

Place de la PCR multiplex en 2024 dans le diagnostic des infections ostéo-articulaires

Dr Valentine Berti

Université de Paris Cité et Université de Sorbonne Paris Nord, Inserm,
IAME, Paris

AP-HP, Hôpital Bichat Claude Bernard, Service de bactériologie, Paris

Déclaration d'intérêt de 2014 à 2023

- Intérêts financiers : AUCUN
- Liens durables ou permanents : AUCUN
- Interventions ponctuelles : AUCUN
- Intérêts indirects : AUCUN

Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé
en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

- **Intervenant** : Nom/Prénom
- **Titre** : Intitulé de l'intervention

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON
Pour cette présentation

OUI NON
Pour ce congrès

OUI NON

Infections ostéo-articulaires (IOA) : Quelques chiffres

Définition : multiplication d'un agent infectieux (bactérien++) au sein du tissu osseux et/ou articulaire

❖ IOA sur os/articulation native

- spondylodiscite, ostéite, **arthrite aiguë...**

4 à 29/100 000 patients-
années

❖ IOA sur matériel

≈1% des interventions

- Infections de prothèses articulaires
- infections de matériel d'ostéosynthèse

Durée d'évolution
localisation
Terrain

Diagnostic classique en bactériologie

J0

J1

J2

j5

j14

J21

Résultats
définitifs

J0

Examen cytologique

- Coloration de Gram
- Numération des cellules leucocytaires
- Recherche de micro-cristaux

Mise en culture

- Gélose au sang (aérobie et anaérobie)
- Gélose au sang cuit (CO₂ 5%)
- Bouillons d'enrichissement

+24h

**Lecture des
géloses et
des
bouillons**

+48h

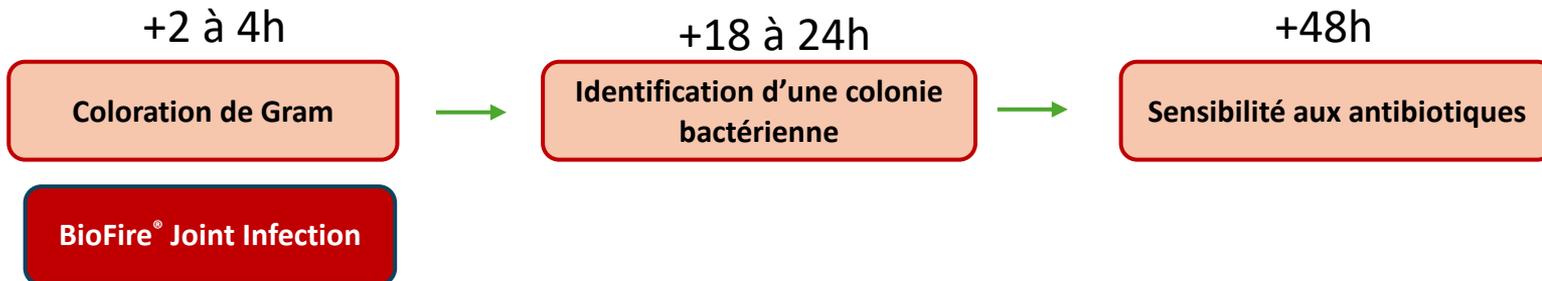
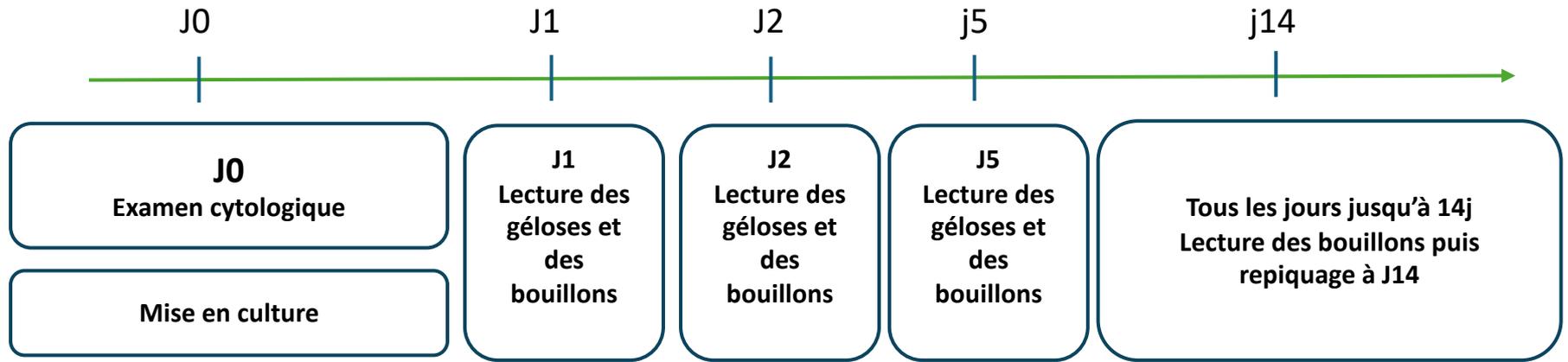
**Lecture des
géloses et
des
bouillons**

+5j

**Lecture des
géloses et
des
bouillons**

**Tous les jours jusqu'à 14j
Lecture des bouillons puis
repiquage à J14**

Diagnostic classique en bactériologie



Infections ostéo-articulaires (IOA) : définitions et chiffres

❖ Importance du diagnostic microbiologique

- **Délai** pour obtention de résultats :
 - retarder l'initiation d'une antibiothérapie = antibiothérapie prolongée, durée et cout d'hospitalisation plus élevé
- **Culture négative** pour $\approx 19\%$ des prélèvements articulaires

Le test BioFire® Joint Infection (JI) Panel



- ❖ Diagnostic **syndromique** des infections ostéo-articulaires
- ❖ Détection simultanée de 39 cibles en une heure

BACTERIES A GRAM POSITIF

Aérobies

Staphylococcus aureus

Staphylococcus lugdunensis

Streptococcus spp.

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Le test BioFire® Joint Infection (JI) Panel



- ❖ Diagnostic **syndromique** des infections ostéo-articulaires
- ❖ Détection simultanée de 39 cibles en une heure

BACTERIES A GRAM POSITIF

Aérobies

Staphylococcus aureus
Staphylococcus lugdunensis
Streptococcus spp.
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium

GENES DE RESISTANCE

Résistance à la méticilline
mecA/C et MREJ

Résistance à la vancomycine
vanA/B

Le test BioFire® Joint Infection (JI) Panel



- ❖ Diagnostic **syndromique** des infections ostéo-articulaires
- ❖ Détection simultanée de 39 cibles en une heure

BACTERIES A GRAM NEGATIF

Aérobies

Kingella kingae

Escherichia coli

Proteus spp.

Salmonella spp.

Groupe *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella aerogenes

Citrobacter

Complexe *Enterobacter cloacae*

Serratia marcescens

Morganella morganii

Haemophilus influenzae

Neisseria gonorrhoeae

Pseudomonas aeruginosa

GENES DE RESISTANCE

BLSE

CTX-M

Carbapénémases

OXA48-like

KPC

NDM

VIM

IMP

Le test BioFire® Joint Infection (JI) Panel



- ❖ Diagnostic **syndromique** des infections ostéo-articulaires
- ❖ Détection simultanée de 39 cibles en une heure

BACTERIES A GRAM NEGATIF

Anaérobies

Bacteroides fragilis

BACTERIES A GRAM POSITIF

Anaérobies

Anaerococcus prevotii/vaginalis

Clostridium perfringens

Cutibacterium avidum/granulosum

Fingoldia magna

Parvimonas micra

Peptoniphilus

Peptostreptococcus anaerobius

Le test BioFire® Joint Infection (JI) Panel



- ❖ Diagnostic **syndromique** des infections ostéo-articulaires
- ❖ Détection simultanée de 39 cibles en une heure

LEVURES

Candida spp.
Candida albicans

Le test BioFire® Joint Infection (JI) Panel



- ❖ Diagnostic **syndromique** des infections ostéo-articulaires
- ❖ Détection simultanée de 39 cibles en une heure

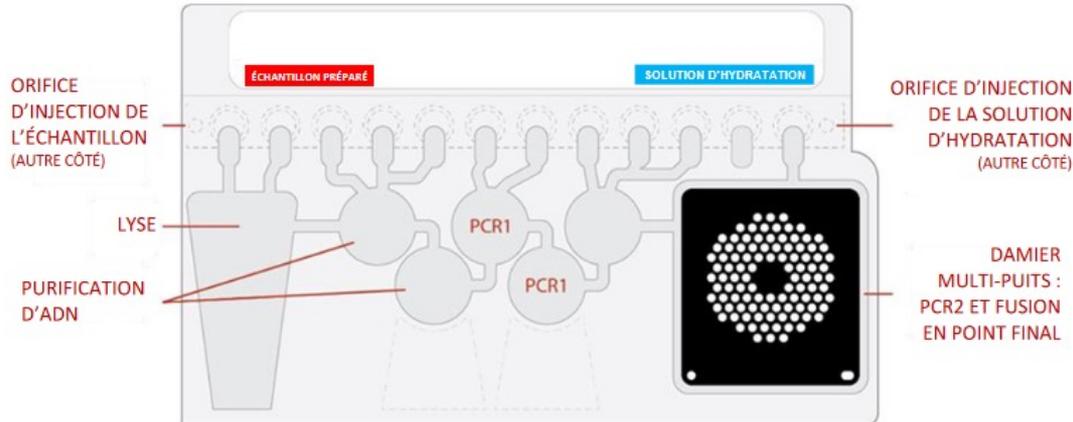
BACTERIES A GRAM POSITIF	BACTERIES A GRAM NEGATIF	GENES DE RESISTANCE	1 heure
Aérobies <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus lugdunensis</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	Aérobies <i>Kingella kingae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Proteus spp.</i>	Résistance à la pénicilline <i>mecA/C</i> et MREJ	1 heure
Anaérobies <i>Anaerococcus prevotii/vaginalis</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Cutibacterium avidum/granulosum</i> <i>Finegoldia magna</i> <i>Parvimonas micra</i> <i>Peptoniphilus</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Anaérobies <i>Bacteroides fragilis</i>	Résistance à la tétracycline OXA48-like KPC NDM VIM IMP	
<p style="text-align: center;"><u>Panel non exhaustif :</u> Absence de <i>S. epidermidis</i>, <i>C. acnes</i>, <i>A. baumannii</i>, <i>S. maltophilia</i>...</p>			LEVURES <i>Candida spp.</i> <i>Candida albicans</i>

Le test BioFire® Joint Infection (JI) Panel



❖ Principe de fonctionnement

- Liquide synovial
- Volume minimal : 200uL
- Tube sec



Etudes de performances (1)

Etude multicentrique (13 sites) en Europe et aux Etats-Unis

Période de décembre 2020 à mai 2022

Analyse de

1544 prélèvements

850 articulations natives

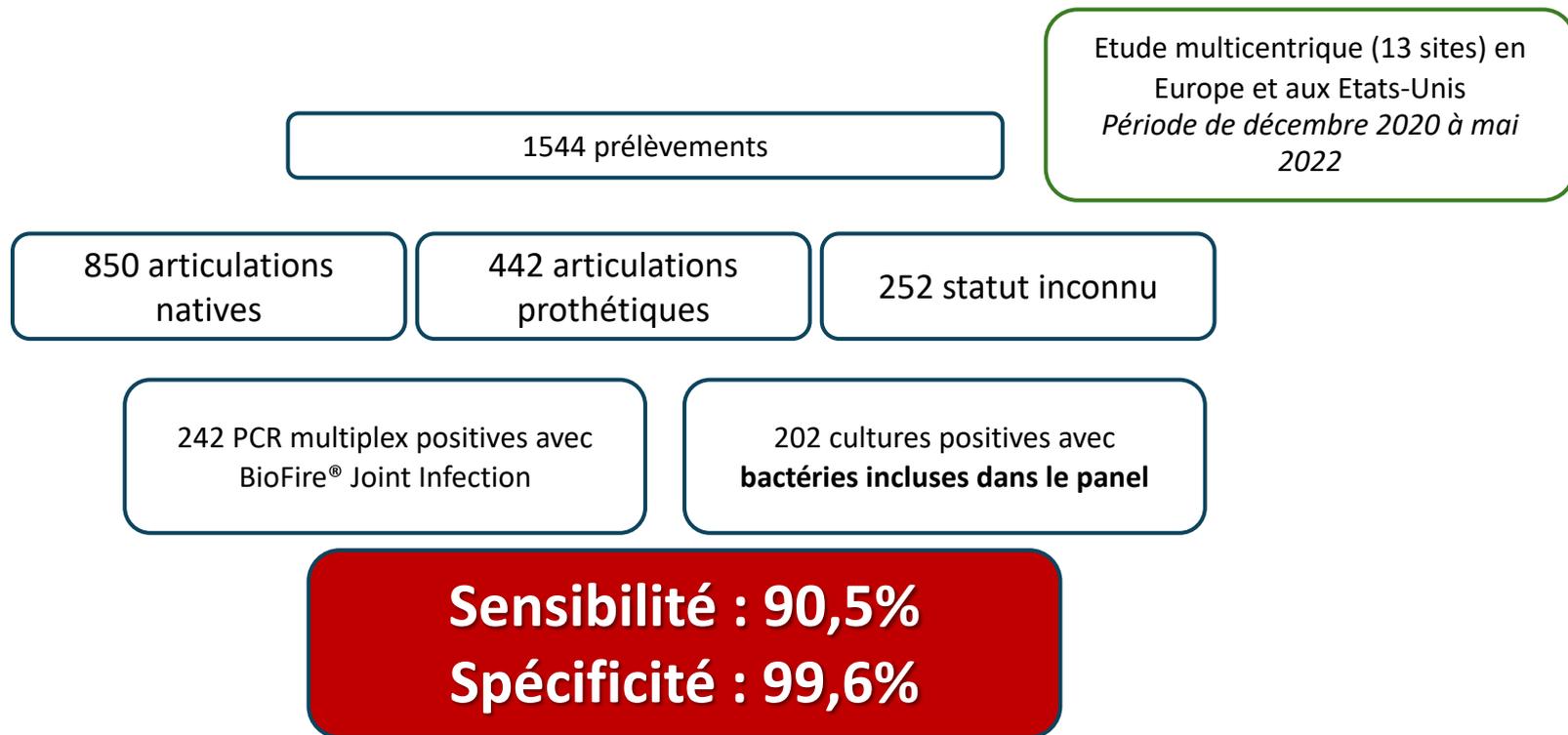
442 articulations prothétiques

252 statut inconnu

*Comparaison des résultats de **culture** standard et de **BioFire® JI Panel***



Etudes de performances (1)



Etudes de performances (1)

1544 prélèvements

Etude multicentrique (13 sites) en
Europe et aux Etats-Unis
Période de décembre 2020 à mai
2022

**Faux négatifs avec BioFire®
Joint Infection**

20 prélèvements positifs en
culture et négatifs avec la PCR
multiplex
pour des agents infectieux
inclus dans le panel

TABLE 4 Organism interpretations performance for the BIOFIRE JI Panel as presented in the IFU (20)

Analyte	Sensitivity		
	TP/(TP + FN)	%	95% CI
<i>Staphylococcus aureus</i>	98/105	93.3	86.9%–96.7%
<i>Streptococcus</i> spp.	38/44	86.4	73.3%–93.6%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	10/11	90.9	62.3%–98.4%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3/3	100	43.9%–100%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	11/12	91.7	64.6%–98.5%
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	2/4	50.0	15.0%–85.0%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> group	4/5	80.0	37.6%–96.4%
Yeast			
<i>Candida</i>	4/7	57.1	25.0%–84.2%
<i>Candida albicans</i>	3/5	60.0	23.1%–88.2%

Etudes de performances (1)

1544 prélèvements

Etude multicentrique (13 sites) en
Europe et aux Etats-Unis
Période de décembre 2020 à mai
2022

Faux négatifs avec BioFire® Joint Infection

**14/20 faux négatifs confirmés
par PCR spécifiques**

2/20 faux négatifs infirmés

4/20 échec des PCR spécifiques

TABLE 6 Summary of discrepancy investigation outcomes

Result and analyte	No. of results	No. of Investigations		
		Comparator result confirmed	BIOFIRE JI result confirmed	Inconclusive
BIOFIRE JI Panel FN				
<i>Parvimonas micra</i>	1	1	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	5	1 ^a	1
<i>Streptococcus</i> spp.	6	4	0	2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1	0	0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	0	0	1
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	2	1	1 ^b	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> group	1	1	0	0
<i>Candida</i>	3	2	0	1
<i>Candida albicans</i>	2	1	0	1
Total	20	14	2	4
% of total FN results		70.0%	10.0%	20.0%

Etudes de performances (1)

1544 prélèvements

Etude multicentrique (13 sites) en
Europe et aux Etats-Unis
Période de décembre 2020 à mai
2022

Faux négatifs avec BioFire® Joint Infection

<i>Staphylococcus aureus</i>	98/105	93.3	86.9%–96.7%	1417/1439	98.5	97.7%–99.0%
<i>Streptococcus</i> spp.	38/44	86.4	73.3%–93.6%	1488/1500	99.2	98.6%–99.5%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	11/12	91.7	64.6%–98.5%	1532/1532	100	99.7%–100%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	10/11	90.9	62.3%–98.4%	1532/1533	99.9	99.6%–100%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> group	4/5	80.0	37.6%–96.4%	1538/1539	99.9	99.6%–100%
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	2/4	50.0	15.0%–85.0%	1538/1540	99.9	99.5%–100%
Yeast						
<i>Candida</i>	4/7	57.1	25.0%–84.2%	1536/1537	99.9	99.6%–100%
<i>Candida albicans</i>	3/5	60.0	23.1%–88.2%	1539/1539	100	99.8%–100%

Etudes de performances (1)

1544 prélèvements

Etude multicentrique (13 sites) en
Europe et aux Etats-Unis
Période de décembre 2020 à mai
2022

Faux négatifs avec BioFire®
Joint Infection

70 prélèvements positifs en
culture pour des agents
infectieux hors panel

TABLE 5 Off-panel organisms identified by SOC culture (N = 70 specimens)

Off-Panel organism identified	Number identified
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	38
<i>Cutibacterium acnes</i>	8
<i>Staphylococcus capitis</i>	3
<i>Corynebacterium striatum</i>	3
<i>Staphylococcus hominis</i>	2
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	2
<i>Staphylococcus caprae</i>	2
<i>Acinetobacter baumannii</i> complex	1
<i>Arthrobacter cummingsii</i>	1
<i>Bacillus licheniformis</i>	1
<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	1
<i>Clostridium symbiosum</i>	1
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1
<i>Enterococcus hirae</i>	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Granulicatella adiacens</i>	1
<i>Pasteurella multocida</i>	1
<i>Prevotella intermedia</i>	1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1
<i>Staphylococcus saccharolyticus</i>	1
<i>Staphylococcus wamari</i>	1
Total	75

S. epidermidis

C. acnes

Etudes de performances (1)

1544 prélèvements

Etude multicentrique (13 sites) en Europe et aux Etats-Unis
Période de décembre 2020 à mai 2022

**Faux positifs avec BioFire®
Joint Infection ?**

79 résultats positifs avec PCR
multiplex et négatif en culture
Positivité confirmées pour
96,2% des cas

BIOFIRE JI Panel FP

<i>Enterococcus faecalis</i>	5	<i>Haemophilus influenzae</i>	1
<i>Enterococcus faecium</i>	2	<i>Kingella kingae</i>	6
<i>Finegoldia magna</i>	1	<i>Klebsiella pneumoniae</i> group	1
<i>Peptoniphilus</i>	1	<i>Morganella morganii</i>	2
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	3	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	22	<i>Proteus</i> spp.	4
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3
<i>Streptococcus</i> spp.	12	<i>Serratia marcescens</i>	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	<i>Candida</i>	1
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	<i>mecA/C</i> and MREJ (MRSA)	4
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	2	Total	79
<i>Escherichia coli</i>	1		

Etudes de performances (1)

1544 prélèvements

Etude multicentrique (13 sites) en Europe et aux Etats-Unis
Période de décembre 2020 à mai 2022

Performances sur les gènes de résistances

Sensibilité = 100%

Spécificité = 98,8%

Faux positifs *mecA/C* et *MREJ*
en comparaison avec la culture

TABLE 7 AMR gene performance for the BIOFIRE JI Panel as presented in the IFU (20)

Analyte	Positive percent agreement			Negative percent agreement		
	TP/(TP + FN)	%	95% CI	TN/(TN + FP)	%	95% CI
Antimicrobial resistance genes						
CTX-M	5/5	100	56.6%–100%	33/33	100	89.6%–100%
IMP	0/0	–	–	38/38	100	90.8%–100%
KPC	0/0	–	–	40/40	100	91.2%–100%
<i>mecA/C</i> and <i>MREJ</i> (MRSA)	19/19	100	83.2%–100%	90/94	95.7	89.6%–98.3%
NDM	0/0	–	–	40/40	100	91.2%–100%
OXA-48-like	1/1	100	–	33/33	100	89.6%–100%
<i>vanA/B</i>	3/3	100	43.9%–100%	14/14	100	78.5%–100%
VIM	0/0	–	–	38/38	100	90.8%–100%

Etudes de performances (2)

Etude multicentrique (6 sites) en France
Période de juillet 2021 à mai 2022

Analyse de

308 prélèvements

Dont 9 enfants
<18ans

176 articulations
natives

131 articulations
prothétiques

*Comparaison des résultats de **culture standard** et de **BioFire® JI Panel***

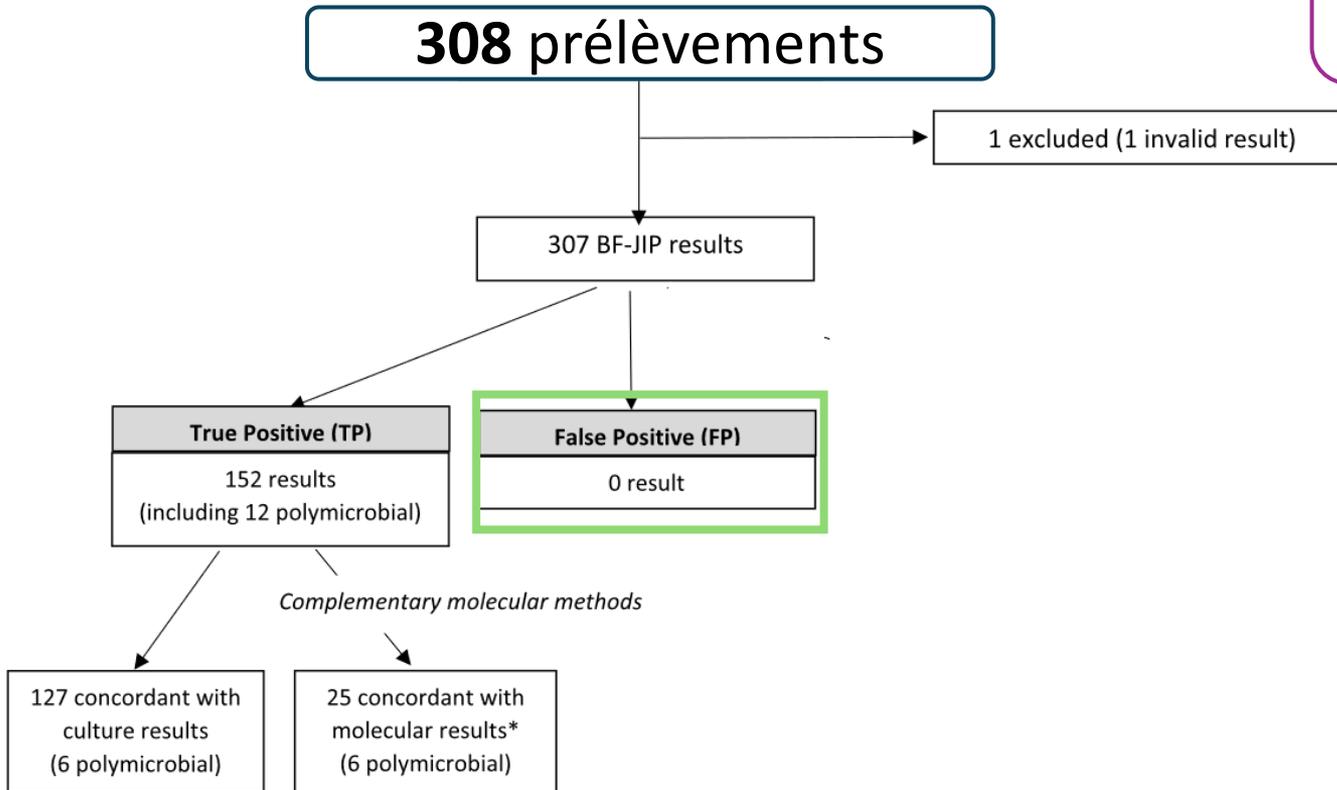
Etudes de performances (2)

Etude multicentrique (6 sites) en France
Période de juillet 2021 à mai 2022

Sensibilité : 84,9%
Spécificité : 100%

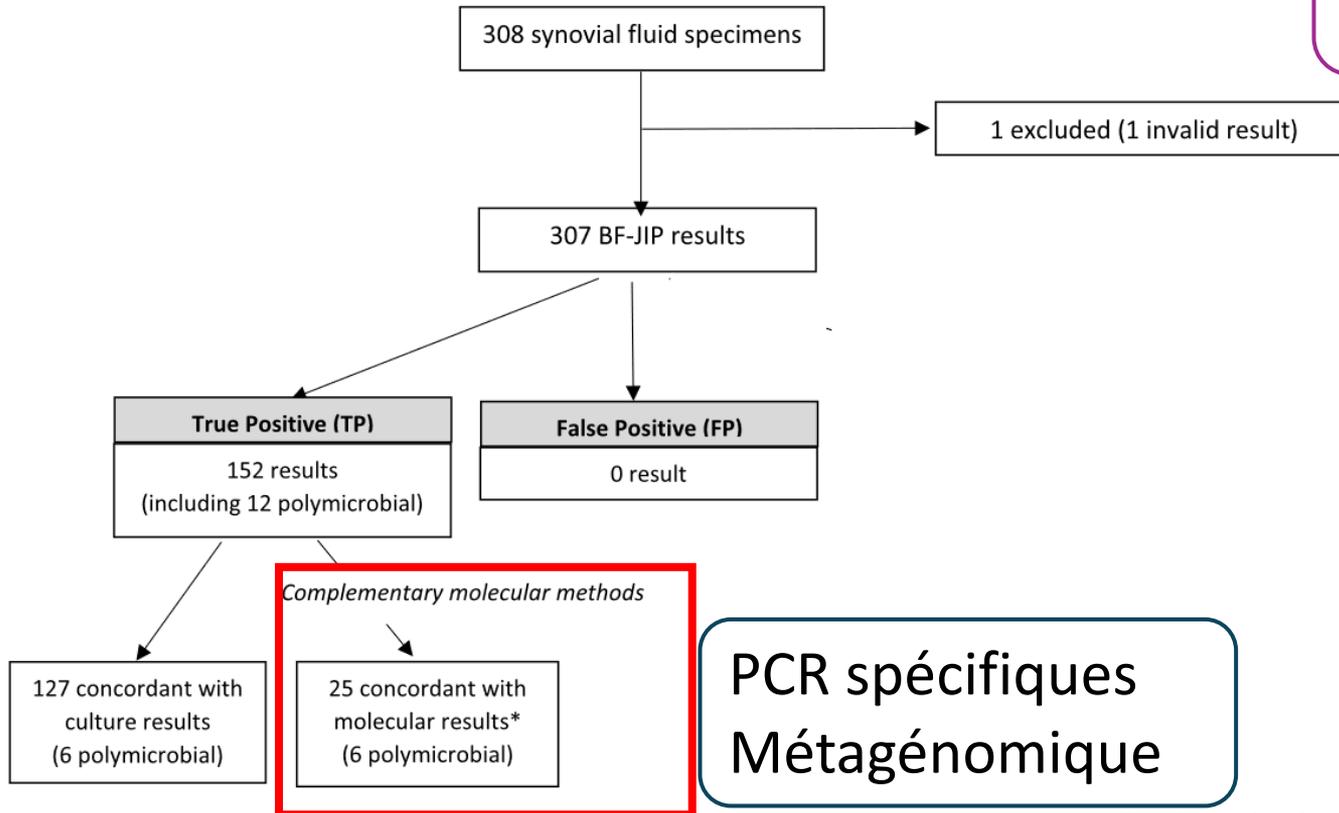
Études de performances (2)

Étude multicentrique (6 sites)
en France
Période de juillet 2021 à mai
2022



Etudes de performances (2)

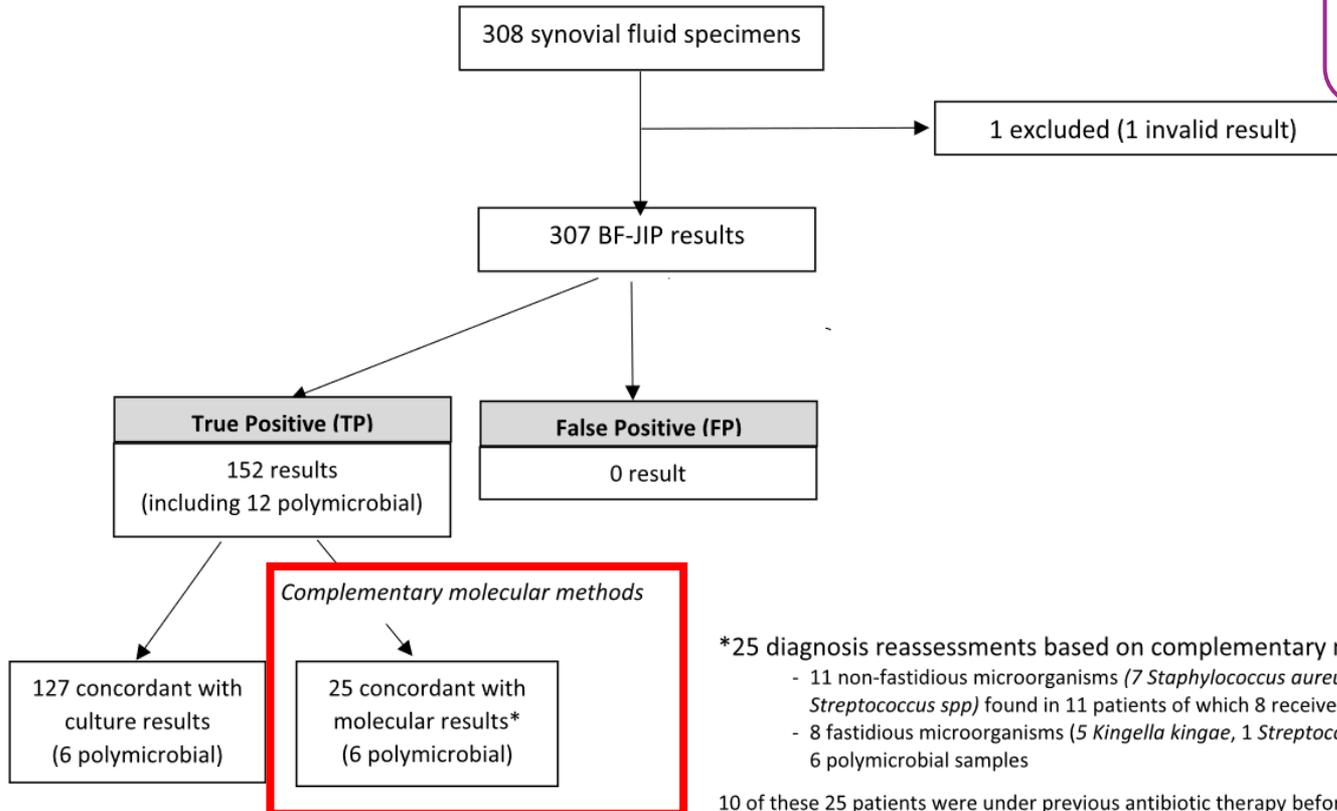
Etude multicentrique (6 sites)
en France
Période de juillet 2021 à mai
2022



PCR spécifiques
Métagénomique

Etudes de performances (2)

Etude multicentrique (6 sites)
en France
Période de juillet 2021 à mai
2022



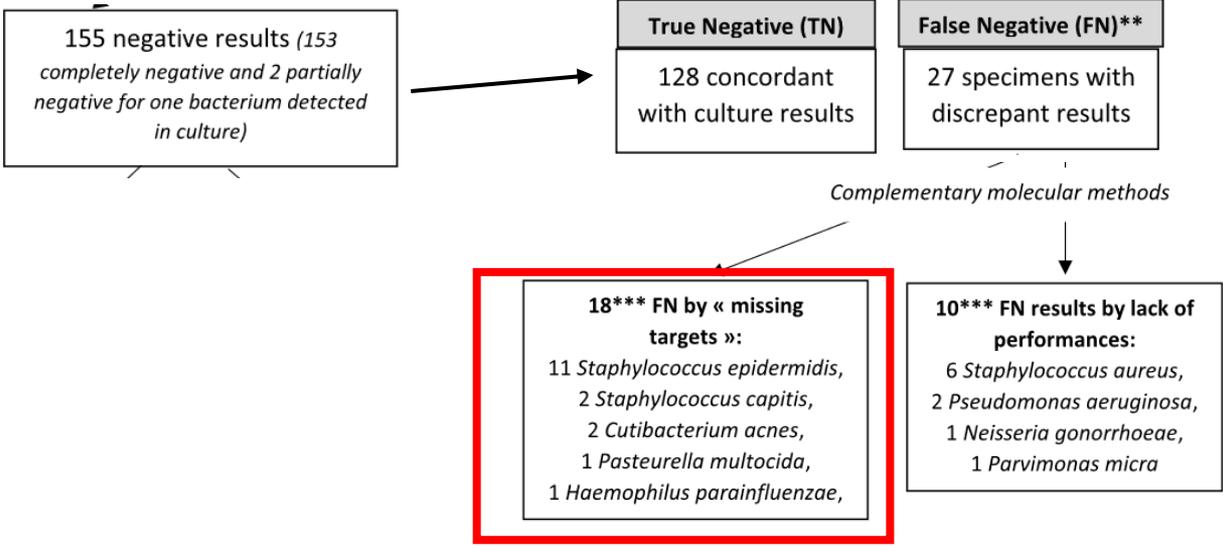
*25 diagnosis reassessments based on complementary molecular methods:

- 11 non-fastidious microorganisms (7 *Staphylococcus aureus*, 1 *Pseudomonas aeruginosa*, 2 *Streptococcus agalactiae*, 1 *Streptococcus spp*) found in 11 patients of which 8 received previous antibiotic therapy
- 8 fastidious microorganisms (5 *Kingella kingae*, 1 *Streptococcus pneumoniae*, 2 *Neisseria gonorrhoeae*)
6 polymicrobial samples

10 of these 25 patients were under previous antibiotic therapy before sampling.

Etudes de performances (2)

Etude multicentrique (6 sites)
en France
Période de juillet 2021 à mai 2022

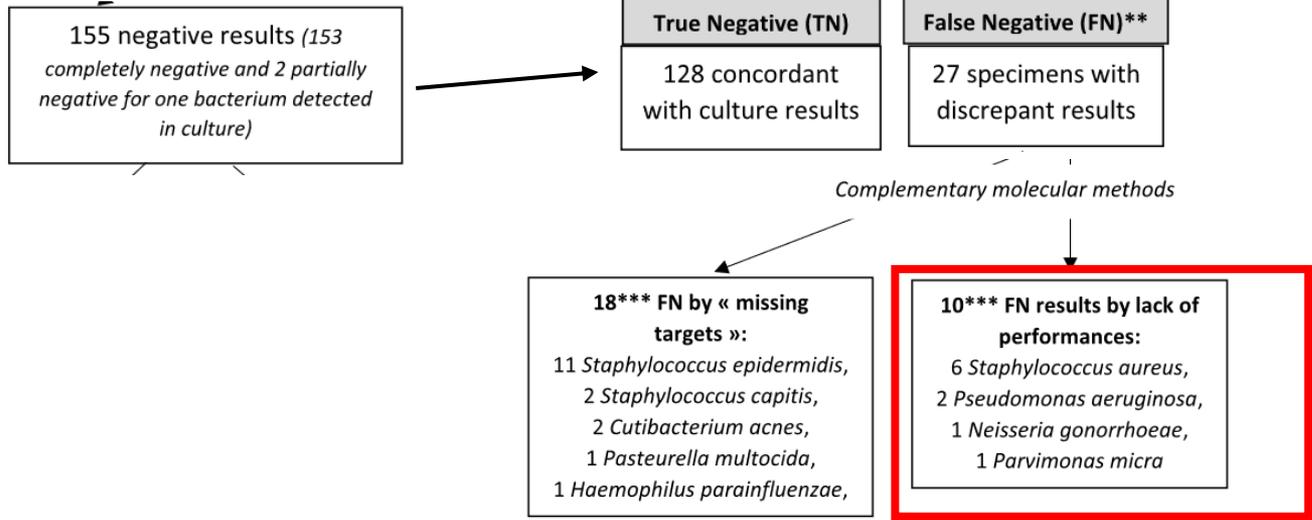


** False negative for at least one bacterial species (for 2 specimens, the BF-JIP detected only one of the two bacteria detected after culture or CMM)

*** One polymicrobial specimen was both FN for *S. epidermidis* and *S. aureus*

Etudes de performances (2)

Etude multicentrique (6 sites)
en France
Période de juillet 2021 à mai
2022



** False negative for at least one bacterial species (for 2 specimens, the BF-JIP detected only one of the two bacteria detected after culture or CMM)

*** One polymicrobial specimen was both FN for *S. epidermidis* and *S. aureus*

Etudes de performances (3)

Analyse rétrospective monocentrique, Centre médical
Sheba, Israel

Période de mars 2021 à aout 2021

Analyse des prélèvements de

39 patients infectés + 18 patients non infectés

*Comparaison des résultats de culture, de **BioFire® JI Panel et d'ARN16S***

Etudes de performances (3)

FOCUS SUR L'ARNr 16S

Analyse rétrospective monocentrique, Centre médical Sheba, Israel
Période de mars 2021 à aout 2021

39 patients infectés + 18 patients non infectés

BioFire® Joint Infection

Recherche d'ARNr 16S



Positif chez 22/39 patients infectés
Positifs chez 0/18 patient non infecté

Positifs chez 20/28 patients infectés
Positifs chez 0/12 patients non-infectés

85% (34/40) concordances

6 discordances ARNr 16S positif/BioFire négatif

Bactéries non présentes dans le panel BioFire® Joint Infection
Staphylococcus epidermidis (2), *Aggregatibacter aphrophilus*(1),
Ureaplasma urealyticum(1), *Staphylococcus hominis* (1)
Autres bactéries du panel : *E. cloacae* (1)

Impact clinique ?

Analyse rétrospective
monocentrique, CHU Hamburg-
Eppendorf, Allemagne
Période de dec 2020 à mai 2022
129 liquides synoviaux

Identification d'une espèce
bactérienne : - **49h**
Rendu de la sensibilité aux
antibiotiques : - **99h**

Impacts cliniques attendus :

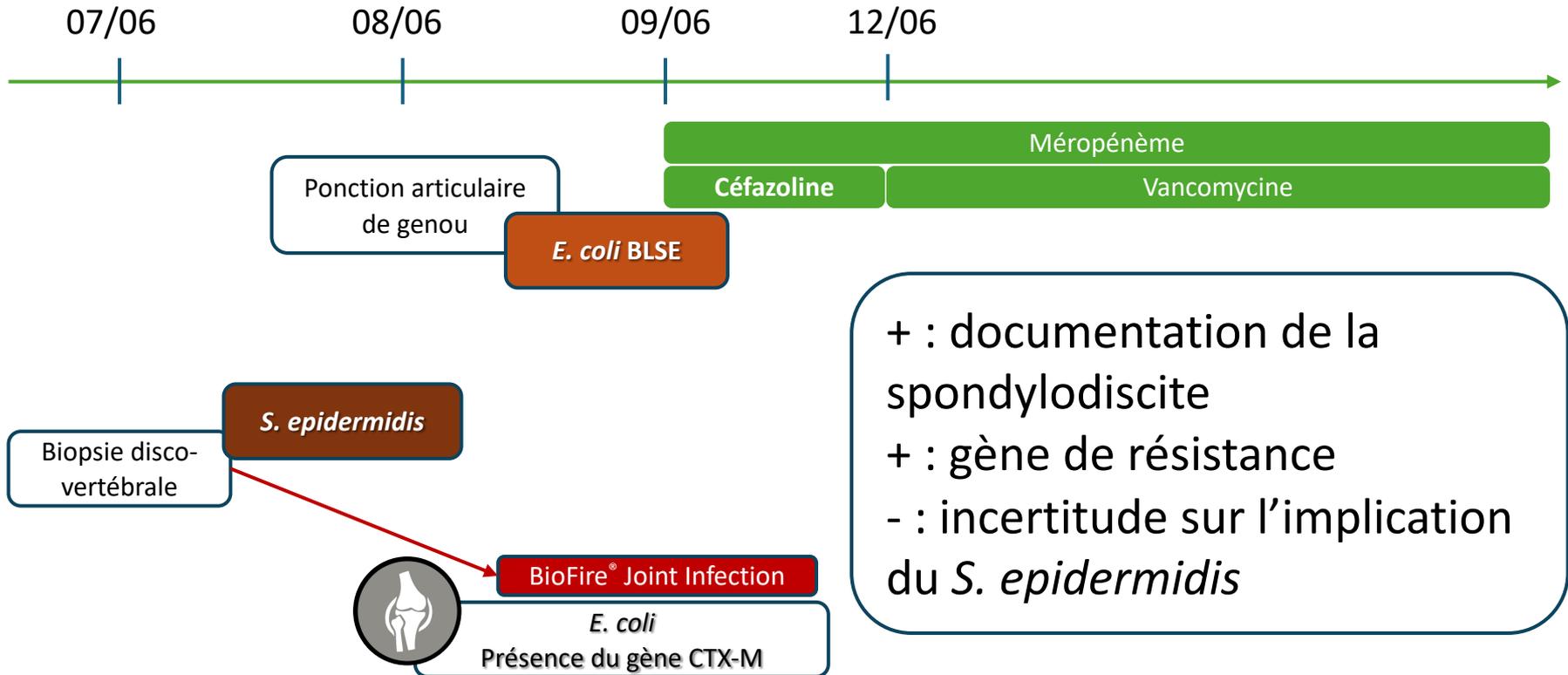
- ↘ délai avant mise en place d'ATB **optimisée**
- ↘ utilisation d'ATB à **large spectre**

Le cas de Monsieur D

- ❖ Patient de 61ans vivant au Mali
- ❖ Se présente aux urgences le 25 mai
- ❖ Antécédents : Gonarthrose droite avec infiltrations
- ❖ AEG, douleurs dorsales intenses et arthrite du genou droit
- ❖ IRM rachis du 05 juin : spondylodiscite

Des prélèvements sont réalisés.

Le cas de Monsieur D

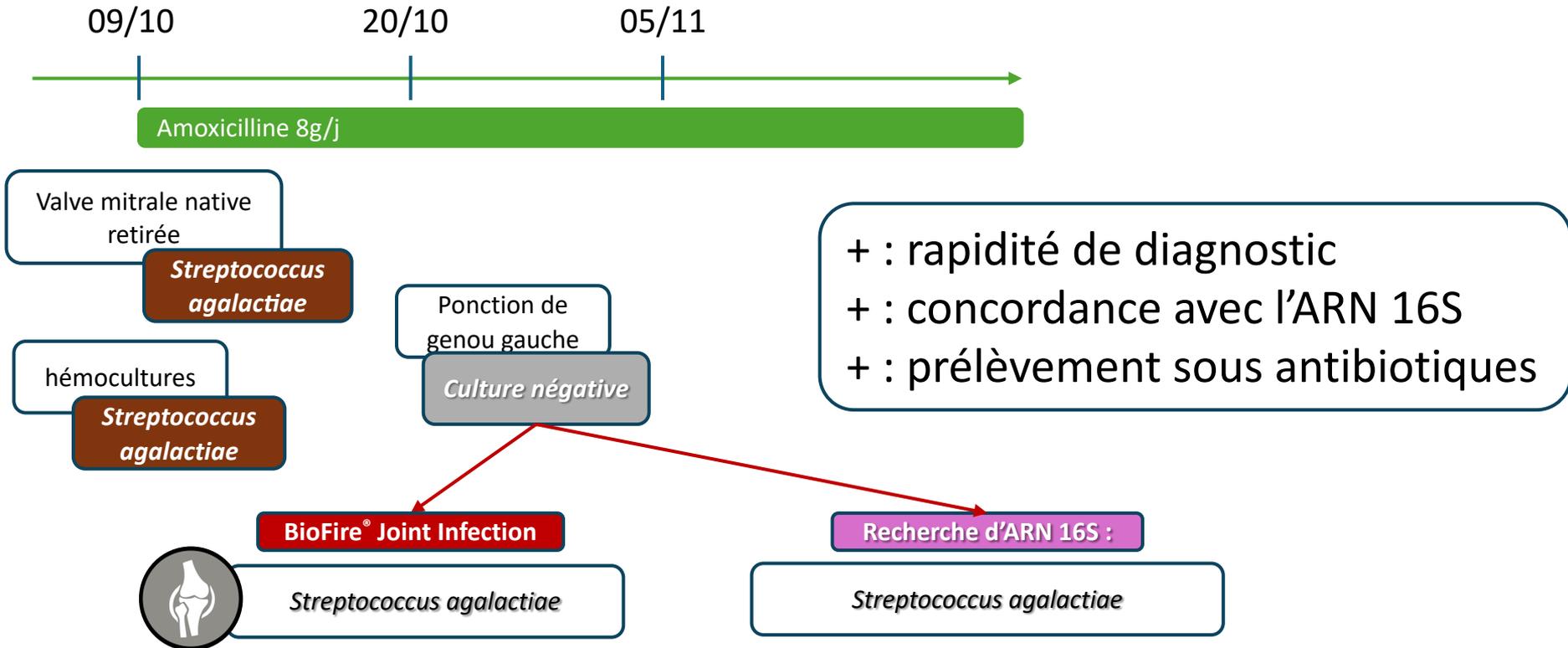


Le cas de Madame B

- ❖ Patiente de 66 ans
- ❖ Née au Congo, vit en France depuis 1983
- ❖ Consulte pour fièvre et hypertension artérielle
- ❖ Diagnostic d'endocardite infectieuse
- ❖ Remplacement valvulaire mitrale biologique

La valve native est envoyé en bactériologie.

Le cas de Madame B



Avantages et limites de la PCR multiplex

Apports du test

- Rapidité
- Diagnostic malgré antibiothérapie au préalable
- Bactéries à croissance fastidieuse
- Peu de faux positifs
- Utilisable en pédiatrie

Limites du test

- Bactéries non incluses dans le panel
- Défaut de sensibilité sur certaines espèces
- Intérêt questionable dans les infections chroniques

JNI 25^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

DEAUVILLE
et la région Normandie

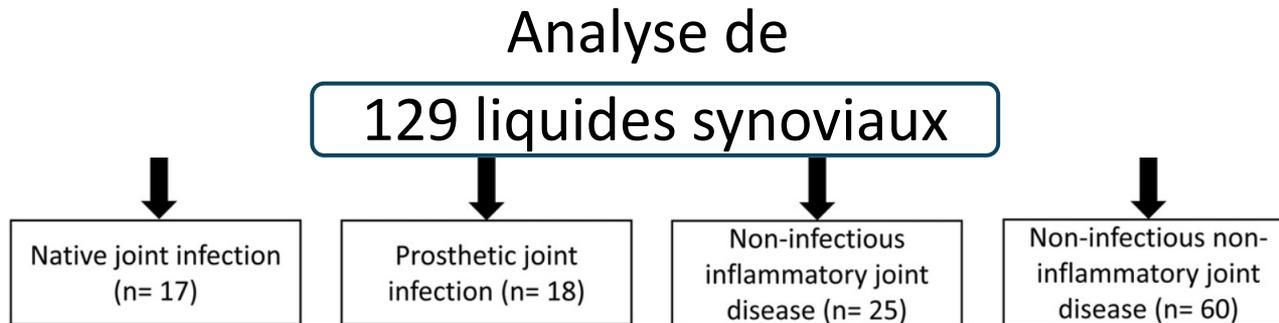
du mercredi 12 au vendredi 14 juin 2024



Merci pour votre attention

Le test BioFire® Joint Infection (JI) Panel : Etudes de performances (1)

Analyse rétrospective monocentrique, CHU Hamburg-
Eppendorf, Allemagne
Période de décembre 2020 à mai 2022



*Comparaison des résultats de **culture** et de **BioFire® (JI) Panel***

Le test BioFire® Joint Infection (JI) Panel : Etudes de performances (1)



Analyse rétrospective
monocentrique, CHU Hamburg-
Eppendorf, Allemagne
*Période de décembre 2020 à mai
2022*

Le test BioFire® Joint Infection (JI) Panel : Etudes de performances (1)

Analyse rétrospective monocentrique, CHU Hamburg-Eppendorf, Allemagne
Période de dec 2020 à mai 2022

129 liquides synoviaux

15 cultures positives

114 cultures négatives

BioFire® Joint Infection

6 discordances cultures positives/BioFire négatif

9/15 concordances

S. epidermidis, *C. acnes* non incluses
Contamination ou infection?

Joint type	Classification ^a	Result of:		
		Gram staining	SOC	BJA ^c
Prosthetic	PJI	Negative	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	None
Native	NJI	Negative	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	None
Prosthetic	Noninflammatory, noninfectious	Negative	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	None
Native	NJI ^a	Negative	<i>Micrococcus luteus</i>	None
Prosthetic	PJI	Negative	<i>Cutibacterium acnes</i>	None
Prosthetic	PJI	Negative	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	None

Le test BioFire® Joint Infection (JI) Panel : Etudes de performances (1)



Analyse rétrospective monocentrique, CHU Hamburg-Eppendorf, Allemagne
Période de dec 2020 à mai 2022

B. fragilis, *S. pneumoniae* :
bactéries à croissance fastidieuse

110/114 concordances

4 discordances cultures négatives / BioFire positif

Prélèvements décapités par antibiothérapie, contamination?

BJA	Diagnosis ^b	Before sample acquisition
<i>B. fragilis</i>	Native-joint infection	None
<i>B. fragilis</i>	Native-joint infection	Flucloxacillin, ceftriaxone, fosfomycin, vancomycin, rifampicin
<i>S. pneumoniae</i>	Prosthetic-joint infection	None
<i>S. aureus</i>	Noninfectious, noninflammatory joint disease	Piperacillin-tazobactam ^d