

**Dans le cadre de la prise en charge d'une
suspicion d'infection de prothèse**

Guide des bonnes pratiques microbiologiques du CRIOGO

Géricco, Dinan 2022

Pascale Bémer pour le groupe des Bactériologistes

Les fondamentaux...

Y-a-t-il des prélèvements à exclure? OUI



- **L'écouvillonnage** des plaies ou des orifices de fistules est **à proscrire** car colonisé par la flore cutanée (REMIC 2018)
- 45 IPOA: 53% concordance entre l'écouvillonnage de fistule et les prélèvements per-opératoires (Tétréault 2013).
- 117 IPOA: sensibilité et spécificité plus faibles des cultures d'écouvillonnages (Aggarwal 2013)

La ponction articulaire: une valeur sûre

Recommandations

- **Score** du MSIS 2018 (Musculoskeletal Infection Society)
- Ne doit pas retarder la prise en charge médico-chirurgicale (HAS 2014)
- **Environnement maîtrisé** de l'air (BO ou radiologie interventionnelle)
- En cas de ponction sèche, **avis défavorable** à l'injection de sérum physiologique
- Une partie du liquideensemencée dans un **flacon d'hémoculture** au mieux au BO
 - HC anaérobie (HC pédiatrique chez l'enfant)

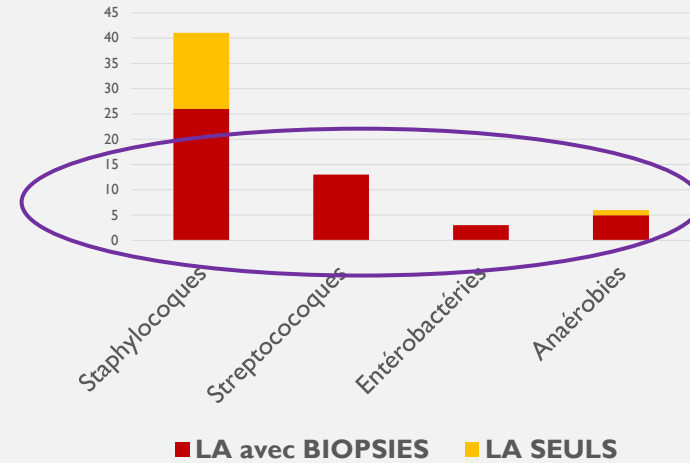
Recommandations Infections chroniques	Taux de leucocytes /mm ³	PNN
France (SPILF 2009, HAS 2014, REMIC 2018)	> 1700	> 65%
ESCMID 2018	> 3000	>70%
MSIS 2018	> 3000	>70%

Faut-il associer une biopsie à la ponction ?

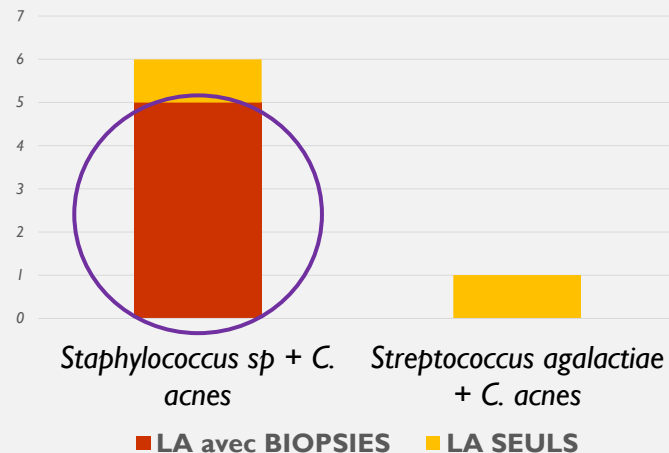
- Biopsie tissulaire (capsule, synoviale) au truscut recommandée par l'HAS 2014
- Résultats contrastés de la littérature avant le consensus du MSIS 2018
- Inconvénients : nécessité d'un bloc opératoire, plus invasive
- Réservée pour certains aux CRP positives et ponction non contributive ou sèche

Williams 2004, Fink 2008-2013-2020, Meermans 2010, Zmistowski 2014, Tande 2014, Ottink 2018, Signore 2019

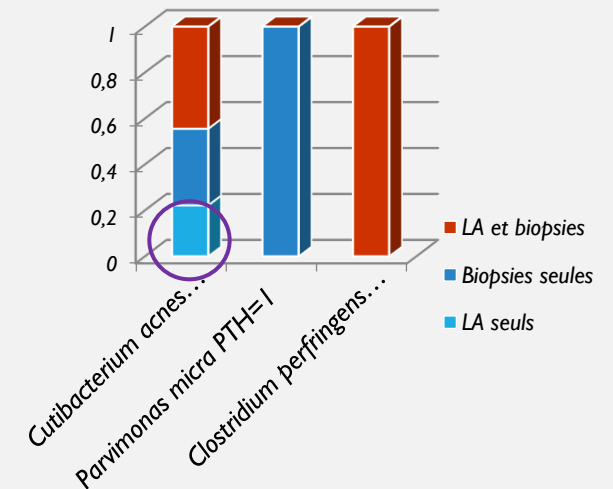
63 IP monomicrobiennes



7 IOAP polymicrobiennes



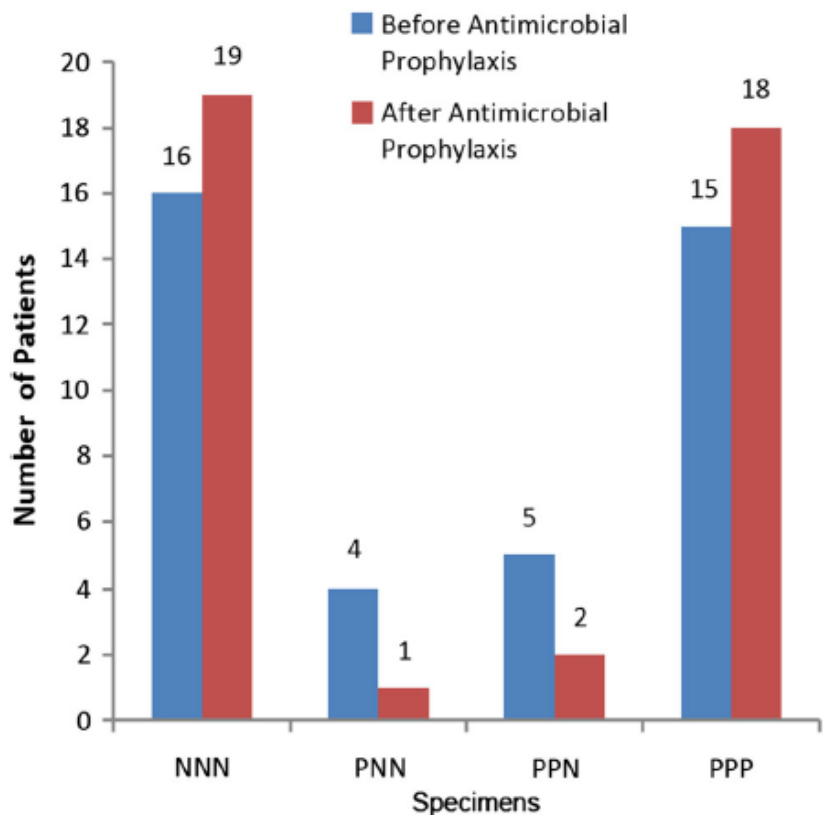
Anaérobies stricts



Impact de l'antibioprophylaxie sur les cultures ?

- Travaux de Bedencic 2016
 - 40 patients: 29 IPTH et 11 IPTG
 - 3 prélèvements avant /après la céfazoline

- Travaux de Wouthuysen-Bakker 2017
 - Réduction des infections sur PTG de 6.4% à 1.6%
 - Rendement global des cultures diminué de 3% (non significatif) dans les infections chroniques



- 👉 Une dose unique d'antibiotique ne négative pas les cultures per opératoires
- 👉 **Prophylaxie recommandée** même en l'absence de documentation préalable
- 👉 **Protection du nouvel implant** primordiale +++

Doit-on faire une analyse histologique ? Plutôt OUI

- Recommandations des sociétés savantes
 - SPILF 2009, IDSA 2013,
 - un des critères du MSIS 2018
- IPOA à germes banals ou **infection à mycobactérie ou fongique**
- **Score** de PNN:
 - 5 à 10 PNN/champ, au moins 5 champs (Shohat 2019, Zmistowski 2014)
 - Ou 23 PNN/10 champs (Morawietz 2009, Bémer 2018, EBJIS)
 - Techniques d'immunohistochimie et d'histochimie permettent d'abaisser le seuil de détection des PNN (Borie 2018)

N. Shohat et al / The Journal of Arthroplasty 34 (2019) S325–S327

Major criteria (at least one of the following)	Decision
Two positive growth of the same organism using standard culture methods	Infected
Sinus tract with evidence of communication to the joint or visualization of the prosthesis	

Minor Criteria	Threshold		Score	Decision
	Acute [¶]	Chronic		
Serum CRP (mg/L)	100	10	2	Combined preoperative and postoperative score: ≥6 Infected 3-5 Inconclusive* <3 Not Infected
<i>or</i> D-Dimer (ug/L)	Unknown	860		
Elevated Serum ESR (mm/hr)	No role	30	1	
Elevated Synovial WBC (cells/μL)	10,000	3,000	3	
<i>or</i> Leukocyte Esterase	++	++		
<i>or</i> Positive Alpha-defensin (signal/cutoff)	1.0	1.0		
Elevated Synovial PMN (%)	90	70	2	
Single Positive Culture			2	
Positive Histology			3	
Positive Intraoperative Purulence [‡]			3	

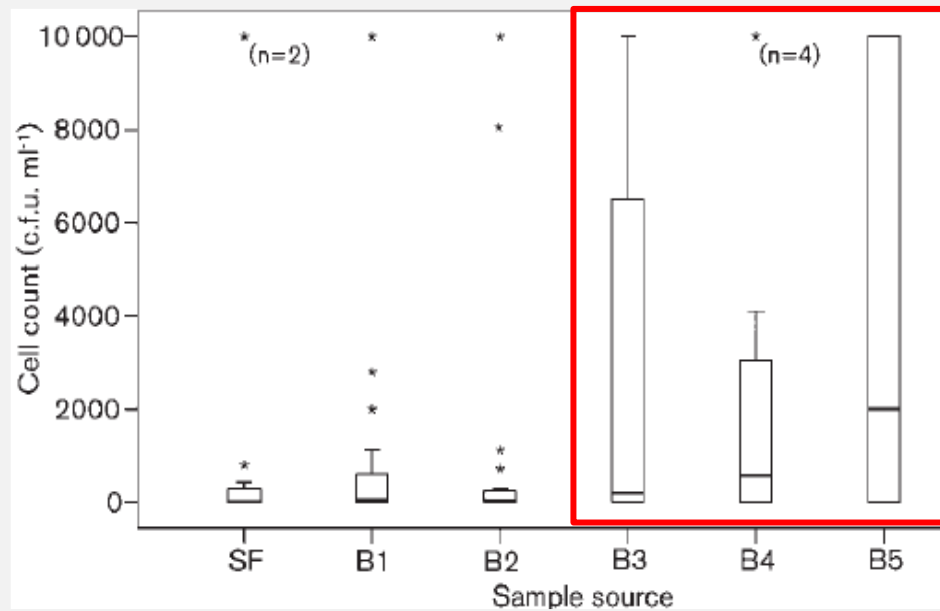
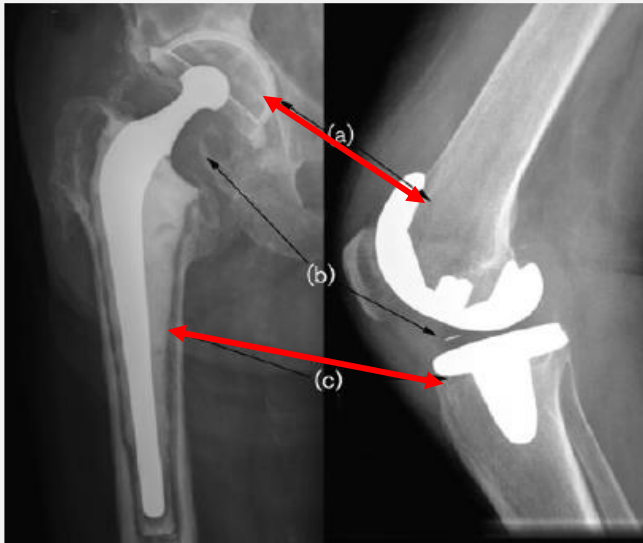
[¶] These criteria were never validated on acute infections. [‡] No role in suspected adverse local tissue reaction. *Consider further molecular diagnostics such as Next-Generation Sequencing

Fig. 1. Proposed 2018 ICM criteria for PJI

Y-a-t-il des prélèvements à privilégier? OUI

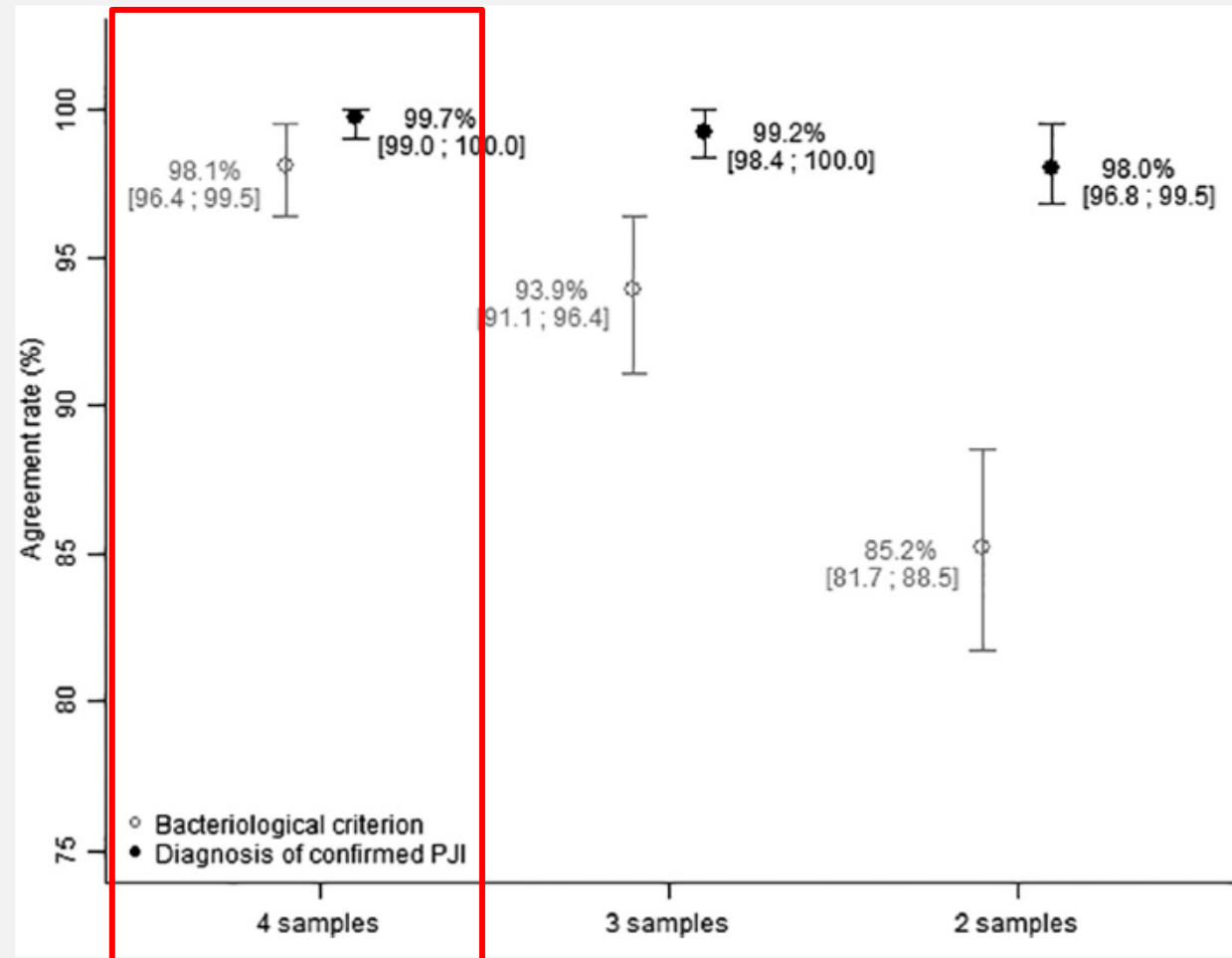
- Biopsies de la **membrane d'interface** partie proximale ou distale de la prothèse (Bjerkan 2012)

- Prélèvements **au contact du matériel** et le **liquide articulaire** à préférer aux prélèvements osseux (Bémer 2016)
- Liquide articulaire et prélèvements au contact du matériel (SPILF 2009, REMIC 2018)



Combien de prélèvements per-opératoires réaliser?

- Atkins 1998 : **5 à 6 prélèvements** (20 à 25 milieux de culture à analyser par patient)
- Recommandations françaises (SPILF 2009) : **au moins 5 P** dans des sites anatomiques différents
- Etude de la Mayo Clinic (Peel 2016) :
 - Soit **3 prélèvements** péri-prothétiquesensemencés en flacon d'hémoculture
 - Soit **4 prélèvements**ensemencés sur géloses et milieux de culture liquides
- PHRC MICROBIOS du CRIOGO (Bémer 2016) :
 - **4 prélèvements** suffisent en utilisant le **broyage automatisé** et l'enrichissement en **flacons d'hémocultures**
- Etude rétrospective monocentrique (Kheir 2018)
 - **4 prélèvements** pour obtenir 2 cultures positives



Importance de la préparation du prélèvement ? OUI, MAJEURE

Broyage (Broyeur Retsch MM400)

- Roux AL 2011, Bémer 2014/2016
- Flacons Nalgène®
 - Ajout d'eau PPI (bio mol), de billes
 - Nécessitent d'être stérilisés
- Avantages
 - « Décolle » mécaniquement les bactéries en surface
 - Plus efficace sur les bactéries en biofilm

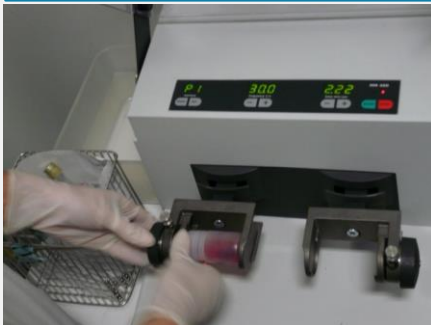
Dispersion/Homogénéisation (ULTRA TURRAX)

- Disperseur à haute vitesse pour fluides ou liquides
- Commercialisé avec billes en acier et eau biomoléculaire stérile
- Quid des biopsies (tissus, os) ?
- Quid des bactéries en biofilm ?
- Absence d'évaluation dans la littérature

Sonication

- Technique utilisée en Europe/US et dans quelques centres en France
- Nombreuses publications
- Intéressante pour le matériel
- Mayo Clinic, Yan 2018
 - Sensibilité similaire : culture tissulaire en flacons d'HC *versus* culture du liquide de sonication

Broyage 2,5 mn à 30 kHz



Sonication, 5 min, 40 kHz



Cutibacterium acnes : vraiment une bactérie à croissance lente ?

Cutibacterium acnes dans la chirurgie de l'épaule

- Ellsworth HC 2020
 - Étude rétrospective 2014-17, 85 IP
 - 52 (61.2%) considérés comme infectés
 - **10 jours suffisent** pour distinguer les causes infectieuses et mécaniques.
- Frangiamore 2015
 - 46 patients positifs à *C. acnes*
 - Délai des cultures positives
 - **Vrais infectés : 5j (4-7j)**
 - Non-infectés : 9j (6-12j)

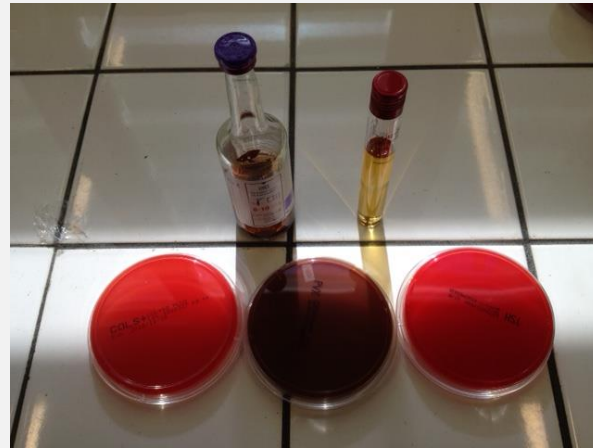
Délais de croissance de *C. acnes* in vitro Jeverica, Rottman, Anaerobe 2020

- 99 souches isolées d'IOA
- Ensemencées dans 9 milieux (6 flacons d'HC) pendant 14 jours
- Milieux conventionnels :
 - **Incubation de 7j suffisante**
- Flacons d'HC : différences importantes
 - **Flacons Lytic (BD) positifs en 10j max**
 - Flacons SN (BM) positifs en 14j max

Nouveaux protocoles de culture et d'incubation ?

Choix des milieux de culture

- Au minimum:
 - **Une gélose au sang cuit** supplémentée sous CO₂
 - **Un milieu pour bactéries anaérobies** (REMIC 2018), qu'il soit liquide ou solide
 - **Un flacon d'hémoculture**, de préférence anaérobie (Font-Vizcarra 2010, Bémer, 2016, van der Bijllaardt 2019)



Choix des durées d'incubation

- Jusqu'à présent : incubation prolongée ≥ 14 jours (REMIC 2018)
 - En grande partie pour *Cutibacterium acnes*
 - Etude européenne (ESCMID)
 - Incubation d'au moins 7 jours (Signore 2019)
 - *C. acnes* : 10 jours suffisent, Ellsworth 2020
- 👉 Nouveau protocole commun aux 5 centres du CRIOGO
- **Milieux solides : 7 jours**
 - **Milieux liquides (HC/SCH) : 10 jours**

Indications de la biologie moléculaire

- **Cultures stériles** en cas de forte suspicion d'infection
- **Traitement** antibiotique préalable
- Recherche de **germes rares** qui ne poussent pas en culture classique
- **Adaptation du traitement** probabiliste :
 - Recherche du gène de résistance à la méticilline (*mecA*) du staphylocoque

Techniques moléculaires dites classiques

- **PCR spécifiques**
 - Staphylocoques (*S. aureus* + *S. epidermidis*, gène *mecA*)
 - *Mycoplasma*, *Tropheryma whipplei*, *Coxiella burnetii*...
- **PCR 16S suivi d'un séquençage**
 - PCR large spectre mais sensibilité limitée
- **PCR multiplexées**
 - Identification et détection de gènes de résistances
 - Panels parfois incomplets (pas de *C. acnes*, ou de corynébactéries)
 - Sensibilités variables et coût très important (>100 €/prélèvement)

Métagénomique et IPOA

- **Gain diagnostique**
 - Germes exigeants : Mycobactéries (*tuberculosis*, *abscessus*), fungi
 - Espèces anaérobies : *Parvimonas* sp, *Fusobacterium* sp, *Finnegoldia* sp
 - Infections polymicrobiennes ?
- **Limites majeures**
 - Coût des tests et temps d'analyse (haute technologie)
 - Prélèvement analysé unique / Culture non optimisée
 - Faible nombre de patients inclus, études monocentriques
- **Etudes prospectives multicentriques nécessaires**
 - Lettre d'intention PHRC IR CRIOGO 2021 acceptée (5 prélèvements/culture optimisée)

Détermination de la sensibilité aux antibiotiques

- Antibiogramme
 - Sur les **différents morphotypes** de colonies, notamment pour les **staphylocoques**
 - Plusieurs phénotypes de résistance pour une même espèce bactérienne (REMIC 2018)
 - Variants à colonies naines : résistance accrue à de nombreux antibiotiques (Loss et al 2019, Jiang et al 2018, Tande et al 2014)
- **Un seul antibiogramme** pour les pathogènes stricts (REMIC 2018, SPILF 2019, Osmon et al 2013)
- **Au moins 2 antibiogrammes** pour les micro-organismes de la **flore cutanée**

Cette microbiologie optimisée

A-t-elle un impact sur la **durée du traitement**
probabiliste des patients ?



Article

The right time to safely re-evaluate empirical antimicrobial treatment of prosthetic joint infections

Luc Deroche ^{1, *}, Pascale Bémer ², Anne-Sophie Valentin ³, Anne Jolivet-Gougeon ⁴,
Didier Tandé ⁵, Geneviève Héry-Arnaud ⁵, Carole Lemarié ⁶, Marie Kempf ⁶, Laurent Bret ⁷,
Christophe Burucoa ¹, Stéphane Corvec ², Chloé Plouzeau ¹ and the CRIOGO (Centre de
Référence des Infections Ostéo-articulaires du Grand Ouest) Study Team

- Analyse cohorte prospective PHRC MICROBIOS **infections microbiologiquement documentées**
- Peut-on **utiliser les temps de croissance** des bactéries pour adapter le traitement probabiliste ?
- Temps de pousse
 - Délai de culture du 1^{er} milieu positif pour
 - au moins un prélèvement : bactérie pathogène
 - au moins deux prélèvements : bactérie commensale
 - Infections polymicrobiennes : délai de culture pour dernière bactérie identifiée
- 183 patients : IOAP Hanche 68 %, Genou 32%, Infections polymicrobiennes 15%
- Analyse de 915 prélèvements → 4575 milieux de culture

Délai du diagnostic microbiologique par patient

- Plus court pour les infections monomicrobiennes vs polymicrobiennes
- Pas de différence de délai de culture pour IOAP aiguës *versus* chroniques
- Diagnostic établi à **J5 dans 97% et à J7 dans 99% des cas**

Table 3. Cumulative number of infections diagnosed, according to the day of bacterial culture (monomicrobial or polymicrobial prosthetic joint infection).

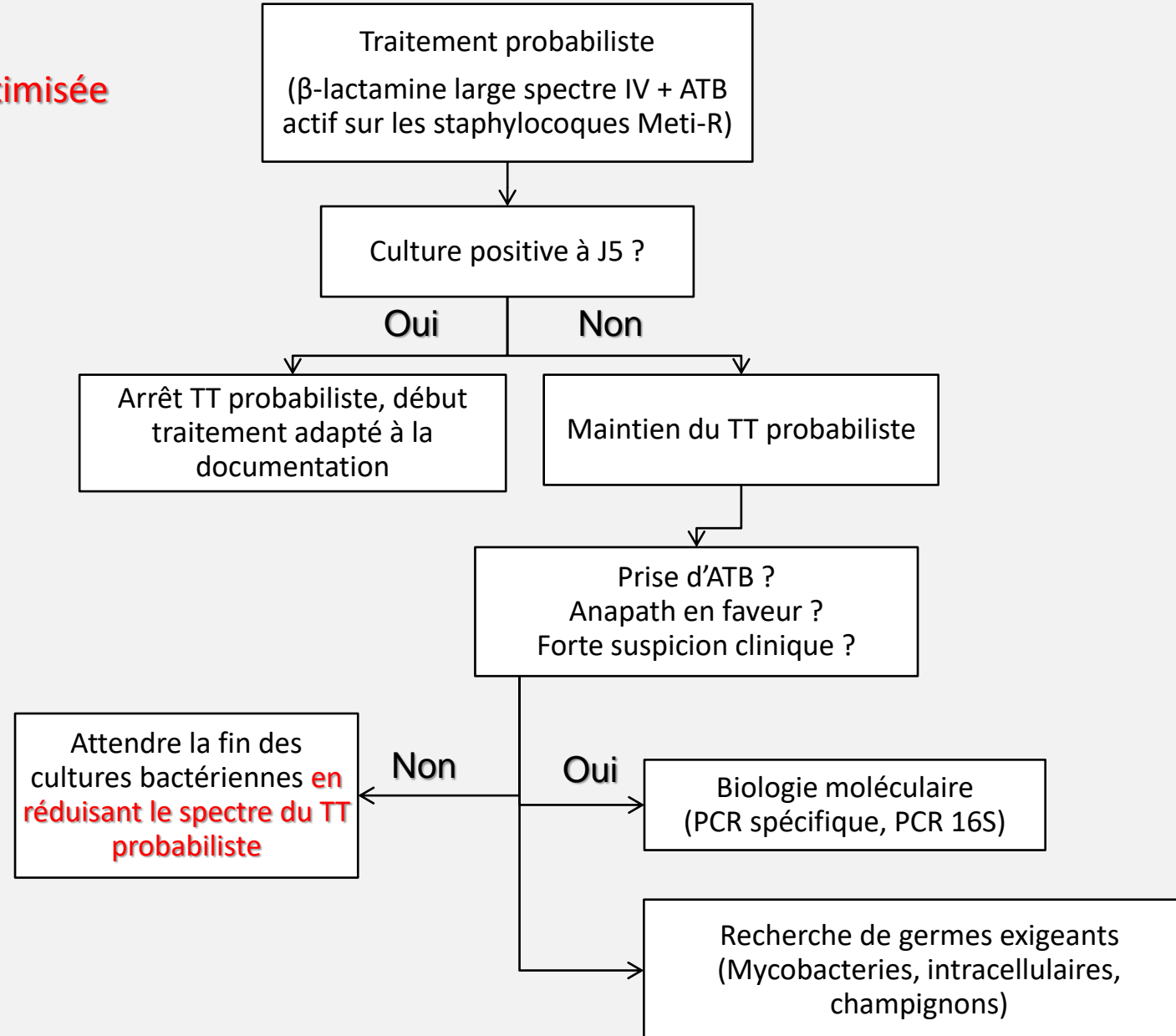
	Monomicrobial (n = 155)		Polymicrobial (n = 28)		Both (n = 183)	
	n	%	n	%	n	%
Day 1	130	83.9	16	57.1	146	79.8
Day 2	146	94.2	21	75.0	167	91.3
Day 3	147	94.8	22	78.6	169	92.3
Day 4	148	95.5	23	82.1	171	93.4
Day 5	151	97.4	26	92.9	177	96.7
Day 7	154	99.4	27	96.4	181	98.9
Day 14	155	100.0	28	100.0	183	100.0

Ce qui pousse entre J5 et J7

Bactéries	Jour du diagnostic	Date de la 1ère culture positive	Prothèse	Prise d'ATB dans les 15j précédents ?	Particularités
<i>Cutibacterium acnes</i>	J7	J4	PTG	Non	Une hémoculture positive à J4, puis cultures solides à J7
<i>Enterobacter cloacae</i>	J7	J7	PTG	Non	Gélose au sang anaérobiose
<i>Prevotella sp.</i>	J7	J7	PTH	Oui	Gélose au sang anaérobiose
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	J7	J7	PTH	Oui	Gélose au sang sous CO2

Quel algorithme proposer pour ré-évaluer le traitement probabiliste ?

Avec une microbiologie optimisée
(broyage et flacons Hc)



Intérêt d'une ré-évaluation précoce ?

- **Épargne antibiotique**, meilleur usage :
 - Arrêt du linézolide : tolérance, prévention des résistances
 - Arrêt de la vancomycine : voie d'abord, toxicité rénale
 - Réduire le spectre de la β -lactamine (amoxicilline/acide clavulanique...)
- Discuter les **examens complémentaires** plus rapidement en RCP
- Applicable **quel que soit le délai post op ou le type d'infection** (hématogène ou non)
- Concernant la chirurgie de l'**épaule** : réévaluer à **J10** au lieu de J14

Merci pour votre attention

**Et un grand merci à tous les
bactériologistes du CRIOGO !!**