



Thèse

2023

Public access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Infections ostéo-articulaires chez les patients transplantés d'organes solides

Pham, Truong-Thanh

How to cite

PHAM, Truong-Thanh. Infections ostéo-articulaires chez les patients transplantés d'organes solides. Doctoral Thesis, 2023. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:167269

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:167269>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:167269](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:167269)

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

Last deposit update in Archive ouverte UNIGE on 16.03.2023 11:53

Thèse préparée sous la direction du Professeur Christian van Delden

**« Infections ostéo-articulaires chez les patients
transplantés d'organes solides »**

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Truong-Thanh PHAM

de

Corsier (GE)

Thèse n° 11151

Genève

2023

TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ	3
<hr/>	
PREMIÈRE PARTIE : INTRODUCTION	4
<hr/>	
Généralités	5
Arthrite septique d'une articulation native	5
Ostéomyélite	7
Infection de prothèse articulaire	10
Infection associée au matériel d'ostéosynthèse	14
Antimicrobiens	17
<hr/>	
DEUXIEME PARTIE : MANUSCRIT	20
<hr/>	
Epidemiology and outcomes of bone and joint infections in solid organ transplant recipients	20
Abstract	22
Background	23
Methods	
Study design and objectives	23
Data collection	24
Definitions	24
Statistical analysis	25
Results	
Patient characteristics	26
Bone and joint infections characteristics	26
Risk factor for bone and joint infection	28
Clinical outcomes	29
Discussion	29
Acknowledgments, authorship, funding, and disclosures	35
Tables and figures	36
Supplementary materials	44
<hr/>	
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION	54
<hr/>	
REMERCIEMENTS	56
<hr/>	
BIBLIOGRAPHIE	57
<hr/>	

RÉSUMÉ

L'épidémiologie, les facteurs de risque et la prise en charge des infections ostéo-articulaires (IOA) chez les patients transplantés d'organes solides restent mal connus. Notre objectif était de décrire toutes les IOA survenues chez les patients inclus dans la cohorte suisse de transplantation de 2008 à 2019. Sur les 4'482 patients inclus, 61 ont présenté 82 IOA, avec une incidence globale de 1.4% et une majorité d'ostéomyélites du pied diabétique. Les infections étaient des événements tardifs (médiane de 18.5 mois après transplantation), mais en cas de transplantation d'organes thoraciques (cœur et poumon), la plupart des infections survenaient dans la première année. La présentation clinique pouvait être subtile, rendant le diagnostic difficile, avec un possible retard de prise en charge, expliquant les grandes proportions de patients opérés et de rechutes. Finalement, le sexe masculin (OR 2.94, IC 95 % 1.26-6.89) et le diabète (OR 2.97, IC 95 % 1.34-6.56) étaient prédicteurs d'IOA.

PREMIÈRE PARTIE : INTRODUCTION

Les infections ostéo-articulaires (IOA) regroupent les arthrites septiques natives, les ostéomyélites, ainsi que les infections en présence d'implants orthopédiques. Les IOA sont en augmentation constante au cours des dernières décennies, avec une répercussion importante sur la consommation d'antibiotiques, la morbidité, et les coûts de la santé. En effet, le traitement des IOA implique une approche combinée associant une antibiothérapie ciblée, et un ou plusieurs débridements chirurgicaux en milieu hospitalier. Dans les cas les plus complexes associant des bactéries multi-résistantes et des implants orthopédiques, le traitement nécessite une antibiothérapie multimodale et une chirurgie avec remplacement de l'implant orthopédique, ces deux facteurs induisant un important surcoût pour le système de santé ¹⁻⁵.

L'immunosuppression, comme l'âge avancé, le diabète et le sexe masculin, sont des facteurs de risque connus pour développer une IOA ⁶⁻⁸. Toutefois, l'épidémiologie et les facteurs de risque d'IOA chez les patients greffés d'organes solides sont encore mal connus, la littérature dans ce domaine ne rapporte presque exclusivement des pathogènes inhabituels, tels que des mycobactéries ou des champignons, ou des complications musculo-squelettiques non infectieuses ⁹⁻¹¹. À notre connaissance, une seule étude rapporte l'épidémiologie des IOA chez les patients transplantés, mais celle-ci concerne uniquement les patients transplantés de cellules souches hématopoïétiques, et non d'organes solides ¹².

La cohorte suisse de transplantation (*Swiss Transplant Cohort Study* - STCS) inclut plus de 95% des patients transplantés en Suisse depuis mai 2008, dans le cadre d'une collaboration nationale des 6 centres suisses de transplantations ¹³. Les patients transplantés sont suivis activement et tous les événements infectieux sont répertoriés avec des définitions précises ^{14,15}.

L'objectif de cette étude était d'analyser toutes les IOA des patients transplantés d'organes solides inclus au sein de la STCS, de décrire les spécificités de chaque patient porteur d'une IOA, et de comparer ces malades avec les patients de la STCS sans IOA, afin de déterminer d'éventuels facteurs de risque de présenter une IOA, et d'évoluer défavorablement.

Généralités

Arthrite septique d'une articulation native

L'arthrite septique (ou arthrite septique native) se définit comme une infection d'une articulation par un pathogène. Elle est la plupart du temps monoarticulaire et d'origine hématogène, touchant en premier lieu l'articulation du genou (> 50%). Son incidence est variable, mais en augmentation, d'environ 2-12 cas pour 100'000 personnes-années pour la population générale, et jusqu'à 70 cas pour 100'000 personnes-années lors de polyarthrite rhumatoïde, facteur de risque majeur d'arthrite septique^{4,7}. Les autres facteurs de risque comprennent l'âge avancé (> 80 ans), la consommation de drogues injectables, le diabète sucré et l'arthrose. L'arthrite septique peut également être secondaire à des injections intra-articulaires (stéroïdes, visco-supplémentation) ou tout autre geste invasif sur l'articulation, telle une arthroscopie.

Staphylococcus aureus est le pathogène le plus fréquemment retrouvé, suivi des streptocoques, notamment les streptocoques bêta-hémolytiques et le pneumocoque. Les bactéries à Gram-négatif infectent rarement les articulations. Ces dernières devraient néanmoins être recherchées dans des situations spécifiques, notamment en cas d'immunosuppression, d'âge avancé, de relation sexuelle à risque (gonocoque), de méningite (méningocoque), et chez les patients d'âge pédiatrique (*Kingella kingae*)^{7,16}. Plus rarement, des infections mycobactériennes ou fongiques ont été décrites dans la littérature. Finalement, dans 20 à 50% des cas, aucun pathogène n'est mis en évidence à la culture.

On considère le diagnostic d'arthrite septique, si ≥ 1 des critères suivants est rempli ⁷ :

- Culture positive d'un organisme pathogène à partir d'une articulation atteinte (liquide synovial ou tissu).
- Culture positive d'un organisme pathogène à partir d'une autre source (par exemple, le sang) dans le contexte d'une articulation érythémateuse et chaude, suspecte d'infection.
- Cultures négatives mais caractéristiques cliniques typiques et liquide articulaire purulent en présence d'un traitement antibiotique antérieur.
- Caractéristiques post-mortem ou histopathologiques suspectes d'arthrite septique.

Enfin, avec l'avancée des techniques de diagnostic moléculaire et génomique, un nouveau critère pourrait être proposé ¹⁷ :

- Cultures négatives mais résultats de tests moléculaires (par exemple PCR [*Polymerase Chain Reaction*]) ou génomiques (par exemple NGS [*Next-Generation Sequencing*]) compatibles avec une infection, en présence de caractéristiques cliniques typiques et de liquide articulaire purulent.

Le traitement se base sur une antibiothérapie d'une durée de 4 à 6 semaines (sauf situations particulières comme la main ou une infection à gonocoque, où une durée plus courte est possible) associée à l'évacuation de l'exsudat purulent intra-articulaire. En effet, les pathogènes intra-articulaires entraînent une forte réaction inflammatoire, avec sécrétion de cytokines et de protéases, à l'origine du recrutement de leucocytes supplémentaires, participant à la destruction progressive du cartilage ¹⁸. De plus, certaines bactéries, telles *S. aureus*, peuvent produire des toxines et des superantigènes détruisant le cartilage articulaire ¹⁶. Par conséquent, un drainage rapide et adéquat de l'articulation est nécessaire, dans le but de contrôler l'infection et prévenir au maximum les lésions

cartilagineuses. Ce drainage peut être réalisé par voie chirurgicale (arthrotomie ou arthroscopie) ou médicale (arthrocentèse). Il n'existe, à ce jour, aucune étude prospective chez l'adulte démontrant la supériorité d'une technique par rapport à l'autre. Toutefois, des études rétrospectives tendent à montrer que l'arthrocentèse pourrait être une alternative à la chirurgie ¹⁹⁻²¹. De ce fait, les pratiques changent selon les habitudes institutionnelles et géographiques : en Suisse, presque toutes les arthrites septiques sont traitées chirurgicalement, par arthrotomie ou par arthroscopie, alors qu'en France, par exemple, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) recommande la chirurgie en deuxième intention ²². Une étude prospective est donc nécessaire dans le but d'évaluer la meilleure stratégie thérapeutique.

Ostéomyélite

L'ostéomyélite (OM) est un processus inflammatoire secondaire à une infection, accompagné d'une destruction osseuse progressive ²³. Tout comme l'arthrite septique, le taux d'incidence de l'ostéomyélite augmente, de 11.4 cas pour 100'000 personne-années entre 1969 à 1979, à 24.4 cas pour 100'000 personne-années entre 2000 et 2009, avec une plus forte augmentation, d'environ trois fois, chez les personnes de plus de 60 ans, alors qu'elle est restée stable chez les enfants et les jeunes adultes ². Cette évolution pourrait être en lien avec l'augmentation de la prévalence du diabète dans le monde.

L'ostéomyélite peut être classée selon la durée des symptômes et selon l'origine de l'infection. On parle d'OM aiguë si les symptômes durent depuis quelques jours jusqu'à 2 semaines, OM subaiguë si le diagnostic est retenu après 2 semaines, et OM chronique si l'infection dure depuis plusieurs mois ^{23,24}. Dans l'OM chronique, un séquestre osseux est le plus souvent visible sur une radiographie, et une fistule en est son signe pathognomonique ^{23,25}.

Une OM peut provenir (1) de la propagation par contiguité d'une infection de voisinage (tissus mous, articulation), (2) de l'inoculation directe de micro-organismes dans l'os à la suite d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale, et (3) d'un ensemencement par voie hémotogène lors d'une bactériémie .

A ce propos, certains auteurs distinguent uniquement les OM hémotogènes des OM non hémotogènes, qui sont alors nommées ostéites. Cette distinction se base sur le fait que l'épidémiologie, la localisation des lésions, les facteurs de risque, ainsi que les traitements, diffèrent entre ces deux entités. En effet, en cas d'OM hémotogène, la localisation la plus fréquente est le rachis (spondylodiscite), et le pathogène le plus fréquemment retrouvé est le *S. aureus*. Cependant, avec la population vieillissante et l'augmentation des co-morbidités, les infections à bacilles à Gram-négatif augmentent ²³. Dans les infections par inoculation directe, par exemple après une chirurgie, *S. aureus* est également le pathogène le plus fréquent, mais les infections à staphylocoques à coagulase négative sont également fréquentes ²⁶. Dans les ostéites des pieds des patients diabétiques, on retrouve également fréquemment du *S. aureus*, mais également des streptocoques beta-hémolytiques ²⁷. Toutefois, l'épidémiologie des ostéites associées aux pieds diabétiques change selon l'évolution de la maladie (infections polymicrobiennes en cas d'atteinte chronique évoluant depuis plusieurs semaines), et selon le climat dans lequel le patient vit, avec une plus grande proportion d'infections à *P. aeruginosa* dans les pays tropicaux ²⁸.

Le « gold-standard » pour retenir le diagnostic d'une ostéomyélite est l'isolement du micro-organisme pathogène à la culture. Toutefois, le diagnostic peut être évoqué dans les circonstances suivantes ^{23,29} :

- Clinique et examen radiologique typiques d'une ostéomyélite, avec bactériémie avec un pathogène compatible, tel *S. aureus*.

- Histopathologie compatible avec une ostéomyélite, malgré l'absence d'isolement en culture d'un pathogène (notamment en cas d'antibiothérapie récente).
- Clinique et examen radiologique typiques d'une ostéomyélite avec marqueurs inflammatoires élevés de façon persistante, en cas d'absence d'isolement en culture d'un pathogène, avec biopsie osseuse non réalisable.

Le traitement dépend du type d'ostéomyélite : en cas de spondylodiscite, une prise en charge par antimicrobiens seuls pour une durée de 6 semaines peut être suffisante, sauf en cas de destruction osseuse mettant en péril la stabilité du rachis et le pronostic neurologique du patient. Dans ce cas, une prise en charge chirurgicale comprenant drainage de l'infection et de stabilisation de la colonne vertébrale est indispensable^{29,30}. Dans les infections du pied diabétique avec ostéite, l'antibiothérapie seule peut être suffisante, avec une durée recommandée de 4 à 6 semaines mais qui pourrait être plus courte^{31,32}. Cette attitude conservatrice est cependant restreinte à des situations cliniques précises (tableau A), et une prise en charge chirurgicale peut être nécessaire^{32,33}. Dans les autres types d'ostéomyélites, une prise en charge chirurgicale est également fréquemment requise, et dans le cas des ostéomyélites chroniques, la classification de Cierny et Mader peut aider à choisir la stratégie chirurgicale la plus adaptée^{34,35}.

Tableau A : Arguments en faveur d'un traitement médical (conservateur) versus chirurgical d'une ostéite de pied diabétique. Adapté de ^{32,33}.

En faveur d'un traitement médical	En faveur de la chirurgie
Patient instable hémodynamiquement pour une intervention chirurgicale	L'infection du pied est associée à une nécrose osseuse importante ou à un abcès
Mauvaise mécanique post-opératoire du pied probable	Le pied semble être irrécupérable sur le plan fonctionnel (destruction osseuse compromettant la fonction du pied)
Aucune autre intervention chirurgicale sur le pied n'est nécessaire	Le patient ne se déplace déjà plus
L'infection est confinée à une petite lésion de l'avant-pied	Le patient présente un risque élevé de complications lié aux antibiotiques (infection à <i>Clostridioides difficile</i> par exemple)
Aucun chirurgien suffisamment qualifié disponible	Le pathogène impliqué dans l'infection est résistant aux anti-infectieux disponibles
Les coûts de la chirurgie sont prohibitifs pour le patient (valable dans les pays sans assurance maladie obligatoire)	Le membre présente une ischémie irréversible (empêchant la libération de l'antibiotique au site infecté)
Le patient préfère éviter la chirurgie	Le patient préfère un traitement chirurgical

Infection de prothèse articulaire

Le nombre de patients bénéficiant d'une arthroplastie prothétique est en augmentation dans le monde ³. On estime, en effet, que la demande d'arthroplasties de hanche devrait augmenter de 174 % d'ici 2030, et celles du genou de 673 % ³⁶. Malheureusement, cette chirurgie est associée à un taux d'infection estimé entre 0.5 et 2%, et on observe inévitablement une hausse des infections de prothèses articulaires (IPA) ^{3,6}. Le taux d'incidence est estimé à 23.8 pour 100'000 patient-années ³⁷. Les facteurs de risques d'infection comprennent notamment le sexe masculin et le diabète, et des scores existent pour prédire le risque infectieux en prévision d'une arthroplastie ^{6,8,38}.

En cas de suspicion d'IPA, la radiographie conventionnelle est l'examen de première intention : une ostéolyse autour de l'implant, ou des appositions périostées, peuvent faire évoquer une IPA. Toutefois, ces signes radiologiques ne sont pas spécifiques des IPA et ne sont présents que dans la moitié des cas³⁹. Une scintigraphie osseuse négative permet d'exclure une infection péri-prothétiques de part sa valeur prédictive négative élevée. Cependant, en raison de sa faible spécificité, on complètera les investigations avec une scintigraphie aux leucocytes marqués, technique plus spécifique pour le diagnostic^{39,40}.

Il existe de nombreuses définitions de l'IPA, celle de la société américaine de maladies infectieuses (*Infectious Diseases Society of America* - IDSA) étant une des plus utilisées⁴¹. Elle propose de retenir le diagnostic en cas de :

- Présence d'une fistule communiquant avec la prothèse.
- Pus autour de la prothèse.
- Deux cultures per-opératoires ou plus, ou combinaison d'une aspiration pré-opératoire et de cultures per-opératoires qui donnent le même organisme, ou liquide de sonication avec >50 CFU/ml (pour les organismes très virulents [par ex. *S. aureus*, *Enterobacterales*, streptocoques], un seul prélèvement positif suffit).
- Présence d'une inflammation aiguë constatée à l'examen histopathologique du tissu péri-prothétique au moment du débridement chirurgical ou du retrait de la prothèse.

La société européenne des infections ostéo-articulaires (*European Bone and Joint Infection Society* - EBJIS) a publié, en 2021, une nouvelle définition en classant les infections comme peu probable, probable ou confirmée⁴². Ces critères sont détaillés dans le tableau B.

Tableau B : Définition 2021 de l'infection péri-prothétique selon EBJIS ⁴²

	Infection peu probable (aucun critère positif)	Infection probable (≥2 critères positifs) ¹	Infection confirmée (≥1 critère ci-dessous)
Bilan clinique et sanguin			
Caractéristiques cliniques	Alternative claire à la dysfonction de l'implant (par ex : fracture, rupture de l'implant, malposition, néoplasie, etc.)	1) Signes radiologiques de descellement dans les 5 premières années après implantation 2) Problèmes de cicatrice antérieurs 3) Épisode récent de fièvre ou de bactériémie 4) Pus autour de la prothèse ²	Fistule avec communication avec l'articulation ou visualisation de la prothèse
CRP		> 10 mg/L ³	
Analyse cytologique du liquide synovial ⁴			
Leucocytes ³ (M/L)	≤ 1500	> 1500	≥ 3000
PMN ³ (%)	< 65 %	≥ 65 %	≥ 80 %
Biomarqueurs synoviaux			
Alpha-defensin ⁵			Positive
Microbiologie ⁶			
Ponction articulaire		Culture positive	
Prélèvements intra-opératoires (liquide et tissus)	Pas de croissance	1 prélèvement positif ⁷	≥ 2 prélèvements positifs avec le même micro-organisme
Sonication ⁸ (CFU/ml)	Pas de croissance	> 1 CFU/ml de tout pathogène ⁷	> 50 CFU/ml de tout pathogène
Histologie ^{3,9}			
High-power field (grossissement de 400x)	Négatif	Présence de ≥ 5 neutrophiles dans un seul champ	Présence de ≥ 5 neutrophiles dans ≥ 5 champs
			Présence micro-organisme visible
Autres			
Imagerie nucléaire	Scintigraphie osseuse négative ³	Scintigraphie aux leucocytes marqués positive	

¹ L'infection n'est probable que s'il y a un critère clinique positif ou une augmentation de la CRP, associé à un autre critère (liquide synovial, microbiologie, etc.).

² Sauf en cas de réaction tissulaire locale indésirable (ALTR=*Adverse Local Tissue Reaction*), par exemple métallose en cas de prothèse métal-métal (MoM), ou en cas d'arthrite microcristalline.

³ Doit être interprété avec prudence lorsque d'autres causes possibles d'inflammation sont présentes : goutte ou autre arthrite microcristalline, métallose, maladie articulaire inflammatoire active (polyarthrite rhumatoïde p. ex.), fracture péri-prothétique ou période postopératoire immédiate : **un compte leucocytaire synovial dans les 6 semaines post-opératoire de ≥ 10'000 M/L est suspect d'une infection.**

⁴ Ces valeurs sont validées pour les infections périprothétique des hanches et des genoux. Les paramètres ne sont valables que si un liquide clair est obtenu et qu'aucun lavage n'a été effectué. En cas d'échantillons sanguins, il convient d'utiliser le **compte leucocytaire synovial ajusté** ⁴³ = leucocyte synovial observé - [(leucocytes sanguins / érythrocytes sanguins) x érythrocytes synoviaux] (attention aux unités).

⁵ Non valable dans les cas d'ALTR, d'hématomes, d'arthrite inflammatoire aiguë ou de goutte.

⁶ Si un traitement antibiotique a été administré (pas une simple prophylaxie), les résultats de l'analyse microbiologique peuvent être faussés. Dans ce cas, les techniques moléculaires peuvent avoir leur place. Les résultats de la culture peuvent être obtenus à partir d'une aspiration synoviale préopératoire, de biopsies synoviales préopératoires ou (de préférence) d'échantillons de tissus per-opératoires.

⁷ L'interprétation d'une culture positive unique (ou < 50 UFC/ml dans le liquide de sonication) doit être prudente et prise avec d'autres critères. Si une aspiration préopératoire a permis d'identifier le même micro-organisme, il faut les considérer comme deux échantillons positifs. Les organismes virulents (par exemple *Staphylococcus aureus* ou bâtonnets à Gram négatif) sont plus susceptibles de représenter une infection que des contaminants (tels que les staphylocoques à coagulase négative ou *C. acnes*), et donc un seul positif peut suffire.

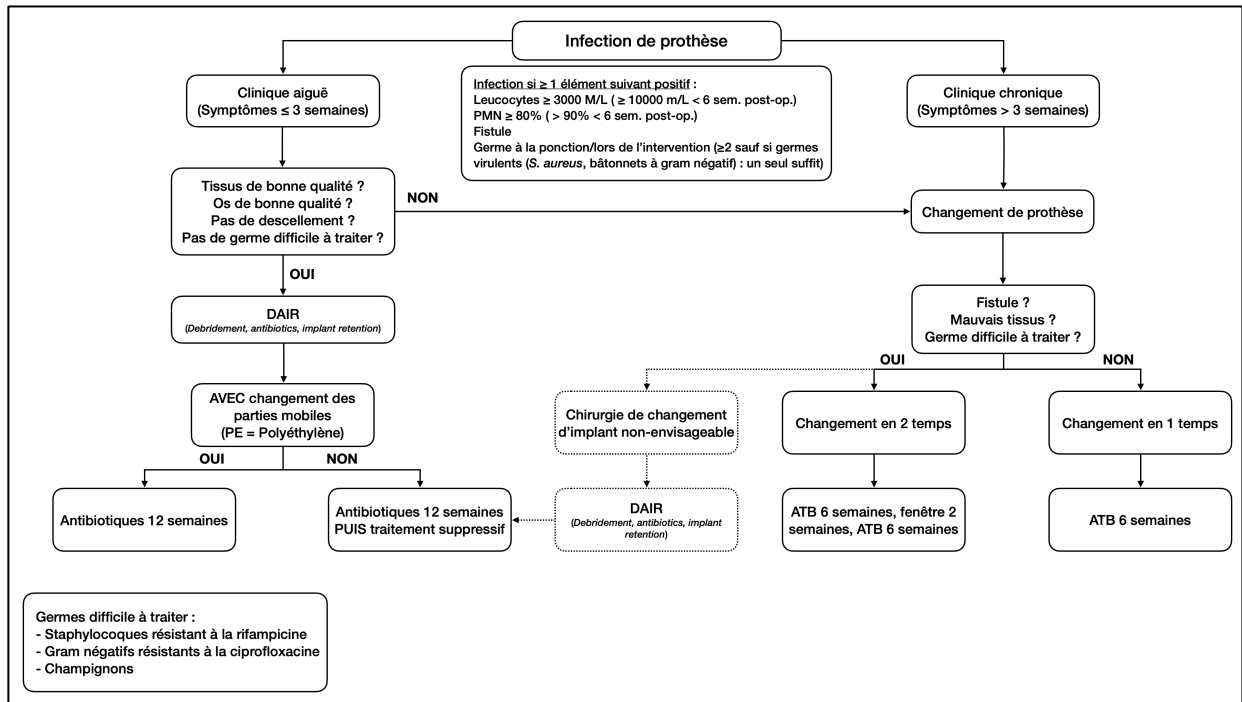
⁸ Si la centrifugation est appliquée, le seuil suggéré est de 200 CFU/ml pour confirmer l'infection. Si d'autres variantes du protocole sont utilisées, les seuils publiés pour chaque protocole doivent être appliqués.

⁹ L'analyse histologique peut être effectuée à partir d'une biopsie préopératoire, d'échantillons de tissus peropératoires avec soit de la paraffine, soit une préparation de section congelée.

Plusieurs classifications d'infections de prothèses articulaires existent, notamment en fonction du délai d'apparition depuis la pose de l'implant : (1) on parle d'infection précoce lorsque les symptômes surviennent dans le mois suivant l'intervention, (2) d'infection retardée lorsque la clinique apparaît entre 1 mois et 12-24 mois, et enfin (3) d'infection tardive après 12-24 mois post-opératoires ⁴⁴⁻⁴⁶. Cette classification permet, dans une certaine mesure, de prédire le pathogène le plus probable responsable de l'infection. En effet, dans les infections précoces par acquisition per-opératoire, les bactéries les plus fréquemment incriminées sont le *S. aureus*, les entérobactéries (*E. coli*, *K. pneumoniae*, etc.) ou *P. aeruginosa*. Dans les infections retardées, des germes plus indolents responsables d'infections chroniques sont impliqués, tels *S. epidermidis* ou *Cutibacterium acnes*, alors que pour les tardives une étiologie hématogène est le plus souvent retrouvée, avec *S. aureus*, les streptocoques ou des entérobactéries.

Toutefois, cette classification n'aide pas à définir la meilleure stratégie opératoire, et il convient d'introduire dans l'évaluation de l'infection la présentation clinique : en cas d'infection aiguë avec une symptomatologie évoluant depuis ≤ 4 semaines, une prise en charge par débridement et lavage avec changement des pièces mobiles a un taux de réussite élevé ^{41,47-49}. En revanche, si la symptomatologie évolue insidieusement sur une durée de > 4 semaines, avec apparition de fistule par exemple, l'infection est dite chronique et un changement complet de la prothèse devient nécessaire afin d'éradiquer les bactéries adhérentes à l'implant sous forme de biofilm. À noter que le changement de prothèse peut se faire en un ou deux temps, avec des critères favorisant l'une ou l'autre des deux stratégies opératoires. La figure A propose un algorithme utilisé aux Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) dans la prise en charge.

Figure A : Algorithme de prise en charge des infections péri-prothétiques



Il est actuellement admis que la durée optimale du traitement antibiotique pour une IPA est de 12 semaines lorsque la prothèse est restée en place, et lors des traitements en deux temps. Une étude randomisée contrôlée n'a pas réussi à démontrer la non-infériorité du traitement de 6 versus 12 semaines d'antibiotiques dans les IPA ³⁰. Il est cependant possible que 6 semaines suffisent dans les changements en un temps ; toutefois cette étude n'avait pas assez de puissance pour le démontrer et la recommandation actuelle est donc d'administrer 12 semaines de traitement antibiotique quel que soit le mode de changement de la prothèse.

Infection associée au matériel d'ostéosynthèse

Les infections associées au matériel d'ostéosynthèse concernent (1) des patients ayant bénéficié de la fixation chirurgicale d'une fracture (par plaque, vis ou clou) ou (2) des patients ayant nécessité une

stabilisation du rachis pour un trouble statique (spondylodèse par exemple). Le risque de contracter une infection associée au matériel est variable, et compris entre 1-2% en cas de fracture fermée, et pouvant aller jusqu'à 52% des cas lors de fracture ouverte, selon le stade de la fracture ouverte (classification de Gustilo et Anderson) ^{50,51}.

Globalement, le taux d'incidence des infections associées au matériel d'ostéosynthèse est estimé à 10.7 pour 100'000 patient-années ⁵². Le diagnostic est difficile, et devrait être évoqué en cas de douleurs persistantes ou nouvelles, en cas de survenue d'un liséré autour du matériel, de déplacement secondaire du matériel, ou de retard de consolidation. Une infection de matériel d'ostéosynthèse peut être confirmée en présence d'une fistule, d'une sécrétion purulente ou en cas d'implant apparent à l'air sans couverture cutanée ⁵³. Par ailleurs, l'imagerie joue un rôle important dans le diagnostic et la prise en charge de ces infections, car elle permet de mettre en évidence les ostéolyses autour des implants, des retards de consolidations, des séquestres et des atteintes extra-osseuses ou intramédullaires, qui sont des arguments forts en faveur d'une infection ⁵⁴.

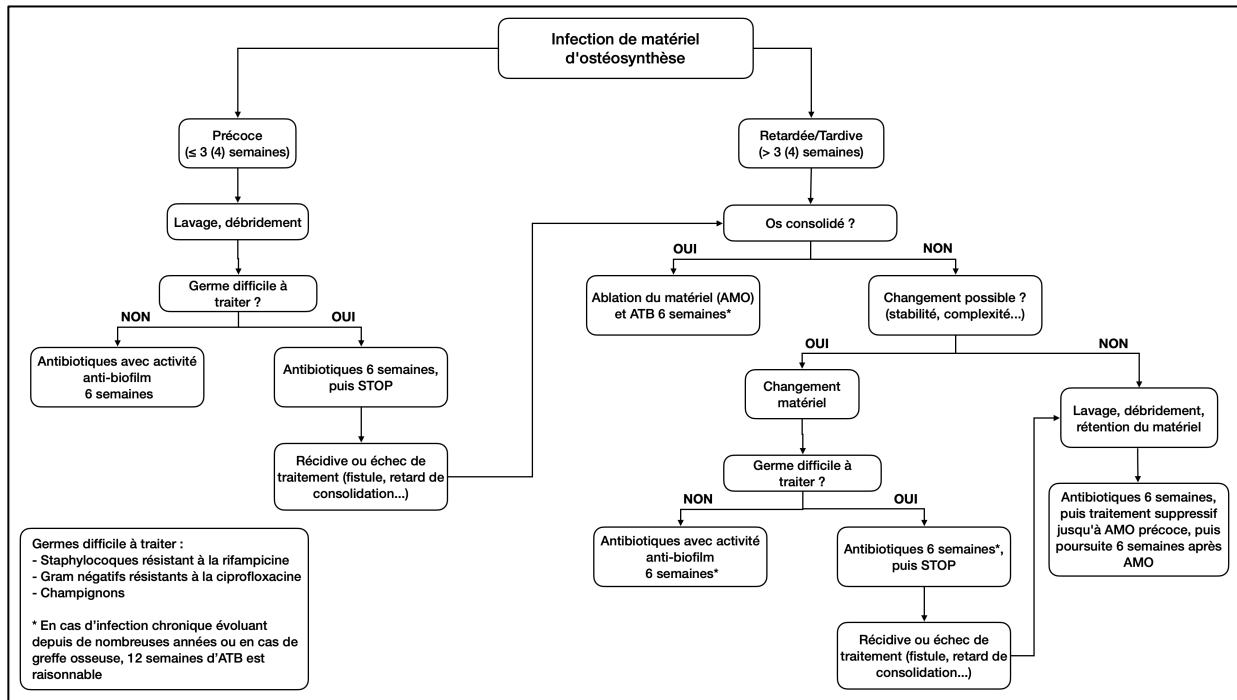
Le diagnostic d'infection de matériel d'ostéosynthèse est retenu selon le *Fracture-related infection (FRI) consensus*, si les critères suivants sont présents ⁵³ :

- Fistule ou brèche au niveau de la cicatrice (avec communication avec l'os ou l'implant).
- Écoulement purulent de la plaie ou présence de pus pendant l'intervention chirurgicale.
- Pathogènes phénotypiquement indiscernables identifiés par culture à partir d'au moins deux échantillons distincts de tissu profond/implant (y compris le liquide de sonication) prélevés pendant une intervention chirurgicale.
- Présence de micro-organismes dans des tissus profonds prélevés au cours d'une intervention chirurgicale, confirmée par un examen histopathologique utilisant des techniques de coloration spécifique pour les bactéries ou les champignons.

La prise en charge d'une infection de matériel d'ostéosynthèse comprend plusieurs similitudes avec le traitement des IPA. La figure B montre l'algorithme de prise en charge utilisé aux HUG. La différence principale d'avec les infections péri-prothétiques est la possibilité d'enlever tout le matériel après consolidation de la fracture, sans que cela impacte l'autonomie du patient. Au contraire, en cas d'IPA, l'ablation de l'implant sera accompagnée d'une atteinte majeure de l'indépendance du malade (arthrodèse du genou, amputation d'une jambe, arthroplastie de résection à la hanche).

Etant donné que le matériel peut généralement être enlevé en totalité, le traitement antibiotique suppressif à vie est peu indiqué. Cependant, l'infection ralentissant le processus de consolidation osseuse, il n'est pas rare de devoir poursuivre une antibiothérapie de longs mois en cas d'infection chronique sans changement de matériel, jusqu'à l'obtention d'une consolidation osseuse, permettant de procéder ensuite au retrait du matériel sans compromettre la stabilité de l'ancien foyer fracturaire⁵⁵. La durée de traitement antibiotique peut donc, selon la situation, être aussi courte que 6 semaines, ou au contraire, se prolonger durant des mois⁵⁶.

Figure B : Algorithme de prise en charge d'infection de matériel d'ostéosynthèse



Antimicrobiens

Il était historiquement admis que les antibiotiques devaient être poursuivis par voie parentérale tout au long du traitement anti-infectieux d'une IOA ⁵⁷. Toutefois, cette pratique ne reposait sur aucune étude. Une méta-analyse de la Cochrane, portant sur 180 patients atteints d'ostéomyélite chronique, n'a démontré aucun avantage du traitement parentéral par rapport à la thérapie orale. Toutefois, les données étaient insuffisantes pour tirer des conclusions sur l'utilité clinique potentielle d'un passage précoce à un traitement oral ⁵⁸. Plus récemment, des études prospectives ont pu démontrer la non-infériorité du relais per os précoce dans des infections pour lesquelles le traitement était habituellement entièrement par voie intraveineuse, telles les endocardites infectieuses ⁵⁹. Dans le domaine des IOA, l'étude OVIVA, regroupant 1'054 patients atteints d'IOA avec ou sans implant, a pu démontrer la non-infériorité du traitement per os par rapport au traitement parentéral, avec un passage oral après une semaine de traitement intraveineux ⁶⁰. De plus, une méta-analyse récente a

montré que le traitement per os est tout aussi efficace qu'un traitement par voie parentérale dans les IOA, les endocardites et les bactériémies ⁶¹.

Il est toutefois nécessaire d'utiliser des traitements antibiotiques avec une bonne biodisponibilité et pénétration osseuse. Les antibiotiques de type bêta-lactamines ne sont pas considérés comme tels, mais les taux sériques obtenus par voie parentérale sont très élevés : ils sont donc le traitement initial de choix des IOA. Le passage per os de cette classe d'antibiotique ne permet cependant pas d'obtenir des taux suffisants en raison de leur mauvaise tolérance digestive, limitant ainsi la prise orale de doses élevées, excepté l'amoxicilline seule (sans acide clavulanique). Le tableau C résume les différentes biodisponibilités et pénétrations osseuses.

Tableau C : Biodisponibilités et pénétrations osseuses des différents antibiotiques oraux ^{62,63}

Antibiotique	Biodisponibilité orale ¹	Pénétration osseuse ^{2,3}
Amoxicilline/clavulanate	80 % amoxicilline 70 % clavulanate	0.17-0.31 amoxicilline 0.01-0.14 clavulanate
Cefuroxime	30-60 %	0.04-0.55
Ciprofloxacine	70-80 %	0.4-1.2
Levofloxacine	100 %	0.36-1.0
Rifampicine	70-90 %	0.2-0.57
Co-trimoxazole	80-100 %	0.2-0.3
Clindamycine	Env. 90 %	0.21-0.45
Doxycycline	90-100%	0.02-0.72
Acide fusidique	Env. 90 %	0.12-0.94
Linézolide	100 %	0.23-0.51

¹ Ces valeurs sont pour la plupart tirées d'études chez le volontaire sain

² Pénétration osseuse exprimée comme le ratio de concentrations os : sérum

Au contraire des bêta-lactamines, les quinolones sont caractérisées par une excellente tolérance digestive, permettant la prise de doses orales élevées, ainsi qu'une excellente biodisponibilité, favorisant ainsi un relais per os à cette classe antibiotique, tout en maintenant des concentrations osseuses optimales.

Dans les infections sur implants, et en cas d'infection aiguë avec décision de garder le matériel, il est indispensable d'utiliser des molécules garantissant un effet antimicrobien sur des bactéries à l'intérieur du biofilm adhérent à l'implant. En cas d'infection à pathogènes à Gram positif, la rifampicine est considérée comme la molécule clé permettant de traiter une infection en présence de biofilm, alors que pour les infections à Gram négatif, les fluoroquinolones sont recommandées⁶⁴⁻⁶⁷. Par conséquent, en cas d'impossibilité d'utiliser ces molécules, ou en cas d'infection chronique sans possibilité d'enlever ou de changer les implants orthopédiques, un traitement suppressif au long cours est proposé^{41,68}.

DEUXIEME PARTIE : MANUSCRIT

Article original, soumis à *American Journal of Transplantation*

EPIDEMIOLOGY AND OUTCOMES OF BONE AND JOINT INFECTIONS IN SOLID ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS

Truong-Thanh Pham^{1,2}, Diego O. Andrey¹, Susanne Stampf³, Sara H. Burkhard⁴, Cedric Hirzel⁵, Johnathan Tschopp⁶, Kathrin Ullrich⁷, Carol Strahm⁸, Peter W. Schreiber⁴, Noémie Boillat-Blanco⁶, Christian Garzoni⁹, Nina Khanna⁷, Oriol Manuel^{6,10}, Nicolas J. Mueller⁴, Domizio Suva², Christian van Delden^{1,11}, Ilker Uçkay¹², Dionysios Neofytos^{1,11}, and the Swiss Transplant Cohort Study*.

¹ Division of Infectious Diseases, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

² Division of Orthopaedics and Trauma Surgery, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland.

³ Clinic for Transplantation Immunology and Nephrology (Swiss Transplant Cohort Study), University Hospital of Basel, Basel, Switzerland

⁴ Division of Infectious Diseases and Hospital Epidemiology, University Hospital of Zurich and University of Zurich, Zurich, Switzerland

⁵ Department of Infectious Diseases, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland

⁶ Infectious Diseases Service, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

⁷ Division of Infectious Diseases and Hospital Epidemiology, University and University Hospital of Basel, Basel, Switzerland

⁸ Division of Infectious Diseases and Hospital Epidemiology, Cantonal Hospital St. Gallen, St. Gallen, Switzerland

⁹ Departments of Internal Medicine and Infectious Disease, Clinica Luganese, Lugano, Switzerland

¹⁰ Transplantation Center, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

¹¹ Transplant Infectious Diseases Unit, University Hospitals of Geneva and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

¹² Infectious Diseases, Balgrist University Hospital, University of Zurich, Zurich, Switzerland

* The members of the Swiss Transplant Cohort Study: Patrizia Amico, Andres Axel, John-David Aubert, Vanessa Banz, Sonja Beckmann, Guido Beldi, Christoph Berger, Ekaterine Berishvili, Annalisa Berzigotti, Isabelle Binet, Pierre-Yves Bochud, Sanda Branca, Heiner Bucher, Emmanuelle Catana, Anne Cairoli, Yves Chalandon, Sabina De Geest, Olivier De Rougemont, Sophie De Seigneux, Michael Dickenmann, Joëlle Lynn Dreifuss, Michel Duchosal, Thomas Fehr, Sylvie Ferrari-Lacraz, Christian Garzoni, Déla Golshayan, Nicolas Goossens, Jörg Halter, Dominik Heim, Christoph Hess, Sven Hillinger, Hans H Hirsch, Patricia Hirt, Günther Hofbauer, Uyen Huynh-Do, Franz Immer, Michael Koller, Mirjam Laager, Bettina Laesser, Frédéric Lamothe, Roger Lehmann, Alexander Leichtle, Oriol Manuel, Hans-Peter Marti, Michele Martinelli, Valérie McLin, Katell Mellac, Aurélia Merçay, Karin Mettler, Antonia Müller, Nicolas J Mueller, Ulrike Müller-Arndt, Beat Müllhaupt, Mirjam Nägeli, Graziano Oldani, Manuel Pascual, Jakob Passweg, Rosemarie Pazeller, Klara Posfay-Barbe, Juliane Rick, Anne Rosselet, Simona Rossi, Silvia Rothlin, Frank Ruschitzka, Thomas Schachtner, Urs Schanz, Stefan Schaub, Alexandra Scherrer, Aurelia Schnyder, Macé Schuurmans, Simon Schwab, Thierry Sengstag, Federico Simonetta, Susanne Stampf, Jürg Steiger, Guido Stirnimann, Ueli Stürzinger, Christian Van Delden, Jean-Pierre Venetz, Jean Villard, Julien Vionnet, Madeleine Wick, Markus Wilhelm, Patrick Yerly.

ABSTRACT

Bone and joint infection (BJI) epidemiology and outcomes in solid organ transplant recipients (SOTr) remain largely unknown. We aimed to describe BJI in a multi-center cohort of SOTr (Swiss Transplant Cohort Study). All consecutive SOTr with BJI (01.05.2008-31.12.2019) were included. We performed a nested case-control study to identify risk factors for BJI. Among 4,482 patients, 61 SOTr with 82 BJI were included, with an incidence of 1.4% (95%CI 1.1-1.7), highest in heart and kidney-pancreas SOTr (Gray's test $p < 0.01$). Timing, BJI type and pathogens involved varied across different SOT categories. Although BJI were predominately late events (median of 18.5 months post-SOT), most infections occurred during the first year post-transplant in thoracic SOTr. Diabetic foot osteomyelitis was the most frequent infection (38/82, 46.3%), followed by non-vertebral osteomyelitis (26/82, 31.7%). Pathogens included Gram-positive cocci (70/131, 53.4%), Gram-negative bacilli (34/131, 26.0%), and fungi (9/131, 6.9%). BJI predictors included male gender (OR 2.94, 95% CI 1.26-6.89) and diabetes (OR 2.97, 95% CI 1.34-6.56). Treatment failure was observed in 25.9% (21/81) patients and 1-year mortality post-BJI diagnosis was 14.8% (9/61). BJI among SOTr remain a rare event, albeit associated with subtle clinical presentation, high morbidity and relapses, deserving particular clinical attention.

BACKGROUND

The number of patients undergoing solid organ transplantation and those undergoing orthopaedic surgery with implantation of fracture devices or prosthetic joints is rising worldwide ⁶⁹. With the progress attained in the field of transplantation, survival has significantly increased with transplant recipients frequently requiring orthopaedic interventions and/or implants ^{70,71}. The epidemiology and risk factors for osteo-articular and implant infections in the transplant population remain largely unknown. The existing sparse literature almost exclusively reports on unusual pathogens in transplanted patients with prosthetic joint infections and in hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients ⁹⁻¹². Moreover, all available data concern single centre experiences and no nationwide data have been published to date specifically on this topic. There is need for contemporary detailed data on osteo-articular and implant infections in solid organ transplant recipients (SOTr). Using data collected through the Swiss Transplant Cohort Study (STCS) we are reporting on the epidemiology, risk factors and clinical outcomes of osteo-articular and implant infections in a large multi-centre prospective cohort of SOTr.

METHODS

Study design and objectives

The STCS is a prospective national cohort and includes >95% of SOTr in Switzerland ¹³. A written informed consent is signed by all patients included in this cohort. Patient data are prospectively collected and entered in the STCS database at the time of transplantation, at six and twelve months, and yearly thereafter ^{14,15}. We performed a retrospective observational cohort study including all adult (≥ 18 years of age) SOTr with bone and joint infections (BJI) between 01.05.2008 and 31.12.2019, with at least 6 months of follow-up. For patients who received more than one SOT sequentially, only the first SOT was included (censoring at the time of the second SOT). Paediatric patients and patients without a signed informed consent form were excluded. In addition, a nested case-control study was

performed to identify risk factors for BJI among SOTr. Patients with BJI were considered as cases and matched at a 1:2 ratio with controls based on: (1) SOT type within 6 months of the index case performed at the same centre, (2) BJI event free during the study period, and (3) time post-SOT as long as the time between transplantation and BJI for the index case. The study was approved by the relevant Ethics Committee (2020-02123).

Data collection

Pertinent data were retrospectively collected for all SOTr: (1) using the existing STCS database: demographics: age, gender; underlying disease leading to transplant; SOT-related variables: type of transplant, immunosuppression data (induction, maintenance at BJI-diagnosis), prophylaxis, donor-related data (age, living or dead); and (2) by chart review for BJI events: date of BJI-diagnosis, BJI-type (septic arthritis, osteomyelitis, peri-prosthetic joint infection or other orthopaedic implant infection), origin (primary, hematogenous, surgical site infection [SSI]), clinical characteristics (localization, concomitant infection, signs of sepsis), laboratory characteristics, imaging, microbiological diagnosis (samples, pathogens, method of diagnosis), antimicrobial treatment, surgical treatment and clinical outcomes.

Definitions

Proven bacterial infections were defined as previously reported and adjusted to international recommendations and guidelines⁷². Detailed definitions of osteomyelitis, native joint septic arthritis, peri-prosthetic joint infection, and other orthopaedic implant infection or osteosynthesis-associated infection are described in Supplementary materials. Osteomyelitis was divided into three groups: osteomyelitis associated with diabetic foot infection (diabetic foot osteomyelitis [DFO]), vertebral osteomyelitis, and non-vertebral osteomyelitis. Sepsis and septic shock were defined according to the Third International Consensus Definitions (Sepsis-3 definition)⁷³. Success of treatment was adapted

from the Delphi-based international multidisciplinary consensus for PJI, with presence of the following criteria to meet favourable outcome ⁷⁴: (1) infection eradication, characterized by a healed wound without sinus tract, persisting drainage, or pain, and no infection recurrence caused by the same pathogen; (2) no subsequent surgical intervention for infection after reimplantation surgery in case of implant-associated infection; and (3) no BJI-related mortality. Treatment failure was defined as progression, recurrence with isolation of the same microorganism for the same BJI, or reinfection in case of different pathogen at the same infection site.

Statistical analysis

Categorical variables were described by counts and percentages, while mean and standard deviation or median and interquartile range (IQR) were used to summarize continuous variables. Cumulative incidence of BJI was calculated using patients with an infection. If no BJI was observed during follow-up, patients were censored at death, graft failure, next SOT, loss to follow-up or administrative censoring date (30.6.2020), whatever came first. Risk factor analyses to identify predictors of BJI was carried out on the case-control patient population with univariable and multivariable analyses by conditional logistic regression. For continuous variables, the hypothesis of log-linearity was tested before introducing them into the logistic regression model: if this hypothesis was rejected, the variables were categorized for statistical analysis. Clinically significant variables and variables with a p -value ≤ 0.1 in univariable analyses were introduced in a backward stepwise fashion into a logistic regression model. Results are presented as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI), with a p -value < 0.05 considered as significant. The Pearson correlation coefficient was used to determine the strength of possible correlations between independent variables. Data were analysed using STATA 16.1 (StataCorp LLC, Texas 77845, USA). Charts were created with either Microsoft Excel for Apple Mac (version 16.56) or STATA.

RESULTS

Patient characteristics

Between 01.05.2008 and 31.12.2019, 4,482 patients (2,441 kidney, 1,048 liver, 442 lung, 359 heart, 177 combined (including 123 kidney-pancreas/islets) and 15 pancreas/islets recipients) were included in the STCS, of which 61 (1.4%) had at least one BJI; 13 patients had >1 BJI. Hence, 61 SOTr with 82 BJI were included in this study. The patient baseline characteristics overall and by SOT type are detailed in table 1. There was a predominance of male patients (n=52, 85.2%), with a median age at transplantation of 57.5 years (IQR: 50.4-63.8). The incidence of BJI was 1.4% (95%CI 1.1-1.7) for all patients: 3.4% (95%CI 1.5-7.3), 2.8% (95%CI 1.5-5-1), 1.6% (95%CI 0.8-3.3), 1.4% (95%CI 1.0-2.0) and 0.3% (95%CI 0.1-0.9) in combined (only kidney-pancreas), heart, lung, kidney, and liver transplant recipients, respectively (figure 1 a, b). The incidence rate was 281.4 (95% CI 219.0-361.7) per 100,000 patient-years for any SOTr, and 667.2 (95% CI 299.7-1485.1) for kidney-pancreas, 614.9 (95%CI 330.9-1142.8) for heart, 363.7 (95%CI 173.4-763.0) for lung, 278.3 (95%CI 199.8-387.6) for kidney, and 65.6 (95% CI 21.2-203.4) for liver transplantation per 100,000 patient-years.

Bone and joint infections characteristics

Eighty-two BJI were diagnosed at a median time after transplantation of 18.5 months (range 0-123). Most infections in lung and heart transplant recipients occurred during the 1st year post-transplant, at a median time of 5 (IQR 2.5-6.5) and 9 months (IQR 1-33), respectively, while for all other organ recipients BJI median time to diagnosis was during the second year after transplantation (figure 1c).

The most common infection was DFO (n=38/82, 46.3%), followed by non-vertebral osteomyelitis (n=26/82, 31.7%), septic arthritis (n=8/82, 9.8%), osteosynthesis-associated infection (n=6/82, 7.3%), peri-prosthetic joint infection (n=2/82, 2.4%) and vertebral osteomyelitis (n=2/82, 2.4%), with incidence rates of 119.3 (95% CI 81.2-175.2), 100.8 (95% CI 66.4-153.1), 22.8 (95% CI 9.5-54.9), 22.9

(95% CI 9.5-54.9), 9.1 (95% CI 2.3-36.5) and 4.6 (95% CI 0.6-32.4) per 100,000 patient-years, respectively (table 2). The distribution of BJI based on SOT category, time to infection since transplantation, and pathogens identified is presented in Supplementary figure 1a-c. Kidney and kidney-pancreas recipients were the most frequently SOTr affected by DFO, while non-vertebral osteomyelitis accounted for the majority of infections in lung and heart recipients. All native joint septic arthritis occurred in kidney recipients (figure 2a). More than two thirds of cases (n=54/82, 65.9%) were considered as primary infections, while SSI accounted for a quarter of cases (n=22/82, 26.8%), and only six (7.3%) cases were associated with bloodstream infections. The lower limb was the most frequent site (n=52/82, 63.4%), particularly the foot (n=45/82, 54.9%). The sternum was a frequent infection site in heart (n=5/10, 50%) and lung (n=6/8, 75%) transplant recipients. Details of infections by type of organ transplant are provided in Supplementary materials.

At hospital admission, local inflammation was the most frequent clinical sign (n=61/79, 77.2%), while fever was present in only one third of patients (n=23/78, 29.5%), and few had criteria for sepsis (n=4/79, 5.1%) or septic shock (n=1/79, 1.3%). C-reactive protein (CRP) was moderately elevated with a median of 70.7 mg/L (range 2.2-440), and white blood cell count were normal or slightly increased in most cases, with a median of $9.6 \times 10^9/L$ (IQR: 6.8-12.2).

Overall, 132 pathogens were isolated as detailed in Supplementary table 1 and Supplementary figure 2a). *Staphylococcus aureus* was the most frequent (n=28/132, 21.2%), followed by Enterobacterales (n=20/132, 15.3%), *Streptococcus* spp. (n=20/132, 15.3%) and coagulase-negative *Staphylococcus* (n=14/132, 10.6%). *Pseudomonas aeruginosa* (n=11/132, 8.4%) and enterococci (n=8/132, 6.1%) were less frequently encountered. Of particular interest, *Nocardia farcinica/kroppenstedtii* was responsible for one infection (olecranon osteomyelitis in a heart transplant recipient), and fungal infections were identified in eight cases: *Candida albicans* in 6/132 (4.5%) and *Aspergillus fumigatus* in 2/132 (1.5%).

Most BJI were monomicrobial (n=50/82, 61.1%) and rarely associated with bacteraemia (n=11/82, 13.4%). When looking at pathogen categories throughout the different types of transplant, Gram-positive cocci predominated in all transplants, followed by Gram-negative bacilli, except for lung transplant recipients where fungal infections represented the majority of BJI (6 of a total of 8, 75%) (figure 2b). In addition, anaerobic infections were predominately identified in liver, followed by heart transplant recipients. The latter were also commonly infected by aerobic Gram-positive bacilli.

A detailed list of antimicrobial therapies administered is described in Supplementary table 2. Penicillin antibiotics were the most frequently prescribed antimicrobial therapies (n=111/303, 36.6%), followed by fluoroquinolones (n=41/303, 13.5%), and glycopeptides or daptomycin (n=37/303, 12.2%); a large variety of other antimicrobial agents were used (figure 3a). Amoxicillin-clavulanate was the most commonly used antibiotic and accounted for almost half of first-line therapies (n=34/82, 41.5%), followed by piperacillin-tazobactam (n=18/82, 22.0%) (Supplementary figure 2b). The median duration of antibacterial treatment was 50 days (range 7-405, IQR: 37-85); 19 days (range 0-405, IQR: 13-37) for IV treatment. The median duration of antifungal treatment was 204 days (range 15-783, IQR 36-366), with a short duration of IV treatment (median 16 days [range 0-205, IQR: 0-26]). A surgical intervention was performed in most cases (n=73/82, 89.0%), with an irrigation/drainage/debridement being the most frequently observed intervention (n=39/82, 47.6%; figure 3b), followed by amputation (n=26/82, 21.7%), which was the first choice for patient with DFO (n=19/38, 50%). Among cases requiring a surgical procedure, multiple surgical interventions were necessary for almost half of them (n=33/73, 45.8%).

Risk factor for bone and joint infection

An analysis of risk factors for developing BJI in SOTr was performed using patient demographics, comorbidities, and transplant-related variables in the case-control population (table 3). In univariable

analysis, male gender (OR: 3.24, 95%CI 1.51-6.92, $p=0.002$), diabetes (OR: 3.40, 95%CI 1.73-6.69, $p<0.001$), coronary artery disease (OR: 2.33, 95%CI 1.12-4.86, $p=0.024$) and peripheral arterial disease (OR: 2.98, 95%CI 1.30-6.86, $p=0.01$) were associated with an increased risk of BJI, without detection of any multicollinearity. Multivariable analysis revealed male gender (OR: 2.94, 95%CI 1.26-6.89, $p=0.013$) and diabetes (OR: 2.97, 95%CI 1.34-6.56, $p=0.007$) as the only significant predictors of BJI.

Clinical outcomes

Clinical response was known in 81 of 82 cases. Successful treatment was reported in 60/81 (74.1%) patients, while treatment failure was observed in the rest of cases due to: infection recurrence ($n=13/81$, 16.0%), progression ($n=7/81$, 8.6%), and reinfection ($n=1/81$, 1.2%). Most failures were observed in patients with DFOs ($n=14/21$, 66.7%), predominately affecting kidney ($n=8/21$, 38.1%) or kidney-pancreas transplant recipients ($n=9/21$, 42.9%). There were no deaths at 30 days post-BJI diagnosis, but three patients died because of progression of their initial BJI, at 36, 38 and 46 days. All-cause mortality at 90-days, 180-days, and 1-year post-BJI diagnosis was 4.9% ($n=3/61$), 9.8% ($n=6/61$), and 14.8% ($n=9/61$), respectively, considering the last BJI for patients with >1 BJI. Amongst the 9 patients who were dead by 1-year post-BJI, three had >1 BJI and four were labelled as treatment failure.

DISCUSSION

In this largest cohort to date, we report that BJI remain a relatively rare and late event in SOTr, with some variability in the type of BJI and pathogens identified across different SOT types. Clinical presentations were subtle and could lead to delays in medical care. Treatment includes a large variety of antibiotic agents and almost universally some type of surgical intervention. Clinical outcomes remain rather favourable in their majority with very low mortality observed, albeit with rather frequent recurrences.

With an incidence as low as 1.4% and some variability across different SOT types, BJI remain a rare event in SOTr. This is pertinent, when considering that this observation was made in a large national multi-center cohort of >4,000 SOTr, suggesting that indeed BJI are rarely encountered in SOTr. Combined kidney-pancreas and heart transplant recipients appeared to have higher rates of BJI than other SOT categories. This could be attributed to the type of different infections encountered in these two patient populations: DFO in kidney-pancreas transplant recipients, patients often suffering and transplanted for diabetes complications and SSI in heart transplant recipients, with surgical intervention requiring sternal incision. The above come to add to the existing body of literature, showing some variability of bacterial complications across the different SOT categories¹⁵. For instance, in another study using the STCS database on bloodstream infections in SOTr, higher rates of bacteraemia were observed in lung transplant recipients, followed by heart, liver and kidney-pancreas transplant recipients¹⁵. Similarly, the Spanish cohort study RESITRA reported highest incidence rates of bacteraemia in lung and pancreas transplant recipients⁷⁵. In contrast, a Danish national cohort study reported higher incidence of bacteraemias in liver and kidney SOTr as compared to other SOT categories⁷⁶. Despite the relevant low incidence and variability of BJI distribution across different transplant categories, our data suggest that clinicians should remain vigilant for BJI particularly in heart and kidney-pancreas transplant recipients.

Most BJI were rather late post-transplant complications, with the exception of thoracic organ transplant recipients, who developed an infection within the 1st year post-transplant, predominately non-vertebral osteomyelitis. In fact, when we looked at time to infection for thoracic (heart and lung) versus abdominal (liver, kidney, kidney-pancreas) transplant recipients, BJI occurred significantly earlier in the former (thoracic recipients: median 5.5 months, IQR: 1-14, versus abdominal recipients: 22 months, IQR: 10.5-54.5; $p=0.0001$). It is likely that a number of those infections affecting the

sternum of thoracic SOTr were post-operative SSI, a well known complication in non-transplant cardiothoracic surgical patients ^{77,78}. The above could inform clinical practice and alert clinicians to early identification of such complications during the first year after a heart and lung transplant. In contrast, BJI was a rather late event in abdominal organ transplant recipients presenting predominately with DFO, followed by non-vertebral osteomyelitis. Notably, the incidence of DFO and non-vertebral osteomyelitis in this transplant cohort was higher compared to the general population ^{2,4,52,79}. This may be related to the higher proportion of patients with diabetes, frequently observed in kidney and kidney-pancreas transplant patients. Furthermore, patients requiring kidney and/or pancreas or islet transplantation are frequently patients who have been on dialysis for many years with macro- and/or micro-angiopathy, and polyneuropathy, all predisposing factors for DFO ⁸⁰⁻⁸². In fact, diabetes was identified as one of the strongest predictors for BJI in this cohort, in addition, to male gender, both well-known risk factors for developing a BJI ⁶⁻⁸. This may, in part, be due to the higher proportion of DFO in our SOTr cohort, as compared to another study in HSCT recipients, where septic arthritis was the most common BJI ¹².

Most BJI were due to Gram-positive cocci, followed by aerobic Gram-negative bacilli, consistent with data on the general population ^{1,2,31,55,83-87}. Overall, *S. aureus*, *Streptococcus* spp. and *Enterobacterales* represented the vast majority of pathogens identified. Data on antimicrobial resistance were not recorded in the STCS database until 2012 and since then resistance data reporting might have not been complete. Nevertheless, given the low number of carbapenem administration, it is likely that infections due to multidrug-resistant (MDR) Gram-negative pathogens, such as those producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL), were rarely encountered in our series. These data are consistent with data from the ANRESIS Swiss antibacterial resistance network, showing relatively low rates of ESBL and MDR Gram-negative bacteria in Switzerland ^{88,89}. Interesting observations were also made with less frequently identified pathogens. For instance, there were no mycobacterial infections observed and only a few cases due to rare bacteria, such as *Nocardia facinica/kroppenstedtii* and

Kytococcus schroeteri were identified. In contrast, 11% of the infections were fungal infections, predominately due to *Candida albicans*. Most fungal infections were observed in lung transplant recipients, a patient population known to be frequently colonised and infected by fungal pathogens, including *Aspergillus* species^{90,91}.

In our cohort of SOTr patients, intravenous amoxicillin-clavulanate was the most frequently used first-line antibiotic, in almost half of the cases, whereas glycopeptides or daptomycin were used empirically in only seven patients. This is probably explained by the low prevalence of methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) in Switzerland (no MRSA BJI in our study), and the high proportion of DFO. Indeed, piperacillin-tazobactam was also frequently used as first-line antibiotic: both antibiotics are recommended for the empirical treatment of DFO^{32,88}. Treatment duration was considered appropriate for most BJI categories, except for DFO where treatment was longer than the recommended 4-6 weeks^{22,29,30,32,41,92}. Particularly, when 80% of the patients with DFO were surgically treated and half of the cases required amputation, which should have shortened treatment duration^{31,93}. This was also the case for non-vertebral osteomyelitis in our cohort, with six patients requiring an amputation. The above could, in part, be attributed to lack of clinical response and/or problematic wound healing leading clinicians to prolong the duration of antibiotic treatment. Notably, the duration of IV treatment was relatively short, with a median of 19 days for antibiotics and 16 days for antifungals. This may simply reflect a national practice to transition antibiotic treatment of BJI towards highly bioavailable orally administered agents as soon as possible. The latter has been reinforced by a recent randomised controlled study on BJI showing non-inferiority of early oral step-down versus prolonged IV therapies⁶⁰. The majority of patients were treated surgically as well, including two cases of vertebral osteomyelitis, usually treated conservatively in most cases⁹⁴. Clinicians in charge of SOTr with BJI may have a lowered threshold to consider a surgical intervention for their patients in order to rapidly decrease the bacterial (or fungal) load and avoid potential complications.

Despite long treatment courses and the fact that most patients underwent a surgical intervention for the management of their BJI, treatment failure rate was relatively high at 25.9%, despite the high number of amputations, especially in patients with DFO. The risk of recurrence among infections related to arthroplasties and other implants is reported to be between 5 and 15%, depending on the context and completeness of surgical debridement and antibiotic duration ^{30,95}. Only difficult-to-operate osteomyelitis and DFO might have higher risks of failure ^{96,97}. The less favourable clinical outcomes observed in this cohort could, in part, be explained by the concomitant comorbidities and administration of immunosuppressive treatments in SOTr, potentially hindering tissue healing, and/or the rather indolent clinical presentation of BJI in this population.

Indeed, our data suggest that clinical presentation of BJI in SOT recipients can be subtle. Most patients in this cohort were afebrile with low white blood cell counts and inflammatory markers. In addition, only six patients were found to be bacteremic and a handful of patients were septic at the time of their BJI diagnosis. The above may be due to the administration of immunosuppression including low-dose steroids, that may have not allowed patients to mount a significant inflammatory reaction to their infection. This is an important observation that should alert clinicians caring for these patients to promptly respond to -even minor- signs and symptoms potentially suggestive of a BJI.

Our study has several limitations, mainly associated with its retrospective observational design. Only BJI due to an identified pathogen were included, therefore it is possible that the number of cases might have been underestimated. Last, SOT practices and prophylactic strategies but also BJI diagnostic and treatment modalities might have differed across the different centers. In conclusion, BJI remain rare and late complications in SOTr. The clinical presentation can be subtle and the risk of treatment failure high, probably related to the immunosuppression and frequent comorbidities of SOTr patients. Thoracic organ transplant recipients appear to be at higher risk to develop early onset SSI BJI due to

fungal and other pathogens, suggesting increased vigilance and high degree of clinical suspicion should be applied in this patient population. The relative rarity of BJI, even in the setting of multi-center cohort studies, makes clinical research complicated in SOTr.

Acknowledgments

This study has been carried out in the framework of the Swiss Transplant Cohort Study (STCS), supported by the Swiss National Science Foundation, the Swiss University Hospitals and transplant centres. The authors are indebted to all patients for their willingness to participate in the STCS, and doctors and nurses associated with the STCS.

Authorship

Study design: TTP, DOA, CvD, IU, DN. Data collection: TTP, DOA, SHB, CH, JT, KU, CS, PWS, DS. Data analysis: TTP, DOA, IU, DN. Statistics: TTP, SS, DN. Drafting article: TTP. Critical revision of the article: all authors.

Funding

There was no funding for the present study.

Disclosures

All authors declare that they have no conflicts of interest associated with this manuscript.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

TABLES AND FIGURES

Table 1. Baseline patient characteristics.

Patient characteristics	All patients n=61	Heart n=10 (16.4%)	Kidney n=35 (57.4%)	Kidney-pancreas ¹ n=6 (9.9%)	Liver n=3 (4.9%)	Lung n=7 (11.5%)
Sex, Female, n (%)	9 (14.8)	2 (20)	3 (8.6)	2 (33.3)	0	2 (28.6)
Age at infection (year), median (IQR)	57.5 (51.4-67.0)	51.3 (39.5-57.0)	64.6 (54.2-68.8)	55.0 (40.4-62.9)	54.7 (48.3-59.3)	54.3 (43.6-61.9)
Age at transplantation (year), median (IQR)	57.5 (50.4-63.8)	50.2 (39.5-57.0)	62.7 (54.1-66.8)	53.5 (36.4-60.6)	53.7 (47.3-59.3)	54.3 (43.6-61.9)
Type of donor, n (%)						
Cadaveric	48 (78.7)	10 (100)	22 (62.9)	6 (100)	3 (100)	7 (100)
Living	13 (21.3)	0	13 (37.1)	0	0	0
Transplant centre, n (%)						
1	12 (19.1)	0	11 (31.4)	0	0	1 (14.3)
2	13 (20.6)	5 (50)	7 (20.0)	0	1 (33.3)	0
3	12 (19.1)	0	6 (17.1)	0	0	5 (71.4)
4	5 (7.9)	0	2 (5.7)	2 (33.3)	1 (33.3)	0
5	4 (6.4)	0	3 (8.6)	1 (16.7)	0	0
6	17 (27.0)	5 (50)	6 (17.1)	3 (50)	1 (33.3)	1 (14.3)
Comorbidities at transplantation						
Diabetes mellitus	33 (54.1)	2 (20.0)	22 (62.9)	6 (100)	1 (33.3)	2 (28.6)
Hypertension	41 (67.6)	2 (20.0)	32 (91.4)	5 (83.3)	2 (66.7)	0
Chronic kidney disease	44 (72.1)	5 (50.0)	33 (94.3)	6 (100)	0	0
without RRT	11 (28.3)	5 (50.0)	6 (17.1)	0	0	0
with RRT	33 (54.1)	0	27 (77.1)	6 (100)	0	0
Coronary artery disease	26 (42.6)	3 (30.0)	22 (62.9)	0	0	1 (14.3)
Peripheral arterial disease	16 (26.2)	1 (10)	13 (37.1)	2 (33.3)	0	0
LVEF<30%	8 (13.1)	7 (70.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
COPD	3 (4.9)	1 (10.0)	1 (2.9)	0	0	1 (14.3)
Immunosuppressive treatments						
Induction, n (%) ²						
Basiliximab	41 (69.5)	10 (100)	30 (88.2)	2 (33.3)	2 (100)	7 (100)
Thymoglobulin ³	21 (35.6)	10 (100)	7 (20.6)	4 (66.7)	0	0
Rituximab	4 (6.6)	0	5 (14.3)	0	0	0
Other induction	2 (3.3)	1 (10)	1 (2.9)	0	0	0
None	2 (3.3)	0	1 (2.9)	0	1 (33.3)	0
Maintenance, n (%) ⁴						
Corticosteroid	56 (68.3)	10 (100)	36 (78.3)	2 (15.4)	0	8 (100)
MMF or EC-MPS	71 (86.6)	8 (80.0)	40 (87.0)	12 (97.3)	4 (80.0)	7 (87.5)
Ciclosporine	17 (20.7)	3 (30.0)	10 (21.7)	2 (15.4)	1 (20.0)	1 (12.5)
Tacrolimus	60 (73.2)	5 (50.0)	35 (76.1)	10 (76.9)	3 (60.0)	7 (87.5)
Everolimus	5 (6.1)	3 (30.0)	2 (4.4)	0	0	0
Sirolimus	3 (3.7)	0	1 (2.2)	1 (7.7)	1 (20.0)	0
Azathioprine	4 (4.9)	2 (20.0)	1 (2.2)	0	0	1 (12.5)
PCP prophylaxis by TMP-SMX, n (%) ⁵	21 (25.6)	5 (50.0)	8 (17.4)	0	2 (40.0)	6 (75.0)

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; EC-MPS: Enteric-coated mycophenolate sodium; IQR: interquartile range; LVEF<30%: left ventricular ejection fraction <30%; MMF: mycophenolate mofetil; PCP: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; RRT: renal replacement therapy; TMP-SMX: trimethoprim-sulfamethoxazole.

¹ Or islets of Langerhans.

² Information for induction was available for 59 patients.

³ Rabbit anti-thymocyte globulin (ATG) or murine monoclonal anti-T cell antibody (OKT3).

⁴ Maintenance immunosuppression was registered at the time of the infection episode.

⁵ PCP prophylaxis was registered at the time of the infection episode.

Table 2. Bone and joint infections characteristics.

Bone and joint infection characteristics	Total n=82	Diabetic foot osteomyelitis n=38 (46.3%)	Non-vertebral osteomyelitis n=26 (31.7%)	Vertebral osteomyelitis n=2 (2.4%)	Septic arthritis n=8 (9.8%)	Osteosynthesis- associated infection n=6 (7.3%)	Peri-prosthetic joint infection n=2 (2.4%)
Sex, Female, n (%)	10 (12.2)	6 (15.8)	3 (11.5)	0	0	1 (16.7)	0
Age at infection (year), median (IQR)	59.6 (53.4-67.0)	60.7 (54.3-67.0)	54.3 (49.8-65.4)	63.9 (59.9-67.9)	65.1 (51.9-68.4)	60.0 (57.5-62.7)	44.5 (34.3-54.7)
Age at infection (year), mean (range, ± SD)	57.8 (25.1-76.1, 11.1)	59.2 (31.5-76.1, 10.3)	54.8 (25.1-73.1, 12.7)	63.9 (59.9-67.9, 5.7)	60.1 (41.1-68.8, 10.7)	61.6 (54.2-75.3, 7.3)	44.5 (34.4-54.7, 14.3)
Type of transplant, n (%)							
Heart	10 (12.2)	1 (2.6)	7 (26.9)	0	0	2 (33.3)	0
Kidney	46 (56.1)	22 (57.9)	9 (34.6)	2 (100)	8 (100)	4 (66.7)	1 (50.0)
Kidney-pancreas ¹	13 (15.9)	13 (34.2)	0	0	0	0	0
Liver	5 (6.1)	2 (5.3)	2 (7.7)	0	0	0	1 (50.0)
Lung	8 (9.8)	0	8 (30.8)	0	0	0	0
Origin of infection, n (%)							
Primary	54 (65.9)	37 (97.4)	12 (46.2)	1 (50.0)	3 (37.5)	1 (16.7)	0
Haematogenous	6 (7.3)	0	2 (7.7)	1 (50.0)	3 (37.5)	0	0
Surgical site infection	22 (26.8)	1 (2.6)	12 (46.2)	0	2 (25.0)	5 (83.3)	2 (100)
Site of infection, n (%)							
Lower limb	52 (63.4)	38 (100)	7 (26.9)	NA	3 (37.5)	2 (33.3)	2
Incl. foot	45 (54.9)	38 (100)	5 (19.2)	NA	0	2 (33.3)	0
Upper limb	8 (9.8)	NA	3 (11.5)	NA	4 (50.0)	1 (16.7)	0
Incl. hand	3 (3.7)	NA	2 (7.7)	NA	1 (12.5)	0	0
Vertebral	4 (4.9)	NA	NA	2 (100)	0	2 (33.3)	NA
Sternum	13 (15.6)	NA	11 (42.3)	NA	1 (12.5)	1 (16.7)	NA
ENT	2 (2.4)	NA	2 (7.7)	NA	0	0	NA
Other ²	3 (3.7)	NA	3 (11.5)	NA	0	0	NA
Concomitant infection, n (%) ³	22 (26.8)	8 (21.1)	8 (30.8)	2 (50.0)	4 (50.0)	0	0
Time to BJI (months), median (IQR, range)	18.5 (7-43, 0-123)	19.5 (10-54, 0-98)	9.5 (4-35, 0-123)	26.5 (10-43, 10-43)	36 (17-42.5, 5-94)	20.5 (6-64, 1-80)	42 (17-67, 17-67)
Clinical characteristics at hospital entry, n (%) ⁴							
Fever	23/78 (29.5)	16/36 (44.4)	5 (19.2)	0	0/7	0/5	2 (100)
Sepsis	4/79 (5.1)	1/36 (2.8)	1 (3.9)	0	0/7	0	2 (100)
Septic shock	1/79 (1.3)	0/36	0	0	0/7	1 (16.7)	0
Local inflammation	61/79 (77.2)	30/37 (81.1)	21 (80.8)	0	5/7 (71.4)	3/5 (60.0)	2 (100)
Necrosis	19/80 (23.8)	12/37 (32.4)	6 (23.1)	0	1/7 (14.3)	0	0
Laboratory characteristics at hospital entry, median (IQR, range) ⁵							
C-reactive protein (mg/L)	70.7 (27.7-175.6, 2.2-440.0)	50.0 (16.7-126.3, 3.0-363.0)	45 (23.9-95.0, 2.2-292.0)	317.0 (289.0-345.0, 289.0-345.0)	209.5 (164.6-291.0, 125.0-300.0)	89.0 (80.0-287.0, 11.5-336.0)	357.0 (274.0-440.0, 274.0-440.0)
Procalcitonin (ng/mL)	0.85 (0.35-3.9, 0.11-40.0)	1.97 (0.52-3.42, 0.52-3.42)	4.42 (NA)	1.02 (NA)	20.09 (0.17-40.0, 0.17, 40.0)	0.11 (NA)	0.68 (NA)
Leukocytes (x10 ⁹ /L)	9.6 (6.8-12.2, 1.92-37.6)	9.9 (6.7-11.8, 2.4-23.1)	9.5 (6.3-14.2, 2-37.6)	5.0 (1.2-8.0, 1.2-8.0)	10.7 (9.3-15.0, 8.0-24.7)	8.8 (5.9-9.0, 5.0-11.1)	16.8 (13.8-19.8, 13.8-19.8)
Imaging, n (%) ⁶							
X-ray	27/78 (34.6)	17/37 (46.0)	5/25 (20.0)	0	3/7 (42.9)	0/5	2 (100)
Computed tomography scan	21/78 (26.9)	7/37 (18.9)	11/25 (44.0)	0	1/7 (14.3)	2/5 (40.0)	0
MRI	31/78 (39.7)	17/37 (46.0)	8/25 (32.0)	2 (100)	3/7 (42.9)	1/5 (20.0)	0
PET-CT	1/77 (1.3)	0/37	0/25	0	0/7	1/5 (20.0)	0
Other ⁷	3/76 (4.0)	1/37 (2.7)	1/23 (4.4)	1 (50.0)	0/7	0/5	0
Diagnosis, n (%)							
Samples							
Surgical sample	58 (70.7)	25 (65.8)	21 (80.8)	1 (50.0)	4 (50.0)	5 (83.3)	2 (100)
Bone	38 (46.3)	17 (44.7)	18 (69.2)	0	0	3 (50)	0
Tissue	42 (51.2)	14 (36.8)	16 (61.5)	1 (50.0)	4 (50.0)	5 (83.3)	2 (100)

Bone biopsy	10 (12.2)	4 (10.5)	5 (19.2)	0	1 (12.5)	0	0
Joint aspiration, n (%)	5 (6.1)	0	0	1 (50.0)	4 (50.0)	0	0
Synovial leukocytes (cells/mm ³), median (IQR) ⁸	71,800 (32,700-104,100)	ND	ND	71,800 (NA)	68,400 (32,700-104,100)	ND	ND
Wound Swab	21 (25.6)	13 (34.2)	7 (26.9)	0	0	0	1 (50.0)
Other ⁹	6 (7.3)	2 (5.3)	2 (8.0)	0	1 (14.3)	1 (16.7)	0
Methods							
Culture	82 (100)	38 (100)	26 (100)	26 (100)	2 (100)	8 (100)	2 (100)
PCR/Molecular technique	3 (3.7)	1 (2.6)	1 (3.9)	1 (50.0)	0	0	0
Pathology	11 (13.4)	5 (13.2)	6 (23.1)	0	0	0	0
Monomicrobial, n (%)	49 (59.8)	17 (44.7)	15 (57.7)	2 (100)	8 (100)	6 (100)	1 (50)
Fungal infection	9 (11.0)	0	8 (30.8)	0	0	1 (16.7)	0
Associated bacteraemia, n (%)	11 (13.4)	5 (13.2)	2 (7.7)	1 (50.0)	3 (37.5)	0	0
Antibiotic duration (days), median (IQR, range)							
Total	50 (37-85, 7-405)	52.5 (39-85, 11-270)	43 (16-85, 7-371)	62 (43-81, 43-81)	44 (42-70, 34-405)	57 (42-101, 40-225)	89 (85-93, 85-93)
IV	19 (13-37, 0-405)	15 (9-25, 0-78)	20 (15-37, 7-371)	62 (43-81, 43-81)	34.5 (18.5-42.5, 13-405)	44 (16-52, 8-163)	18.5 (0-37, 0-37)
Antifungals duration (days), median (IQR, range)							
Total	204 (36-366, 15-783)	15 (ND)	213 (99-366, 99-366)	NA	NA	36 (NA)	NA
IV	16 (0-26, 0-204)	0	16 (1-23, 0-244)	NA	NA	30 (NA)	NA
Surgical procedures, n (%)							
Irrigation/drainage/debridement	39 (47.6)	11 (29.0)	15 (57.7)	2 (100)	6 (75.0)	4 (66.7)	1 (50.0)
Implant removal/exchange	4 (4.9)	NA	1 (3.9)	NA	NA	2 (33.3)	1 (50.0)
Amputation	26 (31.7)	19 (50.0)	6 (23.1)	NA	1 (12.5)	0	0
Other surgical procedure ¹⁰	4 (4.9)	1 (2.6)	2 (7.7)	0	1 (12.5)	0	0
No surgery	9 (11.0)	7 (18.4)	2 (7.7)	0	0	0	0
Multiple procedures	33/73 (45.2)	8/31 (25.8)	15/24 (62.5)	1 (50.0)	4 (50.0)	4 (66.7)	1 (50.0)
Outcome, n (%)							
Favourable ¹¹	60/81 (74.1)	23/37 (62.2)	23 (88.5)	1 (50.0)	7 (87.5)	4 (66.7)	2 (100)
Failure:							
Relapse	13/81 (16.0)	10/37 (27.0)	1 (3.9)	0	0	2 (33.3)	0
Progression	7/81 (8.6)	4/37 (10.8)	2 (7.7)	0	1 (12.5)	0	0
Reinfection	1/81 (1.2)	0	0	1 (50.0)	0	0	0
Mortality ¹²							
30-days	0	0	0	0	0	0	0
90-days	4/61 (6.6)	0	3/22 (13.6)	0	1/4 (25.0)	0	0
6-months	6/61 (9.8)	0	3/22 (13.6)	0	2/4 (50.0)	1 (16.7)	0
1-year	9/61 (14.8)	2/25 (8.0)	4/22 (18.2)	0	2/4 (50.0)	1 (16.7)	0

BJI: bone and joint infection; ENT: ear, nose, and throat; IQR: interquartile range; IV: intravenous; MRI: magnetic resonance imaging; NA: not applicable; ND: not done; PCR: polymerase chain reaction; PET-CT: positron emission tomography-computed tomography; SD: standard deviation.

¹ Or islets of Langerhans.

² Other localizations included: pubic symphysis, os temporale, scapula, base of skull.

³ Concomitant infections included: other BJI (6), cellulitis or other complex skin and skin structure infection (cSSSI) (5), bacteraemia of other origin (2), endocarditis (3), pneumonia or lung empyema (3), disseminated nocardiosis with brain abscess and pneumonia (1), mediastinitis (1), cytomegalovirus (CMV) reactivation (1).

⁴ For clinical characteristics, information for fever, sepsis, septic shock, local inflammation and necrosis, was available for: 78, 79, 79, 79 and 80 cases respectively.

⁵ For laboratory characteristics, information for C-reactive protein, procalcitonin and leucocyte count, information was available for: 72, 8 and 73 cases respectively.

⁶ For imaging, information for X-ray, CT, MRI, PET-CT and other, was available for: 78, 78, 77 and 76, respectively.

⁷ Other imaging included: ultrasound, SPECT/CT (Single photon emission computed tomography/computed tomography), arteriography.

⁸ For synovial leucocyte count, information was available for 3 cases.

⁹ Other diagnostic samples included: abscess puncture (2), osteosynthesis culture (2), blood culture (1), maxillary sinus aspiration (1).

¹⁰ Other surgical procedure included: resection arthrodesis, Girdlestone procedure (hip excision arthroplasty), petrosectomy, and meatotomy, sphenoidectomy and ethmoidectomy.

¹¹ For clinical outcome, information was available for 81 cases.

¹² For mortality, only the last BJI episode was considered

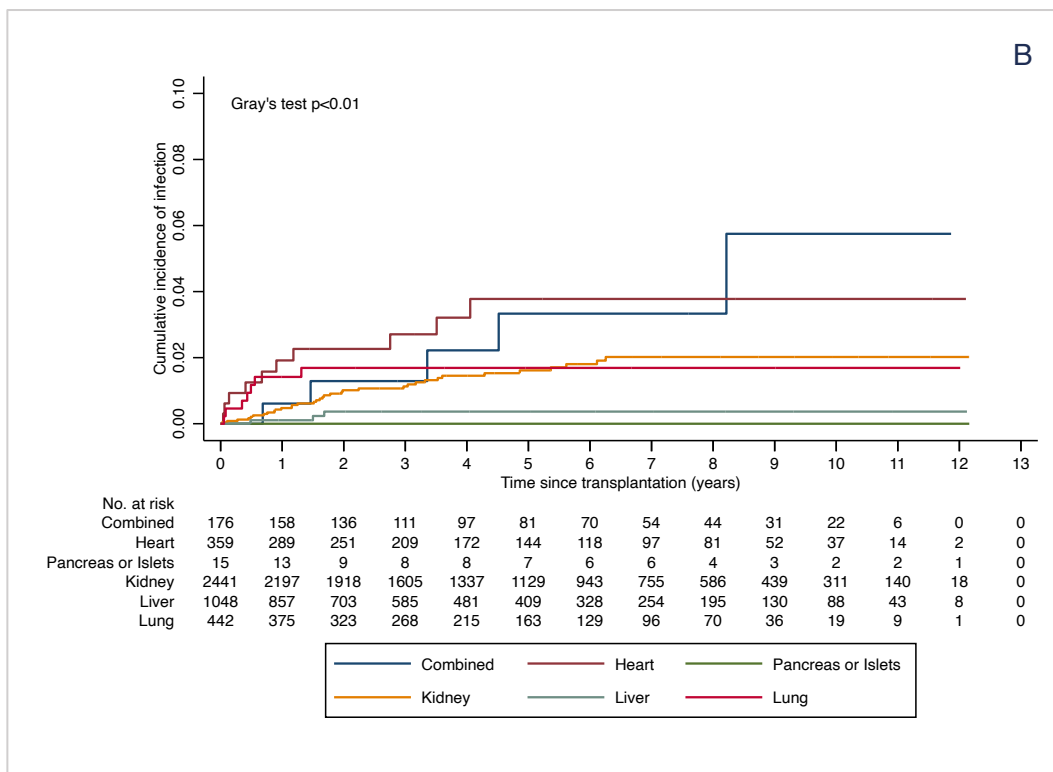
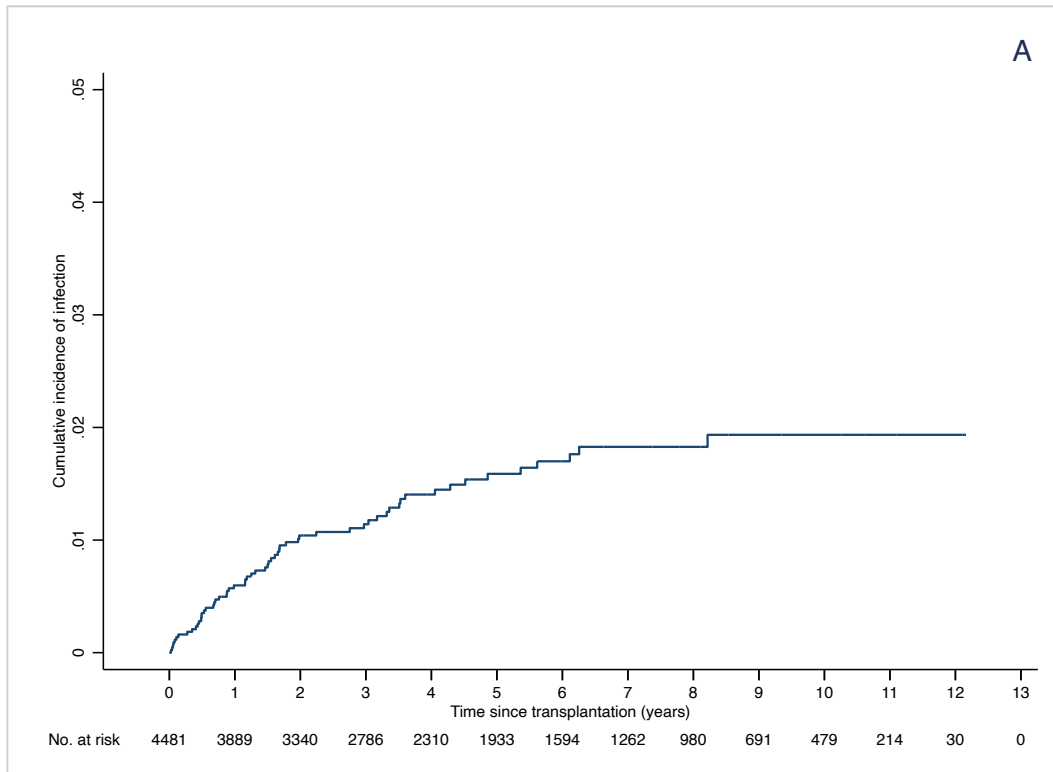
Table 3. Risk factor analysis for bone and joint infections in solid organ transplant recipients.

Variable	Univariate analysis			Multivariable analysis		
	OR	95%CI	p-Value	OR	95%CI	p-Value
Demographics						
Gender, male	3.24	1.51-6.92	0.002	2.94	1.26-6.89	0.013
Age at transplantation						
≤45	1	(ref.)				
45-65	1.14	0.48-2.71	0.76			
>65	1.52	0.57-4.08	0.41			
Diabetes mellitus	3.40	1.73-6.69	<0.001	2.97	1.34-6.56	0.007
Hypertension	0.95	0.43-2.10	0.89			
CKD without RRT	1.38	0.59-3.22	0.46			
CKD with RRT	1	0.39-2.53	1			
Coronary artery disease	2.33	1.12-4.86	0.024	1.14	0.49-2.63	0.764
Peripheral arterial disease	2.98	1.30-6.86	0.01	2.29	0.82-6.38	0.11
LVEF<30%	4.00	0.41-39.00	0.23			
COPD	1	0.16-6.42	1			
Transplant characteristics						
Donor type, cadaveric	1.19	0.76-1.87	0.44			
Maintenance IS						
Azathioprine	0.67	0.13-3.30	0.62			
Ciclosporine	1.10	0.39-3.10	0.86			
EC-MPS	0.41	0.215-1.18	0.10	0.44	0.13-1.55	0.20
Everolimus	1.62	0.31-8.40	0.57			
MMF	1.67	0.70-3.99	0.25			
Sirolimus	2.00	0.28-14.20	0.49			
Steroids	2.41	0.97-5.98	0.058	2.04	0.69-6.04	0.20
Tacrolimus	1.73	0.60-4.94	0.31			
Induction IS						
Basiliximab	0.85	0.22-3.33	0.81			
Thymoglobulin	1.44	0.49-4.27	0.51			
Any induction	1.50	0.34-6.70	0.60			
Prophylaxis						
TMP-SMX	0.68	0.23-1.98	0.48			

CI: confidence interval; CKD: chronic kidney disease defined as creatinine clearance<60 ml/min/1.73m²; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; EC-MPS: Enteric-coated mycophenolate sodium; IS: immunosuppression; LVEF<30%: left ventricular ejection fraction <30%; MMF: mycophenolate mofetil; NA: not applicable; OR: odds ratio; RRT: renal replacement therapy; TMP-SMX: trimethoprim-sulfamethoxazole.

* Only small correlations were identified between DM and PAD, and between gender and CAD (Pearson correlation coefficients: $r=0.2973$, $p<0.001$, and $r=0.2367$, $p=0.001$, respectively).

Figure 1. Cumulative incidence of bone and joint infection among solid organ transplant recipients: (A) overall, and (B) by organ transplanted. Time to infection by organ transplant categories (C).



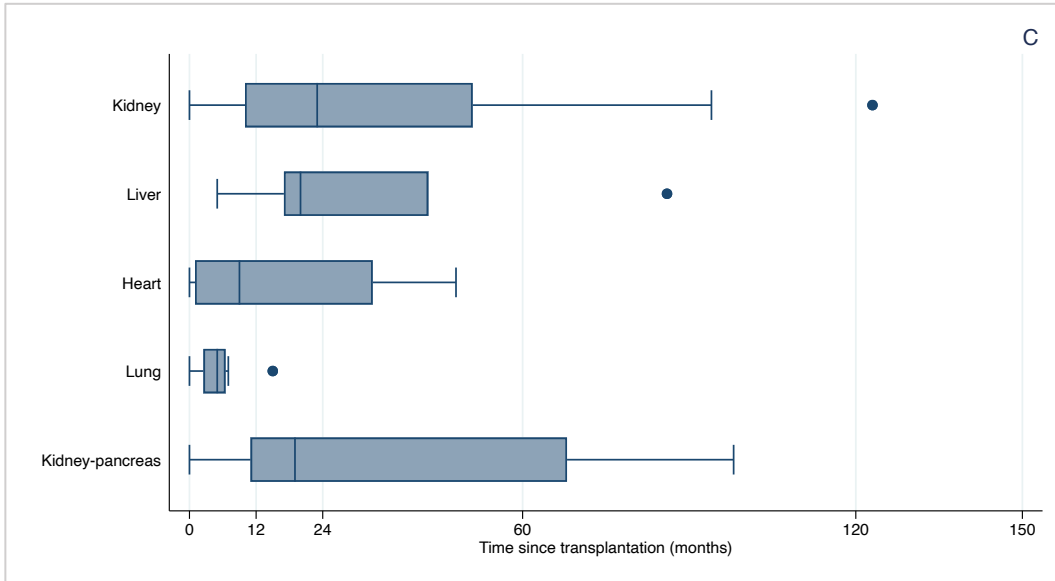


Figure 2. Distribution of bone and joint infections (A) and pathogens (B), by organ transplanted.

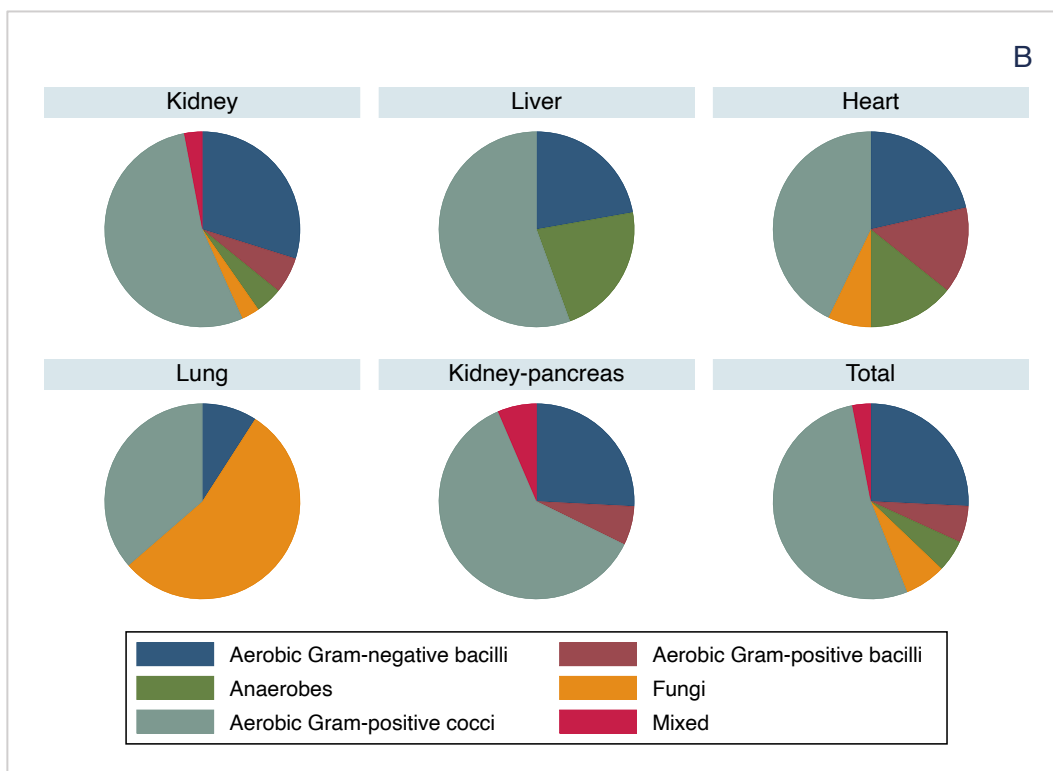
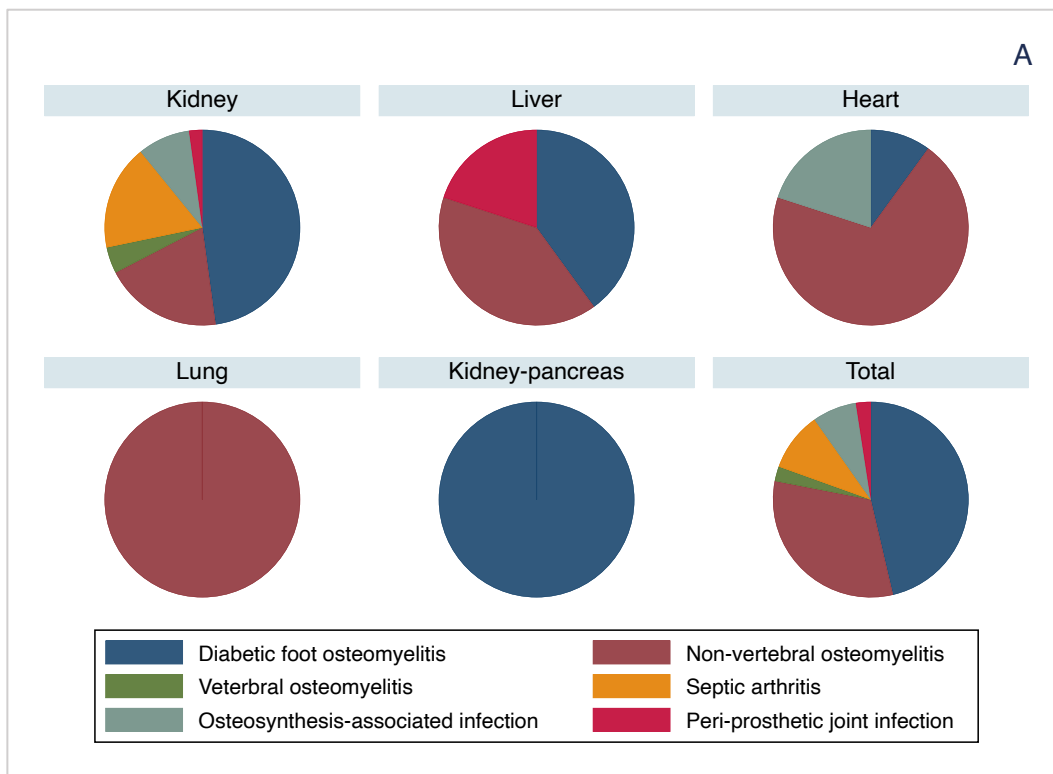
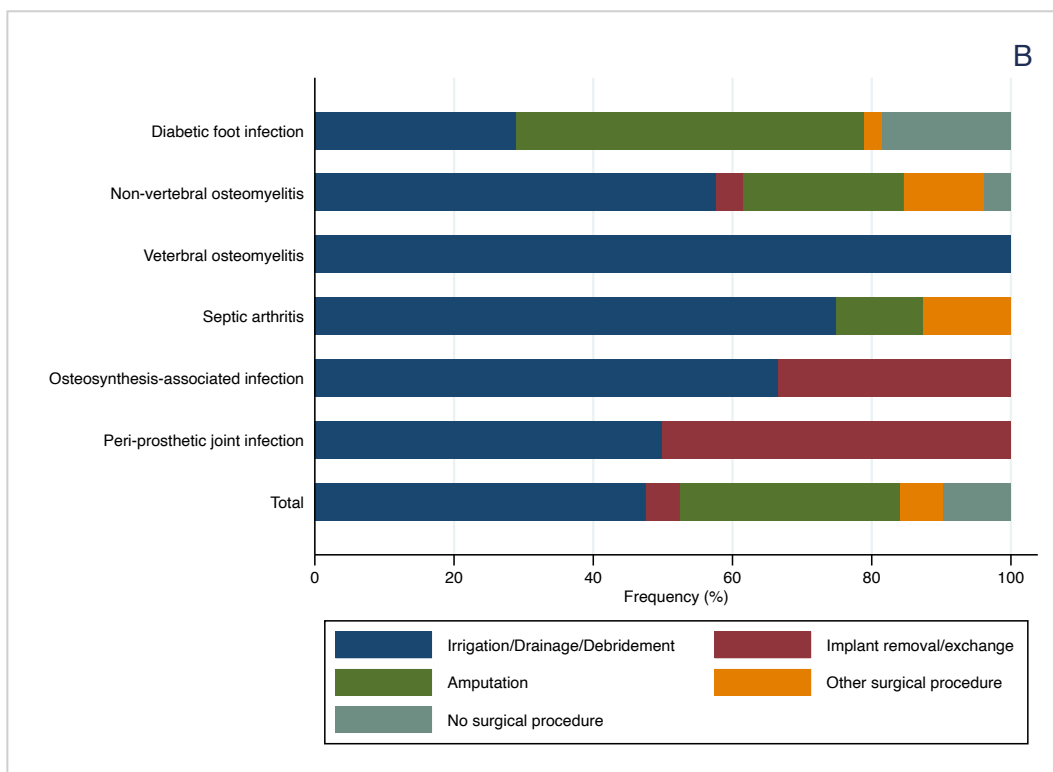
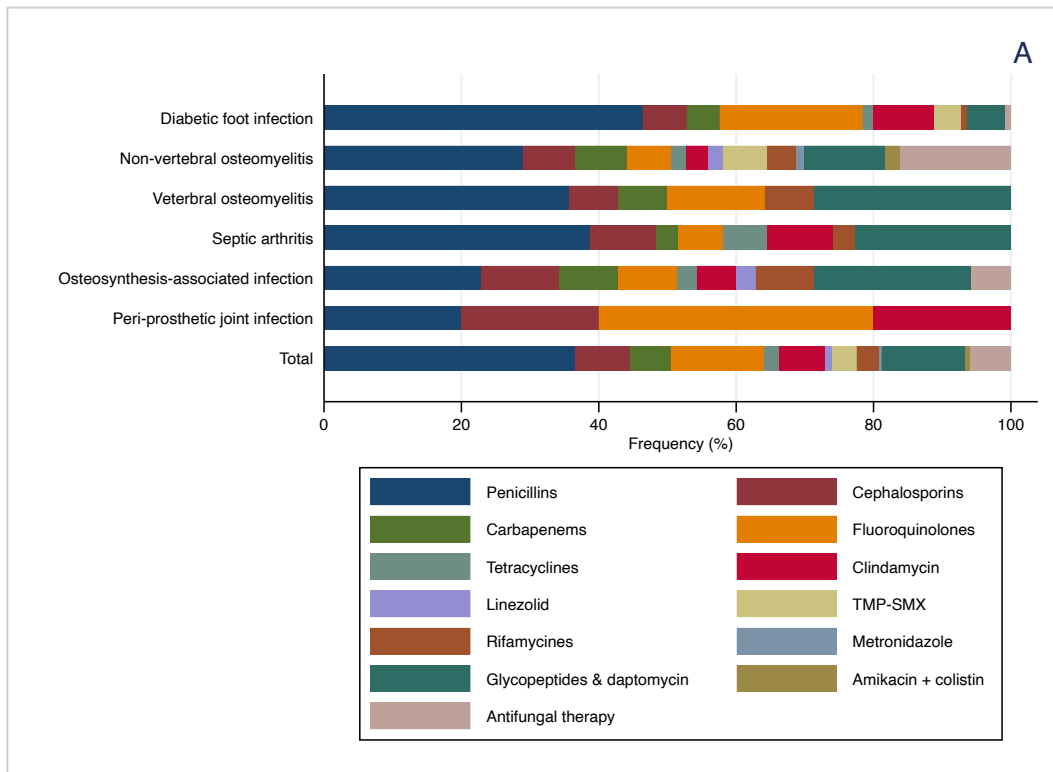


Figure 3. Presentation of bone and joint infection treatments, based on (A) antimicrobial treatments administered, and (B) surgical procedure.



SUPPLEMENTARY MATERIALS

Definitions

Osteomyelitis

Osteomyelitis was defined as pain or purulence around the affected site with proof of bony involvement via radiographic imaging, with either growth of organism via bone biopsy, or histopathologic findings consistent with acute or chronic osteomyelitis ^{12,29}

Native joint septic arthritis

Native joint septic arthritis (SA) was defined if ≥ 1 of the following criteria was met ⁷:

- (1) positive culture of a pathogenic organism from an affected joint (synovial fluid or tissue);
- (2) positive culture of a pathogenic organism from another source (e.g. blood) in the setting of a red, warm joint suspected of infection;
- (3) negative cultures but typical clinical features and purulent joint fluid in the presence of previous antibiotic treatment.

Peri-prosthetic joint infection

Peri-prosthetic joint infection was diagnosed, if ≥ 1 of the following criteria was fulfilled ⁴¹:

- (1) presence of a sinus tract (fistula) communicating with the prosthesis;
- (2) purulence around the prosthesis;
- (3) two or more intraoperative cultures or combination of preoperative aspiration and intraoperative cultures that yield the same organism or sonication fluid > 50 CFU/ml (for highly virulent organisms [e.g. *Staphylococcus aureus*, Enterobacterales, streptococci], one positive sample was enough);
- (4) presence of acute inflammation seen on histopathologic examination of peri-prosthetic tissue at the time of surgical debridement or prosthesis removal.

Osteosynthesis-associated infection

Other orthopaedic implant infection or osteosynthesis-associated infection (OAI) was defined according to the fracture-related infection consensus ⁵³:

- (1) fistula, sinus or wound breakdown (with communication to the bone or the implant), or
- (2) purulent drainage from the wound or presence of pus during surgery, or
- (3) phenotypically indistinguishable pathogens identified by culture from at least two separate deep tissue/implant (including sonication-fluid) specimens taken during an operative intervention, or
- (4) presence of microorganisms in deep tissue taken during an operative intervention, as confirmed by histopathological examination using specific staining techniques for bacteria or fungi.

Supplementary tables and figures

Table S1. Detailed presentation of causative pathogen distribution overall and by type of infection

Pathogens, n (%)	Total n=132	Diabetic foot osteomyelitis n=72 (54.5%)	Non-vertebral osteomyelitis n=41 (31.1%)	Vertebral osteomyelitis n=2 (1.5%)	Septic arthritis n=8 (6.1%)	Osteosynthesis- associated infection n=6 (4.5%)	Peri-prosthetic joint infection n=3 (2.3%)
Aerobic Gram-positive cocci	70 (53.4)	37 (51.4)	19 (46.3)	2 (100)	8 (100)	3 (60.0)	1 (33.3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	28 (21.2)	18 (25.0)	4 (9.8)	1 (50.0)	4 (50.0)	0	1 (33.3)
CoN <i>Staphylococcus</i>	14 (10.6)	4 (5.6)	6 (14.6)	0	2 (25.0)	2 (33.3)	0
<i>Streptococcus</i> spp	20 (15.3)	11 (15.3)	6 (14.6)	1 (50.0)	1 (12.5)	1 (16.7)	0
<i>Enterococcus</i> spp	8 (6.1)	4 (5.6)	3 (7.3)	0	1 (12.5)	0	0
Aerobic Gram-positive bacilli	8 (6.1)	5 (6.9)	3 (7.3)	0	0	0	0
<i>Corynebacterium</i> spp	5 (3.8)	4 (5.6)	1 (2.4)	0	0	0	0
<i>Lactobacillus</i> spp	1 (0.8)	1 (1.4)	0	0	0	0	0
<i>Nocardia</i> spp	1 (0.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
Other Gram-positive bacilli	1 (0.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
Aerobic Gram-negative bacilli	34 (26.0)	26 (36.1)	6 (14.6)	0	0	1 (16.7)	1 (33.3)
Enterobacterales	20 (15.3)	14 (19.4)	4 (9.8)	0	0	1 (16.7)	1 (33.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (8.4)	11 (15.3)	0	0	0	0	0
<i>Acinetobacter</i> spp	2 (1.5)	1 (1.4)	1 (2.4)	0	0	0	0
<i>Burkholderia cepacia</i>	1 (0.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
Anaerobes	7 (5.3)	1 (1.4)	4 (9.8)	0	0	1 (16.7)	1 (33.3)
<i>Cutibacterium acnes</i>	2 (1.5)	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (33.3)
<i>Bacteroides fragilis</i>	2 (1.5)	1 (1.4)	1 (2.4)	0	0	0	0
Other Gram-positive anaerobes	3 (2.3)	0	3 (7.3)	0	0	0	0
Mixed bacteria	4 (3.1)	3 (4.2)	1 (2.4)	0	0	0	0
Fungi	9 (6.9)	0	8 (19.5)	0	0	1 (16.7)	0
<i>Candida albicans</i>	7 (5.3)	0	6 (14.6)	0	0	1 (16.7)	0
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2 (1.5)	0	2 (4.9)	0	0	0	0

CoN *Staphylococcus*: coagulase-negative *Staphylococcus*

Enterobacterales: *Citrobacter freundii* (n=1), *Citrobacter koseri* (n=1), *Enterobacter cloacae* (n=5), *Escherichia coli* (n=5), *Klebsiella aerogenes* (n=1), *Klebsiella oxytoca* (n=1), *Klebsiella pneumoniae* (n=1), *Proteus mirabilis* (n=1), *Proteus vulgaris* (n=3), *Serratia marcescens* (n=1).

Enterococcus spp: *E. avium* (n=2), *E. faecalis* (n=2), *E. faecium* (n=2), *E. gallinarum* (n=1), *Enterococcus* spp (n=1).

Other Gram-positive bacilli: *Kytococcus schroeteri*.

Other Gram-positive anaerobes: *Anaerococcus vaginalis*, *Finexgoldia magna*, *Peptoniphilus* spp.

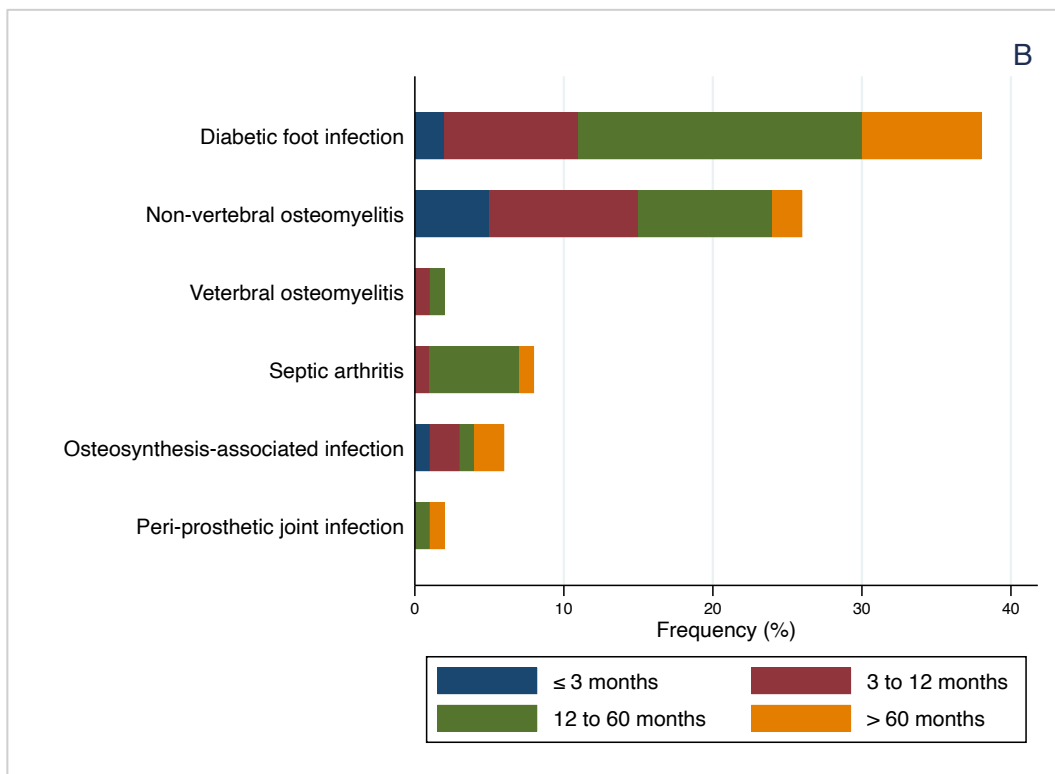
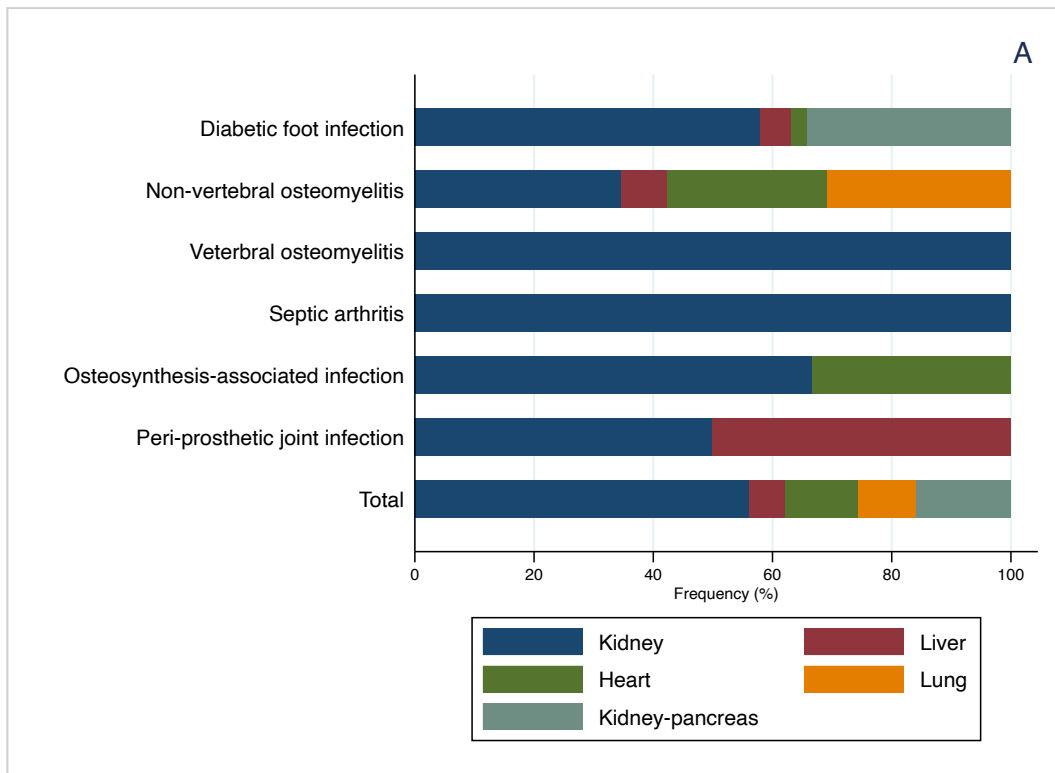
Streptococcus spp: apha-haemolytic (n=7), *S. agalactiae* (n=3), *S. dysgalactiae* (n=7), *S. pyogenes* (n=1), *Streptococcus* spp (n=2).

Table S2. Detailed presentation of antimicrobial therapies administered overall and by type of infection

Antimicrobials type	Total n=303	Diabetic foot osteomyelitis n=125 (41.3%)	Non-vertebral osteomyelitis n=93 (30.7%)	Vertebral osteomyelitis n=14 (4.6%)	Septic arthritis n=31 (10.2%)	Osteosynthesis- associated infection n=35 (11.6%)	Peri-prosthetic joint infection n=5 (1.7%)
Penicillins							
Penicillin G	3 (1.0)	0	0	1 (7.1)	1 (3.2)	1 (2.9)	0
Amoxicillin	10 (3.3)	6 (4.8)	1 (1.1)	0	2 (6.5)	1 (2.9)	0
Flucloxacillin	10 (3.3)	2 (1.6)	2 (2.2)	2 (14.3)	3 (9.7)	1 (2.9)	0
Temocillin	1 (0.3)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Amoxicillin-clavulanate	54 (17.8)	32 (25.6)	14 (15.1)	0	4 (12.9)	4 (11.4)	0
Piperacillin-tazobactam	33 (10.9)	18 (14.4)	9 (9.7)	2 (14.3)	2 (6.5)	1 (2.9)	1 (20.0)
Cephalosporins							
Cefazolin	2 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.1)	0	0	0	0
Ceftriaxone	11 (3.6)	3 (2.4)	3 (3.2)	1 (7.1)	3 (9.7)	0	1 (20.0)
Ceftazidim	4 (1.3)	0	2 (2.2)	0	0	2 (5.7)	0
Cefepim	7 (2.3)	4 (3.2)	1 (1.1)	0	0	2 (5.7)	0
Carbapenems							
Imipenem	6 (2.0)	3 (2.4)	2 (2.2)	0	0	1 (2.9)	0
Meropenem	11 (3.6)	3 (2.4)	4 (4.3)	1 (7.1)	1 (3.2)	2 (5.7)	0
Ertapenem	1 (0.3)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Fluoroquinolones							
Ciprofloxacin	34 (11.2)	22 (17.6)	4 (4.3)	2 (14.3)	2 (6.5)	3 (8.6)	1 (20.0)
Levofloxacin	6 (2.0)	3 (2.4)	2 (2.2)	0	0	0	1 (20.0)
Moxifloxacin	1 (0.3)	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Amikacin	1 (0.3)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
TMP-SMX	11 (3.6)	5 (4.0)	6 (6.5)	0	0	0	0
Clindamycin	20 (6.6)	11 (8.8)	3 (3.2)	0	3 (9.7)	2 (5.7)	1 (20.0)
Tetracyclines							
Doxycycline	5 (1.7)	2 (1.6)	0	0	2 (6.5)	1 (2.9)	0
Minocyclin	2 (0.7)	0	2 (2.2)	0	0	0	0
Glycopeptides							
Vancomycin	27 (8.9)	6 (4.8)	10 (10.8)	1 (7.1)	5 (16.1)	5 (14.3)	0
Teicoplanin	1 (0.3)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Daptomycin	9 (3.0)	1 (0.8)	0	3 (21.4)	2 (6.5)	3 (8.6)	0
Linezolid	3 (1.0)	0	2 (2.2)	0	0	1 (2.9)	0
Metronidazole	1 (0.3)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Rifamycines							
Rifampicin	6 (2.0)	1 (0.8)	1 (1.1)	1 (7.1)	1 (3.2)	2 (5.7)	0
Rifabutin	4 (1.3)	0	3 (3.2)	0	0	1 (2.9)	0
Colistin	1 (0.3)	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Other antifungals							
Fluconazole	8 (2.6)	1 (0.8)	6 (6.5)	0	0	1 (2.9)	0
Caspofungin/Anidulafungin	6 (2.0)	0	5 (5.4)	0	0	1 (2.9)	0
Voriconazole	4 (1.4)	0	4 (4.3)	0	0	0	0

TMP-SMX: trimethoprim-sulfamethoxazole.

Figure S1. Presentation of bone and joint infection based on (A) organ transplant category, (B) time to infection since transplantation, and (C) pathogens identified



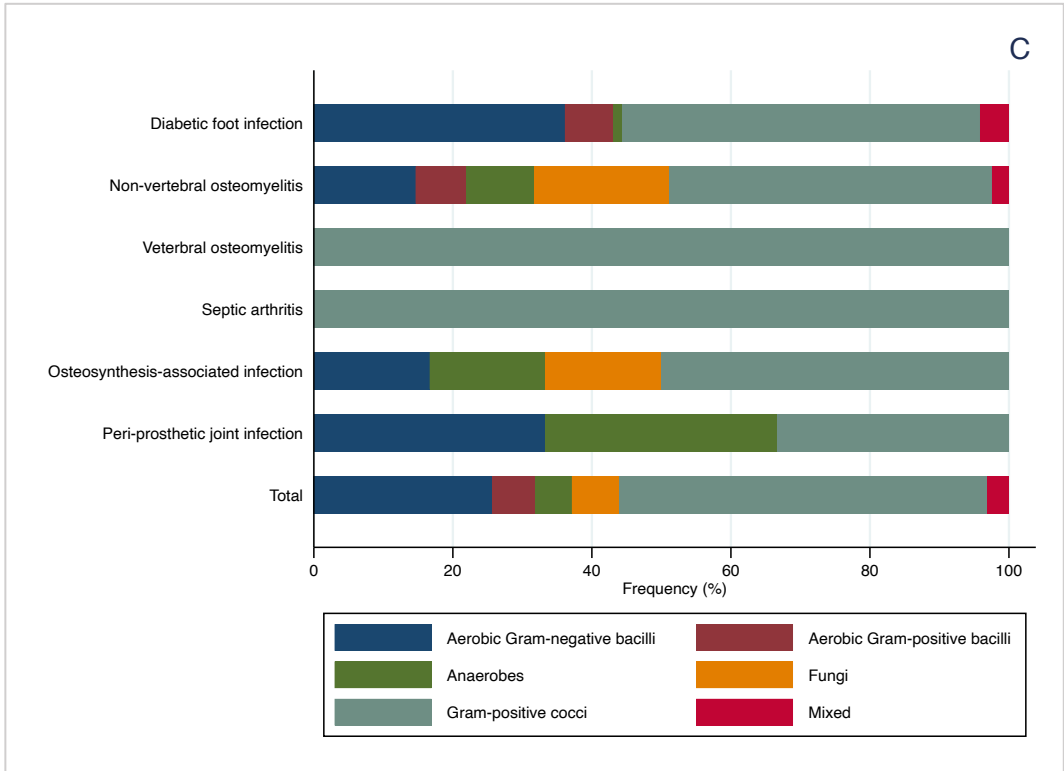
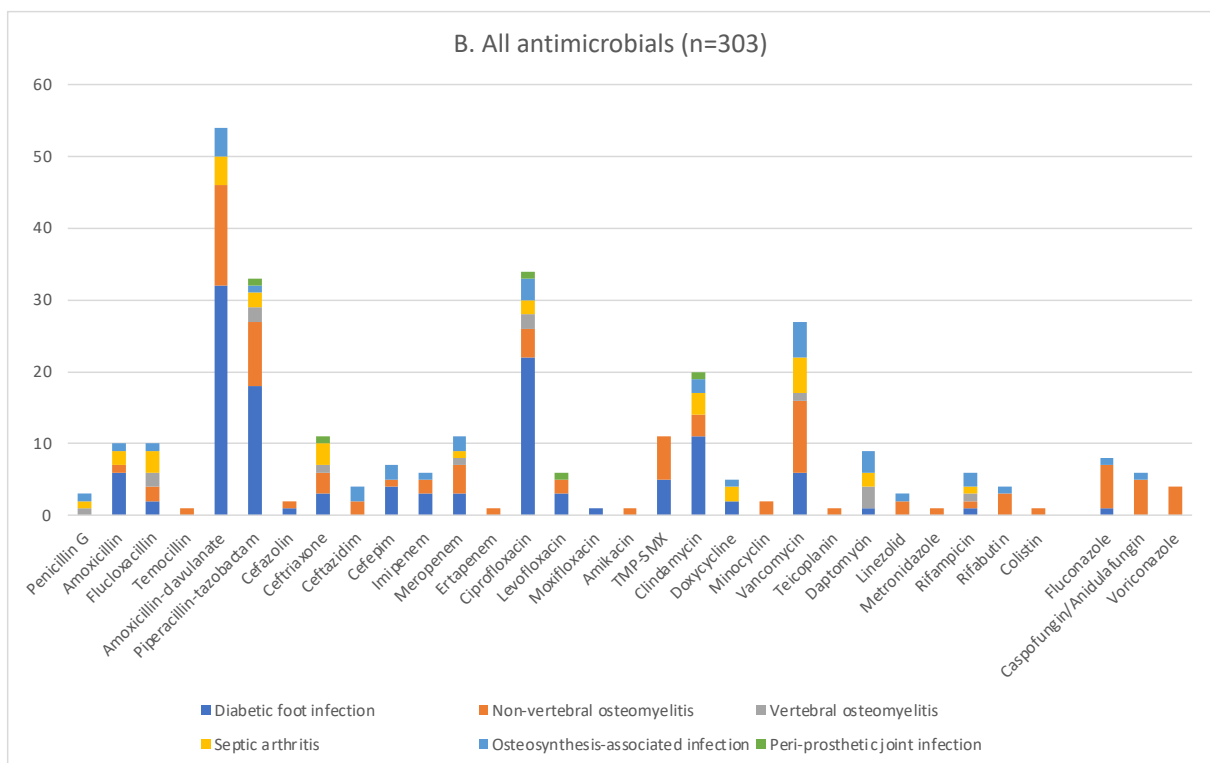
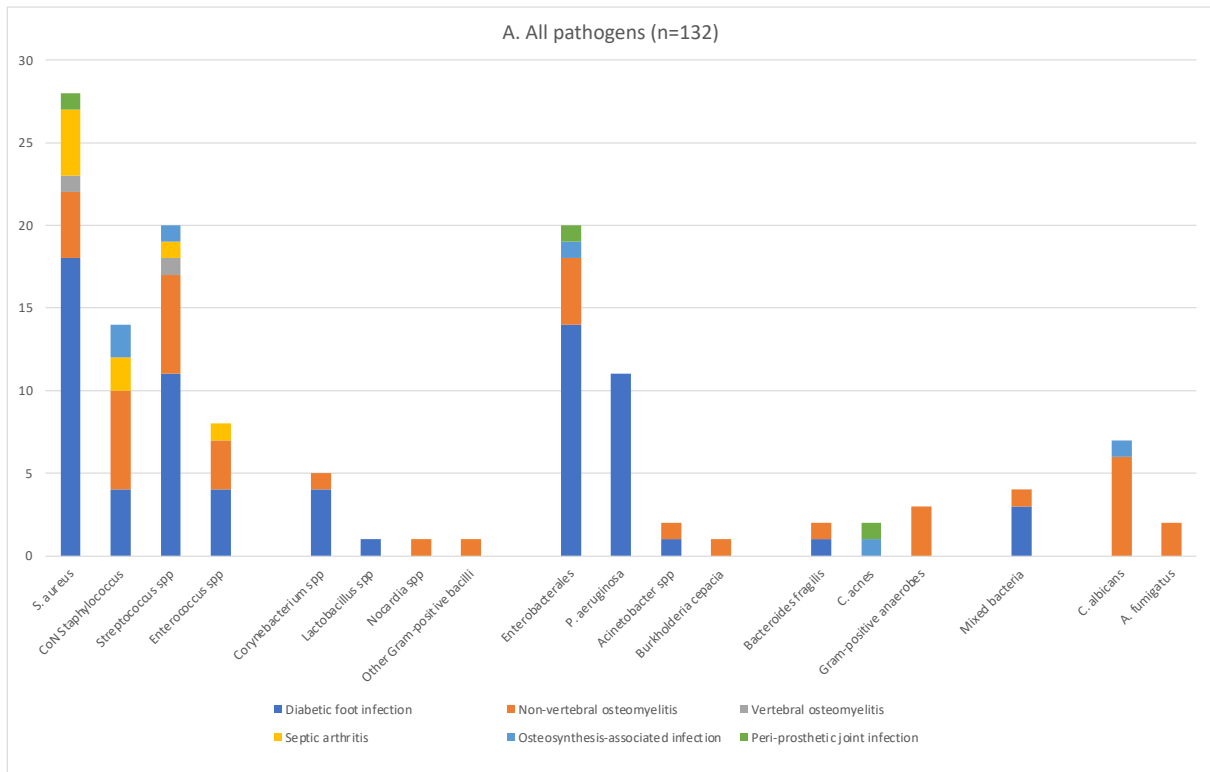


Figure S2. Detailed presentation of causative pathogens (A) and antimicrobial therapies administered

(B) by infection type.



Infection characteristics by type of organ transplant

Kidney transplant recipients

Numerically, most infections (46/82, 56.1%) were observed in kidney transplant recipients. Median time to infection was close to two years (23 months, IQR 10-51), and DFO the most common BJI (n=22/46, 47.8%), followed by non-vertebral osteomyelitis (n=9/46, 19.6%), and septic arthritis (n=8/46, 17.4%). Most of these infections were of primary origin (n=35/46, 76.1%), and the lower limb was often affected (n=33/46, 71.7%), including the foot (n=29/46, 63.2%). The pathogens involved were mainly Gram-positive cocci (n=36/67, 53.7%), followed by Gram-negative bacilli (n=20/67, 29.9%) including Enterobacterales (n=13) and *P. aeruginosa* (n=7). One patient developed a temporal bone osteomyelitis following an *Aspergillus fumigatus* invasive otitis externa, for which he was treated with voriconazole for two years. One-year all-cause mortality after BJI was 13.0% (n=6/46).

Liver transplant recipients

Three out of 1,048 (0.3%) liver transplant recipients developed five BJI: two DFOs, two non-vertebral osteomyelitis (femur and sternum), and one hip peri-prosthetic joint infection; in 80% (n=4/5) the infection involved the lower limb. One patient had three BJI (two DFO, sternum infection). Median time to infection was 20 months (IQR 17-43). The pathogens responsible were predominantly Gram-positive cocci (n=5/9, 55.6%), and all cases were operated on with successful management (n=5/5, 100%). There were no deaths within 12 months after BJI diagnosis.

Heart transplant recipients

Ten among 359 (2.8%) heart transplant recipients presented a BJI: all cases were single events, with a median age of 51.3 years (IQR 39.5-57.0). The majority of infections were SSIs (7/10, 70%). There were seven non-vertebral osteomyelitis (5/7 were sternal infections following SSIs), two implant-associated infections (1/2 was sternal), and one DFO. Median time to infection was 9 months (IQR 1-33). In 70%

of cases (n=7/10), the infection was monomicrobial, with a majority of gram-positive cocci (n=6/14, 42.9%), almost exclusively coagulase-negative *Staphylococcus* (n=5). One sternal infection was due to *Candida albicans*, and *Nocardia farcinica/kroppenstedtii* was isolated in one olecranon osteomyelitis following disseminated nocardiosis (brain abscess and pulmonary involvement). All patients underwent surgery, and seven of them required multiple procedures. One patient with *Acinetobacter baumannii* sternal osteomyelitis died due to progression of the infection.

Lung transplant recipients

Eight BJI occurred in seven of the 442 (1.6%) lung transplant recipients, all of which were non-vertebral osteomyelitis (n=8/8, 100%). In 6/8 (75%) cases, it was a sternal infection, considered as SSI. The other two included: an infection of ethmoidal/maxillar sinuses and a skull-base osteomyelitis. The median time to BJI was 5 months (IQR 2.5-6.5). Most BJI (n=5/8, 62.5%) were monomicrobial, with *Candida albicans* found in 5/6 (83.3%) of sternal wound infections, and coagulase-negative *Staphylococcus* in 3/6. The sinus infection was due to *Aspergillus fumigatus* and *Enterococcus faecium*, while *Burkholderia cepacia* was isolated in the skull-base osteomyelitis. All patients underwent surgery, one of the sternal *C. albicans* infections relapsed at 4 months, and patient with *B. cepacia* os temporale infection progressed and died on day 38. All other patients had successful outcomes (n=6, 75%).

Kidney-pancreas transplant recipients

Six kidney-pancreas transplant patients among the 177 transplants combined (3.4%) suffered from 13 BJI. All were DFOs, only two patients had more than one episode: one had two episodes of DFO, while the other had seven episodes, in different locations (hallux, 4th metatarsal bone, calcaneus) but always on the same foot. Infections were polymicrobial in most cases (n=10/13, 76.9%), with Gram-positive cocci accounting for the majority of identified pathogens (n=19/31, 61.3%), including methicillin-susceptible *S. aureus* (n=10/31 32.3%) and streptococci (n=7/31, 22.6%). Gram-negative bacilli isolated

(n=8/31, 25.8%) included: *P. aeruginosa* (n=4), Enterobacterales (n=3), and *Acinetobacter* spp. (n=1). Four patients with DFOs did not undergo surgery (one patient declined indicated amputation), and the median duration of antibacterial treatment was 54 days (IQR 40-102.5). The outcome was poor in the majority of BJI (n=9/13, 69.2%), and even with removal of the patient declining amputation, the treatment failure rate was 50% (n=3/6), with two recurrences and one progression. There were no deaths at one year.

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

À ce jour, il s'agit de la plus grande série d'infections ostéo-articulaires (IOA) chez des patients transplantés d'organe solide (TOS) : 61 sur plus de 4'000 patients transplantés ont développé 82 IOA au sein de cette cohorte multicentrique nationale suisse. Les résultats principaux de cette étude sont les suivants :

- Les IOA chez les patients TOS sont rares, de l'ordre de 1.4% dans cette cohorte. On note des variations selon les différents types d'organes transplantés : les patients transplantés de rein-pancréas puis ceux transplantés de cœur avaient la plus haute incidence ;
- Les ostéites du pied diabétique, suivies des ostéomyélites non-vertébrales, représentaient les types d'IOA les plus fréquents ;
- Les IOA étaient des complications principalement tardives. Toutefois, en regroupant les différents types d'organes transplantés, une différence de délai d'apparition de l'IOA émergeait entre les organes thoraciques (cœur et poumon, 5.5 mois [IQR 1-14]) et abdominaux (foie, rein, rein-pancréas, 22 mois [10.5-54.5]). Cette différence était statistiquement significative.
- Cliniquement, les patients se présentaient avec des signes et symptômes subtils, et avec un syndrome inflammatoire modéré. La majorité des patients a nécessité une ou plusieurs interventions chirurgicales. Nous évoquons deux hypothèses face à cette observation : (1) s'agissant de patients fragiles, les cliniciens en charge étaient plus prompts à effectuer une intervention chirurgicale afin de diminuer rapidement le foyer de l'infection ; et (2), en raison de la pauvreté des signes cliniques et des examens paracliniques peu perturbés, un retard de prise en charge pourrait également expliquer la proportion élevée de procédures chirurgicales et des échecs thérapeutiques.
- Les pathogènes retrouvés étaient en majorité des cocci à Gram positif, suivi des bacilles à Gram négatif : cette répartition est similaire à ce qui est retrouvé dans les IOA de la population générale. Aucune infection à mycobactérie n'a été répertoriée, et peu de cas impliquaient des

pathogènes rares, comme *Nocardia farcinica/kroppenstedtii* and *Kytococcus schroeteri*. Cependant, les infections fongiques représentaient plus de 10% des cas, avec une prédominance de *Candida albicans* notamment chez les patients transplantés de poumon.

- Comme pour les IOA dans une population non transplantée, l'analyse multivariable a montré que le sexe masculin et le diabète étaient des forts prédicteurs d'IOA dans cette cohorte, contrairement au type d'immunosuppression.
- En raison d'un faible taux d'infection à germes multirésistants, l'amoxicilline-clavulanate était l'antibiotique le plus utilisé ; les durées de traitement étaient appropriées, sauf pour les infections du pied diabétique où la durée médiane était plus longue : ceci pourrait être expliqué par la mauvaise évolution ou un retard de réponse clinique en lien avec les traitements immunosuppresseurs induisant une prolongation des traitements antibiotiques.

Cette étude soulève deux questions : d'une part, le nombre élevé d'ostéomyélites sternales à *Candida* spp chez les patients transplantés d'organes thoraciques suggère qu'il serait opportun d'identifier les candidats à une greffe pulmonaire pouvant bénéficier d'une prophylaxie antifongique. D'autre part, la grande proportion de traitements chirurgicaux est-elle liée au retard de prise en charge, ou à la plus grande propension de traiter agressivement les patients immunosupprimés et rigoureusement suivis ? Des études prospectives seront nécessaires pour répondre à ces questions.

En conclusion, les infections ostéo-articulaires sont des événements rares et tardifs chez les patients transplantés d'organe solide. Toutefois, leur manifestation peut être subtile : tout clinicien en charge de ce type de patients devrait donc avoir un seuil de suspicion très bas en cas de doute quant à une infection ostéo-articulaire.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier très chaleureusement :

- Le Professeur Christian van Delden qui m'a accompagné et aidé pour la réalisation de ce travail, et qui a toujours été un soutien lors de mon parcours en infectiologie

- Le Professeur Laurent Kaiser pour ses conseils, sa confiance et son rôle de guide tout au long de ma carrière en infectiologie

- Le Docteur Dionysios Neofytos qui m'a accompagné et aidé pour la réalisation de cette étude, et qui a toujours été présent pour me soutenir depuis mes débuts en infectiologie

- Le Docteur Stéphane Emonet, qui m'a transmis sa passion pour l'infectiologie

- Mon épouse Halima, mes enfants Naël, Ilyan et Ayden, pour leur amour inconditionnel et leur soutien.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kehrer M, Pedersen C, Jensen TG, Lassen AT. Increasing incidence of pyogenic spondylodiscitis: a 14-year population-based study. *J Infect*. Apr 2014;68(4):313-20. doi:10.1016/j.jinf.2013.11.011
2. Kremers HM, Nwojo ME, Ransom JE, Wood-Wentz CM, Melton LJ, 3rd, Huddleston PM, 3rd. Trends in the epidemiology of osteomyelitis: a population-based study, 1969 to 2009. *J Bone Joint Surg Am*. May 20 2015;97(10):837-45. doi:10.2106/JBJS.N.01350
3. Premkumar A, Kolin DA, Farley KX, et al. Projected Economic Burden of Periprosthetic Joint Infection of the Hip and Knee in the United States. *J Arthroplasty*. May 2021;36(5):1484-1489 e3. doi:10.1016/j.arth.2020.12.005
4. Rutherford AI, Subesinghe S, Bharucha T, Ibrahim F, Kleymann A, Galloway JB. A population study of the reported incidence of native joint septic arthritis in the United Kingdom between 1998 and 2013. *Rheumatology (Oxford)*. Dec 2016;55(12):2176-2180. doi:10.1093/rheumatology/kew323
5. Pham TT, Mabrut E, Cochard P, et al. Cost of off-label antibiotic therapy for bone and joint infections: a 6-year prospective monocentric observational cohort study in a referral centre for management of complex osteo-articular infections. *J Bone Jt Infect*. 2021;6(8):337-346. doi:10.5194/jbji-6-337-2021
6. Alamanda VK, Springer BD. Perioperative and Modifiable Risk Factors for Periprosthetic Joint Infections (PJI) and Recommended Guidelines. *Curr Rev Musculoskelet Med*. Sep 2018;11(3):325-331. doi:10.1007/s12178-018-9494-z
7. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet*. Mar 6 2010;375(9717):846-55. doi:10.1016/S0140-6736(09)61595-6
8. McMaster Arthroplasty C. Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection Following Primary Total Hip Arthroplasty: A 15-Year, Population-Based Cohort Study. *J Bone Joint Surg Am*. Mar 18 2020;102(6):503-509. doi:10.2106/JBJS.19.00537

9. Gupta A, Clauss H. Prosthetic joint infection with Mycobacterium avium complex in a solid organ transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. Dec 2009;11(6):537-40. doi:10.1111/j.1399-3062.2009.00433.x
10. Li JY, Yong TY, Grove DI, Coates PT. Successful control of Scedosporium prolificans septic arthritis and probable osteomyelitis without radical surgery in a long-term renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. Feb 2008;10(1):63-5. doi:10.1111/j.1399-3062.2007.00240.x
11. Movassaghi S, Nasiri Toosi M, Bakhshandeh A, Niksolat F, Khazaeipour Z, Tajik A. Frequency of musculoskeletal complications among the patients receiving solid organ transplantation in a tertiary health-care center. *Rheumatol Int*. Aug 2012;32(8):2363-6. doi:10.1007/s00296-011-1970-3
12. Abad CL, Phuoc V, Kapoor P, et al. Bone and Joint Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *J Bone Jt Infect*. 2019;4(5):209-215. doi:10.7150/jbji.38120
13. Stampf S, Mueller NJ, van Delden C, et al. Cohort profile: The Swiss Transplant Cohort Study (STCS): A nationwide longitudinal cohort study of all solid organ recipients in Switzerland. *BMJ Open*. Dec 15 2021;11(12):e051176. doi:10.1136/bmjopen-2021-051176
14. Cusini A, Beguelin C, Stampf S, et al. Clostridium difficile infection is associated with graft loss in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. Jul 2018;18(7):1745-1754. doi:10.1111/ajt.14640
15. van Delden C, Stampf S, Hirsch HH, et al. Burden and Timeline of Infectious Diseases in the First Year After Solid Organ Transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study. *Clin Infect Dis*. Oct 23 2020;71(7):e159-e169. doi:10.1093/cid/ciz1113
16. Hassan AS, Rao A, Manadan AM, Block JA. Peripheral Bacterial Septic Arthritis: Review of Diagnosis and Management. *J Clin Rheumatol*. Dec 2017;23(8):435-442. doi:10.1097/RHU.0000000000000588
17. Higgins E, Suh GA, Tande AJ. Enhancing Diagnostics in Orthopedic Infections. *J Clin Microbiol*. Mar 10 2022:e0219621. doi:10.1128/jcm.02196-21
18. Sendi P, Kühl R, Aeberli D, Zumstein M. L'arthrite septique chez l'adulte. *Swiss Medical Forum*. April 2017;17(17):368-377. doi:10.4414/fms.2017.02952

19. Flores-Robles BJ, Jimenez Palop M, Sanabria Sanchinel AA, et al. Medical Versus Surgical Approach to Initial Treatment in Septic Arthritis: A Single Spanish Center's 8-Year Experience. *J Clin Rheumatol*. Jan 2019;25(1):4-8. doi:10.1097/RHU.0000000000000615
20. Goldenberg DL, Brandt KD, Cohen AS, Cathcart ES. Treatment of septic arthritis: comparison of needle aspiration and surgery as initial modes of joint drainage. *Arthritis Rheum*. Jan-Feb 1975;18(1):83-90. doi:10.1002/art.1780180116
21. Ravindran V, Logan I, Bourke BE. Medical vs surgical treatment for the native joint in septic arthritis: a 6-year, single UK academic centre experience. *Rheumatology (Oxford)*. Oct 2009;48(10):1320-2. doi:10.1093/rheumatology/kep220
22. Couderc M, Bart G, Coiffier G, et al. 2020 French recommendations on the management of septic arthritis in an adult native joint. *Joint Bone Spine*. Dec 2020;87(6):538-547. doi:10.1016/j.jbspin.2020.07.012
23. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet*. Jul 24-30 2004;364(9431):369-79. doi:10.1016/S0140-6736(04)16727-5
24. St Jeor JD, Thomas KB, Thacker PG, Hull NC. Multifocal subacute osteomyelitis in adjacent bones in the ankle without septic joint. *Radiol Case Rep*. Oct 2020;15(10):1927-1930. doi:10.1016/j.radcr.2020.07.073
25. Bury DC, Rogers TS, Dickman MM. Osteomyelitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. Oct 1 2021;104(4):395-402.
26. Lang S, Fromming A, Walter N, et al. Is There a Difference in Clinical Features, Microbiological Epidemiology and Effective Empiric Antimicrobial Therapy Comparing Healthcare-Associated and Community-Acquired Vertebral Osteomyelitis? *Antibiotics (Basel)*. Nov 18 2021;10(11)doi:10.3390/antibiotics10111410
27. Uckay I, Gariani K, Pataky Z, Lipsky BA. Diabetic foot infections: state-of-the-art. *Diabetes Obes Metab*. Apr 2014;16(4):305-16. doi:10.1111/dom.12190

28. Macdonald KE, Boeckh S, Stacey HJ, Jones JD. The microbiology of diabetic foot infections: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* Aug 9 2021;21(1):770. doi:10.1186/s12879-021-06516-7
29. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis.* Sep 15 2015;61(6):e26-46. doi:10.1093/cid/civ482
30. Bernard L, Arvieux C, Brunschweiler B, et al. Antibiotic Therapy for 6 or 12 Weeks for Prosthetic Joint Infection. *N Engl J Med.* May 27 2021;384(21):1991-2001. doi:10.1056/NEJMoa2020198
31. Gariani K, Pham TT, Kressmann B, et al. Three Weeks Versus Six Weeks of Antibiotic Therapy for Diabetic Foot Osteomyelitis: A Prospective, Randomized, Noninferiority Pilot Trial. *Clin Infect Dis.* Oct 5 2021;73(7):e1539-e1545. doi:10.1093/cid/ciaa1758
32. Lipsky BA, Senneville E, Abbas ZG, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* Mar 2020;36 Suppl 1:e3280. doi:10.1002/dmrr.3280
33. Lipsky BA. Treating diabetic foot osteomyelitis primarily with surgery or antibiotics: have we answered the question? *Diabetes Care.* 2014;37(3):593-5. doi:10.2337/dc13-2510
34. Cierny G, 3rd, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res.* Sep 2003;(414):7-24. doi:10.1097/01.blo.0000088564.81746.62
35. Mader JT, Shirliff M, Calhoun JH. Staging and staging application in osteomyelitis. *Clin Infect Dis.* Dec 1997;25(6):1303-9. doi:10.1086/516149
36. Kurtz SM, Ong KL, Schmier J, et al. Future clinical and economic impact of revision total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* Oct 2007;89 Suppl 3:144-51. doi:10.2106/JBJS.G.00587
37. Walter N, Rupp M, Hinterberger T, Alt V. [Prosthetic infections and the increasing importance of psychological comorbidities : An epidemiological analysis for Germany from 2009 through 2019]. *Orthopade.* Oct 2021;50(10):859-865. Protheseninfektionen und die zunehmende Bedeutung psychologischer Komorbiditäten : Eine epidemiologische Analyse für Deutschland von 2009 bis 2019. doi:10.1007/s00132-021-04088-7

38. Tan TL, Maltenfort MG, Chen AF, et al. Development and Evaluation of a Preoperative Risk Calculator for Periprosthetic Joint Infection Following Total Joint Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. May 2 2018;100(9):777-785. doi:10.2106/JBJS.16.01435
39. Romano CL, Petrosillo N, Argento G, et al. The Role of Imaging Techniques to Define a Peri-Prosthetic Hip and Knee Joint Infection: Multidisciplinary Consensus Statements. *J Clin Med*. Aug 6 2020;9(8)doi:10.3390/jcm9082548
40. Gemmel F, Van den Wyngaert H, Love C, Welling MM, Gemmel P, Palestro CJ. Prosthetic joint infections: radionuclide state-of-the-art imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. May 2012;39(5):892-909. doi:10.1007/s00259-012-2062-7
41. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. Jan 2013;56(1):e1-e25. doi:10.1093/cid/cis803
42. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J*. Jan 2021;103-B(1):18-25. doi:10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-1381.R1
43. Ghanem E, Houssock C, Pulido L, Han S, Jaber FM, Parvizi J. Determining "true" leukocytosis in bloody joint aspiration. *J Arthroplasty*. Feb 2008;23(2):182-7. doi:10.1016/j.arth.2007.08.016
44. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. Oct 14 2004;351(16):1645-54. doi:10.1056/NEJMra040181
45. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am*. Apr 1996;78(4):512-23. doi:10.2106/00004623-199604000-00005
46. Coventry MB. Treatment of infections occurring in total hip surgery. *Orthop Clin North Am*. Oct 1975;6(4):991-1003.
47. Barrett L, Atkins B. The clinical presentation of prosthetic joint infection. *J Antimicrob Chemother*. Sep 2014;69 Suppl 1:i25-7. doi:10.1093/jac/dku250

48. Grammatopoulos G, Kendrick B, McNally M, et al. Outcome Following Debridement, Antibiotics, and Implant Retention in Hip Periprosthetic Joint Infection-An 18-Year Experience. *J Arthroplasty*. Jul 2017;32(7):2248-2255. doi:10.1016/j.arth.2017.02.066
49. Hirsiger S, Betz M, Stafylakis D, Gotschi T, Lew D, Uckay I. The Benefice of Mobile Parts' Exchange in the Management of Infected Total Joint Arthroplasties with Prosthesis Retention (DAIR Procedure). *J Clin Med*. Feb 9 2019;8(2)doi:10.3390/jcm8020226
50. Rodriguez L, Jung HS, Goulet JA, Cicalo A, Machado-Aranda DA, Napolitano LM. Evidence-based protocol for prophylactic antibiotics in open fractures: improved antibiotic stewardship with no increase in infection rates. *J Trauma Acute Care Surg*. Sep 2014;77(3):400-7; discussion 407-8; quiz 524. doi:10.1097/TA.0000000000000398
51. Fang C, Wong TM, Lau TW, To KK, Wong SS, Leung F. Infection after fracture osteosynthesis - Part I. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. Jan 2017;25(1):2309499017692712. doi:10.1177/2309499017692712
52. Walter N, Rupp M, Lang S, Alt V. The epidemiology of fracture-related infections in Germany. *Sci Rep*. May 17 2021;11(1):10443. doi:10.1038/s41598-021-90008-w
53. Metsemakers WJ, Morgenstern M, McNally MA, et al. Fracture-related infection: A consensus on definition from an international expert group. *Injury*. Mar 2018;49(3):505-510. doi:10.1016/j.injury.2017.08.040
54. Govaert GAM, Kuehl R, Atkins BL, et al. Diagnosing Fracture-Related Infection: Current Concepts and Recommendations. *J Orthop Trauma*. Jan 2020;34(1):8-17. doi:10.1097/BOT.0000000000001614
55. Depypere M, Morgenstern M, Kuehl R, et al. Pathogenesis and management of fracture-related infection. *Clin Microbiol Infect*. May 2020;26(5):572-578. doi:10.1016/j.cmi.2019.08.006
56. Depypere M, Kuehl R, Metsemakers WJ, et al. Recommendations for Systemic Antimicrobial Therapy in Fracture-Related Infection: A Consensus From an International Expert Group. *J Orthop Trauma*. Jan 2020;34(1):30-41. doi:10.1097/BOT.0000000000001626

57. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. *N Engl J Med*. Jan 22 1970;282(4):198-206. doi:10.1056/NEJM197001222820406
58. Conterno LO, Turchi MD. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. Sep 6 2013;(9):CD004439. doi:10.1002/14651858.CD004439.pub3
59. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med*. Jan 31 2019;380(5):415-424. doi:10.1056/NEJMoa1808312
60. Li HK, Rombach I, Zambellas R, et al. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. *N Engl J Med*. Jan 31 2019;380(5):425-436. doi:10.1056/NEJMoa1710926
61. Wald-Dickler N, Holtom PD, Phillips MC, et al. Oral Is the New IV. Challenging Decades of Blood and Bone Infection Dogma: A Systematic Review. *Am J Med*. Mar 2022;135(3):369-379 e1. doi:10.1016/j.amjmed.2021.10.007
62. Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M, Holzgrabe U, Sorgel F. Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(2):89-124. doi:10.2165/0003088-200948020-00002
10.2165/0003088-200948020-00002
63. 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*. Apr 2019;81:128-136. doi:10.1016/j.ijid.2019.02.005
64. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA*. May 20 1998;279(19):1537-41. doi:10.1001/jama.279.19.1537
65. Widmer AF, Wiestner A, Frei R, Zimmerli W. Killing of nongrowing and adherent *Escherichia coli* determines drug efficacy in device-related infections. *Antimicrob Agents Chemother*. Apr 1991;35(4):741-6. doi:10.1128/AAC.35.4.741

66. Widmer AF, Frei R, Rajacic Z, Zimmerli W. Correlation between in vivo and in vitro efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections. *J Infect Dis.* Jul 1990;162(1):96-102. doi:10.1093/infdis/162.1.96
67. Rodriguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, et al. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* Nov 2014;20(11):O911-9. doi:10.1111/1469-0691.12649
68. Cobo J, Escudero-Sanchez R. Suppressive Antibiotic Treatment in Prosthetic Joint Infections: A Perspective. *Antibiotics (Basel).* Jun 19 2021;10(6)doi:10.3390/antibiotics10060743
69. Hirschmann M, Schaerer I, F. FN. Auswirkungen des demographischen Wandels auf die Hüft- und Knie-Endoprothetik in einem Kantonsspital. *Schweiz Med Forum.* 2009/11/25 2009;9(48):869-71. doi:10.4414/smf.2009.07001
70. Chalmers BP, Ledford CK, Statz JM, et al. Survivorship After Primary Total Hip Arthroplasty in Solid-Organ Transplant Patients. *J Arthroplasty.* Nov 2016;31(11):2525-2529. doi:10.1016/j.arth.2016.04.012
71. Hatta T, Statz JM, Itoi E, Cofield RH, Sperling JW, Morrey ME. Shoulder arthroplasty in patients with immunosuppression following solid organ transplantation. *J Shoulder Elbow Surg.* Jan 2020;29(1):44-49. doi:10.1016/j.jse.2019.05.042
72. Koller MT, van Delden C, Muller NJ, et al. Design and methodology of the Swiss Transplant Cohort Study (STCS): a comprehensive prospective nationwide long-term follow-up cohort. *Eur J Epidemiol.* Apr 2013;28(4):347-55. doi:10.1007/s10654-012-9754-y
73. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* Feb 23 2016;315(8):801-10. doi:10.1001/jama.2016.0287
74. Diaz-Ledezma C, Higuera CA, Parvizi J. Success after treatment of periprosthetic joint infection: a Delphi-based international multidisciplinary consensus. *Clin Orthop Relat Res.* Jul 2013;471(7):2374-82. doi:10.1007/s11999-013-2866-1

75. Moreno A, Cervera C, Gavalda J, et al. Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. *Am J Transplant*. Nov 2007;7(11):2579-86. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.01964.x
76. Moller DL, Sorensen SS, Perch M, et al. Bacterial and fungal bloodstream infections in solid organ transplant recipients: results from a Danish cohort with nationwide follow-up. *Clin Microbiol Infect*. Jul 27 2021;doi:10.1016/j.cmi.2021.07.021
77. Filsoufi F, Castillo JG, Rahmanian PB, et al. Epidemiology of deep sternal wound infection in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Aug 2009;23(4):488-94. doi:10.1053/j.jvca.2009.02.007
78. Floros P, Sawhney R, Vrtik M, et al. Risk factors and management approach for deep sternal wound infection after cardiac surgery at a tertiary medical centre. *Heart Lung Circ*. Nov 2011;20(11):712-7. doi:10.1016/j.hlc.2011.08.001
79. Walter N, Rupp M, Baertl S, Alt V. The role of multidisciplinary teams in musculoskeletal infection. *Bone Joint Res*. Jan 2022;11(1):6-7. doi:10.1302/2046-3758.111.BJR-2021-0498
80. Boulton AJM, Armstrong DG, Kirsner RS, et al. *Diagnosis and Management of Diabetic Foot Complications*. 2018.
81. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. Jun 2012;54(12):e132-73. doi:10.1093/cid/cis346
82. Noor S, Khan RU, Ahmad J. Understanding Diabetic Foot Infection and its Management. *Diabetes Metab Syndr*. Apr - Jun 2017;11(2):149-156. doi:10.1016/j.dsx.2016.06.023
83. Arieli MM, Fowler ML, Lieber SB, Shmerling RH, Paz Z. The profile of the causative organisms which lead to septic arthritis of native joints over the last two decades in a single tertiary medical center in the east coast of the United States. *Int J Clin Pract*. Dec 2021;75(12):e15003. doi:10.1111/ijcp.15003

84. Benito N, Franco M, Ribera A, et al. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect.* Aug 2016;22(8):732 e1-8. doi:10.1016/j.cmi.2016.05.004
85. McBride S, Mowbray J, Caughey W, et al. Epidemiology, Management, and Outcomes of Large and Small Native Joint Septic Arthritis in Adults. *Clin Infect Dis.* Jan 2 2020;70(2):271-279. doi:10.1093/cid/ciz265
86. Tai DBG, Patel R, Abdel MP, Berbari EF, Tande AJ. Microbiology of hip and knee periprosthetic joint infections: a database study. *Clin Microbiol Infect.* Jun 12 2021;doi:10.1016/j.cmi.2021.06.006
87. Triffault-Fillit C, Ferry T, Laurent F, et al. Microbiologic epidemiology depending on time to occurrence of prosthetic joint infection: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* Mar 2019;25(3):353-358. doi:10.1016/j.cmi.2018.04.035
88. Institute for infectious Diseases - University of Bern. Anresis.ch. Accessed February 23, 2022, <https://www.anresis.ch>
89. Swiss Federal Office of Public Health (FOPH). How is antibiotic resistance evolving? Updated February 23, 2022. Accessed February 23, 2022, <https://www.bag.admin.ch/bag/en/home/krankheiten/infektionskrankheiten-bekaempfen/antibiotikaresistenzen/wie-entwickelt-sich-die-antibiotikaresistenzlage---.html>
90. Neofytos D, Chatzis O, Nasioudis D, et al. Epidemiology, risk factors and outcomes of invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study. *Transpl Infect Dis.* Aug 2018;20(4):e12898. doi:10.1111/tid.12898
91. Neofytos D, Fishman JA, Horn D, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* Jun 2010;12(3):220-9. doi:10.1111/j.1399-3062.2010.00492.x
92. Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis.* Feb 1 2012;54(3):393-407. doi:10.1093/cid/cir842

93. Rod-Fleury T, Dunkel N, Assal M, et al. Duration of post-surgical antibiotic therapy for adult chronic osteomyelitis: a single-centre experience. *Int Orthop*. Nov 2011;35(11):1725-31. doi:10.1007/s00264-011-1221-y
94. Park KH, Cho OH, Lee YM, et al. Therapeutic outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis with instrumented surgery. *Clin Infect Dis*. May 1 2015;60(9):1330-8. doi:10.1093/cid/civ066
95. Al-Mayahi M, Betz M, Muller DA, et al. Remission rate of implant-related infections following revision surgery after fractures. *Int Orthop*. Nov 2013;37(11):2253-8. doi:10.1007/s00264-013-2092-1
96. Uckay I, Jugun K, Gamulin A, Wagener J, Hoffmeyer P, Lew D. Chronic osteomyelitis. *Curr Infect Dis Rep*. Oct 2012;14(5):566-75. doi:10.1007/s11908-012-0286-0
97. Lipsky BA, Uckay I. Treating Diabetic Foot Osteomyelitis: A Practical State-of-the-Art Update. *Medicina (Kaunas)*. Apr 1 2021;57(4)doi:10.3390/medicina57040339