC**, merci de ta réactivité et de ton accueil à Brive pour mon recueil, au **Docteur GUINDRE**, merci pour votre temps et de m'avoir fourni le listing rapide des patients de Brive malgré les difficultés des différents logiciels.

Aux **différents services** qui m'ont accueillie pendant mon internat : merci pour tout.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

¹⁸F-FDG : 18F-Fluoro-désoxy-D-Glucose

95% CI : Confidence Interval at 95%

aOR : adjusted Odds Ratio

BMI : Body Mass Index

C₃G : Céphalosporine de 3^{ème} Génération

C₄G : Céphalosporine de 4^{ème} génération

CASFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CRIOAC : Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes

CRP : C-Reactive-Proteine

CTM : Cotrimoxazole

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FQ : Fluoroquinolone

IDSA : Infectious Diseases Society of America

IOA : Infection Ostéo-Articulaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISO : Infection du Site Opérateur

IV : Intra-Veineux

IWGDF : International Working Group on the Diabetic Foot

MALDI-TOF : Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time Of Flight

NFS : Numération Formule Sanguine

NGS : Next Generation Sequencing

OR : Odds Ratio

PCR : Polymerase Chain Reaction

PDD : Produits De Dégradation

PNN : Polynucléaire Neutrophile

PTG : Prothèse Totale de Genou

PTH : Prothèse Totale de Hanche

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par Émission de Positons

Table des matières

Contexte	21
I. Les infections ostéo-articulaires	21
I.1. Généralités	21
I.1.1. Épidémiologie des IOA	21
I.1.2. Physiopathologie.....	22
I.1.3. Classification	24
I.1.4. Biofilm	25
I.1.5. Épidémiologie microbiologique	27
I.1.6. Facteurs de risque des IOA	28
I.2. Éléments diagnostiques.....	29
I.2.1. Clinique	29
I.2.2. Biologie	29
I.2.3. Imagerie	30
I.2.3.1. La radiographie.....	30
I.2.3.2. Le scanner.....	30
I.2.3.3. L'IRM	30
I.2.3.4. La médecine nucléaire	30
I.2.4. Diagnostic microbiologique	30
I.2.5. Diagnostic anatomopathologique.....	31
I.3. Prise en charge.....	32
I.3.1. Chirurgicale.....	32
I.3.1.1. Débridement.....	32
I.3.1.2. Stabilisation osseuse.....	32
I.3.1.3. Comblement de l'espace mort.....	33
I.3.1.4. Couverture cutanée	33
I.3.2. Médicale.....	33
I.3.2.1. Molécules	33
I.3.2.2. Modalités	33
I.3.2.3. Association	33
I.3.2.4. Durée.....	34
II. <i>Enterobacter cloacae</i>	35
II.1. Généralités	35
II.1.1. Taxonomie et classification d'espèce	35
II.1.2. Caractéristiques microbiologiques	35
II.1.3. Habitat.....	35
II.1.4. Résistances	35
II.1.4.1. Naturelles	35
II.1.4.2. Acquises.....	36
II.1.4.2.1. Céphalosporinase déréprimée.....	36
II.1.4.2.2. β -lactamases	37
II.1.4.2.3. Autres.....	37
II.2. Impact clinique.....	37
II.2.1. Pathogénicité et virulence.....	37
II.2.2. Facteurs de risque	37
II.3. <i>Enterobacter cloacae</i> et infections ostéo-articulaires	38

II.3.1. Antibiothérapie	38
II.3.2. Pronostic	38
Rationnel de l'étude.....	39
III. Thèse-article.....	40
III.1. INTRODUCTION	42
III.2. MATERIAL & METHOD.....	42
III.2.1. Study design	42
III.2.2. Study population	42
III.2.3. Microbiological methods	43
III.2.4. Follow-up and outcome.....	43
III.2.5. Analysis.....	44
III.2.6. Ethic	44
III.3. RESULTS	44
III.3.1. Flow chart	44
III.3.2. Descriptive analysis	45
III.3.2.1. Study population.....	45
III.3.2.2. Bacteriological and histopathology lab results.....	46
III.3.2.3. Surgical treatment	48
III.3.2.4. Medical treatment.....	49
III.3.2.5. Follow-up and outcome	50
III.3.3. Factor associated with failure	50
III.4. DISCUSSION	51
Conclusion.....	55
Références bibliographiques.....	56
Annexes	61
Serment d'Hippocrate.....	65

Table des illustrations

Figure 1 : Prévalence des IOA selon le type entre 2008 et 2013 selon l'âge, ajusté sur le sexe (2)	22
Figure 2 : Les différentes phases de l'ostéite (6)	23
Figure 3 : Développement d'ulcère secondaire à des contraintes mécaniques (8).....	24
Figure 4 : Ostéomyélite selon Cierny et Mader (14).....	25
Figure 5 : Microscopie électronique d'un biofilm à <i>Staphylococcus epidermidis</i> (17)	26
Figure 6 : Étape de la formation d'un biofilm (18)	27
Figure 7 : Répartition de la microbiologie selon le type d'IOA présentées dans les CRIOAC en France entre 2014 et 2019 (4)	28
Figure 8 : Fréquence des IOA selon l'âge et le sexe en France en 2008 (1).....	29
Figure 9 : Comparaison entre une culture bactérienne « standard » (A) et une culture bactérienne après sonication (B) (29).....	31
Figure 10 : Coupe histologique d'une ostéite aiguë (à gauche) et d'une ostéite chronique (à droite) (35).....	31
Figure 11 : Cluster selon le séquençage du gène <i>hsp60</i> (48).....	35
Figure 12 : Régulation d'AmpC par AmpR en situation physiologique.....	36
Figure 13 : Mutation d'AmpR en présence de produits de dégradation de la paroi (PDD) ...	36
Figure 14 : Flow chart of the study	44

Table des tableaux

Table 1 : Demographic characteristics and comorbidities 45

Table 2 : Bacteria associated with *E.colocae* in samples 47

Table 3 : Surgical characteristics 48

Table 4 : Prescribed antibiotics..... 49

Table 5 : Factors independently associated with failure 51

Contexte

I. Les infections ostéo-articulaires

Les infections ostéo-articulaires (IOA) sont un ensemble d'entités très variées, allant de l'arthrite septique à l'infection sur prothèse articulaire en passant par la spondylodiscite et sont responsables d'une morbi-mortalité non négligeable (1).

La prise en charge de ces infections entraîne également un coût économique important du fait d'hospitalisations prolongées, de chirurgies multiples, de la mise en place de traitements spécifiques et des nombreuses ré-hospitalisations. Ainsi, en 2013, le coût moyen d'un séjour pour une IOA était estimé à plus de 11 000 € (2).

La prise en charge de ces infections est médico-chirurgicale et complexe.

Toutes ces caractéristiques justifient la mise en place au sein des différents centres hospitalo-universitaires de réunions pluridisciplinaires comprenant *a minima* un chirurgien, un infectiologue et un microbiologiste. En France, ces réunions sont organisées depuis 2008 autour des Centres de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes (CRIOAC), au nombre de 30, repartis sur le territoire (3,4).

I.1. Généralités

I.1.1. Épidémiologie des IOA

La prévalence des IOA est en augmentation depuis de nombreuses années : en 2008, en France, elle était estimée, toutes IOA confondues, à 54,6 cas/100 000 habitants alors qu'en 2013, cette dernière était à 70/100 000 habitants (1,2).

Cette majoration peut être expliquée par plusieurs facteurs, notamment le vieillissement de la population, avec des patients présentant de plus en plus de comorbidités, la mise en place d'implants articulaires plus fréquente ainsi qu'une meilleure prise en charge des traumatismes entraînant une diminution du taux de mortalité initiale (2,5).

En 2013, en France, les arthrites septiques représentaient 50% des IOA hospitalisées, suivies par les ostéomyélites (37%) puis les spondylodiscites (10%) et enfin les infections sur matériel d'ostéosynthèse (4%) (2) (**Figure 1**).

Prevalence/100,000

All BJI

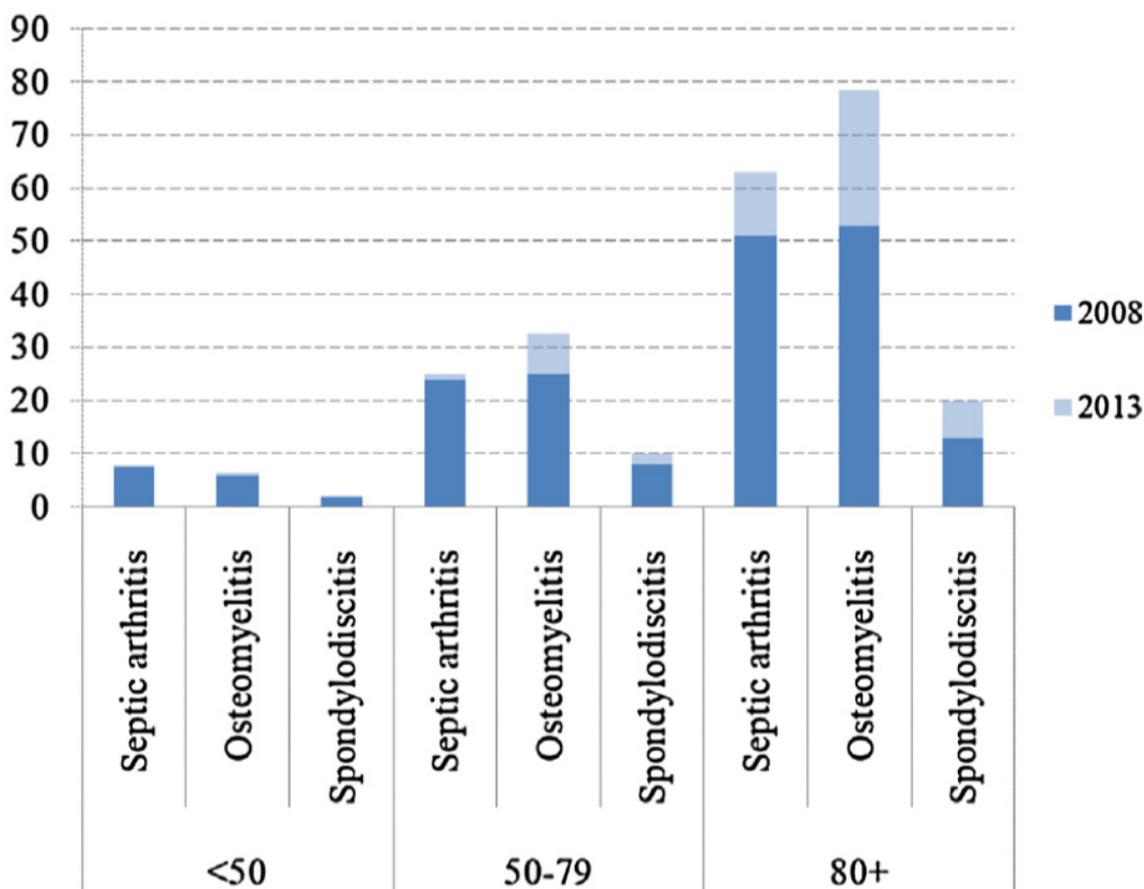


Figure 1 : Prévalence des IOA selon le type entre 2008 et 2013 selon l'âge, ajusté sur le sexe (2)

BJI : IOA ; septic arthritis : arthrite septique ; osteomyelitis : osteomyélite ; spondylodiscitis : spondylodiscite

Lorsque l'on s'intéresse à la mortalité, celle-ci représente 5,2% des patients hospitalisés pour une IOA, quelque qu'elle soit. Le risque augmente avec l'âge, la présence de *Staphylococcus aureus* ou si le patient présente des ulcères cutanés (1,2).

1.1.2. Physiopathologie

La physiopathologie des infections osseuses est expliquée par la présence d'un processus inflammatoire entraînant une destruction osseuse causée par un micro-organisme. Elle peut atteindre toutes les structures osseuses, à savoir l'os trabéculaire, l'os cortical, la moelle osseuse ou le périoste (6).

La contamination osseuse peut se faire lors d'une effraction cutanée (inoculation directe lors d'un traumatisme, d'une chirurgie ou d'une plaie chronique) ou par diffusion hématogène lors d'une bactériémie (7).

L'inflammation locale entraîne une nécrose des tissus et une destruction osseuse. Celles-ci sont majorées par un défaut de vascularisation (vaisseaux comprimés ou oblitérés par l'inflammation) favorisant ainsi une ischémie locale et une majoration de la nécrose.

La dévascularisation de l'os va entraîner l'apparition d'abcès intramédullaires, appelés « abcès de Brodie » puis de séquestres osseux, constituant une zone propice à la prolifération et à la persistance des bactéries du fait d'un défaut de diffusion des antibiotiques et du système immunitaire (6).

L'inflammation locale va également activer les ostéoclastes, responsables d'une perte osseuse et d'une ostéoporose secondaire locale.

Lorsque le phénomène se chronicise, cette nécrose peut atteindre la corticale et s'évacuer à la peau par le biais d'une fistule (6) (**Figure 2**).

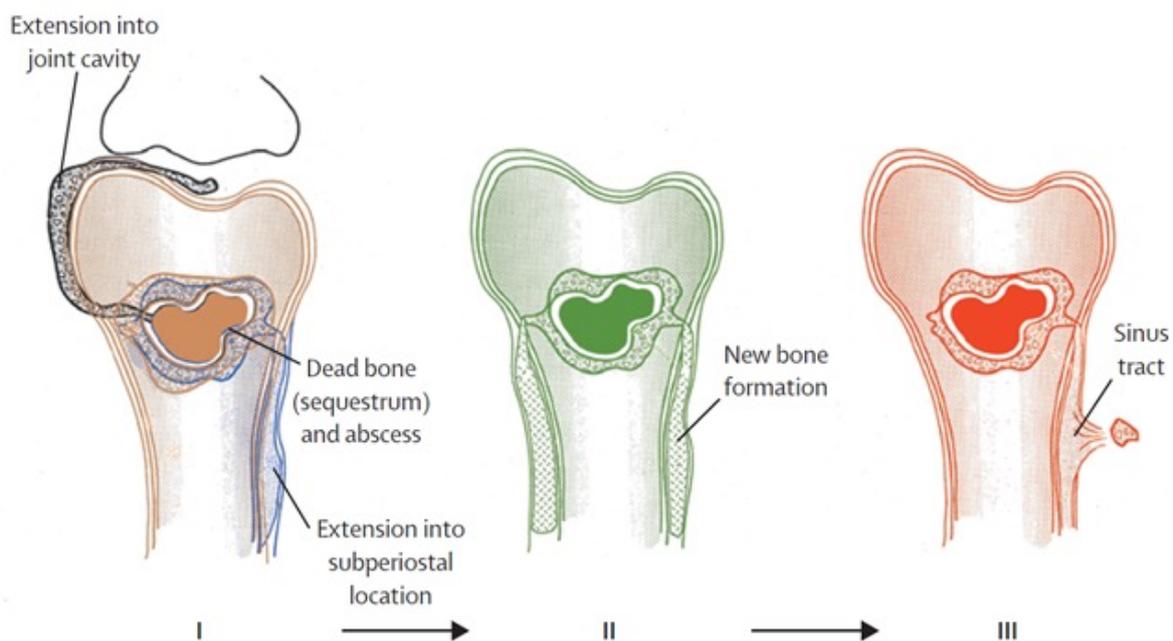


Figure 2 : Les différentes phases de l'ostéite (6)

I : A partir d'un séquestre osseux, l'infection peut diffuser vers l'articulation (arthrite) ou vers une localisation sous-périostée ; II : Formation d'un nouvel os due à la diffusion sous périostée ; III : Extension du séquestre et du matériel nécrotique à travers l'os cortical, engendrant une fistule à la peau

Dans le cadre du pied diabétique, la physiopathologie est différente.

La première étape est l'apparition d'un mal perforant (8).

En effet, dans un contexte de neuropathie diabétique, il existe une déformation du pied associée à des appuis inappropriés. La neuropathie est également responsable d'une perte de sensibilité pouvant favoriser l'apparition de plaies minimes.

Cette déformation du pied entraîne des contraintes mécaniques inhabituelles pouvant être responsables de durillons qui, dans un deuxième temps, se fistulisent à la peau et entraînent un ulcère.

Ainsi, le risque de plaie est majoré et un mal perforant plantaire peut apparaître (**Figure 3**).

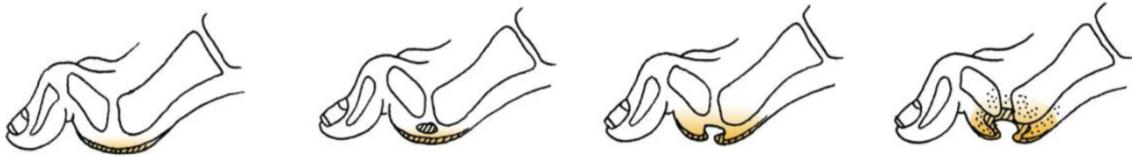


Figure 3 : Développement d'ulcère secondaire à des contraintes mécaniques (8)

De plus, l'artériopathie secondaire au diabète altère la cicatrisation et est un facteur de risque d'amputation (8).

A noter, cependant, que l'inflammation engendrée va provoquer une majoration de pression dans une loge, aggravant l'ischémie déjà présente (9).

Le mal perforant va être colonisé du fait de la rupture de la barrière cutanée et l'infection va se propager par contiguïté des plans superficiels vers les plans profonds.

Selon l'IWGDF, l'inflammation signe l'infection, traduisant l'invasion et la multiplication des micro-organismes (8).

L'infection est donc favorisée par l'artériopathie diabétique et l'immunodépression secondaire au diabète.

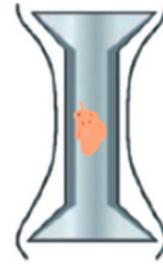
I.1.3. Classification

Historiquement, Waldvogel *et al* ont présenté en 1970 une classification des ostéites basée sur le mode de contamination (infection hématogène, secondaire à un foyer d'infection contigu ou associée à une insuffisance vasculaire) et sur la durée de l'infection (aiguë ou chronique) (10).

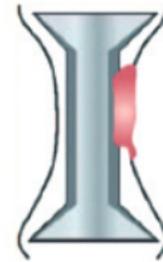
Depuis, d'autres classifications ont été présentées.

Nous pouvons citer la classification de Zimmerli dans les infections sur prothèse articulaire (11), la classification de Tsukiyama pour les infections post-opératoires (12), la classification du CDC d'Atlanta 1992 (13) pour les infections du site opératoire (ISO) et la classification de Cierny et Mader pour les ostéomyélites, basée sur l'anatomie et les comorbidités du patient (14) (**Figure 4**).

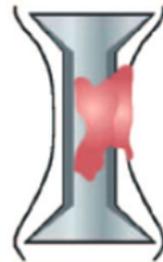
Type I: Medullary
osteomyelitis



Type II: Superficial
osteomyelitis



Type III: Localized
osteomyelitis



Type IV: Diffuse
osteomyelitis

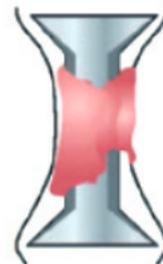


Figure 4 : Ostéomyélite selon Cierny et Mader (14)

I.1.4. Biofilm

Le biofilm a été décrit une première fois par Anton van Leeuwenhoek en 1676 puis a été de nouveau étudié dans les années 1980, notamment par J.W.Costerton (15,16).

Il a été principalement décrit pour le *Staphylococcus spp* mais toute bactérie peut en secréter.

Initialement décrit sur du matériel, le biofilm peut également apparaître sur du tissu mort comme le sont les séquestres osseux ou dans toute infection chronique (**Figure 5**).

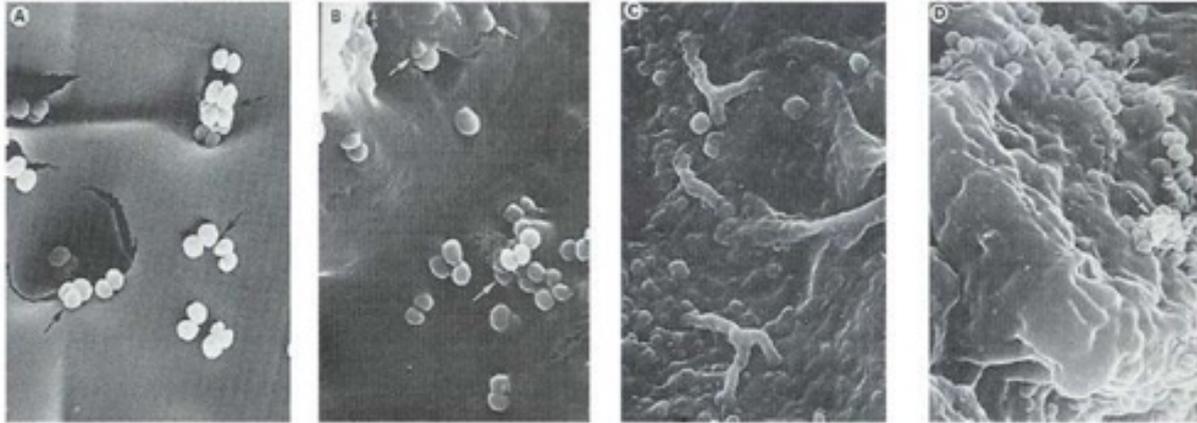


Figure 5 : Microscopie électronique d'un biofilm à *Staphylococcus epidermidis* (17)

A : à 2h, fixation du *S.epidermidis* sur le matériel ; B : à 4h début d'une matrice extracellulaire, C à 8h, couche épaisse, D : à 24h, emboles prêtes à ensemenecer

Le biofilm est défini comme un agrégat de cellules bactériennes, enrobé d'une matrice polymérique produit par les bactéries (16).

Ainsi, dans un milieu hostile (dans le cadre d'une infection chronique ou sur matériel), les bactéries vont dans un premier temps adhérer au matériel (grâce à des structures particulière comme les flagelles ou *fimbrae*) puis après l'agrégation et la multiplication des colonies de bactéries et par différents mécanismes, une synthèse de polysaccharides et d'autres constituants (débris cellulaires, protéines, glycolipides) va apparaitre et englober cet amas (18).

Enfin, les bactéries présentes en superficie peuvent sortir du biofilm et aller coloniser d'autres structures soit par contiguïté soit à distance et ainsi s'étendre (17–19) (**Figure 6**).

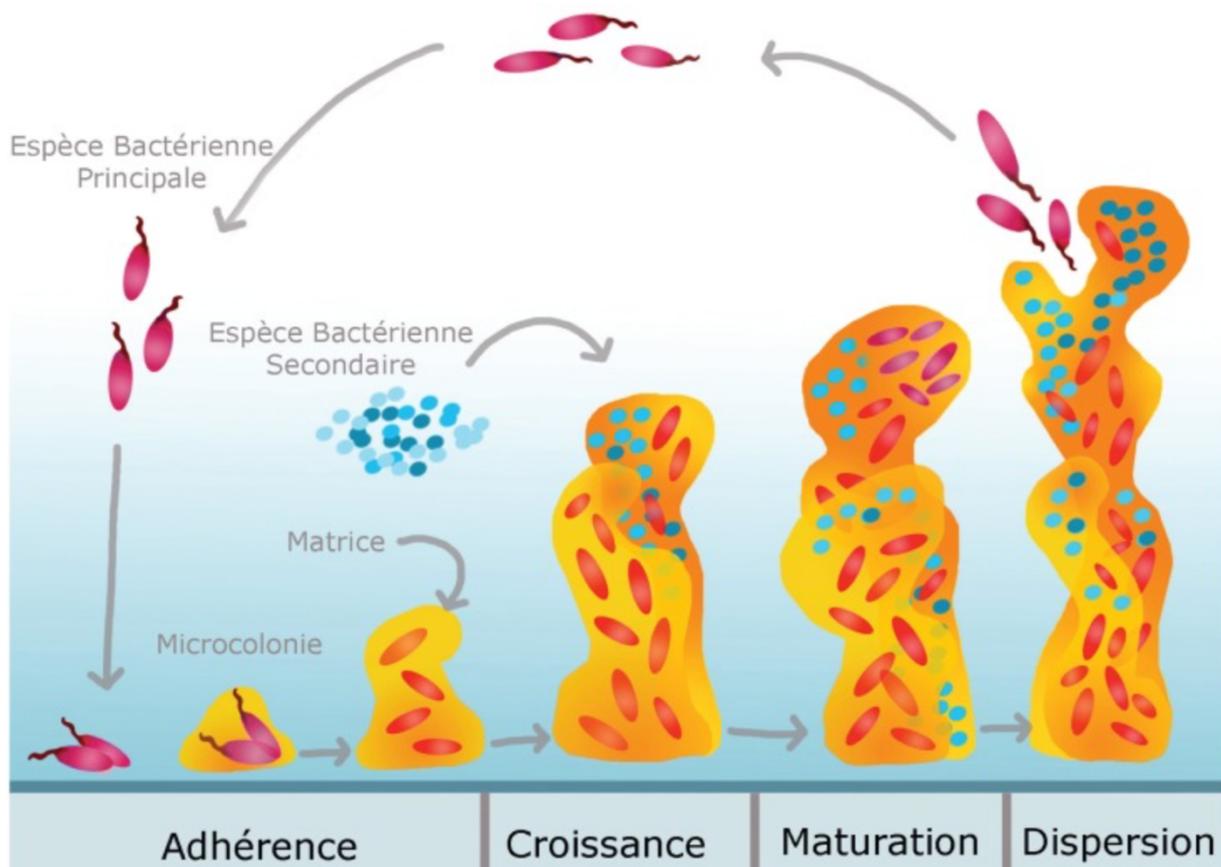


Figure 6 :  tape de la formation d'un biofilm (18)

A contrario, les bactéries profondément enchâssées dans le biofilm sont quiescentes et donc moins sensibles à l'antibiothérapie, expliquant le risque de récidive d'une infection même de très nombreuses années après l'infection initiale.

Les principales conséquences de la présence du biofilm sont :

- une inefficacité du système immunitaire du fait de son incapacité à pénétrer le biofilm,
- une diminution de l'efficacité des antibiotiques devant un métabolisme ralenti avec un cycle de réplication quasi inexistant,
- une diffusion hétérogène des antibiotiques en son sein, augmentant artificiellement la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI), responsable d'une nécessité d'augmentation des posologies d'antibiotiques,
- un descellement du matériel secondaire à la stimulation de l'apoptose des ostéoblastes, entrainant des douleurs.

I.1.5.  pid miologie microbiologique

S. aureus est le premier germe impliqué toutes IOA confondues et représente près de la moitié des germes responsables des IOA, suivi des staphylocoques coagulase-négative et d'autres cocci Gram plus, puis les *Enterobacterales* (2,4) (**Figure 7**).

Les infections polymicrobiennes sont fréquentes (entre 32 et 45%) et sont plus souvent observées dans les ostéites (2,4).

En 2020, dans les CRIOAC, on retrouvait en moyenne 2,7 espèces différentes lors des infections polymicrobiennes (4).

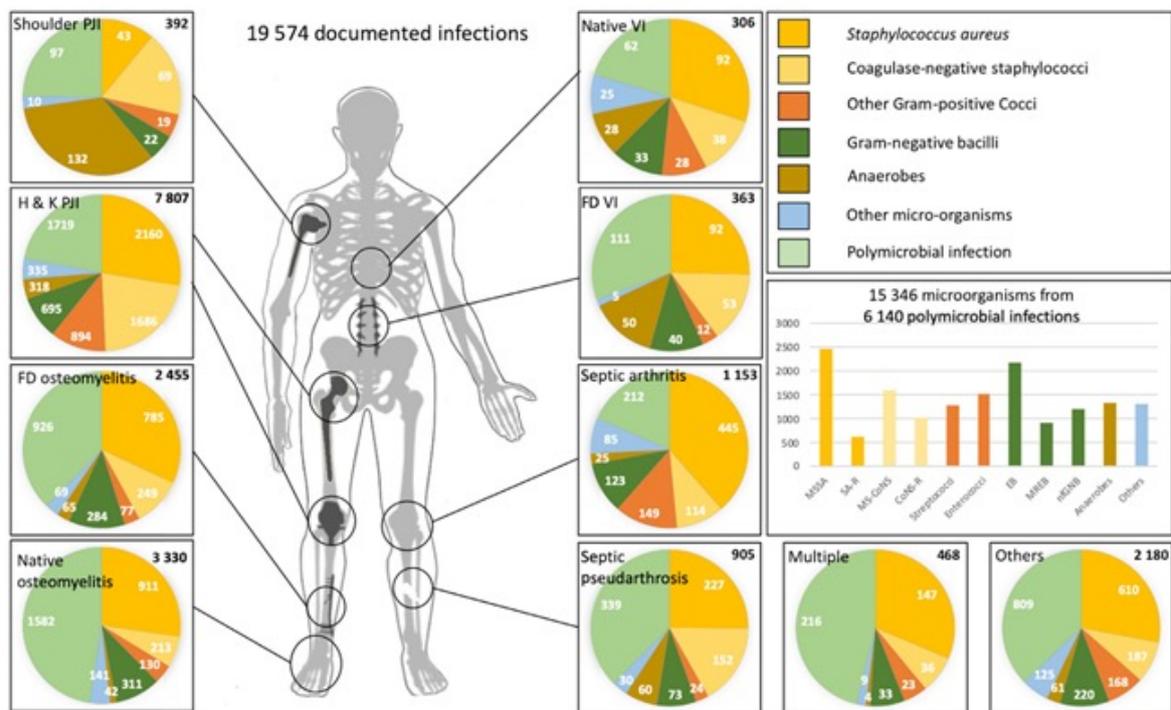


Figure 7 : Répartition de la microbiologie selon le type d'IOA présentées dans les CRIOAC en France entre 2014 et 2019 (4)

PJI : infection de prothèse articulaire ; *H&K PJI* : infection de PTG et PTH ; *FD* : matériel médical ; *VI* : spondylodiscite ; *MSSA* : *Staphylococcus aureus méti-S* ; *SA-R* : *Staphylococcus aureus méti-R* ; *MS-CoNS* : *Staphylocoque coagulase négative méti-S* ; *CoNS-R* : *Staphylocoque coagulase négative méti-R* ; *EB* : *Enterobacterales*, *MREB* : *Enterobacterales avec résistante* ; *nfNGB* : *BGN non fermentaire*.

1.1.6. Facteurs de risque des IOA

Il existe une nette prédominance masculine avec un sex-ratio entre 1,6 et 1,8 selon les études (1,5,20).

L'âge est également un facteur de risque : ainsi, la prévalence des IOA est de 24,5 pour 100.000 habitants pour un âge inférieur à 50 ans et elle augmente à 157 pour 100.000 habitants chez les patients âgés de plus de 70 ans (1) (**Figure 8**).

Enfin, le diabète, l'obésité et les néoplasies sont également retrouvés (1).

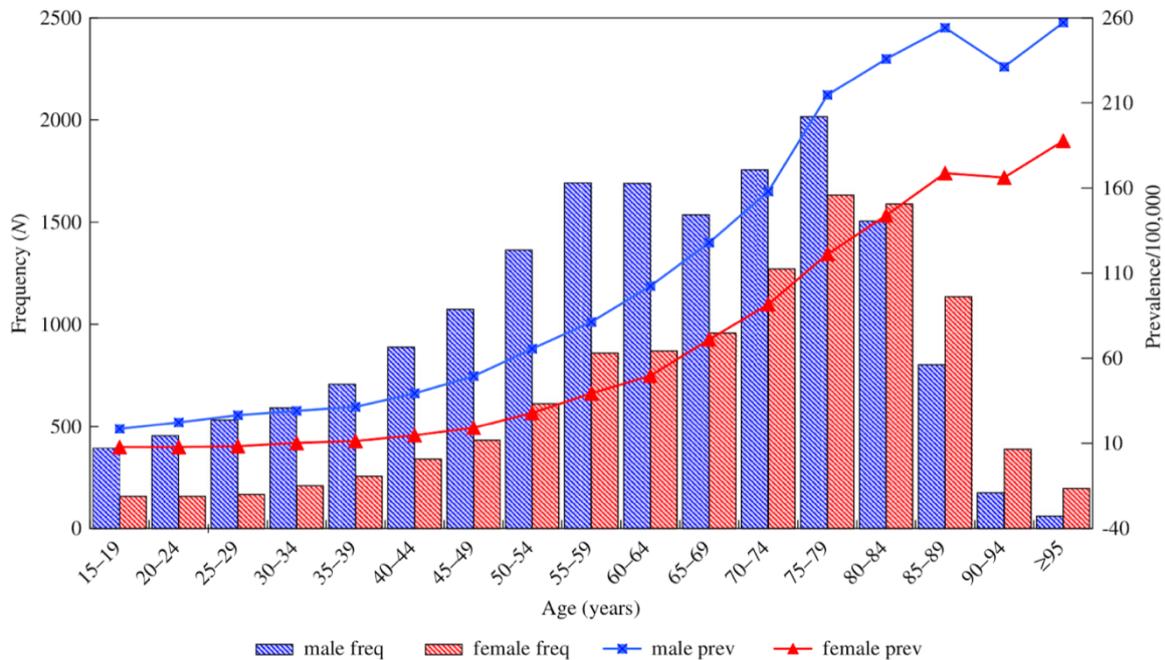


Figure 8 : Fréquence des IOA selon l'âge et le sexe en France en 2008 (1)

I.2. Éléments diagnostiques

I.2.1. Clinique

La présentation clinique des IOA est hétérogène et plusieurs tableaux peuvent exister, ce qui peut expliquer les difficultés de diagnostic.

Le patient peut présenter un tableau brutal associant de la fièvre, des frissons, un malaise ou une inflammation locale, une douleur au niveau de la zone infectée (os ou articulation) (6).

A contrario, la clinique peut être pauci-symptomatique devant des douleurs mal systématisées ou un œdème local isolé (6,21).

La présence d'une fistule cutanée ou d'une désunion de plaie opératoire est très suspecte d'IOA sous-jacente et doit orienter vers le diagnostic.

Les infections du pied diabétique sont généralement plus stéréotypées avec la présence d'un mal perforant plantaire, évoluant souvent depuis plus d'un mois avec plus ou moins une exposition osseuse au travers de la peau, associé à un orteil œdématié et inflammatoire (9).

I.2.2. Biologie

Celle-ci est souvent aspécifique. La Numération Formule Sanguine (NFS) et la C-Reactive-Protein (CRP) sont habituellement réalisées mais leur normalité n'exclut pas le diagnostic (7,9,21).

La CRP a un intérêt dans le suivi avec la surveillance de sa décroissance sous traitement (21).

I.2.3. Imagerie

I.2.3.1. La radiographie

La radiographie standard est l'examen de première intention à réaliser devant toute suspicion d'IOA. Elle permet de détecter une ostéolyse, la présence de séquestre osseux, une apposition périostée ou un descellement du matériel. Elle a l'avantage d'être peu irradiante et disponible d'accès rapidement permettant également un suivi radiologique. Son principal inconvénient est le retard radiologique de 10 à 21 jours (7,21). Ce retard radiologique est expliqué par la nécessité d'une destruction de 50 à 70% du capital osseux avant d'être radiologiquement visible (22).

I.2.3.2. Le scanner

Le scanner est plus précoce que la radiographie mais va présenter des artéfacts en présence de matériel métallique.

Il peut confirmer ou infirmer la consolidation osseuse orientant alors vers une pseudarthrose.

Enfin, en cas de fistule, les trajets de celles-ci peuvent être visualisés (7,21).

I.2.3.3. L'IRM

L'IRM met en évidence l'œdème osseux et l'atteinte des tissus mous. Elle évalue l'extension de l'ostéomyélite. Cependant, elle est moins facilement accessible et ne présente aucun intérêt dans le suivi.

Par ailleurs, de nombreuses contre-indications existent (porteur de certains matériels cardiaques, claustrophobie) (7,21).

I.2.3.4. La médecine nucléaire

Les examens de médecine nucléaire (scintigraphie osseuse et aux leucocytes marqués, Tomographie par Émission de Positons (TEP)) sont des examens de deuxième intention. Ils ont leur place notamment dans les infections sur matériel (prothèse articulaire) et en post chirurgie (7,21).

D'autres examens de médecine nucléaire, comme la TEP-TDM et la TEP-IRM aux leucocytes marqués aux ¹⁸F-FDG ou la TEP-TDM au citrate de galium, sont disponibles et sont en cours d'évaluation en pratique courante (23–25).

I.2.4. Diagnostic microbiologique

L'examen de référence des ostéites est la culture microbiologique d'un fragment obtenu par biopsie osseuse. Sa sensibilité et sa spécificité sont de 87% et 93% respectivement (26). Il est recommandé de réaliser entre 3 à 5 biopsies avec changement d'instrument entre chaque prélèvement (21).

D'autres prélèvements peuvent être envoyés en culture en fonction du site infecté : ils peuvent être liquidiens (pus, liquide articulaire) ou solides (tissus de granulation, tissus osseux, tissu d'interposition et tout tissu paraissant suspect) (7). Lorsque le matériel est retiré, celui-ci peut être envoyé en sonication ce qui permet de sensibiliser la culture en « décrochant » les bactéries présentes au sein du biofilm (19,27,28) (**Figure 9**).



Figure 9 : Comparaison entre une culture bactérienne « standard » (A) et une culture bactérienne après sonication (B) (29)

De plus, il est recommandé de réaliser les prélèvements en l'absence d'antibiothérapie ou après l'arrêt de celle-ci. Habituellement, une quinzaine de jours est nécessaire afin d'éviter un résultat faussement négatif.

Les prélèvements réalisés sont mis en culture pour 14 jours (7).

Cependant, un résultat négatif n'exclut pas une infection ostéo-articulaire.

En cas de diffusion hématogène, le diagnostic microbiologique peut être réalisé par la réalisation d'hémocultures (21).

Enfin, dans les cas complexes où la culture bactérienne est négative et/ou dans le cas d'une prise récente d'antibiotiques, d'autres examens complémentaires peuvent être réalisés (biologie moléculaire avec la réalisation d'une PCR ARN 16S et/ou NGS). Ces examens sont discutés au cas par cas, habituellement en réunion pluridisciplinaire. Cependant, la sensibilité de ces techniques ne permet pas de remplacer la culture classique (30).

1.2.5. Diagnostic anatomopathologique

Les prélèvements osseux doivent être adressés au laboratoire d'anatomopathologie, afin de rechercher des signes d'ostéomyélite aiguë ou chronique (21,31,32).

Les signes d'ostéomyélite aiguë correspondent à un tissu osseux avec une prédominance de Polynucléaires Neutrophiles (PNN) associés à des signes de résorptions osseuses par les ostéoclastes avec des festonnages au niveau de l'os cortical et des débris osseux.

Les signes d'ostéomyélite chronique correspondent quant à eux à un tissu osseux présentant une fibrose entourée de tissus dévitalisés associée à une infiltration de lymphocytes et de plasmocytes et peu de PNN (33,34) (**Figure 10**).

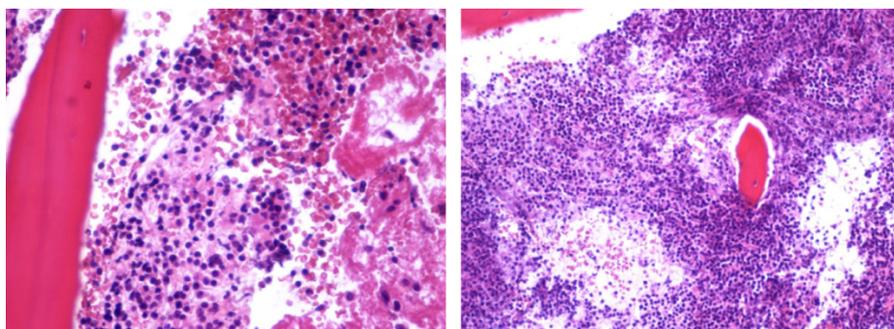


Figure 10 : Coupe histologique d'une ostéite aiguë (à gauche) et d'une ostéite chronique (à droite) (35)

Dans le cadre d'une infection sur matériel, les critères de Mirra de 1976 s'appliquent avec la présence de plus de 5 PNN par champ au grossissement x400 dans au moins 5 champs microscopiques séparés (36).

Le laboratoire d'anatomopathologie est également amené à réaliser différentes colorations à la recherche d'agents pathogènes.

I.3. Prise en charge

La prise en charge est médico-chirurgicale et nécessite une coordination entre infectiologues, chirurgiens et biologistes.

I.3.1. Chirurgicale

La prise en charge chirurgicale est primordiale et peut concerner plusieurs spécialistes.

Elle s'organise autour de quatre axes : le débridement, la stabilisation osseuse, le comblement de l'espace mort et la couverture cutanée (37).

Plusieurs chirurgies sont parfois nécessaires.

I.3.1.1. Débridement

Le débridement des tissus doit être large, avec une résection des tissus morts et infectés, notamment des séquestres osseux. Les techniques peuvent être similaires à des chirurgies carcinologiques.

Un débridement insuffisant est un facteur d'échec.

Le débridement doit être poursuivi jusqu'à une vascularisation satisfaisante, correspondant au « paprika sign ». En cas de matériel intramédullaire, un débridement intramédullaire associé à une irrigation du canal est réalisé (37).

Un lavage large complète habituellement cette prise en charge.

Dès lors qu'un matériel est présent, son retrait doit être discuté. Ainsi, lorsque l'indication est posée, le matériel peut être changé :

- Soit en un temps, c'est à dire le retrait et la repose du matériel dans le même temps opératoire.
- Soit en deux temps, c'est-à-dire avec un intervalle plus ou moins long entre le retrait et la repose du matériel, associé à la mise en place de manière provisoire d'un spacer ou entretoise en ciment (possiblement chargé en antibiotiques) entre les deux temps.

I.3.1.2. Stabilisation osseuse

À la suite d'un débridement, une instabilité osseuse peut apparaître avec un risque de fracture secondaire. Dans ce cas, une stabilisation peut être proposée, habituellement par un fixateur externe (37). D'autres techniques, comme l'utilisation d'un clou revêtu de ciment, peuvent être utilisées en fonction des conditions locales (38).

I.3.1.3. Comblement de l'espace mort

Afin de combler la perte osseuse secondaire au débridement, plusieurs techniques sont possibles comprenant la mise en place de ciment, plus ou moins chargé aux antibiotiques, la greffe osseuse autologue, la greffe de crête iliaque, la greffe d'une fibula vascularisée ou encore la mise en place de substituts osseux (37).

I.3.1.4. Couverture cutanée

Une couverture cutanée adéquate est nécessaire et peut nécessiter la réalisation d'un lambeau ou d'une greffe de peau.

I.3.2. Médicale

Le traitement médical repose sur une antibiothérapie à forte posologie ayant une diffusion osseuse correcte et adaptée à la documentation microbiologique et au patient (7).

I.3.2.1. Molécules

Les principales molécules utilisées sont les fluoroquinolones, la clindamycine, les tétracyclines, la rifampicine, les oxazolidinones et le cotrimoxazole (39,40).

Les β -lactamines peuvent être utilisées mais à forte posologie, du fait d'une moindre diffusion osseuse.

La rifampicine et les fluoroquinolones ont l'avantage d'avoir une bonne diffusion au sein du biofilm, en faisant des molécules de choix (19).

I.3.2.2. Modalités

La durée du traitement Intraveineux (IV) n'est pas codifiée et un relai *per os* précoce ne semble pas inférieur à un traitement IV prolongé (41–44).

En l'absence de matériel, l'antibiothérapie n'est pas mise en place en urgence et doit être adaptée aux prélèvements, sauf en cas de choc septique ou d'une infection concomitante nécessitant une antibiothérapie en urgence (bactériémie, infections des parties molles). Dans ce cas, l'antibiothérapie doit être débutée, si possible, après la réalisation de prélèvements microbiologiques (12,17).

En cas de mise en place de nouveau matériel, celle-ci est habituellement réalisée sous couvert d'une antibiothérapie probabiliste large spectre afin d'éviter le développement d'un biofilm.

Cette antibiothérapie de couverture comprend habituellement l'association d'un antibiotique ayant un spectre anti Gram positif (daptomycine, linézolide ou vancomycine) et d'un antibiotique ayant un spectre anti Gram négatif (tazocilline, cefepime) (19). Les modalités (antibiotiques, durée de l'administration par voie intraveineuse) sont définies selon les différents centres de référence.

I.3.2.3. Association

Concernant les associations d'antibiotiques, elles sont principalement utilisées pour les IOA à *Staphylococcus spp* et à *Pseudomonas aeruginosa* (43,45,46), en prévention de l'émergence de résistance.

I.3.2.4. Durée

La durée de l'antibiothérapie est prolongée : en l'absence de matériel, le traitement est habituellement poursuivi pour une durée de six semaines, alors qu'en présence de matériel, celui-ci est prolongé pour une durée classiquement de douze semaines mais qui, dans certains cas, peut être prolongée (19,43).

II. *Enterobacter cloacae*

E. cloacae est un bacille Gram négatif appartenant au groupe 3 des *Enterobacterales*.

II.1. Généralités

II.1.1. Taxonomie et classification d'espèce

Le genre *Enterobacterale* a été décrit pour la première fois en 1960 par Hormaeche *et al* (47) regroupant les espèces *Aerobacter aerogenes* et *Aerobacter cloacae* (48).

Depuis une cinquantaine d'années, la taxonomie a évolué.

En 2003, le groupe *E. cloacae* complex est apparu avec le séquençage des gènes *hsp60* et *rpoB* de plus de 200 souches animales et humaines permettant de les regrouper en 13 clusters dont *E. asburiae*, *E. kobei*, *E. cloacae*, *E. ludwigii*, *E. nimipressuralis* et *E. hormaechei* (47–49) (**Figure 11**).

Cluster	Espèce	Cluster	Espèce
Cluster I	<i>E. asburiae</i>	Cluster VII	<i>E. hormaechei</i> subsp. <i>hormaechei</i>
Cluster II	<i>E. kobei</i>	Cluster VIII	<i>E. hormaechei</i> subsp. <i>steigerwallti</i>
Cluster III	<i>E. cloacae</i>	Cluster IX	<i>E. cloacae</i>
Cluster IV	<i>E. cloacae</i>	Cluster X	<i>L. nimipressuralis</i>
Cluster V	<i>E. ludwigii</i>	Cluster XI	<i>E. cloacae</i> subsp. <i>cloacae</i>
Cluster VI	<i>E. hormaechei</i> subsp. <i>oharae</i>	Cluster XII	<i>E. cloacae</i> subsp. <i>dissolvens</i>
		Cluster XIII	<i>E. cloacae</i> (séquence <i>hsp60</i> variable)

Figure 11 : Cluster selon le séquençage du gène *hsp60* (48)

II.1.2. Caractéristiques microbiologiques

Il s'agit d'un bacille à Gram négatif, mobile, non sporulé, aéro-anaérobie.

Il se cultive facilement sur milieux ordinaires à 37°C.

L'identification est réalisée par la détermination des caractères biochimiques et la fermentation des sucres ou, récemment, par la spectrométrie de masse de type MALDI TOF. Dans certains laboratoires, la PCR séquençage est réalisée pour l'identification de l'espèce (48).

II.1.3. Habitat

Enterobacter cloacae est un germe ubiquitaire, présent dans les milieux aquatiques et terrestres. Il fait partie du microbiote digestif et peut être retrouvé sur la peau animale et humaine (49,50).

II.1.4. Résistances

II.1.4.1. Naturelles

Enterobacter cloacae sécrète une céphalosporinase chromosomique inductible, codée par le gène *ampC*, responsable d'une résistance naturelle aux aminopénicillines, aux inhibiteurs de pénicillinase (tel que l'acide clavulanique) et aux céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération.

Les carboxypénicillines (ticarcilline), uréidopénicillines (pipéracilline), céphalosporines de 3^{ème} (C₃G) et 4^{ème} génération (C₄G) comme la ceftriaxone et la cefepime respectivement, ainsi que les monobactames (aztréonam) et les carbapénèmes sont efficaces *in vitro*.

II.1.4.2. Acquisées

II.1.4.2.1. Céphalosporinase dérégulée

En situation physiologique, le répresseur AmpR empêche l'expression d'AmpC (51) (**Figure 12**).

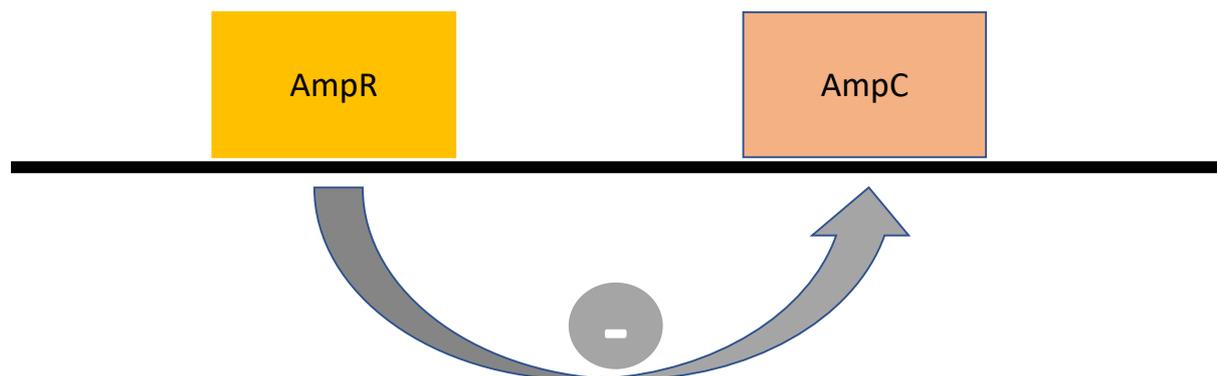


Figure 12 : Régulation d'AmpC par AmpR en situation physiologique

L'utilisation de certaines β -lactamines entraîne la production de produits de dégradation de la paroi qui, en se liant à AmpR, empêchent l'inhibition de production d'AmpC. Cette production accrue d'AmpC va entraîner une résistance aux carboxypénicillines, aux uréidopénicillines, à l'aztreonam, aux C₃G et aux carbapénèmes (**Figure 13**).

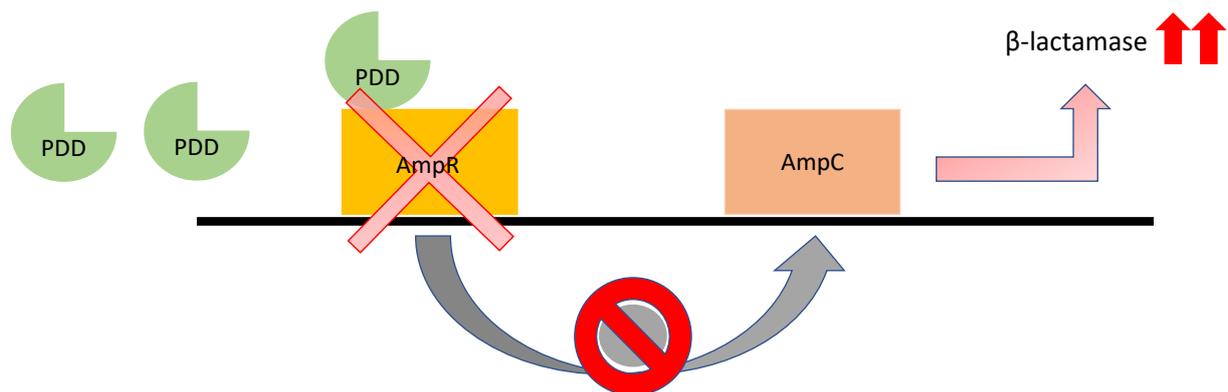


Figure 13 : Mutation d'AmpR en présence de produits de dégradation de la paroi (PDD)

Ces souches sont ainsi dénommées « céphalosporinase dérégulée ».

Ainsi, il existe un risque d'échec important en cas d'utilisation de β -lactamines, notamment de C₃G, dès le premier jour d'utilisation, ce pourquoi leur utilisation en monothérapie est déconseillée (51).

Les C₄G, quant à elles, sont faiblement hydrolysables par les céphalosporinases quel que soit leur niveau de production (51,52).

II.1.4.2.2. β -lactamases

Toutes les classes de β -lactamases peuvent être retrouvées (**Annexe 1**), augmentant le niveau de résistance d'une souche de *E.cloacae*.

II.1.4.2.3. Autres

Plusieurs autres mécanismes de résistance existent : mutations chromosomiques (par exemple, modification de cible au niveau de l'ADN gyrase pour les quinolones), acquisitions plasmidiques (comme pour la résistance aux aminosides), surexpression du système de pompe à efflux (tigécycline par exemple) (48).

II.2. Impact clinique

E.cloacae est considéré comme un germe opportuniste.

Il est habituellement décrit dans le cas d'infections chez les patients hospitalisés en soins intensifs ou en néonatalogie (48,53).

Il est responsable de sepsis, de pneumopathies, d'infections urinaires, de péritonites nosocomiales, d'endophtalmies, d'abcès cérébraux, de méningites, d'endocardites, d'arthrites septiques ou d'infection des parties molles (54).

II.2.1. Pathogénicité et virulence

Un des facteurs de pathogénicité et de virulence de l'*Enterobacter cloacae* est la présence d'un flagelle qui permet sa mobilité. Le flagelle a un rôle dans l'adhésion de la bactérie et la formation du biofilm (55,56).

En plus de l'expression d'endotoxines décrit pour les *Enterobacter spp* (54), *Enterobacter cloacae* possède un système de sécrétion de type 3 (SSTT), connu comme facteur de pathogénicité : en effet, une étude avait montré que 27% des isolats d'*E.cloacae* ayant une implication clinique, possédaient ce système (57).

Enfin, en 2012, l'équipe de Kim *et al.* avait mis en évidence la présence des gènes *csgBAC* chez *E.cloacae*, gènes impliqués dans la formation du biofilm, avec notamment la présence de *curli fimbriae*, classe de protéines extracellulaires (58,59) pouvant favoriser son caractère pathogène.

II.2.2. Facteurs de risque

Parmi les facteurs de risque d'infection à *E.cloacae*, on retrouve l'immunodépression, la présence de comorbidités (diabète, cancer), les brûlures étendues, l'allongement de la durée d'hospitalisation (notamment en soins intensifs), la présence de dispositifs médicaux et un score de Charlson élevé (**Annexe 2**) (49,54).

II.3. *Enterobacter cloacae* et infections ostéo-articulaires

E.cloacae semble être un germe émergent dans les infections ostéo articulaires, notamment dans les ostéites.

En effet, plusieurs cohortes de patients ont rapporté la présence d'*E.cloacae* dans 10% à 40% des cas (20,60–63).

II.3.1. Antibiothérapie

Il n'existe pas de recommandation spécifique concernant la prise en charge des ostéites avec des *Enterobacterales* du groupe 3.

Ainsi, les recommandations françaises sur infections de matériel ne distinguent pas les *Enterobacterales* du groupe 3 des autres bacilles Gram négatif et proposent l'association d'une β -lactamine et d'une fluoroquinolone puis d'une monothérapie par fluoroquinolone, à condition d'avoir un faible inoculum (7).

L'IDSA, société d'infectiologie américaine, propose, dans le cas d'IOA sur prothèse, un traitement par cefepime, ertapénème ou ciprofloxacine en cas d'infections à *Enterobacterales* du groupe 3 (64).

Les recommandations espagnoles proposent, également en cas d'IOA à *Enterobacterales* du groupe 3, l'utilisation de carbapénèmes puis en relai *per os*, de la ciprofloxacine. En cas d'impossibilité de l'utilisation d'une quinolone, le cotrimoxazole peut être proposé (65).

Dans la littérature, l'équipe de Bouige *et al.* s'était intéressée à la prise en charge des infections sur prothèse articulaire à *E.cloacae*. Quatre-vingts pour cent des patients avaient reçu au moins une bithérapie, comprenant l'association d'une quinolone et d'une β -lactamine avec un taux de succès à 50% (66).

Il existe néanmoins peu d'études concernant la prise en charge des ostéites à *E.cloacae*.

Les deux cohortes décrites de patients ayant une ostéite à *E.cloacae* sont l'étude de H.Cisse *et al* où 28 patients avaient été traités par une bithérapie comprenant une fluoroquinolone et du cotrimoxazole (67) et celle de K.Kanellakopoulou *et al.* comprenant 15 patients dont 12 avaient été traités en monothérapie par ciprofloxacine et 3 par une carbapénème (68).

II.3.2. Pronostic

Il existe peu d'études s'étant intéressées au pronostic des ostéites à *E.cloacae*. Les rares cohortes rapportées semblent présenter un pronostic plus sombre avec un risque d'échec plus important mais les effectifs étaient faibles.

Ainsi, une étude américaine portant sur 34 ostéites post-traumatiques dont 8 à *Enterobacter cloacae*, mettait en évidence que le risque de rechute, de fracture pathologique ou d'ostéomyélite chronique était plus élevé pour *E.cloacae* dans le cadre d'ostéite post fracture ouverte (69).

Le constat était le même dans l'étude de K.Kanellakopoulou *et al.* où il existait seulement 60% de réussite sur une cohorte de 15 patients ayant une ostéite à *E.cloacae* (68).

Rationnel de l'étude

Face à l'émergence de ce pathogène dans les IOA et notamment dans les ostéites, l'absence de recommandations claires concernant sa prise en charge et les faibles données dans la littérature concernant le traitement et le pronostic, nous avons réalisé cette étude dans le but de préciser le PROnostic et la Prise en charge des OStéites à *Enterobacter cloacae* (PROPOSE).

III. Thèse-article

Article en cours de soumission auprès du Clinical Microbiology and Infection.

Patients' characteristics, treatment and prognosis of *Enterobacter cloacae* osteomyelitis. About 146 patients.

Léna Sandjakian¹, Hélène Durox¹, Romain Millot², Nadia Hidri³, Mathilde Puges⁴, Xavier Engalenc⁵, Jean-François Faucher¹, Pierre-Sylvain Marcheix⁶, Éric Denes⁷

1. Infectious Diseases Department, Limoges University Hospital, Limoges, France
2. Infectious Diseases Department, Poitiers University Hospital, Poitiers, France
3. Microbiology Department, Limoges University Hospital, Limoges, France
4. Infectious Diseases Department, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France
5. Infectious Diseases Department, Hospital of Brive, Brive-la-Gaillarde, France
6. Orthopedic Surgery Department, Limoges University Hospital, Limoges, France
7. Infectious Diseases Department, Limoges Polyclinique, Limoges, France

ABSTRACT

Background: Several types of bacteria are involved in bone and joint infection and particularly Gram positive such as *Staphylococcus spp.* However, Gram-negative bacilli can be implicated and especially *Enterobacter cloacae*. Although, unlike classic germs, guidelines for its management are not clear, and only few studies have evaluated the treatment and prognosis of osteomyelitis caused by *E. cloacae*.

Methods: We performed a multicentric descriptive retrospective study among patients with positive intraoperative bone samples for *E. cloacae*. Prosthetic joint infection and vertebral infection were excluded.

Results: We studied 146 patients with *E. cloacae* osteomyelitis with or without osteosynthesis material in three hospitals. Contamination was mainly the consequence of an open fracture or a chronic wound such as diabetic foot ulcer. The median follow-up was 12 months. A majority of patients presented a polymicrobial infection. Success rate was 89%. Treatment failure was associated with a high Charlson comorbidity index (adjusted odds ratio=1.71, confidence interval at 95% [1.44-2.55], p=0.01) and with the use of ceftazidime (adjusted odds ratio=9.7, confidence interval at 95% [1.08-87.32], p=0.043). There was no difference when an antibiotic monotherapy was used versus a combination therapy or the type of surgery. The presence of osteosynthesis was not associated with failure.

Conclusion: Our study showed a good prognosis of *E. cloacae* osteomyelitis. We found that a treatment with an antibiotic monotherapy is effective even in the context of bone infection. Its primitive resistance to co-amoxicillin should be taken into account when prescribing an antibioprophyllaxis for open bone fracture in contact with soil.

Keywords: bone and joint infection, osteomyelitis, treatment, prognosis, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter spp.*, Gram-negative bacilli

III.1. INTRODUCTION

Occurrence of bone and joint infections (BJI) is increasing (In France in 2013, the incidence was 70/100,000 patients-years vs 54/100,000 in 2008) and it is becoming a public health problem, due to a significant morbidity and mortality and due to its cost (1,2). Osteomyelitis and osteosynthesis infections represent 4% of BJI (1).

The main cause of bone colonization is a direct inoculation after traumatic injury or after a surgery or in relation with chronic wound (7).

The most common pathogens are *Staphylococcus spp.* However, other bacteria such as Gram-negative bacilli (GNB) are also involved. Among them, *Enterobacter cloacae* seems to be an emergent pathogen. In dedicated studies, *E.cloacae* was found between 10 to 40% in BJI (20,60–62).

Guidelines for the treatment of *E.cloacae* osteomyelitis are scarce and not clear. Only few studies have evaluated the treatment and prognosis of osteomyelitis caused by *Enterobacter cloacae*. One study evaluated the implication of this bacteria in patients with prosthetic infections (66).

This study aimed to evaluate the treatment and the prognosis of *Enterobacter cloacae* osteomyelitis with or without osteosynthesis materials.

III.2. MATERIAL & METHOD

III.2.1. Study design

We performed a 13-year retrospective, descriptive and multicentric study (from January 2012 to May 2023) in two university hospitals and one general hospital in France. Both university hospitals are specialized in the management of complex bone and joint infections and host an expert centre for BJI (CRIOAC).

III.2.2. Study population

Patients were identified using the bacteriology department's databases, narrowing the search to those treated in orthopaedics with bone or deep tissue samples. As *E.cloacae* can't be considered as a contaminant bacterium, only one positive sample was required.

Inclusion criteria included:

- Patients over eighteen-year old;
- *E.cloacae* osteomyelitis, with or without osteosynthesis, defined by positive intraoperative bone or tissue cultures during surgical debridement or aspiration of the infected bone;
- A follow-up more than 6 months long after cares.

Mono or polymicrobial infections were included.

Exclusion criteria were:

- A prosthetic joint infection or a vertebral infection;
- Another type of *E. cloacae* infection without osteomyelitis;
- Patients hospitalized in a vascular surgery unit;
- A follow-up shorter than six months;
- An amputation of the limb performed before management;
- A superficial swab sample;

Data collected from several medical charts were age, gender, clinical signs, presence of sequestrum, type of surgeries, microbiological characteristics, histopathological analysis, antibiotic treatment, CRP values, follow-up and outcome.

III.2.3. Microbiological methods

Intraoperative samples were collected during the surgery in aseptic conditions.

Bone tissues were collected in tubes with metallic beads and 1 mL of saline solution to achieve tissue disruption; other specimens (soft tissues, synovial liquid, collection, neosynovium) were carried in sterile vials. Osteosynthesis material was transported to the lab in a specific vial for ultra-sonication.

Bone and soft tissues were disrupted at the laboratory. In case of osteosynthesis material, ultra-sonication was performed in a hermetic vial, with sterile distilled water, for 2 min in an ultrasonic bath.

All samples were plated onto two Columbia agar with 5% sheep blood (aerobic and anaerobic atmosphere), one CLED (cystine–lactose–electrolyte-deficient) (aerobic atmosphere), one chocolate Polyvitex agar (CO₂ atmosphere), and thioglycolate broth. All samples were incubated at 35 ± 2 °C for 10 days. Liquid specimens were also plated onto blood culture bottles for 20 days. Cultures were performed over 10 days, and thioglycolate broth was sub-cultured onto the same solid medium if all cultures were negative after ten days.

If cultures were positive, microorganisms were identified by MALDI-TOF. The antibiotic susceptibility was determined on Vitek 2 Compact™ and BD Phoenix, by broth microdilution method or agar dilution, and interpreted according to CASFM/EUCAST recommendations.

III.2.4. Follow-up and outcome

Follow-up time was defined as the delay between *E. cloacae* osteomyelitis diagnosis to the last visit.

Treatment failure was defined by the relapse of infection with a new *E. cloacae* positive sample during the follow-up, the need of an amputation or the occurrence of death related to osteomyelitis.

A new osteomyelitis with a different bacteria was not considered as a failure.

III.2.5. Analysis

A simple logistic regression was performed to evaluate the relationship between treatment failure and various variables of interest. Age, sex, inclusion center, BMI class, and Charlson comorbidity index were retained as adjustment variables for conducting a multivariate logistic regression. The linearity assumption was verified using the method of fractional polynomials for the continuous quantitative variables used in the model (age, CRP) (70).

The quantitative variable "BMI" was categorized according to groups defined by the world health organization: <25, 25-30, >30.

Statistical analyses were conducted using R software version 4.3.2. The 'stats' and 'mfp' packages were utilized.

III.2.6. Ethic

Ethics approval for the study was obtained from the Institutional Ethics Committee of Limoges University Hospital (identification number n°71-2023-11, first registration date on November 23rd, 2023).

An information letter was sent to all the patients with the possibility to refuse to participate. All clinical data were recorded anonymously.

III.3. RESULTS

III.3.1. Flow chart

A total of 753 patients were screened and 154 patients were eligible. Overall, 146 patients were included (**Figure 14**).

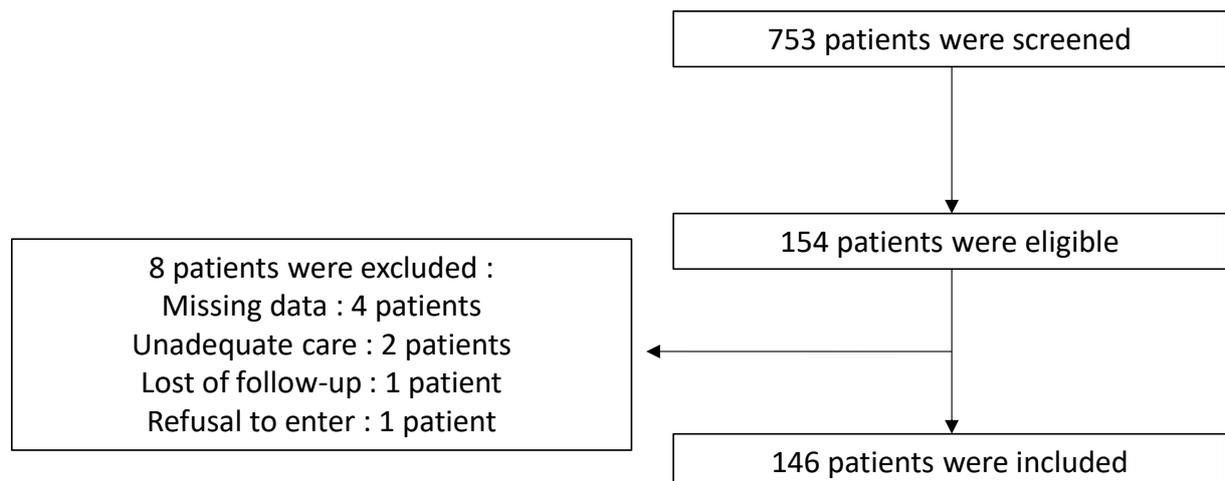


Figure 14 : Flow chart of the study

III.3.2. Descriptive analysis

III.3.2.1. Study population

The main characteristics of the 146 patients are detailed in **Table 1**.

Table 1 : Demographic characteristics and comorbidities

Characteristics	n (%)
Age (years), mean \pm SD	50 \pm 17
Sex ratio (male/female)	3.5
Obesity (BMI > 30 kg/m ²)	26 (18)
Diabetes mellitus	19 (13)
Cardiovascular diseases	63 (43)
Chronic renal failure ^a	3 (2)
Tobacco use	60 (41)
Other comorbid conditions ^b	21 (14)
Charlson comorbidity index, median	1 \pm 2
Surgical history	47 (32)
History of BJI with another germ	15 (10)

^a Glomerular filtration rate < 30 mL/min/1.73 m²

^b Neurological diseases (n=8), drug user (n=5), cancer (n=2), immunosuppression (n=6).

There were two types of patients: the ones with primitive infection such as those with chronic wound (diabetic foot or pressure ulcer- 21 patients (14%)) and those with a first surgery for a traumatic event and second surgery for infection (125 patients (86%)).

Among patients with post-traumatic infection, 81 patients had a history of open fracture (55%). Among all the patients, wound was found in 121 patients (83%).

Clinical signs of infection included fever (n=27), outflow of pus (n=67), local inflammation (n=111) including scar disunion (n=4), skin necrosis (n=56) and pain (n=34).

One-hundred patients (68.5%) had at least 2 clinical signs (mean 2, range: 0-5).

Fracture nonunion (n=10), osteolysis (n=8) and hardware loosening (n=1) were also found.

Ten patients had systematic biopsy during surgery without specific sign of infection.

The infection was located in the lower limbs in 84%.

Mean CRP level at the time of diagnosis was 86 mg/L, it was 9 mg/L at the end of the antibiotic treatment and 11 mg/L after three months of follow-up.

III.3.2.2. Bacteriological and histopathology lab results

Intraoperative samples were taken from bone (93%), joint fluid (9.5%) and deep tissue (51%).

Bacteriological cultures were polymicrobial in 109 cases (75%). Mean number of different species was 2.5 (range 1 to 8) (**Table 2**).

Histopathological analysis was performed for 7 patients. In all these analyses non-specific aspect of acute and chronic infection was described.

Table 2 : Bacteria associated with *E.cloacae* in samples

Germ	n
<i>Staphylococcus aureus</i>	33
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	28
<i>Enterococcus spp</i>	23
<i>Enterococcus faecalis</i>	18
<i>Enterococcus faecium</i>	2
Coagulase-negative staphylococci	22
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	6
<i>Streptococcus spp</i>	11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18
<i>Enterobacteriaceae</i>	51
<i>Citrobacter spp</i>	15
<i>Escherichia coli</i>	12
<i>Klebsiella oxytoca</i>	7
<i>Serratia marcescens</i>	6
<i>Proteus mirabilis</i>	5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3
<i>Proteus vulgaris</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Hafnia alvei</i>	1
<i>Aeromonas spp</i>	6
Anaerobic germs	24
<i>Finegoldia magna</i>	12
<i>Clostridium spp</i>	8
<i>Prevotella spp</i>	3
<i>Bacteroides spp</i>	1
<i>Pasteurella spp</i>	2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	6
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3
<i>Corynebacterium spp</i>	8
<i>Candida albicans</i>	1

III.3.2.3. Surgical treatment

For patients who firstly presented a traumatism, the first surgery which mainly comprises cleaning and debridement was performed in 93% of cases. Osteosynthesis materiel was implanted in 83%. At this time, no bacteriological samples were performed as the wound is usually contaminated by soil.

The median time between this initial surgery and the subsequent one performed when clinical signs of infection was retrieved was 35.5 days.

Among the patients with chronic wounds, debridement was the main surgery.

In total, procedures of surgical revision included irrigation (95%), debridement and/or resection (89%, 81% respectively), removal of osteosynthesis materiel (41%). Twenty nine percent (n=41) had a replacement or an insertion of a new osteosynthesis material.

Muscle flap was realized in 32% of the patients.

After surgery, negative pressure wound therapy was used in 23% (**Table 3**).

Number of surgeries for each patient was difficult to evaluate as a lot of dressings were performed in the operating room even if it was not a real surgery. However, about 50% of the patient had 2 or more surgeries.

Table 3 : Surgical characteristics

	Post-traumatic n (%), n = 125	Chronic wound n (%), n = 21	Total (Infected patients) n (%), n = 146
	<i>First surgery</i>	<i>Surgery for infection</i>	
Irrigation	87 (93)	107 (96)	125 (95)
Debridement	72 (78)	100 (90)	118 (89)
Resection	59 (64)	89 (81)	106 (81)
Osteosynthesis removal		56 (47)	57 (41)
Osteosynthesis implantation	99 (83)	40 (33)	41 (29)
Ciment	5 (0.5)	16 (13)	16 (11)
<i>with ATB</i>	3	7	7
NPW ^a therapy	15 (14)	50 (24)	33 (23)
Muscle flap		45 (36)	47 (32)

^aNPW : Negative pressure wound

First surgery depicts the surgery at the time of open fracture before the diagnosis of infection.

III.3.2.4. Medical treatment

The most frequent prescribed antibiotics and their combinations are listed in **Table 4**.

Table 4 : Prescribed antibiotics

Antibiotics	n (%)
All antibiotics	
Fluoroquinolone ^a	124 (85)
Cotrimoxazole	78 (53)
Ceftazidime	11 (7)
Piperacillin-tazobactam	10 (7)
Carbapenem ^b	9 (7)
Other beta-lactamins ^c	6 (5)
Monotherapy	56 (38)
Fluoroquinolone ^a	35
Cotrimoxazole	13
Carbapenem ^b	5
Other beta-lactamins ^c	2
Ceftazidime	1
Anti-negative gram drug association	90 (62)
Fluoroquinolone-cotrimoxazole	64
Including a triple therapy with ceftazidime	2
Fluoroquinolone-piperacillin/tazobactam	10
Fluoroquinolone-ceftazidime	7
Fluoroquinolone-carbapenem	4
Fluoroquinolone-other beta-lactamins	4
Cotrimoxazole-ceftazidime	1

^a ofloxacin, ciprofloxacin or levofloxacin

^b imipenem, ertapenem or meropenem

^c ceftriaxone or aztreonam

A combination of antibiotics was prescribed for 90 patients (62%). The most common combination was fluoroquinolone and cotrimoxazole (n=64).

Median number of different antibiotic line was 1 (Range 1 - 4).

The median duration of antibiotic course was 6 weeks (Range 6 - 13.5 weeks).

Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT) was used for 29 patients (20%).

Antibiotic tolerance was good for 89% of cases. The most common adverse effects were cutaneous ones (n=7) including one DRESS syndrome, digestive (n=4), hematologic (n=4) and articular pain (n=2).

III.3.2.5. Follow-up and outcome

Median follow-up was 12 months (IQR 6;24).

Success rate was 89% and failure occurred in 16 patients. There were 11 relapses, one death and amputation for 4 patients.

All failures occurred during the first 12 months and among them, 10 took place during the first 6 months.

III.3.3. Factor associated with failure

In univariate analysis, factors associated with treatment failure were a high Charlson comorbidity index, chronic renal failure, body mass index above 30 and a high CRP at the end of the antibiotic course.

Association between fluoroquinolone and cotrimoxazole was a protector factor.

Sex, age, diabetes, and presence of hardware were not statistically associated with failure.

Using a monotherapy of antibiotic was not associated with a poor outcome in comparison with a combination (p=0.79).

In multivariable analysis, a high Charlson comorbidity index remained associated with failure as was the use of ceftazidime (**Table 5**).

Table 5 : Factors independently associated with failure

Characteristics n = 146	Success n (%) n = 130	Failure n (%) n = 16	Univariate analysis			Multivariable analysis		
			OR	95% CI	p-Value ‡	aOR	95% CI	p-Value ‡
BMI > 30	21 (18)	5 (42)	6.19	[1.11-34.44]	0.04	5.51	[0.85-35.89]	0.07
Charlson comorbidity index (IQR)	0 (1-2)	1 (2-4.5)	1.43	[1.13-1.8]	0.003	1.71	[1.44-2.55]	0.01
Chronic renal failure	5 (4)	5 (31)	11.36	[2.85-45.37]	<0.001	3.69	[0.36-37.41]	0.27
CRP at the end of antibiotic course (IQR)	3 (1-8)	16 (6-21)	1.58	[1-2.49] †	0.048	1.41	[0.9-2.22] †	0.133
FQ-CTM association	61 (47)	3 (19)	0.26	[0.07-0.96]	0.04	0.45	[0.1-2.1]	0.31
Ceftazidime	9 (7)	2 (13)	1.92	(0.38-9.79]	0.43	9.7	[1.08-87.32]	0.043

*adjusted on age. sex. center, BMI and Charlson comorbidity index

† for a 10mg/L increase in CRP

‡ p-value according Wald test

FQ : fluoroquinolone, CTM : cotrimoxazole, BMI : body mass index, OR : odds ratio, 95% CI : confidence interval at 95%, aOR : adjusted odds ratio

III.4. DISCUSSION

One of our questions was the need of a combination of antibiotics to treat such an infection, first to avoid the emergence of antimicrobial resistance and second because of the localization of infection. Our study showed no difference between a monotherapy or a combination of antibiotics. Combination of antibiotics was mainly used when *E. cloacae* was associated with *Staphylococcus spp* or *Pseudomonas aeruginosa*. To the best of our knowledge, at this time, there is no recommendation for using a combination of antibiotics for bone and joint infections caused by *E. cloacae*. Several guidelines such as the American or Spanish ones suggest the use of a beta-lactamin monotherapy at the beginning of the treatment, with the possibility to use ciprofloxacin in the second part (64,65). The French ones propose a combination with a fluoroquinolone for the beginning and the possibility to use a fluoroquinolone as a monotherapy

for oral therapy (7). The proposed beta-lactamin component is a third or fourth generation cephalosporin or a penem. In literature, a series of studies is favoring the use of a combination however it relies only on three retrospective studies with a low number of patients. In the first one, the success rate was 80% using a combination of fluoroquinolone and cotrimoxazole in a cohort of 30 patients (67). The two others report a low rate of success, respectively 50% and 60%. However the first one was about 2 patients among a series of 20 (66) and the second one about 15 patients treated either by a fluoroquinolone or a penem (68). In our study, there was no statistical difference in the evolution comparing monotherapy versus combination. Fluoroquinolone was the first antibiotic class prescribed. Its use seems reasonable as it is known to be effective on GNB biofilms (19).

The success rate was 89% which is higher than other series in literature. Kanellakopoulou *and al.* reported only 60% of success among their patients (68). Cisse *and al.* stated a success rate of 80% (67). These differences can be explained by several factors. The first one is that our collaboration between surgeons and infectious diseases specialists has been existing for more than 20 years, thus there is an optimization of the management thanks to a discussion of all difficult-to-treat infections (3). Another explanation could be due to a shorter follow-up (12 months vs 24 months in literature) which can hide potential delayed failures. However, in our study, all failures occurred in the first year and mainly during the first 6 months. The age of the patients could also partly explain a better outcome. Finally, we did not consider a failure if the biopsy grew another germ when biopsies were performed to explore a possible relapse. As reported in literature, men are more frequently infected, however it seems that our population is younger (5,60–62,67). This could be due to the traumatic mode of contamination which may be the consequence of sports or road injuries which are more frequent in younger people. This can also explain the low Charlson comorbidity index whereas usually *E. cloacae* infections are reported in patients with a high Charlson comorbidity index (49). This was previously found in the study of Cisse *and al* with a Charlson comorbidity index of 1.93. In our study, females are older than men which was also described in the studies of Grammatico *and al.* in 2008 and Kremers *and al.* in 2015 (1,5). Clinical signs were the same as what is commonly seen with other more classical bacteria. Local inflammation with outflow of pus was the most common sign but it is not specific of this bacteria. However, ten patients had no clinical sign which implies that a biopsy should be discussed and performed when an infection is suspected especially in case of a past history of open fracture.

Even if we targeted our study on *E. cloacae*, polymicrobial infections represent a vast majority of our patients (75%). This percentage is higher than in literature (4). There are two main explanations. The first one is a greater proportion of diabetic foot infections (14%) which usually involves multiple bacteria. The second one is the high rate of contamination following an open fracture (84%) which is higher than the one found in literature : in the experience of De Carvalho *and al.* where GNB osteomyelitis were studied, only 32% of patients had an open fracture (62). Looking at post-traumatic osteomyelitis, Peng *and al* and Yang *and al* had respectively 70% and 79% of open fracture (60,61). The mean number of different species involved in infection is similar to the one from a study performed by the CRIOAC network about the epidemiology of complex bone and joint infections in France (2.5 vs 2.73) (4). Implication of *Staphylococcus aureus* as the first associated organism is also retrieved in literature (4,5,43). *Enterococcus spp* was the second associated organism. In literature, this germ is

usually found less often, after coagulase-negative staphylococci and streptococci (4,61) and frequently associated with high failure in BJI infection (71). *Pseudomonas aeruginosa*, which is known to be a nosocomial bacteria, was also frequently found in our study. The frequency of these two germs can be explained by the high rate of post-traumatic infections as *P.aeruginosa* is frequently found in the environment as for *E. cloacae* (72).

In univariate analysis, high BMI and chronic renal failure were considered as risk factors. In literature, obesity was previously reported as a risk factor (1). In multivariate analysis, a high Charlson comorbidity index (which includes chronic renal failure) was a risk factor of failure which is in line with literature (49). Contrary to what we might have thought from the analogy with infections on prostheses, the presence of osteosynthesis material is not a risk factor of failure. This is an interesting point, which allows surgeons to use osteosynthesis material in the management of a trauma, if necessary. It is difficult to explain why the use of ceftazidime was found to be a risk factor of failure. This antibiotic was mainly used when *P.aeruginosa* was one of the associated bacteria. Emergence of resistant bacteria thanks to the production of derepressed cephalosporinase does not seem to be the explanation as ceftazidime was always part of a combination, preventing the emergence of resistant bacteria. This could be explained by the fact that *Pseudomonas aeruginosa* is a difficult-to-treat bacteria and failure could partly be due to its presence (46). It should be noted that, among the 16 failures, only two patients were treated with ceftazidime and one of them had a BMI of 50 which on its own can explain failure.

Only few studies investigated the role of this pathogen in osteoarticular infection with (67,68) or without osteosynthesis material (73) or prosthesis (66). Our study shows that *E. cloacae* is widely implicated in osteoarticular infections, particularly when the contamination follows a trauma, which is due to its telluric habitat. This confirms the importance to cover this type of bacteria, which are less frequently involved in osteoarticular infections, but which nonetheless have the potential to cause infection. To our knowledge, this study is the largest series of *E.cloacae* osteomyelitis and the first multicentre one (67,68,74). Our study had some limits as it is a retrospective one. However, the main features of the management such as the type of contamination, the surgery, the different antibiotic courses, and the main patients' characteristics were mainly retrieved. Finally, our follow-up is short with a median of 12 months, and it is known with other bacteria such as *Staphylococcus spp.* that relapse can occur years and years after the end of the treatment (75) but, as in other studies in BJI, a long follow-up is difficult to reach.

Histopathological analysis can be interesting especially in a complex case: Wu *and al.* showed similar results in their study with 41 samples which showed patterns of acute or chronic osteomyelitis whereas culture was positive in only 14 cases (76). These results suggest that relapse or failure can be misdiagnosed and advocate for a histopathological analysis to try to add clues in favor of infection. However, this analysis does not allow identification of organisms. Although treatment appears to be standardized, with the use of a beta-lactamine combined to a greater or lesser extent with a fluoroquinolone, and the possibility of a second course of fluoroquinolone monotherapy, the question of the first post-traumatic antibiotic treatment arises. In France, recommendations suggest the use of co-amoxicillin (77), however

E. cloacae is naturally resistant to this antibiotic. International recommendations are adapted to this risk during open fracture (78,79) and this may be why there are few descriptions of infections in literature. In view of this work, French recommendations may need to be reviewed to better cover this bacteria.

Thus, it seems necessary to perform prospective studies in order to choose between a monotherapy or a combination. However, mono or polymicrobial infections need to be distinguished as polymicrobial infection might need a combination to cover all the bacteria.

Conclusion

Notre étude montre que les ostéites à *Enterobacter cloacae* sont fréquemment observées en contexte post-traumatique et en présence de plaies chroniques. Pour autant, le pronostic ne semble pas plus défavorable. Contrairement à ce que l'on pourrait penser, l'utilisation d'une monothérapie n'est pas associée à un taux d'échec plus important et la stratégie chirurgicale, notamment avec le maintien du matériel d'ostéosynthèse, n'influence pas le pronostic.

D'autres études prospectives pourraient être intéressantes afin de pouvoir confirmer nos résultats et préciser les stratégies de prise en charge des ostéites à *E. cloacae*.

Références bibliographiques

1. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer AI, Gaborit C, Rosset P, et al. Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: clinical and economic outcomes. *J Hosp Infect.* sept 2012;82(1):40-8.
2. Laurent E, Gras G, Druon J, Rosset P, Baron S, Le-Louarn A, et al. Key features of bone and joint infections following the implementation of reference centers in France. *Médecine Mal Infect.* juin 2018;48(4):256-62.
3. Ferry T, Seng P, Mainard D, Jenny JY, Laurent F, Senneville E, et al. The CRIOAc healthcare network in France: A nationwide Health Ministry program to improve the management of bone and joint infection. *Orthop Traumatol Surg Res.* févr 2019;105(1):185-90.
4. Lemaigen A, Bernard L, Marmor S, Ferry T, Grammatico-Guillon L, Astagneau P. Epidemiology of complex bone and joint infections in France using a national registry: The CRIOAc network. *J Infect.* févr 2021;82(2):199-206.
5. Kremers HM, Nwojo ME, Ransom JE, Wood-Wentz CM, Melton LJ, Huddleston PM. Trends in the Epidemiology of Osteomyelitis: A Population-Based Study, 1969 to 2009. *J Bone Jt Surg.* 20 mai 2015;97(10):837-45.
6. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *The Lancet.* juill 2004;364(9431):369-79.
7. Recommandations de pratique clinique. Infections osteo-articulaires sur matériel (prothese, implant, osteo-synthese). *Médecine Mal Infect.* nov 2009;39(11):815-63.
8. Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 27 mai 2023;e3657.
9. Bonnet E, Maulin L, Senneville E, Castan B, Fourcade C, Loubet P, et al. Clinical practice recommendations for infectious disease management of diabetic foot infection (DFI) – 2023 SPILF. *Infect Dis Now.* févr 2024;54(1):104832.
10. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: A Review of Clinical Features, Therapeutic Considerations and Unusual Aspects. *N Engl J Med.* 22 janv 1970;282(4):198-206.
11. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. *N Engl J Med.* 14 oct 2004;351(16):1645-54.
12. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after Total Hip Arthroplasty. A Study of the Treatment of One Hundred and Six Infections*. *J Bone Jt Surg.* avr 1996;78(4):512-23.
13. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* oct 1992;13(10):606-8.
14. Cierny G, Mader JT, Penninck JJ. The Classic: A Clinical Staging System for Adult Osteomyelitis: *Clin Orthop.* sept 2003;414:7-24.
15. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM. MICROBIAL BIOFILMS. *Annu Rev Microbiol.* oct 1995;49(1):711-45.
16. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. *Science.* 21 mai 1999;284(5418):1318-22.
17. Olson ME, Ruseska I, Costerton JW. Colonization of *n*-butyl-2-cyanoacrylate tissue adhesive by *Staphylococcus epidermidis*. *J Biomed Mater Res.* juin 1988;22(6):485-95.
18. Tremblay YDN, Hathroubi S, Jacques M. [Bacterial biofilms: their importance in animal health and public health]. *Can J Vet Res Rev Can Rech Veterinaire.* avr 2014;78(2):110-6.
19. Høiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi GL, Coenye T, Donelli G, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect.* mai 2015;21:S1-25.

20. Vidal P, Fourniols E, Junot H, Meloni C, Bleibtreu A, Aubry A, et al. Antibiotic Stewardship in Treatment of Osteoarticular Infections Based on Local Epidemiology and Bacterial Growth Times. Asempa TE, éditeur. *Microbiol Spectr*. 21 déc 2022;10(6):e01430-22.
21. Glaudemans AWJM, Jutte PC, Cataldo MA, Cassar-Pullicino V, Gheysens O, Borens O, et al. Consensus document for the diagnosis of peripheral bone infection in adults: a joint paper by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. avr 2019;46(4):957-70.
22. Dutronc H, Bocquentin F, Dupon M. Apport de l'imagerie au diagnostic de l'infection ostéoarticulaire. *Médecine Mal Infect*. juin 2004;34(6):257-63.
23. Aksoy SY, Asa S, Ozhan M, Ocak M, Sager MS, Erkan ME, et al. FDG and FDG-labelled leucocyte PET/CT in the imaging of prosthetic joint infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mars 2014;41(3):556-64.
24. Tseng JR, Chang YH, Yang LY, Wu CT, Chen SY, Wan CH, et al. Potential usefulness of 68Ga-citrate PET/CT in detecting infected lower limb prostheses. *EJNMMI Res*. déc 2019;9(1):2.
25. Ortiz S, Minoves Font M, Bassa Massanas P, Kauak Kuschel M, Garcia Garzon JR, Cardozo Saavedra A, et al. Utilité de la TEP/IRM au 18F-FDG dans le diagnostic des infections ostéoarticulaires et des tissus mous du squelette périphérique. *Médecine Nucl*. juill 2021;45(4):213.
26. Maffulli N, Papalia R, Zampogna B, Torre G, Albo E, Denaro V. The management of osteomyelitis in the adult. *The Surgeon*. déc 2016;14(6):345-60.
27. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of Removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection. *N Engl J Med*. 16 août 2007;357(7):654-63.
28. Patel R. Periprosthetic Joint Infection. Hardin CC, éditeur. *N Engl J Med*. 19 janv 2023;388(3):251-62.
29. Nussbaumer F, Baalbaki R, Trampuz A. Diagnostic et [b]traitement[/b] des infections d'implants orthopédiques. *Rev Médicale Suisse*. 2009;5(230):2563-8.
30. Nicolas B, Putot A, Chapuis A, Varin V, Dullier-Taillefumier N, De Curraize C, et al. PCR 16S sur échantillon clinique : évaluation du service rendu sur le plan diagnostique et thérapeutique. *Médecine Mal Infect*. juin 2018;48(4):S40-1.
31. Lima ALL, Oliveira PR, Carvalho VC, Cimerman S, Savio E. Recommendations for the treatment of osteomyelitis. *Braz J Infect Dis*. sept 2014;18(5):526-34.
32. Morgenstern M, Athanasou NA, Ferguson JY, Metsemakers WJ, Atkins BL, McNally MA. The value of quantitative histology in the diagnosis of fracture-related infection. *Bone Jt J*. juill 2018;100-B(7):966-72.
33. Turi GK, Donovan V, DiGregorio J, Criscitelli TM, Kashan B, Barrientos S, et al. Major Histopathologic Diagnoses of Chronic Wounds. *Adv Skin Wound Care*. août 2016;29(8):376-82.
34. Ochsner PE, Hailemariam S. Histology of osteosynthesis associated bone infection. *Injury*. mai 2006;37(2):S49-58.
35. Gomez-Brouchet A. Rôle du pathologiste dans la prise en charge et le diagnostic d'une infection osseuse. *Médecine Nucl*. mars 2008;32(3):138-41.
36. Mirra JM, Amstutz HC, Matos M, Gold R. The pathology of the joint tissues and its clinical relevance in prosthesis failure. *Clin Orthop*. juin 1976;(117):221-40.
37. Parsons B, Strauss E. Surgical management of chronic osteomyelitis. *Am J Surg*. juill 2004;188(1):57-66.
38. Guerado E, Caso E. Challenges of bone tissue engineering in orthopaedic patients. *World J Orthop*. 2017;8(2):87.
39. Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, Barnawi OA, Basudan LO, Alhejaili SF. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. *Int J Infect Dis*. avr 2019;81:128-36.

40. Spellberg B, Lipsky BA. Systemic Antibiotic Therapy for Chronic Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis*. 1 févr 2012;54(3):393-407.
41. Li HK, Rombach I, Zambellas R, Walker AS, McNally MA, Atkins BL, et al. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. *N Engl J Med*. 31 janv 2019;380(5):425-36.
42. Roger PM, Assi F, Denes E. Prosthetic joint infections: 6 weeks of oral antibiotics results in a low failure rate. *J Antimicrob Chemother*. 19 déc 2023;dkad382.
43. Depypere M, Morgenstern M, Kuehl R, Senneville E, Moriarty TF, Obremskey WT, et al. Pathogenesis and management of fracture-related infection. *Clin Microbiol Infect*. mai 2020;26(5):572-8.
44. Petithomme-Nanrocki M, Vernet-Garnier V, Lebrun D, Bajolet O, Bonnet M, Hentzien M, et al. Early switching from intravenous to oral antibiotic therapy in bone and joint infections associated with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Dis Now*. sept 2023;53(6):104739.
45. Davis JS. Management of bone and joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Intern Med J* [Internet]. déc 2005 [cité 18 déc 2023];35(s2). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1444-0903.2005.00982.x>
46. Cerioli M, Batailler C, Conrad A, Roux S, Perpoint T, Becker A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* Implant-Associated Bone and Joint Infections: Experience in a Regional Reference Center in France. *Front Med*. 2020;7:513242.
47. Hoffmann H, Stindl S, Ludwig W, Stumpf A, Mehlen A, Heesemann J, et al. Reassignment of *Enterobacter dissolvens* to *Enterobacter cloacae* as *E. cloacae* subspecies *dissolvens* comb. nov. and emended description of *Enterobacter asburiae* and *Enterobacter kobei*. *Syst Appl Microbiol*. avr 2005;28(3):196-205.
48. Guérin F. Infections à *Enterobacter cloacae* complexe : résistance aux antibiotiques et traitement. *J Anti-Infect*. oct 2015;17(3):79-89.
49. Davin-Regli A, Lavigne JP, Pagès JM. *Enterobacter* spp.: Update on Taxonomy, Clinical Aspects, and Emerging Antimicrobial Resistance. *Clin Microbiol Rev*. 18 sept 2019;32(4):e00002-19.
50. García Cardona C, Bernaus Johnson MC, Martínez Ros J, Hernández-Gonzalez N, Auñón Rubio Á, Anglès Crespo F, et al. *Enterobacter cloacae* Infection After Surgical Treatment of Ankle Fractures, a Multicenter Observational Study. *Foot Ankle Int*. mai 2023;44(5):424-30.
51. Tamma PD, Doi Y, Bonomo RA, Johnson JK, Simner PJ, Antibacterial Resistance Leadership Group, et al. A Primer on AmpC β -Lactamases: Necessary Knowledge for an Increasingly Multidrug-resistant World. *Clin Infect Dis*. 27 sept 2019;69(8):1446-55.
52. Société Française de Microbiologie Titre du chapitre. In : CA-SFM / EUCAST : Société Française de Microbiologie Ed ; 2023.
53. Fernández-Baca V, Ballesteros F, Hervás JA, Villalón P, Domínguez MA, Benedí VJ, et al. Molecular epidemiological typing of *Enterobacter cloacae* isolates from a neonatal intensive care unit: three-year prospective study. *J Hosp Infect*. nov 2001;49(3):173-82.
54. Sanders WE, Sanders CC. *Enterobacter* spp.: pathogens poised to flourish at the turn of the century. *Clin Microbiol Rev*. avr 1997;10(2):220-41.
55. Haiko J, Westerlund-Wikström B. The Role of the Bacterial Flagellum in Adhesion and Virulence. *Biology*. 25 oct 2013;2(4):1242-67.
56. Prüß BM, Besemann C, Denton A, Wolfe AJ. A Complex Transcription Network Controls the Early Stages of Biofilm Development by *Escherichia coli*. *J Bacteriol*. juin 2006;188(11):3731-9.
57. Krzywińska S, Mokracka J, Koczura R, Kaznowski A. Cytotoxic activity of *Enterobacter cloacae* human isolates. *FEMS Immunol Med Microbiol*. août 2009;56(3):248-52.
58. Kim SM, Lee HW, Choi YW, Kim SH, Lee JC, Lee YC, et al. Involvement of curli fimbriae in the biofilm formation of *Enterobacter cloacae*. *J Microbiol*. févr 2012;50(1):175-8.

59. Olsén A, Arnqvist A, Hammar M, Normark S. Environmental regulation of curli production in *Escherichia coli*. *Infect Agents Dis*. août 1993;2(4):272-4.
60. Yang L, Feng J, Liu J, Yu L, Zhao C, Liang R, et al. Pathogen identification in 84 Patients with post-traumatic osteomyelitis after limb fractures. *Ann Palliat Med*. mars 2020;9(2):451-8.
61. Peng J, Ren Y, He W, Li Z, Yang J, Liu Y, et al. Epidemiological, Clinical and Microbiological Characteristics of Patients with Post-Traumatic Osteomyelitis of Limb Fractures in Southwest China: A Hospital-Based Study. *J Bone Jt Infect*. 4 mai 2017;2(3):149-53.
62. De Carvalho VC, De Oliveira PRD, Dal-Paz K, De Paula AP, Félix CDS, Munhoz Lima ALL. Gram-negative osteomyelitis: clinical and microbiological profile. *Braz J Infect Dis*. janv 2012;16(1):63-7.
63. Youbong TJ, De Pontfarcy A, Rouyer M, Strazzula A, Chakvetadze C, Fleteau C, et al. Bacterial Epidemiology of Surgical Site Infections after Open Fractures of the Lower Limb: A Retrospective Cohort Study. *Antibiotics*. 10 déc 2021;10(12):1513.
64. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 1 janv 2013;56(1):e1-25.
65. Lora-Tamayo J. MANAGEMENT OF PROSTHETIC JOINT INFECTIONS.
66. Bouige A, Fourcade C, Bicart-See A, Félicé MP, Gautie L, Krin G, et al. Characteristics of *Enterobacter cloacae* prosthetic joint infections. *Médecine Mal Infect*. oct 2019;49(7):511-8.
67. Cisse H, Vernet-Garnier V, Hentzien M, Bajolet O, Lebrun D, Bonnet M, et al. Treatment of bone and joint infections caused by *Enterobacter cloacae* with a fluoroquinolone–cotrimoxazole combination. *Int J Antimicrob Agents*. août 2019;54(2):245-8.
68. Kanellakopoulou K, Giannitsioti E, Papadopoulos A, Athanassia S, Giamarellos-Bourboulis EJ, Giamarellou H. Chronic Bone Infections Due to *Enterobacter cloacae* : Current Therapeutic Trends and Clinical Outcome. *J Chemother*. avr 2009;21(2):226-8.
69. McNeil JC, Vallejo JG, Hultén KG, Kaplan SL. Osteoarticular Infections Following Open or Penetrating Trauma in Children in the Post-Community-Acquired Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Era: The Impact of *Enterobacter cloacae*. *Pediatr Infect Dis J*. déc 2018;37(12):1204-10.
70. Royston P, Ambler G, Sauerbrei W. The use of fractional polynomials to model continuous risk variables in epidemiology. *Int J Epidemiol*. 1 oct 1999;28(5):964-74.
71. Martin A, Loubet P, Salipante F, Laffont-Lozes P, Mazet J, Lavigne JP, et al. Clinical Features and Outcomes of Enterococcal Bone and Joint Infections and Factors Associated with Treatment Failure over a 13-Year Period in a French Teaching Hospital. *Microorganisms*. 5 mai 2023;11(5):1213.
72. Botelho J, Grosso F, Peixe L. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* – Mechanisms, epidemiology and evolution. *Drug Resist Updat*. mai 2019;44:100640.
73. Lozniewski A, Simeon D, Lion C, Conroy MC, Mory F, Canton Ph, et al. Infections ostéo-articulaires à *Enterobacter* spp. au CHU de Nancy (1990–1994). *Médecine Mal Infect*. oct 1997;27(10):856-61.
74. Huang J, Xu Q, Liu F, Xiong H, Yang J. *Enterobacter cloacae* infection of the shoulder in a 52-year-old woman without apparent predisposing risk factor: a case report and literature review. *BMC Infect Dis*. déc 2021;21(1):13.
75. Alder KD, Lee I, Munger AM, Kwon HK, Morris MT, Cahill SV, et al. Intracellular *Staphylococcus aureus* in bone and joint infections: A mechanism of disease recurrence, inflammation, and bone and cartilage destruction. *Bone*. déc 2020;141:115568.
76. Wu JS, Gorbachova T, Morrison WB, Haims AH. Imaging-Guided Bone Biopsy for Osteomyelitis: Are There Factors Associated with Positive or Negative Cultures? *Am J Roentgenol*. juin 2007;188(6):1529-34.

77. Martin C, Auboyer C, Boisson M, Dupont H, Gauzit R, Kitzis M, et al. Antibio prophylaxis in surgery and interventional medicine (adult patients). Update 2017. *Anaesth Crit Care Pain Med.* oct 2019;38(5):549-62.
78. Sop JL, Sop A. Open Fracture Management. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 24 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448083/>
79. Miller AD, Bookstaver B, Anderson A. Antimicrobial prophylaxis in open lower extremity fractures. *Open Access Emerg Med.* févr 2011;7.

Annexes

Annexe 1. Classification d’Ambler 62
Annexe 2. Score de Charlson..... 63
Annexe 3. Avis du comité d’éthique 64

Annexe 1. Classification d'Ambler

Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
Sérine- β -lactamases	Métallo- β -lactamases	Céphalosporinase	Oxacillinase
Pénicillinase BLSE : TEM, SHV, CTX-M Carbapénémase KPC	Carbapénémase VIM, IMP, NDM-1	AmpC non inductible AmpC inductible AmpC dérèprimée AmpC plasmidique	BLSE type OXA-11, OXA-10 Carbapénémase OXA-48, OXA-23

Annexe 2. Score de Charlson

<u>Caractéristiques</u>		<u>Points</u>
Age	< 40 ans	0
	50-59 ans	1
	60-69 ans	2
	70-79 ans	3
	80-89 ans	4
	90-99 ans	5
Infarctus du myocarde		1
Insuffisance cardiaque congestive		1
Pathologie vasculaire périphérique		1
AVC ou AIT (avec ou sans séquelle)		1
Troubles neurocognitifs		1
Pathologie chronique pulmonaire		1
Maladie de système		1
Maladie ulcéreuse		1
Insuffisance rénale modérée ou sévère		2
Pathologie hépatique	Légère	1
	Modérée ou sévère	3
Diabète (sauf régime seul)	Non compliqué	1
	Complicé	2
Hémiplégie		2
Tumeur de moins de 5 ans	Sans métastase	2
	Avec métastase	6
Leucémie (aiguë ou chronique)		2
Lymphome		2
VIH stade SIDA		6

Annexe 3. Avis du comité d'éthique

CHU LIMOGES

Comité d'Ethique

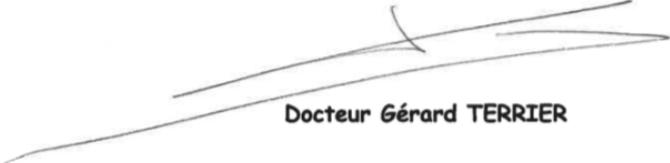
Président : Docteur Gérard TERRIER

Avis 71-2023-11

Projet de thèse dont le titre est : « Pronostic et prise en charge des ostéites à *Enterobacter cloacae* ».

Le projet de thèse réalisé par Madame Léna SANDJAKIAN, interne en Maladies Infectieuses sous la direction du Docteur Hélène DUROX, en Maladies Infectieuses au CHU de Limoges ne recueille aucune réserve du point de vue éthique.

Avis enregistré sous le n°71-2023-11



Docteur Gérard TERRIER

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Pronostic et prise en charge des ostéites à *E.cloacae* – Etude PROPOSE

Introduction : Bien que les cocci Gram positif soient les germes les plus fréquemment impliqués dans les infections ostéo-articulaires, les bacilles Gram négatif, notamment *Enterobacter cloacae*, sont de plus en plus retrouvés dans les ostéites. La prise en charge thérapeutique de ces infections ne semble pas standardisée et peu d'études s'intéressent au pronostic et à la prise en charge des ostéites à *E.cloacae*.

Méthode : Nous avons réalisé une étude multicentrique, descriptive et rétrospective portant sur les ostéites à *E.cloacae*. Les infections de prothèses et les spondylodiscites étaient exclues.

Résultats : Cent quarante-six patients ont été inclus. Les ostéites étaient principalement secondaires à un traumatisme ou une plaie chronique. La durée moyenne de suivi était de 12 mois. Le taux de succès était de 89%. Les facteurs d'échec étaient un score de Charlson élevé ($p=0,01$) et un traitement par ceftazidime ($p=0,043$). Il n'existait pas de différence entre l'utilisation d'une monothérapie ou d'une bithérapie. La présence de matériel d'ostéosynthèse ne semble pas être un facteur d'échec, tout comme le type de chirurgie.

Conclusion : Notre étude montre un bon pronostic des ostéites à *E.cloacae* et l'utilisation d'une monothérapie n'est pas un facteur de risque d'échec. La résistance naturelle à l'amoxicilline-acide clavulanique doit être prise en compte lors de la prescription d'une antibioprofylaxie en cas de fracture ouverte avec contamination tellurique.

Mots-clés : Infection ostéo-articulaire, ostéite, traitement, pronostic, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter spp*, bacille Gram négatif

Prognosis and treatment of *Enterobacter cloacae* osteomyelitis – PROPOSE study

Background: Several types of bacteria are involved in bone and joint infection and particularly Gram positive such as *Staphylococcus spp*. However, Gram-negative bacilli can be implicated and especially *Enterobacter cloacae*. Although, unlike classic germs, guidelines for its management are not clear, and only few studies have evaluated the treatment and prognosis of osteomyelitis caused by *E. cloacae*.

Methods: We performed a multicentric descriptive retrospective study among patients with positive intraoperative bone samples for *E. cloacae*. Prosthetic joint infection and vertebral infection were excluded.

Results: We studied 146 patients with *E. cloacae* osteomyelitis with or without osteosynthesis material in three hospitals. Contamination was mainly the consequence of an open fracture or a chronic wound such as diabetic foot ulcer. The median follow-up was 12 months. A majority of patients presented a polymicrobial infection. Success rate was 89%. Treatment failure was associated with a high Charlson comorbidity index ($p=0.01$) and with the use of ceftazidime ($p=0.043$). There was no difference when an antibiotic monotherapy was used versus a combination therapy or the type of surgery. The presence of osteosynthesis was not associated with failure.

Conclusion: Our study showed a good prognosis of *E. cloacae* osteomyelitis. It found that a treatment with an antibiotic monotherapy is effective even in the context of bone infection. Its primitive resistance to co-amoxicillin should be taken into account when prescribing an antibioprofylaxis for open bone fracture in contact with soil.

Keywords : bone and joint infection, osteomyelitis, treatment, prognosis, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter spp*, Gram-negative bacilli

