

IOA et marqueurs synoviaux de l'inflammation

-

Enquête sur leur utilisation dans les centres de référence français



Chloé Plouzeau
Biologiste CHU de Poitiers



- **Pas de conflit d'intérêt pour cette présentation**



Marqueurs synoviaux et IOAP

- **Nombreux : leucocyte estérase, CRP, Alpha-denfensine, Calpronectine, Interleukines...**
- **Résultats parfois variables dans la littérature**
 - Techniques de dosage utilisées
 - Seuils de positivité retenus
 - Groupes d'infections explorés
 - Gold standard retenu : différentes classifications des IOAP



Leucocyte estérase : bandelette

- Simple, coût très faible (20 cent.)
- Seuil positif = 2+



Table 3. **Summary of Leukocyte Esterase Articles That Met Our Inclusion Criteria**

Authors	Year	Country	Journal	Study Type	Patients, ^a N	Sensitivity, %	Specificity, %
Guenther et al ¹³	2014	Germany	<i>IO</i>	Prospective	364	100	96.5
Wetters et al ¹⁴	2012	US	<i>JOA</i>	Prospective	223	92.9, ^b 93.3 ^c	88.8, ^b 77 ^c
Nelson et al ¹⁵	2015	US	<i>JSES</i>	Prospective	85	28.6	63.6
Tischler et al ¹⁶	2014	US	<i>JBJS</i>	Prospective	189	79.2	80.8

^aThere were no controls in these studies. ^bCompared with white blood cell count. ^cCompared with positive cultures or present sinus tract.
Abbreviations: *IO*, *International Orthopedics*; *JBJS*, *Journal of Bone and Joint Surgery, American volume*; *JOA*, *Journal of Arthroplasty*; *JSES*, *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*

Duran Mitchell et al. Am J Orthop 2017



Leucocyte estérase : bandelette



J Arthroplasty. 2017 Sep;32(9S):S232-S235. doi: 10.1016/j.arth.2017.06.005. Epub 2017 Jun 10.

Diagnosing Periprosthetic Joint Infection: And the Winner Is?

Shahi A¹, Tan TL¹, Kheir MM¹, Tan DD¹, Parvizi J¹.

- **Mieux pour diagnostic IOAP, WBC, que la CRP sérique et la VS**
- **Limites**
 - VPN faible/ faible spécificité
 - Inutilisable sur liquide hémorragique
 - Lecture subjective

Alpha-défensine

- Deux types de test :
 - ELISA dosage en série au laboratoire :
délai au moins 24h
 - Le test rapide unitaire (Synovasure, Zimmer)
5 minutes



Alpha défensine : test ELISA

Duran Mitchell et al. Am J Orthop 2017

Table 1. Summary of α -Defensin Articles That Met Our Inclusion Criteria

Authors	Year	Country	Journal	Study Type	Patients, N	Sensitivity, %	Specificity, %
Frangiamore et al ⁵	2015	US	JSES	Prospective	33	63	95
Deirmengian et al ⁶	2014	US	JBJSA	Prospective	149	97.3	95.5
Bingham et al ⁷	2014	US	CORR	Retrospective	57	100	95
Deirmengian et al ⁸	2015	US	CORR	Prospective	46	100	100
Frangiamore et al ⁹	2016	US	JOA	Prospective	102	100	98

PTE

Seuil 7,72 mg/l

Seuil 5,52 mg/l

- Plus sensible et spécifique que les autres marqueurs sériques ou synoviaux
- Limites
 - Faux positifs avec métallose
 - Test ELISA n'est pas actuellement disponible dans les laboratoires



Alpha défensine : Test rapide unitaire

742

COPYRIGHT © 2018 BY THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY, INCORPORATED

Alpha Defensin Lateral Flow Test for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection

Not a Screening but a Confirmatory Test

Nora Renz, MD, Katsiaryna Yermak, MD, Carsten Perka, MD, and Andrej Trampuz, MD

Investigation performed at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany



Evaluation en fonction des différentes classification (MSIS 2013, IDSA, EBJIS)

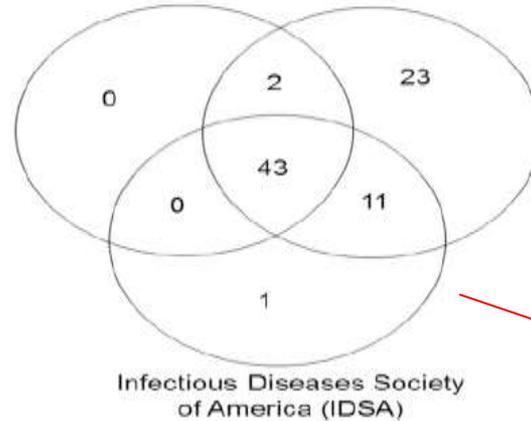
Etude prospective monocentrique (2016-2017)

- 212 patients bénéficiant d'une ponction avant révision de prothèse
- 71% genou/ 29% hanche
- 84% > 3 mois après chirurgie
- Aucun n'avait d'antibiotique avant la ponction
- Alpha Def n'était pas rendue pour ne pas influencer la prise en charge



45 infectés
(21%)

Musculoskeletal
Infection Society
(MSIS)



Proposed European
Bone and Joint
Infection Society
(EBJIS)

79 infectés
(37%)
(dont 56 : culture négatif ...)

55 infectés
(26%)

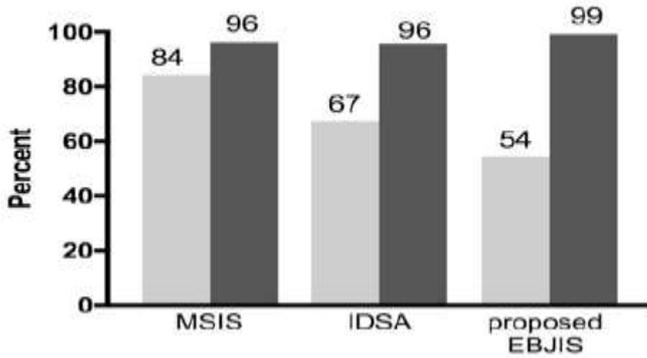
Fig. 1

The frequency of PJI, diagnosed according to 3 classification systems: the Musculoskeletal Infection Society (MSIS) criteria, the Infectious Diseases Society of America (IDSA) criteria, and the proposed European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) criteria.

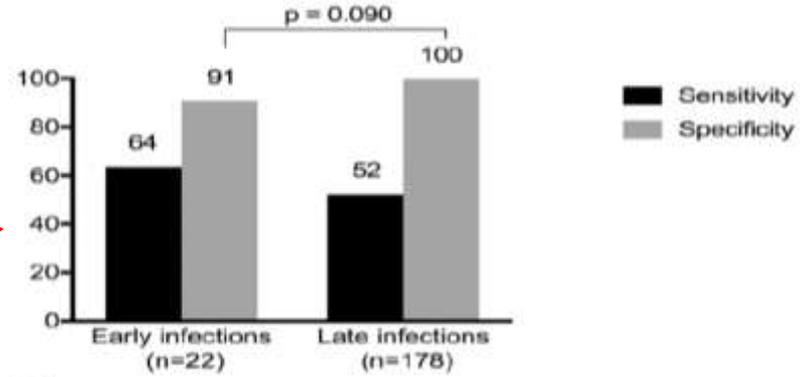
Faux neg avec MSIS et IDSA? Surdiagnostic par EBJIS ?

Pas de Gold standard, grande variabilité dans les résultats

Alpha-défensine : Test rapide unitaire



■ Sensitivity
■ Specificity



■ Sensitivity
■ Specificity



Dont 22 post-op récents (ponction < 6 semaine) : Sensibilité 90.9%, spécificité à 100%

Sensibilité faible en particulier chronique, ne permet pas d'exclure une infection

Bonne spécificité et résultats rapides, permet de confirmer un diagnostic



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Synovial fluid α -defensin in the diagnosis of periprosthetic joint infection: the lateral flow test is an effective intraoperative detection method



Xuequan Han^{1†}, Kai Xie^{1†}, Xu Jiang¹, Liao Wang¹, Haishan Wu¹, Xinhua Qu² and Mengning Yan^{1*} 

Méta-analyse: 10 études évaluant Synovasure

11 études évaluant l'ELISA

2043 patients

Prothèses de genou et de hanche (2014-2018)

USA/Europe



Alpha-défensine

ELISA

Sensibilité

96%

Spécificité

97%

ELISA pos :

90% probabilité d'être infecté

ELISA neg :

1% probabilité d'être infecté

Test unitaire

Sensibilité

86%

Spécificité

96%

Test pos:

84% proba d'être infecté

Test neg:

3% proba d'être infecté

Pour les deux techniques :

- Faux positifs avec la metallose
- Pas d'influence d'un traitement ATB préalable

Les dernières classifications intègrent ces marqueurs

MSIS modifiée 2018

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) <i>or</i>	100	10	2	Combined preoperative and postoperative score: ≥6 Infected 3-5 Inconclusive* <3 Not Infected
D-Dimer (ug/L)	Unknown	860		
Elevated Serum ESR (mm/hr)	No role	30	1	
Elevated Synovial WBC (cells/μL) <i>or</i>	10,000	3,000	3	
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	

Tous les marqueurs ne sont pas obligatoire pour calculer le score



CRP synoviale

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.

Seuil 12,2 mg/l : Sensibilité 90% Spécificité 97 %

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.

**Association CRP/ α -Defensin : cas où faux pos alphaD et CRP<3 mg/l
Sensibilité 97,4% et Spécificité 100%**

Calprotectine

Protéine pro inflammatoire

Relarguée par les macrophages et le PNN lors de la réaction inflammatoire

Utilisé dans les maladies inflammatoires dig et les arthrites rhumatoïdes

Dosage ELISA de la Calprotectine synoviale

Seuil : étude à 50 mg/l (*Whouthuyzen 2017*)



Calpronectine : test rapide unitaire (Lyfstone SA)

Etude Norvégienne

Trotter AJ, Bone Joint Res. 2020



69 liquides articulaires (congelés) : 52 PTH, 17 PTG

Infections classées selon ICM 2018 : 24 infectés et 45 non infectés

- Sensibilité: 75.00% et Specificité: 75.56%**

Enquête à propos de l'utilisation des marqueurs synoviaux de l'inflammation dans les CRIOAC

- 100 questionnaires envoyés aux Infectiologues, Microbiologistes et Chirugiens des 30 CRIOAC
 - 9 centres référents / 21 centres associés
- 27 Centres ont répondu (35 questionnaires retournés)
 - 8 centres référents / 20 centres associés
 - 14 chirurgiens / 13 infectiologues / 9 microbiologistes
- **18 centres (67%) n'utilisent aucun de ces marqueurs**
 - 2 centres référents / 16 centres associés

Dans la liste ci dessous quels sont les marqueurs synoviaux qui sont utilisés dans votre centre?

1/ Leucocyte esterase (bandelette) Réponse positive pour 6 centres (22%) (3 CR/3 CA)

- Pas utilisée dans les IOA
- Parfois utilisée X X X
- Systématiquement dans certaines situations
- Dans le cadre d'un protocole de recherche X X X

Si vous utilisez ce test Est-ce :

- Le test rapide au laboratoire X
- Le test rapide au bloc opératoire XX X
- À la demande du Chirurgien X
- Après avis de l'infectiologue
- Après avis de la RCP X X X

Situations retenues pour l'utilisation du test :.....

CR Suspicion d'infection post op paraissant superficielle, reprise au bloc pour refection de cicatrice et ponction si LE pos: Arthrotomie lavage

...

2/ Alpha defensine Réponse positive pour 6 centres (22%) (3 CR/3 CA)

- Pas utilisée
- Parfois utilisée XXXX
- Systématiquement dans certaines situations X
- Dans le cadre d'un protocole de recherche XX

Si vous utilisez ce test Est-ce :

- Le test ELISA
- Le test rapide au laboratoire
- Le test rapide au bloc opératoire XXXXXX
- À la demande du Chirurgien XXX
- Après avis de l'infectiologue
- Après avis de la RCP XX X

Situations retenues pour l'utilisation du test :

.....

2/ Alpha defensine

Situations retenues pour l'utilisation du test :.....

CR : Utilisé en cas de doute diagnostique persistant vis-à-vis d'une infection, lorsque le résultat extemporané du test est susceptible de changer l'acte opératoire

CA : Uniquement les infections sur les prothèses totales de hanche permettant le choix entre une reprise uni ou bipolaire, ou dans les cas de ponction biopsie avant geste de reprise

CA: Reprise d'allure aseptique

CA Dans les situations compliquées : ponction doute septique ou reprise aseptique avec aspect anormal de la synoviale ou du liquide en peropératoire notamment si il est prévu un changement unipolaire

3/ CRP articulaire Réponse positive pour 3 centres (11%) (1 CR/2 CA)

- Pas utilisée
- Parfois utilisée X
- Systématiquement dans certaines situations
- Dans le cadre d'un protocole de recherche XX

Si vous utilisez ce test Est-ce :

- À la demande du Chirurgien
- Après avis de l'infectiologue
- Après avis de la RCP X X

Situations retenues pour l'utilisation du test:.....
.....

4/ Autres (Calproectine, Interleukines...) :

Situations retenues pour l'utilisation du test :.....
.....
.....
.....
.....
.....

Calproectine 3 centres (11%) (2 CR/3 CA) : protocoles de recherche

Conclusion

- **Aide au diagnostic, ils sont intégrés dans les scores**
- **Ne pas oublier la cytologie**
- **Leucocyte estérase :**
 - Facile et pas chère
 - Pas utilisable pour les ponctions hémorragiques
- **α -Defensine :**
 - Meilleur marqueur à ce jour
 - Pas d'interférence avec ATB mais interférence avec métallose
 - Test rapide: coût (~300€) / exclusion d'une infection uniquement : pas pour tous les patients

Ces marqueurs sont encore peu utilisés dans les CRIOAC : protocoles de

recherche ou qq situations difficiles.²⁴

