

# Atelier infections ostéo-articulaires Spondylodiscites

**Pr Eric Senneville**

**Hôpital Gustave Dron Tourcoing**

**Centre de Référence des Infections Ostéo-articulaires  
Complexes Nord-Ouest (CRIOAC Lille-Tourcoing)**



# Conflits d'intérêt potentiels

- Aucun pour cette présentation

# Cas clinique

**Patiente de 64 ans transférée pour hémocultures positives à SARM**

## **ATCD :**

- Polyarthrite rhumatoïde (depuis 33 ans) actuellement sous AINS (Biprofenid)
- HTA, Hypothyroïdie, Insuffisance veineuse avec ulcère veineux infecté traité par Pristinamycine arrêtée il y a 1 mois

## **TAD:**

- Levothyrox<sup>®</sup>, Esidrex<sup>®</sup>, Inexium<sup>®</sup>

**ALLERGIES :** pas d'allergie connue aux antibiotiques

# Histoire de la maladie

- Depuis le 5 août, douleurs diffuses et fièvre, traitées par KETOPROFENE IM pendant 10 jours
- Admission aux urgences le 18/07 (CRP = 341mg/L)
- Hospitalisation en médecine interne-rhumatologie: hémocultures positives (2/3) à *S. aureus* (oxa-R, sensible à tous les autres ATB anti-staph; gène *mecA+*, PVL-)
  - Pas de signe de gravité de l'infection
  - Pas de signe neurologique central ou périphérique
  - Syndrome inflammatoire biologique et hyperleucocytose à PNN
  - Anémie normocytaire: Hb 9,7g/L
  - Reste du bilan normal

# Histoire de la maladie (suite)

- ETT/ETO normales (Rao calcifié)
- TDM abdomino-pelvien : ? Spondylodiscite T10-T12, et AIAP L3-L4 avec abcès du muscle iliaque (10 cm de grand axe)
- IRM: confirme les lésions; épidurite sans compression T10-T11
- IRM cérébrale normale
  
- Transfert en maladies infectieuses le 20/07 (sous VANCOMYCINE 3g/24h SAPc et GENTAMICINE PIV 340 mg)

# Questions (pré-T)

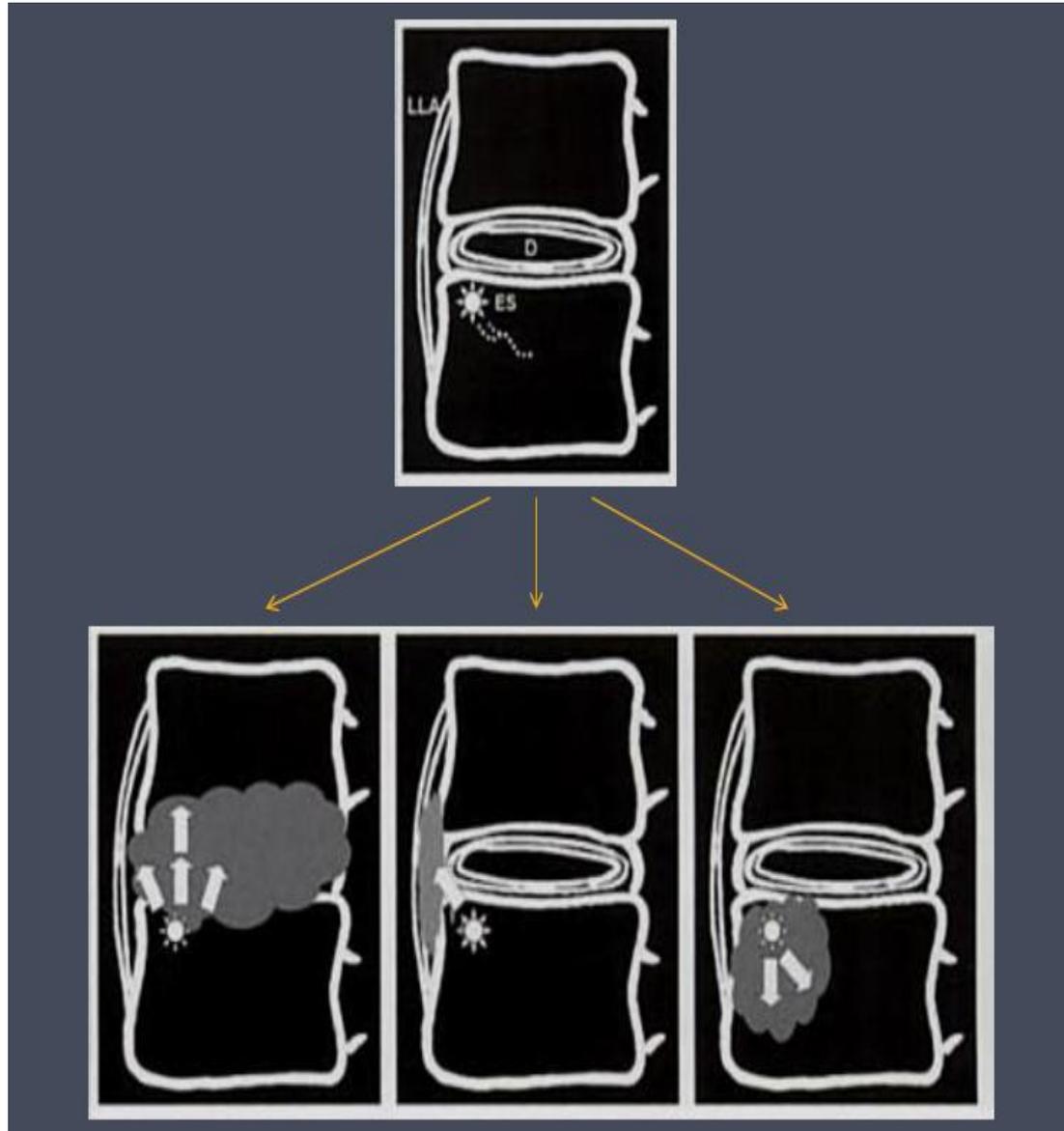
1) Faut-il faire une ponction-biopsie disco-vertébrale?	OUI	NON
2) Faut-il opérer la patiente?	OUI	NON
3) Rifampicine-fluoroquinolone?	OUI	NON
4) 6 semaines?	OUI	NON
5) Guérison de l'infection très probable?	OUI	NON

# Questions

1. Faut-il faire une ponction-biopsie disco-vertébrale?
2. Faut-il opérer la patiente?
3. Quel traitement antibiotique?
4. Pour quelle durée?
5. Quel pronostic?

# Spondylodiscites infectieuses : généralités

- 2 à 4% des infections ostéo-articulaires
- 2 à 3 cas pour 100.000 (1200-1300 cas/an en France)
  - 0,3 < 20 ans
  - 6,5 > 70 ans
- Mortalité : 2 à 20%
- Source de l'infection:
  - Hématogène
  - Directe
  - Contiguïté





# Facteurs favorisants

- Diabète
- Alcoolisme chronique
- Insuffisance rénale, hépatique
- Cancer
- Immunodépression
- Chez le patient jeune : toxicomanie IV

# Complications

- Épidurite (17%)
- Abscess (26%) : para-vertébraux, psoas, disque intervertébral
- Atteinte neurologique (38%) surtout si atteinte cervicale, thoracique, *S. aureus*, épidurite et CRP >150 mg/L (Lemaigen A et al. Medicine 2017)
- Rôle des AINS : ? (Jean M et al. Scand Rheumatol 2017)

# Microbiologie

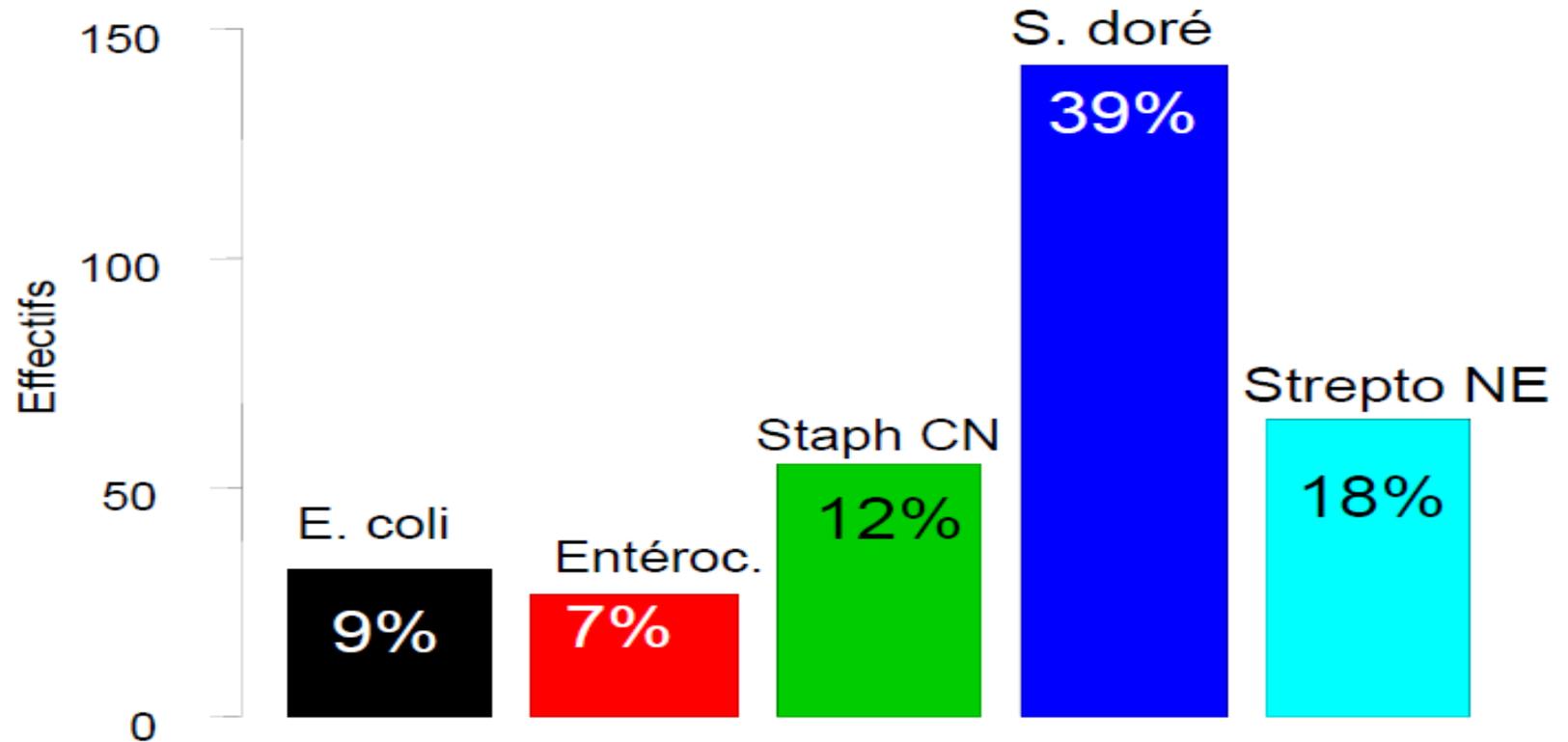
Micro-organismes	Tous âges	Adultes	Enfants
Non identifié	28-53	9-28	29-37
<i>Staphylococcus aureus</i> *	16-48	15-56	34-48
Staphylocoques à coagulase négative	5-7	5-16	3
<i>Streptococcus</i> spp	1-10	3-30	4
<i>Enterococcus</i> spp	5	1-5	-
<i>Escherichia coli</i>	2-12	4-15	-
Champignons	1-5	1	3

RPC SPILF 2007

\*: Association spondylodiscite et bactériémie à *S. aureus* :

- 1,7% (146 / 8739 cas) et 3% (22 / 724 cas)
- 6% (> 50 ans, communautaire et absence de porte d'entrée identifiée)
- 2,2% si matériel endo-vasculaire (7 / 324 cas)

# Étude DTS : Microbiologie



# Hémocultures

- Simple, accessible, routine
- Infection plutôt monomicrobienne et d'origine hématogène
- Positives dans 40 à 60%
- Moins fréquemment en situation post-opératoire
- Discordance entre hémocultures et PBDV en cas d'origine polymicrobienne (digestive)

# Bactériémie à *S. aureus* et PR

1069 patients avec bactériémie à *S. aureus*

31 patients avec Polyarthrite Rhumatoïde

- Atteinte OA si PR = 48% (15/31) vs 15% (152/1038)
- Sepsis, choc septique si PR = 39% (12/31) vs 16% (164/1038)
- Mortalité si PR = 36% vs 19% ( $p = 0.034$ ); PR ) facteur indépendant de mortalité (HR 2,3, 95% CI 1,4–3,7) and OAI (OR 4,2, 95% CI 1,8–9,8)

# Ponction-biopsie disco-vertébrale

- Surtout faites lorsque les hémocultures sont négatives
- Dans ce cas de figure: PBDV positive dans 43%–78% des cas<sup>1</sup>
- A refaire si négative<sup>2</sup> ? : 44% → 79%
- Ou abord chirurgical?
- + étude histologique
- Facteurs indépendants associés à la positivité de la PBDV : homme, valeur de CRP, hémocultures positives, tissus mous (abcès)<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mylona E *et al.* Semin Arthritis Rheum 2008

<sup>2</sup> Gras G *et al.* Eur J Clin Microbiol Inf Dis 2014

<sup>3</sup> Kim CJ *et al.* Clin Microb Infect 2015

# Biologie moléculaire

- PCR 16S rDNA
  - Si antibiothérapie antérieure?
  - Lors d'une re-biopsie (PBDV ou abord chirurgical)
  - Ciblée (*S. aureus*, Bartonella, Kingella, BK, ...)

# « Fenêtre antibiotique »

- Si antibiothérapie antérieure et patient stable:
  - Fenêtre de 48h et PBD (1à 2 semaines dans l'idéal mais souvent difficile)

# Rôle de l'antibiothérapie préalable sur les résultats de la biopsie

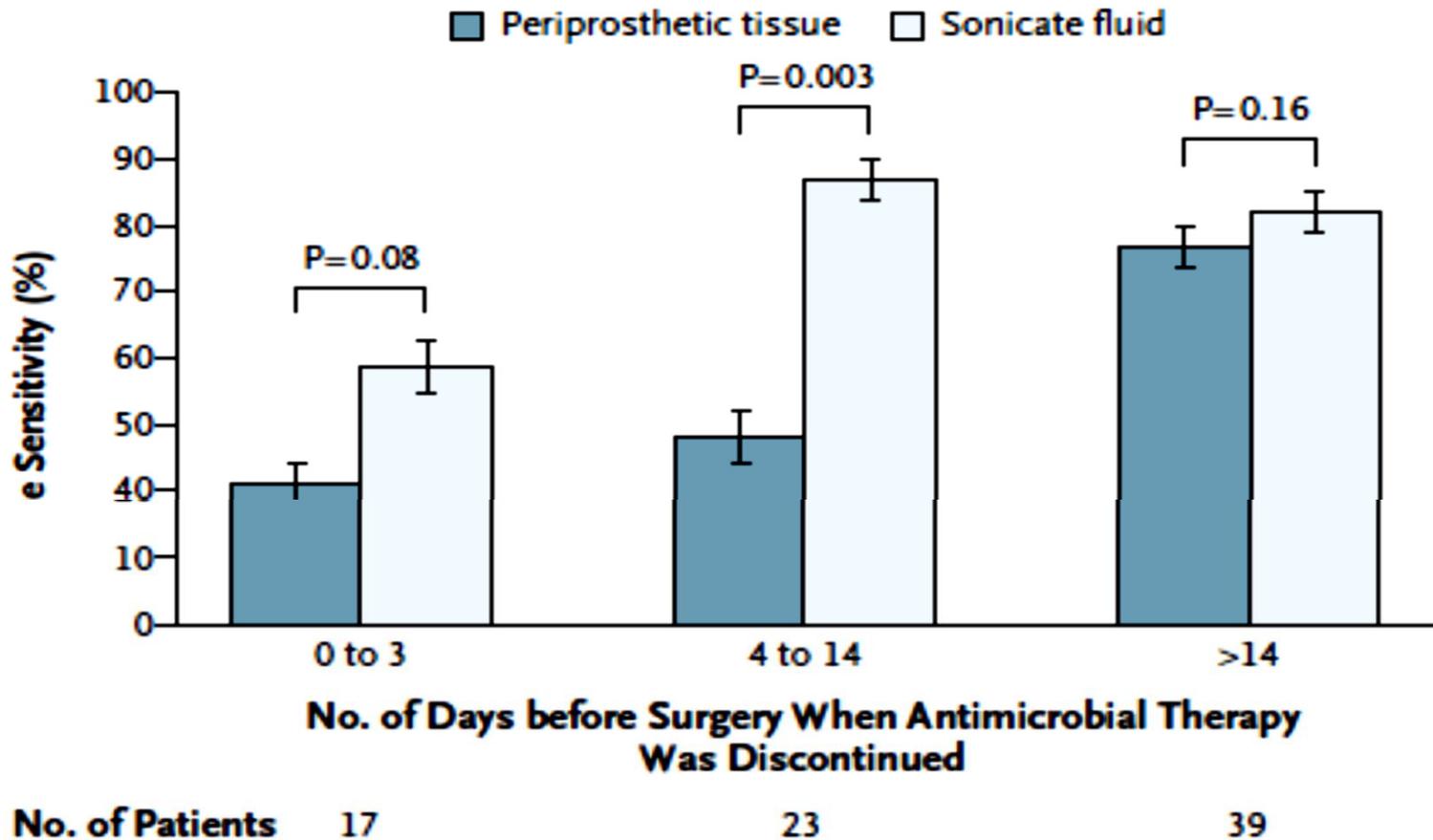
- Étude rétrospective ; 92 pts avec SI hématogènes et biopsie DV
- 60 (65%) PBDV et 32 (35%) biopsie chirurgicale
- Délai moyen entre l'admission et la biopsie: 3 jours (0–69)
- Positive chez 61 patients (66%):
  - BC : 21/32 (91%)
  - PBDV : 32/60 (53%)
- 60/91 (65%) patients avaient reçu une antibiothérapie <14 jours (1-37) avant la biopsie
- **Conclusion:** pas d'association entre antibiothérapie antérieure < 14 jours et positivité/négativité de la biopsie

# Rôle de l'antibiothérapie préalable sur les résultats de la biopsie

Analyse multivariée; positivité de la PBDV

Factor	Adjusted OR (95% CI)	P value
L-spine involved	0.27 (0.04–1.80)	0.177
Paravertebral abscess	5.91 (1.49–23.4)	0.011
Duration of antibiotic exposure		
None <sup>b</sup>	1.00	
1–3 days	0.09 (0.01–1.49)	0.092
4 or more days	0.05 (0.01–0.24)	<0.001
WBC (1,000/mm <sup>3</sup> )	1.06 (0.88–1.29)	0.518
PMN (%)	1.02 (0.96–1.09)	0.471
CRP (mg/dl)	1.07 (0.95–1.21)	0.267

# Quelle durée de fenêtre antibiotique avant prélèvement?



# Traitement chirurgical

- Indications :
  - Compression médullaire, radiculaire
  - Instabilité rachidienne
  - Échec du traitement médical
- Abord antérieur :
  - Drainage
  - Stabilisation mécanique

# Traitement chirurgical

- Étude rétrospective monocentrique 2006-2011
- 90 patients
- Groupe 1: (47) : antibiothérapie seule
- Groupe 2 (43) : chirurgie précoce (laminectomie =7; débridement et fusion =36) et antibiothérapie

	Group 1: Antibiotics only (n = 47)	Group 2: Early surgery with antibiotics (n = 43)	P value
Kyphosis correction angle <sup>a</sup>			
Mean (SD)	+1.2 (5.0)	-2.1 (6.3)	0.024
Length of hospital stay (days)			
Mean (SD)	51.2 (23.2)	33.4 (17.5)	0.0001
Length of antibiotics Tx (days)			
Mean (SD)	46.0 (21.7)	31.0 (16.9)	0.0001
Tissue culture rate, n (%)			
Growth	23 (48.9%)	26 (60.5%)	0.001

“While infection control was similar for both groups...”

# Antibiothérapie probabiliste

- Vancomycine / Teicoplanine + Cefotaxime
- Suspicion Pseudomonas GP + Cefepime
- Origine digestive : GP + Pipéracilline-Tazobactam
- Allergie aux pénicilines : GP + Aztreonam
- Intolérance GP : Daptomycine + ...

# Traitement documenté : étude DTS

	6-week regimen (n=176)	12-week regimen (n=175)	Total (n=351)	p value
Treatment duration, weeks	6 (6-6.6)	12.1 (12-13)	9.3 (6-12.1)	..
Oral fluoroquinolone and rifampicin	76 (43%)	79 (45%)	155 (44%)	0.793
Other combinations				..
Rifampicin and aminoglycoside	22 (13%)	25 (14%)	47 (13%)	..
Rifampicin and amoxicillin	3 (2%)	4 (2%)	7 (2%)	..
Fluoroquinolone and aminoglycoside	14 (8%)	11 (6%)	25 (7%)	..
Fluoroquinolone and meticillin	4 (2%)	3 (2%)	7 (2%)	..
Fluoroquinolone and cephalosporin	6 (3%)	6 (3%)	12 (3%)	..
Amoxicillin and aminoglycoside	15 (9%)	17 (10%)	32 (9%)	..
Cephalosporin and aminoglycoside	4 (2%)	3 (2%)	7 (2%)	..
Meticillin and aminoglycoside	2 (1%)	0	2 (1%)	..
Other	30 (17%)	27 (15%)	57 (16%)	..
Intravenous treatment duration, weeks	15 (7.0-28.0)	14 (6.5-26.5)	14 (7.0-27)	0.579

Data are median (IQR) or number (%) unless otherwise specified.

RIFAMPICINE chez 209/351 patients (59,5%)

Micro-organisme	Traitement initial	Autres propositions	Traitement d'entretien
SASM SCNMS	Pénicilline M + AG ou Céfazoline + AG ou Péni M + RF	FQ + RF ou Lincosamides (si éry-S) ou pristinamycine (si éry-S) + RF ou FQ <sup>a</sup> ou FQ + acide fusidique <sup>b</sup>	Idem
SARM SCNMR	Vancomycine ± acide fusidique ou RF	Céfotaxime + fosfomycine ou clindamycine (si éry-S) ou fosfomycine + RF/ acide fusidique <sup>b</sup> ou téicoplanine + fosfomycine/RF <sup>b</sup>	Rifampicine + acide fusidique ou cotrimoxazole ou pristinamycine (Si éry-S) ou glycopeptide <sup>a</sup>
<i>Enterococcus</i>	Amoxicilline + AG (sauf résistance de haut niveau)	Vancomycine ou téicoplanine + AG (sauf résistance de haut niveau) <sup>1</sup>	Amoxicilline (ou selon les résultats bactériologiques)
<i>Streptococcus</i> spp <i>S. pneumoniae</i>	Amoxicilline	Clindamycine ou C3G	Clindamycine ou amoxicilline

Bacilles à Gram - (sauf <i>Pseudomonas</i> ) Cocci à Gram -	C3G + AG C3G + FQ	FQ + fosfomycine ou AG (prudence si micro-organisme Nal-R) <sup>a</sup> ou imipénème + AG/FQ <sup>b</sup>	FQ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidime + tobra/amika ou aztréonam ou ceftazidime + ciprofloxacine	Ceftazidime + fosfomycine <sup>a</sup> ou imipénème + fosfomycine ou imipénème + ciprofloxacine ou tobra/amika <sup>a</sup>	Ciprofloxacine
Anaérobies	Clindamycine	Imipénème <sup>b</sup> ou céphamycine (céfoxitine, céfotétan <sup>b</sup> ) ou imidazolé (sauf <i>Propionibacterium acnes</i> )	Clindamycine ou imidazolé (sauf <i>Propionibacterium acnes</i> )

**Table 1. Suggested Antibiotic Regimens for Common Causes of Osteomyelitis in Adults.\***

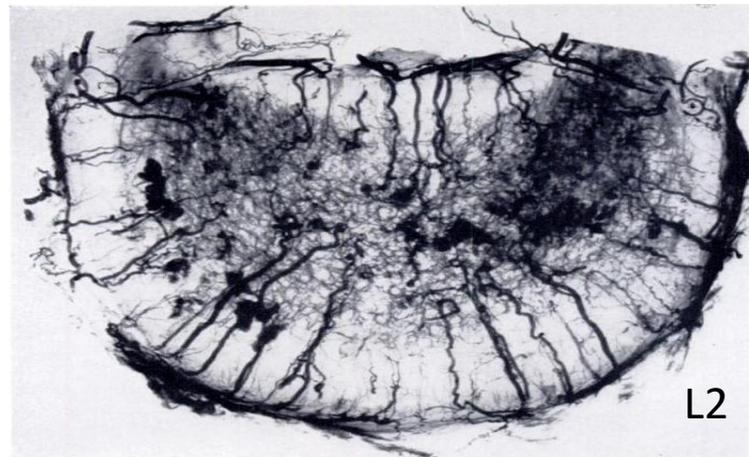
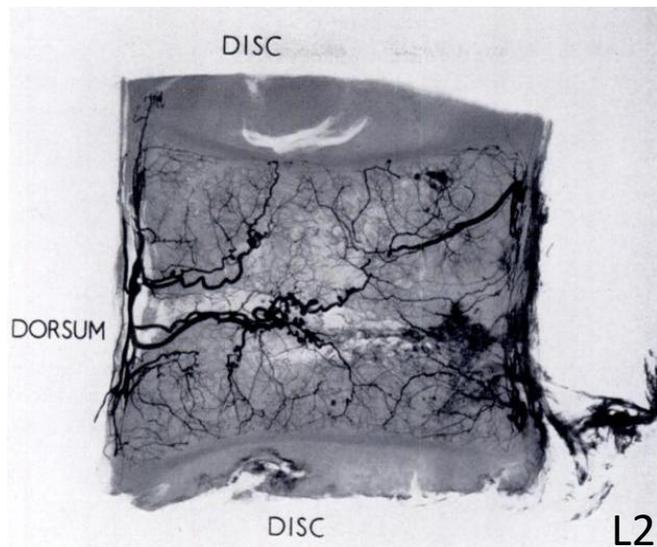
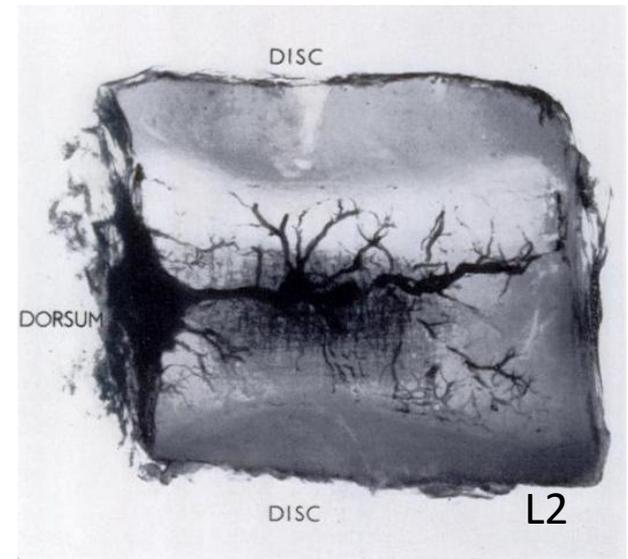
Microorganism	First Choice†	Alternative Choice
<i>Staphylococcus aureus</i> or coagulase-negative staphylococci (methicillin-sensitive)	$\beta$ -Lactam at high dose (e.g., nafcillin or oxacillin, 2 g administered intravenously every 6 hr, or cefazolin, 1–2 g administered intravenously every 8 hr)‡	Fluoroquinolone plus rifampin <sup>33</sup> (e.g., levofloxacin, 750 mg taken orally once daily, plus rifampin, 300 mg taken orally every 12 hr)§
<i>S. aureus</i> or coagulase-negative staphylococci (methicillin-resistant)	Glycopeptide (e.g., vancomycin, 1 g administered intravenously every 12 hr¶) <sup>34</sup>	Daptomycin, $\geq 6$ mg/kg of body weight once daily, <sup>35,36</sup> or rifampin, 300 mg taken orally every 12 hr, plus levofloxacin, 750 mg taken orally once daily, or one double-strength tablet containing trimethoprim, 160 mg, plus sulfamethoxazole, 800 mg, taken orally every 8 hr, or fusidic acid, 500 mg taken orally every 8 hr
Streptococcal species	Penicillin G, 5 million units administered intravenously every 6 hr‡	Ceftriaxone, 2 g administered intravenously once daily
Enterobacteriaceae, quinolone-susceptible	Fluoroquinolone (e.g., ciprofloxacin, 750 mg taken orally every 12 hr)	Ceftriaxone, 2 g administered intravenously once daily
Enterobacteriaceae, quinolone-resistant, including extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing <i>E. coli</i>	Carbapenem (e.g., imipenem, 500 mg administered intravenously every 6 hr)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefepime or ceftazidime, 2 g every 8 hr (consider a combined regimen with an aminoglycoside), for 2 to 4 wk, followed by ciprofloxacin, 750 mg taken orally every 12 hr**	Piperacillin–tazobactam, 4.5 g every 6 hr (consider a combined regimen with an aminoglycoside), for 2 to 4 wk, followed by ciprofloxacin, 750 mg taken orally every 12 hr**
Anaerobes	Clindamycin, 300–600 mg administered intravenously every 6–8 hr	Penicillin G, 5 million units administered intravenously every 6 hr, or ceftriaxone, 2 g administered intravenously once daily, against gram-positive anaerobes (e.g., <i>Propionibacterium acnes</i> ); metronidazole, 500 mg taken orally every 8 hr, against gram-negative anaerobes (e.g., bacteroides species)

# Penetration of ceftriaxone into the intervertebral disc

R Lang, Y Folman, M Ravid, T Bental and R Gepstein  
*J Bone Joint Surg Am.* 1994;76:689-691.

Time-Interval (Hrs.)	No. of Disc Samples	Tissue Levels ( $\mu\text{g/g}$ )			No. of Serum Samples	Average Serum Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Average Serum:Tissue Ratio
		Range	Average*	95 Per Cent Confidence Interval			
<0.5	3	0.01-1.3	0.4 $\pm$ 0.6		2	84	191
0.5 to <1	4	0.01-4.5	2.0 $\pm$ 2.0		2	73.5	37
1 to <2	6	5.0-17.0	7.5 $\pm$ 4.3		4	97.4	13
1 to <2†	5	5.0-6.3	5.6 $\pm$ 0.6	3.6-6.8			
2 to <4	4	4.5-8.3	6.4 $\pm$ 1.9	2.8-10.0	1	40	6.2
4 to <6	4	0.6-6.0	2.7 $\pm$ 2.0	-1.1-6.6	4	39.1	14
6 to <8	7	0.5-3.2	2.3 $\pm$ 1.1	0.2-4.5	4	24.5	10
8 to <10	3	1.0-7.5	3.2 $\pm$ 2.7		3	20.5	5.2
10 to <12	4	0.7-3.8	2.6 $\pm$ 1.3	0.1-5.1	4	23.2	9
12 to <14	4	0.7-3.6	2.8 $\pm$ 1.3	0.4-5.3	4	13.9	5
14 to <16	8	1.1-5.6	3.6 $\pm$ 1.5	0.6-6.6	8	17.8	5
16 to <18	2	0.3-4.2	2.3 $\pm$ 2.2‡		2	10.5	4.7
18 to <20	7	0.01-3.6	1.2 $\pm$ 1.0		4	8.7	7.4
Total	56				42		

# Les vertèbres: des os pas comme les autres



# Taux de guérison des spondylodiscites traitées médicalement

Études	N patients	Durée moyenne de l'antibiothérapie (j)	% Guérison
Legrand 2001	110	25 (IV) + 87 (PO)	<b>100</b> (99 évaluables)
Mc Henry 2002	253	28 (IV)	<b>88</b> (12 mois)
Pigrau 2005	91	24-42	<b>92 (EI)</b> <b>98,1 (sans EI)</b>
Roblot 2007	120	32	<b>91</b> (6 mois)
Aagaard 2013	100	90	<b>100</b>
Bernard 2014	351	42 VS 84	<b>90,9 (ITT)</b> <b>96,6 (PP)</b>

# Spondylodiscites infectieuses dans la « vraie vie »

139 cas dont 62 (44,6%) à SARM

Variable	In-hospital mortality (n = 139)		Persistent bacteremia <sup>a</sup> (n = 115)		Length of stay (n = 139)		Relapse (n = 125)		Sequelae (n = 111)	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	ME (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
≥2 weeks of concurrent rifampin therapy	NC <sup>b</sup>	0.13	NA	NA	NA	NA	NC <sup>b</sup>	0.12	0.55 (0.20–1.51)	0.24
agr dysfunction <sup>a</sup>	0.30 (0.03–3.15)	0.31	0.88 (0.24–3.19)	0.84	1.06 (0.71–1.59)	0.76	7.39 (0.79–69.36)	0.08	0.42 (0.09–1.92)	0.26
Vancomycin MIC ≥1.5 mg/L by Etest <sup>c</sup>	NC <sup>b</sup>	>0.99	0.36 (0.04–3.55)	0.38	0.99 (0.57–1.74)	0.98	0.40 (0.06–2.81)	0.36	1.88 (0.17–20.61)	0.61

Variable	Initial vancomycin trough		P
	<15 mg/L	≥15 mg/L	
Persistent bacteremia (≥7 days)	23/29 (79.3)	2/10 (20.0)	0.001
Vancomycin-induced nephrotoxicity <sup>a</sup>	4/27 (14.8)	2/11 (18.2)	>0.99
In-hospital mortality	3/30 (10.0)	1/12 (8.3)	>0.99
Length of hospital stay, median days (IQR)	84 (62–125)	53 (42–99)	0.053
Relapse <sup>b</sup>	2/26 (7.7)	3/11 (27.3)	0.14

# Spondylodiscites à *S.aureus* MR: Daptomycine ou Vancomycine ?

- Étude rétrospective monocentrique US
- 61 patients (30 Vancomycine, 31 Daptomycine)
- Durée de traitement ATB: 41 (V) vs 45 (D)
- Suivi  $\geq 12$  mois
  
- Guérison : 97% (D) vs 70% (V); P= 0,0057

# *Candida* spp.

1) Fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) 6–12 mois OU

2) Echinocandine

- Caspofungine 50–70 mg,

- Micafungine 100 mg

- Anidulafungine 100 mg

≥ 2 semaines puis Fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) 6–12 mois

3) AMB (3–5 mg/kg) ≥ 2 semaines puis Fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) 6–12 mois

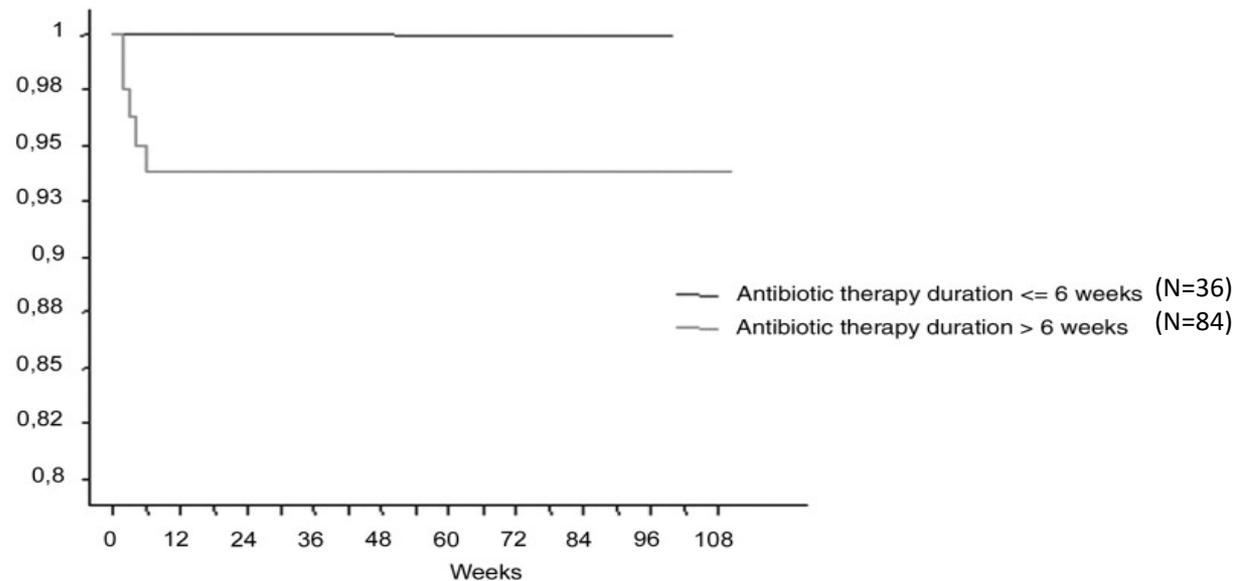
 Drainage chirurgical

# *Aspergillus* spp.

- *Prise en charge médico-chirurgicale*
- Voriconazole
- AMB
- > 6 semaines
- Traitement suppressif en cas

# Durée optimale de l'antibiothérapie des spondylodiscites infectieuses

- Étude rétrospective
- Micro-organismes et antibiotiques variés
- Traitement en moyenne de 32 jours,
- “succès” à 6 mois = 91%



Antibiotic therapy duration > 6 weeks	83	75	59	52	47	42	41	34	30	27	25	22	19	15	13	10	9	6	3	Subjects
Antibiotic therapy duration <= 6 weeks	35	33	20	17	15	10	5	5	5	5	4	2	1	1	1	1	1	1	1	1

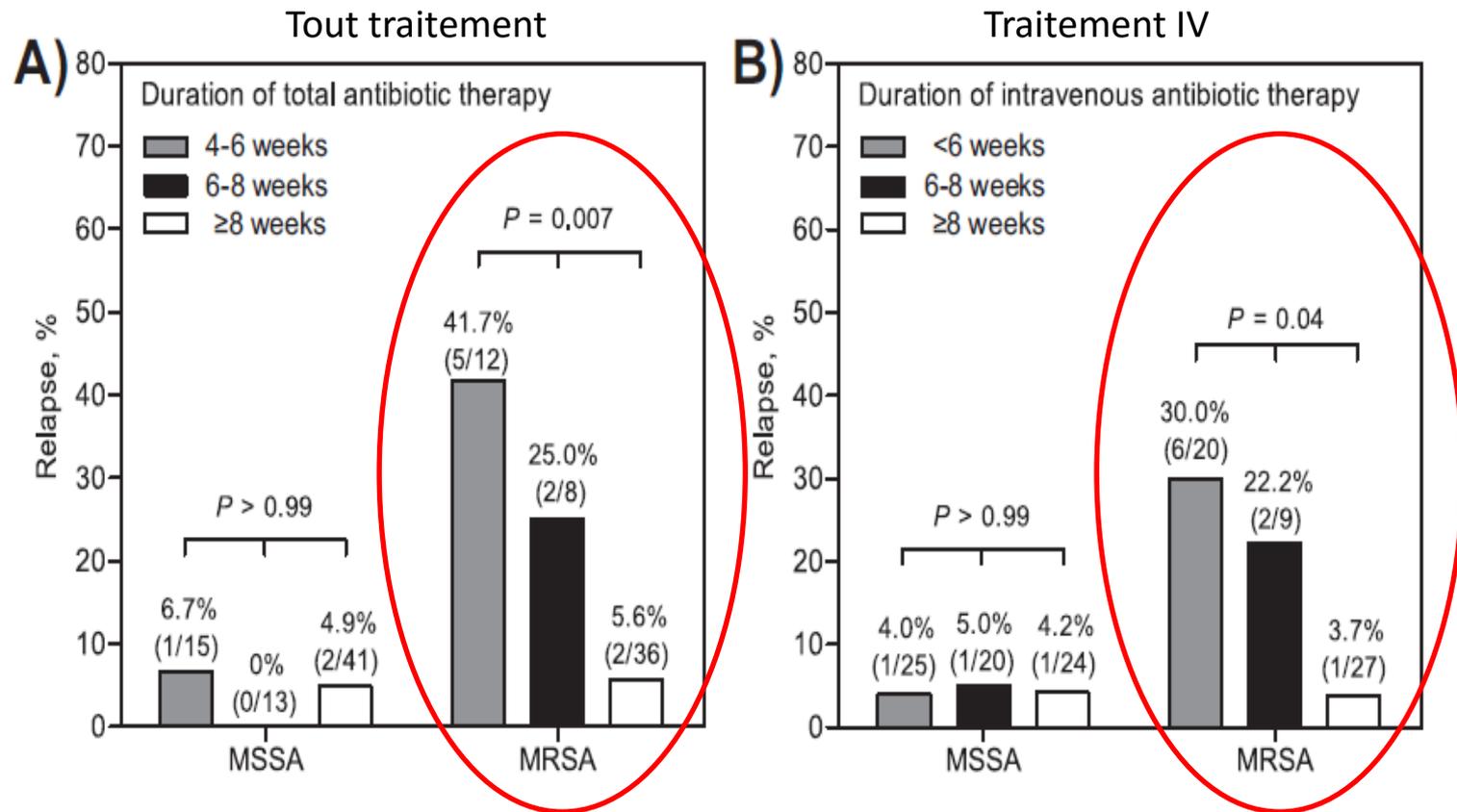
# Étude DTS

	6-week regimen	12-week regimen	Difference in proportion of patients*	95% CI
Intention-to-treat analysis, n	176	175		
Cured	160 (90.9%)	159 (90.9%)	+0.1	-6.2 to 6.3
Cured and alive†	156 (88.6%)	150 (85.7%)	+2.9	-4.2 to 10.1
Cured without further antibiotic treatment‡	142 (80.7%)	141 (80.6%)	+0.1	-8.3 to 8.5
Per-protocol analysis, n	146	137		
Cured	137 (93.8%)	132 (96.4%)	-2.5	-8.2 to 2.9
Cured and alive†	133 (91.1%)	126 (92.0%)	-0.9	-7.7 to 6.0
Cured without further antibiotic treatment‡	NA	NA	NA	NA

Data are number, or number (%) unless otherwise specified. 32 patients (16 in the 6-week group and 16 in the 12-week group) were classified as cases of probable failure of treatment by the independent validation committee. Of 68 protocol violations excluded from the per-protocol population, 18 cases were classified as failure and 50 as cure in the intention-to-treat population. \*6-week group minus 12-week group. †Death in cases classified as probable cure by the independent validation committee were classified as failure. ‡Further antibiotic treatment was regarded as a treatment failure. NA=not applicable.

# Durée de l'antibiothérapie des spondylodiscites hématogènes à *S. aureus* « dans la vraie vie » (1)

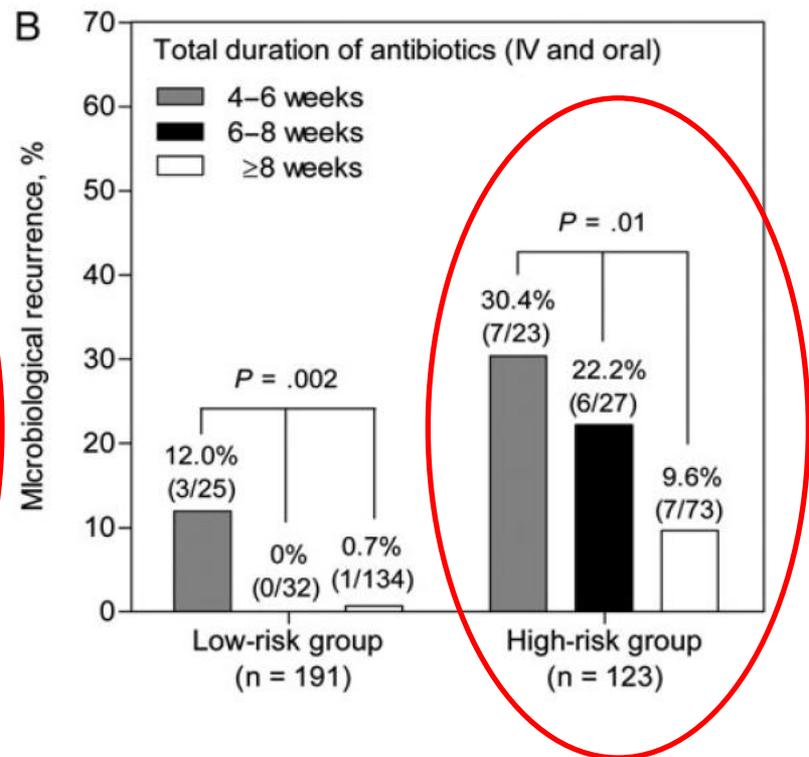
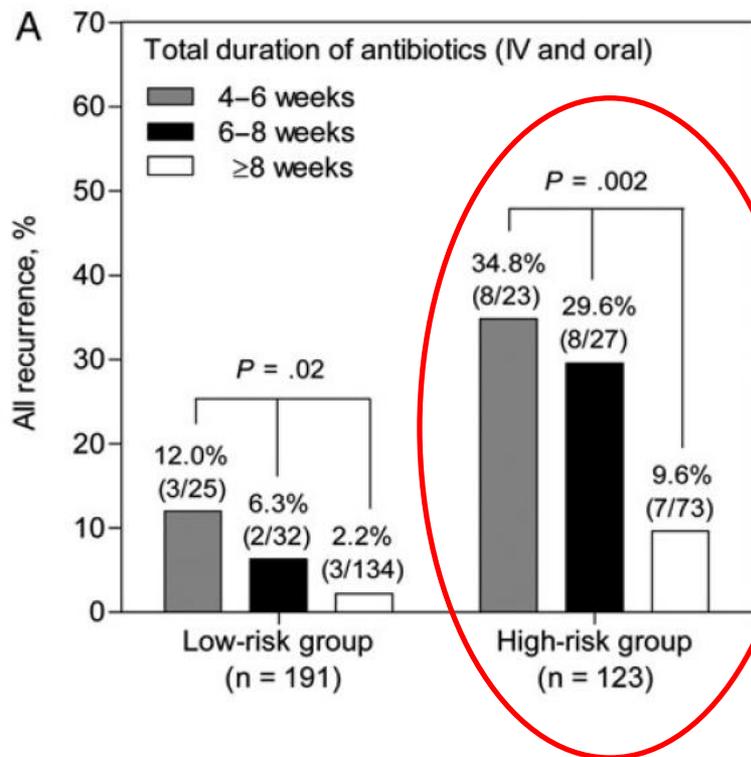
139 cas dont 62 (44,6%) à SARM



# Durée de l'antibiothérapie des spondylodiscites hématogènes à *S. aureus* « dans la vraie vie » (2)

- 314 patients avec spondylodiscite hématogène documentée microbiologiquement
- Facteurs de risque indépendants de récurrence infectieuse (RI):
  - SARM (aOR, 2,61; IC 95%, 1,16 – 5,87)
  - Abscès paravertébral/psoas non drainé (aOR, 4,09; 95% CI, 1,82 – 9,19)
  - Insuffisance rénale terminale (aOR, 6.58; 95% CI, 1,63 – 26,54)
- 191 (60,8%) patients à faible risque de RI et 123 (39.2%) à risque élevé

# Durée de l'antibiothérapie des spondylodiscites hémato-gènes à *S. aureus* « dans la vraie vie » (2)



# Récidives

- $\frac{3}{4}$  dans l'année suivant la fin du traitement
- Facteurs de risque:
  - Bactériémie récidivante
  - Fistule chronique
  - Abscesses
- À suspecter en cas de :
  - Reprise des douleurs rachidiennes
  - Fièvre inexplicée
  - Altération de l'état général
  - Reprise de syndrome biologique inflammatoire
- Facteur de risque d'évolution défavorable:
  - -retard au diagnostic > 2 mois
  - Atteinte neurologique
  - Acquisition nosocomiale

# Questions (post-T)

1) Faut-il faire une ponction-biopsie disco-vertébrale?	OUI	NON
2) Faut-il opérer la patiente?	OUI	NON
3) Rifampicine-fluoroquinolone?	OUI	NON
4) 6 semaines?	OUI	NON
5) Guérison de l'infection très probable?	OUI	NON