

SECTION DE MÉDECINE CLINIQUE,

FONDAMENTALE, OU DENTAIRE

Département de la femme, de l'enfant  
et de l'adolescent.

Service de chirurgie pédiatrique

Unité d'orthopédie pédiatrique

Thèse préparée sous la direction du Professeur Dimitri Ceroni.

---

**" Évolution des lésions infectieuses transphysaires ; Étude  
rétrospective épidémiologique, bactériologique et radiologique."**

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine

de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Blaise Damien COCHARD

de

Saint-Martin (FR)

Thèse n° 11196

Genève

2023

# Évolution des lésions infectieuses transphysaires ; Étude rétrospective épidémiologique, bactériologique et radiologique.

REMERCIEMENTS .....	5
INTRODUCTION.....	6
GÉNÉRALITÉS .....	6
<i>Aspects anatomiques</i> .....	7
<i>Aspects histologiques</i> .....	7
<i>Aspects vasculaires</i> .....	9
<i>Aspects hormonaux de la croissance</i> .....	10
<i>Aspects génétiques de la croissance</i> .....	11
<i>Aspects environnementaux de la croissance</i> .....	12
<i>Fermeture du cartilage conjugal et fin de croissance</i> .....	12
OSTÉOMYÉLITE HÉMATOGÈNE TRANSPHYSAIRE .....	13
<i>Présentation aux urgences</i> .....	13
<i>Bilan d'investigation</i> .....	14
<i>Traitement</i> .....	15
<i>Introduction à la problématique des ostéomyélites transphysaires</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
BUT DE L'ÉTUDE .....	16
RESULTATS .....	16
DISCUSSION .....	18
CONCLUSION.....	22
BIBLIOGRAPHIE .....	23

## REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Dimitri Ceroni d'avoir dirigé ce travail de recherche.

Je remercie mon épouse, Manon Vivier, de m'avoir soutenu et permis d'investir mon énergie et ma passion dans mes recherches.

Je remercie mes parents, Anne-Marie et Jean-Luc, d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir soutenu et permis de poursuivre mes études.

Je remercie ma fille, Hortense, de m'avoir transmis son énergie et sa joie.

Je remercie mes anciens Professeurs, Messieurs Richard Mettraux et Julien Baud, de m'avoir soutenu dans mes études et transmis leurs passions pour la transmission du savoir.

Je remercie enfin mes patients, sans qui nous ne serions rien, et qui nous permettent de rester humble face à la complexité de l'être humain.

# INTRODUCTION

## GÉNÉRALITÉS

Les infections ostéoarticulaires (IOAs) constituent une vaste entité d'infections polymorphes du fait de la variété des sites infectés au niveau du système locomoteur. En effet, l'infection peut toucher l'os (ostéomyélite hématogène aiguë ou subaiguë), l'articulation (arthrite septique), les muscles (myosite), la gaine tendineuse et le tendon (téno-synovite), ou les disques intervertébraux (spondylodiscite). Leur physiopathologie implique des interactions complexes entre les agents infectieux, le tissu ostéoarticulaire et le système immunitaire. Il est désormais unanimement reconnu que les IOAs, lorsqu'elles sont méconnues ou improprement traitées, sont associées à une morbidité et une mortalité élevée (1,2). En effet, une atteinte infectieuse peut entraîner une destruction articulaire évoluant vers une arthrose précoce, une rétraction tissulaire avec enraidissement articulaire, ou, comme nous nous intéresserons dans cette étude, à une altération de la croissance du segment concerné.

Dans les populations pédiatriques, les IOAs relèvent dans plus de 90% des cas d'une inoculation par voie hématogène au cours d'une bactériémie (3). Il va s'ensuivre une adhésion du germe au niveau du tissu osseux et de l'articulation avec le développement d'un foyer infectieux. Ce foyer infectieux va induire une réponse avec un afflux massif de cellules immunitaires sur le site de l'inflammation et susciter la libération de cytokines, d'enzymes ou de superoxydes responsables d'un déséquilibre de l'homéostasie osseuse menant à une stimulation de l'ostéolyse (4).

À l'inverse, on sait désormais que les phénomènes de persistance bactérienne vont permettre aux pathogènes d'échapper au système immunitaire et à l'action de la plupart des antibiotiques en mettant en scène les processus suivants :

- (i) La formation de biofilm qui s'apparente à l'organisation d'une communauté bactérienne au sein d'une matrice extracellulaire autoproduite, favorisant l'adhésion à une surface et la survie bactérienne face aux diverses agressions (5).
- (ii) Le passage et la persistance bactérienne au sein des cellules osseuses permettant la formation de réservoirs bactériens intracellulaires pouvant expliquer la récurrence de l'infection (6).

- (iii) L'évolution progressive vers une organisation de type ***small colony variant***. Ces dernières constituent une sous-population se développant au sein d'une population bactérienne, principalement dans le cadre d'infection chronique, en réponse aux pressions de sélection de l'environnement de l'hôte ; cette population bactérienne est caractérisée par un métabolisme ralenti et une sensibilité moindre aux antibiotiques (7).

#### ASPECTS ANATOMIQUES

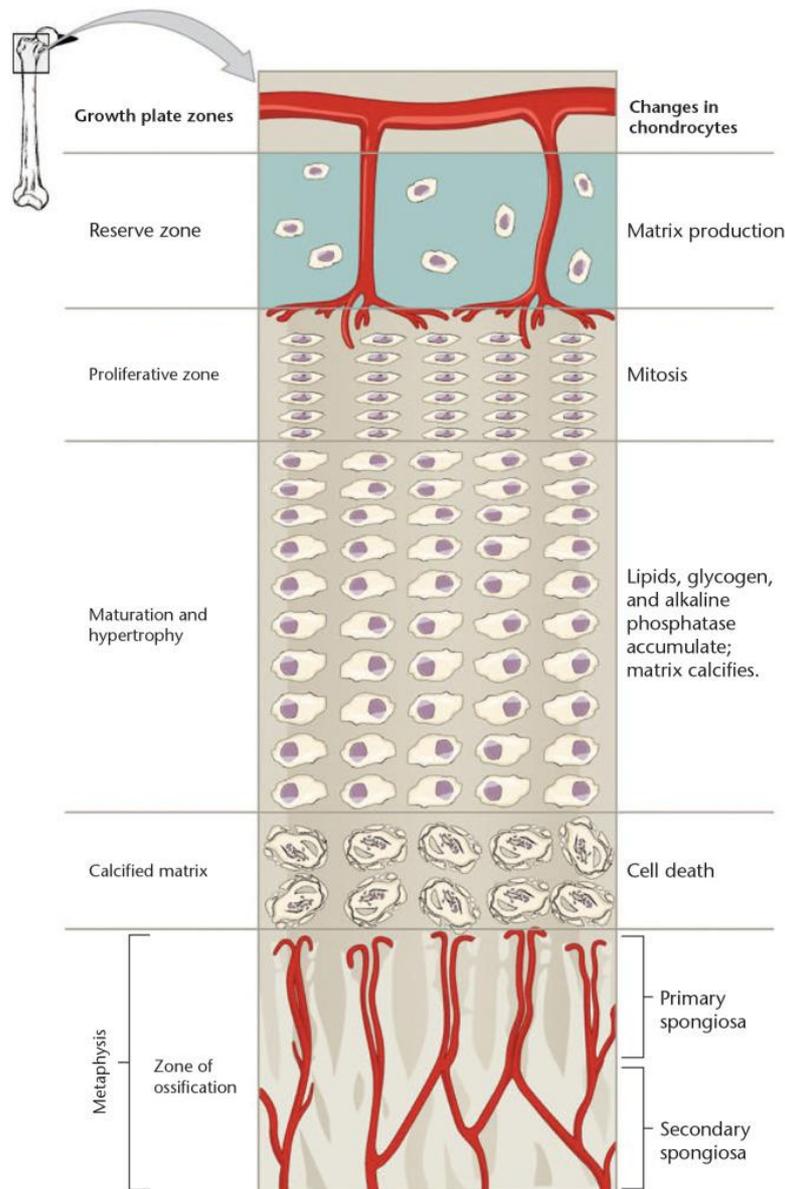
D'un point de vue purement anatomique, l'os doit être divisé, chez l'enfant en croissance, en 4 zones distinctes mais adjacentes : l'épiphyse, la métaphyse, la diaphyse, et la physe. Dans l'os en croissance, c'est la physe, constituée par le cartilage conjugal et située entre l'épiphyse et la métaphyse, qui est responsable de la croissance longitudinale. La fermeture de ce cartilage conjugal correspondant, dans un processus normal, à la fin de la croissance.

#### ASPECTS HISTOLOGIQUES

La présence du cartilage de croissance justifie à lui seul une analyse histologique approfondie de l'os. Lorsqu'on explore microscopiquement la zone de transition entre l'épiphyse et la métaphyse, il existe une zone qui constitue le cartilage de croissance et qui est organisée de façon extrêmement complexe. Ce cartilage conjugal apparaît divisé en 3 régions d'intérêt, permettant ainsi la maturation ordonnée et séquencée des chondrocytes, en passant par des phases de repos, de prolifération, d'hypertrophie, et d'apoptose de ces cellules (8).

Dans la zone de réserve, les chondrocytes jouent le rôle de cellules progénitrices (9), et se caractérisent par un stockage massif de lipides et de glycogène. La zone proliférative, qui est divisée en partie supérieure et inférieure, représente le site de division cellulaire. Dans la partie supérieure, les chondrocytes, de forme ellipsoïde, se divisent et s'organisent en colonne, tout en produisant une matrice extracellulaire de collagène fibrillaire (10). Dans la partie inférieure, les chondrocytes commencent à augmenter en taille, en même temps que la concentration en protéoglycane et phosphatase alcaline augmente dans la matrice extracellulaire, et que le collagène fibrillaire adopte une orientation parallèle à l'axe longitudinal de l'os, en formant ainsi des septas longitudinaux (11,12). La zone hypertrophique est quant à elle subdivisée en zones de maturation, de dégénération, et de calcification provisoire. Durant ce processus, la taille des chondrocytes augmente significativement, du collagène de type X apparaît (12), la taille des agrégats de protéoglycane diminue (13), et la matrice commence à se calcifier (14). Dans la région la plus métaphysaire de la zone hypertrophique, on note

un envahissement de la matrice extracellulaire par les vaisseaux capillaires, permettant la colonisation de cette matrice par les principaux acteurs du tissu osseux, à savoir les ostéoblastes et les ostéoclastes (15,16). Passés cette zone hypertrophique, les chondrocytes arrêtent de produire du collagène et sont victime d'une véritable apoptose (mort cellulaire programmée) et relarguent leurs dernières vésicules contenant du calcium. Ce processus correspond à la phase terminale, mentionnée précédemment. A côté de ces structures de croissance, nous retrouvons ensuite la zone spongieuse primaire puis secondaire de la métaphyse osseuse. (Figure 1)



**FIGURE 1: ZONE OF CHONDROCYTE MATURATION IN GROWTH PLATE.** SOURCE: THIS FIGURE IS LICENSED UNDER THE CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION-SHARE ALIKE 4.0 INTERNATIONAL LICENSE FROM ANATOMY & PHYSIOLOGY, CONNEXIONS WEBSITE

[HTTP://CNX.ORG/CONTENT/COL11496/1.6/](http://cnx.org/content/col11496/1.6/), 26.09.2023.

## ASPECTS VASCULAIRES

Pour assurer son fonctionnement, l'os est tributaire d'une vascularisation apportant le sang et les nutriments indispensables au métabolisme osseux. D'un point de vue vasculaire, la vascularisation des os longs dépend de trois systèmes distincts ; à savoir le système de l'artère nourricière, le système métaphyso-épiphyse, et la vascularisation périostée. Dans l'os en croissance, la vascularisation se fait principalement au niveau de la virole péri-chondrale, qui apparaît comme un véritable centre névralgique de la croissance et de la vascularisation. La vascularisation osseuse est par ailleurs sujette à des modifications structurelles au cours de la croissance. Chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 2 ans, il est reconnu qu'il existe des vaisseaux transphysaires. Ces derniers, décrits par Alderson et al., sont spécifiques aux patients de cette tranche d'âge et sont tenus responsables du passage transphysaire des ostéomyélites, permettant ainsi une nidation bactérienne tant à l'épiphyse qu'à la métaphyse (17). Les travaux de Trueta et al. ont néanmoins montré que ces vaisseaux transphysaires diminuaient notablement après l'âge de 2 ans, et qu'à partir de cet âge, le processus infectieux des ostéomyélites hématogènes ne pouvait plus passer le cartilage conjugal et provoquer de ce fait des ostéomyélites hématogènes transphysaires (OHT) (18).

Il est par ailleurs admis que, chez les enfants âgés de plus de 2 ans, le site initial des ostéomyélites hématogènes se situe préférentiellement au niveau de la métaphyse, et cela en raison de caractéristiques histologiques et hémodynamiques. En effet, il a été montré que les vaisseaux situés dans la métaphyse, à la jonction avec le cartilage conjugal, présentaient un endothélium perméable et un flux sanguin lent voire turbulent en raison de capillaires sinusoides (18). Ces caractéristiques histologiques et hémodynamiques favorisent ainsi le passage, la nidation et la propagation bactérienne à la jonction entre le cartilage conjugal et la métaphyse (19). En effet, les bactéries chondrotropiques profitent de ces caractéristiques anatomiques afin de s'installer dans la matrice extracellulaire et de s'y multiplier. Cette multiplication entraîne une réaction inflammatoire, provoquant un engorgement vasculaire, et une activation des cellules polymorphonucléaires (19). Ce processus aboutit finalement vers une mort cellulaire secondaire à l'ischémie provoquée par l'obstruction artérielle et veineuse (19).

## ASPECTS HORMONAUX DE LA CROISSANCE

D'un point de vue hormonal, la croissance osseuse s'apparente à un métabolisme complexe, dans lequel intervient une pléiade de facteurs endocriniens. De plus, ce processus est également influencé par des aspects environnementaux, génétiques et mécaniques.

Parmi les différents facteurs endocriniens responsables de la croissance osseuse, c'est indubitablement l'hormone de croissance ou « Growth Hormon » (GH) qui occupe le rôle principal. La GH est produite par l'hypophyse antérieure ; elle initie et maintient le processus de croissance via la stimulation de l'hormone IGF-1 ou « Insulin-like Growth Factor 1 ». Pour ce faire, on sait désormais que la GH se lie aux récepteurs spécifiques à la surfaces des hépatocytes, et que cette adhésion entraîne l'activation de la JAK2 ou « Janus Kinase 2 », laquelle entraîne à son tour la phosphorylation de la STAT5 ou « Signal Transducer and Activator of Transcription 5 ». La STAT5 se déplace ainsi dans le noyau cellulaire et se lie aux éléments régulateurs de l'expression génique de IGF-1. L'IGF-1, encore appelée somatomédine-C, est une hormone peptidique ayant une structure chimique semblable à celle de la proinsuline. Au niveau osseux, elle induit l'hypertrophie des chondrocytes et la production de matrice extracellulaire par ces derniers (20,21).

Durant la période fœtale, la croissance est régie principalement par l'IGF-1 et l'IGF-2 dont la production est, à ce stade, indépendante de la GH. Cette implication de IGF-1 a été démontrée par la survenue de retard de croissance intra-utérin sévère en cas de mutation des récepteurs à l'IGF-1 (22). De plus, il a été prouvé que le poids de naissance était significativement corrélé aux concentrations de IGF-1 et IGF-2 retrouvées dans le cordon ombilical (23). Ainsi, durant la période fœtale, la GH ne tient pas le rôle principal dans la croissance.

Durant l'adolescence, les œstrogènes (i.e. estradiol, estriol, estrone) occupent également une place primordiale dans l'apparition du pic de croissance. En effet, il a été mis en évidence que le cartilage conjugal possède des récepteurs à l'œstrogène alpha et beta (ER alpha et beta) (24). Ainsi, l'œstrogène stimule le cartilage conjugal et induit surtout sa fermeture en fin de croissance (25). D'un point de vue histologique, cette hormone stimule la réplication chondrocytaire (25) au niveau du cartilage de croissance, appauvrissant la zone de réserve en cellule progénitrice (26) et aboutissant secondairement à une fermeture de la plaque physisaire (25). Ainsi, il a été montré qu'une exposition précoce aux œstrogènes exposait les patients à une maturation squelettique et une fermeture physisaire accélérée, aboutissant ainsi à une taille finale significativement plus petite (27). En outre, il a été mis en évidence, chez les jeunes hommes présentant une mutation de ER alpha, que la croissance se poursuivait

beaucoup plus longtemps, et que les fermetures physiques pouvaient survenir à 35 ans, aboutissant dès lors à une taille finale significativement plus grande (28,29). En ce qui concerne les androgènes (testostérone, dehydroépiandrostérone (DHEA), androstènedione, androstérone, androstanolone), on sait désormais que leur présence n'a pas ou peu d'influence sur la croissance staturale. En effet, il a été démontré que les patients présentant une résistance aux androgènes ne présentaient pas de différence significative de la stature (30). Il a par contre été démontré qu'un déficit en aromatasase, impliqué lors du processus de conversion des androgènes en œstrogènes, impactait négativement la stature finale (31).

Outre les hormones précédemment citées, le cartilage conjugal est également tributaire, dans une moindre mesure, de l'action des facteurs tels que la PTHrP ou « parathyroid hormone-related protein, la protéine IHH ou « Indian hedgehog », et la vitamine D. La PTHrP ou « parathyroid hormone-related protein », stimule la survie des chondrocytes (32). La protéine IHH coordonne en outre la différenciation des chondrocytes, la calcification et le processus d'ossification (33). La vitamine D influence également la différenciation des chondrocytes (34).

#### ASPECTS GÉNÉTIQUES DE LA CROISSANCE

D'un point de vue purement génétique, moult mutations génétiques entraînant un nanisme ont été mises en évidence. Parmi les plus fréquentes, l'achondroplasie est due à une mutation du récepteur à FGFR3 ou « Fibroblast Growth Factor Receptor 3 » et elle entraîne une dysfonction de la zone proliférative du cartilage conjugal. D'autres syndromes, pouvant entraîner un nanisme (comme la pseudoachondroplasie, la dysplasie spondyloépiphyssaire ou le syndrome de Kniest), sont dus à des mutations de facteurs spécifiques à la régulation du cartilage conjugal ou à la production de la matrice extracellulaire. Ces différentes entités illustrent, de par l'hétérogénéité des mutations génétiques rencontrées, l'extrême complexité des processus permettant une croissance harmonieuse. A ce propos, il est important de rappeler que consortium GIANT (Genetic Investigation of Anthropometric Traits), un groupe d'étude international ayant pour but l'identification des « loci » génétiques modulant la taille et la forme, a permis de mettre en évidence en 2014 l'existence de 400 « loci » génétiques influençant l'activité du cartilage conjugal (35). Néanmoins, l'effet exact des mutations génétiques de la majorité de ces « loci » demeure encore peu ou mal compris et fait l'objet actuellement de nombreux sujets de recherche.

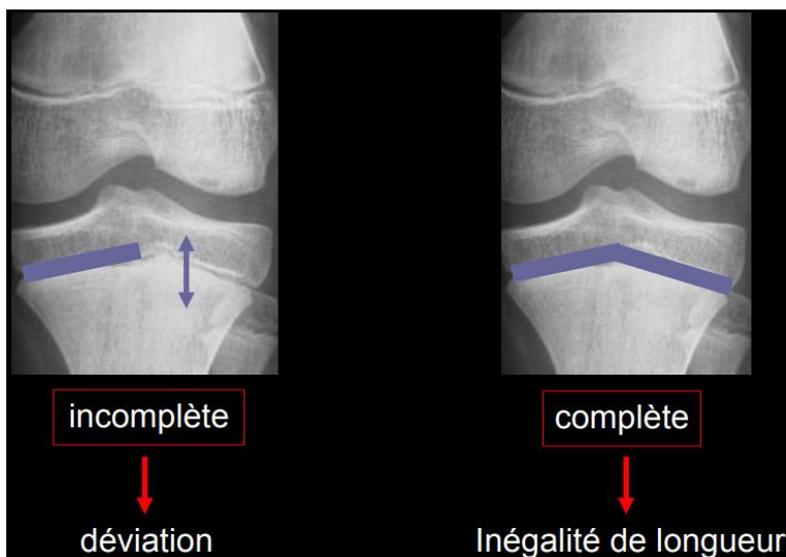
#### ASPECTS ENVIRONNEMENTAUX DE LA CROISSANCE

D'un point de vue environnemental, la nutrition et les contraintes mécaniques exercées sur le squelette d'un enfant en croissance, peuvent influencer positivement mais surtout négativement l'activité du cartilage conjugal. En effet, il a été mis en évidence, chez le patient présentant une malnutrition chronique, ou une résistance à la GH (expliquée par une diminution de l'expression des récepteurs GH sur les hépatocytes), une augmentation des concentrations sériques de GH et une diminution des concentrations sériques de IGF-1 (36–38). D'autre part, les travaux de Hueter et Volkman, ont magistralement démontré que l'activité du cartilage conjugal était inhibée par une augmentation de la pression axiale sur ce dernier; à l'inverse, une diminution de la pression axiale sur le cartilage conjugal exaltait son activité (39).

#### FERMETURE DU CARTILAGE CONJUGAL ET FIN DE CROISSANCE

A la fin de la puberté, le cartilage conjugal entre dans un processus de sénescence, contrôlé par des modifications endocrines et apocrines. Durant ce processus, les chondrocytes diminuent en taille dans les zones hypertrophiques et prolifératives (16). Ce processus n'est pas synchrone entre les différents segments osseux. Ainsi, le squelette appendiculaire termine sa croissance avant le rachis. De plus, ce processus n'étant pas synchrone entre les différents segments appendiculaires, il permet une datation de l'âge osseux de nos patients et du potentiel de croissance à venir.

En dehors de ce processus naturel, tout événement lésionnel, qu'il soit traumatique ou infectieux, peut entraîner une fermeture précoce du cartilage conjugal, appelé épiphysiodèse. En fonction de la localisation et de la taille de cette épiphysiodèse, il peut se produire soit la survenue d'une anomalie angulaire, pour les atteintes partielles du cartilage conjugal, soit l'apparition d'une inégalité de longueur, pour les atteintes complètes. (Figure 2)



**FIGURE 2:**DESCRIPTION SCHÉMATIQUE DES COMPLICATIONS ANGULAIRE ET DE LONGUEUR EN FONCTION DE L'IMPORTANCE DES PONTS D'ÉPIPHYSIODÈSE.

## OSTÉOMYÉLITE HÉMATOGÈNE TRANSPHYSAIRE

### INTRODUCTION À LA PROBLÉMATIQUE DES OSTÉOMYÉLITES TRANSPHYSAIRES

A partir de 2 ans, il est reconnu que ces vaisseaux transphysaires disparaissent et que la vascularisation des épiphyses devient relativement déconnectée de celle des métaphysiques. Certains auteurs ont même émis l'hypothèse qu'au-delà de 2 ans, l'ostéomyélite hématogène ne pouvait plus traverser la physe (18). Néanmoins, un article récent a montré une prévalence élevée et inattendue d'ostéomyélites transphysaires chez des enfants âgés de 2 à 16 ans documentées par une IRM. Cette découverte contrastait grandement avec la physiopathologie communément enseignée de cette affection (40).

L'OHT est une pathologie pédiatrique grave car une zone importante du cartilage de croissance peut être endommagée, avec des conséquences potentiellement graves sur le développement osseux et la fonction future (41).

### PRÉSENTATION AUX URGENCES

Les ostéomyélites hématogènes peuvent se présenter de façon différente en fonction soit du germe causal soit en fonction du type d'infection, à savoir en fonction de sa présentation qui peut être aiguë ou subaiguë. Il est important de relever les différences qu'il peut y avoir dans leur présentation clinique respective pour ne pas les méconnaître. Dans le cas d'une ostéomyélite hématogène aiguë, le patient se présente généralement aux

urgences avec des symptômes ostéoarticulaires tapageurs, voire même avec une répercussion systémique, et la durée des symptômes est en principe inférieure à 2 semaines. Un patient avec une ostéomyélite hémotogène aiguë se présentera la plupart du temps avec un état fébrile, une baisse de l'état général, des douleurs invalidantes, et des signes inflammatoires locaux (hyperémie, hyperthermie, tuméfaction). L'évaluation sanguine se caractérise par une leucocytose, une élévation de la CRP et de la valeur de la vitesse de sédimentation. Dans le second cas, l'ostéomyélite hémotogène subaiguë (42) se caractérise par une symptomatologie beaucoup moins marquée, qui évolue durant plus de 2 semaines, avec une absence de symptomatologie systémique, un état général conservé, des douleurs discrètes, et des signes inflammatoires peu flagrants.

On sait désormais que le germe causal revêt une importance capitale et que les infections à germes pyogènes sont plus à même de se présenter sous la forme d'une ostéomyélite aiguë, alors que les germes peu virulents, comme certains *Kingella* ou *Moraxella* auront plus tendance à induire une ostéomyélite subaiguë.

#### BILAN D'INVESTIGATION

D'un point de vue biologique, il convient de réaliser, chez tout patient pédiatrique avec une suspicion d'infection ostéoarticulaire, un bilan biologique afin de quantifier la réaction inflammatoire systémique. Ce dernier devra comporter la réalisation d'une formule sanguine complète, afin d'évaluer les décomptes leucocytaire et thrombocytaire, la mesure de la CRP, et de la détermination de la vitesse de sédimentation. Parallèlement à cette évaluation sanguine, il convient d'effectuer deux séries d'hémocultures aérobie et anaérobie chez tout patient présentant des symptômes ostéoarticulaires dans un contexte fébrile.

Dans la population pédiatrique des 6 mois à 4 ans, il est fortement conseillé de réaliser un frottis oropharyngé afin d'identifier la présence de la toxine rtxA et rtxB (43) et par extension la présence d'une colonisation de la flore oropharyngée à *Kingella kingae* (*K.kingae*). En effet, la positivité d'un frottis oropharyngé à *K. kingae*, associée à une infection ostéoarticulaire indique que dans 90% des cas que *K. kingae* est le germe responsable de l'infection.

D'un point de vue radiologique, il convient, après réalisation d'un examen clinique minutieux, permettant l'identification du segment concerné, de réaliser un bilan radiographique. Ce dernier doit comporter deux clichés orthogonaux, et peut permettre d'évaluer l'existence d'une altération de l'architecture osseuse, à mettre en relation avec l'infection (ostéolyse, réaction périostée, lésion lytique, fracture pathologique, ...). Ce bilan de base

a pour but également de dédouaner les diagnostics différentiels les plus fréquents tels que les fractures, et les tumeurs.

Après réalisation des investigations préalablement mentionnées, il convient, en cas de suspicion d'une infection ostéoarticulaire, de réaliser une IRM afin d'en déterminer plus précisément les caractéristiques. Cette modalité radiologique permet de définir le ou les compartiments atteints ; i.e. tissus mous, articulation, segment osseux ; la taille et la localisation exacte de la lésion, la présence d'un abcès, que ce soit dans les parties molles ou dans l'os. Enfin, c'est essentiellement l'IRM qui permettra finalement d'identifier et de diagnostiquer et d'évaluer les OHT.

#### TRAITEMENT

Après réalisation des examens paracliniques mentionnés ci-dessus, il s'agira d'adopter une stratégie thérapeutique, qui dépendra du type d'atteinte (aiguë vs subaiguë), de la probabilité du germe incriminé (*K. kingae* vs germe pyogène) et de la localisation de l'atteinte.

Dans les cas d'OHT à *K. kingae*, l'expérience nous a enseigné qu'une prise en charge chirurgicale n'est probablement pas nécessaire pour la plupart des cas (44). Néanmoins, cette dernière étude étant rétrospective et composée que d'une petite cohorte, il n'est pas légitime d'en tirer des guidelines générales pour cette situation spécifique.

Dans le cas d'ostéomyélite hématogène aiguë à germes pyogènes (affectant généralement les enfants de plus de 4 ans), il est désormais conseillé d'effectuer des prélèvements bactériologiques au niveau osseux et tissulaire pour définir le germe causal et sa sensibilité aux antibiotiques. Lors de ce geste, il est généralement admis qu'une chirurgie de débridement et lavage, ou de décompression est requise notamment lorsque l'imagerie par résonance magnétique (IRM) montre soit un abcès osseux, soit un abcès dans les parties molles, ou soit même une extension de l'infection à la diaphyse.

A contrario, l'expérience a montré que dans les cas d'ostéomyélite hématogène subaiguë, la prise en charge chirurgicale n'était absolument pas indispensable. En effet, les prélèvements bactériologiques réalisés au bloc opératoire ne permettent que rarement d'identifier le pathogène, en raison d'une concentration bactérienne réduite ou d'une infection ancienne.

L'antibiothérapie, qu'elle soit associée ou non à une prise en charge chirurgicale, doit dans un premier temps être à large spectre, puis elle devra être adaptée en fonction des résultats bactériologiques. La durée d'antibiothérapie varie en fonction du compartiment incriminé. En cas d'atteinte des tissus mous, la durée sera de 7-10 jours. En cas d'atteinte articulaire, la durée sera de 2-3 semaines. En cas d'atteinte osseuse, la durée sera de 3-4 semaines.

Il est primordial d'évaluer de façon répétée l'évolution clinique et biologique des patients présentant une infection ostéoarticulaire pédiatrique et de répéter les chirurgies de débridement et lavage en cas d'évolution négative et/ou de modifier l'antibiothérapie.

## BUT DE L'ÉTUDE

Les objectifs de la présente étude étaient donc d'étudier la prévalence de la OHT dans le cadre des ostéomyélites hématogènes pédiatriques aiguës ou subaiguës, d'identifier leurs caractéristiques épidémiologiques et d'explorer leur étiologie bactériologique. Cela permettra de mieux comprendre cette pathologie, qui est encore peu étudiée, et d'améliorer sa prise en charge. Ce travail de recherche a fait l'objet d'une publication parue en mars 2023 dans *Microorganisms*.

Ce travail de recherche a été conduit à l'Hôpital des enfants des HUG et a inclus tous les patients qui ont été évalués, traités et suivis pour une ostéomyélite par l'équipe d'orthopédie pédiatrique entre janvier 2006 et décembre 2022. Tous les dossiers de patients ayant été admis avec le diagnostic d'ostéomyélite aiguë et subaiguë durant cette période ont été étudiés rétrospectivement. Les dossiers médicaux ont été étudiés en prenant en considération les caractéristiques épidémiologiques des patients, l'étiologie bactérienne de l'ostéomyélite et la prise en charge médicale et chirurgicale. L'IRM a été revue pour tous les patients afin d'identifier ceux qui présentaient initialement une propagation transphysaire de l'infection. Pour les cas positifs, la surface de la lésion transphysaire a été estimée par rapport à la surface transversale physaire totale.

## RESULTATS

Cette étude a montré que 25,7 % des patients admis pour ostéomyélite aiguë ou subaiguë présentaient une atteinte infectieuse transphysaire. L'âge médian de la population étudiée était de 5.8 ans ; de façon surprenante,

seuls 26% des patients étaient âgés de moins de 18 mois ; les 74 % restants avaient un âge moyen de 8,5 ans. Les sites les plus courants de THO étaient le tibia distal (29,1 %), le tibia proximal (16,4 %) et le péroné distal (14,5 %). Les lésions transphysaires étaient dues à une infection aiguë dans 41 cas et à une ostéomyélite subaiguë dans 14 cas. Les deux agents pathogènes les plus fréquemment identifiés étaient *Staphylococcus aureus* (49,1 %) et le *Kingella kingae* (20,0 %). La moyenne de la lésion transphysaire représentait 8,9 % de la surface physaire totale ; dans 51 % des cas la lésion transphysaire représentait plus de 7 % de la surface physaire transversale. Notre étude a révélé que les THO pédiatriques étaient plus beaucoup fréquentes qu'on ne l'imaginait. Les lésions transphysaires étaient par ailleurs régulièrement supérieures au seuil de 7 % de la surface totale de la physe, ce qui est d'une importance capitale puisque la croissance ultérieure est plus susceptible d'être perturbée lorsque plus de 7 % de la section transversale physaire est atteinte. De façon très inattendue, on a aussi constaté que les THO touchaient préférentiellement les enfants de plus de 18 mois, donc à un âge auquel on pense que les vaisseaux artériels transphysaires sont censés avoir disparus. Cette découverte suggère d'autres processus physiopathologiques à la diffusion transphysaire de l'infection osseuse. Parmi ces processus, il est probable que les bactéries présentes aux abords de la physe dans son versant métaphysaire, puissent provoquer une érosion de la physe et passer au versant épiphysaire. Il est également possible qu'à l'inverse les travaux de Trueta (18), il persiste certains vaisseaux transphysaires après l'âge de 4 ans.

## DISCUSSION

Pendant très longtemps, les cliniciens ont considéré que l'invasion bactérienne initiale se produisait spécifiquement au niveau de la métaphyse, car cette partie de l'os présentait une anatomie vasculaire locale particulière avec une importante perméabilité, associée à une faible activité phagocytaire macrophagique. On pensait également que les vaisseaux transphysaires ne persistaient pas après l'âge de 18 mois, et que le cartilage de croissance constituait une barrière efficace à la propagation du processus infectieux vers l'épiphyse après l'âge de 2 ans. Cependant, avec le temps, nous avons compris que cette situation n'était pas si simple, et certains concepts qui semblaient immuables ont dû être réévalués.

L'avènement de l'IRM et son utilisation extensive pour documenter les infections ostéoarticulaires a montré, par exemple, que l'ostéomyélite aiguë pouvait débiter sur l'épiphyse (45) et qu'elle pouvait diffuser vers la métaphyse beaucoup plus fréquemment qu'on ne le soupçonnait (40).

Le présent travail représente la plus grande série de cas consécutifs étudiant la prévalence des lésions transphysaires au cours de l'ostéomyélite, que celle-ci soit aiguë ou subaiguë. Nos résultats ont montré que 25,7 % des cas d'ostéomyélite hématogène pédiatrique traversaient la plaque de croissance. Même si ce taux est important et significatif, nous sommes loin de la fréquence de 81% d'ostéomyélites transphysaires pyogéniques évoquée par Gilbertson-Dahdal et al (40). Les cas d'OHT rapportées dans leur étude peuvent s'expliquer par le fait que les auteurs étudiaient spécifiquement les infections dues à des pathogènes pyogènes, connus pour provoquer des suppurations localisées et des nécroses du tissu osseux. On peut donc supposer que les germes pyogènes ont un effet destructeur plus important sur le cartilage de croissance. De plus, la prévalence de l'OHT passe, dans notre étude, à 34,4 % si l'on ne considère que l'atteinte des os longs.

Il est intéressant de noter que notre étude a également révélé que seuls 25,9 % des enfants atteints d'OHT étaient âgés de moins de 18 mois. Cette observation est intéressante, car il est communément admis que seuls les nourrissons de moins de 18 mois présentent une plaque de croissance prétendument perméable à la diffusion transphysaire d'une infection métaphysaire en raison de la présence de vaisseaux transphysaires.

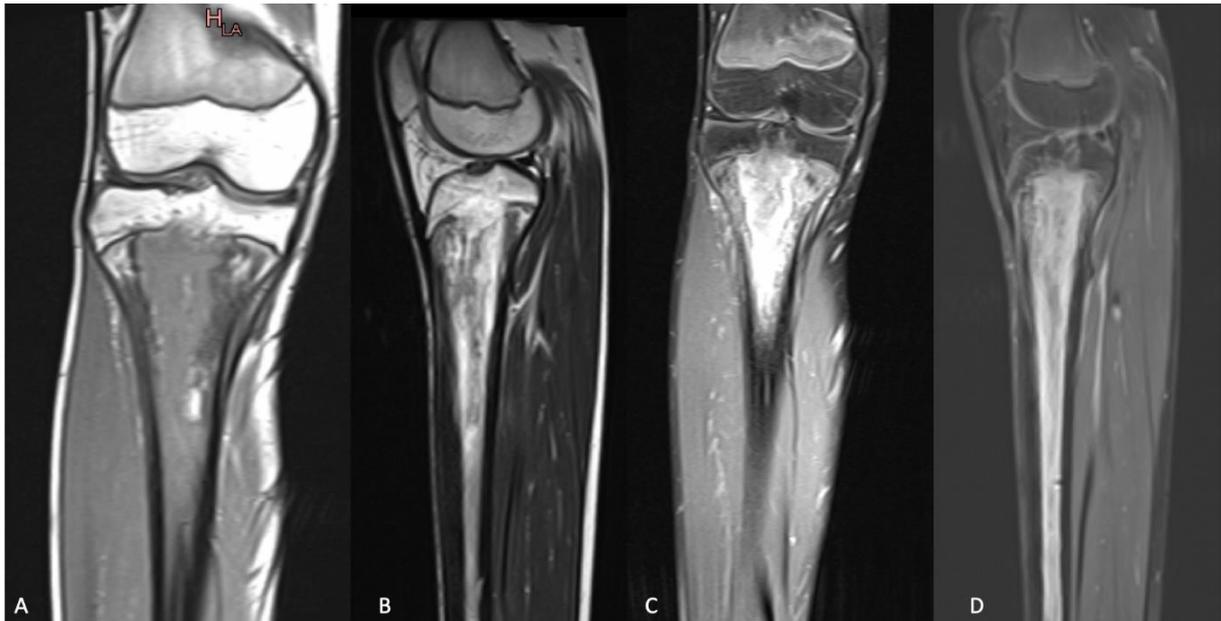
Deux études anatomiques ont servi de base à cette théorie. Chung a étudié l'apport artériel à l'extrémité proximale du fémur sur 150 spécimens de fœtus et d'enfants autopsiés et il a suggéré que la plaque épiphysaire

constituait une barrière absolue à la circulation sanguine entre l'épiphyse et la métaphyse dans la grande majorité d'entre eux (46). Trueta a examiné l'anatomie vasculaire normale de la tête fémorale pendant la croissance et noté que les artères métaphysaires ascendantes diminuaient rapidement en nombre et en calibre dès l'âge de 18 mois. Il a démontré qu'après 18 mois, les artères métaphysaires pénétraient dans l'épiphyse en traversant le périmètre extérieur de la plaque de croissance, mais sans percer le cartilage de croissance. Trueta a également noté que les vaisseaux métaphysaires diminuaient encore en nombre et en calibre au cours des années suivantes, pour probablement disparaître complètement après la quatrième année (18).

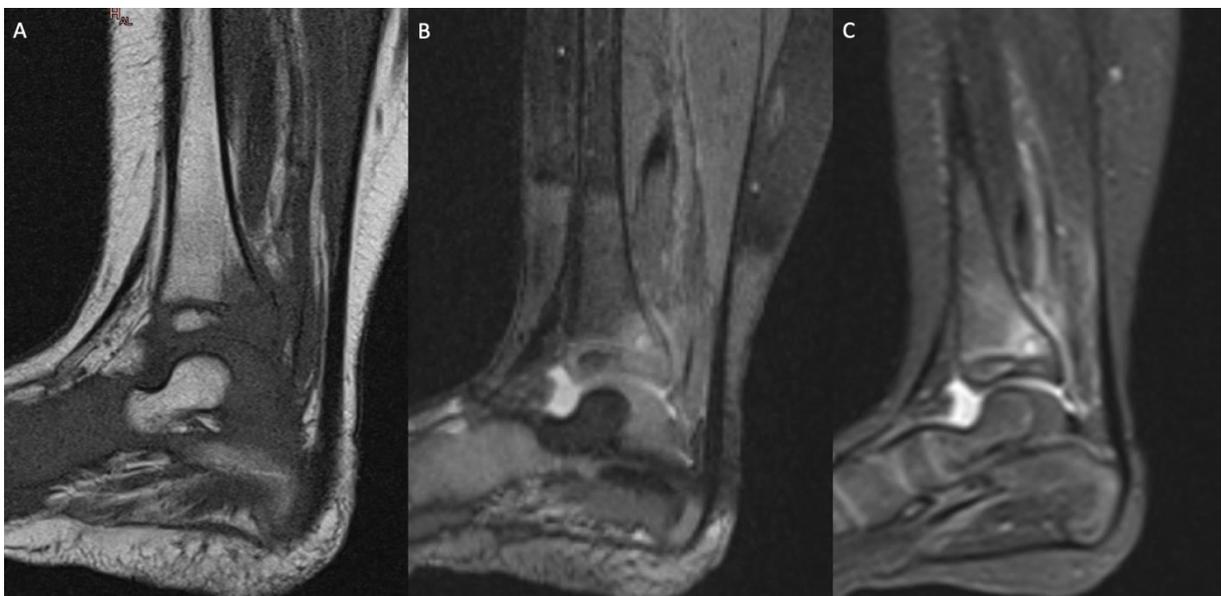
Depuis les premiers travaux de Trueta, plusieurs auteurs ont remis en cause cette hypothèse, en soulignant que le cartilage en croissance ne constituait qu'une barrière relative à la propagation des infections (17,47).

Ainsi, la présence d'une connexion vasculaire entre la métaphyse et l'épiphyse pourrait constituer une explication plausible de l'ostéomyélite transphysaire chez l'enfant de moins de 18 mois ou, tout au moins, de moins de 4 ans. En revanche, chez les enfants plus âgés, la diffusion de l'infection à travers le cartilage en croissance peut s'expliquer soit par la persistance inattendue de vaisseaux transphysaires, soit par un autre processus lésionnel.

Comme nous l'avons vu, plusieurs auteurs ont émis des doutes sur l'imperméabilité du cartilage de croissance à l'infection et donc sur son rôle de barrière à la diffusion de l'infection. Une autre hypothèse physiopathologique implique que la bactérie se loge dans la jonction entre la physe et la métaphyse - donc à côté du cartilage physaire - provoquant une érosion infectieuse progressive du cartilage en croissance. Une attaque directe du cartilage en croissance peut être rapide et brutale lorsque des pathogènes pyogènes sont impliqués (par exemple, MSSA produisant de la leucocidine de Pantón-Valentin ; Figure 3). Au contraire, l'érosion infectieuse peut être plus lente lorsqu'elle est due à des micro-organismes moins agressifs (comme *K. kingae* ; Figure 4). Ce dernier point suggère que la surreprésentation de l'ostéomyélite subaiguë dans l'OHT dans la présente étude pourrait valider cette explication.



**FIGURE 3:** IRM DU GENOU DROIT, METTANT EN ÉVIDENCE UNE OSTÉOMYÉLITE HÉMATOGÈNE AIGUE, DÉBUTANT À LA MÉTAPHYSE AVEC UNE EXTENSION PANDIAPHYSAIRE ET TRANSPHYSAIRE, DÛ À UN *STAPHYLOCOQUE DORÉ* SENSIBLE À LA MÉTHICLINE ET PRODUCTEUR DE LA LEUCOCIDINE DE PANTON-VALENTIN : (A) COUPE CORONALE DU GENOU DROIT EN SÉQUENCE T1 ; (B) COUPE SAGITTALE DU GENOU DROIT EN SÉQUENCE T2 ; (C) COUPE CORONALE DU GENOU DROIT EN SÉQUENCE T1 ET GADOLINIUM ; (D) COUPE SAGITTALE DU GENOU DROIT EN SÉQUENCE T1 ET GADOLINIUM.



**FIGURE 4:** IRM DE LA CHEVILLE GAUCHE, METTANT EN ÉVIDENCE UNE OSTÉOMYÉLITE HÉMATOGÈNE AIGUE DÉBUTANT À LA MÉTAPHYSE AVEC UNE EXTENSION TRANSPHYSAIRE AU TIBIA DISTAL, DÛ À *KINGELLA KINGAE* : (A) COUPE SAGITTALE DE LA CHEVILLE GAUCHE EN SÉQUENCE T1 ; (B) COUPE SAGITTALE DE LA CHEVILLE GAUCHE EN SÉQUENCE T2 STIR.

Nos résultats suggèrent par ailleurs que tous les os ne sont pas uniformément sensibles à l'OHT. En effet, les os de la jambe sont plus enclins à présenter une telle lésion, en particulier le tibia, qui collige à lui seul près de la moitié des cas. Cette prédominance de l'atteinte des os de la jambe n'est probablement pas le fruit du hasard. la jambe est en effet le segments du corps le plus fréquemment soumis à des traumatismes triviaux. Il est unanimement reconnu que les traumatismes directs fermés peuvent jouer un rôle important dans la genèse de l'ostéomyélite. Ainsi, en poussant ce raisonnement à l'extrême, on pourrait émettre l'hypothèse que les traumatismes locaux répétitifs pourraient jouer un rôle dans la genèse de l'ostéomyélite. On peut facilement supposer que tout traumatisme par contusion peut être responsable d'une hyperémie osseuse, pouvant faciliter à la fois la survenue de l'ostéomyélite et sa diffusion transphysaire.

La surface moyenne des lésions transphysaires représentait 8,9 % de la surface totale de la physe ; cette surface était significativement supérieure à 7 % dans 47% des cas. Ce seuil de 7% est d'une importance capitale puisque la taille du pont physaire est reconnue comme le principal facteur affectant la croissance osseuse future. Dans les modèles animaux, il a été démontré que la croissance ultérieure était plus susceptible d'être perturbée lorsque plus de 7 % de la surface transversale de la physe était lésée (48). Pour les barres impliquant moins de 7% de la section physe, il existe actuellement des arguments forts semblant démontrer que la croissance des zones non lésées environnantes de la physe est susceptible de faire céder le pont d'épiphyodèse, permettant ainsi une reprise de la croissance normale (49).

D'un point de vue bactériologique, nos résultats suggèrent que l'atteinte transphysaire est plus importante lors des infections dues à MSSA que lors de celles causées par le *K. kingae*. Les études futures devraient comporter un suivi pour mettre en évidence si l'atteinte transphysaire et son étiologie bactérienne jouent un rôle significatif dans la croissance résiduelle.

Un autre point ressort de notre étude et montre que deux pathogènes sont responsables de la plupart des cas d'ostéomyélite transphysaire, à savoir le MSSA et *K. kingae*. Si l'on ne considère que les résultats des 47 cas confirmés bactériologiquement, ces deux pathogènes ont été détectés dans 80,8% des cas, et force a été de constater que le *K. kingae* n'a été retrouvé que chez les enfants de moins de 4 ans. La prévalence élevée de *K. kingae* parmi les cas d'OHT est un facteur crucial, puisque ce germe est connu pour être responsable de l'ostéomyélite subaiguë, qui se propage fréquemment à travers le cartilage de croissance.

Cette incidence élevée et inattendue de la OHT chez les enfants entre les âges de 2 à 16 ans souligne également l'importance de réaliser une IRM chez tout enfant avec une suspicion d'ostéomyélite, que celle-ci soit aiguë ou subaiguë, car seul cet examen permet de confirmer si l'infection s'est propagée à travers la physe. De plus, l'IRM constitue l'examen de choix pour évaluer la surface d'atteinte du cartilage conjugal. A cet égard, la présente étude a démontré que l'atteinte du cartilage de croissance par l'infection peut être focale ou, au contraire, très étendue. Ainsi, la reconnaissance et la quantification d'une lésion transphysaire sont cruciales car elles peuvent avoir une valeur pronostique à la reprise du bon fonctionnement du cartilage physaire, qui nécessitera un suivi rigoureux de la future croissance.

Notre étude présente néanmoins certaines limites. Sa nature rétrospective augmente le risque de manquer certains cas en raison d'erreurs de codage médical. Ceci aboutit également à une proportion accrue de données manquantes et de patients perdus de vue. Ce nonobstant, le collectif de patients évalués a fourni beaucoup d'informations sur le taux de lésions transphysaires dues à l'ostéomyélite. Ces résultats devront être confirmés et enrichis par une future étude multicentrique réelle, qui nous permettrait d'examiner un plus grand nombre de patients et de déterminer ainsi le risque que l'ostéomyélite transphysaire fait planer pour la croissance osseuse ultérieure. Une autre limite de l'étude est que la quantification de la surface du cartilage en croissance endommagé par l'infection doit être considérée comme une estimation, car les physes ne sont pas planaires et peuvent donc ne pas représenter toute l'étendue de l'infection transphysaire.

## CONCLUSION

La présente étude a confirmé que 25,7 % des cas d'ostéomyélite hémotogène pédiatrique aiguë ou subaiguë sont susceptibles de diffuser à travers le cartilage de croissance. Ce ratio passe à 34,4 % si l'on ne considère que l'atteinte des os longs. Cette observation va au-delà du concept selon lequel les jeunes nourrissons présentent une plus grande perméabilité de la plaque de croissance en raison d'une communication vasculaire entre la métaphyse et l'épiphyse et fait probablement intervenir d'autres processus physiopathologiques. Dans plus de 50 % des cas, les lésions transphysaires couvrent plus de 7 % de la surface de la physe affectée. Cette constatation est d'une importance capitale car, au-delà de ce seuil, la taille du pont osseux transphysaire est reconnue comme le principal facteur affectant la croissance osseuse future. Ainsi, les résultats de ce travail méritent d'être approfondis pour définir ce que pourrait être l'avenir en termes de croissance résiduelle de ces OHT.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Hoswell RL, Johns BP, Loewenthal MR, Dewar DC. Outcomes of paediatric septic arthritis of the hip and knee at 1-20 years in an Australian urban centre. *ANZ J Surg.* mai 2019;89(5):562-6.
2. Caksen H, Oztürk MK, Uzüm K, Yüksel S, Ustünbaş HB, Per H. Septic arthritis in childhood. *Pediatr Int.* oct 2000;42(5):534-40.
3. Ceroni D, Kampouroglou G, Valaikaite R, Anderson della Llana R, Salvo D. Osteoarticular infections in young children: what has changed over the last years? *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w13971.
4. Wagner C, Kaksa A, Müller W, Deneleh B, Heppert V, Wentzensen A, et al. Polymorphonuclear neutrophils in posttraumatic osteomyelitis: cells recovered from the inflamed site lack chemotactic activity but generate superoxides. *Shock.* août 2004;22(2):108-15.
5. Hoyle BD, Costerton JW. Bacterial resistance to antibiotics: the role of biofilms. *Prog Drug Res.* 1991;37:91-105.
6. Malet K, Faure E, Adam D, Donner J, Liu L, Pilon SJ, et al. Intracellular *Pseudomonas aeruginosa* within the Airway Epithelium of Cystic Fibrosis Lung Tissues. *Am J Respir Crit Care Med.* 7 févr 2024;
7. Melter O, Radojevič B. Small colony variants of *Staphylococcus aureus*--review. *Folia Microbiol (Praha).* nov 2010;55(6):548-58.
8. Ağirdil Y. The growth plate: a physiologic overview. *EFORT Open Rev.* août 2020;5(8):498-507.
9. Abad V, Meyers JL, Weise M, Gafni RI, Barnes KM, Nilsson O, et al. The role of the resting zone in growth plate chondrogenesis. *Endocrinology.* mai 2002;143(5):1851-7.
10. Noonan KJ, Hunziker EB, Nessler J, Buckwalter JA. Changes in cell, matrix compartment, and fibrillar collagen volumes between growth-plate zones. *J Orthop Res.* juill 1998;16(4):500-8.
11. Matsui Y, Alini M, Webber C, Poole AR. Characterization of aggregating proteoglycans from the proliferative, maturing, hypertrophic, and calcifying zones of the cartilaginous physis. *J Bone Joint Surg Am.* août 1991;73(7):1064-74.
12. Alini M, Matsui Y, Dodge GR, Poole AR. The extracellular matrix of cartilage in the growth plate before and during calcification: changes in composition and degradation of type II collagen. *Calcif Tissue Int.* avr 1992;50(4):327-35.
13. Buckwalter JA, Rosenberg LC, Ungar R. Changes in proteoglycan aggregates during cartilage mineralization. *Calcif Tissue Int.* 1 oct 1987;41(4):228-36.
14. Buckwalter JA, Mower D, Schaeffer J. Differences in matrix vesicle concentration among growth plate zones. *J Orthop Res.* 1987;5(2):157-63.
15. Farnum CE, Wilsman NJ. Cellular turnover at the chondro-osseous junction of growth plate cartilage: analysis by serial sections at the light microscopical level. *J Orthop Res.* 1989;7(5):654-66.
16. Emons J, Chagin AS, Sävendahl L, Karperien M, Wit JM. Mechanisms of growth plate maturation and epiphyseal fusion. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(6):383-91.
17. Alderson M, Speers D, Emslie K, Nade S. Acute haematogenous osteomyelitis and septic arthritis--a single disease. An hypothesis based upon the presence of transphyseal blood vessels. *J Bone Joint Surg Br.* mars

1986;68(2):268-74.

18. Trueta J. The normal vascular anatomy of the human femoral head during growth. *J Bone Joint Surg Br.* mai 1957;39-B(2):358-94.

19. Stephen RF, Benson MKD, Nade S. Misconceptions about childhood acute osteomyelitis. *J Child Orthop.* oct 2012;6(5):353-6.

20. Isgaard J, Möller C, Isaksson OG, Nilsson A, Mathews LS, Norstedt G. Regulation of insulin-like growth factor messenger ribonucleic acid in rat growth plate by growth hormone. *Endocrinology.* avr 1988;122(4):1515-20.

21. Paschou SA, Kanaka-Gantenbein C, Chrousos GP, Vryonidou A. Growth hormone axis in patients with chronic kidney disease. *Hormones (Athens).* mars 2019;18(1):71-3.

22. Fang P, Cho YH, Derr MA, Rosenfeld RG, Hwa V, Cowell CT. Severe short stature caused by novel compound heterozygous mutations of the insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R). *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2012;97(2):E243-247.

23. Giudice LC, de Zegher F, Gargosky SE, Dsupin BA, de las Fuentes L, Crystal RA, et al. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 1995;80(5):1548-55.

24. Nilsson O, Chrysis D, Pajulo O, Boman A, Holst M, Rubinstein J, et al. Localization of estrogen receptors-alpha and -beta and androgen receptor in the human growth plate at different pubertal stages. *J Endocrinol.* mai 2003;177(2):319-26.

25. Weise M, De-Levi S, Barnes KM, Gafni RI, Abad V, Baron J. Effects of estrogen on growth plate senescence and epiphyseal fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 5 juin 2001;98(12):6871-6.

26. Nilsson O, Weise M, Landman EBM, Meyers JL, Barnes KM, Baron J. Evidence that estrogen hastens epiphyseal fusion and cessation of longitudinal bone growth by irreversibly depleting the number of resting zone progenitor cells in female rabbits. *Endocrinology.* août 2014;155(8):2892-9.

27. Sigurjonsdottir TJ, Hayles AB. Precocious puberty. A report of 96 cases. *Am J Dis Child.* mars 1968;115(3):309-21.

28. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med.* 20 oct 1994;331(16):1056-61.

29. Smith EP, Specker B, Bachrach BE, Kimbro KS, Li XJ, Young MF, et al. Impact on bone of an estrogen receptor-alpha gene loss of function mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2008;93(8):3088-96.

30. Zachmann M, Prader A, Sobel EH, Crigler JF, Ritzén EM, Atarés M, et al. Pubertal growth in patients with androgen insensitivity: indirect evidence for the importance of estrogens in pubertal growth of girls. *J Pediatr.* mai 1986;108(5 Pt 1):694-7.

31. Grumbach MM. Estrogen, bone, growth and sex: a sea change in conventional wisdom. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 Suppl 6:1439-55.

32. Martin TJ. Parathyroid Hormone-Related Protein, Its Regulation of Cartilage and Bone Development, and Role in Treating Bone Diseases. *Physiol Rev.* juill 2016;96(3):831-71.

33. Amano K, Densmore MJ, Lanske B. Conditional Deletion of Indian Hedgehog in Limb Mesenchyme Results in Complete Loss of Growth Plate Formation but Allows Mature Osteoblast Differentiation. *J Bone Miner Res.* déc 2015;30(12):2262-72.

34. Carmeliet G, Dermauw V, Bouillon R. Vitamin D signaling in calcium and bone homeostasis: a delicate balance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* août 2015;29(4):621-31.
35. Wood AR, Esko T, Yang J, Vedantam S, Pers TH, Gustafsson S, et al. Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. *Nat Genet.* nov 2014;46(11):1173-86.
36. Straus DS, Takemoto CD. Effect of fasting on insulin-like growth factor-I (IGF-I) and growth hormone receptor mRNA levels and IGF-I gene transcription in rat liver. *Mol Endocrinol.* janv 1990;4(1):91-100.
37. Bornfeldt KE, Arnqvist HJ, Enberg B, Mathews LS, Norstedt G. Regulation of insulin-like growth factor-I and growth hormone receptor gene expression by diabetes and nutritional state in rat tissues. *J Endocrinol.* sept 1989;122(3):651-6.
38. Jain S, Golde DW, Bailey R, Geffner ME. Insulin-like growth factor-I resistance. *Endocr Rev.* oct 1998;19(5):625-46.
39. Stokes I a. F. Mechanical effects on skeletal growth. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* mars 2002;2(3):277-80.
40. Gilbertson-Dahdal D, Wright JE, Krupinski E, McCurdy WE, Taljanovic MS. Transphyseal involvement of pyogenic osteomyelitis is considerably more common than classically taught. *AJR Am J Roentgenol.* juill 2014;203(1):190-5.
41. Long SS, Pickering LK, Prober CG. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases.* 2nd éd. Churchill Livingstone; 2003. 467-474 p.
42. King DM, Mayo KM. Subacute haematogenous osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br.* août 1969;51(3):458-63.
43. Cherkaoui A, Ceroni D, Emonet S, Lefèvre Y, Schrenzel J. Molecular diagnosis of *Kingella kingae* osteoarticular infections by specific real-time PCR assay. *J Med Microbiol.* janv 2009;58(Pt 1):65-8.
44. Cochard B, Gurbanov E, Bazin L, De Marco G, Vazquez O, Di Laura Frattura G, et al. Pediatric Osteoarticular *Kingella kingae* Infections of the Hand and Wrist: A Retrospective Study. *Microorganisms.* 21 août 2023;11(8):2123.
45. Merlini L, Anooshiravani M, Ceroni D. Concomitant septic arthritis and osteomyelitis of the hip in young children; a new pathophysiological hypothesis suggested by MRI enhancement pattern. *BMC Med Imaging.* 19 mai 2015;15:17.
46. Chung SM. The arterial supply of the developing proximal end of the human femur. *J Bone Joint Surg Am.* oct 1976;58(7):961-70.
47. Perlman MH, Patzakis MJ, Kumar PJ, Holtom P. The incidence of joint involvement with adjacent osteomyelitis in pediatric patients. *J Pediatr Orthop.* 2000;20(1):40-3.
48. Mäkelä EA, Vainionpää S, Vihtonen K, Mero M, Rokkanen P. The effect of trauma to the lower femoral epiphyseal plate. An experimental study in rabbits. *J Bone Joint Surg Br.* mars 1988;70(2):187-91.
49. Rogers LF, Poznanski AK. Imaging of epiphyseal injuries. *Radiology.* mai 1994;191(2):297-308.