Approche syndromique BioFire® Joint Infection : lutter contre l'antibiorésistance et optimiser précocément la prise en charge des patients

Dr Tiphaine Roussel-Gaillard

Institut des Agents Infectieux, Hôpital Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, France

Liens d’intérêt

The study presented has been financed by BioFire®-bioMérieux

Background

- Arthrites septiques :
  - France : 4 à 10 / 100 000 habitants /an
  - **Adultes** et **enfants**
  - **Aiguës** (voire acutisées) ou **chroniques** (40 %)
  - Sur **articulation native** (≈ 42%) ou sur **matériel** implanté
    - Si matériel : **précoce** ou **tardive**

L. Grammatico-Guillon et al. / Journal of Hospital Infection 82 (2012)

- Mortalité (5%-10%), morbidité (25-50% de séquelles)

- Diagnostic repose sur différents critères
  - Cliniques, biologiques, radiologiques

- Exclusion impérative des diagnostics différentiels

ELSEVIER

Revue du Rhumatisme Monographies
Available online 24 September 2021
In Press, Journal Pre-proof

Recommandations françaises récentes sur la prise en charge des arthrites septiques sur articulation native de l'adulte

French recommendations on the management of septic arthritis in an adult native joint

Marion Couderc [1], Géraldine Bart [2], Guillaume Coiffier [3]

Diagnostics différentiels arthrites septiques

Infection Bactérienne Fongique Mycobactérienne Virale Spirochétienne	**Maladie systémique rhumatologique** Polyarthrite rhumatoïde Spondyloarthrite Lupus Sarcoïdose
Arthrite microcristalline +++ Urates de sodium (goutte) Pyrophosphates de calcium (chondrocalcinose) Hydroxyapatite Oxalate de calcium Lipidique	**Ostéoarthrite** Variant érosif
Hémarthrose Post-traumatique Suite à anticoagulation Troubles de la coagulation	**Origine mécanique** Fracture Ostéonécrose Déchirure méniscale
Tumeur Ténosynovite à cellule géantes Chondrosarcome Ostéome ostéoïde Métastase osseuse	**Autre** Synovite post-traumatique

Une monoarthrite aiguë évoluant depuis moins de 2 semaines doit faire évoquer un contexte septique

Bactéries par entité clinique et selon le mode de contamination (Adultes)

Entité clinique	Mode de contamination		
	Infection communautaire		**Infection liée aux soins (ISO)**
	Voie hématogène	***Inoculation directe***	
Arthrite sur articulation native	Atteinte monoarticulaire *S. aureus* (66%) *Streptococcus spp* (20%) Entérobactéries (10%) *P. aeruginosa* *Anaérobies* *N. gonorrhoeae*	<u>Après morsure animale</u> *Pasteurella multocida* *Capnocytophaga canimorsus* <u>Après plaie articulaire</u> *S. aureus* BGN (dont *P. aeruginosa*)	Staphylocoques (*aureus* ou CN) *Cutibacterium acnes*
IOA sur prothèse articulaire	*S. aureus* *Streptococcus spp* Entérobactéries		Staphylocoques (à CN >> *aureus*) *Streptococcus spp* *Enterococcus spp* Entérobactéries Infection polymicrobienne

M. Couderc et al. / Joint Bone Spine 87 (2020) 538–547

Agents infectieux dans les arthrites septiques aiguës de l'enfant

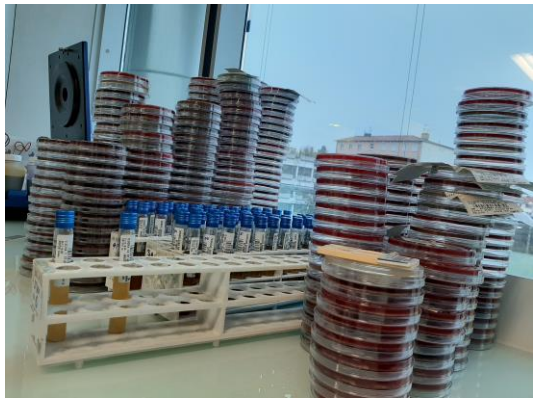
© ESPID 2017 – Practice Guideline – Bone and Joint Infections

Groupe d'âge	Agent bactérien responsable de l'arthrite
< 3 mois	*S. aureus* *E. Coli* et autres BGN *Streptococcus agalactiae* *Candida albicans* *Neisseria gonorrhoeae* (nouveaux-nés)
[3 mois - 5 ans[	*S. aureus* *Kingella kingae* *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* type b (exceptionnel chez populations vaccinées)
≥ 5 ans	*S. aureus* *Streptococcus pyogenes* *Neisseria gonorrhoeae* (adolescents sexuellement actifs)

Diagnostic microbiologique conventionnel

- Méthode de référence en microbiologie : **culture +++**

- Prise en charge diagnostique parfois difficile liée
  - Au diagnostic microbiologique pas toujours contributif
    - Bactéries contaminantes éventuelles
    - Défaut de pousse de certains pathogènes
    - Faussement négatif en cas d'antibiothérapie préalable
  - A la nécessité d'obtenir plusieurs prélèvements (nature variable : liquide synovial, biopsies tissulaires, matériels prothétiques)
  - A la possibilité d'infections polymicrobiennes (10 à 15 % pour les infections chroniques)



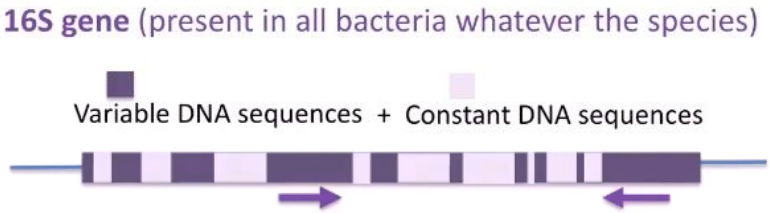
Intérêt des approches moléculaires

- Diagnostic précoce
  - Amplification d'ADN bactérien plus rapide que la culture

- Diagnostic d'infections à culture négative
  - Si la bactérie n'est plus viable (persistance de l'ADN)
    - Antibiothérapie préalable
    - Prise en charge inadaptée des échantillons
  - Si la bactérie est exigeante ou non cultivable
    - Pas de pousse sur milieux usuels
    - *Mycobacterium sp, Mycoplasma sp, Borrelia burgordefri, Coxiella burnetti…*

- Techniques de BM multiples, **hors guidelines** (pour l'instant)

Panels moléculaires



- PCR universelle (16s rDNA)
  - Si **aucune étiologie** bactérienne n'est **suspectée** en particulier
  - Amorces optimisées à partir de séquences constantes du gène 16S
  - **Choix** du couple en fonction des **performances** recherchées : compromis Se/Sp
  - Prétraitement, extraction, amplification, purification des pdts de PCR, séquençage avec analyse (**délai** !)
  - **Équipes entrainées** avec maîtrise de l'environnement (contaminants !!!)
  - Non adaptée aux infections polymicrobiennes (sauf si séquençage en métagénomique)

- PCR spécifiques
  - Amorces optimisées pour un genre/une espèce bactérienne
  - Techniques « maison » ou coffrets commerciaux
  - Information obtenue : présence ou absence d'une espèce bactérienne (rarement plusieurs) +/- R
  - **Ne détecte que ce qui est recherché**…
  - Adaptables sur tout thermocycleur **ou** réactif captif (dans ce dernier cas, délai // 1 heure)
  - Limites de détection ***habituellement*** plus basses que la PCR universelle
  - Détournement de certaines techniques pour des diagnostics peu fréquents (Ex: PCR gonocoque)

- Approches syndromiques

Enjeux d'une approche syndromique

- Principe :
  - Technique ciblant un **groupe de pathogènes** pour une **étiologie** définie
  - Adaptée au diagnostic en **urgence**
  - Intérêt de la mise en évidence de gènes de résistance → adaptation thérapeutique
  - Excellentes **performances diagnostiques** attendues pour un panel de microorganismes optimisé

- Panels existent pour d'autres étiologies infectieuses que les IOA (ME, GEA, IRA)

- Pour les IOA
  - Unyvero® de Curetis : premier système commercialisé
  - FilmArray® BioFire JI de bioMérieux

Assessment of the automated multiplex-PCR cartridge system to diagnose prosthetic joint infection: a multicentre study

Clinical Microbiology and Infection 24 (2018)

D. Malandain [1], P. Bémer [1], A.G. Leroy [1], J. Léger [2], C. Plouzeau [3], A.S. Valentin [4], A. Jolivet-Gougeon [5], D. Tandé [6], G. Héry-Arnaud [6], C. Lemarié [7], M. Kempf [7], L. Bret [8], C. Burucoa [3], S. Corvec [1,*], Centre de Référence des Infections Ostéo-articulaires du Grand Ouest (CRIOGO) Study Team

Principe du FilmArray BioFire®

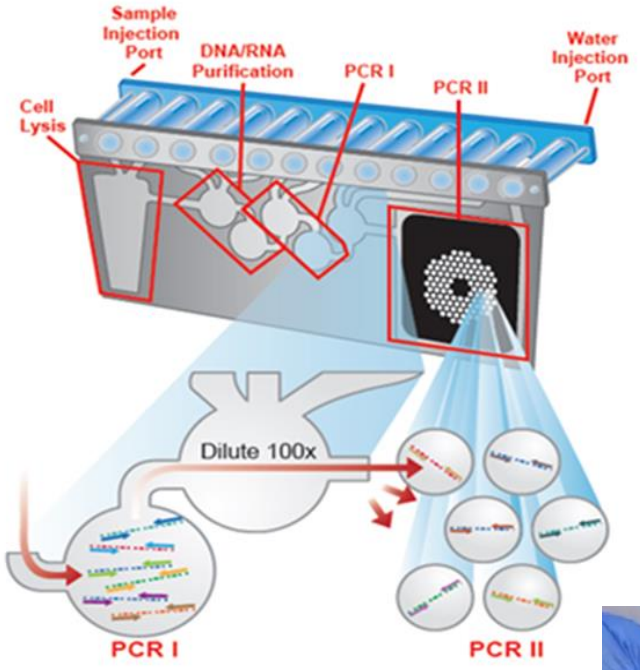
- Système de cassette (« pouch ») à usage unique contenant l'ensemble des réactifs

- Lyse cellulaire, extraction des acides nucléiques, amplification, détection

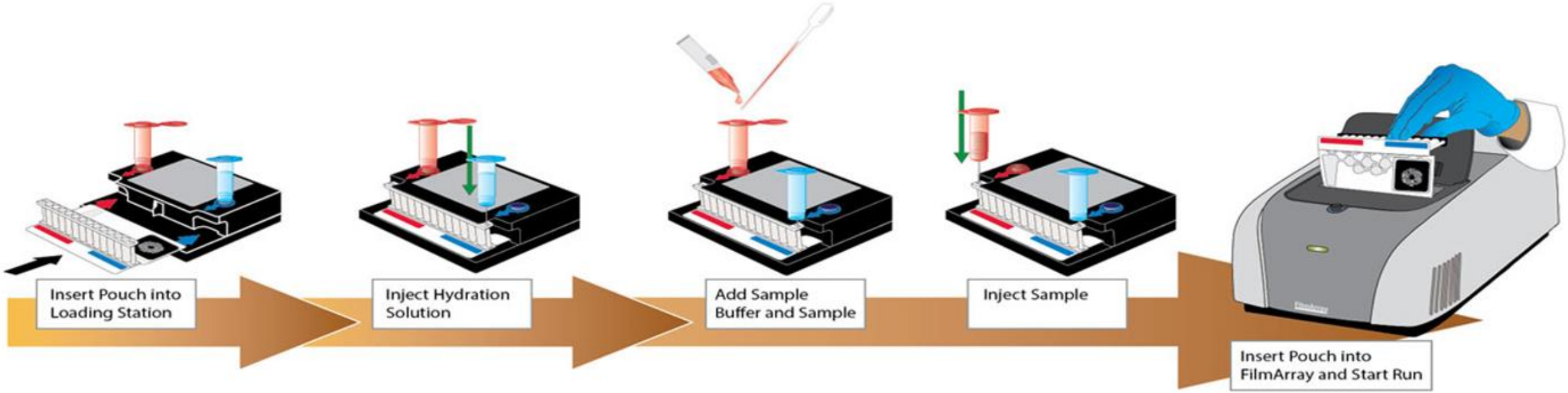
- Principe d'une PCR nichée (augmentation de la spécificité)

- Détection des produits de PCR (fluorescence)

- Software intégré
  → traitement données et génération résultats
  → Rapport avec résultat par cible microbienne



BioFire Joint Infection® (IUO)



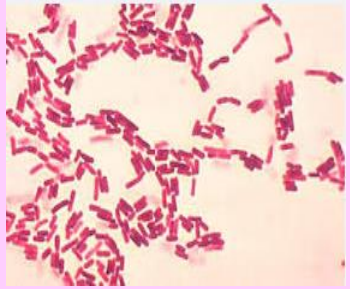
Manipulation technique < 10 minutes

Durée d'un run ≅ 1 heure

BioFire® 2.0 instrument

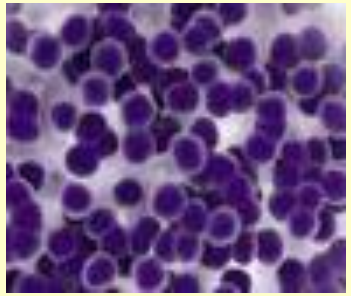
BioFire® Torch instrument

Panel FilmArray BioFire® Joint Infection (IUO)



Bactéries à Gram négatif (14 dont 1 anaérobie)

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



Bactéries à Gram positif (15 dont 7 anaérobies)

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

Levures (2)

- *Candida* spp.
- *Candida albicans*

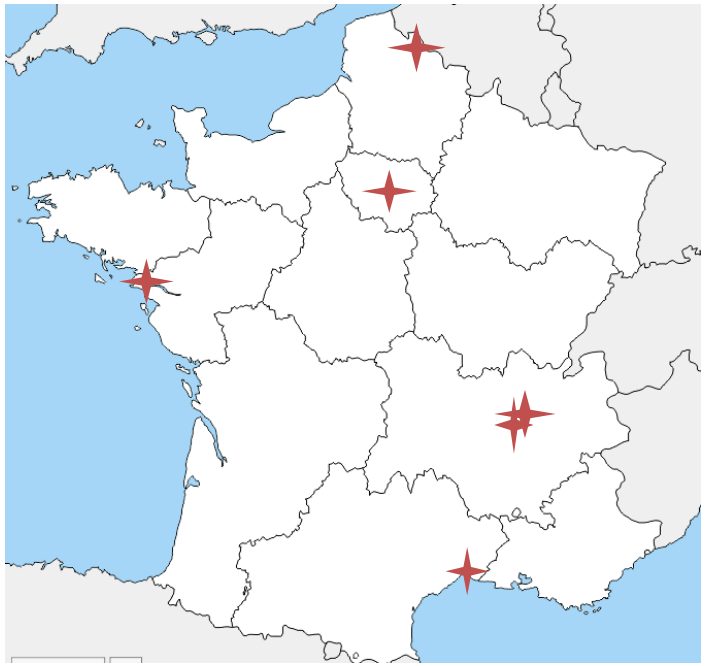
Gènes de Résistance aux antibiotiques

- mecA/C + MREJ
- vanA/B
- CTX-M, KPC, NDM, OXA-48, VIM, IMP

Expérience syndromique à Lyon

- Evaluation en collaboration avec bioMérieux
- 6 centres inclus, 60 cassettes par centre → 360 patients
- Critères de sélection des patients
  - Adultes (critères ICM Philly 2018 + EBJIS 2021)
    - Arthrite aiguë sur articulation native **ou** infection sur prothèse dans le mois suivant l'implantation
    - Hanche ou genou
  - Enfants
    - Arthrite aiguë
    - ou impotence fonctionnelle
      - » avec signes cliniques (douleur, épanchement)
      - » ou signes biologiques d'infection

– Critères d'exclusion
  - Infection sur prothèse d'épaule
  - Arthrite cristalline avec urates ou pyrophosphates de calcium



Expérience syndromique à Lyon

- Méthodologie
  - PEC des échantillons selon le protocole habituel du laboratoire (conforme aux recommandations de la SFM)
    - Milieux gélosés et liquides, incubation → 14 jours
  - Réalisation d'un test Biofire® JI (si volume suffisant)
  - Comparaison des résultats des cultures conventionnelles versus Biofire JI
  - En cas de résultat discordant :
    - Si le volume d'échantillon le permet : ré-ensemencement des échantillons (préalablement conservés à -20°C)
    - Réalisation de PCR spécifiques ou 16s suivies d'un séquençage nanopore Minion
    - Confrontation aux résultats des autres prélèvements pour un même patient (biopsies tissulaires)

Récapitulatif des résultats

- 50 patients inclus à ce jour (Lyon)
- Résultats

Culture -/BioFire -	Culture +/BioFire +	Culture +/BioFire -	Culture -/BioFire +
21	25	1	3

Résultats strictement concordants

Résultats DISCORDANts

Focus sur la discordance 1

- 50 patients inclus à ce jour
- Résultats

Culture -/BioFire -	Culture +/BioFire +	Culture +/BioFire -	Culture -/BioFire +
21	25	1	3

Résultats strictement concordants

Culture à S. epidermidis

⇓

Lacune du panel

Focus sur la discordance 2

- 50 patients inclus à ce jour (Lyon)
- Résultats

Culture -/BioFire -	Culture +/BioFire +	Culture +/BioFire -	Culture -/BioFire +
21	25	1	3

Pour 1 patient : cultures négatives du liquide articulaire MAIS :

Cible BioFire +	ATBiothérapie < 15 jours	Autres prélèvements +	ATCD de prélèvements +
S. aureus (SASM)	Oui (cloxacilline)	Non	Ponction SASM+ / 3 semaines

Patient sous antibiothérapie préalable, non connue au moment de l'inclusion

2 résultats discordants restent à investiguer

2 résultats cultures -/BioFire® +

	Résultats cultures LA	Cibles BioFire	Autres prélèvements +	CAT
3	*C. koseri*	*Citrobacter spp* *M. morganii*	*C. koseri* (5/5) et *E. faecalis* (2/5) HC + à *C. koseri*	Réensemencement CPS ⇓ *Morganella* OK
4	*S. aureus* *Streptococcus mitis/oralis*	*S. aureus* *Streptococcus spp* *Finegoldia magna* *Parvimonas micra* *Peptoniphilus*	*Streptococcus mitis/oralis* (4/4) *S. aureus* (2/4) *P. aeruginosa* (1/4) *Peptoniphilus* (1/4)	Non détection des différents anaérobies en culture ⇓ 16s + séquençage MinIon PCR spécifique *S. aureus*

2 résultats cultures -/BioFire +

	Résultats cultures LA	Cibles BioFire	Autres prélèvements +	CAT
3	*C. koseri*	*Citrobacter spp* *M. morganii*	*C. koseri* (5/5) et *E. faecalis* (2/5) HC + à *C. koseri*	Réensemencement CPS ⇓ *Morganella* OK
		→ **Vrai positif BioFire JI**		
4	*S. aureus* *Streptococcus mitis/oralis*	*S. aureus* *Streptococcus spp* *Finegoldia magna* *Parvimonas micra* *Peptoniphilus*	*Streptococcus mitis/oralis* (4/4) *S. aureus* (2/4) *P. aeruginosa* (1/4) *Peptoniphilus* (1/4)	Non détection des différents anaérobies en culture ⇓ 16s + séquençage MinIon

Discordance 4 : Résultat PCR 16s + séquençage MinIon

BIOLOGIE MOLECULAIRE BACTERIENNE

Infection osteo-articulaire - liquide articulaire - échantillon N° 021158454601 prélevé le 05/09/21 à 19:00

Séquençage métagénomique
Approche ciblée ADNr 16S Nanopore - MinION

le séquençage par approche métagénomique de l'ADN bactérien amplifié a permis la mise en évidence d'un prélèvement polymicrobien dont les 5 bactéries principales sont :

Bactérie n° 1	Veillonella parvula
Bactérie n° 2	Peptoniphilus harei
Bactérie n° 3	Veillonella tobetsuensis
Bactérie n° 4	Veillonella rogosae
Bactérie n° 5	Streptococcus constellatus

Confirmation des résultats Biofire JI

S. aureus non détecté par la PCR 16s (ni la PCR spécifique) !

Résultats cultures	Cibles BioFire
S. aureus *Streptococcus mitis/oralis*	*S. aureus* *Streptococcus spp* *Finegoldia magna* *Parvimonas micra* *Peptoniphilus*

Mais d'autres bactéries étaient probablement présentes, non cultivées et sans cible BioFire JI…

2 résultats cultures -/BioFire +

	Résultats cultures LA	Cibles BioFire	Autres prélèvements +	CAT
3	*C. koseri*	*Citrobacter spp* *M. morganii*	*C. koseri* (5/5) et *E. faecalis* (2/5) HC + à *C. koseri*	Réensemencement CPS ⇓ *Morganella* OK
		Vrai positif BioFire JI		
4	*S. aureus* *Streptococcus mitis/oralis*	*S. aureus* *Streptococcus spp* *Finegoldia magna* *Parvimonas micra* *Peptoniphilus*	*Streptococcus mitis/oralis* (4/4) *S. aureus* (2/4) *P. aeruginosa* (1/4) *Peptoniphilus* (1/4)	Non détection des différents anaérobies en culture ⇓ 16s + séquençage MinIon
	Echantillon complexe, non détection des anaérobies en culture et présence probable d'inhibiteurs au cours des PCR			

Un cas intéressant…

Résultats cultures LA J2	Cibles BioFire	Autres prélèvements + J2	CAT
S. aureus	*S. aureus* *Enterococcus faecalis*	*S. aureus*	16s + séquençage MinIon

Discordance 3 : Résultat PCR 16s + séquençage MinIon

BIOLOGIE MOLECULAIRE BACTERIENNE

Infection osteo-articulaire - liquide articulaire - échantillon N° 021193147001 prélevé le 28/10/21 à 12:31

Séquençage métagénomique
Approche ciblée ADNr 16S Nanopore - MinION

le séquençage par approche métagénomique de l'ADN bactérien amplifié a mis en évidence la présence de la bactérie suivante :

Bactérie n° 1 — Staphylococcus aureus

Résultats cultures	Cibles BioFire
S. aureus	*S. aureus* *Enterococcus faecalis*

Faux positif Biofire JI pour *E. faecalis* ?

Cultures tardives à E. faecalis (J5) sur autres prélèvements peropératoires

Conclusion
Vrai positif BF !

Un cas intéressant…

Résultats cultures LA J2	Cibles BioFire	Autres prélèvements + J2	CAT
S. aureus	*S. aureus* *Enterococcus faecalis*	*S. aureus* ***+ Enterococcus faecalis à J5***	16s + séquençage MinIon

→ **Vrai positif BioFire (et PCR 16s mise en défaut !)**

→ **Quelle sensibilité du BioFire JI ?**

Résultats étude antérieure *(F. Laurent, ECCMID 2018)*

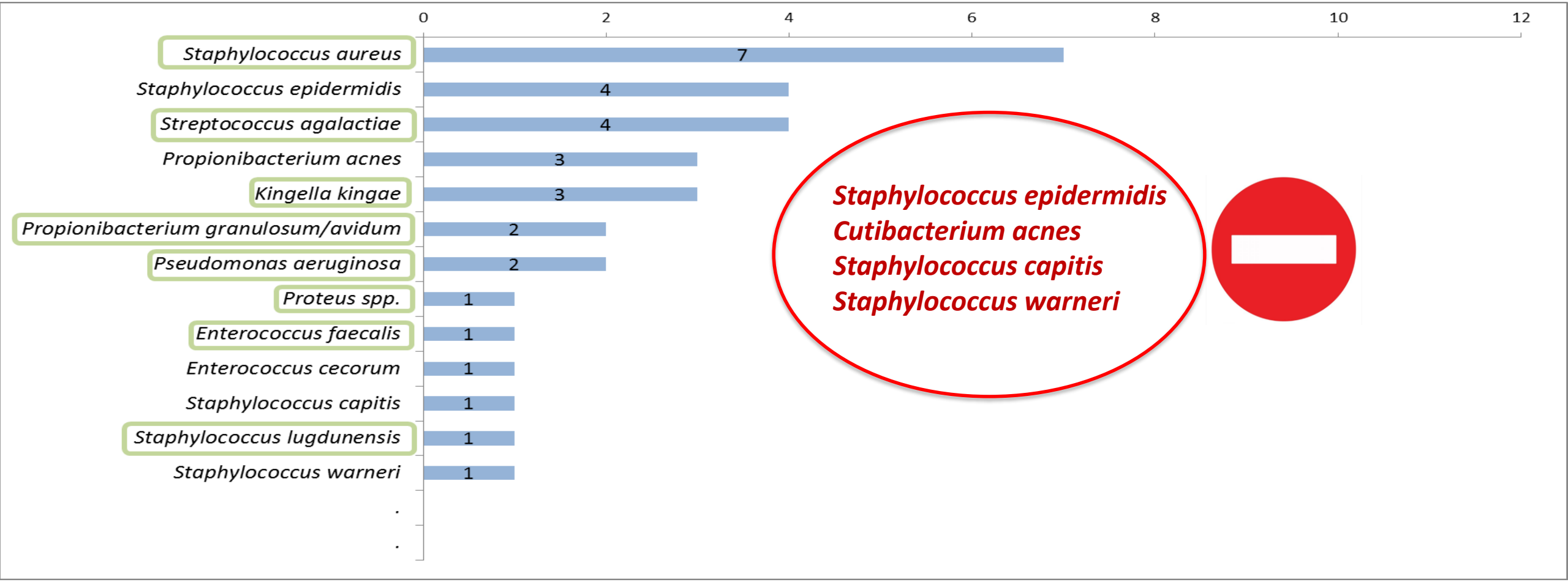
- Etude préliminaire → 116 échantillons testés, 21 BioFire +
- Investigation des détections supplémentaires du BioFire JI :

Organisms	Additional BioFire detections	Positive comparator PCR	**Culture-positive** in other samples of the same patient *(concomitant tissue biopsies or previous samples from patient with prior antibiotic treatment)*
S. aureus	3	3	2 (previous samples from patient with prior ATB treatment) 1 (concomitant samples)
S. agalactiae	2	2	2 (previous samples from patient with prior ATB treatment)
E. faecalis	2	2	1 (previous samples from patient with prior ATB treatment) 1 (concomitant samples)
S. lugdunensis	3	3	1 (previous samples from patient with prior ATB treatment) 2 (concomitant samples)
S. pneumoniae	1	1	No other samples
Proteus spp.	1	1	No other samples
S. marcescens	1	1	0
Total	**13**	**13**	**10**

→ Grande sensibilité du panel BioFire JI

Résultats étude antérieure *(F. Laurent, ECCMID 2018)*

Microorganismes isolés en culture



31 bactéries détectées par culture à partir de 30 échantillons

→ 21 **présentes** dans le panel BioFire JI

BIOFIRE JI : QUEL POSITIONNEMENT ?

BioFire JI : quel positionnement ?

Financement de l'acte?
NABM ? RIHN ?

Le point de vue du biologiste

Investissement / équipement et technique
Coût +++
Manque certaines cibles d'intérêt

Le point de vue de l'infectiologue

Délai de réponse
Confirmation d'une arthrite septique
Adaptation thérapeutique
Durée d'hospitalisation ?

BioFire JI

Le point de vue du chirurgien

Intérêt organisationnel
⇓
Accès au bloc !

Le point de vue de l'urgentiste

Intérêt organisationnel
⇓
Mutation du patient

Patient

Enfant ? Adulte ?
Aiguë ? Chronique ?
Articulation native ?

Prochaine étape : modélisation médico-économique

Impact potentiel des résultats du BioFire JI

Durée d'hospitalisation

Adaptation thérapeutique / Épargne antibiotique

Monard *et al. Critical Care* (2020) 24:434
https://doi.org/10.1186/s13054-020-03114-y

Critical Care

RESEARCH Open Access

Multicenter evaluation of a syndromic rapid multiplex PCR test for early adaptation of antimicrobial therapy in adult patients with pneumonia

Céline Monard[1], Jonathan Pehlivan[2], Gabriel Auger[3,4], Sophie Alviset[5], Alexy Tran Dinh[6,7], Paul Duquaire[1], Nabil Gastli[8], Camille d'Humières[9,10], Adel Maamar[11,12], André Boibieux[13], Marion Baldeyrou[14], Julien Loubinoux[15], Olivier Dauwalder[16,17], Vincent Cattoir[3,18,19], Laurence Armand-Lefèvre[9,10], Solen Kernéis [5,10*] and the ADAPT study group

"Based on the results of the rm-PCR, the multidisciplinary committee proposed a **modification** of the **empirical therapy** in 123 (**77%**) pneumonia episodes."

Quel positionnement ?

- Résultats préliminaires → test performant
- Importance de l'intégration des techniques BM dans guidelines
- Impact financier non négligeable → Investissement +++
- Implémentation dans les ES/laboratoires en fonction de leur expérience, des techniques déjà disponibles et de leur recrutement
- Et en fonction du patient et de la présentation clinique !
- Essentiel dans cette entité clinique d'élaborer concertation multidisciplinaire +++

Travail d'équipe…

Biologistes IAI :

Olivier **Dauwalder**, Chantal **Sobas**, Hélène **Salord** + notre interne Shony **N'Guyen**

CRIOAc Lyon :

Coordinator: Tristan Ferry

Infectious Diseases Specialists – Tristan Ferry, Florent Valour, Thomas Perpoint, Florence Ader, Sandrine Roux, Claire Triffault-Filit, Agathe Becker, Anne Conrad, Marielle Perry, Cécile Pouderoux, Nicolas Benech, Pierre Chauvelot, Johanna Lippman, Evelyne Braun, Christian Chidiac

Surgeons – Sébastien Lustig, Elvire Servien, Cécile Batailler, Stanislas Gunst, Axel Schimdt, Matthieu Malatray, Eliott Sappey-Marinier, Michel-Henry Fessy, Anthony Viste, Jean-Luc Besse, Philippe Chaudier, Lucie Louboutin, Quentin Ode, Adrien Van Haecke, Marcelle Mercier, Vincent Belgaid, Arnaud Walch, Sébastien Martres, Franck Trouillet, Cédric Barrey, Ali Mojallal, Sophie Brosset, Camille Hanriat, Hélène Person

Microbiologists – Frederic Laurent, Céline Dupieux, Laetitia Berraud, Camille Kolenda, Jérôme Josse, Tiphaine Roussel-Gaillard

Nuclear Medicine – Isabelle Morelec, Marc Janier, Francesco Giammarile

PK/PD specialists – Michel Tod, Marie-Claude Gagnieu, Sylvain Goutelle

Clinical Research Assistant – Eugénie Mabrut

UNIVERSITÉ DE LYON

Lyon 1

CRIOAc LYON

ciri Centre International de Recherche en Infectiologie

HCL HOSPICES CIVILS DE LYON

IAI EBPN