

Marqueurs d'infection sur matériel

Harold COMMON,² MD & Cédric ARVIEUX,³ MD

¹ Service d'orthopédie et traumatologie, CHU de Rennes

² Service des maladies infectieuses et réanimation médicale, CHU de Rennes

³ Centre de référence en infections ostéo-articulaires du Grand-Ouest (CRIOGO)

Introduction

- Diagnostic des infections ostéo-articulaires:
 - «*no gold standard for the diagnosis of PJI*»
 - Clinique
 - Imagerie
 - Biologie
- Diagnostic biologique: évolutions majeurs
- Majorité des cas: démarche simple clinique

Définition des infections sur prothèse ostéo-articulaire

[J Arthroplasty](#). 2014 Jul;29(7):1331. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.009. Epub 2014 Mar 21.

Definition of periprosthetic joint infection.

Parvizi J¹, Gehrke T²; International Consensus Group on Periprosthetic Joint Infection.

Critères majeurs <u>Un seul des deux critères majeurs</u>	<ul style="list-style-type: none">- 2 cultures de prélèvements périprothétiques avec des micro-organismes de phénotypes identiques- Fistule communiquant avec l'articulation
Critères mineurs <u>Au moins trois critères mineurs</u>	<ul style="list-style-type: none">- Élévation de la CRP ET de la VS- Élévation du nombre de leucocytes dans le liquide synovial OU positivité sur la bandelette de leucocyte-estérase- Élévation du % de PNN dans le liquide synovial- Analyse anatomopathologique du tissu périprothétique en faveur d'une infection- 1 seule culture positive

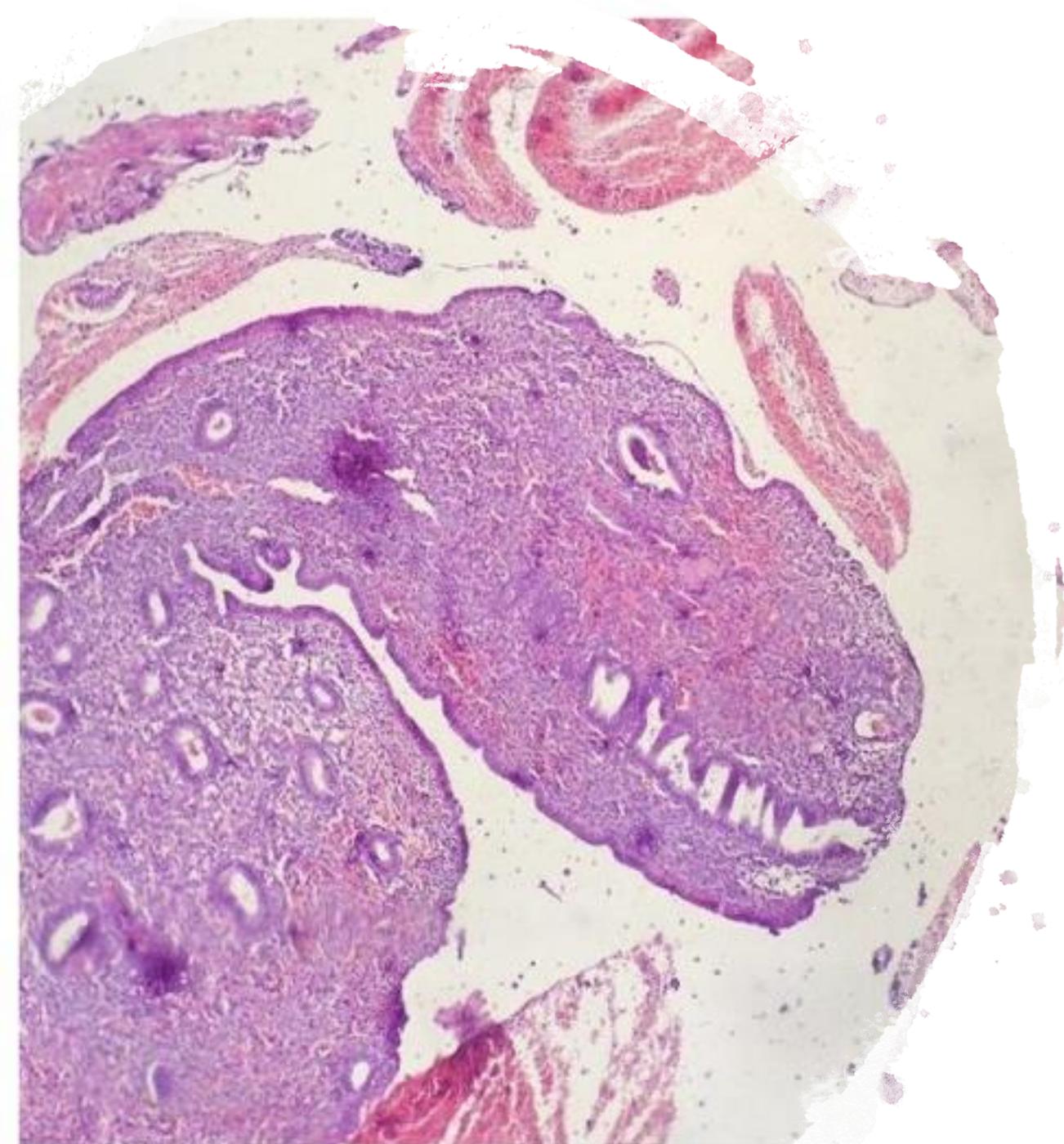
Définition des infections sur prothèse ostéo-articulaire

	Infection aiguë (< 90j après la pose de l'implant)	Infection chronique (> 90j après la pose de l'implant)
VS (mm/h)	Inutile	30
CRP (mg/L)	10	10
Leuco du liquide synovial (cellules/ μ L)	10 000	3 000
% de polynucléaires dans le liquide synovial	90	80
Leucocyte-estérase	+ ou ++	Idem infection aiguë
Analyse histologique	> 5 PNN par champ à fort grossissement (x400) dans au moins 5 champs microscopiques séparés	Idem infection aiguë

Quelles analyses non microbiologiques
sont utiles au diagnostic des infections
ostéo-articulaires sur matériel ?

Analyses non microbiologiques

- Anatomopathologie
- Biomarqueurs sériques
- Biomarqueurs synoviaux



Analyses non
microbiologiques:

Anatomopathologie

Analyses non microbiologiques: Anatomopathologie

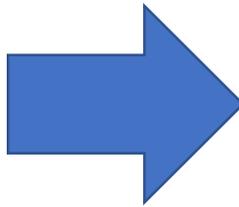
- Infection sur matériel:
 - présence de plus de 5 PNN par champ à fort grossissement (x400) dans au moins 5 champs microscopiques séparés
 - manque de sensibilité (43 à 100%) et de spécificité (81-98%)
 - Utilité pour orienter vers une infection fongique ou à mycobactéries

Analyses non
microbiologiques
Biomarqueurs sériques

Analyses non microbiologiques

Biomarqueurs sériques

- **protéine C-réactive (CRP)**
- **vitesse de sédimentation (VS)**
- **leucocytes polynucléaires (PNN)**

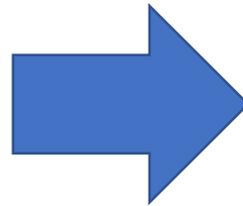


- Valeurs normales ne peuvent exclure une infection sur matériel
 - micro-organisme de faible pathogénicité:
 - staphylocoques à coagulase négative
 - *Corynebacterium*
 - *Cutibacterium acnes*
 - *Actinomyces*
 - *Candida*
 - mycobactéries
- Peu spécifiques

Analyses non microbiologiques

Biomarqueurs sériques

- **PCT**
- **Interleukin-6 (IL-6)**
- **Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)**
- **Interferon-gramma (IFN- γ)**
- **Plusieurs autres biomarqueurs sériques**



- Etudiés avec des seuils variables
- Sensibilité supérieure celles de la VS et de la CRP
- mais spécificité trop faible pour une pratique cohérente

Int Orthop. 2016 Dec;40(12):2447-2452. Epub 2016 Oct 7.

Alpha-defensin-novel synovial fluid biomarker for the diagnosis of periprosthetic joint infection.

Pupaibool J¹, Fulnecky EJ², Swords RL Jr², Sistrunk WW², Haddow AD².

Analyses non microbiologiques

Biomarqueurs sériques

- **Test BJI Inoplex** (*Diaxonhit, Paris, France*)

- immunodosage basé sur la détection d'anticorps
- pathogènes fréquemment en cause dans les infections sur matériel étranger
- Réponse indépendante pour chaque pathogène cible
- ne renseigne pas sur la sensibilité aux antibiotiques
 - *Staphylococcus*: aureus, epidermidis, lugdunensis
 - *Streptococcus agalactiae*
 - *Cutibacterium acnes*



J Clin Microbiol. 2016 Apr;54(4):1065-73. doi: 10.1128/JCM.02885-15. Epub 2016 Feb 10.

Multiplex Antibody Detection for Noninvasive Genus-Level Diagnosis of Prosthetic Joint Infection.

Marmor S¹, Bauer T², Desplaces N³, Heym B⁴, Roux AL⁴, Sol O⁵, Rogé J⁵, Mahé F⁵, Désiré L⁵, Aegerter P⁶, Ghout I⁶, Ropers J⁶, Gaillard JL⁴, Rottman M⁷.

- Test BJI Inoplex (*Diaxonhit, Paris, France*)
 - étude prospective multicentrique française
 - sensibilité et spécificité:
 - Staphylocoques: de 72,3% et 80,7%
 - *Streptococcus agalactiae*: de 75% et 92,6%
 - *C. acnes*: de 38,5% et 84,8% pour
 - plus sensible pour le diagnostic d'infection au-delà de 90 jours

- Test BJI Inoplex (*Diaxonhit, Paris, France*)

- Avantages:

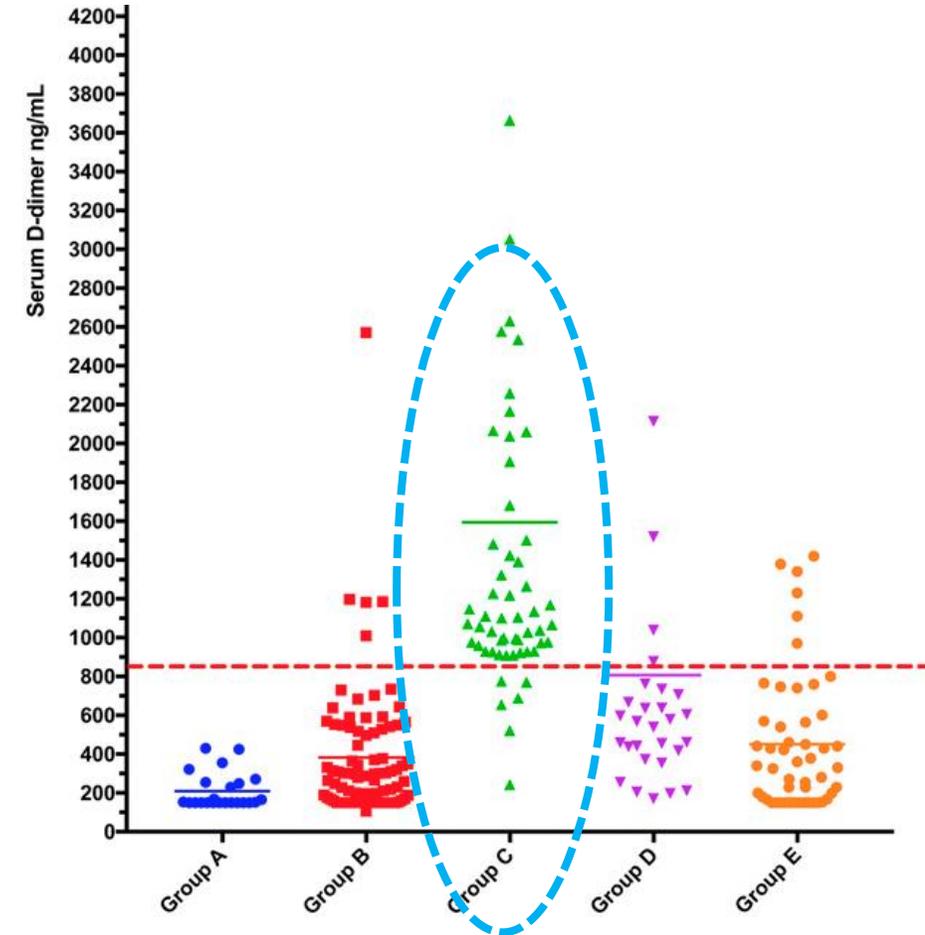
- Simple
 - Réalisable en consultation
 - Réponse en quelques heures

- Limites:

- défaut d'identification de 40% des pathogènes des infections sur matériel
 - ne renseigne pas sur la sensibilité aux antibiotiques
 - absence de place précise de cet examen dans la démarche diagnostique
 - test onéreux
 - pas utile quand l'infection est certaine, pas été étudié spécifiquement dans des situations de diagnostic incertain

- **Taux de D-dimères:**

- plus élevés si infection sur matériel
 - Différence significative infection sur matériel vs autre infection
- pour une valeur seuil de 850 ng/mL:
 - sensibilité de 89% et spécificité 93%



J Bone Joint Surg Am. 2017 Sep 6;99(17):1419-1427. doi: 10.2106/JBJS.16.01395.

Serum D-Dimer Test Is Promising for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection and Timing of Reimplantation.

Shahi A¹, Kheir MM, Tarabichi M, Hosseinzadeh HRS, Tan TL, Parvizi J.

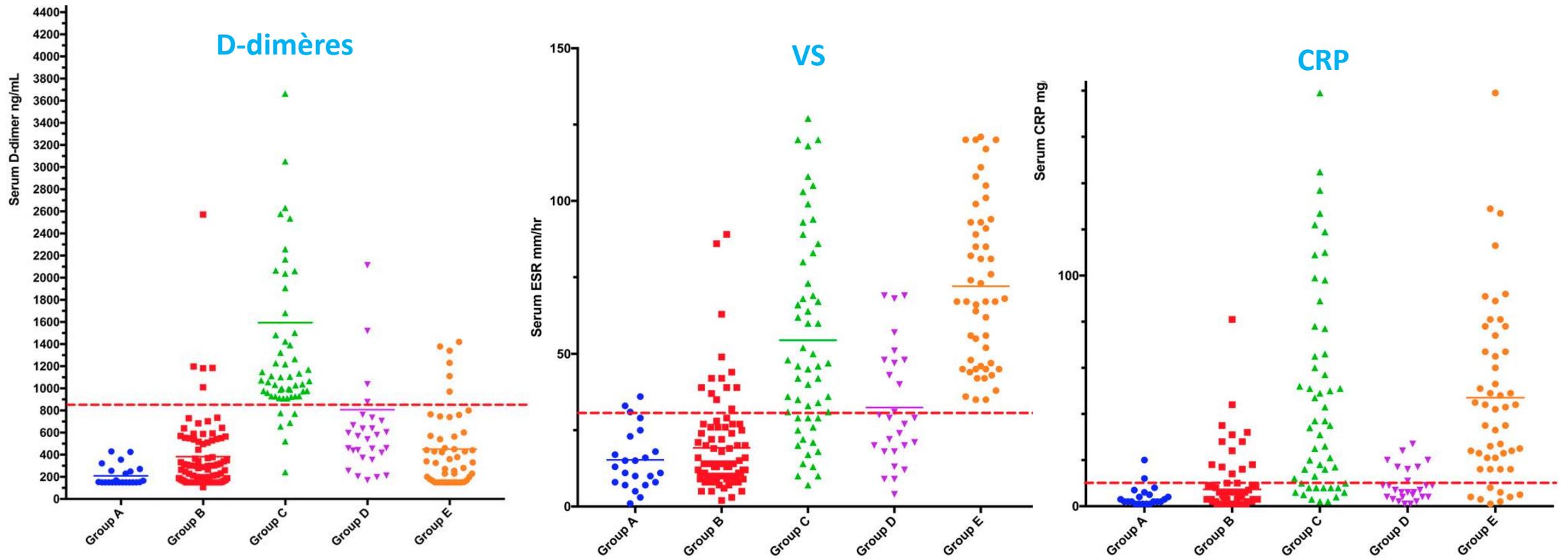
Groupe A: primary arthroplasty

Groupe B: aseptic revision

Groupe C: revision for PJI

Groupe D: reimplantation

Groupe E: infection in a site other than a joint



J Bone Joint Surg Am. 2017 Sep 6;99(17):1419-1427. doi: 10.2106/JBJS.16.01395.

Serum D-Dimer Test Is Promising for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection and Timing of Reimplantation.

Shahi A¹, Kheir MM, Tarabichi M, Hosseinzadeh HRS, Tan TL, Parvizi J.

Analyses non
microbiologiques
Biomarqueurs synoviaux

Analyses non microbiologiques

Biomarqueurs synoviaux

- A partir du liquide synovial
- Prometteurs et plus performants que les marqueurs sériques usuels
- **Test à l'alpha défensine**
- **Test à la bandelette urinaire: identification de la leucocyte estérase**
- **Autres marqueurs synoviaux : CRP et Interleukines**

• Test à l'alpha-défensine

- Identification de peptides produits par les cellules de la réponse immunitaire
 - bactéries Gram négative ou positive, mycobactéries, champignons et virus enveloppés
- Production régulée par les cytokines pro-inflammatoire : IL-1 β , IL-6, et TNF- α

J Bone Joint Surg Am. 2014 Sep 3;96(17):1439-45. doi: 10.2106/JBJS.M.01316.

Combined measurement of synovial fluid α -Defensin and C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection.

Deirmengian C¹, Kardos K², Kilmartin P², Cameron A², Schiller K², Parvizi J¹.

Int Orthop. 2016 Dec;40(12):2447-2452. Epub 2016 Oct 7.

Alpha-defensin-novel synovial fluid biomarker for the diagnosis of periprosthetic joint infection.

Pupaibool J¹, Fulnecky EJ², Swords RL Jr², Sistrunk WW², Haddow AD².

The Alpha Defensin-1 Biomarker Assay can be Used to Evaluate the Potentially Infected Total Joint Arthroplasty

Joshua Bingham MD, Henry Clarke MD, Mark Spanghl MD,
Adam Schwartz MD, Christopher Beauchamp MD, Brynn Goldberg RN



- Test à l'alpha-défensine

- Procédure:

- ponction articulaire et mise en contact d'un prélèvement de 1mL ou plus avec un réactif
 - Réponse positive ou négative

- 2 techniques actuellement disponibles :

- test ELISA: réponse en 24h
 - test à usage unique SYNOVASURE™ (Zimmer Inc., Warsaw, IN, USA): réponse en 20 min

- Test à l'alpha-défensine

- Sensibilité très bonne (entre 67 et 100%, VPN 87-100%)

- supériorité de la technique ELISA

- pour les infections de prothèse de hanche ou de genou, avec valeur seuil de 5.2 mg/L

- Sensibilité de 100 % et spécificité de 98 %

- Utilisation combinée au dosage de la CRP synoviale: sensibilité à 97% et spécificité à 100%

[J Arthroplasty](#). 2016 Feb;31(2):456-60. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.035. Epub 2015 Sep 28.

α -Defensin Accuracy to Diagnose Periprosthetic Joint Infection-Best Available Test?

Frangiamore SJ¹, Gajewski ND², Saleh A¹, Farias-Kovac M¹, Barsoum WK¹, Higuera CA¹.

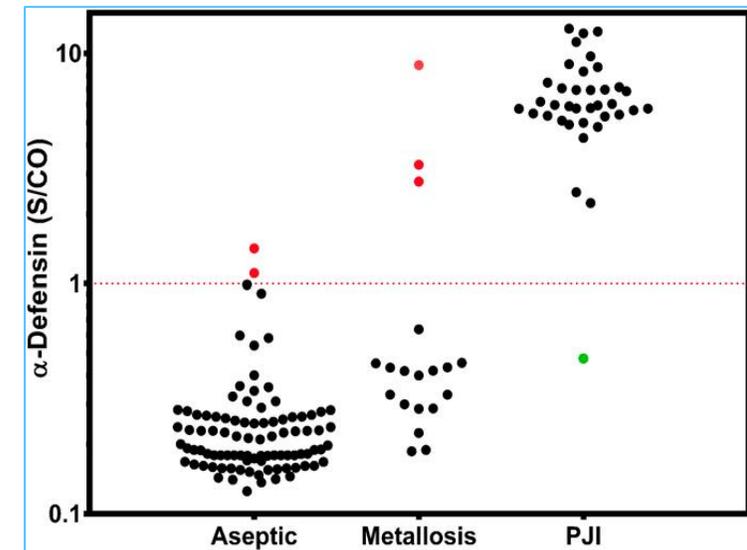
[J Bone Joint Surg Am](#). 2014 Sep 3;96(17):1439-45. doi: 10.2106/JBJS.M.01316.

Combined measurement of synovial fluid α -Defensin and C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection.

Deirmengian C¹, Kardos K², Kilmartin P², Cameron A², Schiller K², Parvizi J¹.

- Test à l'alpha-défensine

- Métallose = risque de faux positifs
- Non « négativé » par hémarthrose, prise d'antibiotiques et maladies inflammatoires chroniques
- Pas d'identification du type de micro-organisme
- Délai à partir duquel il peut être utilisé après l'implantation prothétique n'est pas déterminé
- Coût élevé



Clin Orthop Relat Res
DOI 10.1007/s11999-016-4726-2

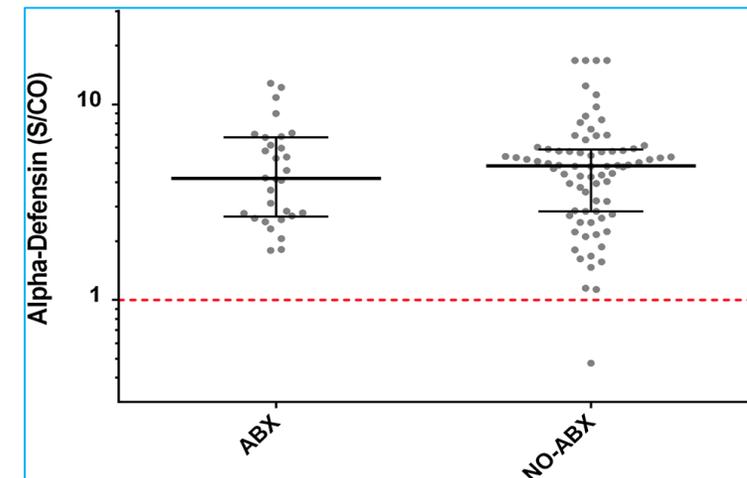
Clinical Orthopaedics and Related Research®
A publication of the Association of Bone and Joint Surgeons®

CrossMark

SYMPOSIUM: PROCEEDINGS OF THE 2015 MUSCULOSKELETAL INFECTION SOCIETY

The Alpha-defensin Test for Periprosthetic Joint Infections Is Not Affected by Prior Antibiotic Administration

Alisina Shahi MD, Javad Parvizi MD, FRCS, Gregory S. Kazarian AB, Carlos Higuera MD, Salvatore Frangiamore MD, Joshua Bingham MD, Christopher Beauchamp MD, Craig Della Valle MD, Carl Deirmengian MD



Analyses non microbiologiques

Biomarqueurs synoviaux

sec	5	6	7	8
Glucose 60 sec	normal	50	100	250
Ketones 60 sec	neg.	+ small	++ mod.	+++ large
Leukocytes 1-120 sec	neg.	trace	+	++
Nitrite	neg.	pos.	Any pink color is considered positive	

- **Test à la bandelette urinaire pour identification de la leucocyte estérase**

- technique simple, rapide et de faible coût
- prélèvement de liquide articulaire déposé sur une bandelette
- évocateur d'infection à deux ++ ou plus

- Test à la bandelette urinaire de la leucocyte estérase
 - Négatif lorsque le nombre de PNN est peu élevé
 - VPN faible
 - Inutilisable en cas de contamination sanguine du prélèvement
 - efficacité non évaluée en cas de prise d'antibiotiques

Comparaison sur 650 cas:

1) Leucocyte Esterase: meilleur Odd ratio de diagnostic d'infection: 30.06 (95% CI:17.8-50.7).

2) Serum Fluid WBC: 29.4 (20.2-42.8)

3) CRP: 25.6 (19.5-33.7),

4) Serum Fluid PMN%: 25.5 (17.5-37.0)

5) ESR: 14.6 (95% CI: 11.5-18.6)

- **Autres marqueurs synoviaux : CRP synoviale**
 - Sensibilité de 90% et Spécificité de 97% pour une valeur seuil 12,2mg/L
 - CRP synoviale inférieure à 3mg/L + test à l'alpha-défensine positif
 - converti les faux positifs du test à l'alpha-défensine en vrais négatifs

Clin Orthop Relat Res. 2014 Nov;472(11):3254-62. doi: 10.1007/s11999-014-3543-8.

Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived?

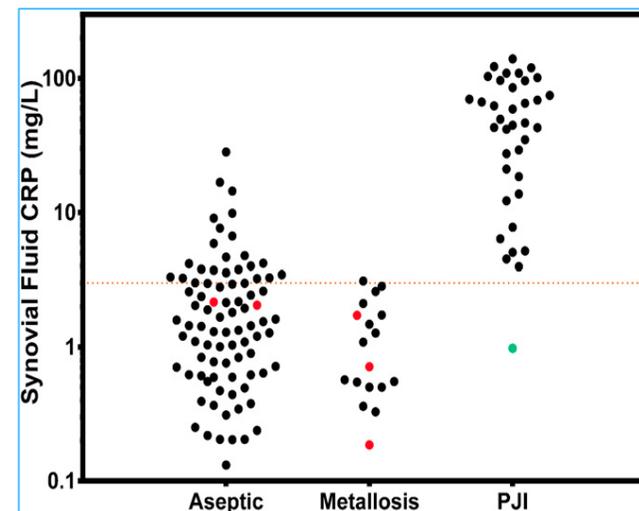
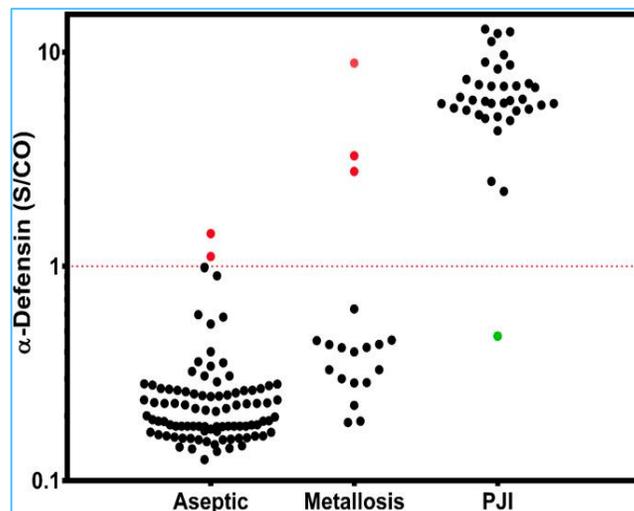
Deirmengian C¹, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J.

- **Autres marqueurs synoviaux : CRP synoviale**

- CRP synoviale inférieure à 3mg/L + test à l'alpha-défensine positif

- Cette combinaison pour le diagnostic d'une infection de prothèse de hanche ou de genou

- sensibilité de 97,3% et spécificité de 100%



- **Autres marqueurs synoviaux : IL-6 et IL-1B synoviales**

- bonnes performances pour le diagnostic d'infection de prothèse de hanche ou de genou
- pas disponibles en pratique quotidienne actuellement

[Clin Orthop Relat Res.](#) 2016 Jul;474(7):1630-9. doi: 10.1007/s11999-016-4710-x.

Synovial Cytokines and the MSIS Criteria Are Not Useful for Determining Infection Resolution After Periprosthetic Joint Infection Explantation.

[Frangiamore SJ](#)¹, [Siqueira MB](#)¹, [Saleh A](#)¹, [Daly T](#)¹, [Higuera CA](#)², [Barsoum WK](#)¹.

Conclusion: en pratique

- Analyses non microbiologique :
 - Anatomo-pathologie:
 - intéressante en cas de doute diagnostique
 - systématiquement
 - Biomarqueurs sériques et synoviaux
 - VPN très bonne
 - Marqueurs sériques:
 - parfois identification bactérienne (BJI Inoplex, sérologies)
 - pas de connaître la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques
 - Marqueurs synoviaux:
 - ni identification bactérienne, ni tests de résistance

Conclusion:

« Given the limited number and heterogeneity of studies and the large cost difference between the tests, more independent research on these tests is warranted »

The Alpha-Defensin Immunoassay and Leukocyte Esterase Colorimetric Strip Test for the Diagnosis of Periprosthetic Infection

A Systematic Review and Meta-Analysis

M.C. Wyatt, BSc(Hons), MBChB, MRCS(Ed), FRACS(Tr&Orth), A.D. Beswick, BSc, S.K. Kunutsor, PhD, M.J. Wilson, MBBS, FRCS(Tr&Orth), M.R. Whitehouse, BSc(Hons), MBChB, MRCS, PhD, FRCS(Tr&Orth), and A.W. Blom, MBChB, MD, PhD, FRCS

Investigation performed at the Princess Elizabeth Orthopaedic Centre, Royal Devon and Exeter NHS Foundation Trust, Exeter, and the University of Bristol, Bristol, United Kingdom