

BioFire Joint Infection Panel

Eric Senneville

Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur
Centre de référence coordinateur des infections ostéo-articulaires complexes Nord-Ouest
(CRIOAC Lille-Tourcoing)
Faculté de Médecine Henri Warembourg Lille; EA 2694

Liens d'intérêts potentiels E. Senneville

- **Support congrès**
- **Orateur congrès**
- **Investigateur**

- AdvanzPharma
- Bayer
- BioMérieux
- Cepheid
- Diaxonhit
- Menarini
- MSD
- Novartis-Pharma
- Pfizer
- Sanofi-Aventis
- Shionogi

Diagnostic des infections ostéo-articulaires

- **La part microbiologique est essentielle : elle guide la thérapeutique**
- **Pas le seul élément : clinique, imagerie, biologie, ...**
- **Multidisciplinaire**
- **Les techniques de diagnostic microbiologique dites conventionnelles ont probablement atteint leurs limites de performance**

Techniques moléculaires (PCR)

- **Techniques maison**
 - Limites: standardisation

- **Commerciales**
 - Panel de microorganismes limité
 - Coûts

PCR (ARN16s) sur le liquide de sonication


- Méta-analyse incluant 9 études ayant évalué la PCR sur le liquide de sonication de prothèses ostéo-articulaires.
- Résultats
 - Se : 0,75 (IC 95% 0,71 - 0,81)
 - Sp : 0,96 (IC 95% 0,94 – 0,97)
 - + LR : 18,24 (IC 95% 6,07 – 54,78)
 - - LR : 0,27 (IC 0,20 – 0,36)

“The results of this meta-analysis showed that PCR of fluid after sonication is reliable and of great value in PJI diagnosis.”

Liu K *et al.* PLoS ONE 2018



Meta-analysis of synovial fluid polymerase chain reaction for diagnosing periprosthetic hip and knee infection

Cheng Li^{1,2*} , Hao Li³, Xue Yang³, Fang-Zheng Zhu³, Chi Xu³ and Andrej Trampuz²

J Orthop Res 2022

Conclusions

The diagnostic capability of synovial fluid PCR is not superior to that of synovial fluid culture. However, in cases of negative synovial fluid culture with highly suspected early-stage infection, synovial fluid PCR can be used as a rapid diagnostic confirmatory tool.

Avant d'utiliser les diagnostics « moléculaires »

- L'objectif n'est pas de trouver des microbes mais **UNIQUEMENT** ceux responsables de l'INFECTION
- IOAs : tous les micro-organismes peuvent être en cause
- Pas de corrélation clinico-microbiologique possible

Avant d'utiliser les diagnostics « moléculaires »

- **L'approche syndromique :**
 - Qualité du choix des panels
 - Performances / culture
 - Apport clinique / culture
 - Coût / culture
 - De toute façon il nous faut un antibiogramme
 - Gestion du temps ++
- **NGS :**
 - Que faire de tous ces microorganismes ?!

Gestion du temps

- **Détection et identification rapide (per-opérateur!)**
- **PCR-Multiplex UnyVero : 5 heures**
- **NGS: > 18 h**
- **BioFire : 1h**
- **Futur(proche) : rapide NGS**

BioFire® Joint Infection (JI) Panel

39 cibles. Résultats en 1 heure environ.



Anaérobies

Bactéries à Gram positif (15)

Anaerococcus prevotii/vaginalis
Clostridium perfringens
Cutibacterium avidum/granulosum
Finegoldia magna
Parvimonas micra
Peptoniphilus
Peptostreptococcus anaerobius
Staphylococcus aureus
Staphylococcus lugdunensis
Streptococcus spp.
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium

Bactéries à Gram négatif (14)

Bacteroides fragilis
Kingella kingae
Escherichia coli
Proteus spp.
Salmonella spp.
Groupe *Klebsiella pneumoniae*
Klebsiella aerogenes
Citrobacter spp.
Complexe *Enterobacter cloacae*
Serratia marcescens
Morganella morganii
Haemophilus influenzae
Neisseria gonorrhoeae
Pseudomonas aeruginosa

Levures (2)

Candida spp.
Candida albicans

Gènes de résistance (8)

Résistance à la méticilline
mecA/C et MREJ

Résistance à la vancomycine
vanA/B


BLSE
CTX-M


Carbapénémases
OXA48-like
KPC
NDM
VIM
IMP

Type d'échantillon pour BioFire JI

Tableau 1. Exigences relatives aux échantillons pour le BioFire JI Panel

Type d'échantillon	Liquide synovial (LS) collecté selon la technique standard.
Volume minimum d'échantillon	0,2 mL (200 µL)
Transport et stockage	Les échantillons doivent être testés dès que possible avec le BioFire JI Panel. Si un transport ou un stockage s'avère nécessaire, les échantillons peuvent être conservés : <ul style="list-style-type: none">• Réfrigérés, pendant une durée allant jusqu'à 7 jours (2–8 °C)

 **REMARQUE** : le stockage de l'échantillon de LS à température ambiante n'est pas recommandé.

 **REMARQUE** : les échantillons de LS ne doivent pas être centrifugés, prétraités ou placés dans des milieux de transport ou traités avec des anticoagulants avant l'essai. Le panel n'est pas destiné à être utilisé avec du liquide synovial dans les milieux/bouillons, car ces solutions peuvent contenir des acides nucléiques contaminants (charge microbienne) qui peuvent générer des résultats faussement positifs.

Résultats Espagne (résultats préliminaires) n=112 patients

PCR+/Culture +	PCR-/Culture -	PCR+/Culture -	PCR-/Culture+
35	60	7	10
		<i>N. gonorrhoeae</i> (4) <i>Streptococcus</i> sp. (2) <i>S. marcescens</i> (1) <i>P. aeruginosa</i> (1)	<i>N. gonorrhoeae</i> (1) <i>S.marcescens</i> (1) <i>C. acnes</i> (2) <i>E. coli</i> (1) SCN (7)

Expérience CRIOAC Lyon

- 201 specimens
- 39 pathogènes en culture
- VPP = 89,7% (35 VP, 4 FN (*S. aureus*, 1; *Streptococcus* spp., 2; *Peptostreptococcus micra*, 1))
- VPN 99,7% (16 FP)
- Contrôle / PCR maison (résultats discordants) en cours

Résultats France (résultats préliminaires) n=60 patients

PCR+/Culture +	PCR-/Culture -	PCR+/Culture -	PCR-/Culture+
30	23	1	6
		<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i> (2) <i>S. aureus</i> (3) <i>S. epidermidis</i> (1)

Dr C. Loiez; Laboratoire de Microbiologie CHU Lille

Expérience USA 2016-2017; USC Medical Center Los Angeles n=45 patients avec IOA

	SEPTIC ARTHRITIS AS DEFINED CLINICALLY		
	CULTURE PROVEN SA IN SAME JOINT (DIFFERENT SPECIMEN)	NO CLINICAL EVIDENCE OF ACTIVE SA	
FILMARRAY PANEL POSITIVE	3	1	POSITIVE PREDICTIVE VALUE = 75%*
FILMARRAY PANEL NEGATIVE	0	41	NEGATIVE PREDICTIVE VALUE = 100%
	SENSITIVITY = 100%*	SPECIFICITY = 97.6%	

Costales C *et al.* USC Medical Center Los Angeles

Étude multicentrique US Europe

- BioFire II versus culture (SOC de chaque) sur le liquide synovial
- Résultats:
 - 1544 échantillons testés
 - Origine :
 - Genou (77,9%) ponction articulaire (79,4%)
 - Performances diagnostiques
 - 268 résultats positifs pour le BioFire vs. 215 (SOC)
 - Sensibilité = 90,2%
 - Spécificité = 99,8%

Graue C *et al.* OFID 2020

Cas #1

- Homme de 80 ans
Hypertension artérielle
- PTG gauche
- Cardiopathie ischémique
- Vit à la maison avec sa femme

- 2 janvier 2022 : Victime d'une chute et d'un traumatisme du genou droit
- Admis le 10 janvier pour fièvre et inflammation du genou droit
CRP 186 mg/L
- Diagnostic d'une bursite aiguë pré-rotulienne

Cas #1

- 10 Janvier
- ponction articulaire du genou blanche
- Hémocultures prélevées
- Ponction de la bursite : 70 000 leucocytes/mm³ (95% PNN)
- Recherche de microcristaux négative
- Antibiothérapie empirique : Amoxicilline-acide clavulanique IV 1g/8h IV

Run Summary

Sample ID: [REDACTED]
 Organisms Detected: *Staphylococcus aureus*
Streptococcus spp.

Run Date: 11 Jan 2022 3:01 PM
 Controls: Passed

Applicable Antimicrobial
 Resistance Genes Detected: *mecA/C* and MREJ (MRSA)

⚠ Note: Antimicrobial resistance can occur via multiple mechanisms. A Not Detected result for a genetic marker of antimicrobial resistance does not indicate susceptibility to associated antimicrobial drugs or drug classes. A Detected result for a genetic marker of antimicrobial resistance cannot be definitively linked to the microorganism(s) detected. Culture is required to obtain isolates for antimicrobial susceptibility testing and BioFire Bone and Joint Infection Panel results should be used in conjunction with culture results for the determination of susceptibility or resistance.

Result Summary**Antimicrobial Resistance Genes**

<input type="checkbox"/>	N/A	CTX-M
<input type="checkbox"/>	N/A	IMP
<input type="checkbox"/>	N/A	KPC
<input checked="" type="checkbox"/>	Detected	<i>mecA/C</i> and MREJ (MRSA)
<input type="checkbox"/>	N/A	NDM
<input type="checkbox"/>	N/A	OXA-48-like
<input type="checkbox"/>	N/A	<i>vanA/B</i>
<input type="checkbox"/>	N/A	VIM

Gram Positive Bacteria

Not Detected	<i>Anaerococcus prevotii/vaginalis</i>
Not Detected	<i>Clostridium perfringens</i>
Not Detected	<i>Cutibacterium avidum/granulosum</i>
Not Detected	<i>Enterococcus faecalis</i>
Not Detected	<i>Enterococcus faecium</i>
Not Detected	<i>Fingoldia magna</i>
Not Detected	<i>Parvimonas micra</i>
Not Detected	<i>Peptoniphilus</i>
Not Detected	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<input checked="" type="checkbox"/>	Detected <i>Staphylococcus aureus</i>
Not Detected	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>
<input checked="" type="checkbox"/>	Detected <i>Streptococcus</i> spp.
Not Detected	<i>Streptococcus agalactiae</i>
Not Detected	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Not Detected	<i>Streptococcus pyogenes</i>

Run Details

Pouch: BJI Panel v1.1
 Run Status: Completed
 Serial No.: 40604156
 Lot No.: 17M221

Protocol: SF v3.0
 Operator: Caroline LOIEZ (bacterio)
 Instrument: 2FA01590

Culture du liquide de la bursite :

Prélevé le 11/01/22 à 11:21

Enregistré le 11/01/22 à 11:48

Duplicata de l'édition du complet du 14/01/22 à 16:46

BACTERIOLOGIE CONVENTIONNELLE

NATURE DU PRELEVEMENT :

ARTICULAIRE (LIQUIDE) #nc

Examen macroscopique

Aspect

Liquide hémorragique

Examen microscopique

Bactéries

Très nombreuses Cocci à Gram positif

Leucocytes

Nombreux

Hématies

Nombreuses

Culture

***Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline**

(ATB)

ATTENTION ! SARM : assez nombreux

***Streptococcus dysgalactiae* (groupe G)** : nombreux

(ATB)



Cas #1 : Avantage du BioFire JI vs. Culture

- Microbiologie des bursites infectieuses : *S. aureus* et streptocoques bêta-hémolytiques ¹
- Prévalence des SARM en France $\approx 12\%$ ² (communautaires)
- Réduction du délai pour initier le traitement antibiotique adapté

¹ Lieber, S. B., Fowler, M. L., Zhu, C., Moore, A., Shmerling, R. H., & Paz, Z. (2017). Clinical characteristics and outcomes of septic bursitis. *Infection*, 45(6), 781–786

² https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/118057/file/2019_fiche_staphylococcus.pdf

Cas #2

- Homme de 47 ans
- Sleeve gastrectomie, hypertension, goutte
- Vit seul
- Sans profession
- Chute dans les escaliers le 17 août 2021, sans perte de conscience
- Traumatisme de la cheville gauche
- Admission à l'unité d'urgence le jour même
- Pas de plaie mais mobilisation douloureuse de la cheville gauche avec œdème inflammatoire
- Fièvre (38° 2C)
- CRP 195 mg/L

Cas #2

- 1 hémoculture sur 3 (toutes prélevées le 17 août) positive à *S. epidermidis*
- Transfert le 20 août en service de rhumatologie
- Clinique inchangée (38° 9C)
- CRP 350mg/L
- Ponction articulaire de la cheville gauche : aspect purulent

Liquide articulaire (20 août)

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Numération cellulaire (/mm ³)	1000
Aspect lytique (de 0 à +++)	+
Densité (de 0 à +++)	+++
Cellules synoviales (de 0 à +++)	0
Cellules lymphoïdes (%)	3
Polynucléaires neutrophiles (%)	93
altérés (de 0 à +++)	+
Polynucléaires éosinophiles (%)	0
Macrophages (%)	4
Hématies (de 0 à +++)	+
Microcristaux (de 0 à +++)	0

Run Summary

Sample ID: [REDACTED]

Run Date: 20 Aug 2021 1:02 PM

Organisms Detected: *Neisseria gonorrhoeae*

Controls: Passed

Applicable Antimicrobial

Resistance Genes Detected: None



Note: Antimicrobial resistance can occur via multiple mechanisms. A Not Detected result for a genetic marker of antimicrobial resistance does not indicate susceptibility to associated antimicrobial drugs or drug classes. A Detected result for a genetic marker of antimicrobial resistance cannot be definitively linked to the microorganism(s) detected. Culture is required to obtain isolates for antimicrobial susceptibility testing and BioFire Bone and Joint Infection Panel results should be used in conjunction with culture results for the determination of susceptibility or resistance.

Result Summary**Gram Negative Bacteria**

Not Detected	<i>Bacteroides fragilis</i>
Not Detected	<i>Citrobacter</i>
Not Detected	<i>Enterobacter cloacae</i> complex
Not Detected	<i>Escherichia coli</i>
Not Detected	<i>Haemophilus influenzae</i>
Not Detected	<i>Kingella kingae</i>
Not Detected	<i>Klebsiella aerogenes</i>
Not Detected	<i>Klebsiella pneumoniae</i> group
Not Detected	<i>Morganella morganii</i>
✓ Detected	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Not Detected	<i>Proteus</i> spp.
Not Detected	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Not Detected	<i>Salmonella</i> spp.
Not Detected	<i>Serratia marcescens</i>

Yeast

Not Detected	<i>Candida</i>
Not Detected	<i>Candida albicans</i>

Run Details

Pouch: BJI Panel v1.1
 Run Status: Completed
 Serial No.: 40477753
 Lot No.: 17MW21

Protocol: SF v3.0
 Operator: Caroline LOIEZ (bacterio)
 Instrument: 2FA01590

BACTERIOLOGIE MOLECULAIRE

NATURE DU PRELEVEMENT : **ARTICULAIRE (LIQUIDE)**

Détection de *Chlamydia trachomatis* par technique moléculaire

Trousse Cobas 4800 (Roche Diagnostics)

Seuil de détection :

0.75 IFU/ml dans les urines

3 IFU/ml dans les autres prélèvements

Réaction d'amplification génique : **Négative, ADN non détecté**

Détection de *Neisseria gonorrhoeae* par technique moléculaire

Trousse Cobas 4800 (Roche Diagnostics)

Seuil de détection :

2.25 CFU/ml dans les urines

9 CFU/ml dans les autres prélèvements

Réaction d'amplification génique : **Positive**

Validé par (ATB) Caroline LOIEZ, PH

Cas #2 : Avantage du BioFire JI vs. Culture

- Résultat positif vs. négatif ... chez un patient sans antibiothérapie antérieure
- *N. gonorrhoeae* est une bactérie fragile sensible aux changements de température
- NB : Résultat positif avec la PCR « conventionnelle » sur fluide articulaire

Positionnement ?

- **Arthrite septique :**
 - Urgence thérapeutique
 - Antibiothérapie préalable aux prélèvements (fréquent)
 - Panel adapté
- **IPOA :**
 - Post-opératoire précoce (aiguë), hémotogène (aiguë)
 - Urgence thérapeutique (ID, ATCD MDR)
 - Antibiothérapie préalable aux prélèvements (fréquent)
 - Éviter les antibiothérapies d'attente à large spectre
 - Guider un geste (DAIR ou R1T)
 - IPOA chronique ?
 - Panel non adapté
 - Lorsque techniques de routine négatives

Conclusions

- Validation FDA obtenue le 4 mai pour le panel JI
- Positionnement : pour quel(s) type(s) d'IOAs?
- Intérêt potentiel évident
- Mais : quid du bénéfice pour
 - Le patient
 - Le bon usage des antibiotiques (et le contrôle de l'antibiorésistance)
- Aspect financier
- ... et toujours pas d'antibiogramme