Centre de Référence des Infections Ostéo-articulaires Complexes

CRIOAc LYON

# Diagnostic des infections de prothèse basés sur les biomarqueurs locaux et circulants

**Camille KOLENDA**
Hôpital de la Croix Rousse – Institut des Agents Infectieux (IAI)
CIRI - Equipe « Pathogénie des infections à Staphylocoque » INSERM U1111

**Tristan FERRY**
Hôpital de la Croix Rousse – Service de Maladies Infectieuses
CRIOAc Lyon

HCL HOSPICES CIVILS DE LYON

CIRI

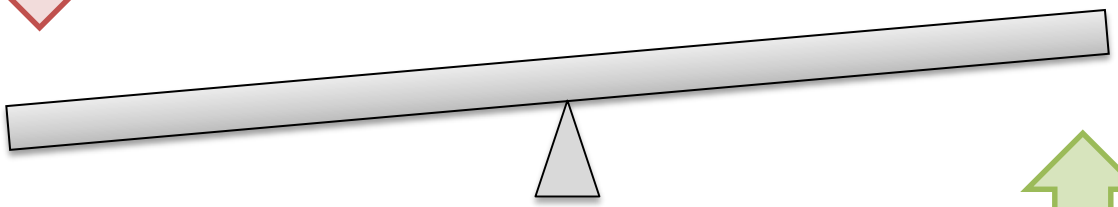
# Infections de prothèse

**Le diagnostic c’est pas si facile …**

# Challenge diagnostique

## Difficultés cliniques

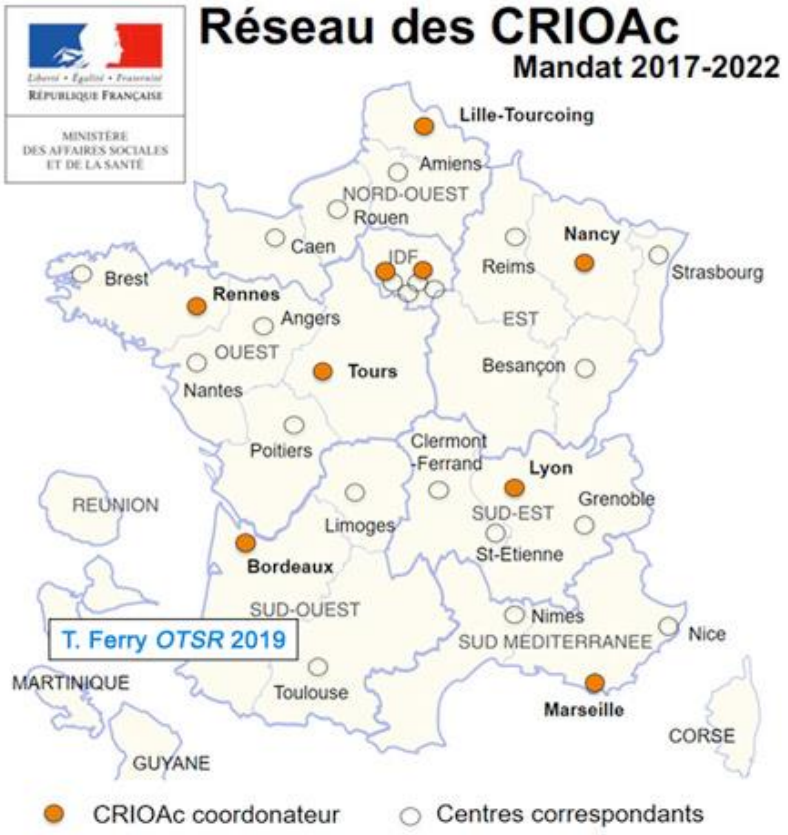
- Signes cliniques **aspécifiques**
- **Complexité** de la définition MSIS
- **Subjectivité** (purulence, interprétation de l'histologie)
- **Délai diagnostique** : culture



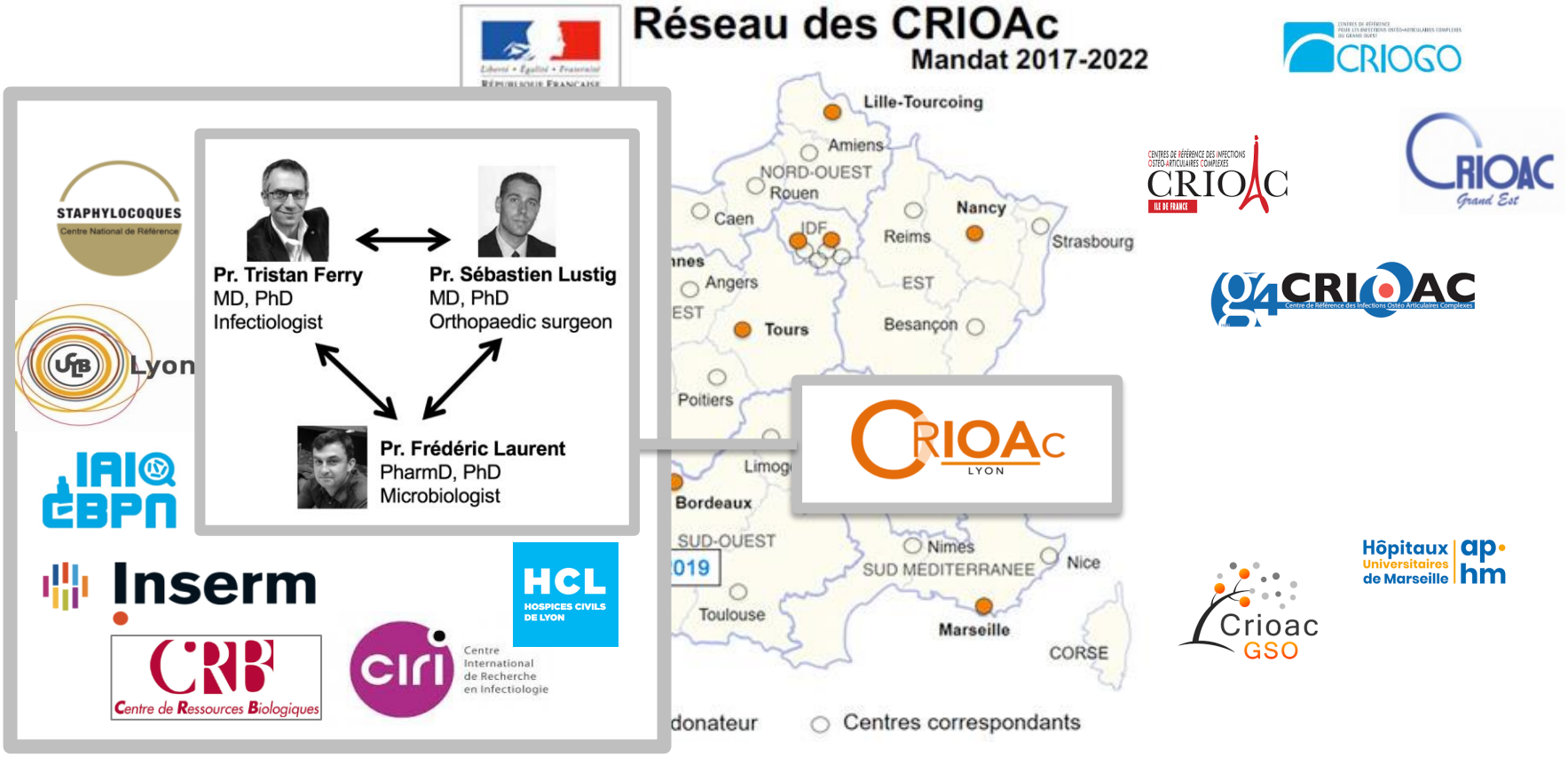
## Biomarqueur

- Caractéristique **objectivement** mesurée, indicatrice de **processus biologiques** normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques
- Marqueur idéal : **Exact**, **facile** d'utilisation, **rapide**

# Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes
# CRIOAc



# Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes
# CRIOAc



# Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes
# CRIOAc

STAPHYLOCOQUES
Centre National de Référence

**Pr. Tristan Ferry**
MD, PhD
Infectiologist

**Pr. Sébastien Lustig**
MD, PhD
Orthopaedic surgeon

**Pr. Frédéric Laurent**
PharmD, PhD
Microbiologist

Lyon

IAI CBPN

Inserm

CRB
Centre de Ressources Biologiques

ciri
Centre International de Recherche en Infectiologie

HCL
HOSPICES CIVILS DE LYON

donateur ○ Centres correspondants

CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

## Protheseninfekte

Brauchen wir **spezielle Revisionszentren** für Protheseninfekte nach dem Vorbild Frankreichs?

**BERLIN** Periprothetische Infektionen sind eine der schwerwiegendsten Komplikationen in der Endoprothetik mit nachhaltigen Auswirkungen für den Patienten, das behandelnde Team und das Gesundheitssystem. Einen relevanten Einfluss auf den Therapieerfolg haben unter anderem die Wahl eines adäquaten Therapiekonzeptes, die Expertise des behandelnden Teams und

Eine unzureichende Behandlung führt häufig zum Versagen der Therapie mit der Persistenz der Infektion. Langjährige Verläufe mit nicht selten einer Odyssee an Operationen und Krankenhausaufenthalten an verschiedenen Kliniken mit unterschiedlichen Ärzten können dann folgen. Häufig sind die meist gut gemein-

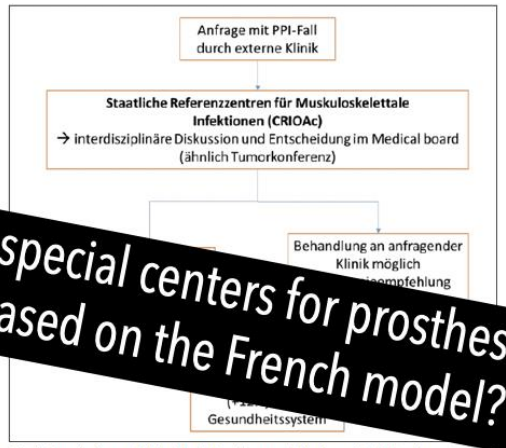



Abb. 1: Organisation und Ablauf der Behandlung von Patienten mit Gelenk- oder Knocheninfektion in Frankreich. Vorstellung der Patienten am Referenzzentrum erfolgt entweder direkt ambulant oder über eine staatlich geführte Webseite.

Zusätzlich werden in die Behandlung auch Radiologen, Anästhesisten, Rheumatologen und Physiotherapeuten mit einbezogen.

Michael Müller

Neben der Behandlung von Kom- ist eine weitere Aufgabe

Ab 2011 wurden in Frankreich zur Unterstützung der Referenzzentren

**Do we need special centers for prosthesis infections based on the French model?**

CRIOAc LYON

# Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires

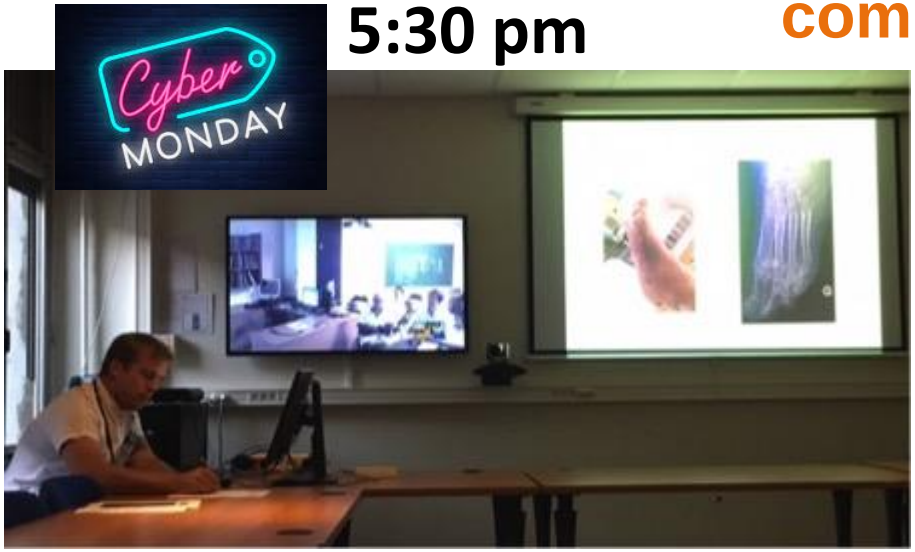
## BEDSIDE

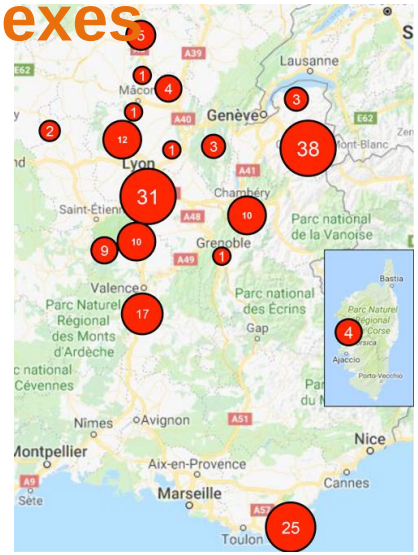
**The norm to manage complex BJI**

## MULTIDISCILINAR MEETING

# Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes

## 5:30 pm

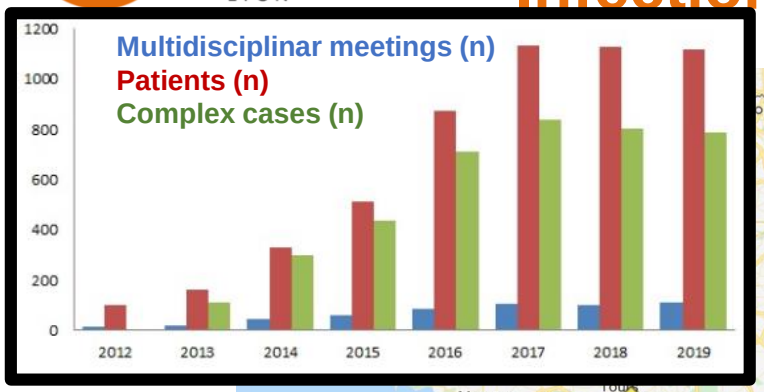


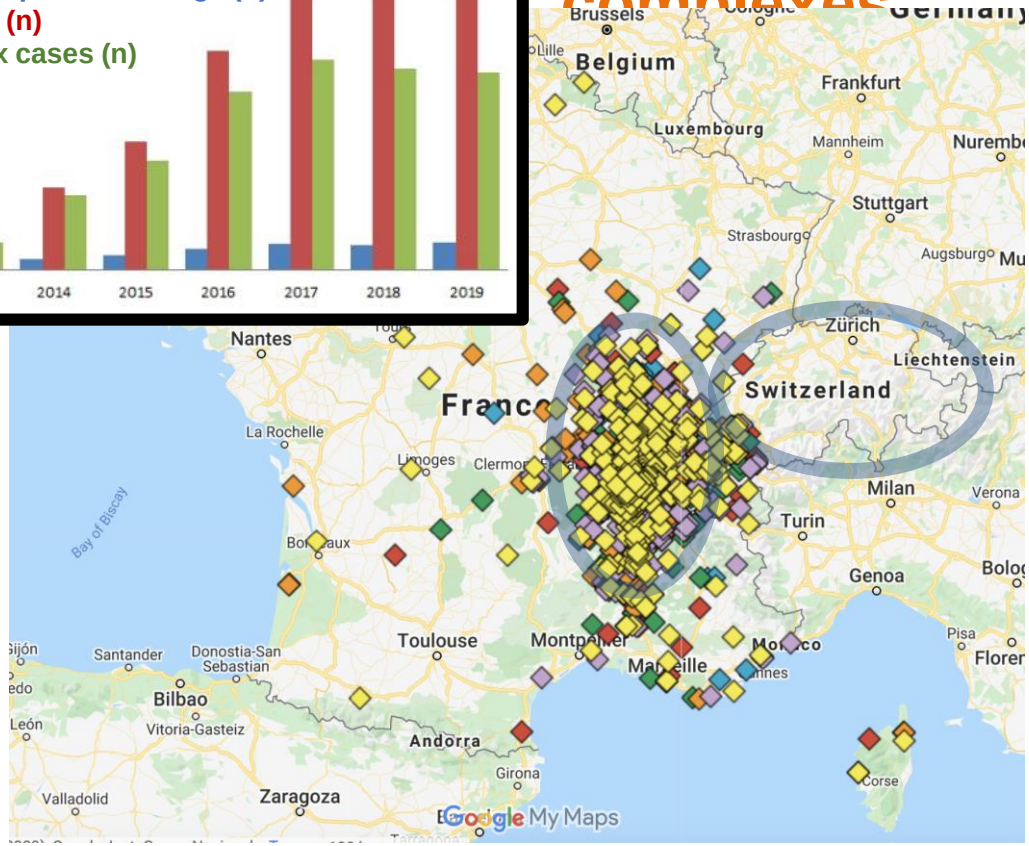

- **ACCESS TO THE SECURED WEBSITE** to colleagues from other hospitals
- Powerpoint **PRESENTATION** (medical history, photos, X-ray, antibiogram)
- **APPOINTMENT** in a **DEDICATED TIME SLOT** (each 15 minutes)

## Virtual Multidisciplinar Meeting each monday

# Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes




2019
2018
2017
2016
2015




15% des patients avec infection possible de prothèse n'ont pas de diagnostic microbiologique

# Quels biomarqueurs doser ?

SANG : Marqueurs de l'inflammation

(GB, VS, CRP, PCT, IL-6)

LIQUIDE ARTICULAIRE : GB, CRP, cytokines, enzymes et peptides antimicrobiens

# Quels biomarqueurs doser ?

SANG : Marqueurs de l'inflammation

(GB, VS, CRP, PCT, IL-6)

LIQUIDE ARTICULAIRE : GB, CRP, cytokines, enzymes et peptides antimicrobiens

| Critères majeurs (au moins un critère) | Décision |
|---|---|
| 2 prélèvements positifs en culture (même agent pathogène) | **Infection certaine** |
| Fistule avec communication avec la prothèse | |

| Diagnostic préopératoire | Critères mineurs | | Score | Décision |
|---|---|---|---|---|
| | Sérum | CRP > 10 mg/L ou D-dimères > 860 ng/mL | 2 | **≥ 6 infection certaine**<br>**2-5 infection possible**<br>**0-1 infection exclue** |
| | | VS > 30 mm/h | 1 | |
| | Synovial | Compte cellulaire avec > 3000 globules blancs/mL | 3 | |
| | | Alpha-défensine élevée ou test positif | 3 | |
| | | Pourcentage de polynucléaires neutrophiles > 80% | 2 | |
| | | CRP > 6,9 mg/L | 1 | |

| Diagnostic intraopératoire | Si le score préopératoire n'est pas concluant | Score | Décision |
|---|---|---|---|
| | Score préopératoire | - | **≥ 6 infection certaine**<br>**4-5 infection possible**<br>**≤3 infection exclue** |
| | Histologie en faveur d'une infection | 3 | |
| | Aspect peropératoire macroscopique en faveur d'une infection avec purulence | 3 | |
| | Une seule culture positive | 2 | |

**ICM Philly 2018**

| Critères majeurs (au moins un critère) | Décision |
|---|---|
| 2 prélèvements positifs en culture (même agent pathogène) | **Infection certaine** |
| Fistule avec communication avec la prothèse | |

| Diagnostic préopératoire | | Critères mineurs | Score | Décision |
|---|---|---|---|---|
| | Sérum | CRP > 10 mg/L ou D-dimères > 860 ng/mL | 2 | **≥ 6 infection certaine**<br>**2-5 infection possible**<br>**0-1 infection exclue** |
| | | VS > 30 mm/h | 1 | |
| | Synovial | Compte cellulaire avec > 3000 globules blancs/ml | 3 | |
| | | Alpha-défensine élevée ou test positif | 3 | |
| | | Pourcentage de polynucléaires neutrophiles > 80% | 2 | |
| | | CRP > 6,9 mg/L | 1 | |

| Diagnostic intraopératoire | Si le score préopératoire n'est pas concluant | Score | Décision |
|---|---|---|---|
| | Score préopératoire | - | **≥ 6 infection certaine**<br>**4-5 infection possible**<br>**≤3 infection exclue** |
| | Histologie en faveur d'une infection | 3 | |
| | Aspect peropératoire macroscopique en faveur d'une infection avec purulence | 3 | |
| | Une seule culture positive | 2 | |

**ICM Philly 2018**

| Critères majeurs (au moins un critère) | Décision |
|---|---|
| 2 prélèvements positifs en culture (même agent pathogène) | **Infection certaine** |
| Fistule avec communication avec la prothèse | |

| Diagnostic préopératoire | | Critères mineurs | Score | Décision |
|---|---|---|---|---|
| | Sérum | CRP > 10 mg/L ou D-dimères > 860 ng/mL | 2 | **≥ 6 infection certaine**<br>**2-5 infection possible**<br>**0-1 infection exclue** |
| | | VS > 30 mm/h | 1 | |
| | Synovial | Compte cellulaire avec > 3000 globules blancs/mL | 3 | |
| | | Alpha-défensine élevée ou test positif | 3 | |
| | | Pourcentage de polynucléaires neutrophiles > 80% | 2 | |
| | | CRP > 6,9 mg/L | 1 | |

| Diagnostic intraopératoire | Si le score préopératoire n'est pas concluant | Score | Décision |
|---|---|---|---|
| | Score préopératoire | - | **≥ 6 infection certaine**<br>**4-5 infection possible**<br>**≤3 infection exclue** |
| | Histologie en faveur d'une infection | 3 | |
| | Aspect peropératoire macroscopique en faveur d'une infection avec purulence | 3 | |
| | Une seule culture positive | 2 | |

# α-defensine

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

Salvatore J. Frangiamore, MD, MS [a], Nicholas D. Gajewski, BS [b], Anas Saleh, MD [a], Mario Farias-Kovac, MD [a], Wael K. Barsoum, MD [a], Carlos A. Higuera, MD [a]

The Journal of Arthroplasty 31 (2016) 456–460

78 prélèvements dont 24 infections de prothèse.

**Sensibilité : 100%, Spécificité : 98%**

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

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

Clin Orthop Relat Res (2014)

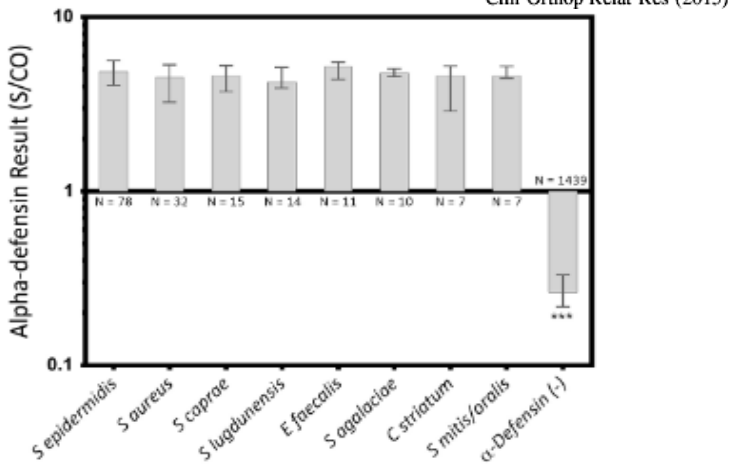
61 prélèvements dont 19 infections de prothèse.

**Sensibilité : 100%, Spécificité : 95%**

**The Alpha-defensin Test for Periprosthetic Joint Infection Responds to a Wide Spectrum of Organisms**

**Carl Deirmengian MD, Keith Kardos PhD, Patrick Kilmartin MS, Simmi Gulati MS, Patrick Citrano BS, Robert E. Booth Jr MD**

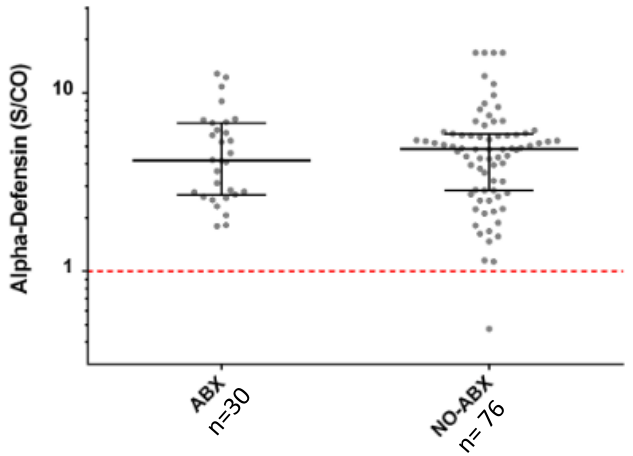
Clin Orthop Relat Res (2015)




**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**

Clin Orthop Relat Res (2016)



# α-defensine – Test qualitatif

Test rapide, utilisable au bloc ?

Prix du test : 300 €

→ Pour quels patients le proposer ?

THE BONE & JOINT JOURNAL

■ ARTHROPLASTY

**Qualitative α-defensin test (Synovasure) for the diagnosis of periprosthetic infection in revision total joint arthroplasty**

Sigmund IK et al. Bone Joint J 2017

49 patients (dont 13 infections de prothèse)

**Diversité des procédures chirurgicales** : de… …ese,

changement spac…

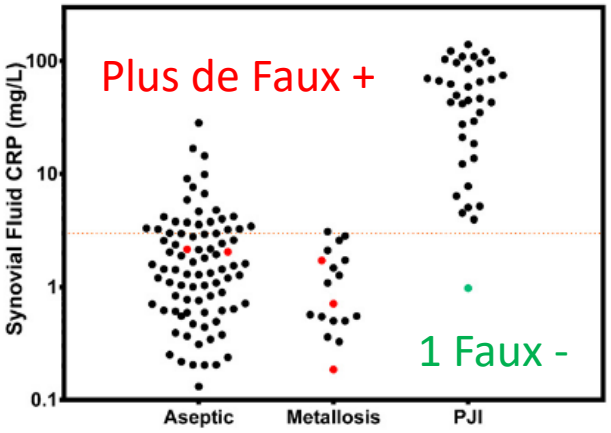
**Souhait d'avoir à disposition le dosage de l'α-défensine au laboratoire pour toute suspicion d'infection de prothèse, avec rendu si possible dans la semaine**

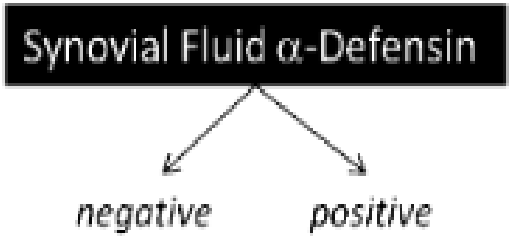
…94%

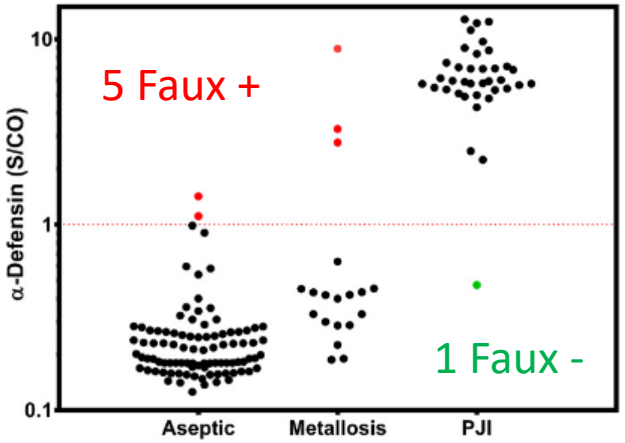
Copyright © 2014 by The Journal of Bone and Joint Surgery, Incorporated

# Combined Measurement of Synovial Fluid α-Defensin and C-Reactive Protein Levels: Highly Accurate for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection

Carl Deirmengian, MD, Keith Kardos, PhD, Patrick Kilmartin, MSc, Alexander Cameron, BS, Kevin Schiller, BS, and Javad Parvizi, MD, FRCS




Sensibilité : 97,3% , Spécificité 95,5%

Algorithme : Analyse de la sCRP
si α-defensine +

Sensibilité : 97,3% , **Spécificité 100%**

# Autre marqueur synoviaux ?

**Souhait d'avoir à disposition un autre biomarqueur plus sensible au laboratoire pour toute suspicion d'infection de prothèse, avec rendu si possible dans la semaine**

- Calprotectine
- IL-6

THE BONE & JOINT JOURNAL

■ ARTHROPLASTY

# Synovial calprotectin

## A POTENTIAL BIOMARKER TO EXCLUDE A PROSTHETIC JOINT INFECTION

**Table II.** Characteristics of patients with a prosthetic joint infection (PJI) and controls without an infection.

| PJI group (n = 19) | Control group (n = 42) |
|---|---|
| **Acute PJI** (n = 10) | **Native joint** |
| Polymicrobial (n = 4) | Primary joint arthroplasty (n = 17) |
| *S. epidermidis* (n = 2) | Osteoarthritis (n = 9) |
| *S. aureus* (n = 1) | Malignancy (n = 5) |
| *Escherichia coli* (n = 1) | Fracture (n = 1) |
| *E. faecalis* (n = 1) | Malignancy and fracture (n = 1) |
| *S. lugdunensis* (n = 1) | Cyst (n = 1) |
| | |
| **Chronic PJI** (n = 9) | **Spacer** |
| *S. epidermidis* (n = 4) | Before reimplantation (n = 9) |
| *P. acnes* (n = 2) | |
| *Pseudomonas aeruginosa* (n = 1) | **Prosthetic joint** |
| *Streptococcus mutans* (n = 1) | Aseptic loosening prosthesis (n = 7) |
| Polymicrobial (n = 1) | Painful prosthesis (n = 9) |

*S., Staphylococcus; E., Enterococcus; P., Propionibacterium*

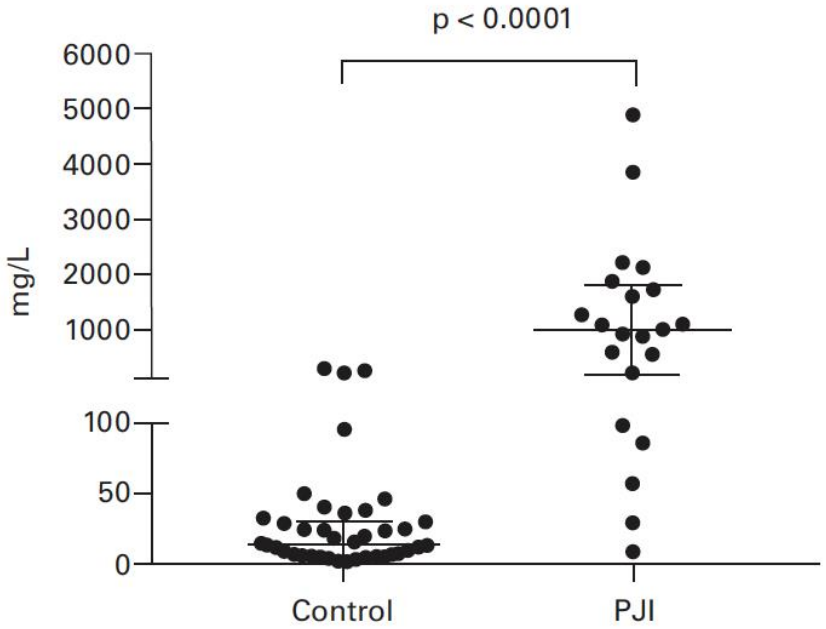
Wouthuyzen-Bakker M. et al. Bone Joint J 2017;99-B:660–5.

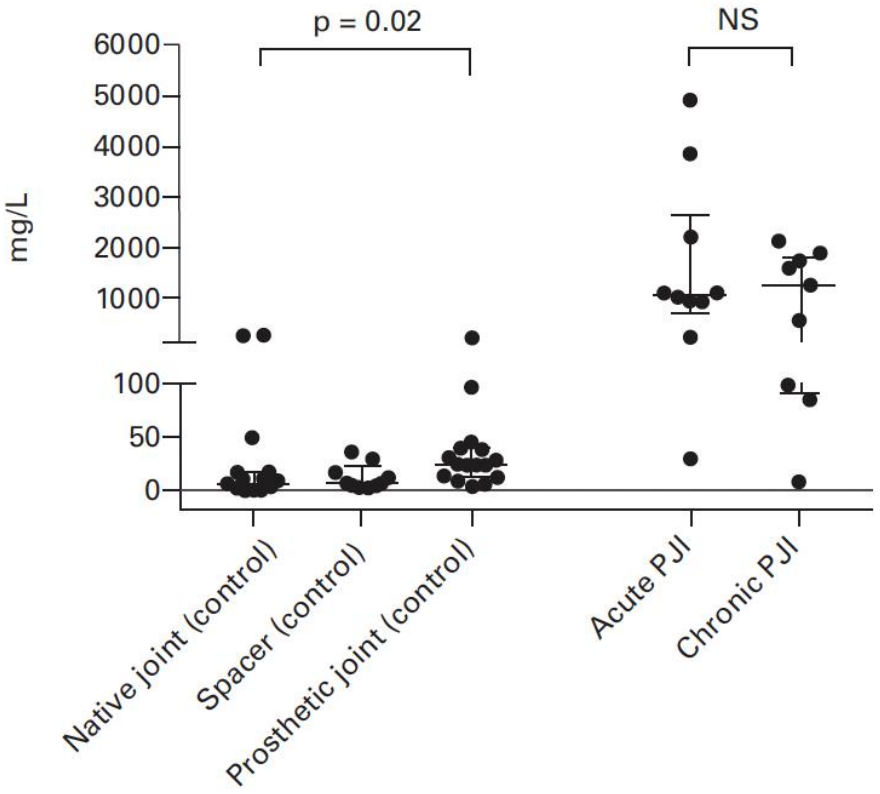
THE BONE & JOINT JOURNAL

■ ARTHROPLASTY

# Synovial calprotectin

## A POTENTIAL BIOMARKER TO EXCLUDE A PROSTHETIC JOINT INFECTION




Wouthuyzen-Bakker M. et al. Bone Joint J 2017;99-B:660–5.

THE BONE & JOINT JOURNAL

■ ARTHROPLASTY

# Synovial calprotectin

## A POTENTIAL BIOMARKER TO EXCLUDE A PROSTHETIC JOINT INFECTION

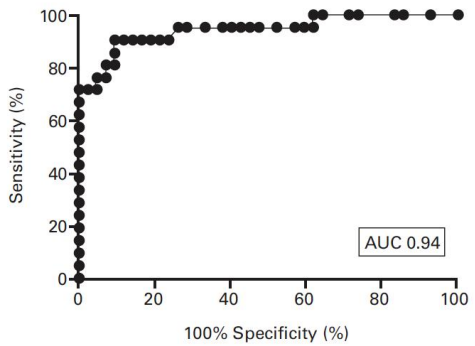



Fig. 2

Receiver operating characteristic (ROC) curve of the synovial levels o calprotectin for diagnosing a prosthetic joint infection using a cutof value of 50 mg/L (AUC, area under the curve).

**Table III.** Diagnostic accuracy of synovial calprotectin for the diagnosis of a prosthetic joint infection. Cutoff value: 50 mg/L

| Synovial calprotectin | Overall | Acute PJI | Chronic PJI |
|---|---|---|---|
| Sensitivity (%) | *89* (95% CI 0.69 to 0.98) | *90* (95% CI 0.60 to 0.99) | *89* (95% CI 0.57 to 0.99) |
| Specificity (%) | *90* (95% CI 0.78 to 0.96) | *90* (95% CI 0.78 to 0.96) | *90* (95% CI 0.78 to 0.96) |
| Positive predictive value (%) | *81* (95% CI 0.60 to 0.92) | *69* (95% CI 0.42 to 0.87) | *67* (95% CI 0.39 to 0.86) |
| Negative predictive value (%) | *95* (95% CI 0.84 to 0.99) | *97* (95% CI 0.87 to 1.0) | *97* (95% CI 0.87 to 1.0) |
| Positive likelihood ratio | 8.9 (95% CI 3.1 to 24.5) | 9.0 (95% CI 2.7 to 24.8) | 8.9 (95% CI 2.6 to 24.8) |
| Negative likelihood ratio | 0.1 (95% CI 0.02 to 0.4) | 0.1 (95% CI 0.01 to 0.51) | 0.1 (95% CI 0.23 to 0.55) |

CI, confidence interval

**Table IV.** Proposed clinical interpretation of synovial calprotectin values for the diagnosis of a prosthetic joint infection

| Synovial calprotectin | Interpretation |
|---|---|
| > 275 mg/L | High suspicion for infection |
| 50 to 275 mg/L | Borderline suspicion for infection |
| < 50 mg/L | Low suspicion for infection |

Wouthuyzen-Bakker M. et al. Bone Joint J 2017;99-B:660–5.

J Bone Joint Surg Am. 2021 Jun 2;103(11):1009-1015. doi: 10.2106/JBJS.20.01089.

# Diagnostic Utility of a Novel Point-of-Care Test of Calprotectin for Periprosthetic Joint Infection After Total Knee Arthroplasty: A Prospective Cohort Study

Jared Warren [1], Hiba K Anis [1], Kathleen Bowers [1], Tejbir Pannu [2], Jesus Villa [2], Alison K Klika [1], Jessica Colon-Franco [1], Nicolas S Piuzzi [1], Carlos A Higuera [2]


- **Results:** According to the MSIS criteria, 53 revision TKAs were septic and 70 revision TKAs were aseptic. In the ≥50-mg/mL threshold scenario, the calprotectin POC performance showed a sensitivity of 98.1%, a specificity of 95.7%, a positive predictive value of 94.5%, a negative predictive value of 98.5%, and an AUC of 0.969. In the ≥14-mg/mL threshold scenario, the sensitivity was 98.1%, the specificity was 87.1%, the positive predictive value was 85.2%, the negative predictive value was 98.4%, and the AUC was 0.926.

- **Conclusions:** The calprotectin POC test has excellent PJI diagnostic characteristics, including high sensitivity and specificity in patients undergoing revision TKA. This test could be effectively implemented as a rule-out test. However, further investigations with larger cohorts are necessary to validate these results.

Contents lists available at ScienceDirect

The Journal of Arthroplasty

journal homepage: www.arthroplastyjournal.org

# Synovial IL-6 AS Inflammatory Marker in Periprosthetic Joint Infections

Markus Lenski, Cand. med. [a,b], Michael A. Scherer, Dr. med. [a]

[a] Department of Orthopedics and Trauma Surgery, Klinikum Dachau, Academic Teaching Hospital of the Ludwig-Maximilians-University of Munich, 7 Krankenhausstraße 15, 85221 Dachau, Germany

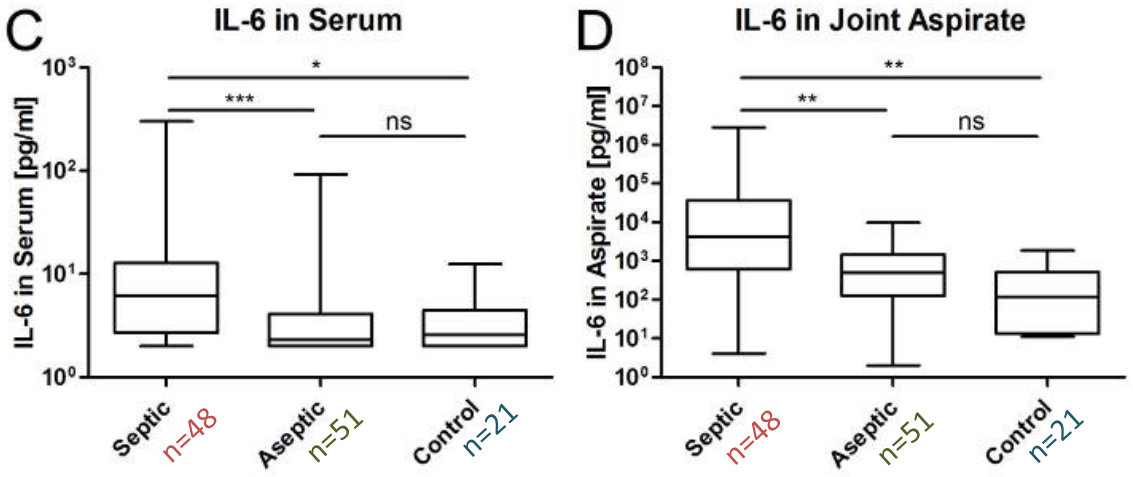
[b] Faculty of Medicine, Technical University of Munich, Munich, Germany

69 patients dont 31 infections de prothèse

| | Number | Mean | AUC | Cutoff | SE | SP | +LR | −LR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| IL-6 (pg/ml) | n = 22 | 308,099 | 0.959 | 30,750 | 90.9% (72.2–97.5) | 94.7% (75.4–99.1) | 17.27 (2.55–116.9) | 0.10 (0.03–0.36) |
| Glucose (mg/dL) | n = 24 | 30.4 | 0.829 | 44.0 | 79.2% (59.5–90.8) | 78.6% (60.5–89.8) | 3.69 (1.77–7.73) | 0.27 (0.12–0.59) |
| Lactate (mmol/L) | n = 21 | 12.8 | 0.844 | 8.3 | 71.4% (50.0–86.2) | 88.0% (70.0–95.8) | 5.95 (1.99–17.80) | 0.33 (0.16–0.65) |
| SFWBC ($\times 10^3/\mu L$) | n = 25 | 69.6 | 0.807 | 23.0 | 60.0% (40.7–76.6) | 94.3% (81.4–98.4) | 10.50 (2.63–41.87) | 0.42 (0.26–0.69) |
| LDH (U/l) | n = 25 | 4918 | 0.779 | 1423 | 84.0% (65.4–93.6) | 62.1% (44.0–7.3) | 2.22 (1.35–3.64) | 0.26 (0.10–0.66) |
| $CRP_{serum}$ (mg/dl) | n = 30 | 13.4 | 0.768 | 0.5 | 93.3% (78.7–98.2) | 21.4% (10.2–39.5) | 1.19 (0.96–1.47) | 0.31 (0.07–1.42) |
| pWBC ($\times 10^3/\mu L$) | n = 30 | 11.1 | 0.676 | 11.5 | 40.0% (24.6–57.7) | 83.9% (67.4–92.9) | 2.48 (0.99–6.19) | 0.72 (0.51–1.00) |

# Interleukin-6 in Serum and in Synovial Fluid Enhances the Differentiation between Periprosthetic Joint Infection and Aseptic Loosening

Thomas M. Randau[1,3], Max J. Friedrich[1,3], Matthias D. Wimmer[1], Ben Reichert[1], Dominik Kuberra[1], Birgit Stoffel-Wagner[2], Andreas Limmer[1], Dieter C. Wirtz[1], Sascha Gravius[1]*




| Parameter | AUC (95% CI) | Cut-Off | Sensitivity (95% CI) | Specificity (95% CI) |
|---|---|---|---|---|
| WBC | 0,63 (0,53 to 0,73) | 10'300/µl | 21,28% (10,70%–35,66%) | 94,44% (86,38%–98,47%) |
| CRP | 0,73 (0,64 to 0,83) | >9.1 mg/l | 61,70% (46,38%–75,49%) | 82,61 (71,59%–90,68%) |
| PCT | 0,65 (0,51 to 0,80) | >46 ng/ml | 12,90% (3,630%–29,83%) | 100,0% (86,28%–100,0%) |
| IL-6 Serum | 0,72 (0,61 to 0,83) | >2.6 pg/ml | 79,49% (63,54%–90,70%) | 58,33% (44,88%–70,93% |
| | | >6.6 pg/ml | 48,72% (32,42%–65,22% | 88,33% (77,43%–95,18%) |
| IL-6 Joint Aspirate | 0,76 (0,64 to 0,88) | >2100 pg/ml | 62,50% (43,69%–78,90%) | 85,71% (71,46%–94,57% |
| | | >9000 pg/ml | 46,88% (29,09%–65,26%) | 97,62% (87,43%–99,94%) |

Même technique, deux seuils bien différents !

| | Number | Mean | AUC | Cutoff | SE | SP |
|---|---|---|---|---|---|---|
| IL-6 (pg/ml) | n = 22 | 308,099 | 0.959 | 30,750 | 90.9% (72.2–97.5) | 94.7% (75.4–99.1) |

**Faible valeur ajoutée de l'IL6 synoviale versus sang ? ?**

# Limites de ces études

- La **définition d'une infection de prothèse** parait facile … pourtant sans gold standard
- Populations **hétérogènes** :
  - Critères de définition de l'infection de prothèse
  - Articulation
  - Infection précoce/tardive
  - Critères d'exclusion (maladie inflammatoire chronique, traitement antibiotique antérieur etc.)
- **Peu d'études multicentriques**
- **Techniques** différentes, **seuils** différents
- Nombre de patients limité, avec données manquantes

# Place en routine des marqueurs synoviaux ?

- **Quel marqueur pour quel coût ?**
  - CRP : < 5€ ?
  - alpha-défensine : 300€ pour le test commercial, voir le coût pour un dosage au laboratoire
  - Calprotectine ?
  - IL6 ?
- **Pour qui ?**
  - Pour tous les patients avec prothèse articulaire pour qui une analyse cytologique et cytochimique du liquide est demandé
- **Quand ?**
  - Préopératoire : ponction préopératoire
  - Peropératoire : analyse peropératoire du liquide
- **Quel délai pour le résultat ?**
  - Une semaine est un délai de rendu raisonnable

# Conclusion

- Des biomarqueurs **synoviaux apparaissant dans les recommandations pour le diagnostic d'infection su prothèse (à mettre en place rapidement aux HCL ?)** :
  - CRP
  - Alphadéfensine
- Un **<u>marqueur additionnel synovial prometteur</u>** pour lequel nous sommes demandeurs :
  - Calprotectine ++ (ou IL-6)

Recrutement CRIOAc Lyon avec des cas difficiles pour lesquels les marqueurs classiques d'infection sont plus facilement pris en défaut

**Projet d'études de cohortes au cours desquelles ces marqueurs pourront être évalués au sein des patients recrutés au CRIOAc Lyon**