



HAL
open science

Évaluation de l'intérêt de la tomographie par émission de positons au 18F-FDG dans le diagnostic des infections de matériels rachidiens

Émilie Follenfant

► **To cite this version:**

Émilie Follenfant. Évaluation de l'intérêt de la tomographie par émission de positons au 18F-FDG dans le diagnostic des infections de matériels rachidiens. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02086752

HAL Id: dumas-02086752

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02086752>

Submitted on 1 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX-U.F.R SCIENCES MEDICALES

Thèse pour l'obtention du

Diplôme d'état de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2018 par

Emilie FOLLENFANT, née le 25 Juillet 1989 à Sydney en Australie

**Evaluation de l'intérêt de la tomographie par
émission de positons au ^{18}F -FDG dans le diagnostic
des infections de matériels rachidiens**

Etude rétrospective au CHU de Bordeaux portant

sur 49 observations sur une période de 8 ans

Rapporteur

Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL

Membres du Jury

Monsieur le Professeur Michel DUPON
Monsieur le Professeur Philippe FERNANDEZ
Monsieur le Docteur Hervé DUTRONC
Monsieur le Professeur Jean-Marc VITAL
Monsieur le Docteur Frédéric-Antoine DAUCHY

Président du Jury
Membre du Jury
Membre du Jury
Membre du Jury
Directeur de Thèse

Remerciements

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Michel DUPON, j'ai découvert en vous un chef de service remarquable ainsi qu'un professeur critique et juste. C'est au sein de votre service que ma passion pour les maladies infectieuses s'est renforcée et que j'ai pu acquérir les bases essentielles. Merci d'avoir prêté attention à mon avenir et d'avoir accepté d'être le président du jury. C'est avec respect et reconnaissance que je quitte votre service.

Au rapporteur,

Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL,

Je vous suis particulièrement reconnaissante d'avoir accepté d'être le rapporteur de ma thèse. Votre expérience en maladies infectieuses et concernant les infections ostéo-articulaires est précieuse pour le centre de référence infections ostéo-articulaires complexes.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Jean-Marc VITAL,

Le CHU de Bordeaux vous doit beaucoup concernant la prise en charge des chirurgies du rachis. Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Monsieur le Professeur Philippe FERDANDEZ,

Je vous remercie d'avoir soutenu dès le début le projet de ma thèse. J'ai pu grâce à vous et au Docteur Nicolas Balamoutoff découvrir le monde de la médecine nucléaire. Vous avez effectué un travail considérable pour la relecture de l'ensemble des TEP-TDM. Merci pour tout l'intérêt et le temps que vous m'avez accordés.

Monsieur le Docteur Hervé DUTRONC,

Hervé, je ne trouverai pas de mots assez justes pour définir l'homme et le médecin que tu es. Ta médecine est belle, elle est honnête, rigoureuse et humble. Merci pour ton dévouement, ta bienveillance et ton humour. Je sais que je pourrai compter sur toi toute ma carrière de médecin.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Frédéric-Antoine DAUCHY,

Merci pour cette thèse faite ensemble. Tu as été présent du début à la fin sans relâche. Ta curiosité et ta rigueur m'ont fait découvrir le monde de la recherche et de l'écriture dans un cadre rassurant et stimulant. Je sais que je t'ai donné beaucoup de travail. Et pourtant c'est toujours avec le sourire que tu m'encourageais...Merci.

A la statisticienne de l'étude,

Madame la Docteur Sylvie Lawson-Ayai,

Je vous remercie pour le temps que vous avez accordé à cette étude. Vos conseils méthodologiques et votre travail dans l'analyse des données m'ont été précieux.

A toutes les équipes Médicales et Paramédicales que j'ai eu la chance de croiser depuis le début de mes études de médecine de Grenoble à Bordeaux en passant par la Réunion et Mayotte.

A Grenoble,

Merci à la Faculté de Grenoble de m'avoir accueillie fraîchement de mon île puis de m'avoir fait découvrir la Médecine et le monde hospitalier. A tous les médecins et co-externes du CHU de Grenoble.

A la Réunion,

C'est avec douceur et bienveillance que j'ai pu débiter mon internat au sein du service d'hématologie et oncologie. Vous m'avez appris à rester humble, humaine et à accompagner sereinement les patients en fin de vie.

Au Service de Maladies Infectieuses de Saint Pierre, merci à toute l'équipe pour ces 6 mois passés ensemble.

A Mayotte,

Mes premières pensées viennent à Sarah Permal, qui au sein du service de médecine interne m'a donné les premières armes pour travailler en équipe et des conseils précieux pour pouvoir devenir un bon médecin.

A toute la Réanimation de Mayotte, qui a bien failli me faire chavirer en Anesth-Réa. Ces six mois à vos côtés ont été inoubliables et d'une intensité incomparable. Merci de m'avoir fait confiance et permis de me dépasser.

A Bordeaux,

Au 4 ème, en commençant par JJ et Amandine puis à toute l'équipe paramédicale... Vous êtes en Or. A Camille, Hervé et Charles qui m'ont permis de concrétiser mon projet de faire de la Maladie infectieuse. A l'équipe du G2 et de Saint André, pour m'avoir appris à être une interniste. J'ai beaucoup apprécié travailler avec l'équipe du Professeur Merville et Professeur Combes en Néphrologie.

A tous mes co-internes, avec qui j'ai partagé des gardes, des nuits et des jours de travail, des repas, des cafés, des interrogations, des moments de doute, de révolte et de complicité. Merci d'avoir partagé ma vie au sein de l'hôpital.

A mes amis,

Calédoniens

Ma Sofia, plus qu'une amie tu es une sœur pour moi. Dans quelques mois, nos vies vont pouvoir se ressouder en retournant sur notre île... Notre amitié je le sais est restée intacte, tu étais là auprès de moi dans tous les moments difficiles.

A Constance, Guillaume et toutes les personnes qui ont partagés les différentes parties de ma vie en Nouvelle-Calédonie jusqu'à mes 19 ans.

Grenoblois,

Laurie, à nos folies en Argentine avec Lisa. A nos escapades entre le Pérou, la Colombie et le Costa Rica. J'ai aimé partager ces moments de vie avec toi ; tous comme les sous conf avec Nicos et tous les moments du quotidien à Grenoble. Je serai toujours là pour toi.

Ma Jo, à notre amitié fusionnelle et profonde. A notre colocation tous les 4 dans nos dernières années d'externat qui ont été hautes en couleurs...Merci à Benoit et Guillaume d'être toujours là.

A toutes les personnes avec qui j'ai partagé des moments inoubliables au milieu des montagnes des Alpes, du Vercors, de Belledonne et de notre belle Chartreuse...Elles seront se reconnaître.

Océan Indien

A Coralie, Quentin et Jo qui ont partagé un petit bout de vie avec moi à Saint Leu. Nous étions bien tous les quatre. A tous les co-internes d'OI.

Myriem, ton amitié est précieuse et ta présence constante... Merci

Ma Flo, merci pour ces deux ans à Bordeaux et tout ce qu'on partage tous les jours ensemble.

Romain, Sandra et Baptiste vous êtes beaux tous les trois... Plein de belles choses.

A Betty, Yanis, Lotus, Nicos, Nila, merci de m'avoir accueillie, chacun à votre manière, au sein de votre famille.

A toute ma famille,

A mes grands-parents. Mes tantes oncles et cousins. A ma marraine et mon parrain.

A Agnès qui m'a vu grandir et qui me connaît mieux que personne.

A mes parents, A Edouard et Flo, qui m'ont apportés les valeurs essentielles à une vie avec intelligence et amour.

A ma mère, à ta force tranquille, ta douceur et ta vivacité d'esprit.

A mon père, à ton énergie, ton optimisme et ta force de persuasion.

A toutes mes sœurs, Mathilde, Marion, Laurine, Camille, Amélie, Ariane et Marie-Lou que j'aime profondément.

Marion, merci de toujours me montrer le bon chemin.

A mes frères, Thomas, Justin et Lucas dont je suis si fière.

Thomas, je te sais auprès de moi à chaque instant.

A Evan, Aren, Eliott qui nous donnent tant de bonheur ... Et aux enfants à venir...

A Lucas, à ton amour, ta présence et au respect que tu portes à ma médecine. Je sais combien elle fait partie de notre vie ... Je saurai trouver l'équilibre pour toi.

Aux patients, A vous qui nous donnez une leçon de vie par votre courage et votre force. Merci de me rappeler chaque jour pourquoi je fais ce métier. J'espère pouvoir vous faire honneur.

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| SOMMAIRE..... | 6 |
| LISTE DES TABLEAUX | 9 |
| LISTE DES FIGURES | 10 |
| LISTE DES ANNEXES | 11 |
| LISTE DES ABREVIATIONS | 12 |
| INTRODUCTION..... | 16 |
| Première partie : Revue de la littérature | 18 |
| I. LES INFECTIONS SUR MATERIEL RACHIDIEN | 18 |
| 1. GENERALITES | 18 |
| 1.1 Définitions..... | 18 |
| 1.2 Épidémiologie et microbiologie | 19 |
| 1.3 Classifications des infections rachidiennes sur matériel..... | 19 |
| a. Classification selon la durée d'évolution | 19 |
| b. Classification anatomique de l'infection..... | 20 |
| c. Classification selon la sévérité de l'infection..... | 20 |
| 1.4 Facteurs de risques d'infections sur matériel d'arthrodèse..... | 21 |
| a. Facteurs de risque liés au patient..... | 21 |
| b. Facteurs de risques liés à l'opération..... | 21 |
| 1.5 Mesures préventives des IR sur matériel | 22 |
| a. Mesures préventives préopératoires et peropératoires..... | 22 |
| b. Antibiothérapie préventive systémique | 22 |
| c. Antibiothérapie préventve locale..... | 23 |
| d. Soins locaux postopératoires | 25 |
| 1.6 Physiopathologie | 25 |
| a. La contamination..... | 25 |
| b. Le biofilm..... | 25 |
| c. Internalisation des pathogènes par des cellules hôtes..... | 27 |
| d. « Small colony variants »..... | 28 |
| 1.7 Micro-organismes en cause dans les Infections sur matériel..... | 29 |
| 1.8 Techniques en chirurgie rachidienne instrumentée..... | 32 |
| a. Techniques et voies d'abord chirurgicales..... | 33 |
| b. Matériaux utilisés pour les opérations rachidiennes | 34 |
| 2. DIAGNOSTIC | 36 |
| 2.1 Critères diagnostiques..... | 36 |
| 2.2 Critères biologiques..... | 36 |
| 2.3 Présentation clinique..... | 37 |
| a. Signes infectieux généraux..... | 38 |
| b. Signes infectieux locaux..... | 38 |

| | | |
|-----|--|----|
| c. | Complications locorégionales | 38 |
| d. | Morbi-mortalité | 38 |
| 2.4 | Critères d'imagerie | 39 |
| a. | Radiographie | 39 |
| b. | Tomodensitométrie (TDM) | 40 |
| c. | Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) | 40 |
| d. | Examens de médecines nucléaires | 43 |
| 2.5 | Méthodes diagnostiques microbiologiques..... | 43 |
| a. | Hémoculture..... | 44 |
| b. | Ponction-biopsie disco-vertébrale (PBDV)..... | 44 |
| c. | Prélèvements chirurgicaux/Culture du matériel d'arthrodèse | 45 |
| d. | L'apport de la biologie Moléculaire | 46 |
| e. | Autres méthodes en cours d'essor | 47 |
| 2.6 | Diagnostics différentiels..... | 47 |
| 3. | PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE | 49 |
| 3.1 | Traitement chirurgical | 49 |
| a. | Procédures chirurgicales | 50 |
| b. | Problématique de dépose de matériel..... | 51 |
| c. | Chirurgie plastique et Système d'aspiration Irrigation par VAC thérapie..... | 54 |
| 3.2 | Traitement médical..... | 55 |
| a. | Principes généraux | 55 |
| b. | Protocole d'antibiothérapie probabiliste..... | 55 |
| c. | Antibiothérapie adaptée à la documentation | 56 |
| d. | Antibiothérapie suppressive | 59 |
| e. | Lutte contre le Biofilm | 59 |
| 3.3 | Prise en charge pluridisciplinaire..... | 60 |
| 3.4 | Suivi | 61 |

II. APPORT DE L'IMAGERIE EN MEDECINE NUCLEAIRE DANS LES INFECTIONS

RACHIDIENNES..... 62

| | | |
|-----|--|----|
| 1. | SCINTIGRAPHIE | 62 |
| 1.1 | Procédure de la technique de la scintigraphie par TEMP | 62 |
| a. | Principes généraux de la TEMP | 62 |
| b. | Les différents radionucléides utilisés dans les pathologies infectieuses..... | 63 |
| 1.2 | Les différentes scintigraphies | 64 |
| a. | Scintigraphie au Technétium 99 m (^{99m} Tc) | 64 |
| b. | La scintigraphie au Citrate de Gallium 67 (⁶⁷ Ga) | 64 |
| c. | La scintigraphie aux leucocytes marqués (SLM) | 65 |
| e. | La tomographie par émission monophotonique couplée à la tomodensitométrie (TEMP-TDM) ... | 67 |
| 2. | TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITION (TEP) | 68 |
| 2.1 | Procédure de la technique d'Imagerie | 68 |
| a. | Emetteurs de positrons | 68 |

| | |
|--|------------|
| b. Détection | 69 |
| c. Combinaison TEP –TDM..... | 71 |
| d. Traitement de données | 71 |
| 2.2 Les indications de la TEP-TDM en maladies infectieuses | 72 |
| 2.3 TEP-TDM et Infections rachidiennes | 73 |
| 2.4 Perspectives d’amélioration de la TEP | 79 |
| Deuxième partie : Etude et Discussion | 83 |
| I. OBJECTIFS DE L’ETUDE..... | 81 |
| II. ARTICLE..... | 84 |
| III. DISCUSSION COMPLEMENTAIRE | 97 |
| 1. RESUME DES PRINCIPAUX RESULTATS DE L’ETUDE..... | 97 |
| 2. DISCUSSION DES CAS DISCORDANTS | 98 |
| 2.1 FAUX POSITIFS EN TEP | 98 |
| 2.2 FAUX NEGATIFS EN TEP | 100 |
| CONCLUSION ET PERSPECTIVES | 103 |
| BIBLIOGRAPHIE | 104 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Protocole d'antibioprophylaxie pour les chirurgies rachidiennes selon les recommandations 2017 de la Société française d'Anesthésie et Réanimation SFAR | 23 |
| Tableau 2 : Comparaison des agents pathogènes à pyogènes entre les IR sur matériel (Postoperative spondylodiskitis : POS) et les infections rachidienne primaire (Nonoperative pyogenic spondylodiskitis : NPOS), selon Jiménez et al. | 30 |
| Tableau 3 : Choix des anti infectieux dans le cadre des IR avec matériel selon le germe incriminé selon les Guidelines de la SPILF 2009 et l'IDSA 2015..... | 58 |
| Tableau 4 : Posologies des antibiotiques utilisés au cours des infections ostéo-articulaires avec des fonctions hépatique et rénale selon les guidelines de la SPILF 2009, l'IDSA 2015 | 58 |
| Tableau 5 : Les différents radionucléides utilisés dans les pathologies infectieuses selon l'institut national de recherche et de sécurité (INRS). | 64 |
| Tableau 6 : Revue de la littérature sur les performances diagnostiques de la TEP et TEP-TDM dans le diagnostic des Infections rachidiennes(IR). | 78 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Classification selon la région anatomique et les tissus touchés, d'après Lener <i>et al.</i> | 18 |
| Figure 2 : Classification des types d'infections par Thalgott <i>et al.</i> | 20 |
| Figure 3 : Photographie peropératoire : adjonction de vancomycine en poudre avant fermeture | 24 |
| Figure 4 : Méta-analyse sur les études étudiant l'intérêt de la vancomycine en prévention primaire des IR sur matériel en per opératoire des chirurgies rachidiennes. Chiang <i>et al.</i> | 24 |
| Figure 5 : Modélisation du Biofilm par H. Kuhn, CAM-D Technologies, Essen, Allemagne. Flemming <i>et al.</i> | 26 |
| Figure 6 : Schéma explicatif de la réponse immune lors d'une infection ostéoarticulaire selon Heim <i>et al.</i> | 27 |
| Figure 7 : Micrographies électroniques de différents types de cellules hôtes infectées. | 28 |
| Figure 8 : Mécanisme d'adaptation bactérienne au cours de persistance intracellulaire selon Löffler <i>et al.</i> 2014..... | 28 |
| Figure 9 : Graphique décrivant la distribution des agents pathogènes dans le cadre d'infections rachidiennes après arthro-dèse postérieure, selon Collins <i>et al.</i> | 31 |
| Figure 10 : Différents modèles de prothèses discales..... | 34 |
| Figure 11 : Tomodensitométrie montrant une ossification hétérotopique après 26 mois d'arthroplastie avec disque de Bryan..... | 35 |
| Figure 12 : Radiographie de profil à trois semaines du débridement-lavage post infection au niveau L4 L5 avec abcès épidual. | 39 |
| Figure 13 : Images de TDM lombaire chez une patiente de 36 ans présentant une spondylodiscite à 6 semaines d'une discectomie L4-L5..... | 40 |
| Figure 14 : IRM d'un patient de 65 ans présentant une spondylite au niveau L1-L2. | 41 |
| Figure 15 : Hypersignal L2et du disque entre L2 et L3 signant une discite. Patiente de 65 ans atteinte d'une spondylodiscite L2 L3. L. Shen <i>et al.</i> / Radiology of Infectious Diseases 4. 2017 | 42 |
| Figure 16 : IRM lombaire montrant une spondylodiscite compliqué d'un abcès..... | 42 |
| Figure 17 : Images d'IRM (A et B) au niveau lombosacré, illustrants un hématome post-opératoire chez un patient responsable d'un syndrome de la queue de cheval par compression..... | 48 |
| Figure 18 : Spondylarthropathie de dialyse. Image tiré de l'article de Leone <i>et al.</i> | 49 |
| Figure 19 : Radiographies EOS du rachis d'un patient ayant eu une ablation du matériel pour une infection osseuse tardive. | 52 |
| Figure 20 : Proposition d'Algorithme décisionnel pour le type de prise en charge chirurgicale en fonction de l'IR excluant la prise en charge des cas particuliers* des cages inter somatiques et prothèses discales. | 53 |

| | |
|---|-----|
| Figure 21 : Photographie peropératoire d'un patient ayant développé une infection sévère du site opératoire après arthrodèse thoraco-lombaire postérieure. Chaudhary <i>et al.</i> 2007 | 54 |
| Figure 22 : Les différentes voies de recherche des modes d'actions contre le biofilm | 60 |
| Figure 23 : Schéma expliquant les principes de la tomographie par émission de photon unique (TEMP) chez la souris par James <i>et al.</i> | 63 |
| Figure 24 : Image de scintigraphie aux anticorps antiagrulocytaires : ^{99m} Tc anti-CD15 permettant le diagnostic précoce d'appendicite | 67 |
| Figure 25 : Représentation schématique de la désintégration β+ suivie de la réaction d'annihilation. . | 69 |
| Figure 26 : Fonctionnement de la fenêtre de coïncidence. | 69 |
| Figure 27 : Schéma explicatif de la métabolisation du ¹⁸ F FDG au sein des cellules de l'organisme . | 70 |
| Figure 28 : ¹⁸ FDG-TEP-TDM chez une patiente de l'étude suspecte d'infection rachidienne sur matériel d'arthrodèse. | 71 |
| Figure 28 : Image en coupe axiale de ¹⁸ F-FDG-TEP-TDM et TDM d'un abcès de psoas. Davison et al. 2013(186) | 74 |
| Figure 29 : Organigramme montrant l'utilisation de la radiomique dans l'aide à la décision. Gillies et al. 2016 (195) | 80 |
| Figure 31 : Images de ¹⁸ F-FDG-TEP-TDM d'une patiente de 45 ans présentant une infection rachidienne sur arthrodèse L3-L5. | 97 |
| Figure 30 : Images de ¹⁸ F-FDG-TEP-TDM FN d'une patiente de 81 ans présentant une IR sur arthrodèse étendue à SEMS. | 101 |

LISTE DES ABREVIATIONS

ACA : arthrodèse cervicale antérieure
ADN : Acide désoxyribonucléique
Ag : Antigène
ALIF : anterior lumbar interbody fusion
ATB: Antibiotique
ATCD: Antecedents
ARN: acide ribonucléique
ARNr: acide ribonucléique ribosomal
Arg 1: Arginase 1
ASA: American Society of Anesthesiology
BDF: Bruit de fond
bFGF : facteur de croissance fibroblastique
BGN : Bacille gram négatif
BLSE : bêta-lactamase à spectre élargi
BMR : bactéries multi-résistantes
Bq : Becquerel
11C : carbone 11
C.acnes : *Cutibacterium acnes*
CF : Circumferential fusion
C3G : céphalosporine de troisième génération
CGP : Cocci gram positif
CHU : Centre hospitalier universitaire
CNEDiMTS : commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
CPK : créatine phosphokinase
Crioac : centres de références infections ostéoarticulaires complexes
CRP : C-reactive protein
CTDR : remplacement total du disque cervical
2D ou 3D : 2 dimensions ou 3 dimensions
DBM: Demineralized Bone Matrix
DCI: dénomination commune internationale
DGOS : direction générale de l'offre de soins
ECBU: Examen cytbactériologique des urines
E.Coli : *Escherichia Coli*
EANM : Association européenne de médecine nucléaire
EPS: Substances polymériques extracellulaires

18F-FDG : fluorodesoxyglucose marqué au fluor 18
67-Ga : 67 Gallium
HA : hydroxyapatite
HAD : hospitalisation au domicile
HAS : haute autorité de santé
HDP-Tc99m: Hydroxy-Diphosphonate marqué au Technétium 99
HMDP-Tc99m : Hydroxy-Méthyl-Diphosphonate marqué au Technétium 99
IC 95% : intervalle de confiance à 95%
ICM: International Consensus Meeting
IDSA: Infectious Disease Society of America
IgM : Immunoglobulines M
IL1 β : interleukine 1 β
IL6 : interleukine 6
IL10 : interleukine 10
IL12 : interleukine 12
111In : 111Indium
INRS : institut national de recherche et de sécurité
IOA : infections ostéo-articulaires
IR : Infection rachidienne
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IS : Immunosuppresseur
ISA : insuffisance surrénalienne aigue
ISO : infections sur site opératoire
IUAS : infections urinaires associées aux soins de l'adulte
IV : intraveineux
IVSE : intraveineux à la seringue électrique
j : jour
keV : kiloélectronvolt
Kg : kilogramme
K. pneumoniae : klebsiella pneumoniae
Kg : kilogramme
LCR: liquide céphalo-rachidien
LDR : ligne de réponse
MALDI-TOF-MS: matrix assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry
MDR-TB: multidrug resistant tuberculosis
mg: milligramme
mL: millilitre
MRP : Médicament radio pharmaceutique

MRS : Mécicillino-résistance des staphylocoques
MSIS: Musculoskeletal infectious Society
mSv : millisievert
99mTc : 99mTechnetium
99mTc-HMPAO : 99mTechnetium couplé à l'hexaméthylpropylène-amineoxime
M.tuberculosis: *Mycobacterium tuberculosis*
NaI : Iodure de sodium
NFS-P : Numération de la formule sanguine
NPOS: Nonoperative pyogenic spondylodiskitis
NO : Monoxyde d'azote
OMS: Organisation mondiale de la santé
OR : Odds ratio
ORL : Oto-rhino-laryngologie
P.aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*
PBVD : Ponction-biopsie disco-vertébrale
PCR : Polymerase chain reaction
PCT : Procalcitonine
PdC : Produit de contraste
PDGF : Facteur de croissance plaquettaire
PEEK : Polyéthéréthercétone
PEG : polyéthylène glycol
PLIF: Posterior lumbar interbody fusion
PMMA : polyméthylmétacrylate
PNN: Polynucléaire neutrophile
PO: Per os
POS: Postoperative spondylodiskitis
PK/PD : relation pharmacocinétique-pharmacodynamique
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire
RhBMP : protéines morphogéniques de l'os humain
ROI: region of interest
RPC : Recommandation pour la pratique clinique
RR* : Risque relatif multiplié par...
SA ou *S. aureus* : *Staphylococcus aureus*
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
SAMS : *Staphylococcus aureus* méticillino-sensible
SCN : Staphylocoque à coagulase négative
SCV : small colony variants
Se : sensibilité

S. epidermidis: *Staphylococcus epidermidis*

SFAR : Société française d'Anesthésie Réanimation

SLM : Scintigraphie aux leucocytes marqués

SOFROT : Société française de recherche orthopédique et traumatologique

SPILF: Société de pathologie infectieuse de langue française

Sp : spécificité

Spp : espèces, du latin *species pluralis*

SUV: standardized uptake value

TCP et β TCP : phosphate tricalcique

TDM : tomodensitométrie

TEMP : Tomographie par Emission de monophotonique

TEP : tomographie par émission de positons

TEP-TDM : TEP couplé à la TDM

TGF- β : Transforming Growth Factor β bFGF TLIF : transforaminal lumbar interbody fusion

TI: Thallium

TNF :Tumor Necrosis Factor (Facteur de nécrose tumorale)

UFC : unité formant colonie

UH: Unité Hounsfield

UHMWPE: ultra-high molecular weight polyethylene

VAC: Vacuum-assisted closure

VAP1 : protéine 1 d'adhésion vasculaire

VIH : Human Immunodeficiency Virus (Abréviation française du virus du SIDA)

VN : vrai négatif

VP: vrai positif

VPN valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

VS : vitesse de sédimentation érythrocytaire

XDR-TB: extensively drug resistant tuberculosis

INTRODUCTION

L'existence d'infections du rachis (IR) chez l'Homme est avérée de longue date et leurs types présentent des variations selon les époques. Ainsi, des signes d'infection du rachis ont été détectés sur des squelettes humains datant de la préhistoire. Ces derniers présentent au niveau du rachis des lésions typiques liées à la tuberculose (mal de Pott) ou à la lèpre (1). Jacob Kulowski a contribué à décrire différentes formes de spondylodiscites à pyogènes entre 1930 et 1956 (2,3), après l'arrivée de la radiographie grâce à la découverte des rayons X par Wilhelm Röntgen en 1895.

Au XX^{ème} siècle se développe la chirurgie rachidienne, d'une part grâce à l'essor des techniques d'imagerie avec l'utilisation du scanner dès 1970 et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) à partir des années quatre-vingt et d'autre part grâce au développement des matériaux et de techniques chirurgicales spécifiques. Ainsi, dans la première moitié du XX^{ème} siècle ont été développées des techniques d'arthrodèses stables telles que la greffe osseuse iliaque pour arthrodèse lombaire décrite par Campell *et al.* en 1925. Par la suite, le développement des cages inter-discales à partir de 1944 a permis une ostéosynthèse à 360° (4). Dans les dernières décades du XX^{ème} siècle, l'ostéosynthèse dynamique émerge avec l'arrivée des prothèses discales lombaires (1980) puis cervicales (1990). Plus récemment, s'est développée la chirurgie endoscopique du rachis. Celle-ci vise à diminuer la morbidité et le coût lié à la chirurgie rachidienne. En 1996, Mathews *et al.* décrivent la voie trans foraminale par endoscopie et Mayer *et al.* des voies et techniques mini-invasives (4).

L'essor de la chirurgie rachidienne a donc été d'un apport considérable pour les patients. Cependant, malgré l'amélioration des techniques, ces chirurgies peuvent être à l'origine de complications dont des infections. Le taux d'infections rachidiennes post opératoires est estimée en moyenne à 3 %. Dans le cadre d'infection rachidienne avec matériel, ce taux peut atteindre 12% (5). Cette complication peut être difficile à diagnostiquer ce qui cause des durées d'hospitalisation plus prolongées (6), des séquelles neurologiques et orthopédiques invalidantes (7) et également une surmortalité (0 à 10%) (6).

Actuellement, l'ère est à une prise en charge la moins invasive possible afin de réduire la morbi-mortalité de la chirurgie. L'objectif à l'échelle individuelle est de prévenir la survenue de complications et d'obtenir de meilleurs résultats sur la qualité de vie. A l'échelle collective, la santé est soumise à la pression économique, ce qui conduit à chercher à réduire les durées d'hospitalisations pour diminuer les coûts. Une amélioration de la précision du diagnostic des infections ostéo-articulaires post-opératoires est utile dans ce contexte. La tomographie par émission de positons au [¹⁸F]fluorodeoxyglucose couplée à la tomodensitométrie (TEP-TDM) présente un intérêt pour le diagnostic de certaines infections mais les données de la littérature concernant les IR sont limitées, en particulier lorsqu'il y a du matériel implanté.

Nous avons donc mené une étude rétrospective monocentrique au CHU de Bordeaux afin d'évaluer l'intérêt du TEP-TDM dans le diagnostic d'IR sur matériel.

Pour en comprendre les caractéristiques, nous étudierons tout d'abord dans une première partie le contexte actuel des infections rachidiennes sur matériel en termes d'épidémiologie, de présentation clinique et paraclinique, ainsi que de méthodes diagnostiques et de stratégies thérapeutiques. Nous étudierons ensuite les caractéristiques de la TEP-TDM ainsi que sa place dans le domaine de l'infectiologie et en particulier pour le diagnostic des IR avec et sans matériel. Dans la deuxième partie, notre étude clinique est présentée sous la forme d'un article en anglais. Celui-ci est suivi d'une discussion approfondie de nos résultats.

Première partie: Revue de la littérature

Les infections sur matériel rachidien

1. Généralités

1.1 Définitions

Les infections rachidiennes (IR) sont des infections ostéo-articulaires (IOA) avec ou sans matériel. Le terme « infection rachidienne » englobe l'ensemble des termes désignant les différentes parties anatomiques de la colonne vertébrale pouvant être intéressées par un processus infectieux (quelques soit le pathogène incriminé) (figure 1): discite, spondylite, spondylodiscite, ostéomyélite (8). Une discite est une infection du disque intervertébral. Une spondylite correspond à une infection au niveau d'une ou plusieurs vertèbres. Le terme de spondylodiscite désigne une infection touchant le disque et le corps vertébral. L'épidurite et les abcès des parties molles tels que ceux pouvant s'étendre aux muscles paravertébraux et au muscle psoas sont des complications des IR (8). L'arthrite septique des apophyses articulaires postérieures est une entité spécifique peu décrite dans la littérature.

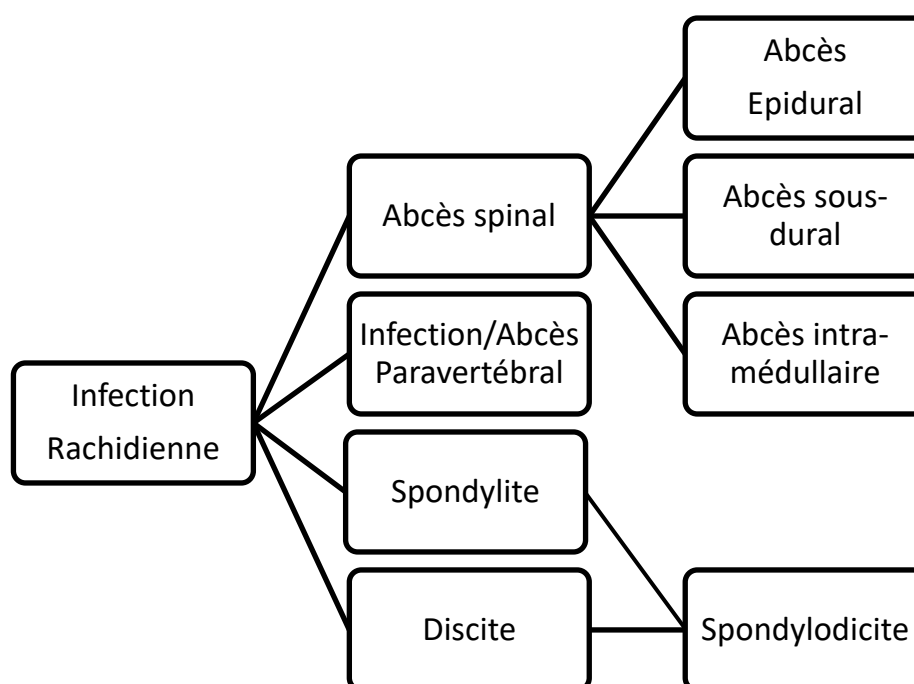


Figure 1 : Classification selon la région anatomique et les tissus touchés, d'après Lener et al.(8)

L'origine de l'infection peut être due à trois causes : (i) origine hématogène dans 60 à 85% des cas (9), (ii) inoculation directe par un geste iatrogène au niveau du rachis dans 15 à 40% des cas (infiltration rachidienne, ponction lombaire, chirurgie portant sur le rachis avec ou sans matériel) (5), (iii) inoculation par contiguïté à partir d'un foyer septique proche bien identifié, comme un abcès ou une aortite. Ce dernier type d'inoculation reste rare, environ 3% des cas d'IR (10).

1.2 Épidémiologie et microbiologie

L'incidence des IR en France, tous types d'infections confondues, est de 2.4/100 000 personnes. Ces données sont comparables avec les données internationales, selon les recommandations de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) au sujet des spondylodiscites (11).

Les microorganismes les plus souvent impliqués dans les IR communautaires sont des bactéries avec 38% de *Staphylococcus aureus* (SA) et 20 à 30 % de Bacilles à Gram négatif (BGN) dont *Escherichia Coli* (*E. Coli*). L'agent de la tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tuberculosis*), serait encore responsable de 31% des IR (12). La prévalence des infections à *M. tuberculosis* est cependant en décroissance dans les pays du Nord. Dans les pays en voie de développement, elle reste un problème de santé publique majeur, en raison de l'augmentation des résistances (*extensively drug resistant tuberculosis* XDR-TB et *multidrug resistant tuberculosis* MDR-TB). Brucella reste la quatrième cause d'IR bactérienne communautaire. L'origine fongique se manifeste principalement lors d'immunodépression sévère (*Candida spp* ou *Aspergillus spp*). Elle est rare et représente 1 à 2% des IR (13). Il est décrit des cas sporadiques d'IR d'origine parasitaire par : l'onchocercose, la toxocarose avec *Larva migrans*, la toxoplasmose, l'échinococcose ou l'hydatidose (13). Les microorganismes en cause dans les infections rachidiennes sur matériel seront détaillés dans le *chapitre 1.7*.

Le taux d'infections post-opératoires au niveau du rachis est estimé entre 0,2 et 6,7%, selon les études. Ces chiffres dépendent du type d'intervention, avec ou sans matériel et de la pathologie rachidienne sous-jacente (14–16). Selon Smith *et al.* le taux moyen des infections rachidiennes sur matériel est de 2.1% (0.8% pour les infections superficielles et de 1.3% pour les infections profondes), et apparait stable dans le temps sur les 108 419 cas inclus dans cette dernière étude (17). Le taux d' IR sur matériel post-opératoire immédiate est de 2.6 à 3.8% et de 0.2 à 6.7% à plus de deux ans de la chirurgie (6,18). Ainsi les infections précoces (majoritairement profondes) correspondent à 70% de toutes les IR sur matériel selon Fang *et al.* (19).

Le taux d'infection profonde après chirurgie pour traumatisme est de 5,3% contre 6,7% après correction d'une déformation rachidienne. Dans les suites d'une chirurgie rachidienne pour origine dégénérative, ce taux est plus faible et estimé à 1,1% (18).

1.3 Classifications des infections rachidiennes sur matériel

a. Classification selon la durée d'évolution

Les classifications sous citées ont été proposées initialement pour les infections ostéo-articulaires post opératoires. Elles sont également utilisées pour les infections rachidiennes sur matériel d'arthrodèse. La classification décrite par Zimmerli *et al.* comporte 3 stades d'infection : stade 1 précoce (infection se déclarant moins de 3 mois après la chirurgie), stade 2 retardée (infection se déclarant de 3 à 12 mois après la chirurgie), stade 3 tardive (infection se déclarant plus d'un an après la chirurgie incriminée) (20).

Cette classification ne rend cependant pas compte du caractère aigu ou chronique de l'infection. A l'heure actuelle la classification de Tsukayama est donc souvent préférée car elle prend en compte cet élément (21). La classification de Tsukayama comporte 4 types : type I infection post-opératoire précoce (moins de 1 mois après la chirurgie), type II infection tardive ou chronique (au-delà d'un mois), type III infection aiguë hématogène ou secondaire, type IV prélèvement opératoire positif mais patient asymptomatique.

b. Classification anatomique de l'infection

La plupart des auteurs différencient les infections rachidiennes profondes et superficielles. L'infection profonde du site opératoire s'opère à partir du fascia et en dessous. Il sera alors mis en évidence au moins 2 prélèvements profonds positifs à la même bactérie (5). L'infection superficielle du site opératoire : les biopsies profondes seront négatives. Il s'agit d'une infection de la peau et de la couche sous cutanée allant jusqu'au fascia sans l'atteindre, autour de la cicatrice de voie d'abord chirurgicale (5). Cette distinction guide principalement la prise en charge chirurgicale (5,7,18).

c. Classification selon la sévérité de l'infection

A partir d'une étude multicentrique, portant sur les infections rachidiennes avec matériel Thalgott *et al.* ont élaborés une classification. Celle-ci a été proposée pour aider au choix du traitement et identifier des groupes de patients à risque. Les patients sont classés selon deux paramètres, le premier étant la gravité ou le type d'infection (groupes 1 à 3), et le second étant le statut immunitaire de l'hôte (sous-groupes A à C) (Figure 2) (22).

| Group 1 | Group 2 | Group 3 |
|--|---|---|
| infection by only one type of pathogen | infection by two or more types of pathogens | infection by multiple types of pathogens with myonecrosis |

| Subgroup A | Subgroup B | Subgroup C |
|---|--|---------------------------|
| patient with a normal functional status | patient with local or multiple systemic diseases | immunocompromised patient |

Figure 2 : Classification des types d'infections par Thalgott et al. (22).

Groupe 1 : Infection superficielle ou profonde par un seul pathogène. Groupe 2 : Infection profonde poly microbienne. Groupe 3 : Infection poly microbienne avec abcès intramusculaire. Sous-groupe A : patient aux défenses immunitaires normales et sans comorbidités. Sous-groupe B : patient ayant une ou plusieurs atteintes systémiques +/- intoxication tabagique. Sous-groupe C : Patient immunodéprimé +/- dénutrition sévère.

Les patients avec une infection du groupe 1 présentent des bons taux de réponse au débridement lavage associé à une antibiothérapie. Les patients avec infection du groupe 2 vont nécessiter en moyenne trois débridements lavages. Les patients avec infection du groupe 3 présentent un taux d'échec important au traitement conventionnel. Les sous-groupes B et C ont un risque élevé de présenter une infection post-opératoire.

1.4 Facteurs de risques d'infections sur matériel d'arthrodèse

a. Facteurs de risque liés au patient

Les facteurs de risques des IR post-opératoires sont bien identifiés, ce sont les mêmes avec ou sans matériels. Il s'agit de (18–23) :

- Age de plus de 65 ans (18)
- Score de l'American Society of Anesthesiology (ASA) supérieur à 2. Il s'agit d'un score qui permet de déterminer l'état de santé préopératoire d'un individu afin d'évaluer les risques d'infections post opératoires et les risques liés à l'anesthésie (18).
- Immunodépression induite par les traitements (chimiothérapie, biothérapie comme les traitements anti-TNF (Tumor Necrosis Factor) et la corticothérapie à plus de 10 mg/kg/jour).
- L'obésité engendre une inflammation chronique ainsi que des phénomènes de macération au niveau des plis rendant la cicatrisation complexe.
- La dénutrition selon la définition de l'organisation mondiale de la santé (OMS) et de la haute autorité de santé (HAS) : indice de masse corporel (IMC) ≤ 17 à 20 kg/m^2 ou perte de poids $\geq 10\%$ ou $\geq 5\%$ en un mois ou albuminémie $\leq 30\text{g/L}$, pré albuminémie $\leq 110 \text{ mg/l}$.
- Infection intercurrente ou antécédent d'infection rachidienne
- Pathologie cutanée avec excoriation ou antécédent de radiothérapie au niveau de la zone opérée.
- Paraplégique ou tétraplégique
- Intoxication tabagique définie en nombre de paquet/année (22)
- Intoxication alcoolique chronique et insuffisance hépatocellulaire (24)
- Utilisation de drogue intraveineuse (25)
- Immunodépression liée au diabète, aux maladies chroniques inflammatoires, à l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), polyarthrite rhumatoïde) et aux pathologies néoplasiques (26).

b. Facteurs de risques liés à l'opération

Les facteurs de risques opératoires sont fonctions du type d'intervention, de l'expérience de l'équipe réalisant l'intervention et de la pathologie rachidienne (14,27) prise en charge. La chirurgie avec pose de matériel présente un risque d'infection plus important que sans matériel. Les taux d'infection sont respectivement 2.1 % à 8% en présence de matériel contre seulement 1% pour les discectomies et laminectomies (27,28).

Les facteurs de risques liés à la chirurgie sont les suivants :

- Hospitalisation prolongée avant intervention (28)

- Chirurgie pour résections tumorales et pour corrections de déformation (29). Smith *et al.* trouve sur une étude de cohorte une incidence à 1.4% pour les chirurgies pour cause dégénérative versus 4.2% pour cause malformative de type scoliose (17).
- Voie d'abord postérieure avec un risque relatif multiplié par 2. La voie d'abord postérieure qu'elle soit au niveau cervical ou thoraco-lombaire semble plus pourvoyeuse d'infection : 7% versus 3% pour les autres voies d'abord (30). La voie d'abord antérieure cervicale présente un taux d'infection faible compris entre 0 à 1% (7,30).
- Présence de matériel avec un risque relatif multiplié par 8.
- Chirurgie complexe avec une durée d'intervention longue. Certains auteurs ont montré un risque accru en cas de durée d'intervention supérieure à 3 heures (28).
- Chirurgie intéressant le sacrum (proximité du périnée, cicatrisation lente et complexe
- Pertes sanguines importantes avec la nécessité de transfusion (31,32)
- Chirurgie avec un nombre de niveaux fixés importants. Le risque d'infection augmente lorsque le nombre de niveaux fixés est plus important (31). Avec des méthodes minimales invasives le taux d'infection est abaissé à 0.4% versus 1.1% ($p < 0.001$) pour les discectomies lombaires (17). Une planification pré opératoire soignée et une exécution efficace permettent de diminuer le temps opératoire minimisant ainsi les complications potentielles.

1.5 Mesures préventives des IR sur matériel

Il existe de nombreuses mesures à mettre en place pour prévenir les infections post-opératoires.

a. Mesures préventives préopératoires et peropératoires

Les mesures préventives citées ci-dessous sont soutenues par la SPILF (11).

L'arrêt du tabac 6 à 8 semaines avant le jour de l'intervention est préconisé (33).

En ce qui concerne les traitements immunosuppresseurs, la corticothérapie tout comme le méthotrexate devra être poursuivie à dose minimale efficace (34). En ce qui concerne les anti-TNF, il sera préférable de les arrêter 5 demi-vies avant l'intervention puis les reprendre qu'après cicatrisation. L'arrêt est nécessaire dès la suspicion d'infection active. La gestion d'une chimiothérapie sera réalisée par l'oncologue référent du patient.

Le jour de l'opération, le patient bénéficiera d'une douche pré opératoire avec anti septique et après épilation. Ensuite, au sein du bloc pourvu d'un flux laminaire, la peau du patient sera désinfectée avec de la Bétadine alcoolique® ou de Chlorhexidine alcoolique® (absence de différence significative, $p = 0.728$) (35). Une hyper oxygénation du patient a été proposée par certains auteurs en péri-opératoire pour prévenir la nécrose tissulaire (36).

b. Antibiothérapie préventive systémique

Lors de la fermeture des plaies opératoires on retrouve dans 90% des cas les bactéries pathogènes.

La Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) a établi des recommandations réactualisées en 2017 concernant l'antibioprophylaxie des interventions chirurgicales. De manière générale il faut utiliser une antibioprophylaxie dans les interventions propres ou propres-contaminés selon la classification d'Altemeier *et al.* (37). Dans les cas de chirurgie contaminée, il est proposé une antibiothérapie curative (38). Ces recommandations se basent entre autres sur une étude effectuée par Rubinstein *et al.* qui montrent que grâce à l'administration IV d'1g de céfazoline en préopératoire de chirurgie lombaire le taux d'infection diminue à 4.3% contre 12% dans le groupe placebo (39). L'antibioprophylaxie est spécifique à la chirurgie effectuée, elle inclura dans son spectre les cibles bactériennes en cause d'infection dans ce type de chirurgie. La céfazoline a été choisie comme antibiotique de choix pour les chirurgies rachidiennes (Tableau 1).

| Acte chirurgical | Produit | Posologie | Réinjection |
|---|-----------------------------|----------------------------|--|
| Chirurgie du rachis avec mise en place de matériel (prothèse, greffe osseuse, ou tout autre matériel résorbable ou non) | céfazoline | 2g IV lente sur 30 minutes | Dose unique (si l'intervention dure plus de 4h réinjecter 1g) |
| | Si allergie vancomycine* | 30 mg/kg/60 minutes | Dose unique |

* Indications de la vancomycine :

- allergie aux bêta-lactamines,
 - colonisation suspectée ou prouvée par du staphylocoque méticilline-résistant, ré-intervention chez un malade hospitalisé dans une unité avec une écologie à staphylocoque méticilline-résistant, antibiothérapie antérieure...
- L'injection dure 60 minutes et doit se terminer au plus tard lors du début de l'intervention**

Tableau 1 : Protocole d'antibioprophylaxie pour les chirurgies rachidiennes selon les recommandations 2017 de la Société française d'Anesthésie et Réanimation SFAR(40)

L'antibioprophylaxie par vancomycine IV est indiqué pour toute chirurgie orthopédique chez un patient colonisé ou à risque de colonisation à SAMR. Elle pourra être associée à une antibiothérapie active sur les BGN hospitaliers selon les conditions écologiques propres au service dans lequel le patient est hospitalisé, selon les recommandations concernant les IOA de 2009 selon la SPILF (41). Selon la RPC IUAS 2015 et d'après l'étude de Sousa *et al.*, un ECBU de contrôle pré opératoire dans le cadre des chirurgies ostéo-articulaires n'est plus recommandé. Si le patient présente un ECBU colonisé sans symptômes fonctionnelles urinaires il n'y a pas d'indication à débiter une antibiothérapie (42).

c. Antibiothérapie préventive locale

L'indication d'utiliser du matériel imprégné d'antibiotique est controversée, certaines études ne trouvent pas d'avantage comme celle de Mirzashahi *et al.* (43). Une autre étude prospective multicentrique sur plus de 6000 patients, trouve un effet protecteur de l'antibiothérapie locale par vancomycine en poudre. L'incidence d'infection post opératoire chez les patients sans antibiothérapie locale préventive était de

5.1% versus 2.1% avec la vancomycine ($p < 0.001$) (44). Il s'agit d'une méthode efficace qui n'induirait pas de résistance bactérienne observée à ce jour (45). Cependant l'expérience de l'antibiothérapie locale au cours des ostéomyélites chroniques est nuancée. Ainsi, d'après Valour *et al.* les billes imprégnées à la gentamycine favorisent l'émergence de « small colony variant » (SCV) (46).



Figure 3 : Photographie peropératoire : adjonction de vancomycine en poudre avant fermeture, *Journal of Bone and Joint Surgery* (47)

Dans une méta-analyse, Chiang *et al.*, ont montré l'effet protecteur de l'adjonction de vancomycine en poudre au niveau du site opératoire avant fermeture sur les IR avec matériel. Dans cette méta-analyse, 8 des 10 articles concernent la chirurgie rachidienne (Figures 3 et 4). Aux doses comprises entre 500 mg et 2g, il n'y a pas de complication locale décrite à ce jour (47). Une poursuite de la surveillance en pharmacovigilance est nécessaire sur ce dernier point.

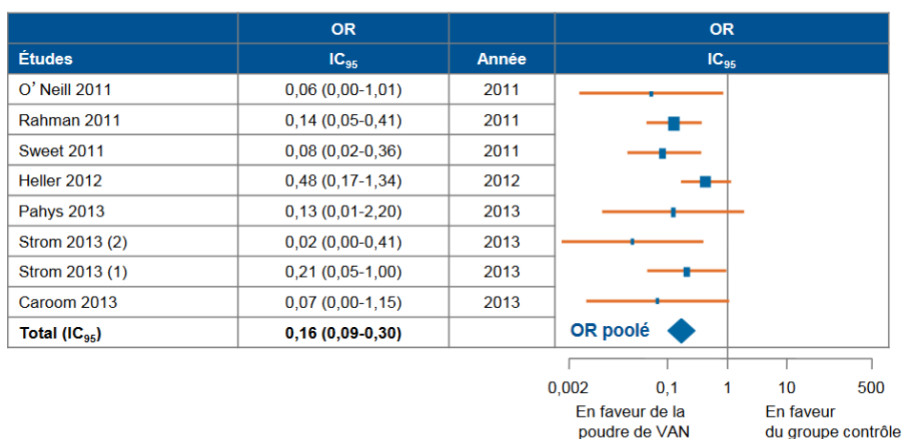


Figure 4 : Méta-analyse sur les études étudiant l'intérêt de la vancomycine en prévention primaire des IR sur matériel en per opératoire des chirurgies rachidiennes. Chiang *et al.*(47). VAN : vancomycine, IC : intervalle de confiance, OR : Odds Ratio.

d. Soins locaux postopératoires

Wright *et al.*, ont montré un intérêt des pansements à base d'argent en préventif sur les plaies post opératoires ou inflammatoires pour éviter la colonisation bactérienne et notamment à des bactéries multi-résistantes (48). Il n'est pas recommandé d'utiliser des antibiotiques locaux. Ils favorisent en effet l'émergence de résistances bactériennes et ne préviennent pas efficacement les infections. Les points ou agrafes seront retirés progressivement selon l'évolution cicatricielle à partir de J8-J10. En ce qui concerne les drains, ils seront retirés lorsqu'ils drainent moins de 20 mL /12h ou à 72h (30).

1.6 Physiopathologie

a. La contamination

La contamination peut se faire par voie locale ou hématogène. La contamination locale, la plus fréquente, peut être directe lors de l'opération par des bactéries présentes sur la peau du patient ou plus rarement sur du matériel opératoire par défaut d'asepsie. Elle peut se faire, dans un second temps, par contiguïté avec un foyer infectieux annexe.

Certaines bactéries forment alors un biofilm directement lié à la surface du matériel étranger ou à distance. Par des signaux les bactéries planctoniques (libres) interagissent avec les bactéries quiescentes présentes dans le biofilm (49).

b. Le biofilm

Il s'agit d'un assemblage de cellules microbiennes (bactéries ou éléments fongiques) irréversiblement associées à une surface (non décrochées par un rinçage doux) et incluses dans une matrice extracellulaire essentiellement polysaccharidique (50) (Figure 5). Il s'agit de polymères extracellulaires hydratés constitués de polysaccharides, lipides, acides nucléiques, formant ensemble un réseau tridimensionnel cohésif (51).

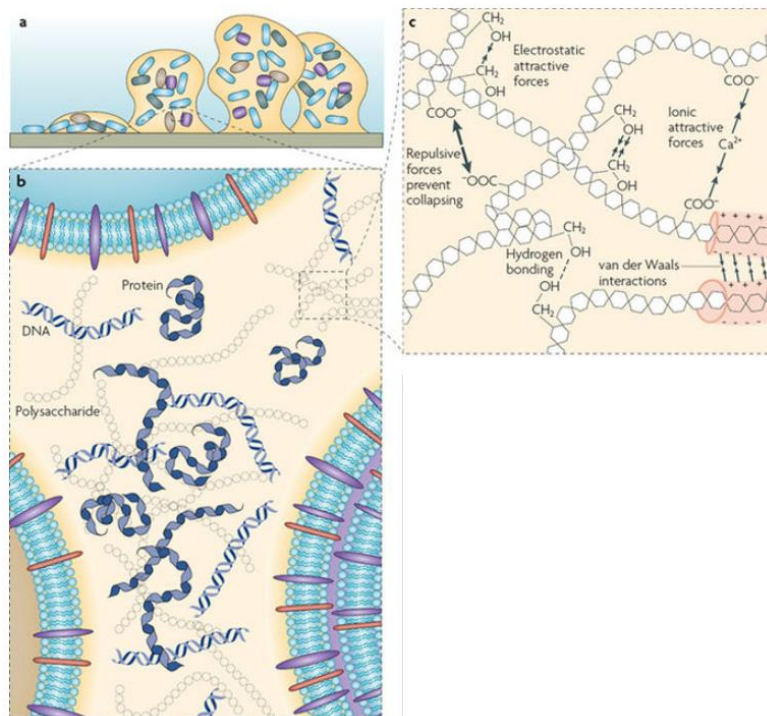


Figure 5 : Modélisation du Biofilm par H. Kuhn, CAM-D Technologies, Essen, Allemagne. Flemming and al.(51)
 a | Un modèle d'un biofilm bactérien attaché à une surface solide. La formation de biofilm commence par la fixation d'une bactérie à la surface grâce à des adhésines de surface. Une microcolonie se forme par division de la bactérie, et la production de la matrice de biofilm est initiée. D'autres bactéries peuvent alors être recrutées à mesure que le biofilm se développe en raison de la division cellulaire et de la production ultérieure de composants matriciels.

b | Les principaux composants de la matrice - les polysaccharides, les protéines et l'acide désoxyribonucléique (ADN) - sont répartis entre les cellules selon un schéma non homogène, établissant des différences entre les régions de la matrice.

c | Les classes d'interactions physico-chimiques faibles et l'enchevêtrement de biopolymères qui dominent la stabilité de la matrice : Substances polymériques extracellulaires EPS.

Ce phénomène est décrit sur tout matériel étranger ainsi que dans les endocardites et dans le cadre d'infection chronique. De nombreux pathogènes tel que *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (SA), *Escherichia coli* ou *Candida spp* peuvent créer un biofilm (49). Le biofilm contribue à la persistance de l'infection en protégeant les bactéries de l'antibiothérapie. Les mécanismes immunologiques liés à la persistance de l'infection.

Le pathogène au contact des cellules de l'immunité innée (polynucléaire neutrophile, monocyte, macrophage) va induire une réponse inflammatoire via la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Ces cytokines pro-inflammatoires dont $TNF\alpha$, interleukine 1 β (IL-1 β) et interleukine 6 (IL-6) vont permettre d'attirer l'ensemble des cellules de l'immunité innée ainsi que de stimuler la phagocytose. L'immunité acquise sera stimulée dans un deuxième temps pour éliminer le pathogène. Le contact du pathogène avec les ostéoblastes induit une sécrétion par l'ostéoblaste d'IL-6 et IL-1 également, lesquels jouent un rôle important dans la destruction osseuse. En effet, l'IL-6 va stimuler la résorption osseuse par les ostéoclastes. L'IL-1 aura un effet inhibiteur sur la synthèse protéique et sur l'activité de

minéralisation osseuse. Les progéniteurs des ostéoclastes dans cet environnement inflammatoire produisent du TNF α . Le TNF α active la maturation des pro-ostéoclastes et stimule également l'activité des ostéoclastes. Ainsi, lors d'une ostéite chronique s'observe une résorption osseuse importante.

Il existe également des mécanismes d'inhibition de l'inflammation. L'interleukine 12 (IL-12) est une cytokine anti-inflammatoire présente au niveau du biofilm. L'IL-12 va attirer des cellules myéloïdes suppressives (MDSC) à la phase initiale de l'infection au niveau du site infecté. Les cellules myéloïdes suppressives au contact du biofilm vont produire de l'IL-10. L'IL-10 a un effet anti-inflammatoire (baisse de l'IL-1 β et du TNF α) via les monocytes, favorisant ainsi la persistance bactérienne (par augmentation de l'arginase 1 (Arg-1) au sein des macrophages, enzyme permettant une dégradation de la L-arginine, diminuant ainsi la production de monoxyde d'azote (NO)) et une diminution de la clairance du biofilm (Figure 6) (52).

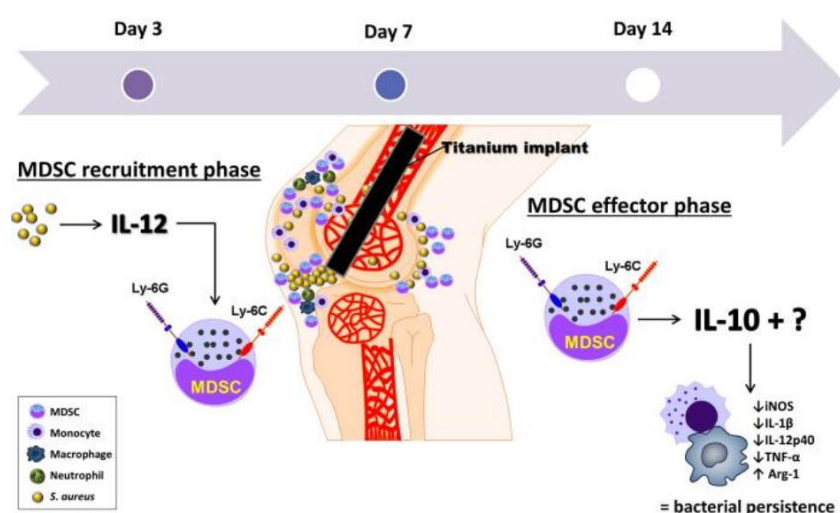


Figure 6 : Schéma explicatif de la réponse immune lors d'une infection ostéoarticulaire selon Heim et al.(52)
MDSC : Myéloid derived supressor cells

Il existe des mécanismes directs d'échappements au système immunitaire qui sont propres à chaque espèce bactérienne. Par exemple *Staphylococcus aureus* (SA) présente une protéine A à sa surface membranaire. En se liant au fragment Fc du polynucléaire neutrophile, la protéine A inhibe le processus de phagocytose (52).

c. Internalisation des pathogènes par des cellules hôtes

Pour se mettre à l'abri de l'action du système immunitaire et de la plupart des antibiotiques, certaines bactéries (dont SA) envahissent des cellules qualifiées de « phagocytes non professionnel ». Ces cellules hôtes peuvent être une cellule épithéliale, endothéliale et même un kératocyte ou un ostéoblaste (Figure 7).

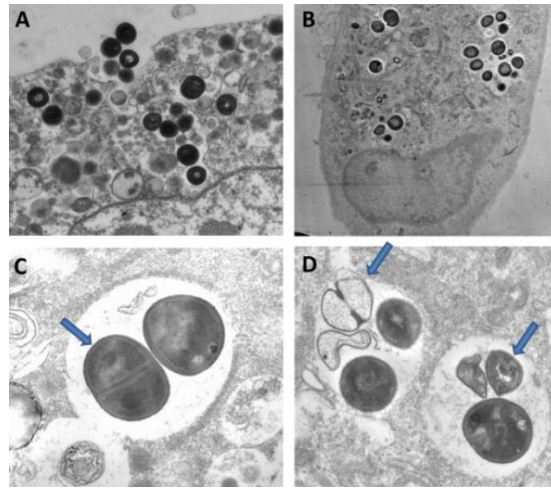


Figure 7 : Micrographies électroniques de différents types de cellules hôtes infectées. Adhérence et absorption de *S. aureus* dans les cellules épithéliales (A). Localisation intracellulaire de *S. aureus* après infection des ostéoblastes primaires (B). *S. aureus* dans un phagosome intracellulaire (C) et dégradation bactérienne intracellulaire (D) 24 h après l'infection des cellules endothéliales (53).

d. « Small colony variants »

Du fait de la pression de sélection bactérienne liée à l'infection chronique (diminution des ressources, antibiothérapie) certaines bactéries modifient leurs phénotypes. Par exemple pour SA, il est décrit l'émergence d'un phénotype SCV réversible de taille 10 fois inférieure à celui du phénotype initial, non hémolytique, non pigmenté qui résistera dans le temps grâce à un métabolisme diminué (Figure 8). On les retrouve souvent au sein du biofilm ou en intracellulaire (46). Le phénotype SCV exprime un fort pouvoir d'adhésion et une résistance aux antibiotiques. Par contre, son métabolisme et son pouvoir réplcatif est inhibé par diminution d'Agr-1 (53).

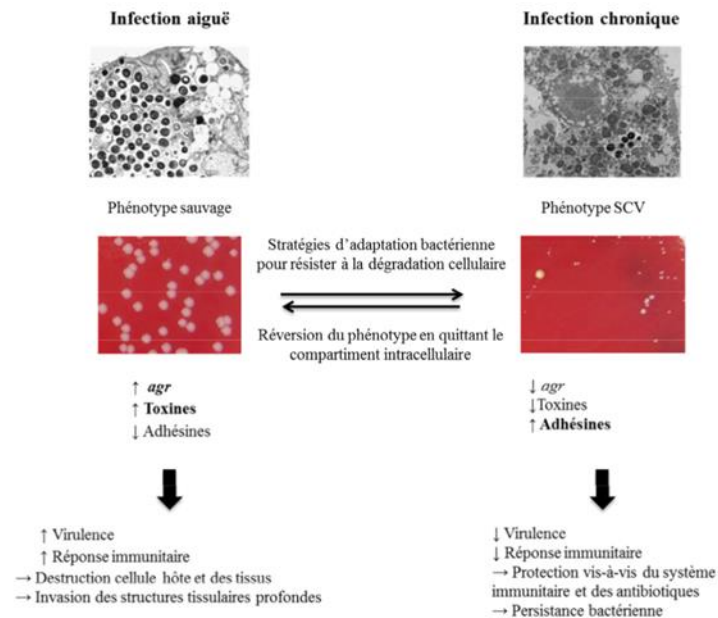


Figure 8 : Mécanisme d'adaptation bactérienne au cours de persistance intracellulaire selon Löffler et al.

2014(53)

Le système Agr est le principal régulateur (senseur membranaire et effecteur) du SA codant son propre facteur d'activation. Au sein du biofilm, les micro-organismes réduisent leurs métabolismes. De ai insénombreux mécanismes de résistances expliquent les difficultés thérapeutiques rencontrées au sein des IR sur matériel. Si l'ablation du matériel est impossible, le biofilm constituera une barrière physique empêchant la diffusion des antibiotiques aux bactéries. De plus, certaines enzymes matricielles au sein du biofilm peuvent inactiver les antibiotiques. L'internalisation des bactéries dans des cellules hôtes non phagocytaire ainsi que les Small colony variants (SCV) constituent également un frein à un traitement efficace lors d'infection chronique (46). La connaissance de la diffusion osseuse des antibiotiques est essentielle pour adapter la posologie pour avoir une concentration intra-osseuse efficace. Par exemple la concentration osseuse des pénicillines est égale à 20% de la concentration plasmatique. D'autre part par pression antibiotique les bactéries développent des résistances aux antibiotiques (exemple : l'acquisition du gène Mec A confère au SA une résistance à la méticilline (SAMR)). C'est ainsi que les infections sur matériel peuvent évoluer à bas bruit, de manière intermittente ou bien ne s'exprimer que tardivement.

1.7 Micro-organismes en cause dans les Infections sur matériel

Au cours des infections rachidiennes sur matériel d'arthrodèse, les Staphylocoques *sp* sont impliqués dans plus de la moitié des IR sur matériel. *Staphylococcus aureus* (SA) est l'agent infectieux le plus retrouvé. Il est identifié dans 17 à 34% des cas. Puis, les Staphylocoques à coagulase négative (SCN) sont identifiés dans 13 à 29% des cas. A noter que le streptocoque n'est responsable d'IR sur matériel que dans 2 à 6% des cas. Les bacilles à Gram négatifs (BGN) sont retrouvés entre 10 et 20% des cas selon les études. Par ordre de fréquence, on retrouve : *Escherichia Coli*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*.

Les patients présentant une toxicomanie par voie intra-veineuse présentent une incidence plus élevée d'IR sur matériel à *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* par rapport à la population générale (5).

Les IR sur matériel à BGN sont plus fréquentes également dans la cadre d'arthrodèse s'effectuant par voie postérieure lorsqu'elles concernent la région du sacrum. En effet, lors d'une chirurgie avec extension sacré, l'incision est basse et elle est plus à risque d'être souillée par des microorganismes provenant des selles (54). Wille *et al.* décrivent une proportion de 80% d'IR sur matériel à BGN concernant les arthrodèses lombo-sacrés (18). Il s'agit souvent de chirurgie longue avec plusieurs étages fixés, ce qui constitue par soi-même un facteur de risque. Cette même corrélation a été démontrée chez les patients opérés pour un traumatisme rachidien compliqué d'incontinence fécale et/ou urinaire secondaires. Perry *et al.* décrivent 76% d'IR sur matériel à BGN dans ce type de population (55). Ces patients présentent une colonisation périnéale plus importante à BGN. Une contamination hématogène à point de départ septique urinaire peut expliquer en partie cette corrélation (18,55,56).

A part le cas particulier d'extension lombo-sacrée par voie postérieure, il n'y a pas d'autre technique chirurgicale ou voies d'abord utilisées, qui semblent modifier la microbiologie. De même les types de matériaux implantés (prothèse discale ou cage inter somatique) n'influencent pas ces résultats.

Les entérobactéries sont incriminées dans 15% des cas. Cette proportion est en augmentation (57). Elle l'est également au sein des spondylodiscites spontanées (de 7 à 33%). Cette tendance est en lien avec le vieillissement de la population associée à une plus grande proportion de patient ayant une immunodépression ou un diabète. Les facteurs de risques d'infection à entérobactéries sont clairement identifiés. Il s'agit : de l'âge avancé, d'infection du tractus urinaire ou gastro-intestinal, de la présence de diabète ou d'immunodépression (57).

Finalement, les BGN sont représentés de manière plus prépondérante dans les IR spontanées (30%) que les IR postopératoires (20%). Il y a une différence significative également pour les SCN et les germes anaérobies (respectivement $p < 0.0001$ et $p = 0.05$). *Le Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) et les germes anaérobies sont incriminés dans respectivement, 22.9% et 12.7% des IR sur matériel contre 1.3% et 5% des infections rachidiennes primaires (cf encadrés tableau 2) selon Jiménez *et al.* (58).

| Etiologic agents | No. (%) of isolations | |
|--|-----------------------|---------------|
| | POS (n = 31) | NPOS (n = 72) |
| All agents, total no. | 35 | 78 |
| Gram-positive cocci | 22 (62.6) | 50 (64.1) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 11 (31.4) | 36 (46.2) |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 8 (22.9) | 1 (1.3) |
| Other coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> | 2 (5.7) | 3 (3.8) |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 1 (2.9) | ... |
| Other | ... | 10 (12.8) |
| Gram-negative bacilli | 7 (20) | 23 (29.5) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 4 (11.4) | 6 (7.7) |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 1 (2.9) | ... |
| <i>Escherichia coli</i> | 1 (2.9) | 11 (14.1) |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 1 (1.9) | ... |
| Other | ... | 6 (7.7) |
| Anaerobic bacteria | 6 (17.4) | 4 (5.1) |
| <i>Peptostreptococcus</i> species | 1 (2.9) | 1 (1.3) |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 3 (8.6) | ... |
| <i>Prevotella melaninogenica</i> | 1 (2.9) | 1 (1.3) |
| <i>Propionibacterium avidum</i> | 1 (2.9) | ... |
| Other | ... | 2 (2.6) |
| <i>Corynebacterium</i> species | ... | 1 (1.3) |
| Polymicrobial isolations | 2 (6.5) | 4 (5.1) |

Tableau 2 : Comparaison des agents pathogènes à pyogènes entre les IR sur matériel (Postoperative spondylodiskitis : POS) et les infections rachidienne primaire(Nonoperative pyogenic spondylodiskitis : NPOS), selon Jiménez *et al.*(58)

La répartition des pathogènes varie en fonction du délai d'apparition de l'infection par rapport à la chirurgie. Les bactéries de faibles virulences de la flore cutanée sont l'apanage des infections dites tardives. La proportion de SCN et de *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) (anciennement appelé *Propionibactérium acnes*) augmente au sein des infections tardives. En effet, pour les infections se déclarant à plus de deux ans après l'intervention, *Cutibacterium acnes* devient le principal pathogène incriminé (Figure 10).

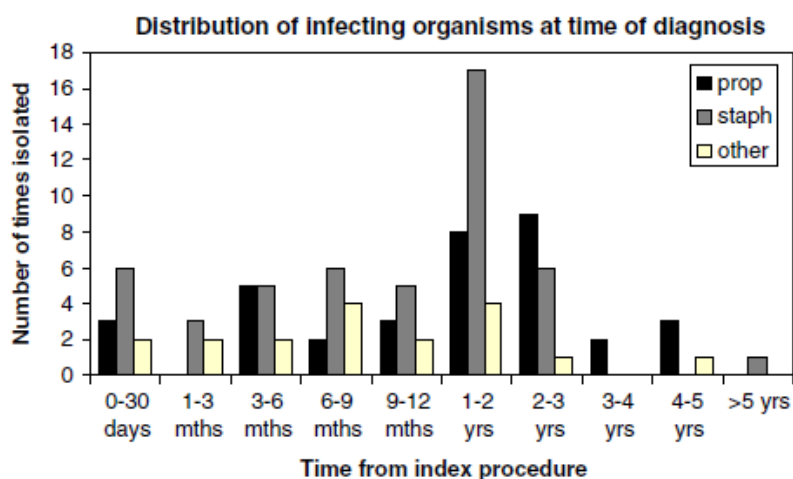


Figure 9 : Graphique décrivant la distribution des agents pathogènes dans le cadre d'infections rachidiennes après arthrodeèse postérieure, selon Collins et al.(6)

Les infections poly microbiennes sont associées à un taux de rechute plus important, OR=3,81 p=0.03 IC [1.06-13.66]. En effet, 30% des rechutes d'IR avec matériel proviennent de prélèvements poly microbiens. Cette association peut s'expliquer par le retard d'initiation d'une antibiothérapie ciblée. Ce retard peut être dû au temps incompressible nécessaire à identifier plusieurs germes. De plus, la nécessité de plusieurs molécules dans ces cas peut engendrer des effets indésirables ou interactions compromettant un traitement optimal. D'autre part, on observe que plus de la moitié des souches incriminées aux rechutes, étaient des entérobactéries (18).

Les infections aux organismes nosocomiaux sont plus fréquentes chez les patients d'âge avancé. Les autres facteurs de risques sont les séjours prolongés à l'hôpital ou en réanimation, une antibiothérapie prolongée. Si le patient présente ces facteurs de risques, des bactéries multi-résistantes (BMR) doivent être envisagé de type *Stenotrophomonas maltophilia* (2.9%) ou SAMR par exemple (28). Dans l'ensemble de la littérature, la proportion de souches SAMR varie de 5 à 40% (17,41). Il important de noter que la proportion de SAMR au sein des instituts français est en diminution depuis cette dernière décennie. C'est pourquoi, Wille et al. et Dubé et al. décrivent une faible proportion de SAMR de l'ordre de 12% dans le cadre des IR avec matériel (18,59).

Des micro-organismes moins fréquemment rencontrés peuvent être responsables d'IR avec matériel, par mécanisme de contamination hématogène, mais ceux-ci sont très peu décrits dans la littérature. Les IR (sans matériel) à levure, principalement à *Candida spp*, représentent environ 0.5 à 1.5% de toutes infections rachidiennes. Celles-ci touchent essentiellement les patients immunodéprimés. Uniquement 4 cas sont décrits à l'heure actuelle chez des patients immunocompétents. Dans la majorité des cas se sont les étages thoraco-lombaires qui sont touchés. *Candida albicans* est retrouvé dans 59 à 62% des cas. Les infections à autres *Candida*, comme *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* et *C. lusitanae* sont en augmentation (60,61). La brucellose est le pathogène en cause dans encore 6 à 12 % des IR spontanées au sein des zones d'endémies (Moyen Orient et de certains pays méditerranéens). Un unique cas de brucellose en post laminectomie lombaire est décrit dans la littérature (62). En ce qui concerne *Bartonella henselae* et la listéria, il n'y a pas de cas d'IR avec matériel décrit. *Mycobacterium tuberculosis* devra être envisagé s'il y a un antécédent (ATCD) chez le patient. A l'heure actuelle la tuberculose est encore responsable d'un quart des infections rachidiennes spontanées(12). Les cas décrits sur matériel d'arthrodèse concernent essentiellement les rechutes. Une étude expérimentale a montré que le pouvoir d'adhésion et de création de biofilm de *Mycobacterium tuberculosis* est limité (63).

1.8 Techniques en chirurgie rachidienne instrumentée

Comme dit précédemment, le risque infectieux post-opératoire se majore si du matériel est laissé en place. C'est pourquoi nous allons détailler les différentes indications opératoires et comprendre pourquoi dans certains cas la pose de matériel reste essentielle. Les dysfonctionnements au niveau du rachis sont liés soit à des modifications de la courbure physiologique soit plus largement à une modification anatomique. Les modifications anatomiques peuvent résulter de trois grandes étiologies. De loin la plus fréquente, l'origine dégénérative (arthrose, hernie discale, ostéoporose), favorisée par l'âge, le surpoids, les troubles de la statique. Les déformations rachidiennes (comme la scoliose) et les fractures vertébrales sont les deux autres causes de modification anatomique.

L'ostéosynthèse sera entreprise pour maintenir deux fragments osseux proches pour entraîner une fusion entre eux. L'arthrodèse suit ce même principe. Elle consiste à souder les surfaces contiguës d'une articulation pour la bloquer dans une position appropriée. Au niveau du rachis, l'ostéosynthèse/arthrodèse consiste à fixer des vis dans les corps vertébraux puis à les lier à un système d'union par plaque ou tige métallique (Figure 10). L'ostéosynthèse est souvent associée une greffe osseuse pour accélérer le processus de fusion. L'arthrodèse en bloquant plusieurs articulations intervertébrales permet une stabilisation du rachis. Nous diminuons ainsi le risque de pseudarthrose.

Les techniques et les matériaux utilisés sont multiples et dépendent de l'indication chirurgicale, du segment rachidien opéré et de l'opérateur. Nous nous intéresserons dans un premier temps aux différentes voies d'abord puis aux différents types de matériaux utilisés.

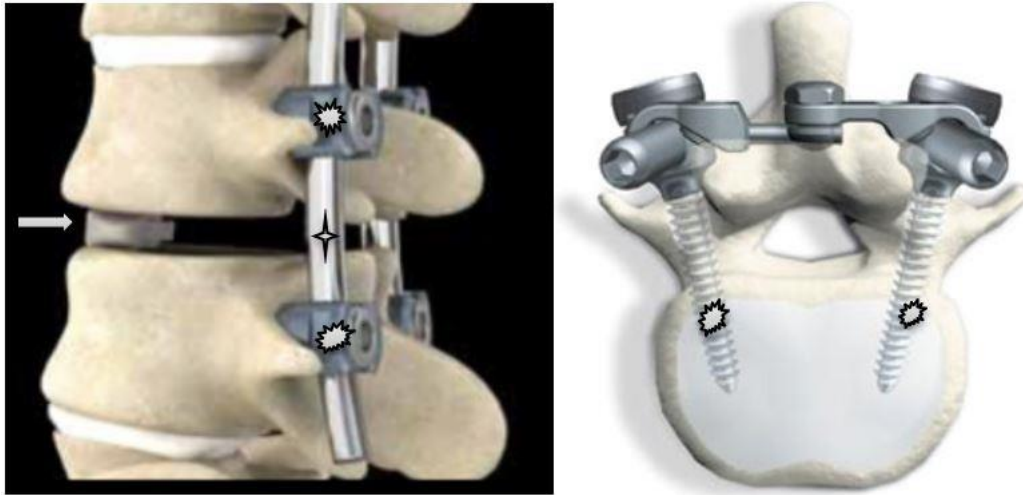


Figure 10 : Images illustrant les différents matériaux d'ostéosynthèse.

a) Arthrodèse par voie postérieure :

Vis Tige et cage inter somatique

b) Vis inter pédiculaire, arthrodèse par voie postérieure

Images provenant du site www.lepape-rachis.fr.

a. Techniques et voies d'abords chirurgicales

Les voies d'abords postérieures nécessitent une dissection musculaire étendue pourvoyeuse d'une nécrose plus importante au niveau des plans musculaires. Cette complication peut être prévenue par une levée intermittente des rétracteurs de muscles, ainsi qu'une dissection méticuleuse des plans musculaires et ligamentaires. PLIF: posterior lumbar interbody fusion est la voie d'abord la plus utilisée au niveau thoracique et lombaire. Elle s'accompagne dans la majorité des cas d'une pose de cage inter somatique.

La chirurgie mini-invasive utilise des voies d'abords les moins invasives possibles. Ces voies d'abords permettent de préserver les structures musculaires para vertébrales. De plus, l'incision au niveau de la peau sera moindre et le trajet opératoire sera moins traumatique par un système de dilatation progressive. Ce type de voies d'abords se retrouve dans la TLIF : transforaminal lumbar interbody fusion, la voie translaminaire et la voie Transfacettaire.

La voie d'abord antérieure est la voie d'abord la plus utilisée pour les chirurgies sur le rachis cervical. La mise en place de prothèse discale se fait par voie antérieure. Cette voie permet de passer par des tissus quasi avasculaires, ce qui réduit considérablement la nécrose post opératoire (30). Les voies d'abords antéro-latérales et ALIF : anterior lumbar interbody fusion peuvent être également utilisés. Les voies d'abord postérieure et antérieure peuvent être combinées, il s'agit de la Circumferential fusion (CF).

b. Matériaux utilisés pour les opérations rachidiennes

Les principaux matériaux utilisés sont les tiges et les différentes vis (inter-pédiculaires, trans facettaires ou translaminaires). En ce qui concerne les chirurgies lombaires par voie postérieure nous retrouverons volontiers des cages inter somatiques. La cage inter somatique permet une fusion solide, elle a tendance à augmenter la lordose cervicale ainsi que la hauteur du disque (64,65). Les coussinets, les cales métalliques inters épineux ou implant d'appui sacré sont moins utilisées, leur intérêt dans la littérature n'a pas encore été prouvé de manière robuste. Mais ils peuvent se rencontrer dans la pratique clinique. De manières moins fréquentes, il peut être utilisé des plaques ou des prothèses discales. L'arthroplastie discale consiste à remplacer un disque intervertébral pathologique par une prothèse discale (Images de la figure 10). Contrairement, à la méthode d'arthrodèse par fixation rachidienne, elle permet de conserver la mobilité du segment concerné. L'indication est limitée à une discopathie unique surtout primitive.



Figure 10 : Différents modèles de prothèses discales.

De gauche à droite : Disque artificiel Bryan ; Disque Artificiel Prestige ; Disque artificiel ProDisc-C. 3 images tirés de l'article de Park et Ryu (66)

Ce matériel permet de maintenir des bonnes amplitudes de mouvement. Il y'a ainsi moins de dégénérescence sur le segment adjacent, connue sur les chirurgies avec fusion. Au niveau du rachis lombaire, les premiers disques artificiels sont apparus dans les années 90. Depuis les années 2000 l'utilisation des disques artificiels s'est développée pour le rachis cervical. Plusieurs études ont montré des résultats en faveur du remplacement total du disque cervical (CTDR) versus discectomie cervicale antérieure et fusion. Il faut toutefois rester vigilant et voir l'évolution à long terme des patients. Car, il apparait dans 17% des cas une complication spécifique, l'ossification hétérotopique à la pose de prothèse discale sur le segment opéré (67).

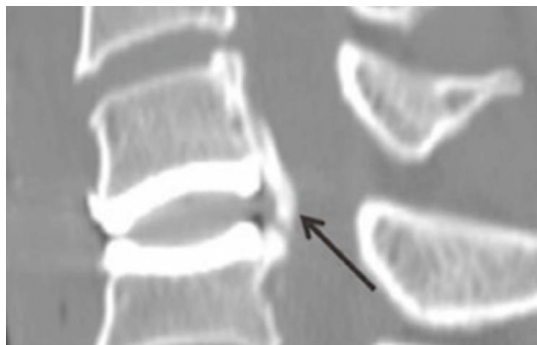


Figure 11 : Tomodensitométrie montrant une ossification hétérotopique après 26 mois d'arthroplastie avec disque de Bryan. Ossification anormale derrière l'implant flèche).McAfee et al. (67)

Les débris produits par les microtraumatismes au niveau de la prothèse discale sont constitués de polyéthylène de masse molaire très élevée. Nous les retrouvons sous le nom d'ultra high molecular weight polyethylene (UHMWPE). Ils induisent une réponse de l'immunité innée et sont responsables d'une inflammation locale et donc de douleur (68).

Les vis, tiges, plaques et prothèse discale sont en métal. Au sein des métaux, le titane est à l'heure actuelle le plus représenté pour sa flexibilité. L'Inox est encore largement utilisé. Les montages plus anciens sont faits avec des biomatériaux tel que l'acier et le chrome-cobalt. Les cages ou autres implants sont principalement à base de polymères comme le PEEK (polyétheréthercétone).

Les substituts osseux sont essentiels dans la chirurgie d'ostéosynthèse. Selon, la Société française de recherche orthopédique et traumatologique (SOFROT) il s'agit de « Tout biomatériau d'origine humaine, animale, végétale ou synthétique destiné à l'implantation chez l'homme, dans la perspective d'une reconstitution du stock osseux par le renforcement d'une structure osseuse ou le comblement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique ». Ils sont soumis à révision par la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) (69). Un rapport de la haute autorité de santé (HAS) émis en 2013 (69) reprend les mécanismes d'actions utilisés : l'ostéoconduction est le processus permettant une repousse passive osseuse par invasion vasculaire et cellulaire. L'ostéoinduction conduit à la prolifération et/ou à la différenciation des cellules souches via des protéines stimulatrices. L'ostéogénèse correspond au processus de formation de la matrice osseuse.

La greffe osseuse d'origine humaine (autogreffe) est effectuée sur le site opératoire, après prélèvement au niveau de la crête iliaque. Il s'agit du premier matériel utilisé du fait de sa facilité d'accès. Il permet d'avoir un bon volume osseux. Il utilise deux mécanismes : l'ostéo-conduction et l'ostéo-induction. C'est un matériel naturel qui permet une ostéo- conduction excellente. Le temps de fusion entre les deux vertèbres est donc court (70). Toutefois, il existe avec ce matériel des effets indésirables au niveau de la zone de prélèvement. La voie antérieure (celle pratiquée dans la majorité du temps) semble être la plus pourvoyeuse de complications : hémorragique, infectieuse ou douleur résiduelle (71–73). Des études rétrospectives ont montré que la méthode d'autogreffe induit la maladie du segment adjacent, avec

potentiellement la nécessité de reprise chirurgicale secondaire au long terme (74). La technique par l'autogreffe est la plus coûteuse par rapport aux cages, substituts osseux et les prothèses discales. De plus elle est responsable d'un temps d'hospitalisation plus long (75). C'est pourquoi, différents substituts synthétiques et/ou d'origines animales se sont développés. 60% des substituts d'origine synthétique contiennent de la céramique qui a des propriétés ostéoconductrices et ostéoinductives. La céramique de phosphate de Calcium composé de phosphate tricalcique (TCP et β TCP) ainsi que d'hydroxyapatite (HA) est la plus largement utilisée. D'autres substituts peuvent être utilisés tel que les substituts osseux d'origine végétale ou animale, matrice osseuse déminéralisée produite par décalcification de l'os cortical (appelée Demineralized Bone Matrix– DBM). On note qu'il existe également certains substituts à base de facteurs de croissance isolés ou synthétisés, à forte capacité ostéoconductrice (Transforming Growth Factor β (TGF- β)/ facteur de croissance plaquettaire, PDGF / facteur de croissance fibroblastique, bFGF / protéines morphogéniques de l'os humain, rhBMP).

Dans la littérature, un effet comparable est retrouvé pour ces différentes techniques (64,70,76–79).

2 Diagnostic

2.1 Critères diagnostiques

Le groupe de travail de la SPILF en 2009, ainsi que de l'Infectious Disease Society of America (IDSA) en 2011, de la Musculoskeletal infectious Society (MSIS) en 2011 et International Consensus Meeting (ICM) en 2013 ont établi des critères diagnostiques pour les infections ostéo-articulaires reposant principalement sur des critères microbiologiques et cliniques (41,80). Cependant, ces critères diagnostiques n'ont pas été développés ni validés pour les IR sur matériel. De ce fait, actuellement le diagnostic d'IR sur matériel repose sur un faisceau d'arguments clinique, biologique, microbiologique et iconographique que nous allons développer.

2.2 Critères biologiques

Dans 90% des cas les patients présentent un syndrome inflammatoire. Dont le marqueur le plus fiable par sa sensibilité et sa spécificité est la mesure de la protéine C-réactive (CRP).

Mesure de la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS) :

Dans les études cliniques, elle est encore utilisée par sa bonne sensibilité à 90%. Par contre, sa spécificité est moindre : c'est pourquoi dans la pratique il n'est plus recommandé de la doser (81).

Dosage de la Protéine C réactive (CRP) sérique :

Bien que la CRP soit considérée comme un paramètre non spécifique de l'inflammation, elle fait partie des tests diagnostiques et pronostiques utiles pour soutenir le diagnostic clinique d'infection rachidienne sur matériel d'arthrodèse (82). Collins *et al.*, trouvent une médiane pour la CRP de 37,5 mg/l (<5 – 172mg/l) chez les patients présentant une infection rachidienne. Il faut rester vigilant en période post-opératoire, 10 jours suivant l'opération, car l'élévation de la CRP est due au geste invasif et au potentiel

implant (corrélation forte $p=0.00032$). Normalement, la CRP diminue de moitié à J5 (83), puis se normalise à deux semaines de l'opération (5). La CRP reste un très bon marqueur de suivi. Elle se normalise rapidement après succès thérapeutique (84). La combinaison du dosage de la CRP et de l'IL-6 (avec des seuils plutôt bas par rapport aux autres études sur le sujet : respectivement à 0.3mg/dL et 5.12 pg/mL) est un marqueur fiable et précis pour différencier un décèlement aseptique de prothèse d'une infection de prothèse à bas bruit lors de doute diagnostique Odds ratio (OR) 168 IC 95% [16.36-4233.3] Se 75% Sp98.5% VPP 93.8% VPN 91.8% ($p < 0.0001$). L'intérêt de l'IL-6 seul ou combiné à la CRP n'a pas été encore testé dans le cadre des IR avec matériel (85). Ceci pourrait être un travail de recherche intéressant.

Dosage de la procalcitonine (PCT) :

Cet examen dans le cadre d'IR montre une moins bonne sensibilité que la CRP (86). La SPLIF ne recommande pas son dosage pour sa faible spécificité également (41).

La formule leucocytaire :

Le compte des globules blancs présente peu d'intérêt car il a une sensibilité faible. Il peut être normal lors d'une IR active, une étude récente montre que moins de 50% des cas de spondylodiscite présente une élévation des leucocytes (87). Dans la littérature, le taux de leucocytes sanguins moyen est aux alentours de 15,5 G/L (4- 38.7 G/L) (88).

Les marqueurs biologiques sont peu spécifiques au cours de ces infections. De ce fait, lorsque l'évaluation clinique n'est pas suffisante, il peut être utile d'étayer le diagnostic grâce à des prélèvements bactériologiques et/ou l'imagerie.

2.3 Présentation clinique

Les infections post-opératoires précoces sont souvent accompagnées de signes infectieux locaux (cicatrice inflammatoire, désunie, écoulement séreux ou purulent, lymphocèle surinfecté) et/ ou généraux (fièvre, frissons) marqués. Les complications locorégionales sont plus fréquentes. Les germes les plus souvent incriminés dans ce cas, sont le *Staphylococcus aureus* et les bacilles à coloration de Gram négative.

La symptomatologie des infections de révélation tardives est plus frustrée et aspécifique. Les patients présenteront volontiers des dorsalgies ou lombalgies chroniques, une altération de l'état général, une hyperthermie cyclique. La présence d'une fistule cutanée est inconstante mais très évocatrice du diagnostic. Les bactéries les plus souvent incriminés dans les formes tardives sont : Staphylocoque à coagulase négative, *Cutibacterium acnes* (89).

D'après plusieurs études (18,82), en raison de la faible spécificité des signes cliniques et des symptômes, il y a un délai de 2 à 6 mois entre le début des premiers symptômes et un diagnostic précis d'infection rachidienne sur matériel. Collins *et al.* décrivent un délai médian, entre le diagnostic de l'infection et

l'opération de 14 mois (7 jours à 9 ans après l'opération). Dans cette étude, 76% des infections ont été diagnostiquées dans les deux ans après l'opération et 25% après deux ans(6).

a. Signes infectieux généraux

Le symptôme le plus fréquemment décrit est l'apparition de douleur au niveau du rachis ou bien des douleurs projetées (5). L'hyperthermie et les frissons sont présents dans 10 à 45% des cas (68). Les patients décrivent souvent une asthénie, une altération de l'état général. Non quantifié dans les études. 70% des patients seront complètement asymptomatique avant l'épisode aigu de sepsis (90).

b. Signes infectieux locaux

Les signes locaux au niveau de la cicatrice post-opératoire témoignent d'une infection sous-jacente. Dans moins de 10% des cas d'IR avec matériel, les incisions chirurgicales vont montrer des signes inflammatoires, d'après *Chaudhary et al.*(5). Selon *Gerometta et al.*, *Abbey et al.* les signes locaux sont bien plus présents(91,92). Ces signes peuvent être une cicatrice inflammatoire (29%), désunie et sensible (35%). Un écoulement séreux ou purulent peut s'observer dans 73% des cas. Un lymphocèle surinfecté ou une fistule sont d'autres signes potentiellement rencontrés(91,92). Lors de l'examen clinique, on peut retrouver une douleur élective à la palpation de la vertèbre atteinte. Celle-ci est souvent associée à une contracture para vertébrale en regard. La rachialgie spontanée d'horaire inflammatoire est présente dans 37% des cas d'IR avec matériel, selon *Collins et al.* (6). Pour *Abbey et al.* Il s'agit du symptôme le plus communément retrouvé, présent d'après son étude dans 79% des cas (91). Cette douleur peut être également projetée.

c. Complications locorégionales

Les complications locorégionales sont fréquentes. Il y a présence d'abcès paras vertébraux et du psoas dans 23 % des cas. Au niveau cervical, des troubles de déglutition peuvent apparaître par mécanisme de compression d'un abcès rétro pharyngé. La complication la plus sévère nécessitant une prise en charge en urgence est la tétraplégie ou paraplégie. L'atteinte neurologique segmentaire a lieu dans 12 à 16 % des cas, par compression médullaire par abcès épidual ou recul du mur postérieur (5,93). Le tableau peut se compléter ou se restreindre à une atteinte neurologique sous segmentaire. Une atteinte radiculaire est décrite dans 23 à 35% des cas par radiculalgie, déficit périphérique sensitif ou moteur (91,93) ou encore par un syndrome de la queue de cheval qui reste rare. On observe dans de rare cas des méningites bactériennes par brèche de la dure mère (5).

d. Morbi-mortalité

Le taux de mortalité directement imputable à l'IR sur matériel est estimé entre 0 à 10% selon les études (6).

Un sepsis avec défaillance multi-viscérale allant jusqu'au décès peut survenir. Les complications d'ordre infectieux sont une rechute de la première infection, dans 6 à 8% des cas (6) ou une nouvelle contamination du nouveau matériel ou du matériel laissé en place. Si l'IR avec matériel s'est compliquée d'une bactériémie, une endocardite ou des localisations secondaires peuvent se manifester après la prise

en charge chirurgicale. Du fait d'une antibiothérapie prolongée, une petite proportion de patients présente une colite à *Clostridium difficile* (5). Sur le plan orthopédique, une pseudarthrose peut s'installer engendrant des séquelles et des douleurs chroniques persistantes (7). Les séquelles dans les suites peuvent entraîner un handicap certain : complications neurologiques dans 4% des cas, douleurs rachidiennes chroniques dans 26% des cas ou encore des déformations rachidiennes.

2.4 Critères d'imagerie

a. Radiographie

Elle représente un examen de première intention devant des lombalgies. Cet examen est peu intéressant car il existe une dissociation clinico- radiologique : les signes radiologiques apparaissent 3 à 6 semaines après les symptômes clinico- biologiques (84,94). Les premiers signes radiologiques qui apparaissent sont liés à une discite. il est alors constaté un pincement discal (diminution de l'espace intervertébral), une irrégularité des plateaux vertébraux, (41) (Figure 12). Les abcès para vertébraux peuvent être visualisés précocement, par une opacité en masse au niveau des tissus mous sur les radiographies de face (5). L'ostéolyse autour des implants, suggérant une instabilité et une pseudarthrose, apparaît après 8 semaines d'évolution de l'IR avec matériel (5,54).



Figure 12 : Radiographie de profil à trois semaines du débridement-lavage post infection au niveau L4 L5 avec abcès épidual. Montre une érosion du plateau inférieur de L4 (cf. flèches) Images venant du site de Dieudé.al. <http://www.rhumatologie-bichat.com>.

La radiographie est utile pour le suivi. De la surveillance du bon positionnement du matériel à l'étude de l'évolution de la statique des segments atteints après débricolage ou après épisode aigu d'infection sur matériel. A distance, est contrôlé le phénomène de cicatrisation tissulaire avec sclérose des plateaux, néoformation osseuse avec formation de bloc intervertébral pouvant s'opérer jusqu'à 5 ans après l'infection (57).

b. Tomodensitométrie (TDM)

La tomodensitométrie est encore utilisée dans le cas d'IR sur matériel du fait d'une bonne accessibilité et d'une excellente étude de la corticale. L'ensemble des lésions lytiques liés à l'infection peuvent être visualisées par une acquisition avec coupes fines dans les trois plans (axiale, sagittale, coronale) et reconstruction 3D (Figure 13). L'injection de produit de contraste (PdC) permet une meilleure étude anatomique des parties molles avec notamment mise en évidence des abcès para vertébraux ou au niveau des psoas. Il s'agit de la technique d'imagerie de choix pour effectuer sous contrôle d'imagerie des biopsies disco vertébrales ou ponction de collection à l'aiguille fine. Il permet ainsi d'obtenir le diagnostic microbiologique. La tomodensitométrie est intéressante tout comme la radiographie pour vérifier une bonne fusion/consolidation d'une arthrodèse vertébrale avant la dépose du matériel en cas d'infection chronique.

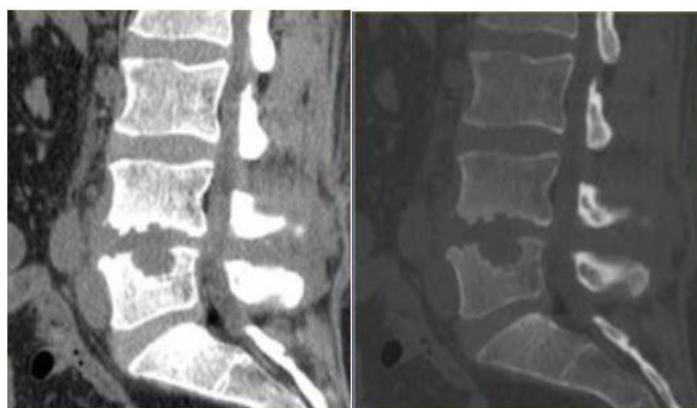


Figure 13 : TDM lombaire en coupes sagittales montrant une irrégularité et destruction des plateaux vertébraux L4-L5 associée à un pincement discal chez une patiente de 36 ans présentant une spondylodiscite à 6 semaines d'une discectomie L4-L5. Images tirés du site internet de Mastère de Neuroradiologie de l'université de Tunis : <http://www.uvt.rnu.tn>.

Lors d'infection sur matériel inoxydable en acier, la qualité de l'image est compromise en raison des artéfacts. En postopératoire, la présence de bulles d'airs peut s'observer en l'absence d'infection (5). L'étude du canal rachidien reste toutefois limitée avec cet examen par l'absence de prise de contraste de l'espace médullaire et sous arachnoïdien. Le disque ne peut pas non plus être évalué par cette technique d'imagerie. C'est pour ces raisons que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de choix. Il est bien plus performant que la tomodensitométrie pour l'étude des parties anatomiques du rachis et des infections rachidiennes.

c. Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)

L'IRM exploite les propriétés électromagnétiques des différents tissus du corps humain composé à 80% d'eau, d'atomes d'hydrogènes. L'œdème inflammatoire des tissus mous apparaît en hyper signal T2. Du fait d'une hyperhémie et d'une augmentation de la vascularisation en zone inflammatoire, il apparaît un rehaussement après injection de PdC par Gadolinium. Une collection intra-osseuse ou des parties molles se distingue grâce à un rehaussement annulaire de l'abcès lors de l'injection de Gadolinium (la zone centrale ne se rehausse pas). La mise en évidence d'un trajet fistuleux est un signe

pathognomonique d'infection profonde. Une fistule apparaît en hyper signal T2 et se rehausse après injection de Gadolinium en T1. De manière plus rare peut être apprécié un séquestre osseux apparaissant en hypo signal sur l'ensemble des séquences (95,96).

Concernant la spondylite, l'inflammation focale initiale atteignant une ou plusieurs vertèbres est visualisée par des images au niveau des vertèbres en hypo signal T1 et hyper signal T2. A la phase d'état, apparaît une réaction inflammatoire en bandes des plateaux vertébraux. Également, il est visualisé un estompement de la lame osseuse sous chondrale allant jusqu'à l'érosion des plateaux vertébraux (97) (Figure 14).



*Figure 14 : IRM d'un patient de 65 ans présentant une spondylite au niveau L1-L2.
A- IRM pondéré en T1 hyposignal de L1 et L2 ;B- Hypersignal L1 etL2.
L. Shen et al. / Radiology of Infectious Diseases 4. 2017(97)*

Une discite se distingue par une prise de contraste de l'espace discal, un hypersignal en T2, voir un effacement de l'espace intervertébral lié à une nécrose centrale avasculaire (98)(Figure 15).



Figure 15 : Hypersignal L2et du disque entre L2 et L3 signant une discite. Patiente de 65 ans atteinte d'une spondylodiscite L2 L3. L. Shen et al. / Radiology of Infectious Diseases 4. 2017(97)

La réaction inflammatoire de la moelle osseuse lors d'une ostéomyélite crée un œdème qui est caractérisé par un hypo signal en T1 avec prise de contraste Gadolinium et un hyper signal en T2 (99). Ces mêmes caractéristiques seront retrouvées pour l'œdème lié à l'inflammation des tissus mous. Une potentielle épидурite est mise en évidence par prise de contraste après injection de Gadolinium de l'espace épидурal avec nécrose centrale avasculaire. Ce aspect est appelé le « signe de l'embrace de rideau » (100). L'IRM avec injection de PdC permet de bien différencier les abcès des parties molles, notamment para vertébraux ou du psoas (Figure 16-Image C).

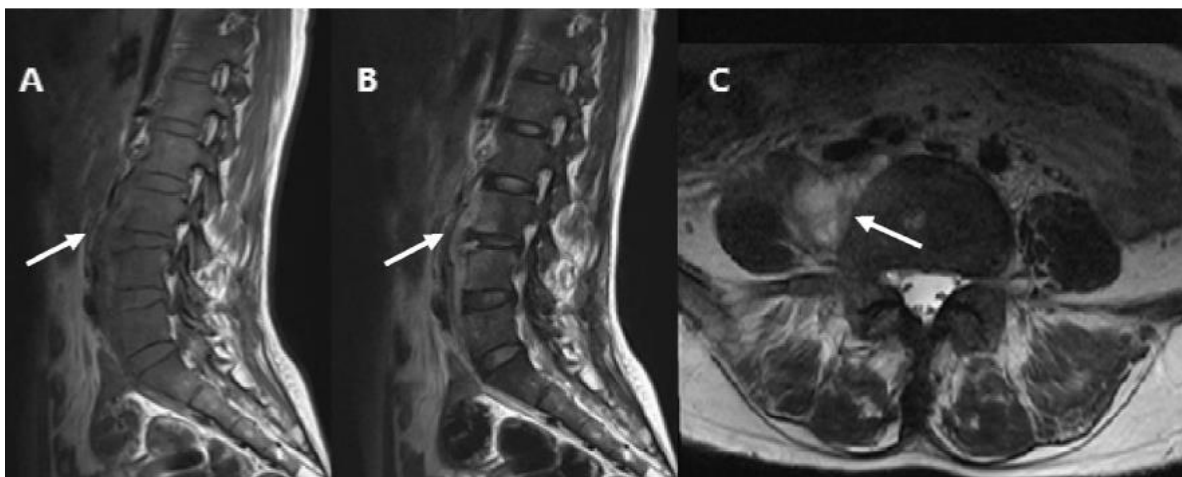


Figure 16 : IRM lombaire montrant une spondylodiscite compliqué d'un abcès.

Images A et B- Abcès para vertébraux sur IRM en T1 et T2 (respectivement) d'une patiente de 38 ans atteinte d'une spondylodiscite L3 L4 à brucellose. C -Abcès du psoas (flèche). L. Shen et al. / Radiology of Infectious Diseases 4. 2017(97)

L'IRM est actuellement l'examen de référence pour le diagnostic d'IR de tous types, hémotogène ou post geste. Devant toute suspicion d'infection rachidienne il est recommandé d'effectuer une IRM

rachidienne selon les recommandations internationales (41,80). Ce choix d'imagerie repose sur des études de faibles puissances, qui montraient une sensibilité de 82-96%, une spécificité de 85-93% et une exactitude diagnostique de 81-94% pour l'IRM dans le diagnostic des infections rachidiennes. Toutefois il est important de noter que le délai entre le début des symptômes de l'infection et l'IRM n'est souvent pas décrit. De plus, l'IRM est dans la majorité des cas effectuée sans injection de Produit de contraste. Aucune étude n'a montré une supériorité IRM avec produit de contraste (PdC) versus IRM sans PdC. Pourtant, il est admis que le PdC peut détecter une augmentation de la vascularisation précoce dans les zones d'infections.

L'IRM reste la méthode connue la plus performante pour le diagnostic des abcès épiduraux (101,102). Elle permet une réduction de 10 à 16 semaines du délai diagnostique après le début des symptômes (103). Les limites de l'IRM dans le diagnostic de spondylodiscite sont maintenant bien connues. La présence de corps étrangers métalliques ferromagnétiques au sein du patient va interférer avec le champ magnétique appliqué par l'IRM. Ils vont s'aimanter et générer un petit champ magnétique qui perturbe le champ magnétique principal. Ainsi des images qui n'ont pas de réalité physique vont être générées par l'IRM. Ces fausses images sont appelées artéfacts. Les artéfacts peuvent être diminués par séquence fast-spin-echo. Le titane, principal matériel utilisé de nos jours pour les ostéosynthèses n'est pas ferromagnétique. Il ne génère donc pas d'artéfacts.

Chez les patients en période postopératoire, les images doivent être interprétées avec précaution car de légers changements de signal peuvent être observés sur les disques restants en cas de discectomie non compliquée. Il est donc difficile de différencier des discites précoces et des changements postopératoires habituels.

La performance diagnostique de l'IRM en période précoce est mauvaise. En effet, Carragee *et al.* à travers une étude de 103 patients atteints de spondylodiscite montre que la sensibilité de l'IRM est de 55% lorsque l'imagerie était réalisée dans les 2 semaines après l'apparition des symptômes, contre 76% à plus de 2 semaines du début de la symptomatologie (103). Plusieurs études ont montrées que l'IRM était un mauvais examen pour le suivi de la réponse au traitement car il existe un retard clinico-radiologique. Un suivi par IRM est donc contre-indiqué car il n'y a pas de corrélation entre évolution clinique et l'IRM.

d. Examens de médecines nucléaires

Nous développerons ces différents examens dans la partie II.

2.5 Méthodes diagnostiques microbiologiques

Il est important d'effectuer les prélèvements microbiologiques avant de débiter tout traitement. Si l'état clinique du patient le permet, l'ensemble des prélèvements sera effectué à distance de toute antibiothérapie, avec une durée d'arrêt minimum de 15 jours. Ce délai recommandé se base sur une étude ayant mesuré la concentration intra osseuse résiduelle au cours du temps après arrêt de l'antibiothérapie. La rifampicine, par exemple, reste dosable à des taux susceptibles de négativer des cultures au niveau osseux jusqu'à 24 jours après l'arrêt de cet antibiotique (104).

a. Hémoculture

Les hémocultures sont peu contributives pour le diagnostic dans le cadre d'infection de matériel d'arthrodèse contrairement aux IR communautaires (18). Elles sont positives dans 14% des cas d'infection rachidienne sur matériel contre 81% dans le cadre d'IR communautaire dans l'étude observationnelle menée par Dufour *et al.* (105). Selon les recommandations, il reste tout de même intéressant dans le cadre d'IR sur matériel d'effectuer deux à trois séries d'hémoculture de manière systématique et en cas d'hyperthermie > à 38,3 °C ou hypothermie <36°C. Elles sont faites avant de débiter toute antibiothérapie et après toute ponction-biopsie disco-vertébrale éventuelle. Le volume de sang prélevé est très important pour la rentabilité de cet examen. Il doit être minimum de 40 à 60 ml/24h, soit 4 flacons de 15 mL au total. Ce paramètre est important en effet, la densité bactérienne est de 1 UFC/mL de sang. Avec une unique paire d'hémoculture la sensibilité de l'examen est de 65%, avec deux paires nous augmentons cette sensibilité de 25%, au-delà la sensibilité de l'examen n'augmente plus (106). Elles sont intéressantes surtout si l'origine de l'infection est hématogène. Une simple hémoculture positive à SCN ne permettra pas de débiter un traitement, au risque d'une contamination ou de méconnaître un deuxième pathogène. Il est recommandé de confronter le résultat de l'hémoculture avec des prélèvements profonds.

b. Ponction-biopsie disco-vertébrale (PBDV)

La PBDV est rarement utilisée dans le cadre de suspicion d'IR avec matériel, car dans ce cas un débridement lavage est préconisé après prélèvements profonds protégés. Nous verrons que dans certains cas particuliers elle peut toutefois garder un intérêt certain.

La biopsie est effectuée à l'aide d'un trocart sous anesthésie locale. L'opérateur est guidé par le scanner permettant un accès précis aux lésions suspectes. La voie trans pédiculaire est utilisée pour ponctionner la partie postérieure du disque et des plateaux vertébraux. La taille d'un biofilm est de 4 à 1400 µm. Nous pouvons avoir de ce fait des faux négatifs par cette méthode, car nous prélevons qu'un ou deux échantillons de tailles limitées (107). La taille minimum recommandée d'échantillon est de 1 cm³. Les prélèvements se feront au nombre de 2 ou 3. Ils seront envoyés en bactériologie et en anatomopathologie. Une méta analyse a démontré que la PBDV avait une forte spécificité à 99.9% dans le diagnostic d'infection rachidienne. Par contre, la sensibilité de la PBDV reste basse à 52%. Elle ne permet pas donc pas d'exclure le diagnostic (107). La performance diagnostique de la PBDV reste la même quelque soit le segment rachidien atteint sur lequel le prélèvement est effectué (108). Cette technique sera utilisée principalement dans le cadre d'un doute diagnostique d'une infection rachidienne sur matériel chez un patient fragile, avant prise en charge chirurgicale ou avant de débiter une antibiothérapie suspensive. Si l'infection est bruyante, un débridement lavage dans un délai court est essentiel à la prise en charge. De ce fait, les prélèvements seront faits de manière chirurgicale dans le même temps.

c. Prélèvements chirurgicaux/Culture du matériel d'arthrodèse

Les prélèvements peropératoires sont considérés comme la méthode de référence pour confirmer le diagnostic d'infection rachidienne post-opératoire. Lors de la chirurgie, avant débridement lavage, le chirurgien va effectuer des prélèvements multiples, orientés, profonds et protégés. Les prélèvements superficiels au niveau de la cicatrice n'ont pas d'intérêt. Si l'état du patient ne permet pas une reprise chirurgicale pour des prélèvements profonds, une alternative est préconisée consistant à effectuer sur trois jours de suite un prélèvement par cathérisation de la fistule potentielle (41) ou par PBDV cité plus haut.

Prélèvements des tissus péri-matériels potentiellement infectés :

Selon les bonnes pratiques, les prélèvements seront faits au nombre de 5 à 7, numérotés, avec le type de tissu ou matériel prélevé (109). Au-delà de 7 prélèvements, on augmente le risque de contamination, des difficultés de prise en charge et de coût au laboratoire de bactériologie. Le nombre minimum est de trois (41). Les prélèvements sont ensuite envoyés en anatomopathologie et laboratoire de bactériologie. Chez les patients immunodéprimés, une analyse mycologique et mycobactériologique des prélèvements est préconisée.

Le transport des échantillons aux différents laboratoires doit être effectué en moins de 2 heures, à température ambiante. Il est recommandé d'envoyer un prélèvement également au service d'anatomopathologie. Notamment chez les patients immunodéprimés ou chez les patients ayant présentés de multiples récurrences, l'examen histologique permettra d'orienter le diagnostic vers une infection à mycobactérie ou vers une infection fongique (60). Une infection est histologiquement suspectée s'il y'a plus de 5 polynucléaires neutrophiles par champ à fort grossissement (x 400) dans au moins 5 champs microscopiques séparés sur le prélèvement osseux. Dans ce cas, la sensibilité et la spécificité de l'examen varient respectivement entre 43 et 100 % et entre 81 et 98 % (41).

Prise en charge au niveau du laboratoire de bactériologie :

L'examen direct post coloration de Gram est peu informatif, avec une sensibilité faible, proche de 30%. Les matériaux solides comme l'os devront être broyés puis le produit du broyage sera soniqué. Le broyage-sonication améliore les performances diagnostiques des cultures, notamment si les bactéries sont organisées en biofilms. En cas d'infection chronique ou d'infection prothétique un biofilm est constamment présent (110,111).

Une mise en culture en milieu enrichi de manière prolongée sur 15 jours est recommandée dans les IOA, pour pouvoir détecter les pathogènes à pousse lente et les « small colony variants » (112).

La probabilité d'infection augmente avec le nombre d'échantillons dans lesquels la même souche bactérienne est isolée. Soit une probabilité de 95% lorsque 3/5 échantillons sont positifs, 20% lorsque 2/5 échantillons sont positifs, 10% lorsque 1/5 échantillon est positif, et 3% quand aucun échantillon n'est positif (113). La valeur diagnostique de la mise en culture des prélèvements chirurgicaux est bonne avec une sensibilité entre 70% et 90% et une spécificité entre 67% et 90% (113).

Analyse bactériologique du matériel:

Dans les infections précoces sur matériel d'arthrodèse, le matériel est le plus souvent conservé. Celui-ci sera retiré selon l'évaluation au cas par cas. Il s'agira essentiellement des infections à diagnostic tardif et/ou avec retard de prise en charge et/ou après plusieurs échecs. A noter que l'écouvillonnage du matériel est une méthode inadaptée, à ne pas utiliser. Les bactéries liées au biofilm peuvent être étudiées, après sonication du matériel et mise en culture du liquide obtenu. La valeur diagnostique des cultures après sonication est excellente. Selon une méta analyse de 12 études portant sur les infections de prothèse de hanche ou genou, la sensibilité et la spécificité étaient de 0,80 (intervalle de confiance à 95% [IC] : 0,74 à 0,84) et 0,95 (IC : 0,90 à 0,98), respectivement (114).

L'étude de Sampedro *et al.* compare la culture des tissus péri-prothétiques et du produit de sonication de matériel d'arthrodèse. Respectivement, la sensibilité est de 73% contre 91% ($p=0.046$) et la spécificité de 93% contre 97% (115).

Des études suggèrent sur des analyses en sous-groupes, que coupler la sonication à une centrifugation ou « vortexing », permet un gain de spécificité : 96% versus 81% ($p < 0.05$).

De même, l'utilisation de solution Ringer lactate® 500 mL, comme liquide de suspension lors de la sonification améliorerait la sensibilité et la spécificité de l'examen (114). La sonication permet également de pouvoir faire des examens par biologie moléculaire sur le matériel obtenu. Notamment, avec l'étude du génome par PCR (polymerase chain reaction) (109).

d. L'apport de la biologie Moléculaire

La culture est la méthode de référence pour le diagnostic des infections rachidiennes. Malheureusement, elle peut prendre beaucoup de temps, en particulier dans le cas de pathogènes à croissance lente. Afin d'accélérer le diagnostic rapide des infections rachidiennes, des méthodes moléculaires sont en cours de développement notamment avec la PCR en temps réel (82,116). Cette technique consiste à détecter de l'ADN bactérien spécifique. Le gène codant l'ARN ribosomal de la sous-unité 16S (ARNr16S) est présent uniquement chez les bactéries. Par PCR, ce gène est amplifié grâce à une hybridation d'amorce ADN universelle complémentaire- à l'ADN codant pour l'ARNr 16S(117). La PCR ARNr 16 S a été effectué sur des échantillons post sonication de prélèvement profond dans le cadre d'IR avec matériel dont la culture était revenue positive à *S. aureus* ou *C. acnes*. Nous retrouvons une sensibilité respective de 100% et 67% pour *S. aureus* et *C. acnes*. Elle reste toutefois couteuse et nécessite une grande expertise et ne fournit pas d'antibiogramme. C'est pourquoi elle doit s'inscrire en complément de l'imagerie et de la culture bactériologique. Son utilisation paraît particulièrement utile dans les cas de doute sur une contamination, pour les infections à bactéries à culture lente ainsi que les infections décapitées par une antibiothérapie initiée avant prélèvement (117).

Nous pouvons actuellement identifier les mécanismes de résistance d'origine génomique par PCR en temps réel. Prenons l'exemple, de l'étude de résistance à la méticilline des staphylocoques (MRS) par

PCR spécifique appelé MRS-PCR du gène *Mec*. Choe *et al.*, ont montrés que MRS-PCR pour le diagnostic de l'infection à MRS avait une sensibilité de 100%, une spécificité de 91%, une valeur prédictive positive de 57% et une valeur prédictive négative de 100%. La MRS-PCR était couplé à la PCR universelle (PCR 16S) pour le diagnostic de l'infection bactérienne. La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et négative sont respectivement pour la PCR de 100%, 73%, 63% et 100% (116). Ces méthodes sont en cours d'évolution et présentent un coût important. Elles doivent trouver leur place dans un algorithme bien particulier. Elles ne se substituent pas à la culture bactériologique et anatomopathologique, mais se placent en outil complémentaire des méthodes usuelles fiables dans des cas bien particuliers.

e. Autres méthodes en cours d'essor

La spectrophotométrie de masse à ionisation douce de type MALDI-TOF-MS (matrix assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry) analyse de manière rapide (20 minutes) et peu coûteuse selon leur masse et leur charge, les macromolécules telles que les protéines des différents germes. Ainsi, à partir de l'analyse de liquide biologique, le MALDI-TOF-MS, identifie les bactéries, levures et autres champignons potentiellement présents avec une grande précision. Le pourcentage d'identification in-vitro au genre est de 99% et d'espèce à 94% pour Vitek MS®(118,119). L'utilisation du MALDI-TOF-MS couplée à la PCR, appelé Electro Spray Ionisation (PCR-ESI-MS), permet de s'affranchir du temps d'incubation avant analyse(120). Actuellement, de nombreux laboratoires utilisent cette méthode pour tout type de prélèvement à l'instar des tests phénotypiques classiques (121,122). Au niveau des infections rachidiennes sur matériel il n'y a pas eu encore d'évaluation. Le MALDI-TOF apparaît intéressant pour détecter les protéines spécifiques des germes responsables des facteurs de virulence. Egalement il nous permet d'étudier les mécanismes de résistances des pathogènes(123,124).

2.6 Diagnostiques différentiels

La métastase osseuse est le principal diagnostic différentiel. Elles s'accompagnent de douleur élective à la palpation et potentiellement d'une fébricule liée au néoplasie sous-jacent. Plus de 70% des cancers révélés par métastase osseuse sont des adénocarcinomes. Les 5 cancers les plus ostéophiles proviennent du sein, broncho-pulmonaire, de la prostate, de la thyroïde et du rein (125). Les tumeurs primitives rachidiennes sont plus rares autant au niveau des tuniques de la dure mère, que des nerfs et de l'os. L'apport de l'imagerie par IRM permet rapidement de faire la distinction entre ces tumeurs primitives et les IR avec matériel.

En période post-opératoire l'interprétation de l'IRM est complexe. Dans les semaines qui suivent l'intervention, les images IRM montre des signes similaires à ceux d'une spondylodiscite. Le curetage est responsable de micro fractures aux niveaux des plateaux vertébraux. L'aspect inflammatoire de l'os sous-chondral va se situer de part et d'autre de l'interligne. Un aspect en miroir est visualisé en hypo intensité en T1 et hyper intensité en T2 (126).

Les complications précoces postopératoires comme un hématome (Figure 17 images A et B) ou une collection de LCR (ménincoèle) lié à une brèche méningée peuvent également mimer un abcès épidual dans la clinique et à l'imagerie (Figure 17 Image C). De plus la brèche méningée peut être responsable d'une méningite. Une arachnoïdite peut être responsable de douleur rachidienne persistante en post opératoire. Le diagnostic se fait grâce à l'IRM mettant en évidence un épaissement de la dure-mère avec distribution disharmonieuse des racines nerveuses au niveau du cul de sac dural.

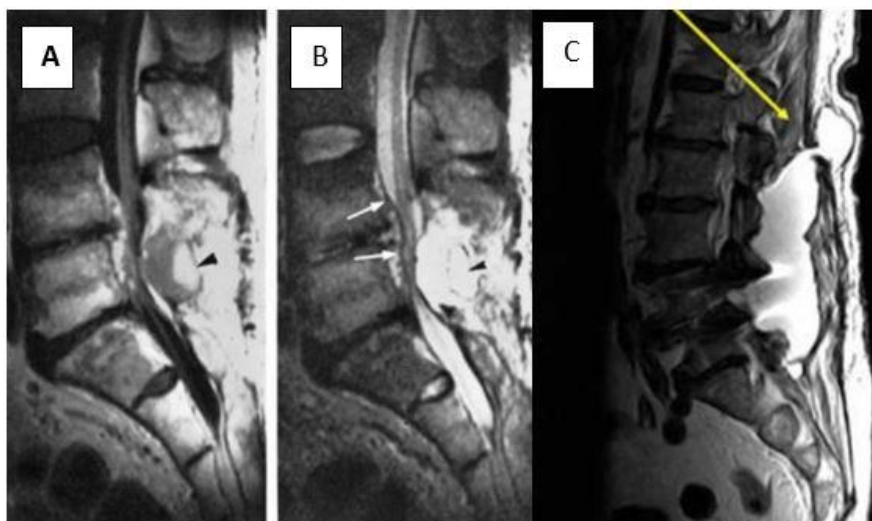


Figure 17 : *Les deux IRM (A et B) au niveau lombosacré, en coupe sagittale séquence T1 en A et T2 en B : illustre un hématome post-opératoire chez un patient responsable d'un syndrome de la queue de cheval par compression (flèches).

*Image C: IRM lombaire en coupe sagittale en séquence T2 à J10 post-laminectomie L2-S1 chez un patient de 50 ans qui va présenter en suivant des radiculalgies et masses sous cutanée palpable. Flèche montre la collection de LCR diffusant en sous cutanée lié à une brèche. Images tirés du site internet de Mastère de Neuroradiologie de l'université de Tunis : <http://www.uvt.rnu.tn>.

Il existe de rares cas décrits de réaction d'hypersensibilité aux métaux des implants d'ostéosynthèse. Ces réactions sont d'autant plus fréquentes lorsque les matériaux contiennent du nickel, du chrome ou du cobalt (127). Les débris métalliques d'usure sont alors retrouvés au sein des tissus adjacents, au niveau des ganglions ou de la rate. Les ions métalliques alors libérés forment des complexes : Métal-protéines qui vont activer le système immunitaire responsable d'une réaction allergique de type IV. L'expression clinique de cette réaction est polymorphe : douleur persistante, descellement de matériel, érythème cutané en regard de la cicatrice voir une fistule dans certain cas. Le diagnostic reste difficile, encore probablement sous-diagnostiqué (127).

Les causes mécaniques post-opératoires tardives sont nombreuses. Une décompression insuffisante, une fibrose secondaire, une plaie radiculaire peut laisser des radiculalgies persistantes. Le diagnostic est alors difficile entre une IR mécanique subaiguë peu symptomatique et une cause mécanique ou dégénérative (128). En effet, un disque dégénératif évolué, présente à la phase active les mêmes

caractéristiques à l'IRM, la scintigraphie osseuse et en radiographie qu'une discite. Il est difficile de la différencier à une origine infectieuse.

Une spondylarthropathie séronégative avec fracture ou bien encore la spondylarthropathie des patients dialysés, peuvent mimer une IR. Chez les patients dialysés chroniques sur une période longue : une destruction osseuse s'opère liée à l'infiltration β -amyloïde et à l'hyperparathyroïdie secondaire. Dans ce cas, il n'y aura pas d'anomalie de signal à l'IRM au niveau des disques. Ce critère permet de la différencier d'une IR. La scintigraphie osseuse sera négative (129).



Figure 18 : Spondylarthropathie de dialyse. L'IRM sagittale pondérée en T2 montre plusieurs niveaux de plaques d'extrémité irrégulières accompagnées de lignes parallèles particulières de densité accrue. Il n'y a pas de signal lumineux focal dans les espaces disque pour suggérer une infection. Image tiré de l'article de Leone et al. (129)

Il persiste un diagnostic différentiel rare, la spondylarthropathie sur neuropathie. Elle est retrouvée chez les patients paraplégiques et tétraplégiques. Cette entité peut être repérée par la présence de débris, d'autant plus s'ils sont associés à une désorganisation osseuse et une atteinte facettaire (130).

3. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge d'une IR sur matériel est médico-chirurgicale.

3.1 Traitement chirurgical

Il faudra tout d'abord évaluer la situation à la recherche de critère d'urgence chirurgicale:

- Une brèche méningée ou signe de méningite
- Des signes de compression médullaire
- Des signes d'instabilité hémodynamique ou neurologique.

La prise en charge chirurgicale sera effectuée en urgence si le patient présente une défaillance hémodynamique ou une atteinte neurologique, pour effectuer un geste de décompression au plus tôt (41).

a. Procédures chirurgicales

La consolidation se fait très lentement dans le cadre des chirurgies rachidiennes. C'est pourquoi les sociétés savantes ont établi une prise en charge adaptée selon si l'infection est précoce/retardée ou tardive. Les recommandations de la SPILF 2009 sur les infections ostéoarticulaire, abordent la spécificité concernant les IR sur matériel (41) :

Pour les infections précoces et retardées (survenant entre la chirurgie et le troisième mois), le traitement chirurgical repose sur un débridement-lavage. Une exploration des plans profonds après réouverture des fascias est préconisée pour s'assurer d'un parage complet. Les implants seront maintenus s'ils sont stables car la consolidation n'a pas encore été obtenue (131). La prise en charge chirurgicale précoce est préconisée pour retirer de manière méticuleuse tout le tissu nécrosé. Un lavage intensif doit être effectué sur les pièces implantées pour y retirer le biofilm (19).

En ce qui concerne les infections tardives (survenant après le troisième mois), il est recommandé un retrait du matériel si la consolidation est acquise, associé au débridement-lavage.

La chirurgie à ciel ouvert avec débridement lavage est conseillée pour les IR sur matériel plutôt que des techniques micros invasives car elle :

- Permet de définir la profondeur de l'infection : si elle est profonde ou superficielle (5).
- Permet un débridement de tous les tissus infectés, nécrosés et d'effectuer un lavage abondant sur le matériel pour retirer le biofilm. Cela sera fait avec de l'eau saline. Rosenstein *et al.* conseille même l'adjonction d'antibiotique local type bacitracin (DCI : composé de néomycine et polymyxine B) dans le liquide de rinçage, après avoir fait une étude *in vivo* chez le chien (132). D'autres auteurs proposent comme solution de lavage des antiseptiques ou du ringer®. L'ensemble de ces études sont expérimentales, elles ne permettent pas de poser des recommandations(133).
- Permet de contrôler la stabilité du montage et de la colonne vertébrale. Ainsi est évité les risques de déformations de la colonne vertébrale et de complications neurologiques éventuelles post infectieuses(134).
- L'activité est reprise plus précocement par le patient comparativement au traitement médical seul. On évite ainsi toutes les complications de l'alitement prolongé.
- Fang *et al.* ainsi que Przybylski *et al.* ont montré que dans 93% des cas la fusion vertébrale avait lieu grâce à la greffe osseuse primaire malgré la présence d'une infection (135,136).

Dans le cas d'infection sévère, il est intéressant d'effectuer un « second look » à 24-72h pour optimiser de débridement-lavage de manière agressive (54).

b. Problématique de dépose de matériel

Les données de la littérature ne sont pas définitives sur les indications de dépose du matériel. Plusieurs études rétrospectives montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les patients qui ont bénéficié d'un retrait de matériel versus aucun retrait de matériel ($p=0.86$) (137).

Maintien du matériel:

Un maintien du matériel est préférable lorsque la consolidation n'est pas acquise : elle concerne donc les infections précoces ou retardées et retard de cicatrisation avec potentiellement pseudarthrose. Dans ce cas il faut aborder l'IR sur matériel de manière précoce et agressive avec un débridement vigoureux associé à une antibiothérapie adaptée et une fermeture chirurgicale primaire ou secondaire si besoin (16,27,30,138).

Retrait du matériel :

Le choix d'effectuer un retrait de matériel se posera dans le cadre d'infection dite tardive ou avec retard diagnostic (plus de trois mois), d'infection non contrôlé après plusieurs débridements-lavages et chez des patients fragiles avec de lourdes comorbidités (139).

Abbey *et al.* dans les années 80 ont proposé un algorithme de prise en charge des IR sur matériel pour décider du retrait ou non du matériel (91). Premièrement, toute IR sur matériel nécessite un débridement-lavage pour évaluer la profondeur de l'infection et effectuer des prélèvements. Si l'infection s'avère avec certitude superficielle, les auteurs préconisent une simple antibiothérapie de 14 jours. Si l'infection récidive, un algorithme de prise en charge d'infection profonde est proposé. Pour toute infection profonde, la prise en charge chirurgicale sera suivie par 4 à 8 semaines d'antibiothérapie IV. Selon l'évolution de l'infection et de la consolidation la suite de la prise en charge est expliquée dans l'article selon un algorithme, dont les durées d'antibiothérapie paraissent excessives.

Le retrait du matériel est préférable si la consolidation est acquise ou si les implants sont instables. Surtout s'il s'agit de matériel à base d'acier. L'adhésion du biofilm est moindre sur le titane que sur l'acier (140). A noter que lors de chirurgies rachidiennes pour causes fracturaires/traumatiques, les arthroèses rachidiennes consolident plus vite que dans les autres indications.

Alternative à la dépose définitive et en un temps du matériel :

Le retrait immédiat dans certains cas est impossible du fait d'un risque de déformation trop important avec des possibles complications neurologiques (92) (Figure 19). Des alternatives sont énoncées dans la littérature. Ces méthodes exposées ci-dessous restent encore rares.

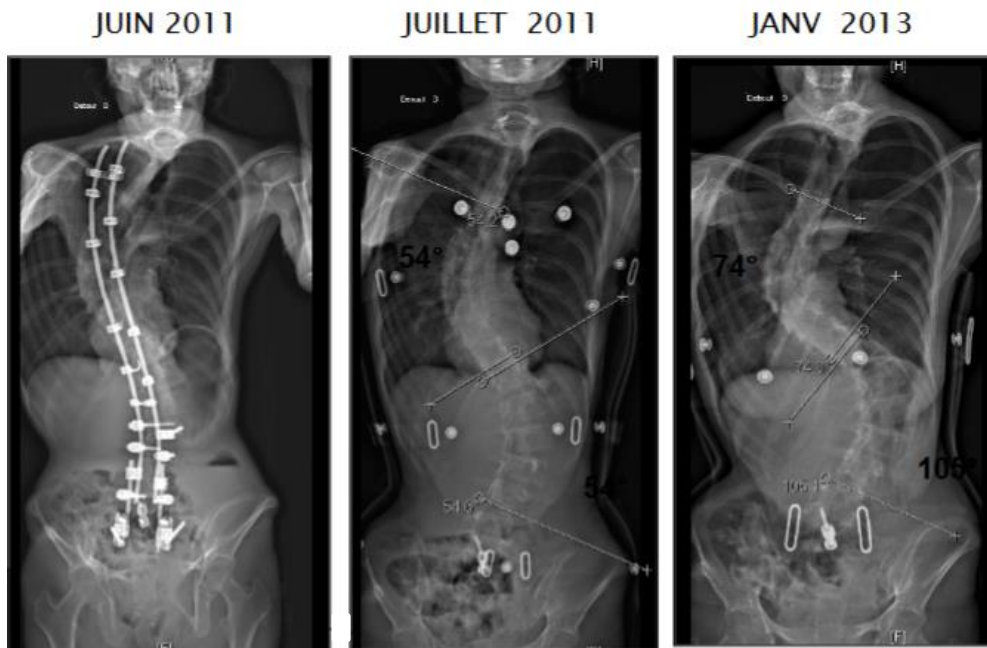


Figure 19 : Radiographies EOS du rachis d'un patient ayant eu une ablation du matériel pour une infection osseuse tardive avec retard de consolidation qui va développer une majoration de la déformation rachidienne. Images tirés du site www.infectiologie.com/2014-DIU-IOA-BARREY.pdf

- Changement en deux temps : retrait du matériel lors du premier temps. Mise en place d'une orthèse. Puis reprise du deuxième temps, avec pose du nouveau matériel, à distance de l'infection pour permettre la consolidation. L'intervalle de durée n'est pas encore bien défini (92).
- Changement en un temps : lors de la chirurgie on retire le matériel infecté. Si la consolidation n'est pas acquise, il est possible de fixer la zone non consolidée grâce à un pontage de cette dernière (5).
- Ablation partielle : si le retrait de l'ensemble du matériel est impossible, il peut néanmoins être envisagé le retrait des matériaux les plus accessibles et les plus pourvoyeurs de biofilm (92).

Au vue de la littérature, nous vous proposons un algorithme de prise en charge chirurgicale de l'IR avec matériel ci-dessous (Figure 20)

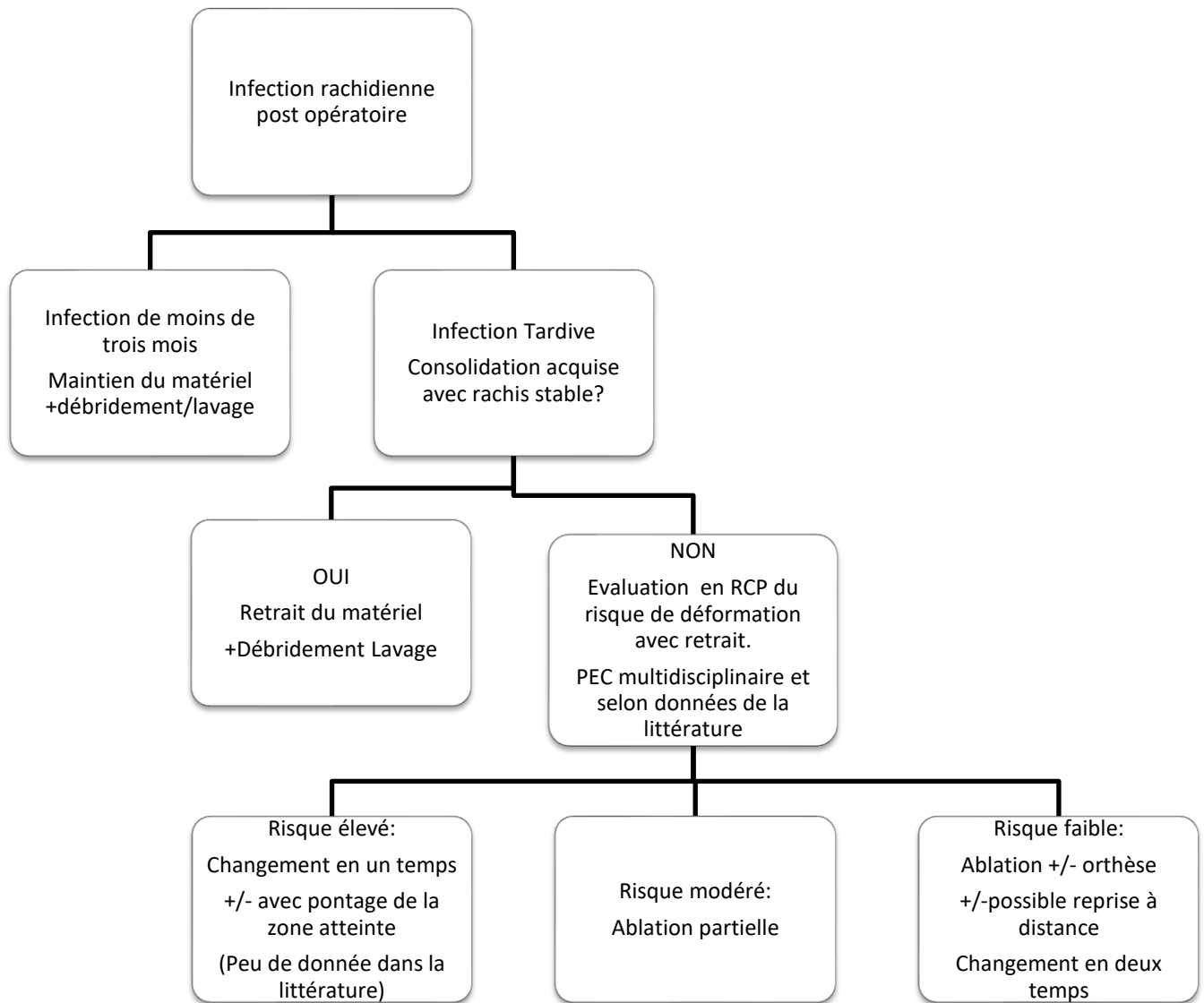


Figure 20 : Proposition d'Algorithme décisionnel pour le type de prise en charge chirurgicale en fonction de l'IR excluant la prise en charge des cas particuliers* des cages inter somatiques et prothèses discales.

Cas particuliers* :

- Les ligaments postérieurs lombaires seront retirés.
- Il est important de noter qu'en ce qui concerne les infections sur cage inter somatiques et prothèses discales la prise en charge n'est pas encore consensuelle.

D'après les recommandations, il semblerait préférable dans un premier temps de laisser ce type de matériel en place compte tenu de la difficulté technique à extraire ce type de matériaux, selon la SPILF 2009 et (16,27,141,142). A l'inverse certains auteurs préconisent la dépose de cage intersomatique, lors d'IR sur matériel profondes sévères et récidivantes. Ceci repose sur le risque de migration brutale de la cage avec risque vasculaire ou échec de traitement en cas d'infection évoluée comme l'ont décrit Okuyama *et al.* chez un patient (143,144).

c. Chirurgie plastique et Système d'aspiration Irrigation par VAC thérapie

L'acquisition rapide de la fermeture de la plaie est très importante. Elle permet l'oblitération des espaces morts, un rembourrage de structures exposées, une isolation par rapport à l'environnement extérieur. La restitution de la vascularisation locale est essentielle à la bonne diffusion des antibiotiques, la régénération tissulaire amenant à la cicatrisation et la guérison. Dans certaines situations, l'état cutané du patient et la perte de substance importante nécessitent un avis spécialisé par les chirurgiens plastiques qui évalueront comment optimiser la cicatrisation dirigée. Ils proposeront des protocoles de pansement spécifique et suivi régulier, Vacuum assisted closure (VAC) thérapie voir une chirurgie reconstructrice avec lambeau.

Thérapie par système d'aspiration irrigation :

Certains auteurs ont évalué l'apport du VAC sur les infections du matériel. Il permet une fermeture complète du site opératoire. Par pression négative au niveau du tissu de la plaie, l'œdème interstitiel diminue et l'apport sanguin augmente. Ainsi, une prolifération du tissu de granulation s'opère (Figure 21 Image A). Ils ont montré que ce système ne remplaçait pas la chirurgie. Il peut être mis en place après lavage et débridement sur une plaie profonde avec perte de substance pour favoriser une cicatrisation plus rapide (145). Par contre elle reste contre-indiquée pour une plaie infectée d'un site opératoire non repris par débridement lavage (16,138). Dans certains cas, une chirurgie reconstructrice par méthode de lambeau musculaire sera nécessaire (5). Soit elle sera possible d'emblée et faite dans le même temps opératoire orthopédique, soit après VAC thérapie (Figure 21 Image B).

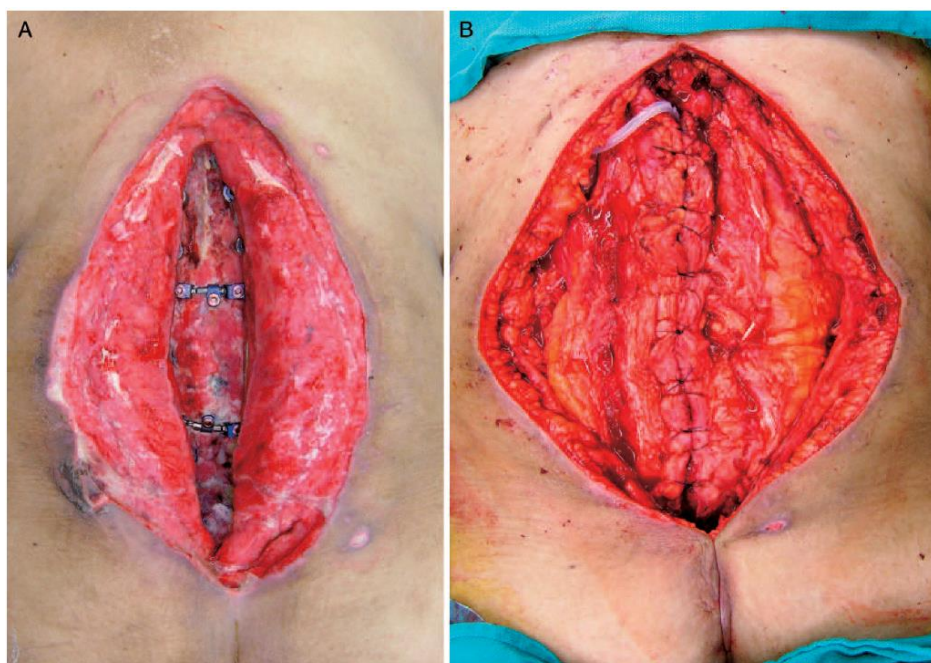


Figure 21 : Photographie peropératoire d'un patient ayant développé une infection sévère du site opératoire après arthrodeuse thoraco-lombaire postérieure . Chaudhary et al.2007(5)

A- *Tissu de granulation étendu induit par l'utilisation du système VAC*

B- *Lambeau musculaire qui a ensuite été effectué par le chirurgien plastique pour la fermeture définitive.*

3.2 Traitement médical

a. Principes généraux :

Une antibiothérapie sera débutée après prélèvements bactériologique profonds chirurgicaux de qualité. Si le patient est cliniquement instable ne permettant pas d'attendre le geste chirurgical, deux séries d'hémoculture seront prélevées avant introduction d'une antibiothérapie probabiliste en urgence. L'antibiothérapie doit prendre en compte le siège ostéo-articulaire de l'infection, l'existence d'une atteinte neuro-méningée ou d'un sepsis grave éventuels (41). Il est préconisé de réaliser une bithérapie pour éviter l'émergence de résistance. La diffusion osseuse et la pharmacocinétique (Pk/Pd) des différentes molécules sous forme IV ou orale sera prise en compte. La rifampicine, les fluoroquinolones, l'acide fucidique et la clindamycine présentent une bonne pénétration osseuse. Par contre, les aminosides, le cotrimoxazole, la vancomycine et les β lactamines diffusent mal dans l'os (89). Le relai oral peut être impossible du fait de résistances de l'agent microbien. Une antibiothérapie ambulatoire en hospitalisation au domicile (HAD) peut être utilisée. Dans les situations extrêmes (patient obèse ou dénutri), il est recommandé de doser les taux plasmatiques des antibiotiques pour adapter la thérapeutique. Devant toute mauvaise évolution il faut remettre en question l'observance de l'antibiothérapie, la biodisponibilité de celle-ci et se poser la question d'une rechute.

b. Protocole d'antibiothérapie probabiliste

Dans la cadre d'IR sur matériel, une bactériémie initiale peut être présente. De ce fait, l'antibiothérapie devra le plus souvent être débutée avant obtention des résultats microbiologiques. L'antibiothérapie initiale devra donc être rapidement bactéricide pour éviter la dissémination avec localisations secondaires. Ce traitement anti-infectieux probabiliste doit être de spectre large afin d'être actif sur les staphylocoques dont le SARM, les entérocoques, les streptocoques et également sur les entérobactéries et les BGN non fermentant dont *P. aeruginosa*. Les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE) seront à prendre en compte en cas de colonisation du patient. La SPILF propose dans les recommandations de 2009, une antibiothérapie probabiliste par bêta-lactamines (par exemple : pipéracilline-tazobactam) associé plus ou moins à un glycopeptide. Un aminoside sera adjoint dans le cadre d'un sepsis grave ou d'un choc septique (41). Chaque centre hospitalier établit un protocole d'antibiothérapie probabiliste en prenant compte les recommandations et son écologie microbienne. En ce qui concerne le SAMR, le linezolid et la daptomycine pourraient être des alternatives potentielles à la vancomycine.

c.

c. Antibiothérapie/ antifongique adaptée à la documentation

Durée de l'Antibiothérapie :

La durée d'antibiothérapie dans les IR sur matériel est variable selon les équipes et les pays. Elle varie de 6 à 12 semaines de manière générale. Dubée *et al.* préconisent dans la cadre d'IR sur matériel précoce une antibiothérapie de trois mois pour favoriser une bonne consolidation (59). Des études prospectives ont montré qu'une durée d'antibiothérapie dite « courte » de 6 semaines dont 10 jours IV présente un taux de guérison de l'infection équivalente à une durée de 3 mois (93,146). Ceci a été montré chez des patients ayant une IR en l'absence de matériel (146). En pratique, les courtes durées d'antibiothérapie pourraient être envisagées pour les infections d'origine hématogène, aiguë, avec documentation et possibilité d'antibiothérapie à bonne biodisponibilité. Si le patient ne présente pas une évolution favorable, l'antibiothérapie sera prolongée. Deux études supplémentaires ont montré de bons résultats avec des antibiothérapie courtes dans les IR tardives sur matériel traitées par ablation du matériel. Ainsi, Clark *et al.*, ont effectué une antibiothérapie initiale IV de 24 à 72 heures relayé par 10 jours d'antibiothérapie orale. Sur 22 patients, 4 patients ont développé une pseudarthrose avec un suivi de deux ans (147). Richards et Emara *et al.*, ont proposé une antibiothérapie de 2 à 5 jours IV puis 7 à 14 jours orale d'antibiothérapie secondairement adaptée aux prélèvements bactériologiques (148).

Choix des molécules en fonction du micro-organisme (Tableau 3) :

Pour les staphylocoques sensibles à la méticilline, l'oxacilline reste l'antibiothérapie de première ligne. Elle est administrée par voie IV à forte dose, du fait de sa mauvaise diffusion au niveau osseux. Le deuxième agent associé à privilégier, surtout en présence de matériel, est la rifampicine. La rifampicine est un antibiotique diffusant très bien au niveau osseux ainsi qu'au niveau du biofilm. Il est recommandé de la débiter 48-72h après le deuxième agent. La rifampicine ne doit pas être utilisée en monothérapie. Elle présente une activité sur les bactéries de type smalls colonies variants (SCVs) (94). Il a été montré par Murillo *et al.* dans un modèle murin que la rifampicine diffuse bien en intracellulaire (intra-ostéoblaste) tout comme les fluoroquinolones (149).

Les différents antibiotiques utilisés selon les micro-organismes incriminés figurent dans le tableau 4. Si les prélèvements bactériologiques restent négatifs, la recherche de l'ARN 16S par PCR peut alors être demandée. Lorsque l'infection est non documentée, une antibiothérapie probabiliste est utilisée.

| Micro-organismes | Antibiothérapie parentérale | Alternatives parentérales | Relais oral |
|--|---|---|---|
| Staphylocoques sensibles à l'oxacilline | Oxacilline ou cloxacilline | Céfazoline | Bithérapie parmi les molécules suivantes, selon l'antibiogramme : -Rifampycine, à ne pas associer avec la clindamycine ou l'acide fusidique (importantes interactions médicamenteuses) -Fluoroquinolones : lévofloxacine ou ofloxacine. |
| Staphylocoques Résistants à l'oxacilline | Si CMI vancomycine < 1,5 mg/L : Vancomycine continue (objectif de concentrations de plateau de 20 à 25 mg/L) Ou daptomycine | Teicoplanine Ou Céfotaxime+ fosfomycine | -Clindamycine -Acide fusidique -Cotrimoxazole -Linézolide (risque de toxicité au-delà de 28 jours) |
| <i>Streptococcus spp.</i> | Amoxicilline | Céftriaxone ou cefotaxime Ou si allergie vraie aux bêta-lactamines : vancomycine. | Amoxicilline ou clindamycine |
| <i>Enterococcus spp.</i> | Amoxicilline | Si allergie vraie aux bêta-lactamines ou à l'amoxicilline: Téicoplanine ou vancomycine | Amoxicilline ou linézolide |
| Entérobactéries | Céftriaxone Ou céfotaxime Ou céfépime (<i>Enterobacter spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Morganella spp.</i>) | Si résistance aux céphalosporines, selon l'antibiogramme : Imipénème Ou méropénème Ou céfépime | Ofloxacine ou ciprofloxacine |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Ticarcilline Ou piperacilline-tazobactam Ou ceftazidime + ciprofloxacine <i>per os</i> | Céfépime Ou si résistances aux autres bêta-lactamines : Imipénème ou méropénème. | Ciprofloxacine |
| <i>Cutibacterium acnes</i> | Amoxicilline | | Amoxicilline ou clindamycine. |
| Anaérobies | Selon antibiogramme | | Métronidazole |
| <i>Candida spp.</i> | Fluconazole Ou caspofungine | | Fluconazole |
| <i>Aspergillus spp.</i> | Voriconazole | Amphotéricine B liposomale | Voriconazole |

Tableau 3 : Choix des anti infectieux dans le cadre des IR avec matériel selon le germe incriminé selon les Guidelines de la SPILF 2009 et l'IDSA 2015.(41,109,150)

| Antibiotique (voie d'administration) | Posologies | |
|--------------------------------------|--|------------------------------|
| | Poids < 70 kg | Poids > 70 kg |
| Béta-lactamines | | |
| Amoxicilline (IV) | 150-200mg/kg/j en 6 injections ou en continu | |
| (PO) | 2g×3/j | 3g×3/j |
| Céfazoline (IV/IM) | 50-100mg/kg/j en 3 injections | |
| Céfépime (IV) | 6g/j en 3 injections ou en continu | |
| Céfotaxime (IV/IM) | 100-150mg/kg/j en 3 à 4 injections | |
| Ceftazidime (IV/IM) | 6g/j en 3 injections ou en continu | |
| Ceftriaxone (IV/IM) | 2-4g/j en 1 à 2 injections | |
| Ertapénème (IV/SC) | 2g/j en 2 injections | |
| Imipénème (IV) | 1 à 3g/j en 3 à 4 injections | |
| Méropénème (IV) | 6g/j en 3 injections ou en continu | |
| Oxacilline, cloxacilline (IV) | 150-200mg/kg/j en 6 injections ou en continu | |
| Pipéracilline (IV) | 12g/j en 3 injections ou en continu | |
| Ticarclilline (IV) | 15g/j en 3 injections | |
| Glycopeptides et lipopeptides | | |
| Vancomycine (IV) | 30 mg/kg/j en 2 injections ou en continu Objectif taux résiduel : 20-25 mg/L | |
| Téicoplanine (IV, IM) | Dose de charge de 9-12 mg /kg/12h pendant 72h Puis 9-12 mg/kg/24h en une injection Objectif taux résiduel : 25-30 mg/L | |
| Daptomycine (IV) | 10 mg/kg en 1 injection | |
| Fluoroquinolones | | |
| Ciprofloxacine (PO) | 1000 mg en 2 prises | 1500 mg en 2 prises |
| Lévofloxacine (PO) | 750 mg en une prise | 1000 mg en 2 prises |
| Ofloxacine (PO) | 400 mg/j en 2 prises | 600 mg/j en 3 prises |
| Autres molécules | | |
| Acide fusidique (PO) | 1500 mg/j en 3 prises | |
| Clindamycine (PO) | 1800 mg/j en 2 à 3 prises | 2400 mg/j en 3 à 4 prises |
| Cotrimoxazole (PO) | 480/2400 mg en 3 prises | 640/3200 mg en 2 prises |
| Fosfomycine (IV) | 12g/j en 3 injections | |
| Linézolide (PO) | 1200 mg/j en 2 prises | |
| Pristinamycine (PO) | 50 mg/kg en 3 à 4 prises | |
| Rifampicine (PO) | 900 mg/j en 1 prise à jeun | 1200 mg/j en 2 prises à jeun |

Tableau 4 : Posologies des antibiotiques utilisés au cours des infections ostéo-articulaires avec des fonctions hépatique et rénale selon les guidelines de la SPILF 2009, l'IDSA 2015(41,109,150)

d. Antibiothérapie suppressive

Il existe peu de données dans la littérature concernant l'usage de l'antibiothérapie dans les infections ostéo-articulaires, en particulier sur en cas d'infection rachidienne. Elle paraît peu fréquemment utilisée dans cette situation. Lorsque l'état clinique du patient ne permet pas un retrait complet du matériel infecté, la guérison est alors très rarement obtenue. Dans ce cas une antibiothérapie dite suppressive peut alors être envisagée (54). Elle est débutée à la fin de l'antibiothérapie initiale soit 6 à 12 semaines après le début du traitement. La molécule devra répondre à plusieurs critères. Elle devra avoir une bonne biodisponibilité orale, peu d'effet indésirable et être efficace sur la bactérie identifiée. Les antibiotiques présentant ces caractéristiques sont en particulier la cloxacilline, le cotrimoxazole, la clindamycine et la doxycycline. Cette antibiothérapie sera débutée après décision en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et elle sera maintenue au long cours (150).

e. Lutte contre le Biofilm

Le biofilm produit par les bactéries et les champignons est responsable de la persistance d'une sous population de bactéries inaccessible à l'antibiothérapie du fait de la difficulté à diffuser dans le biofilm. Il en résulte des rechutes et l'émergence de résistance.

La recherche de nouvelles molécules ayant une action directe, sur la formation du biofilm et la tolérance du biofilm, est en cours.

Ci-dessous le schéma de la figure 22 illustre ces différents mécanismes d'actions potentiels :

- Stratégies anti adhésives non spécifique (151) et spécifique (152).
- Inhibition des signaux produits par les bactéries nécessaires à la constitution du biofilm. Par exemple, le blocage de l'enzyme diguanylate cyclase (présente que chez les bactéries) qui synthétise le di GMP cyclique, signal important pour la constitution du biofilm (153).
- Destruction de la matrice du biofilm par action enzymatique et agents chélateurs (154).
- Lutte contre la tolérance immune et destruction des bactéries persistantes (155).

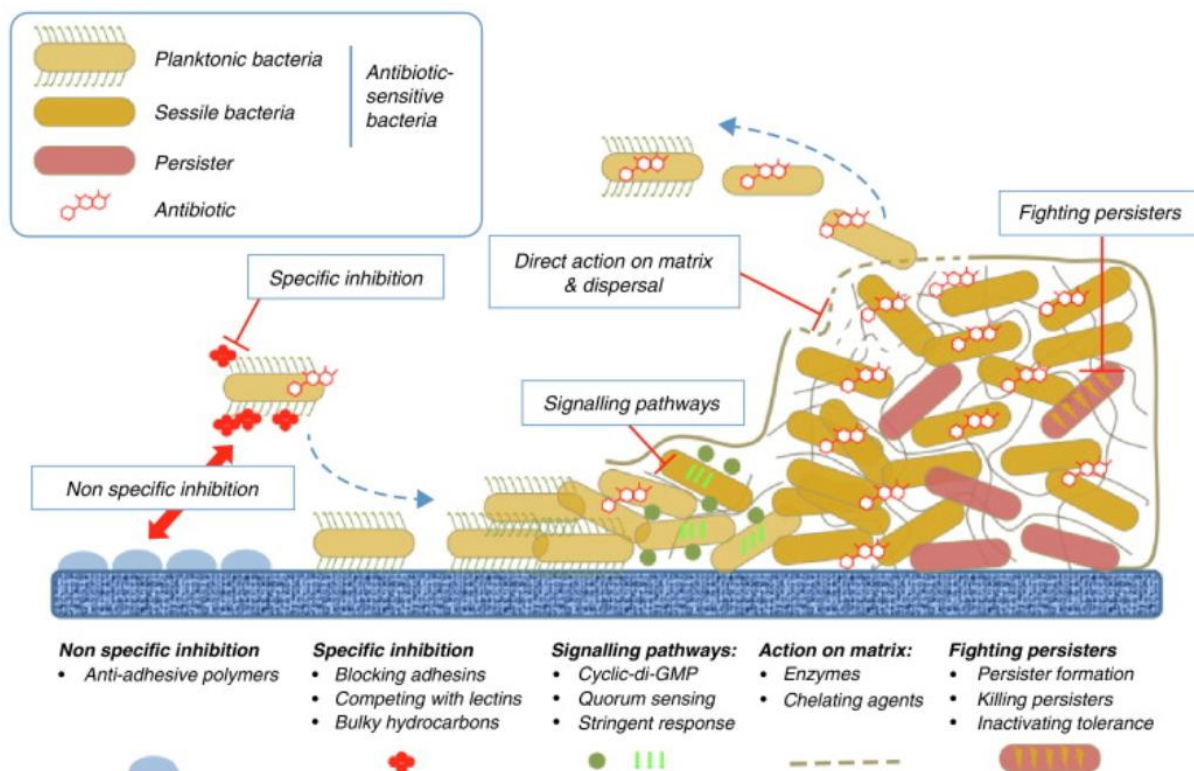


Figure 22 : Les différentes voies de recherche des modes d'actions contre le biofilm (155)

Elle reste actuellement au stade de test in vitro ou test in-vivo sur modèle animal (souris) peu représentatif des situations cliniques chez l'humain. Il s'agit d'une voie de recherche intéressante pour toutes les infections sur matériel, pouvant dans l'idée améliorer le taux de réponse à l'antibiothérapie et diminuer la durée des antibiothérapies éventuellement.

3.3 Prise en charge pluridisciplinaire

Les IR sur matériel sont des infections ostéo-articulaires complexes. Tout autant d'un point de vue diagnostique que thérapeutique. Il est nécessaire que la prise en charge soit pluridisciplinaire associant : un infectiologue, un bactériologiste et un chirurgien orthopédiste. La participation d'un médecin nucléaire et d'un radiologue sont très utiles. Il peut être demandé l'avis d'un chirurgien plastique voir chirurgien en oto-rhino-laryngologie (ORL) pour les cas d'infection cervicale avec potentiel fistule pharyngo œsophagienne lié à un trajet fistuleux.

Ces infections nécessitent d'être discutées lors des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) qui se tiennent dans les centres de références infections ostéoarticulaires complexes (Crioac) labellisés par la direction générale de l'offre de soins (DGOS) depuis 2008.

3.4 Suivi

Selon la SPILF, le suivi s'étendra au minimum sur un an. Si l'ensemble des éléments clinico-biologiques sont rassurants à un an le suivi peut être interrompu. Au niveau clinique, l'état de la cicatrice, la température, les douleurs rachidiennes sont les marqueurs principaux des IR avec matériel. Au niveau biologique, il est effectué un suivi de CRP toutes les semaines les deux premières semaines puis toutes les deux semaines sur toute la durée de l'antibiothérapie, puis à 1 mois, 3 mois, 6 mois et un an de la fin de l'antibiothérapie (41).

Certains antibiotiques nécessitent une surveillance particulière :

-Au-delà de 6g/jour d'amoxicilline le patient peut présenter des cristaux liés à la précipitation dans le tubule proximal. Il faut recommander une bonne hydratation, une perfusion lente ainsi qu'une répartition en minimum 4 fois par jour ou en IVSE. Nous effectuerons une surveillance rapprochée de la fonction rénale. La recherche de cristaux dans les urines par spectrophotométrie peut être demandée.

- le Linezolide ne doit pas être maintenu au-delà de 28 jours du fait d'une toxicité hématologique et neurologique à type de névrite optique rétrobulbaire (NORB) et dysesthésie aux niveaux des extrémités des membres. Sa prescription s'accompagnera d'une surveillance de la numération de la formule sanguin (NFS-P) une fois par semaine (150).

- La Daptomycine peut induire une rhabdomyolyse et des pneumopathies interstitielles. Une surveillance rapprochée des créatines phosphokinases (CPK) est conseillée, deux fois par semaines les deux premières semaines puis toutes les semaines.

Une radiographie du rachis est effectuée à la fin de l'antibiothérapie puis à 6 mois pour le suivi de la statique. La tomodensitométrie évalue le stock osseux de manière optimale avant tout geste de reconstruction envisagé. L'IRM sera entreprise uniquement si l'évolution clinique du patient est défavorable (41).

II- Apport de l'imagerie en Médecine Nucléaire dans les infections rachidiennes

La médecine nucléaire est de plus en plus utilisée dans la prise en charge de Maladies infectieuses avec l'amélioration des différentes techniques depuis la fin des années 90. Les limites à l'usage de ces techniques sont le manque d'accessibilité et leur coût. Deux techniques de scintigraphie sont actuellement utilisées : la tomographie par émission monophotonique (TEMP) et la tomographie par émission de positrons (TEP). Nous verrons dans un premier temps la scintigraphie par technique TEMP. Sera exposé ensuite la scintigraphie aux leucocytes marqués (SLM) et la scintigraphie aux anticorps anti granulocytaires. Puis nous finirons par la tomographie par émission de positrons (TEP) qui est la seconde technique.

1. Scintigraphie :

1.1 Procédure de la technique de la scintigraphie par TEMP:

a. Principes généraux de la TEMP :

La TEMP (tomographie par émission mono photonique) est une représentation spatiale et temporelle du fonctionnement d'un organe, des cellules métaboliquement actives. L'imagerie métabolique permet d'étudier les modifications physiologiques et biochimiques qui accompagnent les altérations anatomiques. Ces informations sont fournies grâce à l'étude de la distribution tridimensionnelle d'une molécule marquée par un radionucléide. La scintigraphie « planaire » génère des images en deux dimensions, elle est complétée à l'heure actuelle par le TEMP qui permet d'obtenir des images en trois dimensions. Classiquement le patient bénéficie d'un balayage corps entier (acquisition planaire 2D) puis d'une TEMP sur une zone d'intérêt.

Pour l'obtenir, plusieurs étapes :

- 1- un médicament radio pharmaceutique (MRP) est un médicament radioactif spécifique de l'exploration demandée. Le MRP administré par voie IV va s'accumuler dans les cellules qui le consomment.
- 2-Le radionucléide, en se désintégrant émet un rayonnement par rayons gamma simples, qui va être détecté par la « gamma-caméra » qui pivote (uniquement en TEMP) autour du patient.
- 3- Le détecteur composé d'un collimateur qui est interposé entre le patient et la gamma caméra pour permettre de collecter uniquement les photons perpendiculaires à la surface du détecteur. Il est important pour le repérage dans les trois directions de l'espace du point d'émission du photon associé au traceur.

4- Le détecteur est constitué d'un cristal de Iodure de sodium (NaI) avec impureté de Thallium (TI) il va transformer les photons gamma en photons lumineux qui seront eux-mêmes convertis en courant électrique grâce à des photomultiplicateurs.

5- Une reconstruction tomographique est alors possible, par recouplement de l'ensemble des acquisitions permettant une visualisation de la distribution du traceur en 2 dimensions (2D) voir en 3D si rotation de la γ camera (TEMP).

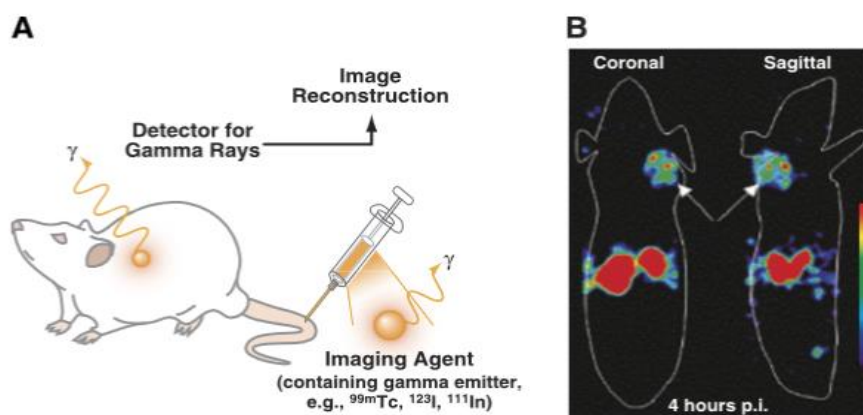


Figure 23 : Schéma expliquant les principes de la tomographie par émission de photon unique (TEMP) chez la souris par James et al.(156)

A-Un MRP contenant un radio-isotope émettant des rayons gamma est administré au sujet. Les rayons gamma sont ensuite détectés via une caméra gamma (rotation autour de la souris). Les rayons gamma détectés sont ensuite reconstruits en images tomographiques, fournissant des informations sur l'emplacement de l'agent d'imagerie chez le sujet.

B-Images de TEMP après reconstruction de la visualisation la zone de fixation du MRP.

b. Les différents radionucléides utilisés dans les pathologies infectieuses

La qualité et la tolérance des différentes scintigraphies dépendent en premier lieu de la nature du traceur qui va émettre les rayons ionisants qui seront détectés. Ci-dessous au sein du tableau 5 sont énumérés les radionucléides utilisés à l'heure actuelle pour les pathologies infectieuses.

| Type de radionucléide | Métabolite marqué | Demi-vie | Organes critiques en termes de dose efficace |
|--|--------------------------------|------------|--|
| ^{99m} Tc ^{99m} Tc-couplé à l'hexaméthylpropylène-amineoxime HMPAO | Biphosphonate Globule blanc | 6h | Thyroïde, tractus gastro-intestinal, foie |
| ⁶⁷ Gallium ⁶⁷ Ga | Transferrine | 3,26 jours | côlon, poumons, gonades |

Tableau 5 : Les différents radionucléides utilisés dans les pathologies infectieuses selon l'institut national de recherche et de sécurité (INRS).

1.2 Les différentes scintigraphies

a. Scintigraphie au Technétium ^{99m}Tc :

Il s'agit de l'examen le plus simple, le moins coûteux et le plus facile d'accès. Les principales situations où est utilisée la scintigraphie au Technétium ^{99m}Tc sont : maladie néoplasique, fracture occulte, ostéomyélite, infarctus osseux (157). L'examen consiste à identifier les régions à fort turn-over osseux. L'activité ostéoblastique est mesurée grâce au marquage d'Hydroxy-Diphosphonate marqué au Technétium 99 (HDP-^{99m}Tc) ou à l'Hydroxy-Méthyl-Diphosphonate marqué au Technétium 99 (HMDP-^{99m}Tc). L'examen est divisé en 3 temps successifs : vasculaire, tissulaire et osseux plus tardif (images acquises 2 à 4h après l'injection intraveineuse au patient). En cas d'infection, cet examen se positive précocement (médiane de 2 jours) et montre une fixation anormale aux 3 temps. Cet examen garde une bonne sensibilité (Se 82%) avec une bonne valeur prédictive négative. En opposition, sa spécificité reste médiocre (Sp 23%) surtout en post opératoire. C'est pourquoi il est recommandé de ne pas faire cet examen dans les 6 mois suivant une opération (158). Il y a beaucoup de faux négatifs pour les infections à bas bruit contrairement aux infections sévères (159). Une activité accrue est retrouvée pour les fractures ostéoporotiques, et sur les séquelles de foyer d'IR même après la guérison de l'IR(84). *Lazzeri et al.*, ont étudié la ¹¹¹In-biotine TEMP-TDM dans le cadre des infections rachidiennes, toutefois ce marqueur est irradiant et nécessite un temps d'examen long. La ¹¹¹In-biotine n'est donc pas utilisée dans la pratique courante (160).

b. La scintigraphie au Citrate de Gallium 67 (⁶⁷Ga) :

Elle permet de cibler une protéine de l'inflammation : la lactoferrine, grâce à la dissociation du Gallium à la transferrine au niveau du site infectieux. Le Gallium se lie à la lactoferrine puis le couple est internalisé dans les cellules et les bactéries. Elle permet d'augmenter la spécificité de la scintigraphie osseuse au Tc ^{99m}Tc car elle est moins sensible au remodelage osseux. Ces deux examens sont donc souvent couplés. Dans les IR elle semble montrer une précision similaire à l'IRM, mais une sensibilité moindre pour la détection des abcès épuraux (161). Les inconvénients de cette technique sont nombreux. Elle est irradiante avec une dosimétrie élevée à 122 millisievert (mSv) contre 4 à 6 mSv pour

la scintigraphie au ^{99m}Tc . De plus, la résolution spatiale est mauvaise et le délai avant d'avoir le résultat des images est long environ de 48h (157).

c. La scintigraphie aux leucocytes marqués (SLM) :

Le marquage par un isotope radioactif des leucocytes prélevés chez le patient se fait in vitro. La procédure qui consiste à effectuer une séparation des leucocytes et des autres cellules sanguines par centrifugation est longue (environ 2 à 3h). Elle doit se faire dans des mesures d'asepsie strictes. Puis, les leucocytes marqués sont réinjectés au patient. Ils vont être attirés au niveau du site infecté du fait de la cascade de l'immunité innée.

L'intensité du marquage au niveau du site infecté dépend de trois facteurs. Premièrement, du nombre de leucocytes marqués (minimum 2000/mm³ polynucléaires neutrophiles sont nécessaires), il sera donc prélevé environ 50 mL de sang au patient. Si le patient est neutropénique, un volume plus important de sang devra être prélevé. Les deux autres facteurs influençant l'intensité du marquage sont la nature du marqueur utilisé et la stabilité de ce dernier. Avant injection au patient des PNN marqués, il est effectué une mesure de la radioactivité du culot leucocytaire pour cibler la dose recommandée entre 370 et 740 MBq. Enfin, l'intensité du marquage sera modulée par des caractéristiques inhérentes au patient tel que la cascade d'inflammation innée (chimiokines,..). Cette technique est coûteuse (environ 440€ tout comme la ^{18}F -FDG-TEP-TDM) et complexe.

Des faux négatifs sont observés chez les patients en dialyse rénale du fait de l'altération du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles dans cette situation L'antibiothérapie ainsi que l'immunodépression sont d'autres causes de faux négatifs (162–165).

La comparaison des images au temps précoce (4-6 heures après injection) et au temps tardif (20-24h après injection) permet une amélioration des performances diagnostiques de l'examen et une meilleure reproductibilité entre les observateurs (162,166).

c-1 La scintigraphie leucocytaire marquée à l'indium 111 (^{111}In) :

L' ^{111}In est un marqueur qui n'est quasi plus utilisé car coûteux, très irradiant. De plus, la qualité de l'image est mauvaise avec ce marqueur.

c-2 La scintigraphie aux leucocytes marqués au ^{99m}Tc couplé à l'hexaméthylpropylène-amineoxime (HMPAO)

L'HMPAO permet de stabiliser le ^{99m}Tc qui peut ainsi être internalisé par les polynucléaires neutrophiles (PNN). Son élimination urinaire et biliaire est rapide permettant une meilleure tolérance et la possibilité d'utiliser des doses plus importantes de radioactivité. Ainsi les images sont de meilleures qualités. Cette technique présente d'autres atouts. Elle est peu coûteuse et les résultats sont obtenus rapidement. Du fait de l'élimination rapide du ^{99m}Tc cet examen est peu irradiant.

La dissociation rapide du radionucléide des leucocytes marqués et de son élimination urinaire et biliaire explique la fixation physiologique au niveau des voies biliaires, urinaires et du tube digestif. Cette fixation uro-digestive est responsable d'une moindre spécificité.

La fixation physiologique au niveau de la moelle osseuse hématopoïétique diminue également la sensibilité de l'examen (167). C'est en partie pour cette raison que la scintigraphie aux leucocytes marqués à l'indium 111 ou au ^{99m}Tc n'est pas performante concernant les infections au niveau du rachis. D'autre part, lors d'infection rachidienne il existe un défaut de migration des leucocytes au niveau des sites infectés dans 50% des cas. Cette photopénie n'est pas spécifique de l'infection. Du fait de ces deux éléments, la scintigraphie aux leucocytes marqués n'a pas sa place dans le diagnostic d'IR avec ou sans matériel, contrairement aux IOA périphériques, comme l'ont montré Palestro *et al.*, Van der bruggen *et al.* ainsi que Datz *et al.* (162–165)

d. La scintigraphie aux anticorps anti granulocytaires :

Ces anticorps monoclonaux, appelés *Fanolosomab/Sulesomab/Besilesomab*, sont des Immunoglobulines M (IgM) monoclonales murines dirigées contre les Antigènes (Ag) CD15 des leucocytes. Cette méthode permet de s'affranchir de toute la première partie qui consiste à marquer les leucocytes in vitro. En effet, dans cette technique, le marquage se fera in vivo après injection de l'anticorps spécifique. Les images sont acquises de 3 à 6 h après l'injection de l'anticorps. Une étude prospective de 11 patients dans la cadre d'ostéomyélite montre que la scintigraphie aux anticorps anti granulocytaires a la même performance diagnostic (Se 91% et Sp 69%) que la scintigraphie aux leucocytes marqués à ^{111}In .

La performance diagnostique de ces deux techniques est améliorée si elles sont couplées à la scintigraphie osseuse. Une sensibilité et une spécificité améliorées respectivement à 100% et 85% pour les anticorps anti granulocytaires et 100% et 77% pour les leucocytes marqués (163). Également cette technique semble intéressante dans le cadre d'ostéite chez le patient diabétique (168). Dans un tout autre domaine, la scintigraphie aux anticorps anti-granulocytaires permet aussi d'effectuer un diagnostic précoce (< à 9 minutes) d'une appendicite chez l'adulte comme chez l'enfant (169–172).

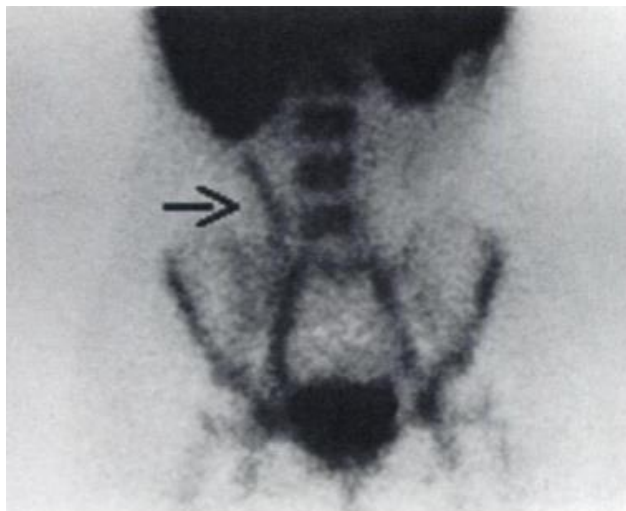


Figure 24 : Image de scintigraphie aux anticorps anti-granulocytaires : ^{99m}Tc anti-CD15 permettant le diagnostic précoce d'appendicite (confirmée par la chirurgie) chez une patiente de 16 ans de symptomatologie typique d'une pyélonéphrite.

Flèche : montre l'hyperfixation de l'appendice. Rypins et al. 1997(171)

Toutefois, il existe un risque allergique à l'injection. Du fait du risque d'immunisation contre ces anticorps, cet examen ne peut pas être effectué à plusieurs reprises. Ce potentiel risque d'immunisation s'applique également à tout autre anticorps monoclonal murin (biothérapie pour les maladies auto-immunes). Ce type d'examen ne peut être utilisé chez les patients atteints d'une hémopathie avec une lignée granuleuse surreprésentée. Les néoplasies qui produisent l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) peuvent également induire des faux positifs.

e. La tomographie par émission monophotonique couplée à la tomodensitométrie (TEMP-TDM)

Les scintigraphies planaires qui génèrent des images en deux dimensions 2D sont actuellement complétées par la TEMP qui permet d'obtenir des images tomographiques en trois dimensions 3D grâce à la rotation de la gamma caméra autour du patient. De plus, sont maintenant couplées aux images de TEMP, les images obtenues simultanément par la tomodensitométrie.

En ce qui concerne les infections ostéo-articulaires, L'étude d'Erba *et al.* a montré une nette amélioration de la sensibilité et de la spécificité de la TEMP-TDM comparé à la TEMP et à la SLM(162). Grâce à la TEMP-TDM, il est possible de différencier une atteinte partielle ou complète du matériel prothétique. L'extension anatomique est décrite avec plus de précision. Elle permet de s'affranchir des nombreux faux positifs liés à la fixation médullaire ou à l'accumulation abdominale aspécifique et d'améliorer la spécificité de l'examen. La résolution spatiale de toute scintigraphie est moins bonne que celle de la ^{18}F -FDG-TEP-TDM. Ceci est dû au fait que l'origine du photon unique est plus incertaine et moins précise qu'avec la technique du TEP que nous allons développer.

2. Tomographie par émission de position (TEP)

C'est en 1950, à l'hôpital du Massachusetts qu'a commencé à être développée l'utilisation des émetteurs de positons en imagerie médicale. Ces isotopes radioactifs (carbone 11 [^{11}C], fluor 18 [^{18}F]) trouvent leurs intérêts lorsqu'ils sont couplés à des molécules biologiques. A la fin des années 1970, le glucose marqué au fluor 18 [^{18}F] a été synthétisé. C'est dans cette même période, qu'ont été développés les premiers tomographes à émissions de positons utilisés dans le domaine de la cancérologie. En 2000, l'anneau de détection tomographique est associé à une couronne de tomodensitométrie (TDM) formant ainsi la TEP-TDM. Depuis, cet examen s'améliore en termes de résolution spatiale (avec l'utilisation de la technologie du temps de vol) et de sensibilité de détection (Cristaux des collimateurs plus performants). Son champ d'étude s'élargit pour trouver sa place dans le domaine des maladies infectieuses. La TEP-TDM présente de nombreux avantages qui expliquent son essor. La résolution des images est maintenant excellente. La dosimétrie reste faible aux alentours de 5,7 mSv. Le temps d'examen est considéré comme long d'environ 2h pour une sensibilité élevée aux infections chroniques.

2.1 Procédure de la technique d'Imagerie

a. Emetteurs de positrons

Les émetteurs de positrons sont des noyaux qui se désintègrent en émettant un positron et un neutron pour retrouver un état stable. Pour la TEP, sont utilisés des émetteurs de positrons à courte durée de vie obtenue au sein d'un cyclotron. Les isotopes de courte durée de vie sont obtenus grâce à un cyclotron médical qui est un accélérateur de particules. Les atomes sont accélérés dans un champ magnétique puis sont projetés sur une cible. Ceci est responsable d'une instabilité par un excès de charges positives, protons, dans leur noyau : un isotope radioactif est créé.

D'autres isotopes, tel que le Gallium 68, peuvent être issus de générateur.

L'isotope le plus utilisé en médecine nucléaire est le Fluor 18, il a une demi-vie courte de 110 minutes. Cet isotope sera ensuite incorporé dans une molécule, l'association de ces deux éléments formera le traceur (par exemple, ^{18}F FDG (^{18}F -Fluoro-D-deoxyglucose)). Le traceur est injecté une heure avant l'acquisition des images au patient par voie intraveineuse. La dose injectée est définie en fonction du poids, de la taille du patient et après vérification de la glycémie.. Puis, le patient est placé au centre d'une couronne composée de détecteur de rayon gamma. Lors du passage à l'état stable, l'isotope émet un positron dont le parcours libre moyen dans l'eau est de 0.6 mm avant de se combiner avec un électron. Les deux particules s'annihilent et conduisent de manière simultanée à l'émission de deux photons gammas de haute énergie 511 keV chacun, (Figure 25) (173).

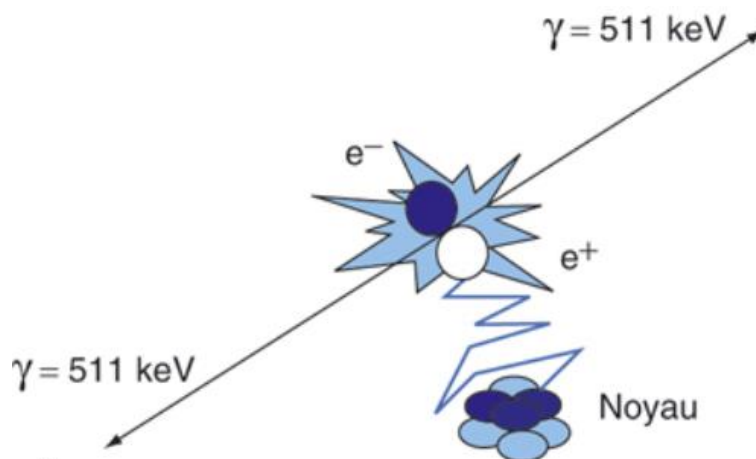


Figure 25 : Représentation schématique de la désintégration β^+ suivie de la réaction d'annihilation. Soret et al. Principe et technique de la tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie (173)

b. Détection

Les photons gamma sont émis dans deux directions opposées à 180° et seront captés par les caméras diamétralement opposées au même moment. Il s'agit du phénomène de « coïncidence ». Les deux photons sont pris en compte s'ils arrivent dans la même fenêtre énergétique et temporelle (entre 6 et 15 nano secondes prêts), (Figure 26) Ce phénomène va se produire plusieurs millions de fois dans l'organisme (173).

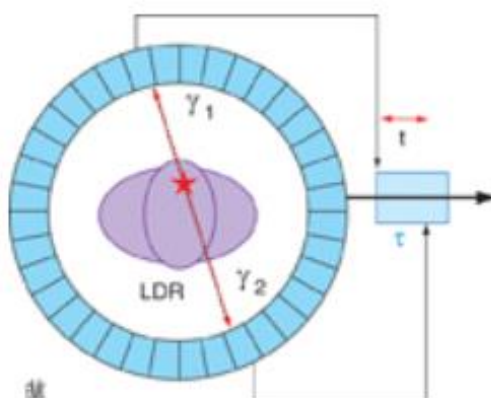


Figure 26 : Fonctionnement de la fenêtre de coïncidence.

δt représente la différence de temps d'arrivée des deux photons γ_1 et γ_2 . La fenêtre de coïncidence de largeur τ enregistre la coïncidence sur la ligne de réponse (LDR) si $\delta t \leq \tau$
Soret et al.. Principe et technique de la tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie(173).

On va pouvoir ainsi reconstituer avec une bonne résolution anatomique le lieu d'annihilation, soit la distribution de notre traceur dans l'organisme. Le traceur est capté par les cellules avec un métabolisme important. En effet, les cellules inflammatoires activées (principalement les macrophages et monocytes) présentent un fort métabolisme glucidique. Ces cellules présentent une surexpression des transporteurs membranaires du glucose pour une captation élevée du glucose. Le ^{18}F -FDG va rentrer en compétition

avec le glucose au niveau des transporteurs membranaires. Une fois incorporé dans la cellule il sera phosphorylé tout comme le glucose par une hexokinase. Par contre, contrairement au glucose du fait d'un changement conformationnel il ne pourra pas ni être dégradé ni être efflué. Son accumulation au sein de cellules inflammatoires activées s'opère alors.

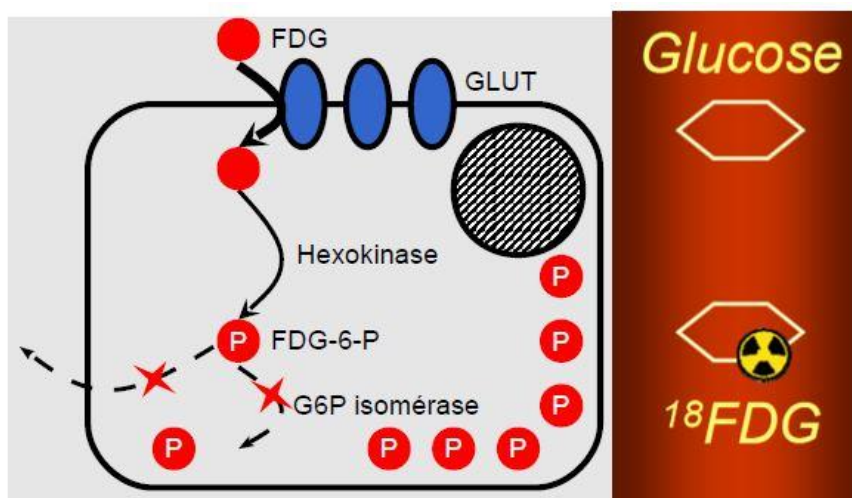


Figure 27 : Schéma explicatif de la métabolisation du ^{18}F FDG au sein des cellules de l'organisme
 Le FDG va tout comme le glucose être capté par les cellules activées exprimant des récepteurs transmembranaires GLUT. Une fois intériorisé le FDG hexokinase va être phosphorylé par une hexokinase intracellulaire. Puis va s'accumuler dans la cellule car sous cette forme le FDG-6-P ne pourra ni sortir de la cellule ni être catabolisé par la G6P isomérase.
[http://pe.sfrmet.org/Data/ModuleConsultationPoster/pdf/2006/ TEP et Maladies infectieuses par Bourquard](http://pe.sfrmet.org/Data/ModuleConsultationPoster/pdf/2006/TEP%20et%20Maladies%20infectieuses%20par%20Bourquard)

La TEP permet une quantification par l'index de Standardized Uptake Value (SUV). La SUV correspond à la normalisation de la concentration radioactive de fluorodésoxyglucose radiomarqué au niveau d'une région d'intérêt par rapport à l'activité injectée et au volume du patient, souvent remplacé par sa masse.

$$\text{SUV} = \frac{\text{Fixation dans le tissu d'intérêt en Bq/mL}}{((\text{Dose injectée en Bq}) / (\text{Poids du patient en kg}))}$$

Si sa valeur vaut 1, cela signifie que le FDG est réparti de façon homogène dans le tissu considéré. Tout écart à cette valeur 1 signifie que la répartition du traceur n'est pas uniforme.

Pour pouvoir comparer les valeurs entre individus, la quantification relative est préconisée. Elle consiste à établir un rapport entre la fixation de la partie pathologique et la fixation au niveau d'une partie saine du même organe chez le même patient. Pour mesurer la SUV, le nucléariste délimite une région d'intérêt, appelé ROI (region of interest). La SUV^{max} prend en compte uniquement la valeur mesurée dans le voxel d'intensité maximal (Figure 28).

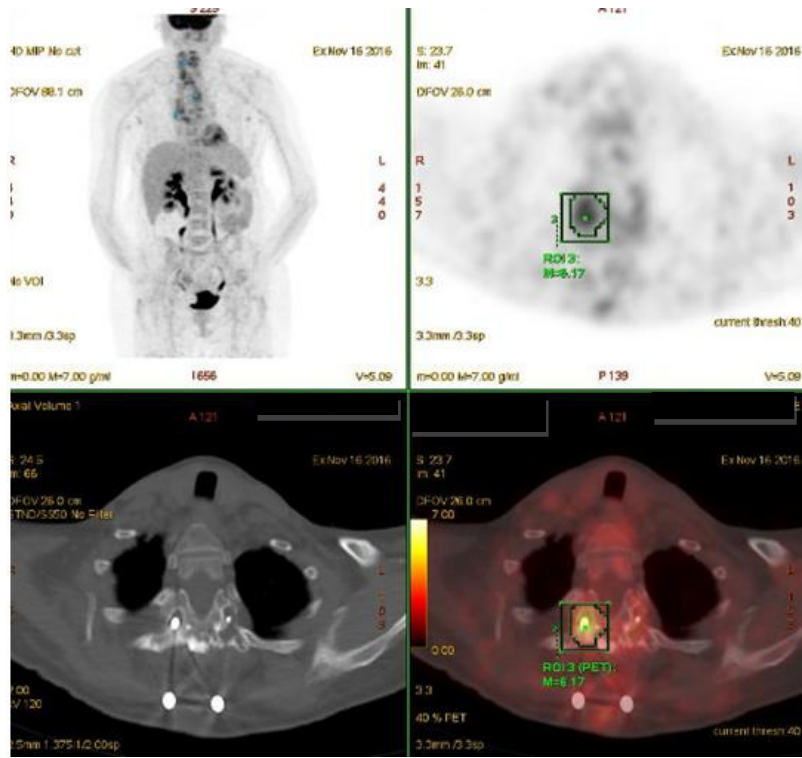


Figure 28 : ^{18}F FDG-TEP-TDM chez une patiente de l'étude suspecte d'infection rachidienne sur matériel d'arthrodèse plaçant pour un processus septique latent au niveau de la partie supérieure du matériel d'arthrodèse rachidienne cervico-thoracique se traduisant par un hypermétabolisme diffus hétérogène du matériel d'ostéosynthèse implanté (en particulier le long des vis transpédiculaires) associé à une infiltration des parties molles paravertébrales. ROI (region of interest).

c. Combinaison TEP –TDM

Ce qu'on appelle également caméra hybride est constitué d'une couronne de détecteurs gamma et d'un anneau de TDM émetteur/récepteur de Rayon X. Les deux images seront ensuite fusionnées. Cette fusion permet d'améliorer considérablement la spécificité du TEP, permettant d'obtenir une localisation anatomique précise de fixation radioactive. A noter que se développe également le couple IRM-TEP qui semble extrêmement séduisant dans le cadre de notre sujet d'IR sur matériel. Nous aurons ainsi la qualité de description des différents compartiments anatomiques du rachis grâce à l'IRM et la sensibilité du TEP permettant d'évaluer le métabolisme cellulaire (173).

d. Traitement de données

Les coupes sont ensuite reconstruites par des algorithmes complexes. Plusieurs corrections des phénomènes physiques sont appliquées pour permettre de fournir une image représentative de la distribution du traceur. Notamment, pour le traitement de la quantification les phénomènes d'atténuation, de coïncidences diffusées, de volume partiel, coïncidences fortuites sont à corriger.

Le phénomène de correction d'atténuation est essentiel à comprendre dans l'étude des infections sur matériel. Une partie des photons émis est atténuée par les tissus qu'ils vont traverser. Cette atténuation dépend de la nature et de la densité du tissu traversé. Le couplage des images de la TEP à la tomodensitométrie permet de définir la distribution des coefficients d'atténuation du patient. Ainsi les

images du TEP peuvent être corrigées. Toutefois les fixations au contact des structures mécaniques peuvent être sous-estimées par la correction d'atténuation du fait de la forte densité du métal. Ceci est appelé phénomène de sur correction d'atténuation. C'est pourquoi, lors d'IR sur matériel il est intéressant de faire l'analyse qualitative sans atténuation (173).

2.2 Les indications de la TEP-TDM en maladies infectieuses

Les indications de l'utilisation du ^{18}F -FDG-TEP-TDM dans la cadre des infections et des maladies inflammatoires ont été définies par les recommandations de l'association européenne de médecine nucléaire (EANM) en 2013, se basant sur les études précédemment citées. Son utilisation a été retenue pour les ostéomyélites chroniques périphériques, suspicion d'infection rachidienne, évaluation initiale des vascularites et sarcoïdose. Également elle est maintenant largement utilisée pour les recherches de foyers infectieux dans une fièvre d'origine indéterminée ou bilan de bactériémie à risque d'endocardite sur matériel cardiaque(174). La recherche étiologique d'une fièvre d'origine indéterminée est la situation la plus fréquente de réalisation de la ^{18}F -FDG-TEP-TDM en maladies infectieuses. La ^{18}F -FDG-TEP-TDM est utile pour identifier une infection de matériel intracardiaque (valve prothétique, pacemaker). Ainsi, cet examen est constitutif des critères d'endocardite de Dukes (175). Également dans les bactériémies notamment à BGN à la recherche de métastases secondaires la ^{18}F -FDG-TEP-TDM permet de diagnostiquer efficacement les localisations secondaires et optimiser leur prise en charge et diminuer le coût de santé, selon Vos *et al.* (176). Pour le diagnostic d'infection de prothèse vasculaire la ^{18}F -FDG-TEP-TDM (en alternative à la SLM) reste un bon examen si celui-ci est fait à distance de l'opération (entre 3 à 6 mois) (162).

Dans le cadre d'ostéomyélite chez le patient diabétique ou lors d'atteinte axiale Termaat *et al.* ont montré son intérêt (177). Dans le cadre d'infection sur matériel orthopédique : la ^{18}F -FDG-TEP-TDM n'est pas supérieure à la scintigraphie aux leucocytes marqués (SLM). Les résultats des études concernant la ^{18}F -FDG-TEP-TDM dans le diagnostic d'infection de prothèse de hanche ou de genou sont très hétérogènes variant pour la sensibilité de 20 à 100% et la spécificité de 61 à 100%, selon la métaanalyse effectuée par Kwee *et al.* (178). La ^{18}F -FDG-TEP-TDM est supérieure à la SLM dans les cas d'infection osseuse avec atteinte axiale, soit les IR.

La ^{18}F -FDG-TEP-TDM présente un intérêt chez les patients immunodéprimés et notamment les patients VIH pour différencier par exemple une toxoplasmose cérébrale et d'un lymphome cérébrale (179). En néphrologie, la ^{18}F -FDG-TEP-TDM est utilisée pour diagnostiquer une surinfection de kyste hépatorénal. Dans le cadre du suivi post traitement la ^{18}F -FDG-TEP-TDM a été évaluée sur des petits groupes de patients au sein du milieu de la pneumologie concernant la tuberculose, l'aspergillose et l'échinococcose alvéolaire non résécable chirurgicalement selon Nanni *et al.* (180).

2.3 TEP-TDM et Infections rachidiennes (IR)

Nous verrons dans un premier temps les études évaluant la ^{18}F -FDG-TEP avec ou sans TDM couplé sur les IR spontanées. Nous nous intéresserons par la suite à l'apport de la ^{18}F -FDG-TEP-TDM spécifiquement dans le cadre d'IR post-opératoire sans puis avec matériel.

La ^{18}F -FDG-TEP-TDM a une bonne performance diagnostique pour les IR chez les patients atteints de bactériémie à Gram positif. De ce fait de nombreux patients suspects d'IR après bactériémie ont bénéficié de ^{18}F -FDG-TEP-TDM (176). S'en est suivi une série d'études prospectives suggérant une meilleure performance diagnostique de la ^{18}F -FDG-TEP-TDM par rapport à l'IRM (une meilleure sensibilité) dans le cadre d'IR spontanée, sans toutefois trouver une différence significative entre les deux techniques d'imagerie du fait d'un manque de puissance lié à un nombre de patient trop faible (180–184). Nakahara *et al.* proposent que la ^{18}F -FDG-TEP-TDM permet de guider le geste chirurgical avec précision, permettant ainsi d'effectuer des chirurgies de débridement lavage moins invasives. Stumpe *et al.* (128) ont montré que la ^{18}F -FDG-TEP est performante pour différencier l'origine infectieuse d'une origine dégénérative d'une discopathie, en l'absence de matériel. Dans cette étude, la ^{18}F -FDG-TEP a montré une sensibilité et une spécificité de 100% pour le diagnostic d'IR par rapport à une sensibilité de 50% et une spécificité de 96% pour l'IRM. Toutefois seulement 14 des 30 patients, avait eu une IRM avec injection de produit de contraste. Dans cette dernière étude, la ^{18}F -FDG-TEP-TDM montrait pas de fixation sur les lésions dégénératives même lorsqu'elles sont actives (exemple discopathie type Modic 1). Pourtant d'authentiques cas d'arthropathies ou de discopathies dégénératives actives et hypermétaboliques ont été décrites par Dauchy *et al.* (183). Smids *et al.* ont montrés, dans une étude rétrospective de 68 patients suspects d'IR dont 48 avec matériel, que l'IRM avait une sensibilité et une spécificité pour le diagnostic d'IR de respectivement 67% et 84%. L'exactitude diagnostique de l'IRM passe de 58% à 82% selon que l'IRM est réalisée dans les 2 semaines après le début des symptômes ou bien à plus de 2 semaines après. La ^{18}F -FDG-TEP-TDM a montré une sensibilité de 96% et une spécificité de 95%, de manière constante, quel que soit l'intervalle entre le moment d'exécution de l'examen et le début des symptômes (185). Comparée à l'IRM, la ^{18}F -FDG-TEP-TDM a une valeur diagnostique supérieure pour détecter une IR précoce. A plus de 2 semaines du début des symptômes, cette différence n'est plus retrouvée. Par contre, la performance de la ^{18}F -FDG-TEP-TDM pour détecter les abcès para vertébraux ou au niveau du psoas n'a pas été spécifiquement étudiée (l'abcès peut se trouver hors de la zone d'étude) (185).

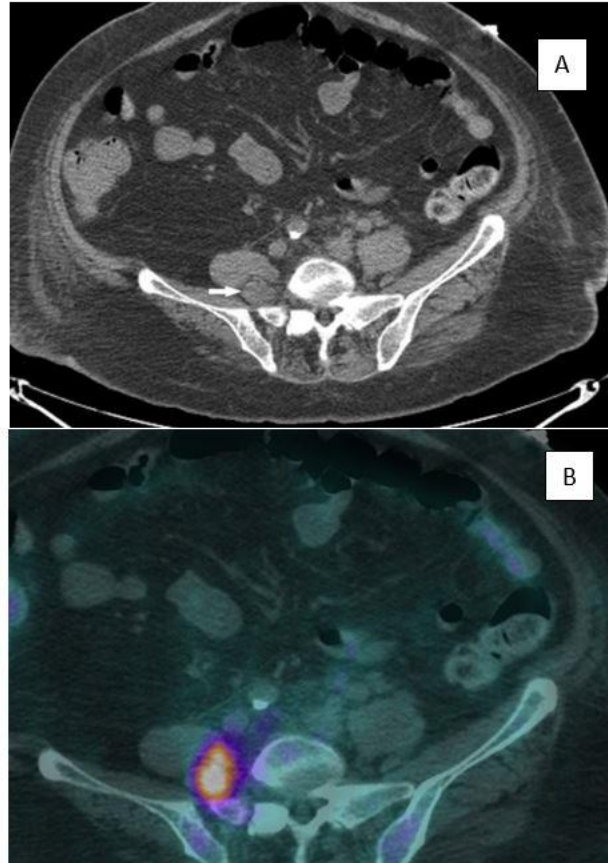


Figure 29 : Image en coupe axiale de ^{18}F -FDG-TEP-TDM et TDM d'un abcès de psoas. Davison *et al.* 2013(186)
 A- TEP-TDM montrant un hypermétabolisme au niveau d'une collection du psoas droit compatible avec un abcès chez un patient suspect d'IR. Image
 B-TDM montrant cette même collection du psoas droit au niveau L5.

La ^{18}F -FDG-TEP-TDM ne présente pas d'intérêt dans le suivi de l'infection. Les études l'ayant évalué dans cette indication montrent un retard iconographique par rapport à la clinique. Il aurait un intérêt, selon Nanni *et al.* (180) uniquement chez les patients ayant une CRP non informative au diagnostic, pour guider la durée de l'antibiothérapie. Sinon, le suivi de la CRP et l'étude du delta SUV max entre le diagnostic d'IR par voie hématogène et à 2 et 4 semaines de l'infection ne présentent pas de différence significative ($p=0.5$).

Le matériel d'ostéosynthèse est connu pour être la cause d'artéfact en IRM. L'IRM est contre-indiquée chez les patients porteurs de pacemaker ou atteints de claustrophobie. De plus, Nakahara *et al.* dans une étude rétrospective sur 9 patients confirment que la ^{18}F -FDG-TEP-TDM est plus performante que l'IRM pour cibler les zones infectées ($p = 0.002$) dans les IR avec matériel. La sensibilité et la spécificité du ^{18}F -FDG-TEP-TDM était de 100% et 79% contre 76% et 42% pour l'IRM (187). Grâce à la ^{18}F -FDG-TEP-TDM, la porte d'entrée éventuelle et également les autres foyers septiques ou embolies dans le cadre d'une endocardite peuvent être mis en évidence. D'où l'inclusion du ^{18}F -FDG-TEP dans les critères de DUKES pour les endocardites avec matériel.

Récemment, une méta-analyse de Prodromou *et al.* a rapporté une sensibilité de 97% et une spécificité de 88% de la ^{18}F -FDG-TEP pour le diagnostic d'IR post opératoire avec ou sans matériel (188). L'analyse porte principalement sur des études ^{18}F -FDG-TEP non couplée à la TDM (9 études sur les 12). Cette méta-analyse a montré que ^{18}F -FDG-TEP est un test diagnostique fiable dans les IR. La ^{18}F -FDG-TEP est excellent pour l'exclusion d'une IR étant donné son faible rapport de vraisemblance négatif ($<0,1$). De Winter *et al.* ont évalué les performances diagnostiques de la ^{18}F -FDG-TEP chez 73 patients suspects d'IR post opératoire dont 27 avaient du matériel. On note dans cette étude une sensibilité à 100% chez les patients avec ou sans matériel du fait d'une sélection de SUV ratio bas à 1.42. De ce fait la spécificité est de 92% chez les patients sans matériel et de 61% chez les patients avec un matériel. Cette spécificité basse peut être également expliquée par l'absence de TDM couplée à la TEP (142). Soret *et al.* montrent également que dans les infections sur matériel, il est important de coupler la TEP avec la TDM (173). La spécificité de la ^{18}F -FDG-TEP-TDM peut être diminuée dans le cadre de faux positif lié à des métastases de cancer ou de myélome. Concernant ce sous-groupe, la spécificité semble toutefois conservée dans l'étude de Smids *et al.* (185). Plusieurs autres études Kalicke *et al.*, Gratz *et al.*, Schiesser *et al.* ont montré de bonnes valeurs diagnostics du ^{18}F -FDG-TEP+/-TDM dans la cadre d'IR postopératoire avec ou sans matériel ainsi que dans le cadre de rechute d'IR par Dauchy *et al.* (181,183,189,190) (Tableau 6). Wang *et al.* rapportent l'utilisation de la ^{18}F -FDG-TDM dans le cadre d'une IR avec matériel occulte tardive dans un cas clinique. En effet, lors d'absence de modification morphologique la ^{18}F -FDG-TEP-TDM permet une détection précoce et précise de l'infection (191).

Nous ne disposons dans la littérature d'aucune étude ayant spécifiquement évalué l'apport de la TEP-TDM pour le diagnostic d'IR sur matériel rachidien (Tableau 6). Du fait des conséquences de ce type d'infections et des limites des méthodes diagnostiques existantes, nous proposons d'évaluer la ^{18}F -FDG-TEP-TDM et l'IRM dans ces situations.

| Auteurs | Méthodologie | Nombre total de patients | Nombre de patients avec matériel | Techniques et comparateur | Critères d'interprétations | Critères diagnostiques d'IR | Valeurs diagnostiques globales Se/Sp/VPP/VPN (%) | Exactitude diagnostique (%) |
|------------------------------------|--------------|--------------------------|----------------------------------|--|--|--|--|-----------------------------|
| <i>Källicke et al. 2000 (189)</i> | Prospectif | 15 | NR | TEP IRM | Evaluation qualitative en 5 grades | Histologique et microbiologique Par prélèvements chirurgicaux | 100/-/100/- | 100 |
| <i>Schmitz et al. 2001 (182)</i> | Prospectif | 16 | 0 | TEP | Evaluation qualitative en 5 grades | Histologique et microbiologique uniquement | 100/75/100/75 | 94 |
| <i>Stump et al. 2002 (128)</i> | Prospectif | 30 | 0 | TEP | Evaluation qualitative Fixation focale | Histologique et microbiologique 3/5 Clinique et CRP 2/5 des infections et les 25 patients avec lésions dégénératives. | 100/100/100/100 | 100 |
| <i>Gratz et al. 2002 (181)</i> | Prospectif | 16 | 2 | TEP IRM Scintigraphie ⁶⁷ Ga | -Evaluation qualitative par fixation focale -Evaluation quantitative rapport SUV max vertèbre infecté/SUV max vertèbre saine | Histologique et microbiologie chirurgicale ou par ponction | 100/82/73/91 | 94 |
| <i>De Winter et al. 2003 (142)</i> | Prospectif | 73 | 27 | TEP | -Evaluation qualitative en 3 grades : infection considéré si ≥ 1) -Evaluation semi-quantitative Avec ratio supérieur à 1.42 pour considérer le patient infecté | Histologique/microbiologique. Evolution clinique et biologique à 12 mois | Patient avec matériel 100/65/63/100 Patient sans matériel 100/92/71/100 Tous patients 100/81/65/100 | 78 |

| | | | | | | | | |
|--|---|----|----|--------------------------|---|--|--|-----|
| <i>Schiesser et al.</i> 2003 (190) | Prospectif | 22 | 9 | TEP et TEP-TDM | Evaluation semi-quantitative en 4 grades Evaluation qualitative | Histologique et microbiologique par biopsie chirurgicale | 100/100/100/- | 100 |
| <i>Nanni et al.</i> 2012 (180) | Prospectif évaluant TEP-TDM Pour le suivi d'IR | 38 | 0 | TEP-TDM | Evaluation du TEP dans le suivi avec un Delta de SUV entre TEP 1 et TEP2 | Microbiologique (biopsie osseuse, hémoculture) Clinico-biologique | Delta SUV : 82/82/-/- Delta CRP : 67/89/-/- | NR |
| <i>Fuster et al.</i> 2015 (184) | Prospectif | 34 | NR | TEP-TDM SPECT Ga67 | NR | Microbiologique par biopsie disco vertébrale, hémoculture ou prélèvements chirurgicaux. Clinique, biologie dans le suivi à 6 mois | 89/88/89/87 | 88 |
| <i>Nakahara et al.</i> 2015 (187) | Prospectif | 9 | NR | TEP-TDM IRM | Evaluation TEP-TDM qualitative Et semi-quantitative Evaluation IRM qualitative | Microbiologique et histologique ainsi que présence de pus lors de la chirurgie. | 100/79/74/100 | 89 |
| <i>Dauchy et al.</i> 2016 (183) | Prospectif | 30 | 19 | TEP-TDM IRM | -Evaluation IRM qualitative -Evaluations TEP-TDM: Qualitative avec un score à 5 grades Semi quantitative Score composite quantitatif (seuil rapport de SUV ≥ 2.3) + qualitatif | Microbiologique et/ou clinicobiologique au suivi à 12 mois | 86/83/60/95 | 80 |

| | | | | | | | | |
|----------------------------|--------------|--|--|---|--|--|--|--|
| Smids et al. 2017 (185) | Rétrospectif | 68 Patients Dont 5 patients exclus | 2 patients avec matériel D'ostéosynthèse | TEP-TDM Vs IRM 55/68 avec PdC | -Evaluation qualitative en IRM -Evaluation qualitative de la TEP-TDM | Microbiologie par biopsie, prélèvements chirurgicaux, hémocultures compatibles avec la présentation clinicobiologique | TEP-TDM 96/95/98/90 IRM 67/84/92/50 | TEP-TDM : 96 58 :IRM effectué dans les deux semaines suivant le début des symptômes Versus 82% lorsque IRM faite deux semaines après le début des symptômes. |
|----------------------------|--------------|--|--|---|--|--|--|--|

Tableau 6 : Revue de la littérature sur les performances diagnostiques de la TEP et TEP-TDM dans le diagnostic des Infections rachidiennes(IR).
Se : sensibilité ;Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; NR : non renseigné

2.4 Perspectives d'amélioration de la TEP

De nombreuses recherches et avancées se font dans le domaine de la TEP. La première est la ^{18}F -FDG-TEP couplée à l'IRM. L'IRM repose uniquement sur des modifications anatomiques, alors que le ^{18}F -FDG-TEP visualise le métabolisme du glucose, déjà augmenté dans les tout premiers stades de l'inflammation. Les systèmes ^{18}F -FDG-TEP-IRM ont été développés techniquement avant de considérer et d'identifier les applications cliniques. Il est donc important de définir des indications précises où la ^{18}F -FDG-TEP-IRM présente des avantages potentiels par rapport à la ^{18}F -FDG-TEP-TDM. Il n'existe pas encore d'étude tournée vers les performances diagnostiques de la ^{18}F -FDG-TEP-IRM dans le cadre des infections rachidiennes.

Il semblerait qu'il soit possible d'améliorer les performances diagnostics de la ^{18}F -FDG-TEP-TDM dans le cadre de l'infectiologie en jouant sur le temps d'acquisition du TEP après injection du ^{18}F FDG. En effet, le temps d'acquisition standard utilisé est de 60 minutes, celui-ci a été défini comme le temps d'acquisition optimal. Toutefois, dans le diagnostic de foyer septique un temps d'acquisition standard à 60 minutes suivi d'un temps plus tardif à 3h, permet d'améliorer le contraste entre le foyer septique et le bruit de fond. Cela est d'autant plus vrai lorsque l'on recherche un foyer septique de petite taille au sein d'une zone de forte activité métabolique, selon Caldarella *et al.* ayant fait l'expérience dans le cadre d'un case report d'endocardite avec matériel (192).

Un terrain de recherche intéressant évalue des nouveaux agents radio pharmaceutiques comme marqueur à utiliser en TEP à la place du ^{18}F FDG. En effet, le ^{18}F FDG est un marqueur peu spécifique des cellules de l'inflammation. Ce marqueur est capté par toutes les cellules en hyper métabolisme (193). Deux nouvelles cibles spécifiques d'inflammation ont été découvertes. Premièrement, il s'agit de la protéine 1 d'adhésion vasculaire (VAP-1) qui s'exprime à la surface des cellules endothéliales uniquement en cas d'inflammation. Au stade expérimental, des traceurs ont été évalués utilisant cette cible. Deux ligands de VAP-1 radio marqués ont été conçus : ^{68}Ga -DOTA-Siglec-9 et ^{18}F -DOTA-Silec-9(193). Le second est le récepteur au folate surexprimé au niveau des macrophages en cas d'inflammation. Deux études pilotes expérimentales ont évalué la TEP avec ce marqueur. L'une portait sur la maladie de Crohn et la seconde sur l'évaluation de l'efficacité du méthotrexate sur des rats atteints d'arthrites. Le ^{18}F -PEG-folate a montré une excellente spécificité de l'inflammation lié au marquage des macrophages(194).

En opposition, avec la pratique habituelle consistant à traiter les images médicales par analyse visuelle, on voit apparaître un nouveau type d'analyse des images médicales sur cette dernière décennie. Les images sont utilisées et transformées en caractéristiques quantitatives. Elles sont interprétées en association à d'autres données : cliniques ou biologiques des patients, au sein de système d'exploitation informatique sophistiqué. La conversion d'images en données exploitables permet une analyse de ces données en comparaison aux données connues d'autres patients, considérées comme des modèles enregistrés dans la base de données (195). Toutefois, la constitution de la base de données pour

alimenter l'algorithme d'apprentissage se confronte à des questions éthiques et des limites sur un volume d'information trop important à devoir intégrer pour envisager tous les cas de figure possible. L'utilisation de l'intelligence artificielle doit être considérée comme un outil d'aide en plus au diagnostic, il n'a aucun pouvoir explicatif.

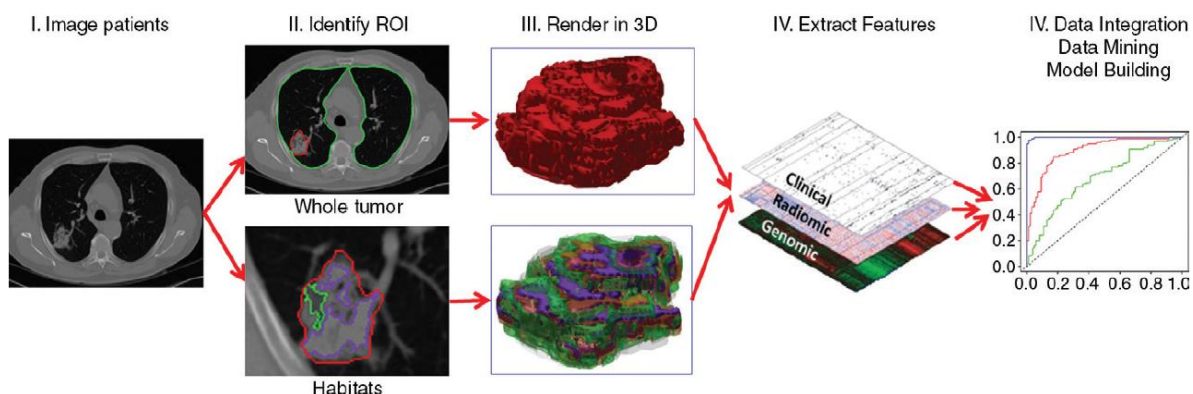


Figure 30 : Organigramme montrant l'utilisation de la radiomique dans l'aide à la décision. Le traitement des patients nécessite que des informations provenant de sources distinctes soient combinées en un modèle cohérent pour décrire où la lésion est, ce qu'elle est et ce qu'elle fait. Première étape consiste en l'acquisition d'images de haute qualité. A partir de ces images, une région d'intérêt (ROI) est identifiée, puis après traitement rendus en trois dimensions (3D). Des caractéristiques quantitatives sont extraites de ces volumes rendus pour générer un rapport, qui est placé dans une base de données avec d'autres données, telles que des données cliniques et génomiques. Ces données sont ensuite exploitées pour développer des modèles diagnostiques, prédictifs ou pronostiques pour les résultats d'intérêt. Gillies et al.2016 (195)

Deuxième partie : Etude et Discussion

I- OBJECTIFS DE L'ETUDE

Notre travail personnel est une étude clinique rétrospective de 44 patients ayant eu une TEP-TDM au cours de 49 épisodes suspects d'infection rachidienne sur matériel. L'étude est présentée sous la forme d'un article en anglais qui sera soumis pour publication dans une revue internationale à comité de lecture.

Objectif principal :

L'objectif principal de l'étude est de déterminer les performances diagnostiques de la ^{18}F -FDG- TEP-TDM dans les infections de matériels au niveau rachidien.

Objectifs secondaires :

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- Evaluer la concordance inter-observateur lors de l'interprétation visuelle des TEP-TDM. Dans cette étude, les TEP-TDM ont été relues par deux médecins de médecine nucléaire de façon indépendante et en aveugle du dossier du patient.
- Evaluer et comparer la performance diagnostique de l'IRM en analyse qualitative, de la CRP en analyse quantitative et de la TEP-TDM en analyse visuelle et semi-quantitative.
- Décrire les situations associées à la survenue de faux-positifs et de faux-négatifs en TEP-TDM.

II- ARTICLE

Added value of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the diagnosis of post-operative instrumented spine infection

Emilie Follenfant¹⁻², Nicolas Balamoutoff²⁻³, Sylvie Lawson-Ayayi⁴, Hervé Dutronc¹⁻², Michel Dupon¹⁻², Jean-Marc Vital^{2,5}, Pierre Delobel²⁻⁶, Hélène Durox²⁻⁷, Henri de Clermont-Gallerande²⁻³, Philippe Fernandez²⁻³⁻⁸, Frédéric-Antoine Dauchy^{1,2,4}

1- Department of Infectious and Tropical Diseases, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

2- Centre de Référence Infections Ostéo-Articulaires Complexes du Grand Sud-Ouest (Crioac GSO)

3- Department of Nuclear Medicine, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

4- INSERM U1219 Bordeaux Population Health, ISPED, University of Bordeaux, Bordeaux, France.

5- Spine Unit One, Orthopaedic Surgery, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

6- Department of Infectious and Tropical Diseases, CHU de Toulouse, Toulouse, France

7- Department of Infectious and Tropical Diseases, CHU de Limoges, Limoges, France.

8- INCIA, CNRS 5287, University of Bordeaux, France

Abstract

Purpose: Post-operative instrumented spine infection (PISI) is an infrequent complication. Diagnosis of spinal implant infection can be difficult, especially in case of chronic infection.

Methods: This retrospective study attempts to evaluate the diagnostic performance of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in PISI. Imagings were performed between April 2010 and June 2018 among patients referred for suspected chronic spinal implant infection. PET/CT were performed more than 12 weeks after surgery. PET/CT images were re-interpreted independently by two nuclear medicine physicians without knowledge of the patient's conditions. PET/CT data were analyzed both visually and semi-quantitatively (SUV_{max}). The final diagnosis of infection was based on bacteriological cultures or a twelve-month follow-up.

Results: Forty-nine PET/CT were performed in 44 patients (22 men, 22 women, median age 65.0 years). Twenty-two patients had a diagnosis of infection during follow-up. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for PET/CT were 86.4%, 81.5%, 79.2%, and 88.0%. Sensitivity, specificity, PPV and NPV were 66.7%, 75.0%, 66.0%, 75.0% respectively for MRI and 80%, 92.6%, 84.6% and 69.4% for serum C-reactive protein (CRP). Although these values were higher for PET/CT than for MRI or CRP, the differences were not statistically significant. In this setting, false positives with PET/CT can be observed in case of previous spine infection or adjacent

segments disc disease. False negatives can result of very extensive instrumented arthrodesis or infection with low virulence bacteria.

Conclusion: PET/CT is useful for the diagnosis of PISI. These results should be evaluated in further prospective study.

Keywords: [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, implant, spine infection.

Corresponding author: Frédéric-Antoine Dauchy; frederic.dauchy@chu-bordeaux.fr ; Tel +33 05 56 79 55 36

Acknowledgements

The authors would like to thank all the patients included in the study.

Transparency Declaration

The authors have no conflicts of interest to declare.

Added value of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the diagnosis of post-operative instrumented spine infection

Introduction

Post-operative instrumented spine infection (PISI) is an infrequent complication with a mean incidence 2-3% [1]. This incidence figure vary between 0.2% and 6.7% depending on the type of underlying pathology, on the complexity of the surgery and on the extend of the implanted material. PISI is associated with a high morbidity and a mortality rate up to 10 % [2]. The optimal therapeutic management requires an experimented multidisciplinary team [3]. The surgical treatment of a chronic spinal implant infection can be technically complex and is at risk of inducing complications. Thus, it is essential to carry out precise diagnosis before surgery [4]. The diagnostic criteria are essentially based on the microbiology [3] as the clinical and biological features of the patient can be not conclusive. Unfortunately, culture on deep biopsy samples can rarely be obtained before surgery [5], and blood cultures are of low relevance in this affection [6]. Concerning biological assessment, serum C-reactive protein (CRP) dosage is the most reliable test. Nevertheless, CRP lacks sensitivity in the chronic stage of implant infection [4,7,8] and the diagnosis usually requires alternative tools as imaging. Magnetic resonance imaging (MRI) is considered the gold standard for the diagnosis of spine infection [8]. MRI presents a sensitivity and a specificity close to 67% and 84% [9]. However, MRI has strong limitations in PISI. Indeed, within months after the surgery, MRI can hardly differentiate infection from ongoing reparative tissue processes [10]. Furthermore, numerous artifacts due to the metallic implants do prevent a quality performance of the analysis [9]. In the literature, [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) has shown excellent diagnostic performances for the detection of spinal infection, with a sensitivity between 86-100% and specificity 65-100% [11–19]. However, data are lacking concerning the value of PET/CT for the diagnosis of spinal implant infection. Therefore, we propose to evaluate its diagnostic performance in clinical routine use within the framework of PISI.

Patients and Methods

Patients

We conducted a retrospective observational study taking into account adult patients with a suspected chronic spinal infection with implanted material who underwent a PET/CT between 1st April 2010 and 16th June 2018. The study was performed in the Department of Infectious and Tropical Diseases of the University Hospital of Bordeaux, a 3000-bed university-affiliated teaching hospital that serves as a referral center for bone and joint infections in southwestern France. The study was approved by the local ethics committee. Patients were selected using the French hospital national database codification (PMSI: *Programme de Médicalisation du Système d'Information*, with ICD10 codes). Inclusion criteria were: age over 16 years and PET/CT performed more than 12 weeks after spine surgery. Exclusion criteria were: active cancer, uncontrolled diabetes, pregnant or breastfeeding women, other implants than orthopedic devices (intrathecal or epidural catheter, intrathecal pump, implantable neurostimulator).

Gold standard

In our center, patients with this type of clinical situations are routinely followed as out-patients for at least 12 months. The diagnosis of infection was based on the observation of pus surrounding the implant during a new surgery and/or the identification of a microorganism from cultures of bone tissue or blood (20,21). The bone biopsies could be provided by deep surgical samples or percutaneous biopsies. When the presence of coagulase-negative *staphylococci* or *Cutibacterium acnes* was suspected, at least two positive samples were required for a positive diagnosis. Infection was excluded in case of sustained resolution of fever, pain and inflammatory syndrome (C-reactive protein ≤ 10 mg/L) after 12 months of follow-up.

Imaging

PET/CT (Discovery Rx, GE Healthcare, WI, USA) were performed in patient fasting for at least six hours and with capillary glycemia lower than 7.2 mmol/L. The acquisition was made 60 minutes after the 18[F]FDG injection, by a hybrid camera GE Discovery Rx. It was acquired by sequential images of one or 2 bed position of 10 minutes each with an 18 cm wide field of view centered on the region of interest or on the whole body, in 3D mode. The attenuation correction was carried out with a CT scan of 16 pins (140 kV; 40 mAs). For the study, two nuclear medicine doctors analyzed independently the historical PET/CT records, without prior knowledge of the patients clinico-biological status. Each of them proceeded to a qualitative judgment after visual appreciation of the Maximum Intensity Projection (MIP) of the PET on 360° in order to affect scores on a scale from 0 to 4: 0 absence of infection, 1 improbable infection, 2 undetermined, 3 likely infection, 4 certain infection. In case of discordance on the interpretation, both practitioners confronted to decide the final decision. For the statistical analysis, examinations classified 3 and 4 were considered as positive.

The subsequent step was a semi-quantitative assessment achieved by both practitioners.

For an optimal assessment of hyper metabolism in the region of interest (ROI), we calculated a ratio of the ROI maximum standardized uptake value (SUV_{max}) to the vertebra just above SUV_{max} . For the statistical analysis, average of the two values was used.

MRIs rachis integer (MRI PHILIPS 1.5T) performed with the following sequences: sagittal sequence balanced in T1 and T2, sagittal sequence in T1 with abolition of the fat after injection of Gadolinium, axial sequence T2 on the level of interest. The analysis of MRIs was made by referring to the radiologists reports at the time of the examination. We considered their conclusion and classified them by a binary score. This binary score differentiates MRI corresponding to the presence of infection, or not.

Statistical analysis

After a descriptive analysis of the population, data from infected cases were compared with data from non-infected cases in univariate analysis. The Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis was used to find the SUV_{max} ratio cut-off providing an optimal specificity while keeping a good sensitivity. Diagnostic performances of the different evaluation methods were calculated and then compared using ROC curves. Analyses were processed using STATA software (version 9.2, Stata Corporation, College Station, TX, USA).

Results

Description of the study population

During the study period, we identified 49 different episodes of suspected infections through 49 PET/CT performed in 44 patients. Three other patients were not included in the study because of cancer history. Of these 44 patients, 22 were men (50.0%) and median age was 65.0 years (25-75 interquartile range [IQR]: 52.0-74.2). Median ages were statistically similar between infected (median 64.0, IQR: 56.5-77.5) and non-infected (median 66.0, IQR: 47.0-73.0) patients ($p=0.18$). The gender ratio was also balanced in the two groups. Five patients had two different episodes of suspected infection, with a new PET/CT performed during the second episode. Characteristics of the 49 episodes are reported in table 1. Of these 49 episodes, a final diagnosis of implant infection was done in 22 cases and was excluded in 27 cases. The 22 infected cases consisted in a first infection in 9 and a relapse of a previous infection in 13 others. Concerning physical exam features, 10 (45.4%) of the 22 infected patients had fever compared to 3.8% in non-infected patients ($p=0.001$). Spinal pain was the most common and nonspecific symptom, representing 83.7% of patients. Nineteen of the infected patients (86.4%) presented back pain. Erythema of the scar was the only local sign that was significantly contributive ($p=0.012$). It was present in 36.4% of infected patients compared to 7.4% of uninfected patients. Two cases presented a fistula and five cases presented flow score and both were subsequently confirmed as infected.

Forty-two MRI were performed. Seven patients could not have MRI because of contraindication (claustrophobia $n=2$, pacemaker $n=2$) or refusal by patients ($n=3$). The median follow up time was 412 days, IQR (15-2498). There was no loss of sight during follow-up. During follow-up, 19 patients had bacteriological tests. The samples were obtained by: spine surgery (16 cases), radio-guided biopsy (2 cases) or by blood cultures (5 cases, 4 of whom were coupled to surgery). The bacteria found in the infected cases were: *Staphylococcus aureus* (6 cases), coagulase-negative *staphylococcus* (3 cases), *Cutibacterium acnes* (1 case), *Pseudomonas aeruginosa* (1 case), *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli* (1 case), *Morganella morganii* (1 case) and *Enterobacter cloacae* (1 case). For the remaining eight infected cases, purulent discharge was observed during surgery without growing bacteria found in cultures. 16 S RNA PCR were performed for two of them and were negative.

PET/CT results

Forty-nine PET/CT were realized in 44 patients. The 49 PET/CT were re-interpreted independently by two experienced nuclear medicine physicians blinded to the patient's final diagnosis. The concordance of the results of this visual evaluation between the two observers was 87.8% (kappa coefficient 0.76). Based on this assessment, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were 86.4%, 81.5%, 79.2%, and 88.0%. Of the 49 PET/CT studied in this study, three were found to be false negatives and five false positives. During semi-quantitative evaluation, mean SUV_{max} ratio was 2.1 for infected patient and 1.8 for non-infected patients ($p=0.43$). Based on

ROC curve analysis, a SUV_{max} ratio ≥ 2.3 maximized the diagnostic performance (area under curve = 0.63). Using this cut-off, sensitivity and specificity were 40.9% and 85.2% respectively.

Forty-two MRI and 49 serum C-reactive protein (CRP) dosages were performed during the initial evaluation of the 49 episodes (more than 12 weeks after surgery). The most discriminant CRP cut-off value was 60 mg/L (area under curve = 0.71). Sensitivity specificity, PPV and NPV were 66.7%, 75.0%, 66.0%, 75.0% respectively for MRI and 50.0%, 92.6%, 84.6% and 69.4% for CRP. Combining visual PET/CT and CRP ≥ 60 mg/L assessment provided the following results: sensitivity 90.9%, specificity 77.8%, PPV 76.9% and NPV 91.3%. Comparisons of the different test to visual PET/CT are reported in table 2.

A sub-group analyze was done according to the number of fused levels. The specificity and sensitivity of visual PET/CT were better when patients have an extension of the implanted material to strictly less than three vertebrae. Indeed, sensitivity and specificity were respectively 62.5% and 100% versus 28.6% and 71.4% for patients with two and ≥ 3 fixed levels.

Discussion

This study is the first to focus on the interest of ^{18}F FDG PET/CT for the diagnosis of spinal implant infection. Spinal infection with implanted material is a diagnostic challenge. Clinical signs are sometimes ambiguous, particularly in case of chronic or late spinal infection [22]. We observed that visual PET/CT has good diagnostic values. PET/CT was at least equivalent to MRI for the diagnosis of PISI. A strength of our study is the evaluation of a homogeneous sample of patients under routine clinical management. Thus, our results should be reproducible in the majority of spinal surgery centers.

We found diagnostic values similar to those reported in the literature. Previous study focusing mainly on hematogenous spinal infections found better diagnostic values than in our study [14,16,23,24]. Studies which assessed the diagnostic value of PET/CT in post-operative spinal infections found similar diagnostics values to those in our study [13,19]. De Winter *et al.* found a sensitivity at 100% and a specificity at 81% for PET without CT. This elevated sensitivity could be explained by the choice of a low SUVmax ratio threshold to maximize the sensitivity and the lack of contribution of the CT for the morphologic analysis [11]. We agree with Nakahara *et al.* remarks that PET/CT could be a useful technique to narrow the surgical field for successful less invasive surgery [17].

Some elements are able to guide visual assessment of hypermetabolic foci. First, the topography of metabolic lesions can contribute to patterns of infection. For example, a focus centered on a transpedicular screw is more suspect than a diffuse fixation of the material. This image appreciation is particularly helped by the use of reconstructed sagittal images. Second, the intensity of the metabolism is an important element. The semi-quantitative analysis comes here in support of the visual analysis. In this study, a high SUV ratio has a high specificity (85.2%) for the diagnosis of infection. Low sensitivity was likely due to attenuation correction, inter-individual and inter-microbiological metabolic diversity. Third, CT is a capital diagnostic tool to analyze the aspect of the metabolic lesions. Injection of iodinated contrast medium is useful for this CT analysis. Signs of infection in CT (abscess, fluid collection, cortical erosions) reinforce PET analysis (Figure 1).

We found some false positives and some false negatives with PET/CT. To prevent false positives, an analysis of the CT scan is essential to correctly identify degenerative or inflammatory conditions associated with mechanical instability [25]. Material instability can be responsible for metal debris that can create an inflammatory reaction [11]. Diffuse or focal hypermetabolism can also be observed close to the material in patients who present an adjacent segments syndrome. This phenomenon was described previously in the literature and is linked to mechanical stresses [11,13]. We did not observed false positives due to degenerative remodeling or vertebral fusion in this study. This suggests that PET/CT could adequately discriminate between infections and degenerative lesions as reported by Stumpe *et al.* [24]. In this study, the five false positive cases during visual PET/CT assessment were patients with a

previous infection. It is interesting to note that in three of these five false positives, SUV ratio was low and could thus have helped correcting the diagnosis. Thus, semi-quantitative analysis appears as a reliable complementary tool to visual analysis, especially in the more complex cases. The question of whether the type of bacteria can influence the immune response and the resulting hyper metabolism in PET/CT is unresolved [13]. It is recognized that the immune system activation to a bacterium is distinct from one individual to another as well as from one type of bacteria to another. In this study, three of the five false positives have had a previous spinal infection with *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). *S. aureus* can acquire specific virulence such as accessory gene regulator (Agr) system and can be responsible for a particularly strong activation of the immune system [26]. One hypothesis is that this activation could persist and be responsible for false positives at PET/CT. Two of the three false negative cases concern infections with slow-growing organisms (*Cutibacterium acnes* and *S. epidermidis*) which could explain the absence of hyper metabolism. In this study, false negative patients also have extended material. Indeed, in the sub-group with three or more vertebral levels fixed, we observed very low sensitivity. The composite score combining PET/CT and CRP allows to improve sensitivity to 85.7% in this sub-group, indicating that clinicians should also take into account elevated CRP level in these very complex cases.

Our study has some limitations. We arbitrarily choose a minimum delay of twelve weeks between surgery and the PET/CT because there is limited data in the literature. In our experience, there is a risk of false positives in the first four to eight weeks after surgery. This optimal delay should be investigated in further dedicated studies. Indeed, it is also important to note that choosing a 12 months follow-up period may lead to underestimating latent infections from subsequent occurrences. This can be responsible for a potential classification bias. Additionally, we may not have taken into account some elements of the surgery. For example the use of bone morphogenic proteins (BMPs) could be at the origin of inflammatory phenomenon. It would be interesting to study specifically these cases. MRI is considered the current reference standard for detection of spinal infection despite limited diagnostic values [13–15,17], including several months, after surgery [27–29]. The lack of MRI rereading may have led to an underestimation of the interest of PET in our study. Some biological markers such as CRP are helpful for spinal infection diagnosis [30]. The interest of other markers should be explored. For example, diagnosis could be enhanced when CRP is combined with IL-6 level, as described during joint infection [31]. Other nuclear medicine techniques such as white blood cells scintigraphy are not performing well during spine infections and are not valuable options in this situation [12,32–35]. PET/CT appears the best nuclear exam to date in term of dosimetry, spatial resolution and diagnosis values [11–19]. Our results suggest that PET/CT is useful for the diagnosis of chronic spinal infection with implanted material. These promising results should be evaluated in further prospective multicentric study.

References

1. Smith JS, Shaffrey CI, Sansur CA, Berven SH, Fu KG, Broadstone PA, et al. (2011) Rates of Infection After Spine Surgery Based on 108,419 Procedures: A Report from the Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality Committee. *Spine*. 36(7):556–63.
2. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM (2010) Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother*. 65(3):11–24.
3. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT), Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP), Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFOT), Société Française d'Hygiène Hospitalière (SFHH) et al. (2009) [Recommendations for clinical practice. Osteo-articular infection therapy according to materials used (prosthesis, implants, osteosynthesis)]. *Med Mal Infect*. 39(10):745–74.
4. Chaudhary SB, Vives MJ, Basra SK, Reiter MF (2007) Postoperative Spinal Wound Infections and Postprocedural Diskitis. *J Spinal Cord Med*. 30(5):441–51.
5. Wille H, Dauchy F-A, Desclaux A, Dutronc H, Vareil M-O, Dubois V, et al. (2017) Efficacy of debridement, antibiotic therapy and implant retention within three months during postoperative instrumented spine infections. *Infect Dis Lond Engl*. 49(4):261–7.
6. Dufour V, Feydy A, Rillardon L, Redondo A, Le Page L, Bert F et al. (2005) Comparative study of postoperative and spontaneous pyogenic spondylodiscitis. *Semin Arthritis Rheum*. 34(5):766–71.
7. Rosahl SK, Gharabaghi A, Zink PM, Samii M (2000) Monitoring of blood parameters following anterior cervical fusion. *J Neurosurg*. 92(2 Suppl):169–74.
8. Modic MT, Feiglin DH, Piraino DW, Boumphrey F, Weinstein MA, Duchesneau PM, et al. (1985) Vertebral osteomyelitis: assessment using MR. *Radiology*. 157(1):157–66.
9. Ledermann HP, Schweitzer ME, Morrison WB, Carrino JA (2003) MR imaging findings in spinal infections: rules or myths? *Radiology*. 228(2):506–14.
10. Carragee EJ (1997) The clinical use of magnetic resonance imaging in pyogenic vertebral osteomyelitis. *Spine*. 22(7):780–5.
11. De Winter F, Gemmel F, Van De Wiele C, Poffijn B, Uyttendaele D, Dierckx R. (2003) 18-Fluorine Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for the Diagnosis of Infection in the Postoperative Spine. *Spine*. 28(12):1314.
12. Fuster D, Tomás X, Mayoral M, Soriano A, Manchón F, Cardenal C et al. (2015) Prospective comparison of whole-body (18)F-FDG PET/CT and MRI of the spine in the diagnosis of haematogenous spondylodiscitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 42(2):264–71.
13. Dauchy F-A, Dutertre A, Lawson-Ayayi S, de Clermont-Gallerande H, Fournier C, Zanotti-Fregonara P et al. (2016) Interest of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the diagnosis of relapse in patients with spinal infection: a prospective study. *Clin Microbiol Infect*. 22(5):438–43.
14. Smids C, Kouijzer IJE, Vos FJ, Sprong T, Hosman AJF, Rooy JWW de et al. (2017) A comparison of the diagnostic value of MRI and ¹⁸F-FDG-PET/CT in suspected spondylodiscitis. *Infection*. 45(1):41–9.

15. Gratz S, Dörner J, Fischer U, Behr T, Béhé M, Altenvoerde G, et al. (2002) ¹⁸F-FDG hybrid PET in patients with suspected spondylitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 29(4):516–24.
16. Schmitz A, Risse J, Grünwald F, Gassel F, Biersack H, Schmitt O (2001) Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography findings in spondylodiscitis: preliminary results. *Eur Spine J*. 10(6):534–9.
17. Nakahara M, Ito M, Hattori N, Magota K, Takahata M, Nagahama K, et al. (2015) ¹⁸F-FDG-PET/CT better localizes active spinal infection than MRI for successful minimally invasive surgery. *Acta Radiol*. 56(7):829–36.
18. Nanni C, Boriani L, Salvadori C, Zamparini E, Rorato G, Ambrosini V, et al. (2012) FDG PET/CT is useful for the interim evaluation of response to therapy in patients affected by haematogenous spondylodiscitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 39(10):1538–44.
19. Schiesser M, Stumpe KDM, Trentz O, Kossmann T, von Schulthess GK (2003) Detection of Metallic Implant-associated Infections with FDG PET in Patients with Trauma: Correlation with Microbiologic Results. *Radiology*. 226(2):391–8.
20. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. (2013) Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 56(1):e1–25.
21. Shen L, Jiang C, Jiang R, Fang W, Feng Q, Wang L, et al. (2017) Diagnosis and classification in MRI of brucellar spondylitis. *Radiol Infect Dis*. 4(3):102–7.
22. van der Bruggen W, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Gotthardt M, Oyen WJG (2010) PET and SPECT in Osteomyelitis and Prosthetic Bone and Joint Infections: A Systematic Review. *Semin Nucl Med*. 40(1):3–15.
23. Kälicke T, Schmitz A, Risse JH, Arens S, Keller E, Hansis M, et al. (2000) Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in infectious bone diseases: results of histologically confirmed cases. *Eur J Nucl Med*. 27(5):524–8.
24. Stumpe KDM, Zanetti M, Weishaupt D, Hodler J, Boos N, von Schulthess GK (2002) FDG Positron Emission Tomography for Differentiation of Degenerative and Infectious Endplate Abnormalities in the Lumbar Spine Detected on MR Imaging. *Am J Roentgenol*. 179(5):1151–7.
25. Peters M, Willems P, Weijers R, Wierth R, Jutten L, Urbach C, et al. (2015) Pseudarthrosis after lumbar spinal fusion: the role of ¹⁸F-fluoride PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 42(12):1891–8.
26. Schweizer ML, Furuno JP, Sakoulas G, Johnson JK, Harris AD, Shardell MD, et al. (2011) Increased Mortality with Accessory Gene Regulator (*agr*) Dysfunction in *Staphylococcus aureus* among Bacteremic Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 55(3):1082–7.
27. Ortiz O, Pait TG, McAllister P, Sauter K (1996) Postoperative magnetic resonance imaging with titanium implants of the thoracic and lumbar spine. *Neurosurgery*. 38(4):741–5.
28. Forrester DM (2004) Infectious spondylitis. *Semin Ultrasound CT MRI*. 25(6):461–73.
29. Kwon J-W, Hyun S-J, Han S-H, Kim K-J, Jahng T-A (2017) Pyogenic Vertebral Osteomyelitis: Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Korean J Spine*. 14(2):27–34.

30. Sheikh AF, Khosravi AD, Goodarzi H, Nashibi R, Teimouri A, Motamedfar A, et al. (2017) Pathogen Identification in Suspected Cases of Pyogenic Spondylodiscitis. *Front Cell Infect Microbiol.* [cited 2018 Apr 18];7.
31. Ettinger M, Calliess T, Kielstein JT, Sibai J, Brückner T, Lichtinghagen R, et al. (2015) Circulating Biomarkers for Discrimination Between Aseptic Joint Failure, Low-Grade Infection, and High-Grade Septic Failure. *Clin Infect Dis.* 61(3):332–41.
32. Erba PA, Glaudemans AWJM, Veltman NC, Sollini M, Pacilio M, Galli F, et al. (2014) Image acquisition and interpretation criteria for ^{99m}Tc-HMPAO-labelled white blood cell scintigraphy: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 41(4):615–23.
33. Palestro CJ, Kipper SL, Weiland FL, Love C, Tomas MB (2002) Osteomyelitis: Diagnosis with ^{99m}Tc-labeled Antigranulocyte Antibodies Compared with Diagnosis with ¹¹¹In-labeled Leukocytes—Initial Experience. *Radiology.* 223(3):758–64.
34. Palestro CJ (2015) Radionuclide imaging of osteomyelitis. *Semin Nucl Med.* 45(1):32–46.
35. Love C, Patel M, Lonner BS, Tomas MB, Palestro CJ (2000) Diagnosing spinal osteomyelitis: a comparison of bone and Ga-67 scintigraphy and magnetic resonance imaging. *Clin Nucl Med.* 25(12):963–77.

Table 1: Characteristics of the 49 episodes of suspected infections

| | Global population (n=49) | Infected (n=22) | Non Infected (n=27) | <i>p</i> -value |
|--|--------------------------|------------------|---------------------|-----------------|
| Clinical characteristics | | | | |
| Major comorbidities, n (%) | 12 (24.5) | 7 (31.8) | 5 (18.1) | 0.41 |
| Diabetes mellitus | 7 (14.3) | 4 (18.1) | 3 (11.1) | |
| Cancer | 1 (2.0) | 0 | 1 (3.7) | |
| Immunosuppressive treatment / steroids | 0 | 0 | 0 | |
| Chronic kidney failure | 4 (8.2) | 3 (13.6) | 1 (3.7) | |
| Tobacco, cumulative exposure, mean (SD) (year) | 13.6 (20.5) | 14.5 (17.8) | 12.7 (23.2) | |
| BMI^b, median (IQR^c), kg/m² | 26.0 (22.0-31.0) | 24.0 (20.5-30.0) | 28.4(23.0-32.0) | 0.17 |
| Undernutrition^d, n (%) | 7 (14.3) | 6 (28.6) | 1 (4.2) | 0.12 |
| ASA score^e, n (%) | | | | 0.12 |
| 1 | 15 (30.6) | 5 (22.7) | 10 (37.0) | |
| 2 | 21 (42.9) | 8 (36.4) | 13 (48.1) | |
| 3 | 13 (26.5) | 9 (40.9) | 4 (14.8) | |
| 4 | 0 | 0 | 0 | |
| Number of previous infections, mean (SD) ^f , day | 0.67 (0.8) | 0.86 (1.0) | 0.52 (0.6) | 0.26 |
| Delay between surgery and PET/CT, median (IQR), day | 256 (153-682) | 413 (166-1346) | 197 (148-534) | 0.07 |
| Delay between MRI and PET/CT, median (IQR), day | 8.0 (0-43) | 26.5 (2-49) | 3.5 (0-37) | 0.15 |
| Duration of follow-up after PET/CT, median (IQR), day | 412 (187-971) | 416 (214-755) | 409 (153-1244) | 0.87 |
| Surgical characteristics | | | | |
| Reason for surgery, n (%) | | | | 0.06 |
| Traumatic | 2 (4.1) | 0 (0.0) | 2 (7.4) | |
| Degenerative | 36 (73.5) | 14 (63.6) | 22 (81.5) | |
| Scoliosis | 11 (22.4) | 8 (36.4) | 3 (11.1) | |
| Number of previous surgery, mean (SD) | 2.6 (2.9) | 2.9 (4.2) | 2.4 (1.4) | 0.56 |
| Location, n (%) | | | | 0.48 |
| Cervical | 4 (8.2) | 1 (4.5) | 3 (11.1) | |
| Thoracic | 0 | 0 | 0 | |
| Lumbar | 19 (38.8) | 10 (45.5) | 9 (33.3) | |
| Thoraco-lumbar | 3 (6.1) | 2 (9.1) | 1 (3.7) | |
| Thoraco-lumbo-sacral | 6 (12.2) | 2 (9.1) | 4 (14.8) | |
| Cervico-thoraco-lumbo-sacral | 4 (8.2) | 3 (13.6) | 1 (3.7) | |
| Lumbo-sacral | 13 (26.5) | 4 (18.2) | 9 (33.3) | |
| Number of fused vertebrae, n (%) | | | | 0.41 |
| 2 | 21 (42.9) | 8 (36.4) | 13 (48.1) | |
| ≥ 3 | 28 (57.1) | 14 (63.6) | 14 (51.9) | |
| Surgical approach, n (%) | | | | 0.40 |
| Anterior | 4 (8.2) | 1 (4.5) | 3 (11.1) | |
| Posterior | 45 (91.8) | 21 (96.4) | 24 (88.9) | |

| | | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|--------------|
| Type of surgery, n (%) | | | | 0.31 |
| Arthrodesis + intersomatic cage(s) | 22 (44.9) | 7 (31.8) | 15 (55.6) | |
| Disk prosthesis | 1 (2.0) | 1 (4.5) | 0 | |
| Arthrodesis without intersomatic cage | 26 (53.0) | 14 (63.6) | 12 (44.4) | |
| Type of material, n (%) | | | | 0.08 |
| Metal | 25 (51.0) | 15 (68.2) | 10 (37.0) | |
| Metal + PEEK ^g | 12 (24.5) | 4 (18.2) | 8 (29.6) | |
| Metal + bone substitute and bone graft | 12 (24.5) | 3 (13.6) | 9 (33.3) | |
| Biological characteristics | | | | |
| C-reactive protein, mean (SD) mg/L | 45.3 (72.8) | 84.8 (92.6) | 13.1 (21.1) | 0.001 |
| Glycemia, mean (SD) g/L | 0.98 (0.16) | 0.95 (0.12) | 1.0 (0.18) | 0.54 |
| Creatinine, mean (SD) μ mol/L | 71.0 (19.5) | 73.0 (27.0) | 69.0 (17.0) | 0.39 |
| White blood cell, mean (SD) G/L | 8.2 (2.7) | 8.7 (2.6) | 7.7 (2.8) | 0.11 |
| Blood polymorphonuclear neutrophil, mean (SD) G/L | 5.4 (2.3) | 6.2 (2.2) | 4.8 (2.2) | 0.03 |

^aChronic kidney failure with CKD-EPI <30 mL/min/1.73m²; ^bBMI: body mass index; ^cIQR: interquartile range; ^dUndernutrition according to WHO undernutrition criteria: body mass index (BMI) ≤ 17 to 20 kg / m² or weight loss $\geq 10\%$ or $\geq 5\%$ in one month or albumin ≤ 30 g / L, pre-albumin ≤ 110 mg / L. ^eASA score: American Society of Anesthesiologists score; ^fSD: standard deviation; ^gPEEK: polyetheretherketone

Table 2: diagnostic values for the different diagnostic methods

| | MRI | Semi-quantitative PET/CT | Visual PET/CT | CRP ≥ 60 mg/L | PET/CT - CRP combined evaluation |
|------------------------|---------------------|---------------------------------|----------------------|--------------------------------------|---|
| Sensitivity (%) | 66.7 | 40.9 | 86.4 | 50.0 | 90.9 |
| Specificity (%) | 75.0 | 85.2 | 81.5 | 92.6 | 77.8 |
| PPV (%) | 66.0 | 69.2 | 79.2 | 84.6 | 76.9 |
| NPV (%) | 75.0 | 63.9 | 88.0 | 69.4 | 91.3 |
| Accuracy | 71.4 | 65.3 | 83.7 | 73.4 | 83.7 |
| AUC (95% CI) | 0.71 (0.57-0.85) | 0.63 (0.47-0.79) | 0.84 (0.73-0.95) | 0.71 (0.56-0.86) | 0.84 (0.73-0.95) |
| p-value | 0.16 | 0.001 | - (<i>ref</i>) | 0.09 | 0.88 |

MRI: magnetic resonance imaging; PET/CT: positron emission tomography/computed tomography; CRP: C-reactive protein; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; AUC: area under the curve; CI: confidence interval; p-value refers to the comparison by ROC curve of the different exams to the visual analysis of PET/CT

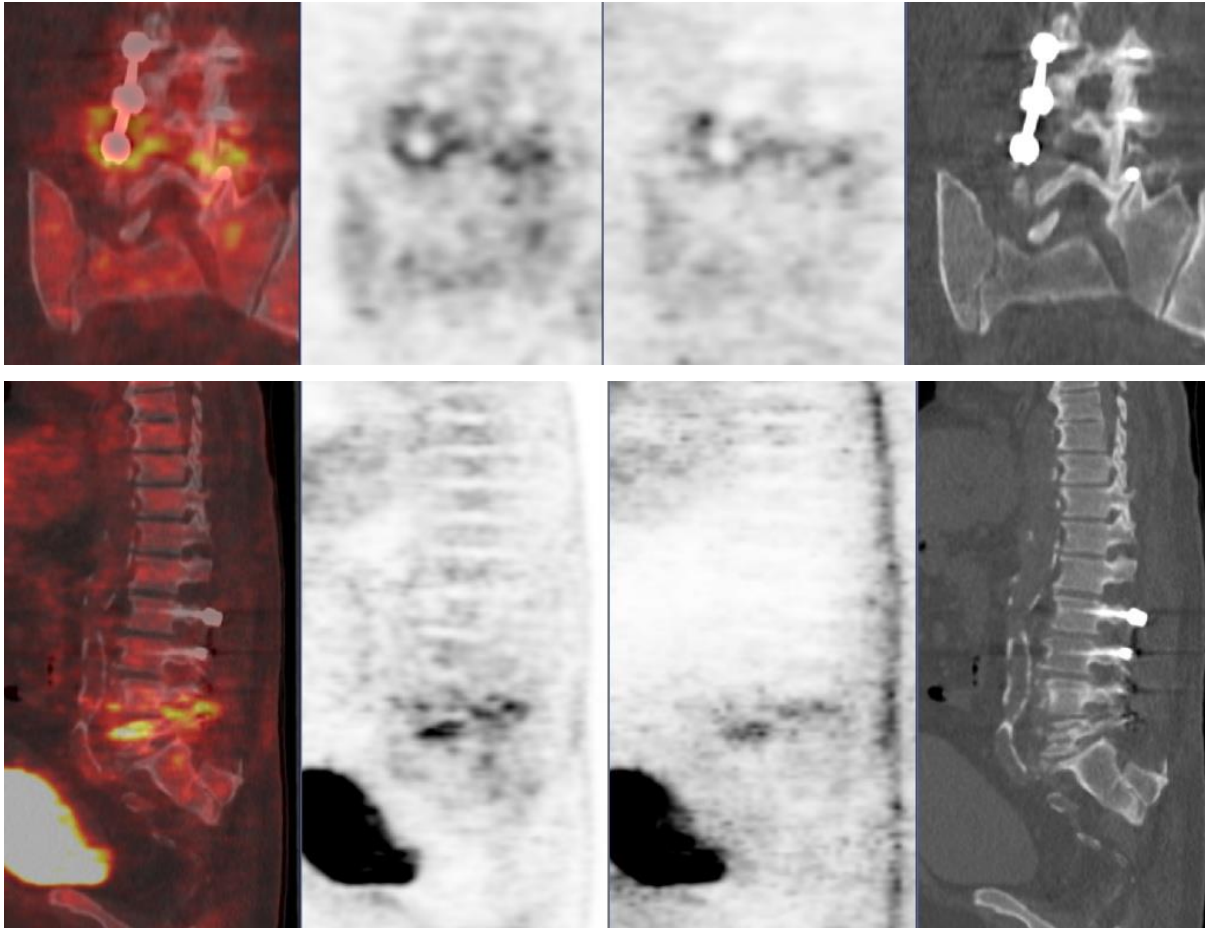


Figure 1: PET/CT's patient who presented a lumbar arthrodesis infection. Left to right: fusion, attenuation correction (AC), non-attenuation correction (NAC) and CT. Hypermetabolism concentrated next to the screw.

III- DISCUSSION COMPLEMENTAIRE

1. Résumé des principaux résultats de l'étude

Cette étude est la première à évaluer spécifiquement l'intérêt de la ^{18}F -FDG-TEP-TDM au cours des infections rachidiennes sur matériel. Dans notre étude, la ^{18}F -FDG-TEP-TDM présente des bonnes performances diagnostiques dans le diagnostic d'infection de matériels au niveau rachidien. Il est montré que l'analyse visuelle (qualitative) est primordiale. L'analyse semi-quantitative paraît intéressante en complément de l'analyse visuelle, sous la forme du rapport de SUV^{max} entre la région suspecte d'infection et une vertèbre saine adjacente, avec un seuil fixé à 2,3.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de « pattern » métabolique en ^{18}F -FDG-TEP-TDM bien identifiable permettant de trancher entre infectieux et inflammation. La caractérisation des foyers métaboliques s'appuie donc à la fois sur des éléments cliniques et paracliniques et sur une appréciation de l'examen (Figure 31). Au sein de l'étude le score composite couplant la ^{18}F -FDG-TEP-TDM et la CRP avec un seuil à 60 mg/l illustre ce propos.

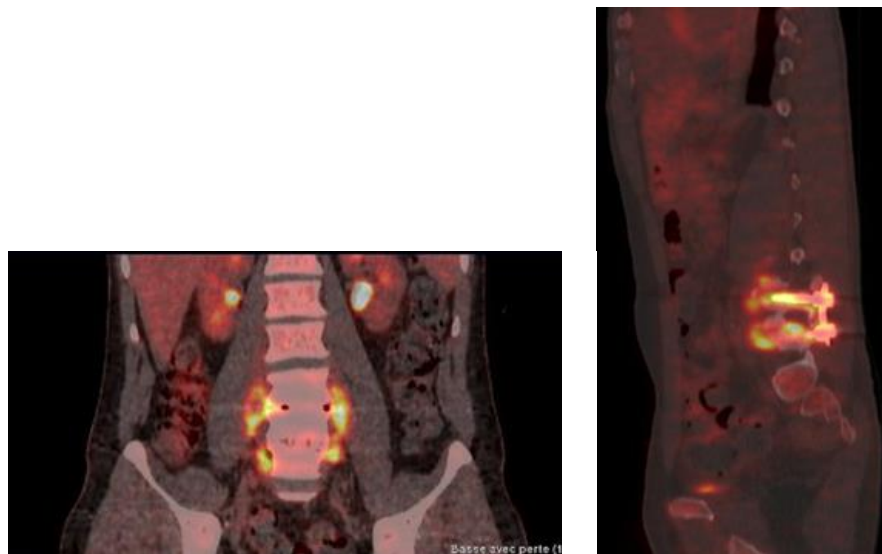


Figure 31 : Patiente de 45 ans présentant une infection rachidienne sur arthrodèse L3-L5. Hypermétabolisme diffus de l'ensemble du matériel d'arthrodèse. Hypermétabolisme des espaces discaux L3-L4 et L4-L5 qui apparaissent non fusionnés, avec remaniements des plateaux vertébraux sus et sous-jacents, sièges de condensations et d'érosions.

Les limites de la ^{18}F -FDG-TEP-TDM sont également mis en évidence au sein de l'étude concernant les arthrodèses étendues avec de potentiels artefacts liés au matériel : phénomène de sur correction, lésion inflammatoire non spécifique. De plus, après analyse des patients ayant présenté des ^{18}F -FDG-TEP-TDM faussement négatives, il apparaît que lors d'infections tardives à bactéries peu virulentes de type

Cutibacterium acnes la ^{18}F -FDG-TEP-TDM détecte difficilement la réaction inflammatoire causée par ce type d'agent infectieux.

2. Discussion des cas faux positifs et faux négatifs

2.1 Faux positifs en TEP

Cinq patients ont eu une TEP-TDM interprétée à tort comme positive.

Le premier cas concerne une patiente de 47 ans ayant bénéficié d'une arthrodèse étendue de T3 à L2 pour scoliose le 11/10/2011. L'ensemble du matériel est constitué de vis et tige en titane, un greffon osseux ainsi que du substitut osseux à base de phosphate tricalcique sont également utilisés. A quatre jours de la chirurgie la patiente va présenter une infection précoce à *Cutibacterium acnes*. La patiente sera efficacement traitée par une antibiothérapie adaptée faisant suite à un lavage chirurgical précoce le 15/11/2011. L'IRM de réévaluation du 16/02/2012 conclura à une guérison alors que la ^{18}F -FDG-TEP-TDM effectuée le même jour sera rendu franchement positive avec un score à 4 et 3 selon les deux observateurs. En effet, un hyper métabolisme diffus autour du matériel d'arthrodèse avec des foyers focaux plus intenses sont retrouvés en image par atténuation corrigée (AC) comme en non corrigée (NAC). L'analyse semi-quantitative retrouve un rapport de SUV moyen à 3.1, considérée positive (\geq à 2.3). Le résultat de la ^{18}F -FDG-TEP-TDM dans ce cas est discordant avec la présentation clinico-biologique de la patiente qui présente une CRP à 2.1 mg/L. Ce cas illustre les difficultés d'interprétations rencontrées lors de montage d'arthrodèse étendu. Ces difficultés sont liées aux contraintes mécaniques importantes autour des vis pédiculaires et des tiges, de surcroit sur pathologie de type scoliotique. Ces contraintes entraînent un hyper métabolisme au contact du matériel, complexe à différencier d'un foyer septique.

Le deuxième cas concerne un patient de 60 ans qui a présenté une infection à SAMS sur arthrodèse L2-S1, localisation secondaire d'une infection post opératoire d'une arthrodèse cervicale C4 à C7 avec cages. La ^{18}F -FDG-TEP-TDM faussement positive concerne la deuxième ^{18}F -FDG-TEP-TDM faite à un mois de la première en raison d'ascension de la CRP à 76 mg/L malgré une antibiothérapie en cours depuis 2 mois et un second lavage effectué 6 semaines avant. L'IRM de réévaluation a conclu à une guérison. Contrairement à l'imagiste de l'IRM, les nucléaristes n'avaient pas d'information clinique pour adapter leur évaluation dans ce contexte. L'évaluation qualitative a été unanimement rendu positive à 4 devant un hyper métabolisme en L1-L2 et un nouveau foyer métabolique en T12-L1. Par contre lors de l'évaluation quantitative, le rapport de SUV est à 1.5 devant un bruit de fond conséquent évalué à 4.1. Les SUV^{max} selon les deux opérateurs sont à 5.9 et 6.9. En pratique, pour l'interprétation finale, c'est l'appréciation qualitative qui prime. Celle-ci est rendue complexe lorsque l'étude est effectuée en double aveugle pour les opérateurs. C'est pourquoi il est important de se situer à distance de toute antibiothérapie ou chirurgie pouvant biaiser l'appréciation par le médecin de médecine nucléaire. Pour

ce patient, la ^{18}F -FDG-TEP-TDM décrite comme positive est vraisemblablement liée à la persistance des remaniements de nature inflammatoire post-opératoire. Il s'agit d'un défaut de spécificité de la ^{18}F -FDG-TEP-TDM entre processus inflammatoires stériles et infectieux. De plus le greffon osseux est constitué de tissu à fort pouvoir régénérateur responsable d'un hyper métabolisme qui sera marqué au ^{18}F -FDG.

Le troisième patient a 52 ans. Il a bénéficié d'une évaluation par ^{18}F -FDG-TEP-TDM et IRM à 1 mois de l'arrêt de l'antibiothérapie et à 5 mois du lavage pour une infection postopératoire précoce à SAMS d'une arthrodèse L5-S1 avec cage et greffon osseux. Le patient présentait une symptomatologie douloureuse invalidante et persistante. Alors que le patient était apyrétique avec une cicatrice non inflammatoire, l'IRM a été interprétée positive de même que la ^{18}F -FDG-TEP-TDM. L'interprétation qualitative pour les deux opérateurs a été estimée positive à 3 sur 5 devant la mise en évidence de deux foyers hyper métaboliques. L'un au niveau de la cage en inter somatique L5-S1 et le second au regard d'une vis pédiculaire en inter-épineux L4-L5. Ces images sont d'intensités modérées sur les images corrigées du fait du matériel. Sur les images en NAC, l'hyper métabolisme est intense. En analyse semi-quantitative la ^{18}F -FDG-TEP-TDM a été retenu négatif, avec un rapport de $\text{SUV}^{\text{moyen}}$ est à 2.15.

Le quatrième cas concerne une patiente de 68 ans. Elle a présenté dans les suites d'une arthrodèse L5 – S1 une récurrence d'infection à SAMS en juin 2016 malgré une prise en charge thérapeutique complète en 2006 avec ablation du matériel. L'IRM et la ^{18}F -FDG-TEP-TDM ont été effectuées 3 mois après le lavage et un jour après l'arrêt de l'antibiothérapie. La patiente est alors apyrétique et asymptomatique avec une CRP à 1.9. L'IRM a été interprétée positive de même que la ^{18}F -FDG-TEP-TDM avec une analyse qualitative cotée à 4 par les deux opérateurs. En analyse semi-quantitative le rapport de $\text{SUV}_{\text{moyen}}$ est à 2.8.

Le cinquième patient faux positif est une femme de 66 ans porteuse depuis 2012 d'une arthrodèse étendue de T12 à S1 pour scoliose. La patiente a bénéficié d'une ^{18}F -FDG-TEP-TDM de réévaluation le 5/03/2014 aux vues d'une reprise d'arthrodèse. En effet, la patiente présentait des lombalgies persistantes avec une biopsie disco-vertébrale (BDV) en janvier 2014 ayant retrouvé un unique prélèvement positif à *staphylococcus capitis*. Alors que l'IRM faite dans le même temps est rendue négative, la ^{18}F -FDG-TEP-TDM est rendue fortement positive par les deux observateurs avec un score commun à 4. En analyse semi-quantitative le rapport de SUV n'était qu'à 1.8, considérée donc négatif.

Plusieurs hypothèses pourraient expliquer les résultats de faux-positifs en ^{18}F -FDG-TEP-TDM. Tout d'abord, les TEP-TDM ont été réalisées dans un contexte de suspicion de rechute d'une infection rachidienne pour l'ensemble de ces cinq patients. Les infections antérieures et les remaniements cicatriciels liés aux reprises chirurgicales peuvent être à l'origine de signaux persistants pouvant faire interpréter l'examen comme positif à tort. Il est intéressant de noter que chez 4 des 5 patients, la TEP semi-quantitative était négative, rectifiant ainsi le diagnostic. C'est dans ces situations de rechutes et cas complexe avec matériel étendu, que l'analyse quantitative apparaît comme un outil complémentaire

fiable à l'analyse qualitative. De plus, pour trois des cinq patients, l'infection récente était documentée à staphylococcus aureus (SA). Il a été montré que la réaction du système immunitaire à une bactérie est distincte d'un individu à un autre ainsi que d'un type de bactérie à une autre. De plus au sein de la même espèce, notamment SA, certains SA acquièrent un caractère de virulence spécifique (exemple : système Agr) responsable d'une activation particulièrement soutenue du système immunitaire. Cette activation pourrait perdurer et être responsable de faux positifs au ^{18}F -FDG-TEP-TDM jusqu'à 6 mois de l'épisode infectieux. L'IRM était positive dans deux cas de ^{18}F -FDG-TEP-TDM faux positifs. Dans ces cas, elle ne rectifie pas le diagnostic et elle confirme l'existence de processus inflammatoires intenses. Enfin, il est important de prendre en compte le type de matériel implanté, son extension et ses indications pour tout patient. Les contraintes mécaniques, liées aux remaniements inflammatoires des disques, au montage complexe étendu d'arthrodèse sont sources de foyers hyper métaboliques au contact du matériel. Tout comme les remaniements dégénératifs (ostéophytes, hernie intra-spongieuse) ils sont à différencier du pattern des signes associés aux infections rachidiennes en ^{18}F -FDG-TEP-TDM.

2.2 Faux négatifs en TEP

Parmi les 49 ^{18}F -FDG-TEP-TDM étudiés dans cette études, trois ^{18}F -FDG-TEP-TDM se sont avérées être des faux négatifs.

La première ^{18}F -FDG-TEP-TDM a été effectuée chez une patiente de 62 ans porteuse d'une arthrodèse étendue de T8 à L5 depuis plus de 6 ans pour scoliose. Devant des douleurs rachidiennes persistantes associées à un épisode fébrile une ^{18}F -FDG-TEP-TDM a été effectuée. L'évaluation qualitative conclue à un score unanime à 1, en faveur de l'absence d'infection, et l'analyse semi-quantitative à un rapport de SUV à 1.2. Il n'y avait aucun signe d'hyper métabolisme au niveau du matériel en images AC et NAC. Toutefois un hyper métabolisme était noté de manière diffuse au niveau des parties molles considéré comme du remaniement post-opératoire. Toutefois on note une collection non fixante des parties molles. La présentation clinico-biologique restait torpide avec une patiente peu symptomatique et une CRP à 8.6 mg/L. Devant une IRM positive avec prise de contraste de la collection venant au contact de l'arthrodèse et la persistance de la fièvre, une dépose du matériel après lavage a été effectuée. L'ensemble des prélèvements chirurgicaux reviennent positifs à *Cutibacterium acnes*.

Le deuxième cas concerne une infection rachidienne complexe sur matériel d'arthrodèse récidivante chez une patiente de 81 ans. Cette patiente diabétique a bénéficié d'une arthrodèse thoraco-lombosacrée pour déformation rachidienne secondaire à un sarcome thoracique en rémission. Elle a ensuite présenté 4 infections récidivantes à SAMS, malgré un traitement chirurgical et antibiothérapie adaptée. A 9 mois de la dernière intervention chirurgicale avec ablation de vis de T2 à T6 et à 6 mois de l'arrêt de toute antibiothérapie, la patiente a présenté une dermohypodermite de T3 à T7 accompagnée d'un syndrome inflammatoire (CRP à 78.2 mg/L). La ^{18}F -FDG-TEP-TDM effectué à ce moment a été considéré sans signe d'infection. Un score unanime à 1 entre les deux observateurs et un rapport moyen de SUV à 1.4 ont été rendus. Lors du lavage effectué le lendemain, un SEMS est retrouvé sur l'ensemble des

prélèvements profonds. La SUV de référence prise sur vertèbre saine est élevée dans ce cas. Ceci est typiquement retrouvé au cours d'infection chronique du fait d'une activation médullaire chronique. Pour ces deux patientes, nos principales hypothèses sont : premièrement les bactéries retrouvées en cause sont des bactéries responsables d'infections moins bruyantes, souvent torpides. Deuxièmement il s'agit de patientes avec du matériel d'ostéosynthèse étendue et des remaniements dus aux multiples chirurgies rendant difficile l'interprétation (Figure 30).

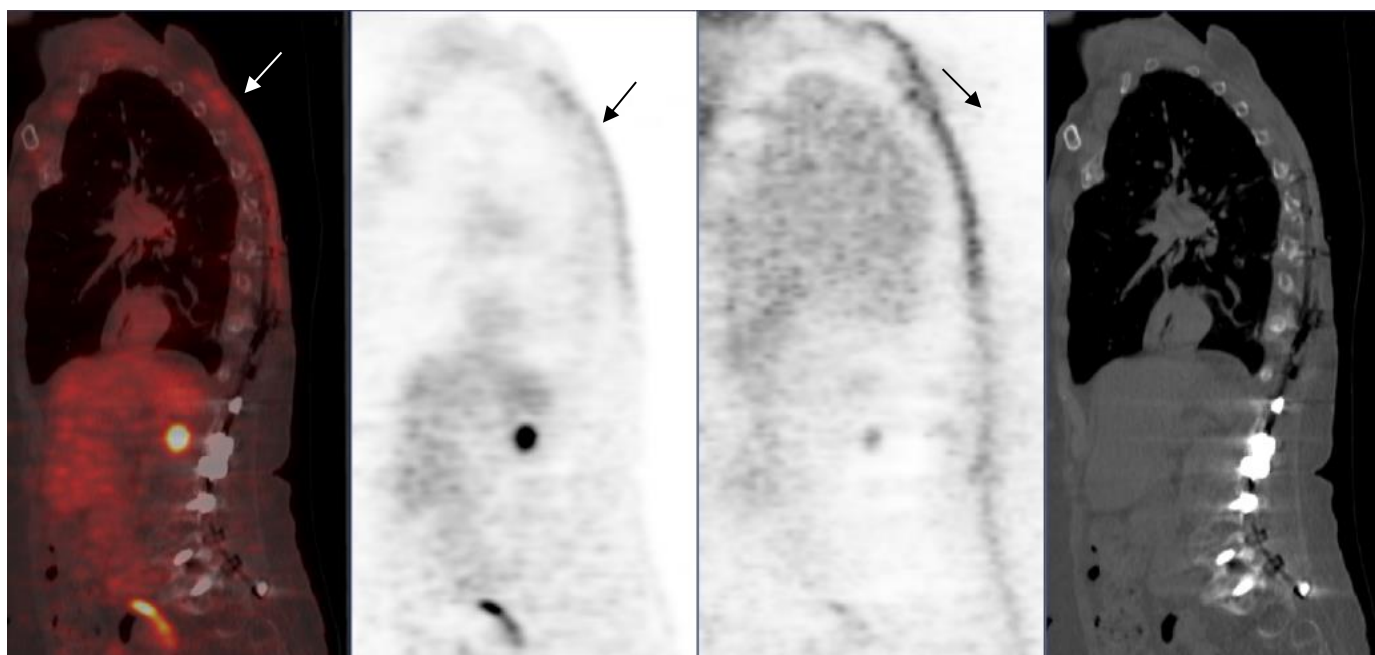


Figure 32 : Images de ^{18}F -FDG-TEP-TDM FN d'une patiente de 81 ans présentant une IR sur arthrodeèse étendue à SEMS.

De gauche à droite, images en coupes sagittales en mode fusion, en mode atténuation correction (AC), Non atténuation correction (NAC), TDM. (Flèches) Hypermétabolisme sous cutanée en regard de la partie supérieure du rachis dorsal signant une infection par contiguïté d'interprétation difficile.

La troisième ^{18}F -FDG-TEP-TDM faussement négative concerne une patiente de 56 ans qui présente la récurrence d'une infection initialement à *E. Coli* et *Proteus Mirabilis* de matériel d'arthrodeèse étendue de T8 à S1. Le tableau clinico-biologique est alors bruyant avec fièvre à 39°C associée à des lombalgies, CRP à 200 mg/L, ce qui conduira à une nouvelle intervention avec des prélèvements positifs à SAMS. La ^{18}F -FDG-TEP-TDM réalisée 6 mois après le premier épisode d'infection était négative en qualitatif et en semi-quantitatif alors que l'IRM met en évidence une collection L4-L5. La seule explication à ce résultat est l'étendue du matériel composé de vis, tige et 2 cages associées à un greffon osseux. Pour cette patiente, il persistait une plaie entre les deux épisodes d'infection, faisant évoquer la possibilité d'un mécanisme par réinfection plutôt que d'une rechute.

Dans les trois cas de faux négatifs, il s'agissait de patients ayant un rachis instrumenté avec une arthrodeèse étendue. De ce fait un phénomène de sur correction est volontiers présent et négative des

petits foyers hypermétaboliques. La sur-correction est liée à la correction d'atténuation obtenue par la TDM sur du matériel dense (comme le matériel d'arthrodèse). Elle a pour effet d'engendrer la perte d'un grand nombre de photons (diminution du rapport signal sur bruit) et donc de sous-estimer en quantification. On peut s'en affranchir partiellement en utilisant les images NAC ou à l'aide d'algorithmes de reconstruction itératifs. Néanmoins ces algorithmes sont développés par les constructeurs et peu utilisés en pratique courante.

D'autre part, pour éviter les faux négatifs liés à une collection subaiguë non visible au TDM sans injection, l'étude actuelle et la littérature préconisent l'injection de produit de contraste iodé. Une autre cause fréquente de faux négatif est une antibiothérapie en cours ou un délai trop court entre arrêt d'antibiothérapie et ^{18}F -FDG-TEP-TDM. De plus, la lecture en aveugle des TEP, ne rend pas compte de la pratique clinique. En effet, dans la pratique il est essentiel d'avoir connaissance, des symptômes cliniques du patient, ses antécédents chirurgicaux et la connaissance du matériel présent. De même, s'il existe un examen antérieur, il est essentiel de le comparer au nouveau pour juger de l'évolution.

IV- Conclusion et perspectives

Dans notre étude, la précision diagnostique de la ^{18}F -FDG-TEP-TDM est similaire à celle de l'IRM dans le cadre du diagnostic précoce d'une infection rachidienne avec matériel. Ces deux examens présentent de bonnes performances. Ils ont tous deux leur place pour les patients suspects. L'IRM sera effectuée en première intention devant toute suspicion d'IR avec matériel. La ^{18}F -FDG-TEP-TDM pourrait être effectué chez les patients pour lesquels le diagnostic reste incertain à l'issue des examens complémentaires de première intention. Sa valeur prédictive négative est particulièrement intéressante pour éliminer le diagnostic d'IR sur matériel. Devant un résultat positif de la ^{18}F -FDG-TEP-TDM, il conviendra de rester prudent et de rechercher de potentiel facteur de risque de faux positif. Il en est de même lorsqu'elle est négative dans le cadre d'IR tardives occultes. A l'issue de cette étude, nous pensons que la ^{18}F -FDG-TEP-TDM pourrait être intégrée aux critères diagnostiques d'IR avec matériel.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Tayles N, Buckley HR. Leprosy and tuberculosis in Iron Age Southeast Asia? *Am J Phys Anthropol.* 2004 Nov;125(3):239–56.
2. Kulowski J. Management of hematogenous pyogenic osteomyelitis. *Surgery.* 1956 Dec;40(6):1094–104.
3. Kulowski J. The treatment of pyogenic osteomyelitis. *Ann Surg.* 1936 Apr;103(4):613–24.
4. Fuentes J-M. Histoire de la chirurgie du rachis. *Neurochirurgie.* 2007 Dec 1;53:501–7.
5. Chaudhary SB, Vives MJ, Basra SK, Reiter MF. Postoperative Spinal Wound Infections and Postprocedural Diskitis. *J Spinal Cord Med.* 2007;30(5):441–51.
6. Collins I, Wilson-MacDonald J, Chami G, Burgoyne W, Vineyakam P, Berendt T, et al. The diagnosis and management of infection following instrumented spinal fusion. *Eur Spine J.* 2008 Mar;17(3):445–50.
7. Weinstein MA, McCabe JP, Cammisa FPJ. Postoperative Spinal Wound Infection: A Review of 2,391 Consecutive Index Procedures. *Clin Spine Surg.* 2000 Oct;13(5):422.
8. Lener S, Hartmann S, Barbagallo GMV, Certo F, Thomé C, Tschugg A. Management of spinal infection: a review of the literature. *Acta Neurochir (Wien).* 2018;160(3):487–96.
9. Jensen AG, Espersen F, Skinhøj P, Rosdahl VT, Frimodt-Møller N. Increasing frequency of vertebral osteomyelitis following *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Denmark 1980-1990. *J Infect.* 1997 Mar;34(2):113–8.
10. Sans N, Faruch M, Lapègue F, Ponsot A, Chiavassa H, Railhac J-J. Infection du rachis – Spondylodiscites. /data/revues/22115706/v93i6/S2211570612001701/ [Internet]. 2012 Jun 21 [cited 2018 May 15]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/733581>
11. Chidiac C, Perronne C, Pouchain D, Quinet B, Weinbreck P. Bureau des consensus et des recommandations de la société de pathologie infectieuse de langue française. Spondilodiscites infectieuses primitives et secondaires à un geste intradiscal, sans mise en place de matériel. 2007. 2007;22.
12. Grammatico L, Barron S, Rusch E, Lepage B, Surer N, Desenclos JC, et al. Epidemiology of vertebral osteomyelitis (VO) in France: analysis of hospital-discharge data 2002–2003. *Epidemiol Infect.* 2008 May;136(5):653–60.
13. Chhem RK, Wang S, Jaovisidha S, Schmit P, Friedman L, Bureau NJ, et al. Imaging of Fungal, Viral, and Parasitic Musculoskeletal and Spinal Diseases. *Radiol Clin North Am.* 2001 Mar;39(2):357–78.
14. Capen DA, Calderone RR, Green A. Perioperative risk factors for wound infections after lower back fusions. *Orthop Clin North Am.* 1996 Jan;27(1):83–6.
15. Viola RW, King HA, Adler SM, Wilson CB. Delayed Infection After Elective Spinal Instrumentation and Fusion: A Retrospective Analysis of Eight Cases. *Spine.* 1997 Oct 15;22(20):2444–50.
16. Lonstein J, Winter R, Moe J, Gaines D. Wound infection with Harrington instrumentation and spine fusion for scoliosis. *Clin Orthop.* 1973 Oct;(96):222–33.

17. Smith JS, Shaffrey CI, Sansur CA, Berven SH, Fu KG, Broadstone PA, et al. Rates of Infection After Spine Surgery Based on 108,419 Procedures: A Report from the Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality Committee. *Spine*. 2011 Apr 1;36(7):556–63.
18. Wille H, Dauchy F-A, Desclaux A, Dutronc H, Vareil M-O, Dubois V, et al. Efficacy of debridement, antibiotic therapy and implant retention within three months during postoperative instrumented spine infections. *Infect Dis Lond Engl*. 2017 Apr;49(4):261–7.
19. Fang X, Wood KB. Management of postoperative instrumented spinal wound infection. *Chin Med J (Engl)*. 2013 Oct;126(20):3817–21.
20. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. *N Engl J Med*. 2004 Oct 14;351(16):1645–54.
21. 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*. 1996 Apr;78(4):512–23.
22. Thalgott JS, Cotler HB, Sasso RC, LaRocca H, Gardner V. Postoperative infections in spinal implants. Classification and analysis--a multicenter study. *Spine*. 1991 Aug;16(8):981–4.
23. Stambough JL, Beringer D. Postoperative wound infections complicating adult spine surgery. *J Spinal Disord*. 1992 Sep;5(3):277–85.
24. Belzunegui J, Del Val N, Intxausti JJ, De Dios JR, Queiro R, González C, et al. Vertebral osteomyelitis in northern Spain. Report of 62 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 Aug;17(4):447–52.
25. Belzunegui J, Intxausti JJ, De Dios JR, Del Val N, Rodríguez Valverde V, González C, et al. Haematogenous vertebral osteomyelitis in the elderly. *Clin Rheumatol*. 2000;19(5):344–7.
26. Calvo JM, Ramos JL, García F, Bureo JC, Bureo P, Pérez M. [Pyogenic and non-pyogenic vertebral osteomyelitis: descriptive and comparative study of a series of 40 cases]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000 Nov;18(9):452–6.
27. Picada R, Winter RB, Lonstein JE, Denis F, Pinto MR, Smith MD, et al. Postoperative deep wound infection in adults after posterior lumbosacral spine fusion with instrumentation: incidence and management. *J Spinal Disord*. 2000 Feb;13(1):42–5.
28. Wimmer C, Gluch H, Franzreb M, Ogon M. Predisposing factors for infection in spine surgery: a survey of 850 spinal procedures. *J Spinal Disord*. 1998 Apr;11(2):124–8.
29. Olsen MA, Mayfield J, Laurysen C, Polish LB, Jones M, Vest J, et al. Risk factors for surgical site infection in spinal surgery. *J Neurosurg*. 2003 Mar;98(2 Suppl):149–55.
30. Levi ADO, Dickman CA, Sonntag VKH. Management of postoperative infections after spinal instrumentation. *J Neurosurg*. 1997 Jun 1;86(6):975–80.
31. Borkhuu B, Borowski A, Shah SA, Littleton AG, Dabney KW, Miller F. Antibiotic-loaded allograft decreases the rate of acute deep wound infection after spinal fusion in cerebral palsy. *Spine*. 2008 Oct 1;33(21):2300–4.
32. Pull ter Gunne AF, van Laarhoven CJHM, Cohen DB. Incidence of surgical site infection following adult spinal deformity surgery: an analysis of patient risk. *Eur Spine J*. 2010 Jun;19(6):982–8.

33. Møller AM, Villebro N, Pedersen T, Tønnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet Lond Engl*. 2002 Jan 12;359(9301):114–7.
34. Eveillard M, Mertl P, Canarelli B, Lavenne J, Fave MH, Eb F, et al. [Risk of deep infection in first-intention total hip replacement. Evaluation concerning a continuous series of 790 cases]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2001 Dec 15;30(38):1868–75.
35. Ghobrial GM, Wang MY, Green BA, Levene HB, Manzano G, Vanni S, et al. Preoperative skin antisepsis with chlorhexidine gluconate versus povidone-iodine: a prospective analysis of 6959 consecutive spinal surgery patients. *J Neurosurg Spine*. 2018 Feb;28(2):209–14.
36. Greif R, Akça O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI, Outcomes Research Group. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *N Engl J Med*. 2000 Jan 20;342(3):161–7.
37. Martin C, Pourriat JL. Quality of perioperative antibiotic administration by French anaesthetists. *J Hosp Infect*. 1998 Sep;40(1):47–53.
38. Bratzler DW, Hunt DR. The surgical infection prevention and surgical care improvement projects: national initiatives to improve outcomes for patients having surgery. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006 Aug 1;43(3):322–30.
39. Rubinstein E, Findler G, Amit P, Shaked I. Perioperative prophylactic cephazolin in spinal surgery. A double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Joint Surg Br*. 1994 Jan;76(1):99–102.
40. Martin C, Boisson M, Dupont H, Fletcher D, Gauzit R, Kitzis M. Recommandations formalisées d’Experts de la SFAR: Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2017;34(5):513.
41. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT), Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP), Société Française d’Anesthésie et de Réanimation (SFAR), Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFOT), Société Française d’Hygiène Hospitalière (SFHH), et al. [Recommendations for clinical practice. Osteo-articular infection therapy according to materials used (prosthesis, implants, osteosynthesis)]. *Med Mal Infect*. 2009 Oct;39(10):745–74.
42. Sousa R, Muñoz-Mahamud E, Quayle J, Dias da Costa L, Casals C, Scott P, et al. Is Asymptomatic Bacteriuria a Risk Factor for Prosthetic Joint Infection? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Jul 1;59(1):41–7.
43. Mirzashahi B, Chehrassan M, Mortazavi SMJ. Intrawound application of vancomycin changes the responsible germ in elective spine surgery without significant effect on the rate of infection: a randomized prospective study. *Musculoskelet Surg*. 2017 Jul 11;1–5.
44. Devin CJ, Chotai S, MCGirt MJ, Vaccaro AR, Youssef JA, Orndorff DG, et al. Intrawound Vancomycin Decreases the Risk of Surgical Site Infection After Posterior Spine Surgery: A Multicenter Analysis. *Spine*. 2018 Jan 1;43(1):65–71.
45. Chotai S, Wright PW, Hale AT, Jones WA, McGirt MJ, Patt JC, et al. Does Intrawound Vancomycin Application During Spine Surgery Create Vancomycin-Resistant Organism? *Neurosurgery*. 2017 May 1;80(5):746–53.
46. Valour F. Infections ostéo-articulaires à *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* : épidémiologie moléculaire et corrélation entre expression clinique et interactions hôte – bactérie

[Internet] [phdthesis]. Université Claude Bernard - Lyon I; 2014 [cited 2018 May 21]. Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01315665/document>

47. Chiang H-Y, Herwaldt LA, Blevins AE, Cho E, Schweizer ML. Effectiveness of local vancomycin powder to decrease surgical site infections: a meta-analysis. *Spine J.* 2014 Mar;14(3):397–407.
48. Wright JB, Lam K, Burrell RE. Wound management in an era of increasing bacterial antibiotic resistance: A role for topical silver treatment. *Am J Infect Control.* 1998 Dec 1;26(6):572–7.
49. Høiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi GL, Coenye T, Donelli G, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect.* 2015 May 1;21:S1–25.
50. Gristina AG. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science.* 1987 Sep 25;237(4822):1588–95.
51. Flemming H-C, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol.* 2010 Sep;8(9):623–33.
52. Heim CE, Vidlak D, Kielian T. Interleukin-10 production by myeloid-derived suppressor cells contributes to bacterial persistence during *Staphylococcus aureus* orthopedic biofilm infection. *J Leukoc Biol.* 2015 Dec;98(6):1003–13.
53. Löffler B, Tuscherr L, Niemann S, Peters G. *Staphylococcus aureus* persistence in non-professional phagocytes. *Int J Med Microbiol IJMM.* 2014 Mar;304(2):170–6.
54. Lazennec J-Y, Fourniols E, Lenoir T, Aubry A, Pissonnier M-L, Issartel B, et al. Infections in the operated spine: Update on risk management and therapeutic strategies. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2011 Oct 1;97(6, Supplement):S107–16.
55. Perry JW, Montgomerie JZ, Swank S, Gilmore DS, Maeder K. Wound Infections Following Spinal Fusion with Posterior Segmental Spinal Instrumentation. *Clin Infect Dis.* 1997 Apr 1;24(4):558–61.
56. Hegde V, Meredith DS, Kepler CK, Huang RC. Management of postoperative spinal infections. *World J Orthop.* 2012 Nov 18;3(11):182–9.
57. Mavrogenis AF, Megaloikonomos PD, Igoumenou VG, Panagopoulos GN, Giannitsioti E, Papadopoulos A, et al. Spondylodiscitis revisited. *EFORT Open Rev.* 2017 Nov 15;2(11):447–61.
58. Jiménez-Mejías ME, de Dios Colmenero J, Sánchez-Lora FJ, Palomino-Nicás J, Reguera JM, García de la Heras J, et al. Postoperative spondylodiskitis: etiology, clinical findings, prognosis, and comparison with nonoperative pyogenic spondylodiskitis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1999 Aug;29(2):339–45.
59. Dubée V, Lenoir T, Leflon-Guibout V, Briere-Bellier C, Guigui P, Fantin B. Three-Month Antibiotic Therapy for Early-Onset Postoperative Spinal Implant Infections. *Clin Infect Dis.* 2012 Dec 1;55(11):1481–7.
60. Stolberg-Stolberg J, Horn D, Roßlenbroich S, Riesenbeck O, Kampmeier S, Mohr M, et al. Management of destructive *Candida albicans* spondylodiscitis of the cervical spine: a systematic analysis of literature illustrated by an unusual case. *Eur Spine J.* 2017 Apr 1;26(4):1009–18.

61. Lewis RE, Klepser ME. The changing face of nosocomial candidemia: epidemiology, resistance, and drug therapy. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1999 Mar 15;56(6):525–33; quiz 534–5.
62. Reitman CA, Watters WC. Spinal Brucellosis: Case Report in the United States. *Spine*. 2002 May;27(9):E250–2.
63. Ha K-Y, Chung Y-G, Ryoo S-J. Adherence and biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis* and *Mycobacterium tuberculosis* on various spinal implants. *Spine*. 2005 Jan 1;30(1):38–43.
64. Cho D-Y, Liao W-R, Lee W-Y, Liu J-T, Chiu C-L, Sheu P-C. Preliminary experience using a polyetheretherketone (PEEK) cage in the treatment of cervical disc disease. *Neurosurgery*. 2002 Dec;51(6):1343–9; discussion 1349–1350.
65. Vavruch L, Hedlund R, Javid D, Leszniewski W, Shalabi A. A prospective randomized comparison between the cloward procedure and a carbon fiber cage in the cervical spine: a clinical and radiologic study. *Spine*. 2002 Aug 15;27(16):1694–701.
66. Park C-K, Ryu K-S. Are Controversial Issues in Cervical Total Disc Replacement Resolved or Unresolved?: A Review of Literature and Recent Updates. *Asian Spine J*. 2018 Feb;12(1):178–92.
67. McAfee PC, Cunningham BW, Devine J, Williams E, Yu-Yahiro J. Classification of heterotopic ossification (HO) in artificial disk replacement. *J Spinal Disord Tech*. 2003 Aug;16(4):384–9.
68. Veruva SY, Lanman TH, Isaza JE, Freeman TA, Kurtz SM, Steinbeck MJ. Periprosthetic UHMWPE Wear Debris Induces Inflammation, Vascularization, and Innervation After Total Disc Replacement in the Lumbar Spine. *Clin Orthop*. 2017 May;475(5):1369–81.
69. Mainguy A, Allaoui M, Bazin T, Chadan T, Deseze M, Faure A. Rapport d'évaluation HAS 2013: Révision des catégories homogènes de dispositifs médicaux-Implants du rachis. 2013 Mar.
70. Kao F-C, Niu C-C, Chen L-H, Lai P-L, Chen W-J. Maintenance of interbody space in one- and two-level anterior cervical interbody fusion: comparison of the effectiveness of autograft, allograft, and cage. *Clin Orthop*. 2005 Jan;(430):108–16.
71. Arrington ED, Smith WJ, Chambers HG, Bucknell AL, Davino NA. Complications of iliac crest bone graft harvesting. *Clin Orthop*. 1996 Aug;(329):300–9.
72. Goulet JA, Senunas LE, DeSilva GL, Greenfield ML. Autogenous iliac crest bone graft. Complications and functional assessment. *Clin Orthop*. 1997 Jun;(339):76–81.
73. Bartold SP, Donohoe KJ, Fletcher JW, Haynie TP, Henkin RE, Silberstein EB, et al. Procedure Guideline for Gallium Scintigraphy in the Evaluation of Malignant Disease. *J Nucl Med*. 1997 Jan 6;38(6):990–4.
74. Walker AE, Robinson RA. [Anterior cervical fusion]. *El Dia Medico*. 1962 May;34(Spec):894–900.
75. Bhadra AK, Raman AS, Casey ATH, Crawford RJ. Single-level cervical radiculopathy: clinical outcome and cost-effectiveness of four techniques of anterior cervical discectomy and fusion and disc arthroplasty. *Eur Spine J*. 2009 Feb;18(2):232–7.
76. Bishop RC, Moore KA, Hadley MN. Anterior cervical interbody fusion using autogeneic and allogeneic bone graft substrate: a prospective comparative analysis. *J Neurosurg*. 1996 Aug;85(2):206–10.

77. Hacker RJ, Cauthen JC, Gilbert TJ, Griffith SL. A prospective randomized multicenter clinical evaluation of an anterior cervical fusion cage. *Spine*. 2000 Oct 15;25(20):2646–54; discussion 2655.
78. Majd ME, Vadhva M, Holt RT. Anterior cervical reconstruction using titanium cages with anterior plating. *Spine*. 1999 Aug 1;24(15):1604–10.
79. Shapiro S, Connolly P, Donaldson J, Abel T. Cadaveric fibula, locking plate, and allogeneic bone matrix for anterior cervical fusions after cervical discectomy for radiculopathy or myelopathy. *J Neurosurg*. 2001 Jul;95(1 Suppl):43–50.
80. Melendez D, Osmon D, Quaintance KEG, Hanssen AD, Patel R. 693 Comparison of the 2011 Musculoskeletal Infection Society (MSIS), the 2013 International Consensus Meeting (ICM) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) Diagnostic Criteria for Prosthetic Joint Infection (PJI). *Open Forum Infect Dis*. 2014 Dec;1(Suppl 1):S196.
81. Carragee EJ. Pyogenic vertebral osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am*. 1997 Jun;79(6):874–80.
82. Sheikh AF, Khosravi AD, Goodarzi H, Nashibi R, Teimouri A, Motamedfar A, et al. Pathogen Identification in Suspected Cases of Pyogenic Spondylodiscitis. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2017 Mar 9 [cited 2018 Apr 18];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5343039/>
83. Rosahl SK, Gharabaghi A, Zink PM, Samii M. Monitoring of blood parameters following anterior cervical fusion. *J Neurosurg*. 2000 Apr;92(2 Suppl):169–74.
84. Cheung WY, Luk KDK. Pyogenic spondylitis. *Int Orthop*. 2012 Feb 1;36(2):397–404.
85. Ettinger M, Calliess T, Kielstein JT, Sibai J, Brückner T, Lichtinghagen R, et al. Circulating Biomarkers for Discrimination Between Aseptic Joint Failure, Low-Grade Infection, and High-Grade Septic Failure. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug 1;61(3):332–41.
86. Jeong D-K, Lee H-W, Kwon Y-M. Clinical Value of Procalcitonin in Patients with Spinal Infection. *J Korean Neurosurg Soc*. 2015 Sep;58(3):271–5.
87. Hadjipavlou AG, Mader JT, Necessary JT, Muffoletto AJ. Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management. *Spine*. 2000 Jul 1;25(13):1668–79.
88. Curry WT, Hoh BL, Amin-Hanjani S, Eskandar EN. Spinal epidural abscess: clinical presentation, management, and outcome. *Surg Neurol*. 2005 Apr;63(4):364–71; discussion 371.
89. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Tattevin P, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). ECN.Pilly: maladies infectieuses et tropicales : préparation ECN, tous les items d'infectiologie. 2017.
90. Duarte RM, Vaccaro AR. Spinal infection: state of the art and management algorithm. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc*. 2013 Dec;22(12):2787–99.
91. Abbey DM, Turner DM, Warson JS, Wirt TC, Scalley RD. Treatment of postoperative wound infections following spinal fusion with instrumentation. *J Spinal Disord*. 1995 Aug;8(4):278–83.
92. Gerometta A, Olaverri JCR, Bitan F. Infections in spinal instrumentation. *Int Orthop*. 2012 Feb 1;36(2):457–64.
93. Wisneski RJ. Infectious disease of the spine. Diagnostic and treatment considerations. *Orthop Clin North Am*. 1991 Jul;22(3):491–501.

94. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004 Oct 14;351(16):1645–54.
95. White LM, Buckwalter KA. Technical considerations: CT and MR imaging in the postoperative orthopedic patient. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2002 Mar;6(1):5–17.
96. White LM, Kim JK, Mehta M, Merchant N, Schweitzer ME, Morrison WB, et al. Complications of Total Hip Arthroplasty: MR Imaging—Initial Experience. *Radiology*. 2000 Apr 1;215(1):254–62.
97. Shen L, Jiang C, Jiang R, Fang W, Feng Q, Wang L, et al. Diagnosis and classification in MRI of brucellar spondylitis. *Radiol Infect Dis*. 2017 Sep;4(3):102–7.
98. Ortiz O, Pait TG, McAllister P, Sauter K. Postoperative magnetic resonance imaging with titanium implants of the thoracic and lumbar spine. *Neurosurgery*. 1996 Apr;38(4):741–5.
99. Forrester DM. Infectious spondylitis. *Semin Ultrasound CT MRI*. 2004 Dec 1;25(6):461–73.
100. Kwon J-W, Hyun S-J, Han S-H, Kim K-J, Jahng T-A. Pyogenic Vertebral Osteomyelitis: Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Korean J Spine*. 2017 Jun;14(2):27–34.
101. Hlavín ML, Kaminski HJ, Ross JS, Ganz E. Spinal epidural abscess: a ten-year perspective. *Neurosurgery*. 1990 Aug;27(2):177–84.
102. Ledermann HP, Schweitzer ME, Morrison WB, Carrino JA. MR imaging findings in spinal infections: rules or myths? *Radiology*. 2003 Aug;228(2):506–14.
103. Carragee EJ. The clinical use of magnetic resonance imaging in pyogenic vertebral osteomyelitis. *Spine*. 1997 Apr 1;22(7):780–5.
104. Witsø E, Persen L, Løseth K, Bergh K. Adsorption and release of antibiotics from morselized cancellous bone. In vitro studies of 8 antibiotics. *Acta Orthop Scand*. 1999 Jun;70(3):298–304.
105. Dufour V, Feydy A, Rillardon L, Redondo A, Le Page L, Bert F, et al. Comparative study of postoperative and spontaneous pyogenic spondylodiscitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Apr 1;34(5):766–71.
106. Lamy B, Roy P, Carret G, Flandrois J-P, Delignette-Muller ML. What is the relevance of obtaining multiple blood samples for culture? A comprehensive model to optimize the strategy for diagnosing bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2002 Oct 1;35(7):842–50.
107. Pupaibool J, Vasoo S, Erwin PJ, Murad MH, Berbari EF. The utility of image-guided percutaneous needle aspiration biopsy for the diagnosis of spontaneous vertebral osteomyelitis: a systematic review and meta-analysis. *Spine J*. 2015 Jan;15(1):122–31.
108. Sehn JK, Gilula LA. Percutaneous needle biopsy in diagnosis and identification of causative organisms in cases of suspected vertebral osteomyelitis. *Eur J Radiol*. 2012 May;81(5):940–6.
109. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan 1;56(1):e1–25.
110. Roux A-L, Sivadon-Tardy V, Bauer T, Lortat-Jacob A, Herrmann J-L, Gaillard J-L, et al. Diagnosis of prosthetic joint infection by beadmill processing of a periprosthetic specimen. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Mar;17(3):447–50.

111. Gomez E, Cazanave C, Cunningham SA, Greenwood-Quaintance KE, Steckelberg JM, Uhl JR, et al. Prosthetic Joint Infection Diagnosis Using Broad-Range PCR of Biofilms Dislodged from Knee and Hip Arthroplasty Surfaces Using Sonication. *J Clin Microbiol.* 2012 Nov;50(11):3501.
112. Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2008 Dec 1;47(11):1403–9.
113. Fonfrède M, Couaillac JP, Augereau C, Lepargneur JP, Watine J. Critical Appraisal of Microbiology Guidelines Endorsed by two Professional Organisations: Société Française De Microbiologie (SFM) and American Society of Microbiology (ASM)., Critical Appraisal of Microbiology Guidelines Endorsed by two Professional Organisations: Société Française De Microbiologie (SFM) and American Society of Microbiology (ASM). *EJIFCC EJIFCC.* 2012 Jul;23, 23(2, 2):28, 28–32.
114. Zhai Z, Li H, Qin A, Liu G, Liu X, Wu C, et al. Meta-Analysis of Sonication Fluid Samples from Prosthetic Components for Diagnosis of Infection after Total Joint Arthroplasty. *J Clin Microbiol.* 2014 May;52(5):1730–6.
115. Sampedro MF, Huddleston PM, Piper KE, Karau MJ, Dekutoski MB, Yaszemski MJ, et al. A biofilm approach to detect bacteria on removed spinal implants. *Spine.* 2010 May 20;35(12):1218–24.
116. Choe H, Aota Y, Kobayashi N, Nakamura Y, Wakayama Y, Inaba Y, et al. Rapid sensitive molecular diagnosis of pyogenic spinal infections using methicillin-resistant Staphylococcus-specific polymerase chain reaction and 16S ribosomal RNA gene-based universal polymerase chain reaction. *Spine J Off J North Am Spine Soc.* 2014 Feb 1;14(2):255–62.
117. Lecouvet Frédéric, Irengé Leonid, Vandercam Bernard, Nzeusseu Adrien, Hamels Sandrine, Gala Jean-Luc. The etiologic diagnosis of infectious discitis is improved by amplification-based DNA analysis. *Arthritis Rheum.* 2004 Sep 9;50(9):2985–94.
118. Carbonnelle É, Nassif X. Utilisation en routine du MALDI-TOF-MS pour l'identification des pathogènes en microbiologie médicale. *médecine/sciences.* 2011 Oct;27(10):882–8.
119. Demirev PA, Fenselau C. Mass spectrometry for rapid characterization of microorganisms. *Annu Rev Anal Chem Palo Alto Calif.* 2008;1:71–93.
120. Kaleta EJ, Clark AE, Johnson DR, Gamage DC, Wysocki VH, Cherkaoui A, et al. Use of PCR Coupled with Electrospray Ionization Mass Spectrometry for Rapid Identification of Bacterial and Yeast Bloodstream Pathogens from Blood Culture Bottles. *J Clin Microbiol.* 2011 Jan 1;49(1):345–53.
121. Ferreira L, Sánchez-Juanes F, González-Avila M, Cembrero-Fuciños D, Herrero-Hernández A, González-Buitrago JM, et al. Direct identification of urinary tract pathogens from urine samples by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2010 Jun;48(6):2110–5.
122. Ferreira L, Sánchez-Juanes F, Muñoz-Bellido JL, González-Buitrago JM. Rapid method for direct identification of bacteria in urine and blood culture samples by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: intact cell vs. extraction method. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Jul;17(7):1007–12.
123. Camara JE, Hays FA. Discrimination between wild-type and ampicillin-resistant *Escherichia coli* by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2007 Nov 1;389(5):1633–8.

124. Dumitrescu O, Dauwalder O, Boisset S, Reverdy M-É, Tristan A, Vandenesch F. Résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus* - Les points-clés en 2010. *médecine/sciences*. 2010 Nov 1;26(11):943–9.
125. Durand J-P, Karoubi M, Anract P, Goldwasser F. Métastases osseuses : prise en charge multidisciplinaire, approche diagnostique et thérapeutique. [Httpwwwem-Premiumcomdocelec-u-Bordeauxfrdatatraitap14-55888](http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/743247/resultatrecherche/4) [Internet]. 2012 Oct 13 [cited 2018 Jun 19]; Available from: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/743247/resultatrecherche/4>
126. Loubes-Lacroix F, Gozlan A, Cognard C, Manelfe C. Imagerie diagnostique de la spondylodiscite infectieuse. *EMC - Radiol*. 2004 Jun 1;1(3):293–316.
127. Shang X, Wang L, Kou D, Jia X, Yang X, Zhang M, et al. Metal hypersensitivity in patient with posterior lumbar spine fusion: a case report and its literature review. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2014 Sep 26 [cited 2018 Jun 26];15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4192797/>
128. Stumpe KDM, Zanetti M, Weishaupt D, Hodler J, Boos N, von Schulthess GK. FDG Positron Emission Tomography for Differentiation of Degenerative and Infectious Endplate Abnormalities in the Lumbar Spine Detected on MR Imaging. *Am J Roentgenol*. 2002 Nov 1;179(5):1151–7.
129. Leone A, Sundaram M, Cerase A, Magnavita N, Tazza L, Marano P. Destructive spondyloarthropathy of the cervical spine in long-term hemodialyzed patients: a five-year clinical radiological prospective study. *Skeletal Radiol*. 2001 Aug 1;30(8):431–41.
130. Jones EA, Manaster BJ, May DA, Disler DG. Neuropathic osteoarthropathy: diagnostic dilemmas and differential diagnosis. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2000 Oct;20 Spec No:S279-293.
131. Kowalski TJ, Berbari EF, Huddleston PM, Steckelberg JM, Mandrekar JN, Osmon DR. The management and outcome of spinal implant infections: contemporary retrospective cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Apr 1;44(7):913–20.
132. Rosenstein BD, Wilson FC, Funderburk CH. The use of bacitracin irrigation to prevent infection in postoperative skeletal wounds. An experimental study. *J Bone Joint Surg Am*. 1989 Mar;71(3):427–30.
133. Kruckenhauser E-M, Nogler M, Coraça-Huber D. Use of lavage fluids in arthroplasty to prevent postoperative infections. *Drug Res*. 2014 Mar;64(3):166–8.
134. Glassman SD, Dimar JR, Puno RM, Johnson JR. Salvage of Instrumented Lumbar Fusions Complicated by Surgical Wound Infection. *Spine*. 1996 Sep 15;21(18):2163–9.
135. Fang D, Cheung KM, Dos Remedios ID, Lee YK, Leong JC. Pyogenic vertebral osteomyelitis: treatment by anterior spinal debridement and fusion. *J Spinal Disord*. 1994 Apr;7(2):173–80.
136. Przybylski GJ, Sharan AD. Single-stage autogenous bone grafting and internal fixation in the surgical management of pyogenic discitis and vertebral osteomyelitis. *J Neurosurg*. 2001 Jan;94(1 Suppl):1–7.
137. Hey HWD, Ng NLW, Tan CS, Fisher D, Vasudevan A, Liu GKP, et al. To the editor. *Spine*. 2017 15;42(12):E755–6.
138. Keller RB, Pappas AM. Infection after spinal fusion using internal fixation instrumentation. *Orthop Clin North Am*. 1972 Mar;3(1):99–111.

139. Chen S-H, Lee C-H, Huang K-C, Hsieh P-H, Tsai S-Y. Postoperative wound infection after posterior spinal instrumentation: analysis of long-term treatment outcomes. *Eur Spine J*. 2015 Mar 1;24(3):561–70.
140. Sheehan E, McKenna J, Mulhall KJ, Marks P, McCormack D. Adhesion of *Staphylococcus* to orthopaedic metals, an in vivo study. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc*. 2004 Jan;22(1):39–43.
141. Tokuhashi Y, Ajiro Y, Umezawa N. Conservative follow-up after epidural abscess and diskitis complicating instrumented metal interbody cage. *Orthopedics*. 2008 Jun;31(6):611.
142. De Winter F, Gemmel F, Van De Wiele C, Poffijn B, Uyttendaele D, Dierckx R. 18-Fluorine Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for the Diagnosis of Infection in the Postoperative Spine: *Spine*. 2003 Jun;28(12):1314–9.
143. Okuyama K, Abe E, Suzuki T, Tamura Y, Chiba M, Sato K. Posterior lumbar interbody fusion. *Acta Orthop Scand*. 1999 Aug;70(4):329.
144. Carmouche JJ, Molinari RW. Epidural Abscess and Discitis Complicating Instrumented Posterior Lumbar Interbody Fusion: A Case Report: *Spine*. 2004 Dec;29(23):E542–6.
145. Lian X-F, Xu J-G, Zeng B-F, Liu X-K, Li H, Qiu M, et al. Continuous irrigation and drainage for early postoperative deep wound infection after posterior instrumented spinal fusion. *J Spinal Disord Tech*. 2014 Dec;27(8):E315-317.
146. Bernard L, Dinh A, Ghout I, Simo D, Zeller V, Issartel B, et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2015 Mar 7;385(9971):875–82.
147. Clark CE, Shufflebarger HL. Late-developing infection in instrumented idiopathic scoliosis. *Spine*. 1999 Sep 15;24(18):1909–12.
148. Richards BR, Emara KM. Delayed infections after posterior TSRH spinal instrumentation for idiopathic scoliosis: revisited. *Spine*. 2001 Sep 15;26(18):1990–6.
149. Murillo O, Pachón ME, Euba G, Verdaguer R, Carreras M, Cabellos C, et al. Intracellular antimicrobial activity appearing as a relevant factor in antibiotic efficacy against an experimental foreign-body infection caused by *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Nov;64(5):1062–6.
150. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK, 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*. 2015 Sep 15;61(6):e26–46.
151. Hook AL, Chang C-Y, Yang J, Luckett J, Cockayne A, Atkinson S, et al. Combinatorial discovery of polymers resistant to bacterial attachment. *Nat Biotechnol*. 2012 Sep;30(9):868–75.
152. Cegelski L, Pinkner JS, Hammer ND, Cusumano CK, Hung CS, Chorell E, et al. Small-molecule inhibitors target *Escherichia coli* amyloid biogenesis and biofilm formation. *Nat Chem Biol*. 2009 Dec;5(12):913–9.
153. Sambanthamoorthy K, Sloup RE, Parashar V, Smith JM, Kim EE, Semmelhack MF, et al. Identification of Small Molecules That Antagonize Diguanylate Cyclase Enzymes To Inhibit Biofilm Formation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jan 10;56(10):5202–11.

154. Chauhan A, Lebeaux D, Ghigo J-M, Beloin C. Full and Broad-Spectrum In Vivo Eradication of Catheter-Associated Biofilms Using Gentamicin-EDTA Antibiotic Lock Therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Jan 12;56(12):6310–8.
155. Beloin C, Renard S, Ghigo J-M, Lebeaux D. Novel approaches to combat bacterial biofilms. *Curr Opin Pharmacol.* 2014 Oct 1;18:61–8.
156. James ML, Gambhir SS. A Molecular Imaging Primer: Modalities, Imaging Agents, and Applications. *Physiol Rev.* 2012 Apr 1;92(2):897–965.
157. Donohoe KJ, Henkin RE, Royal HD, Brown ML, Collier BD, O'Mara RE, et al. Procedure guideline for bone scintigraphy: 1.0. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 1996 Nov;37(11):1903–6.
158. Fuster D, Solà O, Soriano A, Monegal A, Setoain X, Tomás X, et al. A Prospective Study Comparing Whole-Body FDG PET/CT to Combined Planar Bone Scan With ⁶⁷Ga SPECT/CT in the Diagnosis of Spondylodiskitis. *Clin Nucl Med.* 2012 Sep;37(9):827.
159. Rodiek SO. Diagnostic methods in spinal infections. *Radiol.* 2001 Nov;41(11):976–86.
160. Lazzeri E, Erba P, Perri M, Doria R, Tascini C, Mariani G. Clinical impact of SPECT/CT with In-111 biotin on the management of patients with suspected spine infection. *Clin Nucl Med.* 2010 Jan;35(1):12–7.
161. Love C, Patel M, Lonner BS, Tomas MB, Palestro CJ. Diagnosing spinal osteomyelitis: a comparison of bone and Ga-67 scintigraphy and magnetic resonance imaging. *Clin Nucl Med.* 2000 Dec;25(12):963–77.
162. Erba PA, Glaudemans AWJM, Veltman NC, Sollini M, Pacilio M, Galli F, et al. Image acquisition and interpretation criteria for ^{99m}Tc-HMPAO-labelled white blood cell scintigraphy: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 Apr;41(4):615–23.
163. Palestro CJ, Kipper SL, Weiland FL, Love C, Tomas MB. Osteomyelitis: Diagnosis with ^{99m}Tc-labeled Antigranulocyte Antibodies Compared with Diagnosis with ¹¹¹In-labeled Leukocytes—Initial Experience. *Radiology.* 2002 Jun 1;223(3):758–64.
164. van der Bruggen W, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Gotthardt M, Oyen WJG. PET and SPECT in Osteomyelitis and Prosthetic Bone and Joint Infections: A Systematic Review. *Semin Nucl Med.* 2010 Jan 1;40(1):3–15.
165. Datz FL. Indium-111-Labeled Leukocytes for the Detection of Infection: Current Status. :18.
166. Morel A, Duc-Pennec AL, Dubrana F, Blanc-Beguín F, Querellou S, Keromnes N, et al. Évaluation de la valeur prédictive positive de la scintigraphie aux leucocytes marqués dans le diagnostic d'infections ostéo-articulaires. [Httpwwwem-Premiumcomdocelec-u-bordeauxfrdatarevues09281258v39i2S0928125814002794](http://www.em-premium.com/docelec-u-bordeaux/fr/data/revues/09281258v39i2S0928125814002794) [Internet]. 2015 Mar 28 [cited 2018 Jun 30]; Available from: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/965862/resultatrecherche/5>
167. Love C, Palestro CJ. Radionuclide Imaging of Infection. *J Nucl Med Technol.* 2004 Jan 6;32(2):47–57.
168. Palestro CJ, Caprioli R, Love C, Richardson HL, Kipper SL, Weiland FL, et al. Rapid diagnosis of pedal osteomyelitis in diabetics with a technetium-99m-labeled monoclonal antigranulocyte antibody. *J Foot Ankle Surg.* 2003 Jan 1;42(1):2–8.

169. Rypins EB, Kipper SL, Weiland F, Neal C, Line B, McDonald R, et al. 99m Tc anti-CD 15 monoclonal antibody (LeuTech) imaging improves diagnostic accuracy and clinical management in patients with equivocal presentation of appendicitis. *Ann Surg.* 2002 Feb;235(2):232–9.
170. Kipper SL, Rypins EB, Evans DG, Thakur ML, Smith TD, Rhodes B. Neutrophil-Specific 99mTc-Labeled Anti-CD15 Monoclonal Antibody Imaging for Diagnosis of Equivocal Appendicitis. *J Nucl Med.* 2000 Jan 3;41(3):449–55.
171. Rypins EB, Evans DG, Hinrichs W, Kipper SL. Tc-99m-HMPAO white blood cell scan for diagnosis of acute appendicitis in patients with equivocal clinical presentation. *Ann Surg.* 1997 Jul;226(1):58–65.
172. Rypins EB, Kipper SL. 99mTc-hexamethylpropyleneamine oxime (Tc-WBC) scan for diagnosing acute appendicitis in children. *Am Surg.* 1997 Oct;63(10):878–81.
173. Soret M, Basely M, Métivier D, Nioche C, Gontier E. Principe et technique de la tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie. [Httpwwwem-Premiumcomdocelec-Bordeauxfrdatatraitestr635-69715](http://www.em-premium.com.docelec-Bordeauxfrdatatraitestr635-69715) [Internet]. 2016 Aug 11 [cited 2018 Jun 29]; Available from: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/1073340/resultatrecherche/9>
174. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, et al. EANM/SNMMI Guideline for 18F-FDG Use in Inflammation and Infection. *J Nucl Med.* 2013 Apr 1;54(4):647–58.
175. Ouk D, Delcourt S, Tessonnier L, Casalta J-P, Habib G, Mundler O, et al. Apport de la TEP/TDM au 18F-FDG dans le suivi des endocardites infectieuses sur prothèses valvulaires non opérées. *Médecine Nucl.* 2018 Mar 1;42(2):59–69.
176. Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Kullberg BJ, Adang EMM, Oyen WJG. Cost-Effectiveness of Routine 18F-FDG PET/CT in High-Risk Patients with Gram-Positive Bacteremia. *J Nucl Med.* 2011 Nov 1;52(11):1673–8.
177. Termaat MF, Raijmakers PGHM, Scholten HJ, Bakker FC, Patka P, Haarman HJTM. The accuracy of diagnostic imaging for the assessment of chronic osteomyelitis: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2005 Nov;87(11):2464–71.
178. Kwee TC, Kwee RM, Alavi A. FDG-PET for diagnosing prosthetic joint infection: systematic review and metaanalysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Nov;35(11):2122–32.
179. Hoffman JM, Waskin HA, Schifter T, Hanson MW, Gray L, Rosenfeld S, et al. FDG-PET in differentiating lymphoma from nonmalignant central nervous system lesions in patients with AIDS. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 1993 Apr;34(4):567–75.
180. Nanni C, Boriani L, Salvadori C, Zamparini E, Rorato G, Ambrosini V, et al. FDG PET/CT is useful for the interim evaluation of response to therapy in patients affected by haematogenous spondylodiscitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Oct 1;39(10):1538–44.
181. Gratz S, Dörner J, Fischer U, Behr T, Béhé M, Altenvoerde G, et al. 18F-FDG hybrid PET in patients with suspected spondylitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002 Apr 1;29(4):516–24.
182. Schmitz A, Risse J, Grünwald F, Gassel F, Biersack H, Schmitt O. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography findings in spondylodiscitis: preliminary results. *Eur Spine J.* 2001 Dec;10(6):534–9.
183. Dauchy F-A, Dutertre A, Lawson-Ayayi S, de Clermont-Gallerande H, Fournier C, Zanotti-Fregonara P, et al. Interest of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed

- tomography for the diagnosis of relapse in patients with spinal infection: a prospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2016 May 1;22(5):438–43.
184. Fuster D, Tomás X, Mayoral M, Soriano A, Manchón F, Cardenal C, et al. Prospective comparison of whole-body (18)F-FDG PET/CT and MRI of the spine in the diagnosis of haematogenous spondylodiscitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Feb;42(2):264–71.
 185. Smids C, Kouijzer IJE, Vos FJ, Sprong T, Hosman AJF, Rooy JWW de, et al. A comparison of the diagnostic value of MRI and ¹⁸F-FDG-PET/CT in suspected spondylodiscitis. *Infection.* 2017 Feb 1;45(1):41–9.
 186. Davison JM, Graham JA, Nieves NM, Yoest SM. PET-CT confirms the diagnosis of pyogenic spondylodiscitis complicated by psoas abscess. *BMJ Case Rep [Internet].* 2013 Jan 23;2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3603807/>
 187. Nakahara M, Ito M, Hattori N, Magota K, Takahata M, Nagahama K, et al. 18F-FDG-PET/CT better localizes active spinal infection than MRI for successful minimally invasive surgery. *Acta Radiol.* 2015 Jul;56(7):829–36.
 188. Prodromou ML, Ziakas PD, Poulou LS, Karsaliakos P, Thanos L, Mylonakis E. FDG PET is a robust tool for the diagnosis of spondylodiscitis: a meta-analysis of diagnostic data. *Clin Nucl Med.* 2014 Apr;39(4):330–5.
 189. Kälicke T, Schmitz A, Risse JH, Arens S, Keller E, Hansis M, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in infectious bone diseases: results of histologically confirmed cases. *Eur J Nucl Med.* 2000 May;27(5):524–8.
 190. Schiesser M, Stumpe KDM, Trentz O, Kossmann T, von Schulthess GK. Detection of Metallic Implant-associated Infections with FDG PET in Patients with Trauma: Correlation with Microbiologic Results. *Radiology.* 2003 Feb;226(2):391–8.
 191. Wang Y, Cheung JP-Y, Cheung KM-C. Use of PET/CT in the early diagnosis of implant related wound infection and avoidance of wound debridement. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* 2016;25 Suppl 1:38–43.
 192. Caldarella C, Leccisotti L, Treglia G, Giordano A. Which is the optimal acquisition time for FDG PET/CT imaging in patients with infective endocarditis? *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol.* 2013 Apr;20(2):307–9.
 193. Roivainen A, Li X-G, Nanni C, Cai W, Ohrndorf S. In Vivo Imaging of Inflammation and Infection. *Contrast Media Mol Imaging [Internet].* 2018 May 17 [cited 2018 Jul 29];2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5985134/>
 194. Chandrupatla DMSH, Jansen G, Vos R, Verlaan M, Chen Q, Low PS, et al. In-vivo monitoring of anti-folate therapy in arthritic rats using [18F]fluoro-PEG-folate and positron emission tomography. *Arthritis Res Ther [Internet].* 2017 [cited 2018 Jul 29];19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5452381/>
 195. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology.* 2016 Feb;278(2):563–77.

Le serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Added value of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the diagnosis of post-operative instrumented spine infection

E. Follenfant^{1,2}, N. Balamoutoff^{2,3}, S. Lawson-Ayayi⁴, H. Dutronc^{1,2}, M. Dupon^{1,2}, J.-M. Vital^{2,5}, P. Delobel^{2,6}, P. Fernandez^{2,3} and F.-A. Dauchy^{1,2,4}

1- Department of Infectious and Tropical Diseases, 2- Centre de Référence Infections Ostéo-Articulaires Complexes du Grand Sud-Ouest (Crioac GSO), 3- Department of Nuclear Medicine, 4- INSERM, ISPED, Centre INSERM U897-Epidémiologie-Biostatistique, 5- Spine Unit One, Orthopaedic Surgery, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France, 6- Département of Infectious and Tropical Diseases, CHU de Toulouse, Toulouse, France.

Abstract

Background: Post-operative instrumented spine infection (PISI) is an infrequent complication. Diagnosis of spinal implant infection can be difficult, especially in case of chronic infection.

Methods: This retrospective study attempts to evaluate the diagnostic performance of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in PISI. Imagings were performed between April 2010 and June 2018 among patients referred for suspected spinal implant infection. PET/CT were performed more than 12 weeks after surgery. PET/CT images were re-interpreted independently by two nuclear medicine physicians without knowledge of the patient's conditions. PET/CT data were analyzed both visually and semi-quantitatively (SUV_{max}). The final diagnosis of infection was based on bacteriological cultures during a twelve-month follow-up.

Results: Forty-nine PET/CT were performed in 44 patients (22 men, 22 women, median age 63.6 years) with a suspected spinal implant infection. Twenty-two patients had a diagnosis of infection during follow-up. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for PET/CT were 86.4%, 81.5%, 79.2%, and 88.0%. Sensitivity specificity, PPV and NPV were 66.7%, 75.0%, 66.0%, 75.0% respectively for MRI and 80%, 92.6%, 84.6% and 69.4% for serum C-reactive protein (CRP) with a 60 mg/L threshold. Although these values were higher for PET/CT than for MRI or CRP, the differences were not statistically significant. In this setting, false positives with PET/CT can be observed in case of previous spine infection or adjacent segments disc disease. False negatives can result of very extensive arthrodesis or infection with low virulence bacteria.

Conclusion: PET/CT is useful for the diagnosis of PISI. These promising results should be evaluated in further prospective multicentric study.

Keywords: diagnosis, [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, implant infection, spine infection.

EVALUATION DES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE LA TEP-TDM au ¹⁸F-FDG DANS LA DETECTION D'INFECTION RACHIDIENNE AVEC MATERIEL : ETUDE RETROSPECTIVE A PROPOS DE 44 PATIENTS ET 49 TEP-TDM.

Introduction : Les infections rachidiennes avec matériels sont associées à un taux de morbi-mortalité important. Le diagnostic est souvent difficile, surtout dans le cadre d'infection latente. Pour avoir une bonne réponse au traitement chirurgical et médical, un diagnostic précis et précoce est essentiel. Actuellement les critères diagnostiques sont souvent insuffisants. La présente étude tente d'évaluer l'apport de la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG pour le diagnostic des infections rachidiennes sur matériels en analyse qualitative, quantitative, qualitative couplée à la CRP.

Méthodes : 44 patients ont été rétrospectivement inclus dans notre série. Chaque patient a bénéficié d'une à deux TEP-TDM associée à une IRM, entre avril 2010 et juillet 2018. 49 TEP-TDM ont été effectuées au total au sein de l'hôpital universitaire de Bordeaux en France. Le diagnostic d'infection ou non, soit le gold standard, repose sur l'analyse bactériologique ou le suivi clinico-biologique à un an. Nous avons comparé les résultats qualitatifs de l'IRM et les résultats qualitatifs et quantitatifs de la TEP-TDM ainsi que la TEP-TDM couplée à la CRP, au gold standard. Les images de TEP-TDM étaient interprétées de manière indépendante et en double aveugle par deux nucléaristes différents.

Résultats : Quarante-neuf TEP-TDM ont été réalisées chez 44 patients (22 hommes, 22 femmes, âge médian de 63,6 ans) avec une suspicion d'infection rachidienne. Vingt-deux patients ont reçu un diagnostic d'infection au cours du suivi. La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative pour la TEP-TDM en analyse qualitative étaient de 86,4%, 81,5%, 79,2% et 88,0%. La sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN, étaient respectivement de 66,7%, 75,0%, 66,0%, 75,0% pour l'IRM et 50%, 92,6%, 84,6% et 69,4% pour la protéine C-réactive (CRP) avec un seuil de 60 mg / L. Bien que ces valeurs soient plus élevées pour la TEP-TDM que pour l'IRM ou la CRP, les différences n'étaient pas statistiquement significatives. Dans ce contexte, des faux positifs en TEP -TDM peuvent être observés en cas de séquelle d'infection antérieure ou de cause mécanique. De faux négatifs peuvent résulter d'une arthrodèse très étendue ou d'une infection par des bactéries à faible virulence. La reproductibilité inter-observateur était excellente pour l'interprétation qualitative des TEP-TDM.

Conclusion : Cette étude a permis de montrer l'intérêt de la TEP-TDM dans le diagnostic des infections rachidiennes avec matériel. Ces résultats prometteurs doivent être évalués dans une étude prospective multicentrique.

Mots clés : diagnostic, [¹⁸F]fluorodésoxyglucose, tomographie à émission de positons, infection rachidienne, matériel d'ostéosynthèse.

Discipline : Médecine interne.

Université de Bordeaux-UFR des Sciences Médicales