

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 3 juin 2025
Par Mme LECOMTE Emma**

**LES INFECTIONS OSTEOARTICULAIRES :
POSITIONNEMENT DU PANEL BIOFIRE JI® EN 2025**

Membres du jury :

Président :

Madame le Professeur GOFFARD Anne, Professeur des Universités et
Praticien Hospitalier, CHU Lille

Directeur, conseiller de thèse :

Madame le Docteur MAZARS Edith, Praticien Hospitalier, CH Valenciennes

Assesseurs :

Monsieur le Professeur SENNEVILLE Eric, Professeur des Universités et
Praticien Hospitalier, CH Tourcoing

Monsieur le Docteur BLONDIAUX Nicolas, Praticien Hospitalier, GHICL

Madame le Docteur LOIEZ Caroline, Praticien Hospitalier, CHU Lille

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 3/13

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 4/13

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87

	 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024	
		Page 5/13	

M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86

		LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal			Page 6/13

M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 7/13

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 8/13

M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/13

M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 10/13

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 11/13

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 12/13

M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

	 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024	
		Page 13/13	

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A ma présidente de jury,

Madame le Professeur Anne GOFFARD,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier,

Faculté de Pharmacie de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Vos enseignements à la faculté m'ont beaucoup apporté notamment dans la préparation du concours de l'internat. Soyez assurée de mon profond respect et de toute ma reconnaissance.

A mes assesseurs,

Monsieur le Professeur Eric SENNEVILLE,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier,

Faculté de Médecine de Lille, Centre Hospitalier de Tourcoing

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Votre expertise sur ce sujet est une évidence et je suis profondément reconnaissante que vous apportiez votre regard sur cette thèse. Je tiens à vous témoigner toute ma gratitude et mon profond respect.

Monsieur le Docteur Nicolas BLONDIAUX,

Praticien Hospitalier, Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail ainsi que pour vos enseignements à la faculté de pharmacie qui ont permis d'éveiller ma curiosité envers la bactériologie. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Caroline LOIEZ,

Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Je vous remercie de prendre le temps de juger ce travail. Votre implication dans la prise en charge des patients du côté microbiologique est un exemple. Soyez assurée de tout mon respect et de ma profonde reconnaissance.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Edith MAZARS,

Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier de Valenciennes

Je vous remercie de m'avoir encadrée dans la rédaction de cette thèse. Merci pour tous vos conseils et pour la confiance que vous m'avez accordée. Je suis très fière d'avoir pu travailler sur ce sujet à vos côtés. Ce fut un plaisir d'apprendre auprès de vous lors de mon premier semestre en bactériologie et tout au long de cette année à travers l'écriture de ce manuscrit. Merci pour tout le temps que vous y avez consacré. Soyez assurée de tout mon respect et de ma profonde gratitude.

Table des matières

Remerciements	17
Table des matières	21
Index des tableaux	24
Index des figures	25
Liste des abréviations.....	26
I. Introduction	27
II. Généralités.....	28
II.1 Définitions	28
II.2 Physiopathologie.....	31
II.3 Epidémiologie	35
II.4 Microbiologie.....	36
II.5 Diagnostic	37
II.5.1 Recommandations des sociétés savantes	37
II.5.2 Biologie	44
II.5.2.1 Biomarqueurs sériques	44
II.5.2.2 Biomarqueurs du liquide articulaire	44
II.5.2.3 Microbiologie.....	45
II.5.2.3.1 Etapes pré-analytiques	45
II.5.2.3.2 Analyse du liquide articulaire	46
II.5.2.3.3 Prélèvements peropératoires	47
II.5.2.3.4 Intérêt de la sonication.....	48
II.5.2.3.5 Hémocultures.....	48
II.5.2.4 Biologie moléculaire	49
II.5.2.4.1 Place dans les recommandations	49
II.5.2.4.2 Généralités sur la biologie moléculaire.....	49
II.5.2.4.3 PCR spécifiques (ou simplex)	51
II.5.2.4.4 PCR multiplexes	51
II.5.2.4.4.1 GeneXpert® MRSA/SA SSTI.....	51
II.5.2.4.4.2 Prove-it® Bone and Joint StripArray assay.....	52
II.5.2.4.4.3 DendrisKIT® OA.....	53
II.5.2.4.4.4 Unyvero ITI®	54
II.5.2.4.4.5 BIOFIRE® Joint Infection	55
II.5.2.4.4.6 Kits adaptés	57
II.5.2.4.5 Séquençage.....	57
II.5.2.4.5.1 PCR universelle.....	57
II.5.2.4.5.2 Métagénomique.....	58
II.5.3 Imagerie.....	59

II.5.4	Cas particulier de l'IOA du pied diabétique	60
II.6	Traitements	60
II.6.1	Traitement chirurgical.....	61
II.6.1.1	Arthrite native.....	61
II.6.1.2	IOA sur matériel	61
II.6.1.3	Spondylodiscite.....	62
II.6.2	Traitements antibiotiques	62
II.6.2.1	Traitement prophylactique	64
II.6.2.2	Antibioprophylaxie au bloc	64
II.6.2.3	Traitement d'attente	64
II.6.2.4	Traitement adapté	65
II.6.3	Traitements adjacents	67
II.6.4	Suivi.....	67
III.	Revue de la littérature.....	69
III.1	Matériel et méthode	69
III.1.1	Méthodologie de la recherche bibliographique	69
III.1.2	Définitions des outils de performance	69
III.2	Résultats.....	70
III.2.1	Description des études.....	70
III.2.1.1	Nombre	70
III.2.1.2	Nature	70
III.2.1.3	Intervention du fournisseur.....	70
III.2.2	Description des cas étudiés	73
III.2.2.1	Matrices utilisées	73
III.2.2.2	Quantité de prélèvement.....	74
III.2.2.3	Techniques comparées	74
III.2.2.4	Populations et type d'infections.....	74
III.2.2.5	Positivité en culture.....	75
III.2.2.6	Proportion de staphylocoques.....	75
III.2.3	Capacité de détection de la PCR BF-JIP.....	76
III.2.3.1	Pathogènes supplémentaires détectés par la PCR BF-JIP	76
III.2.3.2	Pathogènes non confirmés par la PCR BF-JIP	76
III.2.3.3	Spécificité de 2 cohortes pédiatriques	76
III.2.3.4	Infections polymicrobiennes	77
III.2.3.5	Résistances	79
III.2.4	Performances.....	79
III.2.4.1	Définitions des auteurs.....	79
III.2.4.2	Performances obtenues	80
III.2.4.3	Performances comparées aux autres techniques moléculaires	81

III.2.5	Maniement et délais de rendu	81
III.2.6	Propositions de positionnement de la PCR BF-JIP	82
III.2.6.1	Précoce.....	82
III.2.6.2	Cultures stériles	83
III.2.7	Impact clinique	84
III.2.7.1	Estimé.....	84
III.2.7.2	Vie réelle.....	85
III.2.8	Coût	85
III.3	Discussion.....	86
III.3.1	Description des études.....	86
III.3.2	Description des cas étudiés	86
III.3.3	Capacité de détection	88
III.3.4	Performances.....	90
III.3.5	Maniement et délais de rendu	90
III.3.6	Propositions de positionnement	91
III.3.7	Impact clinique	91
III.3.8	Coût	92
IV.	Conclusion.....	93
	Bibliographie	95

Index des tableaux

Tableau 1 : Principaux signes cliniques et biologiques des IOA (17).....	29
Tableau 2 : Classification des IOAP en fonction du délai postopératoire (4,22)	30
Tableau 3 : Principaux agents infectieux responsables d'IOA en fonction de l'âge, du terrain ou du mode de contamination (5,17)	36
Tableau 4 : Principaux éléments diagnostiques des IOA sur articulation native	40
Tableau 5 : Principaux éléments diagnostiques des IOA sur prothèse articulaire.....	41
Tableau 6 : Prélèvements microbiologiques pour le diagnostic des IOA d'après le REMIC 2022 (56)	46
Tableau 7 : Cibles de la PCR DendrisCHIP OA®	53
Tableau 8 : Cibles de la PCR Unyvero ITI® (68)	55
Tableau 9 : Cibles de la PCR BIOFIRE® Joint Infection	56
Tableau 10 : Résistances rendues en fonction des pathogènes d'après bioMérieux.....	56
Tableau 11 : Formules de la sensibilité, spécificité, VPP, VPN (80)	69
Tableau 12 : Revue de la littérature	71
Tableau 13 : Synthèse des cas polymicrobiens décrits (81,82,86,88,90–92,98)	78

Index des figures

Figure 1 : Structure des os longs d'après E.N. Marieb (20)	29
Figure 2 : Mécanismes de contamination, extrait de la page « <i>Qu'est-ce qu'une infection ostéo-articulaire ?</i> » (30)	32
Figure 3 : Rôle du biofilm dans l'IOAP, extrait de la page « <i>Physiopathologie de l'infection de prothèse</i> » (31)	33
Figure 4 : Infections ostéoarticulaires sur prothèse et prothèses courantes (21)	34
Figure 5 : Diagnostic et épidémiologie des IOAP d'après Zhou et al. (14)	38
Figure 6 : Critères de définition des infections périprothétiques traduits d'après les recommandations ICM 2018 (50)	42
Figure 7 : Critères diagnostics traduits d'après les recommandations de l'EBJIS (51)	43
Figure 8 : Principe de la PCR (62)	50
Figure 9 : Principe de la PCR multiplexe (62)	51
Figure 10 : Utilisation du kit Unyvero ITI traduit d'après Curetis (69)	54
Figure 11 : Utilisation du kit BIOFIRE JI traduit d'après bioMérieux	55
Figure 12 : Structure de l'ADNr16s (72)	58
Figure 13 : Algorithme de traitement des IOAP, reproduit depuis le guide "Diagnosis and Treatment of PJI" d'après Izakovicova et al. (8)	62
Figure 14 : Vue d'ensemble des procédures chirurgicales pour les IOAP, reproduit depuis le guide "Diagnosis and Treatment of PJI" d'après Izakovicova et al. (8)	63
Figure 15 : Algorithme décisionnel d'après Ghirardelli et al. (100)	82
Figure 16 : Positionnement de la PCR BF-JIP d'après Azad et al. (81)	84

Liste des abréviations

AAOS : American Academy of Orthopaedic Surgeons
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AN : Articulation Native
ARN : Acide Ribonucléique
AS : Arthrite Septique
BF-JIP : BioFire JI® Panel
BGN : Bacille Gram Négatif
CRIOAC : Centre de Référence des Infections Ostéoarticulaires Complexes
CRP : Protéine C Réactive
EBJIS : European Bone & Joint Infection Society
HAS : Haute Autorité de Santé
ICM : International Consensus Meeting
ICT : Test ImmunoChromatographique
IDSA : Infectious Diseases Society of America
IL : Interleukine
IOA : Infection Ostéoarticulaire
IOAP : Infection Ostéoarticulaire Périprothétique
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IV : Intra-Veineux
LA : Liquide Articulaire
MSIS : MusculoSkeletal Infection Society
NGS : Next Generation Sequencing
NPA : concordance négative
PCR : Polymerase Chain Reaction
PNN : Polynucléaire Neutrophile
PPA : concordance positive
RCP : Réunions de Concertation Pluridisciplinaire
SCN : Staphylocoques à Coagulase Négative
SCN-RM : Staphylocoques à Coagulase Négative Résistants à la Méricilline
SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
TEP/TDM : Tomographie par Emission de Positons/Tomodensitométrie
VPN : Valeur Prédictive Négative
VPP : Valeur Prédictive Positive
VS : Vitesse de Sédimentation

I. Introduction

Les infections ostéoarticulaires (IOA) constituent un véritable enjeu de santé publique, tant sur le plan individuel (pronostics fonctionnel et vital) que collectif (coût médico-économique) (1–3). Ces infections peuvent affecter aussi bien les os et articulations natives que prothétiques, impliquant des différences notables en matière de diagnostic, de prise en charge et d'épidémiologie. Leur incidence est déjà significative et tend à augmenter, principalement en raison du vieillissement de la population et de la croissance constante du nombre d'interventions chirurgicales prothétiques (2,4–6).

Leur diagnostic microbiologique est indispensable pour la suite de la prise en charge et l'adaptation des traitements mais n'en reste pas moins un défi. Plusieurs outils se sont développés ces dernières années pour aider au diagnostic. C'est notamment le cas des tests réalisables au bloc opératoire tels que la détection de l' α -défensine ou de la leucocyte estérase (7,8). Au laboratoire, l'examen direct et la mise en culture conventionnelle de liquide articulaire (LA) ou de prélèvements osseux et tissulaires restent des méthodes de référence pour l'identification et l'antibiogramme du ou des agents pathogènes responsables de l'IOA. Toutefois, ces approches sont de plus en plus fréquemment complétées par des techniques de biologie moléculaire, en particulier dans les situations complexes ou en cas de culture négative (9–14).

Initialement réservées aux centres spécialisés du fait de leur utilisation complexe, elles se veulent aujourd'hui de plus en plus accessibles. L'émergence de kits commerciaux, plus simples d'utilisation et d'interprétation (9,10,15,16), contribue à leur accessibilité dans les laboratoires hospitaliers et privés.

C'est dans ce contexte que la société bioMérieux (Marcy l'Etoile, France) a récemment mis sur le marché la PCR (Polymerase Chain Reaction) BioFire JI®, une PCR syndromique rapide ciblant 31 pathogènes et 8 gènes de résistance impliqués dans les IOA. Nous avons souhaité faire une revue bibliographique de cet outil afin d'éclaircir son futur positionnement au laboratoire du centre hospitalier de Valenciennes. Quelques généralités essentielles à la bonne compréhension d'une IOA introduisent l'analyse bibliographique pour une meilleure compréhension de l'enjeu diagnostique.

II. Généralités

II.1 Définitions

Le terme IOA regroupe un ensemble de pathologies infectieuses caractérisées par la multiplication d'un ou plusieurs agents infectieux, bactériens dans la majorité des cas, au sein du tissu osseux et/ou articulaire. Cette infection peut se développer sur os et/ou articulation natifs mais également sur matériel prothétique (17).

Ces infections peuvent concerner différents sites anatomiques formant ainsi différentes entités infectieuses de par leur clinique et leur mécanisme physiopathologique variables (17) :

- Les arthrites septiques concernent la chondro-épiphyse (Figure 1) (4), le genou est impliqué dans 50% des cas.
- Les ostéomyélites et les ostéites touchent les os longs et sont caractérisées par une inflammation menant à la destruction progressive de la métaphyse osseuse ainsi qu'à un remaniement osseux (4).
- Les spondylodiscites atteignent un ou plusieurs disques intervertébraux ainsi que les deux vertèbres adjacentes. Les vertèbres les plus concernées sont les lombaires d'un seul étage (18).
- Les infections de prothèse articulaire (genou et hanche principalement) peuvent survenir à distance ou non de l'implantation.

Ces entités, pourtant définies, peuvent également se chevaucher notamment dans le cadre des arthrites septiques et des ostéomyélites, l'une peut compliquer l'autre et inversement (5,19).

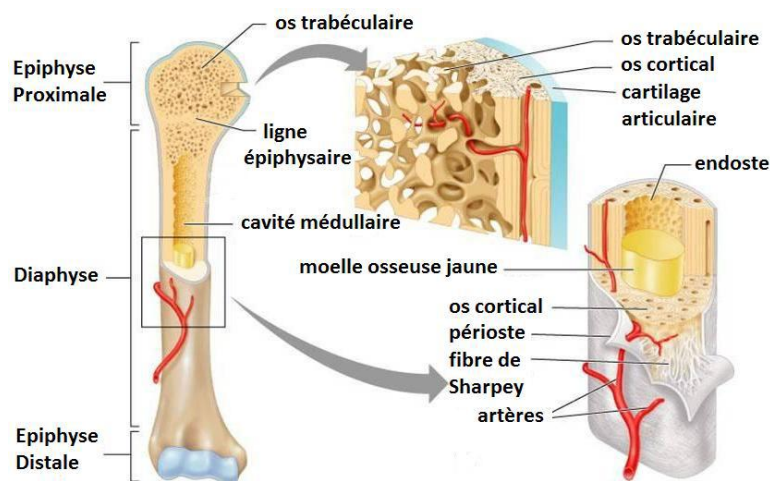


Figure 1 : Structure des os longs d'après E.N. Marieb (20)

Une IOA est catégorisée comme aiguë si elle évolue depuis moins de 4 semaines. Elle devient chronique dans le cas contraire (17).

Les signes cliniques varient d'une personne à l'autre rendant leur diagnostic parfois compliqué, en particulier dans le cadre d'une infection chronique (Tableau 1). Les plus communs comprennent les douleurs articulaires voire des signes locaux d'infection inconstants. La présence d'une fistule de drainage est un signe pathognomonique d'IOA mais n'est pas systématiquement observé (21).

Tableau 1 : Principaux signes cliniques et biologiques des IOA (17)

	IOA aiguë	IOA chronique
Signes généraux	Fièvre, frissons	Absence de fièvre le plus souvent
Signes locaux	Douleur Impotence fonctionnelle Rougeur, chaleur, œdème* Désunion, écoulement cicatriciel si postopératoire	Douleur Fistulisation
Biologie	Syndrome inflammatoire	Syndrome inflammatoire discret voire absent

**Selon la localisation (absence de signes locaux dans les infections profondes comme la hanche)*

Pour les IOA périprothétiques (IOAP), les termes « aiguë » ou « chronique » ne doivent pas être confondus avec ceux décrivant le temps écoulé depuis la chirurgie (Tableau 2).

Tableau 2 : Classification des IOAP en fonction du délai postopératoire (4,22)

	Infection précoce	Infection retardée	Infection tardive
Délai après chirurgie	< 1 mois	1 à 6 mois	> 6 mois
Pathogénèse probable	Inoculation péri-opératoire	Inoculation péri-opératoire	Hématogène
Pathogènes fréquents	<i>Staphylococcus aureus</i> , Staphylocoques Coagulase Négative, Bacilles Gram Négatif	Flore cutanée : Staphylocoques Coagulase Négative, Corynébactéries, <i>Cutibacterium acnes</i>	<i>S. aureus</i> , Streptocoques, Entérobactéries

Les IOA complexes ont une définition nationale décrite dans l'annexe I de l'instruction DGOS/PF2/2010/466 du 27 décembre 2010 (23). Il est précisé dans ce document que certaines lésions ou situations peuvent être d'emblée considérées comme complexes selon le type de programme chirurgical (gestes majeurs d'excision, de couverture, de reconstruction osseuse ou prothétique) ou selon la prise en charge thérapeutique antérieure (échec de la prise en charge médico-chirurgicale). D'autres cas peuvent nécessiter la même considération devant certains critères, notamment microbiologiques (antibiothérapie compliquée par un micro-organisme particulier ou présence d'allergie aux antibiotiques) ou encore devant un terrain complexe (défaillance viscérale sévère interférant avec le programme thérapeutique ou retentissement général chronique). Certains cas d'escarres ou de pied diabétique peuvent bénéficier d'une prise en charge complémentaire similaire si une atteinte ostéo-articulaire profonde est associée avec présence des critères précédents (23). Leur prise en charge doit être encadrée par une équipe pluridisciplinaire composée notamment de chirurgiens, bactériologistes, infectiologues, radiologues, anesthésistes, rééducateurs fonctionnels ou encore des rhumatologues (24).

Les Centre de Référence des Infections Ostéoarticulaires Complexes (CRIOAC) prennent en charge ces patients selon un maillage territorial. Ils sont au nombre de 9 centres de référence coordonnateurs secondés par 23 centres de référence correspondants (25). Ils ont 4 missions principales : l'orientation, le recours et l'expertise, l'organisation et la centralisation de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), l'évaluation et la recherche liée à l'enseignement (26). A Lille, le CRIOAC Nord-Ouest, premier centre labellisé en 2008, est composé du centre de référence Lille-Tourcoing ainsi que de trois centres associés : Amiens, Caen et Rouen (25). En 2020, 1,36 millions d'euros ont permis de financer les établissements composants le réseau CRIOAC (26).

II.2 Physiopathologie

Lorsque l'os est sain il s'agit d'un tissu richement vascularisé (27) et très résistant aux infections. Ce qui implique pour être lésé qu'il faut un inoculum important ou un pathogène très virulent, un traumatisme avec dommage osseux ou encore la présence d'un corps étranger (19,27). Lorsqu'un micro-organisme vient s'y loger, il provoque une réaction inflammatoire pouvant se situer dans la région sous-périostée ou dans la cavité médullaire de l'os. Cela engendre une augmentation du débit sanguin et de la perméabilité capillaire à l'origine de la formation d'un œdème (28). La pression appliquée sur les petits vaisseaux additionnée de l'effet pro-coagulant de l'inflammation mènent à une ischémie par formation de thrombi pouvant aller jusqu'à la formation de nombreux petits foyers de nécrose osseuse résorbables jusqu'à une certaine taille (29). Ces foyers sont responsables du passage à la chronicité. En plus de ce processus, l'accumulation de pus provoque une distension capsulaire à l'origine de la destruction enzymatique des chondrocytes pouvant persister même après un traitement antibiotique adapté. Des fistules peuvent apparaître pour drainer le pus accumulé (19).

La sévérité et le pronostic sont dépendants d'une triade de facteurs : la virulence du pathogène impliqué, les facteurs d'hôte et la source de l'infection (27).

Trois mécanismes de contamination (17) sont retrouvés (Figure 2) :

- La dissémination hématogène compliquant une bactériémie, à *S. aureus* dans la grande majorité des cas, favorisée par le ralentissement circulatoire à l'extrémité des vaisseaux métaphysaires permettant la greffe bactérienne (29).
- L'inoculation au cours d'une chirurgie ou d'autres actes médicaux (ponction, infiltration, ...) ou à la suite d'un traumatisme (fracture ouverte, morsure, ...).
- Par contiguïté quand un tissu à proximité de l'os ou de l'articulation est infecté.

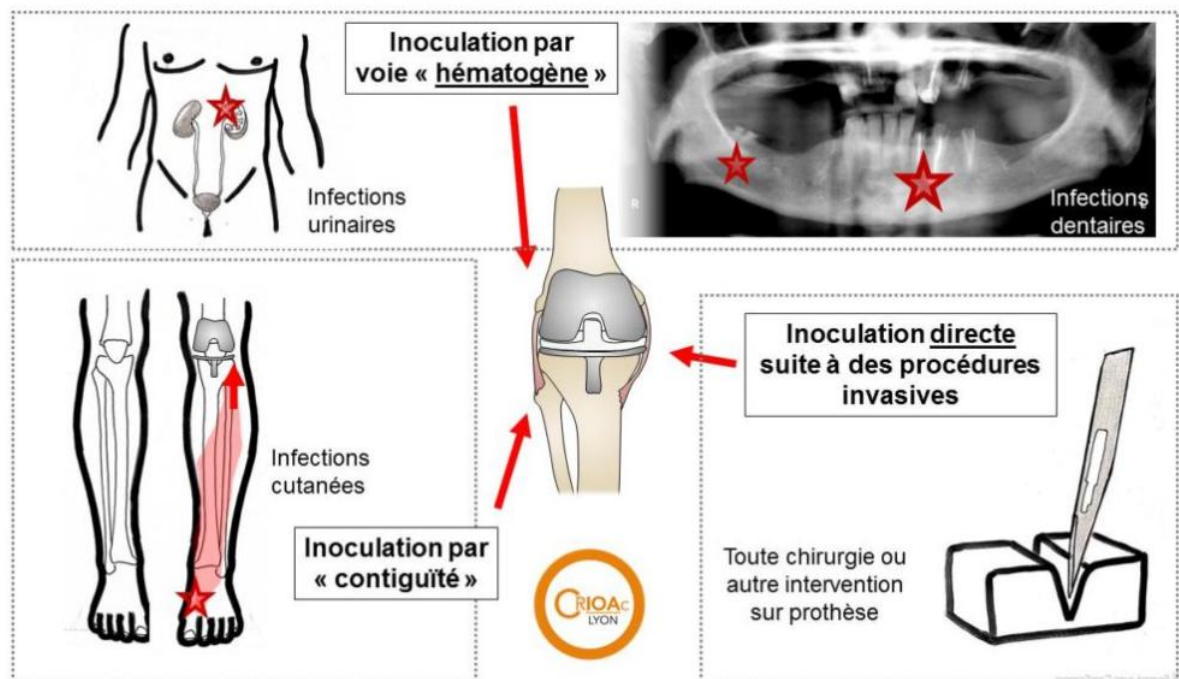


Figure 2 : Mécanismes de contamination, extrait de la page « Qu'est-ce qu'une infection ostéo-articulaire ? » (30)

Ainsi, la plupart des arthrites septiques sont la conséquence d'une diffusion hématogène (5) tout comme les spondylodiscites (18). Les ostéomyélites et les ostéites sont principalement dues à des infections contiguës ou un mécanisme d'inoculation directe. Elles peuvent, plus rarement, être de cause hématogène chez les enfants et les personnes âgées ou encore des conséquences d'une neuropathie (pied diabétique) (19,27).

Les arthrites septiques et les ostéomyélites ont pour points communs (29) :

- Une association fréquente des formes aiguës avec des pathologies mettant en jeu le pronostic vital du patient en particulier quand *S. aureus* est impliqué,
- Une destruction rapide des tissus osseux et cartilagineux,
- Une suppuration chronique avec parfois des signes systémiques mais plus souvent des signes locaux et une fistule,
- Un risque de rechute plus ou moins tardif malgré un traitement bien conduit, surtout s'il n'y a pas eu de chirurgie de réparation de l'os mort.

Ces infections sont d'autant plus difficiles à éradiquer lorsque du matériel prothétique est présent. En effet, la présence de prothèse favorise la formation de biofilm à sa surface ainsi que l'internalisation des bactéries dans les ostéoclastes. Ces derniers

provoquent une réponse inflammatoire locale qui entraîne un déscellement de la prothèse (Figure 3) (31).

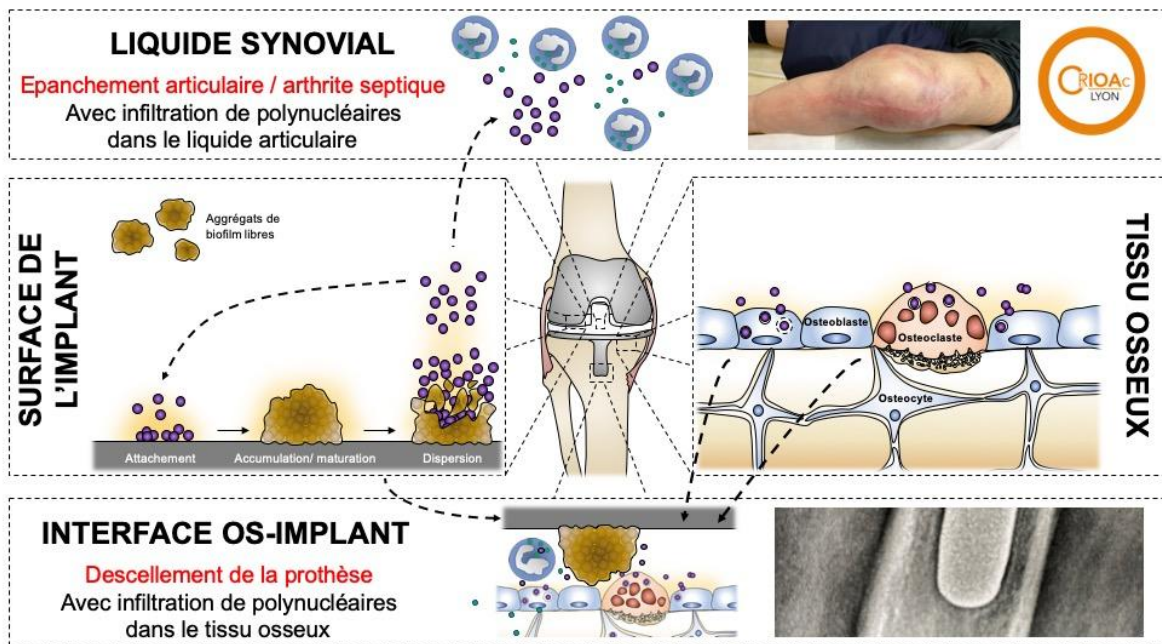


Figure 3 : Rôle du biofilm dans l'IOAP, extrait de la page « *Physiopathologie de l'infection de prothèse* » (31)

Le biofilm se développe en 4 semaines (8). Il permet à la population bactérienne de diminuer son métabolisme et de ralentir sa croissance (21). Ce mécanisme diminue l'efficacité des traitements administrés et protège les bactéries du système immunitaire de l'hôte. La Figure 4 présentée dans une publication récente (21) synthétise de façon didactique les situations d'IOA sur matériel prothétique en détaillant la formation de biofilm à la surface d'une prothèse de genou (A), les différentes prothèses les plus communément implantées (B) et les signes cliniques externes d'une IOA sur prothèse de genou : fistule, érythème, œdème, douleur (C).

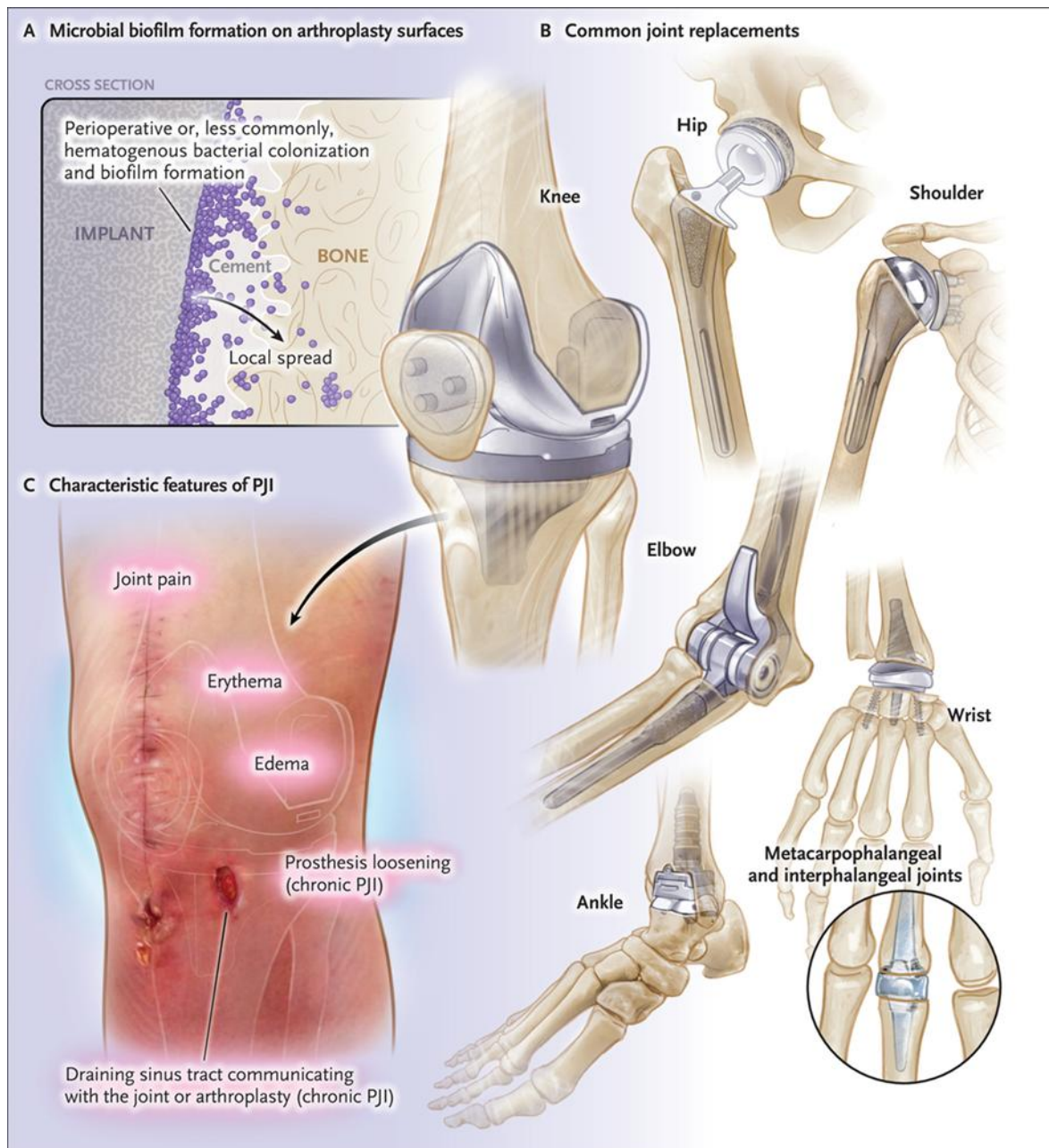


Figure 4 : Infections ostéoarticulaires sur prothèse et prothèses courantes (21)

D'autres formes d'adaptation bactérienne ne facilitent pas l'éradication de ces infections, parmi elles on retrouve évidemment l'acquisition de résistances aux antibiotiques, mais également la capacité de certaines espèces, notamment *S. aureus*, à développer des micro-variants (29).

Le pied diabétique est un autre type de pathologie pouvant entraîner une atteinte osseuse voire articulaire par un mécanisme tout à fait différent des pathologies précédemment citées. En effet, les neuropathies entraînées par le diabète (motrice, sensitive et autonome) causent la formation de callosités. Avec le temps et la répétition

de traumatismes mineurs associés à une potentielle maladie artérielle périphérique, une hémorragie sous cutanée peut se former sous une callosité et se compliquer d'un ulcère. Plus de la moitié de ces ulcères s'infectent menant à la mise en place d'une antibiothérapie voire à l'amputation dans 20% des cas. Cette forme de pathologie a un taux de récurrence élevé pouvant aller jusqu'à 65% à 5 ans (32).

II.3 Epidémiologie

Les IOA représentent 0,2-0,3% des hospitalisations en France, l'incidence est de 54,6-70 cas pour 100 000 habitants (1,2) avec une tendance à l'augmentation ces dernières années (2). Ainsi, en 2003, l'incidence des arthrites septiques dans les pays développés était estimée à 4-10 pour 100 000 habitants et est dépendante de l'âge (33). Les spondylodiscites étaient quant à elles plus rares avec une incidence estimée à 2,4 pour 100 000 habitants en France (34). D'ailleurs, ces données bien qu'anciennes sont encore très partagées dans des publications récentes.

50-53% des hospitalisations sont intervenues dans le cadre d'arthrites septiques, 34-37% d'ostéomyélites et 9-10% de spondylodiscites, le reste concernant des complications infectieuses de prothèses orthopédiques sans type d'IOA indiquée (1,2). Les hypothèses quant à cette augmentation sont l'amélioration de l'espérance de vie, l'expansion de l'utilisation d'immunosuppresseurs puissants et l'augmentation des résistances aux antibiotiques (5).

L'âge moyen de développement d'une IOA est compris entre 63,1 et 65,4ans avec un sex ratio en défaveur des hommes (sex ratio = 1,54-1,6) (1,2). Certaines comorbidités ont été identifiées comme des facteurs de risque de développer une IOA. Les plus communes sont le diabète, les ulcères, l'obésité ou encore les maladies vasculaires périphériques (1,35,36).

De manière générale entre 2009 et 2019, il a été constaté une augmentation du nombre d'arthroplasties de la hanche et du genou principalement dans le cadre d'ostéoarthrite (6). L'incidence d'infections de ces prothèses est de 2,3 pour 100 habitants par an (37). Elles sont plus rares que les infections sur articulation native (AN). Elles sont identifiées comme des arthrites septiques dans 70% des cas (1). Plus à risque d'être considérées comme des infections complexes, elles justifient plus souvent une prise en charge par les CRIOAC (6). Environ 3000 patients ont été estimés atteints d'une IOA dite complexe en France en 2021 (26). Dans 2/3 des cas il

s'agissait d'IOA compliquées de comorbidités sous-jacentes, d'échec antérieur de traitement, de la nécessité de procédures chirurgicales compliquées ou causées par un germe résistant ou non retrouvé usuellement (6).

Les IOA ont un coût financier non négligeable pour la société. Une donnée de 2008 estimait le coût total des IOA à 259 millions d'euros, soit environ 7000€ par hospitalisation (1).

II.4 Microbiologie

De nombreuses bactéries ainsi que certains champignons sont capables de causer des IOA (21). Les germes retrouvés diffèrent selon les sites infectés, le matériel impliqué, la porte d'entrée ou encore l'âge et le terrain du patient (Tableau 3). Dans 65 à 95% des cas, une documentation microbiologique est disponible, laissant ainsi 5% à 45% de ces infections sans étiologie identifiée (6,38,39).

Tableau 3 : Principaux agents infectieux responsables d'IOA en fonction de l'âge, du terrain ou du mode de contamination (5,17)

Dissémination hématogène	Nouveau-né	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , Entérobactéries
	Enfant	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Kingella kingae</i>
	Adulte jeune	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
	Sujets âgés ou malades chroniques	<i>S. agalactiae</i>
	Toxicomanie intra-veineuse	<i>S. aureus</i> , streptocoques oraux et du groupe <i>milleri</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida</i> spp.
	Drépanocytose	<i>Salmonella</i> spp., <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , pneumocoque
	Diabète, artérite	<i>S. aureus</i> , BGN dont <i>P. aeruginosa</i> , anaérobies
	Arthrite rhumatoïde	<i>S. aureus</i>
	Immunodéprimés	BGN
	Porte d'entrée urinaire ou génitale	BGN dont <i>P. aeruginosa</i> , <i>N. gonorrhoeae</i>
	Cathéter veineux, hémodialyse	<i>S. aureus</i> et SCN, BGN, <i>Candida</i> spp.
Inoculation directe	Postopératoire	<i>S. aureus</i> (parfois méti-R), SCN, streptocoques, BGN dont <i>P. aeruginosa</i> , corynébactéries, mycobactéries non tuberculeuses, anaérobies (<i>C. acnes</i>)
	Contact animal	<i>Brucella</i> sp, <i>Pasteurella multocida</i> (morsure animale), <i>Eikenella corrodens</i> (morsure humaine), <i>Borrelia</i> sp (tique), <i>Coxiella burnetii</i> (fièvre Q)
	Infiltration articulaire	<i>S. aureus</i> , streptocoques, BGN
	Blessure dans l'eau	<i>Mycobacterium marinum</i> (aquarium), <i>Pseudomonas</i> spp

Les agents pathogènes majeurs retrouvés dans tous les types d'IOA (en dehors des infections sur prothèse d'épaule) sont les bactéries du genre *Staphylococcus* spp. identifiées dans 58-66% des cas (1,38,40). *S. aureus* est la bactérie prédominante dans les cas d'infections sur articulation native (41,42) tandis que les staphylocoques à coagulase négative (SCN) représentent 41% des cas d'infections sur prothèse dans une étude récente (38). En fonction des études, *S. aureus* est parfois retrouvé première cause également dans le cadre d'IOAP suivi par les SCN (6). Dans le cas d'infection sur prothèse d'épaule, l'agent pathogène principal est *Cutibacterium acnes*. Il existe des infections polymicrobiennes, notamment pour un tiers des infections complexes (6).

De nombreuses autres bactéries peuvent également intervenir dans le cadre d'une IOA en fonction de la porte d'entrée et du terrain. C'est notamment le cas des entérocoques, streptocoques, entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, bactéries anaérobies. Plus rarement, des levures telles que *Candida albicans* peuvent être impliquées (6,40,43).

Les spondylodiscites sont majoritairement monomicrobiennes. La bactérie la plus souvent mise en cause est, comme pour les arthrites septiques, *S. aureus* (18,44). Exceptionnellement il est retrouvé certaines espèces du genre *Aspergillus* dans les spondylodiscites de patients très immunodéprimés (45).

Les résistances bactériennes peuvent être une cause d'échec thérapeutique. Elles sont retrouvées dans 20,9% des cas, principalement associées avec la présence de matériel étranger ou d'infections multiples (6).

II.5 Diagnostic

II.5.1 Recommandations des sociétés savantes

Une IOA est une urgence aussi bien sur le plan diagnostique que thérapeutique (46).

Différentes sociétés savantes ont écrit des définitions et des recommandations en fonction des différentes entités cliniques que le terme IOA regroupe. Le tableau n°4 synthétise les trois recommandations récentes portant sur les IOA localisées au niveau

d'articulations natives. Une porte sur l'arthrite septique (AS) et deux sur les spondylodiscites. Le tableau n°5 récapitule les huit recommandations sur les IOA sur matériel prothétique dont une porte sur les spondylodiscites et les sept autres sur les arthrites septiques, les recommandations de la MusculoSkeletal Infection Society (MSIS) 2011 mises à jour en 2013 par l'International Consensus Meeting (ICM) représentants une seule colonne dans ce tableau. Quelles que soient les recommandations, le diagnostic final repose toujours sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques, biologiques voire anatomopathologiques. La Figure 5 résume les arguments non cliniques : l'épidémiologie (A), les biomarqueurs sanguins (B), les biomarqueurs articulaires (C), l'intérêt de la sonication et des outils moléculaires (D) et l'imagerie (E-G) (14).

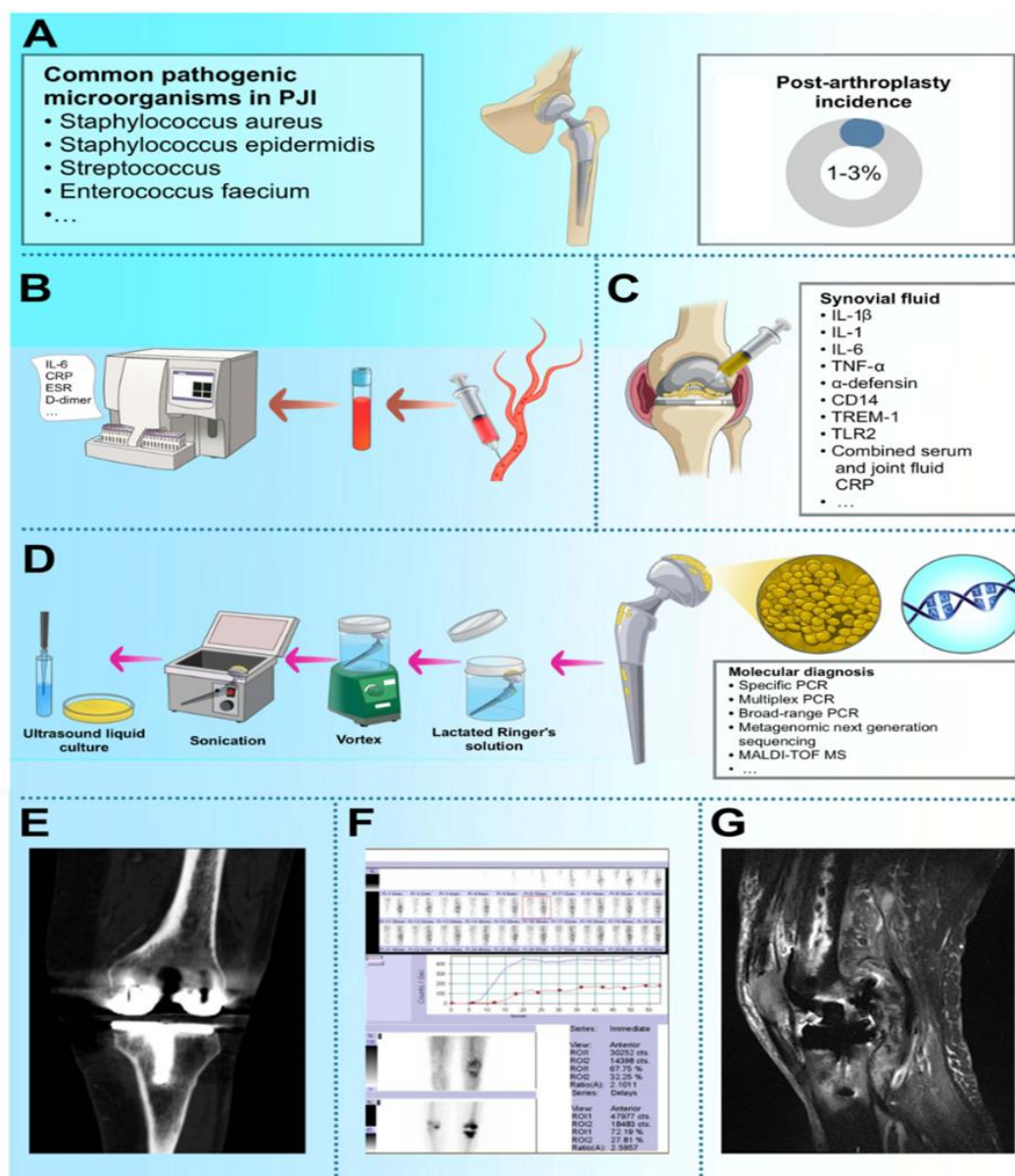


Figure 5 : Diagnostic et épidémiologie des IOAP d'après Zhou et al. (14)

Si nous nous penchons sur les éléments de diagnostic clinique, nous retrouvons quasiment systématiquement décrits la douleur pour les infections natives et la fistule pour les infections prothétiques. La fièvre est souvent évoquée comme un paramètre inconstant. Sur le plan biologique, le dosage de la CRP fait consensus alors que la mesure de la VS est un outil préconisé principalement par les recommandations américaines. Il existe une particularité retrouvée dans le diagnostic des spondylodiscites où il peut être recommandé de réaliser une sérologie *Brucella* voire *Bartonella* ou *Coxiella* selon le contexte de l'infection. Le prélèvement d'hémocultures est recommandé peu importe le type d'infection sur AN. Il ne fait cependant pas consensus pour les infections sur prothèse. Pour les prélèvements sur site infecté, l'analyse cytot bactériologique du LA dans le cadre d'arthrite septique est retrouvée peu importe le type d'infection contrairement à la réalisation et l'analyse de biopsies qui trouvent leur place dans la prise en charge des infections sur prothèse et des spondylodiscites postopératoires. Pour ce qui est de l'imagerie, la radiographie est un examen décrit comme utile notamment pour le diagnostic d'exclusion mais aussi comme suivi contrairement au contexte de spondylodiscite où l'IRM semble être plus recommandée. Enfin, l'anatomopathologie est également retrouvée comme élément diagnostique dans quasiment toutes les recommandations (18,36,45,47–51).

Tableau 4 : Principaux éléments diagnostiques des IOA sur articulation native

Recommandations		Arthrite septique de l'adulte sur articulation native, France, 2020 (46)	Spondylodiscite de l'adulte, USA, 2015 (45)	Spondylodiscite de l'adulte, France, 2022 (18)
Sociétés savantes		SFR, SPILF, SOFCOT	IDSA	SPILF
Clinique		Mono-arthrite aiguë < 2 semaines Parfois polyarthrite +/- hyperthermie Souvent accompagnée d'un sepsis ou choc septique	Rachialgie d'apparition ou d'aggravation récente +/- hyperthermie Hyperthermie + symptômes neurologiques +/- rachialgie Rachialgie avec antécédents d'endocardite ou d'hémocultures à <i>S. aureus</i>	Rachialgie d'apparition ou d'aggravation récente +/- hyperthermie
	Monitoring CRP	X	X	X
	Monitoring VS		X	Initial + surveillance
	2 séries d'hémocultures avant antibiothérapie si possible même si apyrexie	X	X +/- hémoculture mycologique	X
Prélèvements sanguins	Sérologies		<i>Brucella</i> si spondylarthrite subaiguë en zone d'endémie	<i>Coxiella, Bartonella, Brucella</i> si suspicion bactéries intracellulaires avant PBDV ou si PBDV stériles
	Analyse cyto bactériologique	LA : avant toute antibiothérapie en absence de signe de gravité immédiate		2 nd intention si hémocultures négatives Ponction d'abcès péri vertébral ou d'une collection de liquide ou biopsies
	Recherche de cristaux	X		
	Biopsies	2 nd intention si LA négatif ou absence de LA ponctionnable	2 nd intention si hémocultures négatives	Si impossible de prélever liquide
Prélèvements au site	Place de la biologie moléculaire	PCR universelle ARN16s décevante	ARN 16s si culture négative, recherche de <i>Brucella, Mycobacterium</i> ou champignons Rôle optimal à déterminer	PCR ARN16s ou WGS si culture négative si patient pré-exposé aux ATB, recherche de germes rares intracellulaires
		Radiographie (diagnostic d'arthropathie préexistante) Echographie articulaire non systématique Echographie cardiaque (bilan d'extension)	IRM Si impossible : Scanner ou TEP	IRM en dehors de contexte postopératoire précoce, sans et avec injection de produit de contraste avec acquisition de 2 plans orthogonaux Si contre-indications : TEP/TDM au FDG, TDM injecté, TDM segmentaire sans injection Scanner : diagnostic différentiel des maladies à dépôts de cristaux Radiographie standard : évaluation statique vertébrale Echographie cardiaque (bilan d'extension)
			X si biopsies	X
	Anatomopathologie			

Tableau 5 : Principaux éléments diagnostiques des IOA sur prothèse articulaire

Recommandations	IOA périprothétique, USA/international, 2011/2013 (48,49)	IOA sur matériel, USA, 2012 (47)	Postopératoire précoce, France, 2014 (35)	IOA périprothétique, international, 2018 (50)	IOA périprothétique USA, 2019 (36)	IOA périprothétique, international, 2021 (51)	Spondylodiscite de l'adulte sur matériel, France, 2022 (18)
Sociétés savantes	MSIS (2011) ICM (2013)	IDSA	HAS	ICM	AAOS	EBJIS, ESGIAI, ESCMID	SPILF
Clinique	Fistule Purulence au site d'infection	Fistule Douleur aiguë de la prothèse Douleur chronique, peu importe la durée après intervention Pus autour de la prothèse	Abcès, épanchement douloureux Incidents cicatriciels, Douleur locale, dégradation de la récupération fonctionnelle, +/- Fièvre, frissons	Fistule Purulence d'infection	Non évoqué	Fistule Purulence au site d'infection Douleur et diminution de l'amplitude de mouvement	Rachialgie fébrile d'apparition récente Et/ou trouble cicatriciel même en cas d'apyrexie
	Monitoring CRP	X	X	X	X	X	X
Prélèvements sanguins	Autres marqueurs	VS	X	VS, D-dimères	VS, IL-6		(Bilan initial + surveillance)
	2 séries d'hémoculture avant antibioprophylaxie si possible même si apyrexie	X	X				X
Prélèvements au site de l'infection	Analyse cytotobactériologique	X	X	X	X	X	
	Leucocyte estérase, α-défensine, CRP intra articulaire		Non systématique				
Prélèvements au site de l'infection	Recherche de cristaux			X	X	α-défensine seule	
	Biopsies	+/- 3-6 échantillons de tissus ou matériel	Au moins 3 échantillons	3-5 échantillons périprothétiques	Prélèvements multiples	Au moins 5 échantillons	5 échantillons chirurgicaux profonds
Place de la biologie moléculaire	A évaluer à l'avenir	Non évoquée	Si forte suspicion avec antibiothérapie préalable Marquage CE des multiplex nécessaire	NGS si score ne permettant pas d'exclure une infection	Si culture négative sur LA, liquide de sonication d'implant ou biopsies Aucuns tests approuvés par FDA	Pourrait avoir une place en cas d'antibiothérapie préalable	PCR ARN16s ou WGS si culture négative si patient pré-exposé aux ATB, recherche de germes rares intracellulaires
		Radiographie	Aucun pour le diagnostic Radiographie (exclusion problème mécanique) Echographie si recherche de collection profonde	Radiographie	PET scan, imagerie nucléaire possibles	Radiographie, imagerie nucléaire	Infection précoce : scanner ou IRM si doute Infection tardive : IRM avec injection, TEP/TDM si doute et procédure chirurgicale datant d'au moins 3 mois
Imagerie							
Anatomopathologie	X	X		X	X	X	

Les éléments diagnostiques d'IOA sur AN sont assez consensuels. A l'inverse, en 2011, Parvizi *et al* avaient identifié l'absence de consensus sur la prise en charge des infections sur matériel, en particulier concernant la documentation microbiologique et le type d'acte chirurgical à pratiquer (52). De nombreuses recommandations ont été émises depuis, notamment par cet auteur ayant contribué à l'écriture de trois d'entre elles (48–50). Parmi les dernières recommandations, les deux majeures intègrent des outils pour aider à définir l'infection en trois catégories : confirmée, non confirmée ou indéterminée.

La première date de 2018 (50) et est également la première recommandation basée sur des preuves. Les Américains, suivis par d'autres sociétés savantes internationales, ont fait le choix de considérer des critères majeurs qui sont : la positivité de 2 prélèvements au même germe ou la présence d'une fistule. Si ces critères ne sont pas retrouvés, des critères mineurs doivent être recherchés. Une valeur seuil est attribuée aux différents paramètres et diffère selon le caractère aiguë ou chronique de l'infection qui doit être déterminé par le clinicien. Un score peut ensuite être calculé pour conclure, ou non, au diagnostic d'IOA sur matériel (Figure 6).

Critères majeurs (au moins un des suivants)	Décision
2 prélèvements positifs en culture standard (même germe)	Infection
Fistule avec preuve de communication avec l'articulation ou visualisation de la prothèse	

Critères mineurs	Cut-off		Score	Décision
	Aiguë	Chronique		
CRP sérique (mg/L) ou D-dimères (µg/L)	100 Inconnu	10 860	2	≥ 6 Infection 3-5 Non concluant < 3 Absence d'infection
VS (mm/h)	Non défini	30	1	
Numération dans le LA (cellules/µL) ou Leucocyte Estérase ou Alpha-défensine (signal/cutoff)	10 000 ++ 1.0	3 000 ++ 1.0	3	
PNN synoviaux (%)	90	70	2	
Culture positive unique			2	
Histologie positive			3	
Aspect intraopératoire purulent			3	

Figure 6 : Critères de définition des infections périprothétiques traduits d'après les recommandations ICM 2018 (50)

Interprétation prudente si réaction inflammatoire locale, dépôt de cristaux, pathogène à culture lente.

En 2021, la société savante European Bone & Joint Infection Society (EBJIS), associée à d'autres sociétés internationales, ne fait pas de distinction de seuils entre infection chronique et aiguë. Pour être considérée comme une IOA, il faut un critère parmi des critères majeurs cliniques, biologiques, microbiologiques ou histologiques. Dans le cas contraire, la présence de deux critères moins spécifiques en association peut permettre de classer en infection probable. L'absence de tous ces critères exclue l'infection (Figure 7).

	Infection exclue (Tous les critères négatifs)	Infection probable (2 critères positifs)	Infection certaine (Au moins un critère positif)
Signes cliniques et biologiques			
Signes cliniques	Raison évidente de dysfonctionnement de l'implant (fracture, casse de l'implant, mauvais positionnement, tumeur)	1) Signes radiologiques de descellement dans les 5 ans suivants l'implantation 2) Problèmes de cicatrisation antérieur 3) Histoire récente de fièvre ou de bactériémie 4) Purulence autour de la prothèse	Fistule communiquant avec la prothèse ou exposition de la prothèse
CRP		> 10 mg/L	
Analyse cytologique du liquide articulaire			
Leucocytes (cellules/ μ L)	≤ 1500	> 1500	> 3000
PNN (%)	≤ 65	> 65	> 80
Biomarqueurs du LA			
α -défensine			Test à flux latéral ou immunoenzymatique
Microbiologie			
Ponction LA		Culture positive	
Peropératoire (liquide et tissus)	Toutes les cultures négatives	Une seule culture positive	≥ 2 cultures positives avec le même agent
Sonication (UFC/mL)	Culture stérile	> 1 UFC/mL pour n'importe quel micro-organisme	> 50 UFC/mL pour n'importe quel micro-organisme
Histologie			
Champ à fort grossissement (x400)	Négatif	≥ 5 PNN dans un seul champ	≥ 5 PNN dans ≥ 5 champs
Autres			
Imagerie nucléaire	Négatif (scintigraphie osseuse)	Scintigraphie positive	

Figure 7 : Critères diagnostics traduits d'après les recommandations de l'EBJIS (51)

Le rôle du patient et de son entourage dans la prise en charge précoce de ces infections reste une problématique majeure, en particulier à la suite de la pose d'une prothèse. Ainsi, il doit être informé des signes d'alerte devant l'amener à consulter tels que la persistance ou l'apparition d'une inflammation au niveau de la cicatrice, un

retard de cicatrisation, un écoulement, une douleur locale, une dégradation de la récupération fonctionnelle, la présence de fièvre ou de frissons (35).

II.5.2 Biologie

II.5.2.1 Biomarqueurs sériques

Les tests sanguins classiques tels que le dosage de la CRP, de la procalcitonine, la mesure de la VS, la formule leucocytaire ou, plus anecdotiquement, le dosage de l'IL-6, témoignent de l'inflammation mais manquent de spécificité vis-à-vis de la présence d'une infection (Tableau 5). De même, en 2020, il est décrit que les D-dimères ont une spécificité de 74,63% associée à une bonne sensibilité de 92,73% (53). Dans une revue récente de 2024 (14), ils apparaissent comme un marqueur prometteur et plus spécifique.

II.5.2.2 Biomarqueurs du liquide articulaire

Contrairement aux marqueurs sériques qui peuvent être influencés par tous types de pathologies, les biomarqueurs présents dans le LA sont le reflet de l'inflammation, voire de l'infection locale (14).

L' α -défensine est citée dans les dernières recommandations (50,51). Il s'agit d'un peptide antimicrobien relargué par les polynucléaires neutrophiles (PNN) activés en réponse à une infection bactérienne (8). Deux types de tests existent : un test immunochromatographique (ICT) qualitatif et un dosage quantitatif immunologique (7). L' α -défensine montre une bonne spécificité (99,3%) (8), permettant de confirmer une infection suspectée (51). Ces mêmes auteurs rapportent néanmoins des risques de faux positifs dans certaines pathologies (métallose, goutte, autres maladies inflammatoires) (51). Sa mauvaise sensibilité (54,4 à 77%) (8) ne permet pas d'écarter une infection si elle s'avère négative (51). Au CHU de Lille, le protocole SYNOVASURE consiste à détecter l' α -défensine sur LA par ICT dans deux situations. La première concerne la suspicion d'infection chronique sur prothèse articulaire dont les prélèvements répétés et bien conduits ne permettent pas de diagnostiquer une infection. La seconde, en cas de découverte fortuite de pus en peropératoire sans argument préalable d'infection. Ce protocole ne doit pas être appliqué si l'implantation de la prothèse date de moins de 3 mois (54).

Les mêmes indications que le protocole SYNOVASURE sont valables pour un test de leucocyte estérase (54), une enzyme sécrétée en grande quantité par les PNN en cas d'inflammation. Elle est détectée à l'aide d'une bandelette urinaire utilisée classiquement dans le cas de suspicion d'infection urinaire (7).

La CRP intra-synoviale apparaît elle aussi dans les dernières recommandations de l'ICM en 2018. C'est un marqueur d'inflammation locale qui prend sa place dans le calcul du score diagnostic avec un poids moins important que l' α -défensine (50).

La calprotectine est une protéine relarguée par les PNN mais aussi par les macrophages en cas d'inflammation. Sa détection peut être réalisée par ICT ou par ELISA avec résultat quantitatif. Ce marqueur présente une très bonne sensibilité (97,4% pour l'ICT et 92,3% pour le test ELISA) et une excellente spécificité (94% pour l'ICT et 100% pour le test ELISA) (55). Il est plus sensible que la leucocyte estérase (46% de sensibilité) (55).

Ces marqueurs sous forme d'ICT ou de bandelette permettent une utilisation au bloc opératoire avec un rendu rapide.

A titre d'information, d'autres marqueurs peuvent être dosés dans le LA : IL-6, IL-7, IL-17, TNF. Depuis peu se sont également rajoutés des études sur la cathélicidine LL-37 ou encore les β -défensines 2 et 3 (7). Ils ne sont pas formalisés comme des outils diagnostiques.

II.5.2.3 Microbiologie

II.5.2.3.1 Etapes pré-analytiques

Plusieurs prélèvements peuvent être utiles et sont même indispensables au diagnostic microbiologique des IOA, il peut s'agir de prélèvements sanguins périphériques comme de prélèvements au site de l'infection en pré ou postopératoire (Tableau 6). De manière générale, les sociétés savantes s'accordent à dire que les antibiotiques doivent être suspendus au moins 2 semaines avant tout prélèvement lorsque c'est possible (18,36,45–47,51) ou au minimum 48 à 72h dans un contexte postopératoire précoce (35).

Tableau 6 : Prélèvements microbiologiques pour le diagnostic des IOA d'après le REMIC 2022 (56)

	Contenants	Intérêts
Liquides de ponction (Pus et LA)	Tube anti coagulé	Cytologie Recherche de cristaux
	Tube sec stérile	Culture conventionnelle
	Flacons d'hémocultures aérobie et anaérobie	Milieu de transport, culture sur milieu d'enrichissement, dilution des inhibiteurs
Prélèvements per-opératoires sur pot stérile à billes (Biopsies tissulaires, biopsies osseuses, ...)	Au moins 3 à 6 prélèvements sur des sites anatomiques différents bien identifiés, si possible présentant des signes d'infection/d'inflammation en pot stérile	Culture conventionnelle, Voire biologie moléculaire
	Matériel d'ostéosynthèse en place en pot stérile	
	Liquides de sonication du matériel sur tube stérile	

Ces prélèvements, considérés comme précieux, doivent être acheminés au laboratoire dans les 2h suivants leur réalisation à température ambiante. En cas de recherche de germes spécifiques, elles doivent être précisées sur le bon de demande associé, tout comme les renseignements cliniques nécessaires à l'interprétation des résultats (56).

Un pré-traitement peut être nécessaire notamment pour les prélèvements solides. Ce sont les liquides de broyats obtenus qui seront ensuiteensemencés.

II.5.2.3.2 Analyse du liquide articulaire

Lorsque le diagnostic est évident, la ponction articulaire préopératoire n'est pas indispensable dans le cadre d'une infection sur prothèse où des prélèvements seront réalisés au bloc (35).

L'examen microscopique comprend plusieurs analyses (56) :

- Une coloration de Gram pour recherche de bactéries, de sensibilité médiocre (6% (56)) mais de bonne spécificité (51,57,58). Certaines recommandations soutiennent le fait que le praticien ne doit plus se servir du résultat du Gram (36).
- Une coloration permettant l'appréciation semi-quantitative des PNN.
- Une quantification des leucocytes et une formule leucocytaire (35,47,50,51).
- +/- Une recherche de cristaux.

En cas d'arthrite septique aiguë on retrouve plus de 10 000 éléments/mm³ dont au moins 90% de PNN. Pour les infections chroniques sur matériel, le décompte de cellules varie de 1500 à 4000 éléments/μL avec un pourcentage de PNN variant de 65 à 80% (59), un cut-off est généralement fixé à 3000 leucocytes/mm³ dont 70% de PNN (56) voire 80% (49–51). La présence de cristaux ne permet pas d'exclure une infection (46).

Le LA est ensuiteensemencé sur milieux gélosés plus ou moins complété par un enrichissement sur flacon d'hémoculture. L'incubation peut se prolonger au maximum 14 jours (56). Une culture négative de LA n'exclut pas le diagnostic et ne doit pas empêcher de réaliser des prélèvements peropératoires (51).

II.5.2.3.3 Prélèvements peropératoires

L'ensemencement des tissus doit se faire sur des milieux riches incubés à 35°C +/- 2°C en atmosphères variées. L'incubation doit être prolongée au moins 14 jours (35,49,51). Des lectures répétées précoces et tardives sont recommandées. En parallèle des milieux gélosés, il est possible d'ensemencer des flacons d'hémoculture comme flacons d'enrichissement pour augmenter la sensibilité de la culture (18,35,36,46,51). Les cultures mycologique et mycobactériologique ne doivent pas être systématiquement réalisées, elles sont réservées aux contextes à risque (36,45,48).

Si les cultures s'avèrent positives, une identification des micro-organismes retrouvés doit être réalisée. Une analyse de la sensibilité aux antimicrobiens doit compléter cette démarche par la réalisation d'un antibiogramme ou d'un antifongogramme (35,56).

Une IOAP se définit microbiologiquement par la positivité au même germe d'au moins deux cultures de prélèvements peropératoires de sites anatomiques différents (47–51,56). A défaut d'obtention de ce critère, il est possible de considérer la présence de deux prélèvements profonds positifs au même germe de prélèvements espacés dans le temps (56), un seul prélèvement profond à une bactérie virulente n'appartenant pas à la flore cutanée (47,48,51,56) ou présence d'un seul prélèvement positif dans un contexte d'infection (48–50,56).

Dans les autres cas, il faut prendre en compte l'ensemble des arguments (notamment dans le cadre d'arthrite où seul un prélèvement de LA est réalisé par exemple) (56).

La négativité de tous les prélèvements n'exclut pas le diagnostic d'IOA (47,51,56). En effet, une revue publiée en 2020 analyse 11 articles considérés comme robustes et

rapporte l'existence de faux négatifs en culture variant entre 5 et 45% sur les cas d'IOAP (39). Ce, malgré l'ensemencement des tissus biopsiés en flacons d'hémocultures en supplément des milieux gélosés (60).

Après réalisation de toutes les analyses nécessaires, il est conseillé de conserver un échantillon par congélation à -80°C si possible (ou -20°C) idéalement pendant 2 à 4 mois après le rendu des résultats (56) voire au moins 2 ans (35). Les souches quant à elles doivent être conservées minimum 3 ans par congélation à -20°C ou -80°C (56).

II.5.2.3.4 Intérêt de la sonication

La présence de biofilm peut limiter la détection de bactéries. La sonication de tissus périprothétiques ou de matériel permet une amélioration de la sensibilité grâce à la mise en suspension des bactéries du biofilm (51,61). Le liquide ainsi obtenu après ultrasons peut être mis en culture sur milieux gélosés et sur flacons d'hémoculture. Il peut aussi être utilisé pour analyses de biologie moléculaire (8). Néanmoins, cette manipulation supplémentaire de sonication peut générer des faux positifs (contaminants ou germes secondaires dans la pathogenèse) (11). Pour limiter la contamination, les éléments prélevés pendant le bloc doivent être placés immédiatement dans des contenants stériles en plastique solide (8). Cette préconisation génère des contraintes logistiques et des difficultés d'accréditation (56). En pratique courante, la sonication n'est pas recommandée (49), sa place est discuté dans le REMIC 2022 (56).

II.5.2.3.5 Hémocultures

Les hémocultures sont recommandées par de nombreuses sociétés savantes et sont parfois la seule contribution au diagnostic microbiologique (46). Elles sont particulièrement importantes dans les suspicions de spondylodiscites puisqu'elles peuvent servir à elles seules au diagnostic microbiologique évitant ainsi la biopsie (18,45). En cas de présence de matériel, leur prélèvement est recommandé en présence de fièvre ou d'aggravation des symptômes (47) ou même en cas d'apyrexie selon les recommandations (35). Cependant, dans les dernières recommandations portant sur les IOAP, les hémocultures n'apparaissent plus (36,48–51).

II.5.2.4 Biologie moléculaire

II.5.2.4.1 Place dans les recommandations

Si les recommandations parlent de la biologie moléculaire (18,35,36,45,46,48–51), il n'est question d'utiliser ces techniques en routine dans aucune d'entre elles actuellement. Une seule recommandation évoque la PCR multiplexe syndromique (35). En 2011 déjà, la MSIS citait la biologie moléculaire comme un outil prometteur (48). Dans la révision de cette recommandation faite en 2018, l'ICM évoque la possibilité de faire un NGS en cas de score non concluant (50). Les recommandations HAS de 2014 portent sur les infections prothétiques. Elles envisagent l'utilité de la biologie moléculaire en cas de forte suspicion d'infection avec antibiothérapie préalable. Cependant, à cette date, elles constatent l'absence de marquage CE pour les PCR multiplexes (35). L'intérêt des outils moléculaires est aussi souligné dans les recommandations sur les spondylodiscites (18) et sur l'IOAP (51). En 2019, les recommandations de la société savante américaine AAOS limitent les PCR uniquement en cas de culture négative sur LA, liquide de sonication d'implant ou biopsies (36). En 2020, les recommandations françaises concernant les arthrites septiques sur AN décrivent la PCR ADN16s comme une technique décevante (46). En 2021, la société savante européenne EBJIS positionne encore les PCR comme un examen difficile à intégrer dans une définition (51).

La biologie moléculaire ne remplace donc pas la culture (35,56). Seul un résultat positif est contributif car elle manque de sensibilité et l'interprétation doit être prudente (35). En 2022, le REMIC recommande d'y avoir recours dans certains cas (56) :

- Si forte suspicion clinique avec antibiothérapie préalable,
- En présence de critères biologiques et cultures négatives,
- En absence de critères cliniques mais avec une culture positive posant le problème d'une éventuelle contamination de laboratoire.

Les différentes techniques évoquées dans le REMIC regroupent la PCR universelle et les PCR spécifiques. Il n'est pas question de PCR multiplexe syndromique (56).

II.5.2.4.2 Généralités sur la biologie moléculaire

La PCR est une technique de biologie moléculaire reposant sur l'amplification génique d'une séquence génomique *in vitro* après extraction des acides nucléiques (62).

Un cycle de PCR comprend 3 étapes (Figure 8) :

- Une étape de dénaturation (étape 1) pour séparer les deux brins d'ADN,
- Une étape d'hybridation (étape 2) où les amorces se fixent à leur brin complémentaire,
- Une étape d'élongation (étape 3) à partir des amorces grâce à la Taq polymérase.

Ainsi à partir d'un fragment d'ADN d'intérêt, on obtient 2^n molécules d'ADN après n cycles.

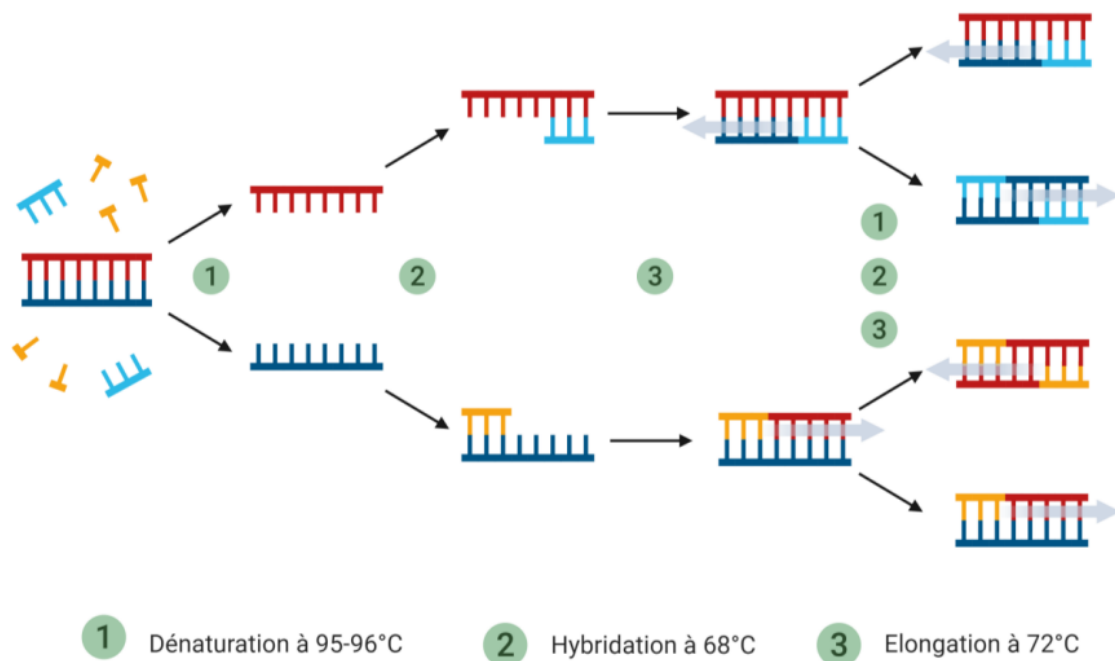


Figure 8 : Principe de la PCR (62)

Il existe deux méthodes de détection des produits d'amplification : la méthode en point final et la méthode en temps réel. Les techniques de détection sont sensiblement les mêmes. La PCR en point final permet une évaluation qualitative uniquement. Pour la PCR en temps réel, une information supplémentaire est obtenue grâce au « Cycle Threshold » (Ct) pour cycle seuil en français. Ce dernier correspond au nombre de cycles réalisés pour obtenir le niveau de fluorescence signant la positivité du prélèvement. Cette approche permet une évaluation semi-quantitative ou quantitative de l'ADN initialement présent dans l'échantillon.

II.5.2.4.3 PCR spécifiques (ou simplex)

Le but de la PCR spécifique est de concevoir un couple d'amorces pouvant s'hybrider sur un seul fragment d'ADN (14). Il existe des PCR dites « maisons » dont le protocole est établi par les laboratoires eux-mêmes ou des kits commerciaux prêts à l'emploi.

Par exemple, dans le cadre des IOA pédiatriques, la PCR spécifique visant à détecter *Kingella kingae* est un outil très performant. Elle permet de pallier au manque de sensibilité de la culture, liée aux exigences de cette bactérie (63,64).

II.5.2.4.4 PCR multiplexes

Le principe d'une PCR multiplexe est d'intégrer plusieurs couples d'amorces ciblant différents gènes (14). Cela permet de détecter plusieurs agents pathogènes voire gènes de résistance en une seule analyse (Figure 9).

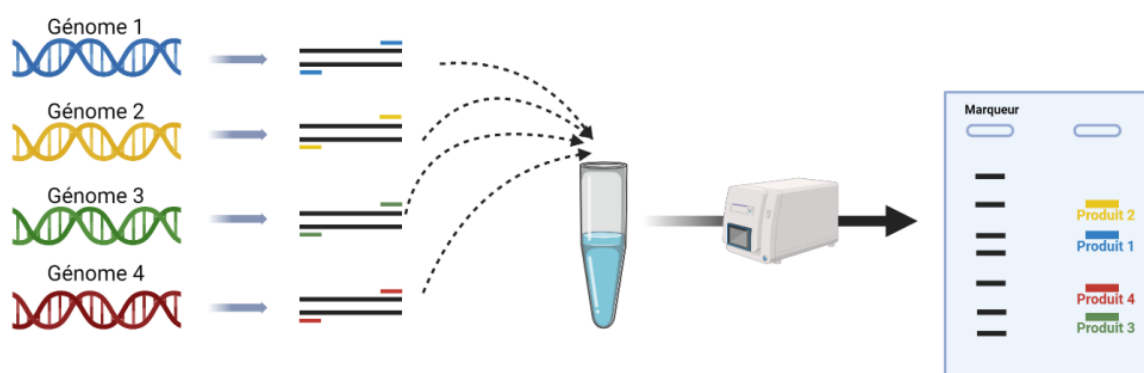


Figure 9 : Principe de la PCR multiplexe (62)

Tout comme les PCR spécifiques, il existe des PCR multiplexes dites « maisons » et des kits commerciaux. Seules les PCR commerciales vont être développées dans ce manuscrit.

II.5.2.4.4.1 GeneXpert® MRSA/SA SSTI

La PCR GeneXpert® MRSA/SA SSTI permet la détection rapide de *S. aureus* (protéine A *spa*) ainsi que du gène de résistance à la méticilline (*mecA* et *SCCmec*).

L'extraction, l'amplification et la détection sont réalisées dans une cassette. Le temps technique nécessaire est très court et les résultats sont disponibles en environ 1h. Différentes conclusions sont possibles en fonction des gènes retrouvés : présence de

SASM, présence de SARM, présence de SCN résistant à la méticilline (SCN-RM), co-infection SASM et SCN-RM ou encore SASM variant (65). Une revue de 2021 compulse les données de sensibilité variant de 85,4% à 100% et celles de spécificité comprises entre 91,2% et 100%, pour la détection de *S. aureus* (65). Pour la présence de SARM, la sensibilité est retrouvée entre 81,8 et 100% et la spécificité est de 100%. Enfin, pour les SCN-RM la sensibilité est très variable entre 36 et 100% avec une spécificité de 95,3 à 100% (65).

Cette PCR prend part dans le protocole mecOS émis par le CHU de Lille et permet l'adaptation rapide des antibiotiques. Son utilisation est restreinte aux patients opérés avec matériel chez qui un traitement probabiliste par ceftobiprole est décidé. Le patient doit être stable sur le plan hémodynamique et ne pas avoir d'antécédents d'infection documentée à SARM ou SCN-RM ni d'allergie vraie connue aux bêta-lactamines (54).

II.5.2.4.4.2 Prove-it® Bone and Joint StripArray assay

Le panel Prove-it® Bone and Joint StripArray assay a été développé par Mobidiag (Finlande) mais n'est plus disponible sur le marché. La technique était basée sur un principe de PCR large spectre couplée à une puce permettant de détecter environ 60 espèces bactériennes ainsi que 3 gènes de résistances (*mecA*, *vanA*, *vanB*). Le panel ne couvrait pas *C. acnes* mais comprenait *S. epidermidis* et une cible *Staphylococcus* spp (66).

Deux études sont parues à ce sujet dans le cadre d'IOA. La première en 2014 est réalisée avec un kit réservé à la recherche clinique (15). Elle a montré une sensibilité de 81,6% et une spécificité de 73,9% sur des biopsies osseuses, des tissus, des pus et des LA. Sur les 61 patients inclus, 38 étaient considérés comme atteints d'IOAP par les critères de la MSIS. Cet outil a montré son efficacité chez les patients ayant reçu des antibiotiques avant les prélèvements (15). La seconde étude, toujours de 2014, a aussi intégré des échantillons non ostéoarticulaires (liquides pleuraux, ascites, LCR, biopsies pulmonaires, etc). Les résultats montrent une sensibilité de 62,6% pour les échantillons ostéoarticulaires et de 52,2% pour les autres types de prélèvements (67).

II.5.2.4.4.3 DendrisKIT® OA

Le panel DendrisKIT® OA est un test développé par la société française Dendris. Ce test était marqué CE mais n'est plus commercialisé à la suite de la fermeture de la société en 2024. Ce kit permettait la détection de 23 cibles : 22 bactéries et 1 gène de résistance (Tableau 7) rendus détectables par la présence de 68 sondes par PCR multiplexe couplée à une biopuce ADN de 3^e génération nommée DendrisCHIP®.

Après extraction et PCR multiplexe, la purification et l'hybridation des amplicons sur la puce étaient semi-automatisées sur DendriSTATION (robots Hamilton). La lecture se faisait ensuite sur sciREADER CL2. L'interprétation des résultats était réalisée via un algorithme basé sur un logiciel assisté d'une intelligence artificielle permettant de déterminer la probabilité de la présence de bactéries ainsi que son identification au genre ou à l'espèce. Les résultats étaient obtenus en 5h environ pour une série de 64 échantillons (10).

Tableau 7 : Cibles de la PCR DendrisCHIP OA®

Bactéries Gram positives	Bactéries Gram négatives	Autres bactéries
<i>Corynebacterium</i> spp. <i>C. acnes</i> <i>E. faecalis</i> <i>Staphylococcus</i> spp. <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>S. agalactiae</i> <i>S. pneumoniae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i> <i>Neisseria</i> spp. <i>N. gonorrhoeae</i> <i>K. kingae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	<i>M. tuberculosis</i> <i>Mycoplasma</i> spp. <i>M. genitalium</i> <i>M. pneumoniae</i>
		Gènes de résistances
		Résistance méticilline : <i>mecA</i> (SARM)

A notre connaissance, une seule étude sur le sujet a été publiée par l'équipe de Bernard et al. en 2022. Ils ont testé des prélèvements de LA, de tissus préopératoires ainsi que des prélèvements chirurgicaux (osseux, matériel, ciment) (10). 58% des résultats de cette PCR étaient concordants avec la culture. Les 42% restants pourraient s'expliquer par le fait que 72% des cultures étaient stériles contre seulement 11,5% de PCR négatives (10).

II.5.2.4.4.4 Unyvero ITI®

Le panel Unyvero Implant & Tissue Infection® (Curetis N.V., Holzgerlingen, Allemagne) est une PCR multiplexe réalisée en cartouche sur Unyvero System. Ce système est composé de trois modules : le Lysator, le Cockpit et l'Analyzer. Deux versions de ce kit ont existé, actuellement la version utilisée est le kit G2. La manipulation technique se veut rapide et non compliquée (Figure 10), réalisable en 2 minutes d'après le fournisseur. Les résultats sont obtenus en 4 à 5h (68).

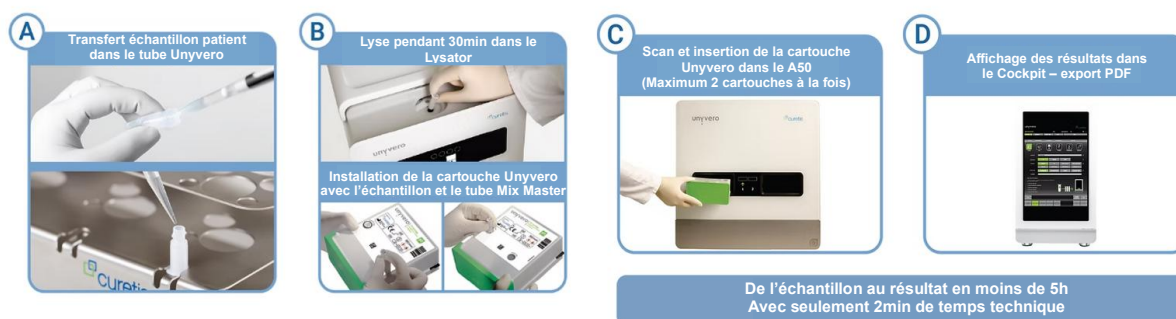


Figure 10 : Utilisation du kit Unyvero ITI traduit d'après Curetis (69)

Cette PCR permet de détecter 85 micro-organismes au genre et 17 gènes de résistance (Tableau 8). La cartouche comprend 8 chambres PCR dans lesquelles les cibles sont réparties. Ce panel a été testé à de multiples reprises par différentes équipes et sur différentes matrices (tissus, liquide de sonication, LA). Une revue récente de cet outil inclue 15 articles publiés entre 2015 et 2022 dont 11 portent sur la version G1 et 4 sur la version G2. La version G1 avait une sensibilité comprise entre 33% et 78,8% et une spécificité entre 91% et 100%. La version actuelle G2 a une sensibilité entre 72,1% et 85,1% et une spécificité comprise entre 96,6 et 100%. Une des études sur le kit G2 a cependant montré une sensibilité bien inférieure dans le cadre de prélèvements de hanche (36,4%) comparés aux prélèvements de genoux (96,8%) (9).

Tableau 8 : Cibles de la PCR Unyvero ITI® (68)

Bactéries Gram positives	Bactéries Gram négatives	Gènes de résistances
<i>S. aureus</i> SCN <i>Streptococcus</i> spp. <i>S. agalactiae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes/dysgalactiae</i> <i>Granulicatella adiacens</i> <i>Abiotrophia defectiva</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>E. faecalis</i> <i>C. acnes</i> <i>F. magna</i> <i>Corynebacterium</i> spp.	<i>C. freundii/koseri</i> <i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i> complex <i>K. aerogenes</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>K. variicola</i> <i>Proteus</i> spp. <i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i> complex <i>B. fragilis</i> group Levures <i>Candida</i> spp. <i>Candida albicans</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. krusei</i> <i>C. tropicalis</i>	Carbapénémases : <i>imp</i> <i>kpc</i> <i>ndm</i> <i>oxa-23</i> <i>oxa-24/40</i> <i>oxa-48</i> <i>oxa-58</i> <i>vim</i> BLSE : <i>ctx-M</i> Résistance méticilline : <i>mecA</i> et <i>mecC</i> (SARM) Résistance vancomycine : <i>vanA</i> et <i>vanB</i> Résistance macrolides/lincosamides : <i>ermA</i> et <i>ermC</i> Résistance aminoglycosides : <i>aac(6')/aph(2'')</i> et <i>aacA4</i>

II.5.2.4.4.5 BIOFIRE® Joint Infection

Le panel BIOFIRE® Joint Infection (bioMérieux, Marcy L'Etoile, France), que nous évoquerons sous le terme de PCR BF-JI panel (BF-JIP), est un test de diagnostic *in vitro* prenant la forme d'une PCR multiplexe syndromique qualitative. Ce panel nécessite 200µL de LA, seule matrice pour lequel il est validé. C'est une technique réputée rapide en temps technicien (quelques minutes) avec un mode opératoire qui se veut simple (Figure 11). En effet, il s'agit d'un test automatisé permettant la lyse mécanique et chimique, l'extraction des acides nucléiques, la transcription inverse et l'amplification en deux temps dans une seule cassette. L'analyse de résultat se fait ensuite par le logiciel associé. Le tout peut être rendu en un peu plus d'une heure. Les contrôles sont intégrés à chaque test : un contrôle permettant de valider toutes les étapes de la PCR et un autre permettant de valider l'étape de la seconde PCR. Les deux doivent être valides pour permettre la libération des résultats.

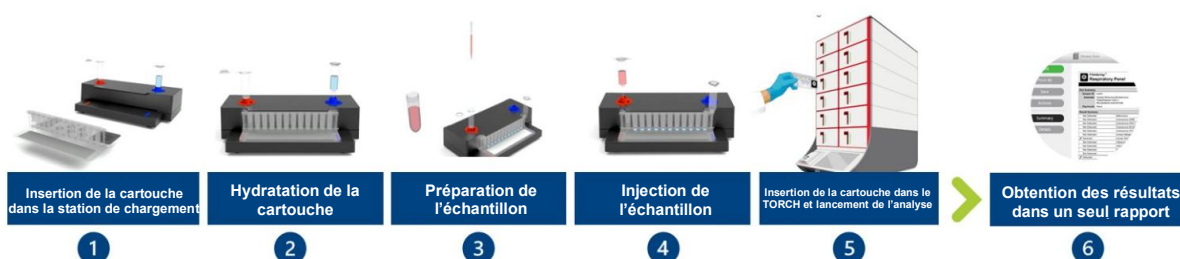


Figure 11 : Utilisation du kit BIOFIRE JI traduit d'après bioMérieux

Cette PCR détecte 39 cibles : 31 agents pathogènes (29 bactéries et 2 levures) et 8 gènes de résistances (Tableau 9). Ce kit a été autorisé par la FDA et marqué CE en 2022. Il s'utilise sur un automate BIOFIRE® FILMARRAY® TORCH (bioMérieux, Marcy L'Etoile, France). La sensibilité annoncée par bioMérieux est de 91,7% et la spécificité de 99,8%. Ces données issues de la publication d'Hoffman et al (16) seront discutées ultérieurement.

Tableau 9 : Cibles de la PCR BIOFIRE® Joint Infection

Bactéries Gram positives	Bactéries Gram négatives	Gènes de résistances
<i>Anaerococcus prevotii/vaginalis</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Cutibacterium avidum/granulosam</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Finnegoldia magna</i> <i>Parvimonas micra</i> <i>Peptoniphilus</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus lugdunensis</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Citrobacter</i> <i>Enterobacter cloacae</i> complex <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Kingella kingae</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> group <i>Morganella morganii</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> Levures <i>Candida</i> spp. <i>Candida albicans</i>	Carbapénémases : IMP KPC NDM OXA-48-like VIM BLSE : CTX-M Résistance méticilline : <i>mecA/C</i> et MREJ (SARM) Résistance vancomycine : <i>vanA/B</i>

Les résistances ne sont rendues « détectée » ou « non détectée » que lorsqu'un germe compatible avec cette résistance est lui-même rendu comme détecté. Dans le cas contraire, la conclusion est « N/A » (Non Applicable) (Tableau 10). Pour qu'un SARM soit rendu positif, il faut une détection à la fois du gène *mecA/C* et du gène MREJ ainsi que des cibles liées à la présence de *S. aureus* (70).

Tableau 10 : Résistances rendues en fonction des pathogènes d'après bioMérieux

BIOFIRE JI PANEL AMR GENE RESULT	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	<i>Citrobacter</i>	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella aerogenes</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> group	<i>Morganella morganii</i>	<i>Proteus</i> spp.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Salmonella</i> spp.	<i>Serratia marcescens</i>
<i>vanA/B</i>	X	X												
<i>mecA/C</i> and MREJ (MRSA)			X											
CTX-M					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IMP					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
KPC					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
NDM					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
OXA-48-like					X	X	X	X	X	X	X		X	X
VIM					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

En tant que PCR multiplexe, il est bien sûr possible de détecter des infections plurimicrobiennes. Néanmoins, le manuel du kit recommande de repasser l'échantillon dans le cas où 4 espèces ou plus seraient identifiées (70).

La société précise un certain nombre de réactions croisées, notamment avec les bactéries Gram négatives. *Bacteroides xylanisolvens* peut être identifié comme *Bacteroides fragilis*. Des espèces proches génétiquement du complexe *E. cloacae* telles que *E. bugandensis* et *E. chengduensis* peuvent être identifiées comme *E. cloacae* complexe malgré leur non-appartenance au complexe. La cible *E. coli* croise avec *Shigella*, *E. fergusonii* et *E. albertii*. *H. aegyptius* est détecté via la cible *H. influenzae*. *K. kingae* croise avec *K. negevensis*. La cible *Proteus* spp. peut croiser avec *Cosenzaea myxofaciens*, une espèce associée aux insectes. Pour les Gram positifs, les réactions croisées sont plus rares. *Anaerococcus prevotii/vaginalis* peut croiser avec plusieurs espèces proches, idem pour *Clostridium perfringens* avec *C. baratii*, *C. cadaveris*, *C. disporicum*, *C. fallax*, et *C. grantii*. Enfin, la cible *S. aureus* peut croiser avec des espèces du complexe *S. aureus* à savoir *S. argenteus* et *S. schweitzeri* (70).

II.5.2.4.4.6 Kits adaptés

Il existe une tendance à détourner les PCR multiplexes destinées à d'autres prélèvements. C'est notamment le cas des outils développés dans le cadre d'identification rapide d'hémoculture tels que SeptiFast® (Roche, Suisse), GenoType® (Hain, Allemagne) ou Filmarray® BCID (Biofire, France) (11). Nous ne détaillerons pas ces outils dans le cadre de ce manuscrit.

II.5.2.4.5 Séquençage

II.5.2.4.5.1 PCR universelle

La PCR universelle également appelée PCR ADNr16s est une analyse qui cible le gène codant pour l'ARN16s de la bactérie, très conservé au cours de l'évolution. Ainsi, par l'utilisation d'amorces spécifiques des régions conservées (Figure 12), il est possible d'amplifier l'ADN de toutes les bactéries présentes dans l'échantillon. Il est également possible de détecter des champignons avec une technique similaire en utilisant le gène cible ITS (12). Il s'agit très souvent de PCR « maisons », les kits commerciaux ne sont pas nombreux sur le marché. Sepsitest a été le premier, marqué CE en 2008 (71). Après amplification de la région d'intérêt par PCR, un séquençage

par Sanger ou Next Generation Sequencing (NGS) est nécessaire à l'identification des bactéries.

La sensibilité et la spécificité sont très variables en fonction des articles (13). De 50 à 92% pour la sensibilité et de 65 à 94% pour la spécificité. Les résultats de ce type d'analyse doivent être interprétés de manière prudente en cas de détection d'un agent potentiellement contaminant (14).

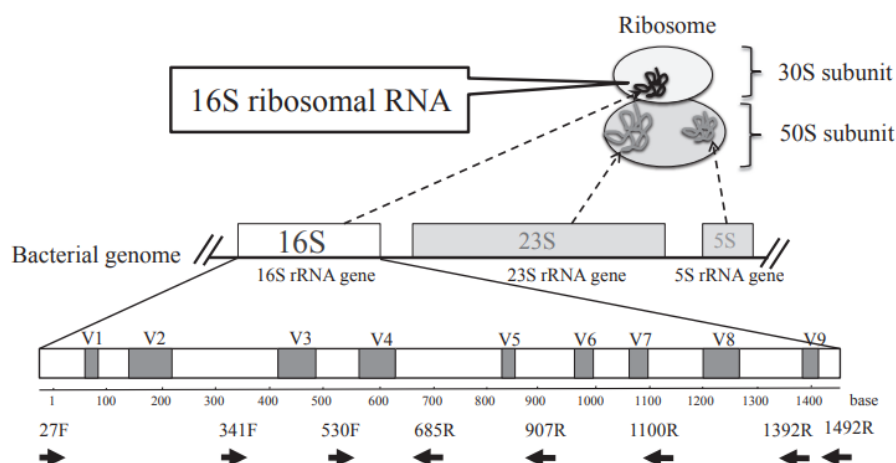


Figure 12 : Structure de l'ADNr16s (72)

En gris : les régions hypervariables, en blanc : les régions conservées, flèches : positions de certaines amorces (référence E. coli)

II.5.2.4.5.2 Métagénomique

La métagénomique NGS se développe de plus en plus ces dernières années. Le principe de la technique est de séquencer la totalité des acides nucléiques présents dans l'échantillon en s'affranchissant de l'utilisation d'amorces spécifiques. L'avantage de cette technique est qu'en plus de détecter un pathogène, elle peut détecter les résistances qui lui sont associées (14). De plus, elle permet d'augmenter la sensibilité par rapport à la culture et peut diminuer le temps d'obtention des résultats (12). Un run peut durer entre 17 et 56h (sur Illumina Miseq) sans compter l'interprétation (12). L'interprétation est difficile par la présence d'acides nucléiques d'origine humaine mais aussi éventuellement du microbiote. Ces contraintes nécessitent une profondeur de séquençage plus importante (12). Par exemple, Kalan et al. décrivent 144 millions de lectures par échantillon dont 97,5% sont rejetées car associées à des acides nucléiques d'origine humaine (73). C'est une technique à risque de faux positifs important (12–14). Elle nécessite une installation spécialisée et une équipe de techniciens et bio-informaticiens expérimentée (12).

Une méta analyse réalisée en 2022 sur l'utilisation du mNGS dans le cadre de l'IOAP analyse 8 articles chinois et 2 américains. Elle rapporte une sensibilité regroupée à 0,93, une spécificité regroupée à 0,95 et une efficacité en particulier dans le cas de cultures stériles (74). A notre connaissance, aucun test de type mNGS n'a été approuvé par la FDA dans le contexte d'IOA (12).

II.5.3 Imagerie

Dans le cadre des arthrites septiques sur AN, la radiographie permet le diagnostic d'arthropathie préexistante mais est généralement non contributive pour diagnostiquer l'infection en elle-même à cause du délai d'apparition de signes radiologiques. Les images obtenues sont par ailleurs utilisées pour le suivi du patient. Les autres types d'examens d'imageries telles que l'IRM ou l'échographie articulaire n'ont pas leur place dans une prise en charge d'urgence. Une échographie cardiaque peut être demandée dans le cadre d'une infection par un germe responsable d'endocardite infectieuse (46). Cette même recommandation existe dans le cadre d'infection du rachis en fonction du risque (18).

En présence de matériel, une radiographie devrait être réalisée chez les patients pour qui une IOA est suspectée (47,49) mais n'est pas nécessaire pour le diagnostic d'une infection précoce (35). Elle sert à éliminer un problème mécanique (35). Une échographie peut être utile pour guider la ponction en particulier en cas d'infection sur prothèse de hanche (35). Le rôle de l'imagerie nucléaire semble émerger dans les dernières recommandations sans pour autant être standardisé (51). Dans le cas d'une infection tardive sur matériel, il faut réaliser un scanner ou une IRM avec injection. Un TEP/TDM peut être demandé en cas d'incertitude diagnostique (18).

Pour les spondylodiscites, la radiographie n'est pas sensible dans le diagnostic précoce (45) mais elle permet l'évaluation de la statique vertébrale (18). Une IRM sans et avec injection de produit de contraste est l'examen de choix en première intention dans les 72h en l'absence de complications neurologiques (18). Si elle est contre indiquée, un scanner au Gallium/Tc99 ou un TEP/TDM peuvent s'y substituer (18,45). En dehors du diagnostic ces examens peuvent aider au diagnostic différentiel, à la détection de la porte d'entrée ou d'autres sites septiques voire guider la biopsie si elle devenait nécessaire (18). En cas de présence de matériel et d'infection précoce, le

diagnostic est clinique et donc le TEP/TDM n'est pas recommandé. En revanche un scanner ou une IRM peuvent servir à chercher une collection en cas de doute (18).

II.5.4 Cas particulier de l'IOA du pied diabétique

Les infections du pied diabétique se compliquent fréquemment d'une ostéite ou d'une ostéo-arthrite (20 à 60% des cas). Il n'existe pas de définition consensuelle pour caractériser une ostéite du pied diabétique. Des arguments tels que l'aspect inflammatoire local de l'orteil, la surface, la profondeur et la chronicité de l'ulcère malgré une prise en charge adaptée et ce, en l'absence d'ischémie, peuvent être en faveur d'une infection. Un contact osseux positif via un stylet stérile est très évocateur d'une ostéomyélite, cependant elle ne peut être exclue en l'absence de ce signe. L'exposition osseuse ou l'élimination de fragments osseux sont également des arguments cliniques importants en faveur d'une ostéite (75).

Il n'est pas recommandé d'utiliser de biomarqueur sérique. Des hémocultures doivent être prélevées si l'infection est de grade 4 selon l'International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Une biopsie osseuse doit être réalisée pour confirmer le diagnostic après arrêt des antibiotiques pendant au moins 15 jours. Il n'est pas non plus recommandé d'ensemencer les échantillons liquides sur flacons d'hémoculture contrairement aux autres IOA ni d'utiliser la biologie moléculaire en première intention (75).

Dans ces contextes, la radiographie du pied permet d'étayer le diagnostic, d'autres examens d'imagerie peuvent être utiles. L'envoi de prélèvement en anatomopathologie n'est pas systématique (75).

II.6 Traitements

Les traitements mis en œuvre peuvent être multiples et relèvent généralement d'une prise en charge multidisciplinaire (76). La chirurgie reste nécessaire dans la grande majorité des cas (83,8%) afin de nettoyer et/ou retirer le matériel impliqué dans la pathologie. Selon une étude française, une antibiothérapie est associée à la chirurgie dans 84,6% avec utilisation d'une association d'antibiotiques dans 85,2% des cas (6).

II.6.1 Traitement chirurgical

II.6.1.1 Arthrite native

Dans le cadre d'arthrite septique sur AN, le drainage de l'articulation voire le lavage chirurgical doivent durer aussi longtemps que la situation clinique le justifie (46). La chirurgie n'a pas sa place en première intention dans la prise en charge de ce type d'infection mais elle reste à prévoir si l'infection n'est pas contrôlée malgré le traitement déjà en place. La synovectomie par arthrotomie permet une moins bonne récupération fonctionnelle à moyen terme. Elle est à risque de plus de complications que la synovectomie par arthroscopie (46). Selon les cas, il peut être nécessaire d'envisager un remplacement prothétique de l'articulation ou une arthrodèse, ce geste est à discuter en RCP (46).

II.6.1.2 IOA sur matériel

Le traitement chirurgical d'une IOA sur matériel doit être décidé par le chirurgien orthopédique avec avis adaptés (infectiologue, chirurgien plastique, etc) (47) et repose sur différentes approches (6) :

- Le DAIR (Debridement, Antibiotics and Implant Retention) = Arthrotomie-lavage est utilisé dans environ 26% des cas.
- Le changement de prothèse en 1 temps dans 39% des cas.
- Le changement de prothèse en 2 temps dans 14% des cas.

Dans 11,6% des cas plusieurs procédures étaient néanmoins nécessaires à la prise en charge en Europe (6).

Lorsque c'est envisageable, le maintien du matériel est à privilégier si l'implantation date de moins de 4 semaines ou que le délai d'apparition des signes infectieux est inférieur à 3 semaines. Ce maintien se fait sous conditions. Il faut que le matériel soit stable et que les traitements par antibiotiques au long cours soient possibles (35,47,54). Dans les cas d'infection précoce postopératoire, il est indispensable d'effectuer une synovectomie par arthrotomie. L'arthroscopie n'a pas sa place dans ce contexte (35). En cas d'infection tardive, le maintien de prothèse doit être discuté si l'état général du patient ne permet pas un geste chirurgical ou s'il refuse le geste (54). L'arthrodèse, la résection articulaire ou encore l'amputation sont des gestes moins courants et dépendent de l'articulation concernée ainsi que la sévérité de l'atteinte. Un exemple d'algorithme décisionnel dans l'IOAP est présenté en Figure 13.

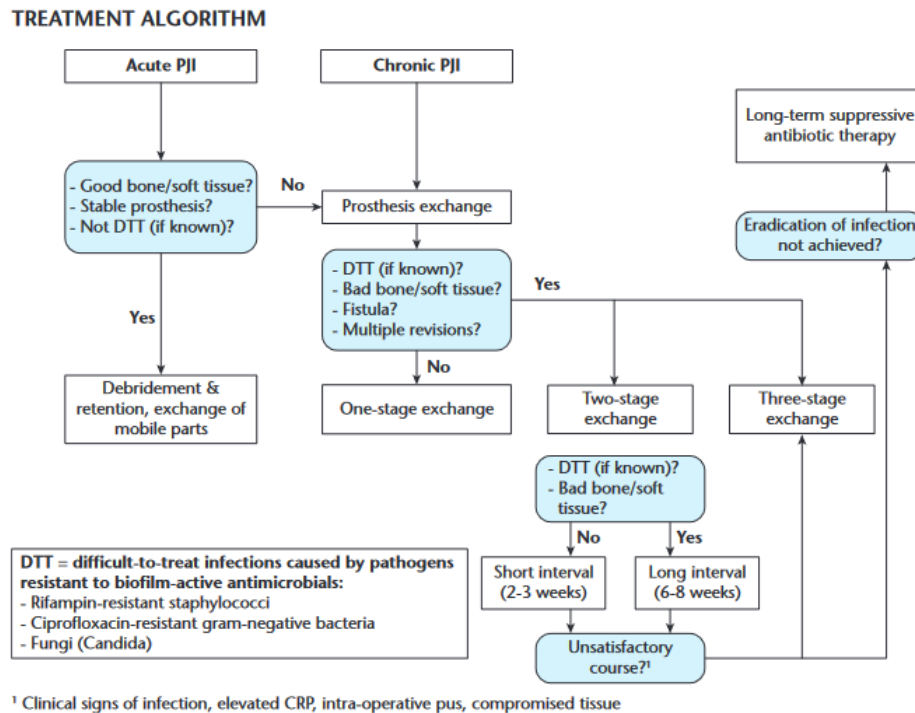


Figure 13 : Algorithme de traitement des IOAP, reproduit depuis le guide "Diagnosis and Treatment of PJI" d'après Izakovicova et al. (8)

Difficult-to-treat (DTT) bacteria : bactéries pour lesquels aucun antibiotique hautement biodisponible et efficace contre le biofilm n'est disponible, rendant leur traitement particulièrement complexe (77)

II.6.1.3 Spondylodiscite

Le débridement ou la stabilisation de la colonne vertébrale peuvent être nécessaires selon la gravité de la spondylodiscite (45). Une décompression chirurgicale en urgence doit être réalisée en cas de déficit neurologique. Elle peut être accompagnée d'une fixation ou d'une réduction du déplacement de la fracture ou de la cyphose en cas d'instabilité rachidienne (18).

En cas de spondylodiscite postopératoire précoce sur matériel, une irrigation et un débridement sans remplacement ni retrait sont à réaliser. Au contraire si l'infection survient tardivement le retrait ou remplacement du matériel devient nécessaire (18).

II.6.2 Traitements antibiotiques

Le choix de l'antibiotique repose sur l'interprétation de l'antibiogramme et le respect des posologies, du risque d'allergie ou d'interaction médicamenteuse (54). Le traitement doit durer le moins de temps possible et son efficacité ainsi que sa tolérance

doivent être suivis tout au long de son administration (78). La durée du traitement est à adapter en fonction de la prise en charge chirurgicale réalisée en amont (Figure 14).

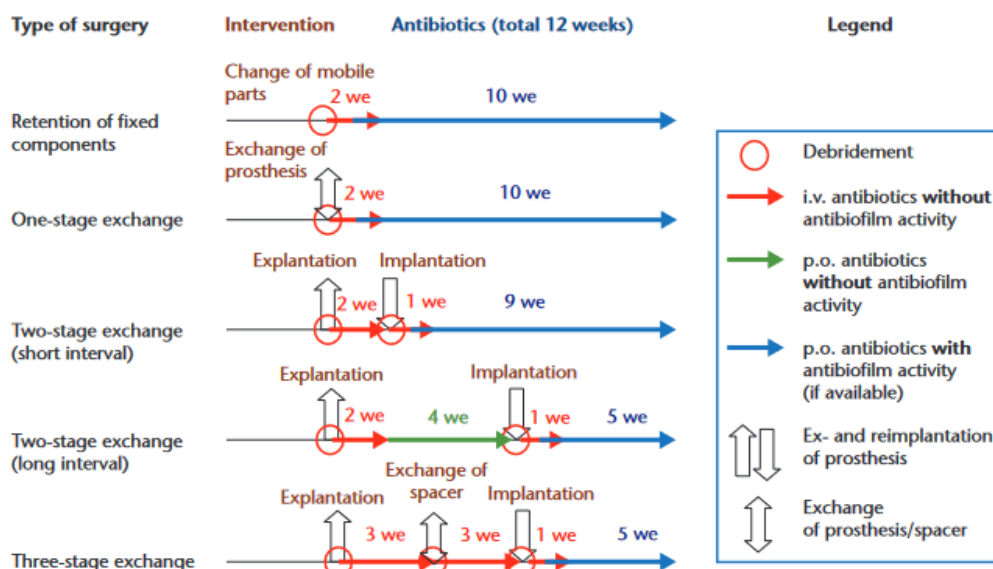


Figure 14 : Vue d'ensemble des procédures chirurgicales pour les IOAP, reproduit depuis le guide "Diagnosis and Treatment of PJI" d'après Izakovicova et al. (8)

De nombreuses molécules à visée bactéricide et bactériostatique ont une bonne diffusion dans la synoviale inflammée mais une très mauvaise diffusion dans l'os. En effet, les os infectés ne sont pas autant vascularisés que d'autres organes ce qui a pour conséquence la limitation de l'arsenal thérapeutique efficace (79). De plus, il est difficile de prédire la pénétration des antibiotiques dans l'os. Des paramètres liés au patient sont à prendre en compte tels que l'obésité, l'âge, l'état de la fonction rénale ou encore l'importance de l'inoculum bactérien (78). Il peut être alors utile d'adapter les doses d'antibiotiques au poids et à la fonction rénale du patient (35). Dans certains cas il peut être recommandé de suivre la concentration plasmatique d'antibiotique par dosages sanguins répétés (78). Parmi les molécules ayant une bonne diffusion osseuse, on retrouve la rifampicine, la clindamycine, la fosfomycine, les fluoroquinolones et l'acide fusidique. Ce sont toutes des molécules à haut risque de sélection de résistance bactérienne. Pour cette raison, il n'est pas possible d'initier une monothérapie avec l'une d'elle. Leur utilisation dans le cadre d'infections aiguës ou de schémas probabilistes est proscrite (54).

Des recommandations portant sur les espèces les plus retrouvées et les molécules à privilégier ont été éditées pour aider le clinicien. Cependant, un avis d'infectiologue

voire une présentation en centre CRIOAC est à solliciter en cas d'infection difficile à prendre en charge (78).

II.6.2.1 Traitement prophylactique

En absence de signes de gravité, le traitement antibiotique doit être différé afin de pouvoir réaliser les prélèvements nécessaires au diagnostic bactériologique. Une antibiothérapie probabiliste peut être mise en place en cas de nécessité mais sera à adapter en fonction des résultats des examens microbiologiques.

Pour les infections sur AN, l'antibiothérapie probabiliste ne doit être mise en œuvre qu'en cas de qSOFA ≥ 2 (46) ou de complications neurologiques (18). Il en est de même en présence de matériel (47) et dans les cas de spondylodiscites (18,45). Si une telle thérapie a été débutée avant les prélèvements microbiologiques, une fenêtre thérapeutique de 2 semaines est à respecter pour les réaliser dans des conditions optimales (18,36,45–47,51). Au moins 48 à 72h sont à respecter sur les terrains postopératoires précoces en cas de difficulté diagnostique (35). La rifampicine est une exception car au moins 4 semaines d'arrêt sont nécessaires (54).

Pour les arthrites, ostéomyélites et spondylodiscites aiguës communautaires, il est possible d'utiliser la céfazoline (54) chez les patients de moins de 70 ans, passé cet âge l'injection d'une C3G est recommandée (46).

II.6.2.2 Antibioprophylaxie au bloc

Pour les infections sur matériel, l'antibioprophylaxie bactéricide doit être administrée par voie IV en peropératoire ou en postopératoire immédiat après la réalisation des prélèvements à visée diagnostic dans certaines indications. Suite à une étude récente sur le sujet il est désormais admis que la perfusion peut être débutée 30 min avant l'incision dans le protocole d'antibiothérapie du CHU de Lille (54).

II.6.2.3 Traitement d'attente

La réalisation de prélèvements peropératoires implique la mise en place d'un traitement d'attente. Ce dernier est à adapter après obtention des résultats du protocole mecOS (54), si celui-ci est disponible dans le centre. Si le résultat est négatif, le ceftobiprole est remplacé par du céfépime. Dans le cas contraire il est remplacé par

céfépime + daptomycine (54). Dans les recommandations française les plus récentes (HAS, 2014), il est préconisé d'utiliser une association vancomycine + pipéracilline-tazobactam ou vancomycine + C3G en attente de l'identification microbiologique (35). En cas de sepsis il est recommandé d'ajouter un aminoside à l'antibiothérapie en cours (35).

Dans les cas de remplacement en deux temps de prothèse, il n'est pas recommandé de mettre en place une antibiothérapie systémique à la suite du premier temps, l'antibiothérapie locale est suffisante sauf en cas d'abcès ou si le patient est immunodéprimé (54).

II.6.2.4 Traitement adapté

Dès l'obtention d'une documentation microbiologique, il faut envisager la mise en place d'un traitement antibiotique s'il n'y avait pas eu de prophylaxie ou une adaptation thérapeutique dans le cas contraire. Le but étant de désescalader vers un spectre plus étroit si la sensibilité du ou des germe(s) incriminé(s) le permet.

Concernant les arthrites septiques sur AN, la bithérapie n'est pas indiquée en dehors d'une infection par *P. aeruginosa*. A l'initiation du traitement l'injection IV d'une β -lactamine bactéricide est nécessaire surtout en cas de bactériémie. Le diagnostic microbiologique est d'autant plus important que si aucune bactérie n'est identifiée, le relai *per os* du traitement est impossible et la β -lactamine IV doit être poursuivie. Le traitement doit se prolonger de 4 à 6 semaines, sauf pour une infection par *N. gonorrhoeae* où 7 jours sont suffisants. Un relais oral peut être envisagé dès 7 jours (46).

Concernant les infections sur matériel, l'IDSA recommande une antibiothérapie IV pendant 2 à 6 semaines relayée par un traitement *per os* pour une durée totale de 3 mois dans le cadre d'une infection sur prothèse de hanche et pouvant aller jusqu'à 6 mois pour les prothèses de genoux (47). Pour les infections précoces sur prothèse, l'HAS recommande une antibiothérapie initiale IV, sa durée n'a pas été évaluée dans la littérature et serait de 5 jours à 6 semaines. Si des hémocultures se positivent, elles justifient un traitement IV d'au moins 7 jours (35). Un relais par voie orale est envisagé dès lors que l'évolution locale est satisfaisante pour une durée totale de traitement comprise entre 6 semaines et 3 mois (35).

Les antibiotiques les plus utilisés en France à la suite d'une prise en charge en CRIOAC sont les β -lactamines, en particulier à large spectre (pipéracilline/tazobactam et céfépime) mais également l'amoxicilline, la ceftriaxone, la céfazoline, l'association amoxicilline/clavulanate et la cloxacilline. Les quinolones, glycopeptides et rifampicine restent des médicaments largement utilisés dans le traitement d'IOA (6) avec notamment la rifampicine utilisée dans un tiers des cas. Le relais *per os* peut être réalisé grâce à des molécules avec une très bonne biodisponibilité orale telles que la rifampicine, les fluoroquinolones, le cotrimoxazole, la minocycline, la doxycycline, le linézolide, la clindamycine ou encore l'amoxicilline (35,47). Ces traitements sont à discuter en fonction du micro-organisme retrouvé et de la tolérance du patient.

En cas d'infection chronique peu bruyante chez des patients pour qui l'indication chirurgicale n'est pas retenue compte tenu du rapport bénéfice/risque ou en cas de refus, il est possible de mettre en place des traitements antibiotiques *per os* au long cours, définis comme substitutifs. Les molécules généralement utilisées sont cotrimoxazole, minocycline ou doxycycline, pénicilline V, amoxicilline ou encore cephalexine ou cedafoxil (47). Dans ce contexte, l'utilisation de la rifampicine n'est pas recommandée (47).

Dans le cas particulier d'ostéite du pied diabétique, la durée totale de l'antibiothérapie doit être de 6 semaines en absence d'amputation, 3 semaines en cas de traitement chirurgical (75).

Pour les cas de spondylodiscites, un traitement antibiotique de 6 semaines est recommandé en présence ou non de matériel (18,45) sauf dans les cas de brucellose où 3 mois de traitement sont nécessaires (45). S'il y a présence de matériel alors le début des 6 semaines coïncide avec le jour de la prise en charge chirurgicale (18). L'antibiothérapie de ces pathologies est débutée par IV surtout dans les cas où une bactériémie est associée, la cloxacilline ou la céfazoline doit être maintenue au moins 7 jours par voie parentérale (18). Elle peut être ensuite relayée par des traitements *per os* avec pour condition une excellente biodisponibilité et diffusion dans l'os des molécules utilisées (45). S'il n'y a pas de bactériémie documentée, l'antibiothérapie peut être débutée d'emblée *per os* (18). Les molécules utilisées par voie orale sont similaires aux traitements des autres IOA : les fluoroquinolones, la clindamycine, la doxycycline, la rifampicine, le linézolide ou encore le métronidazole. L'indication des traitements utilisés résulte de l'identification du pathogène et de sa sensibilité

objectivée, mais également de facteurs liés au patient (fonctions rénale et hépatique, allergies, ...) (18,45,49).

II.6.3 Traitements adjacents

La prise en charge ne s'arrête pas aux traitements chirurgicaux et médicamenteux. En effet, la prise en charge globale du patient n'est pas à négliger pour espérer un pronostic fonctionnel positif et pour la gestion de la douleur (18,35). La mobilisation de l'articulation concernée par l'infection est primordiale. Dès que possible, une thérapie physique passive puis active peuvent être mises en place pour aider le patient tout en s'adaptant à ses douleurs. Il est ensuite possible de soulager partiellement le poids impacté sur l'articulation par des cannes (46). La rééducation mise en place doit être identique à celle réalisée après une pose de prothèse dans les cas d'intervention sur matériel (35).

Dans les spondylodiscites, l'immobilisation se discute en fonction de la stabilité du rachis et doit être évaluée par un spécialiste du rachis qui décide de la nécessité d'un corset ou non. La durée du décubitus dorsal doit être la plus courte possible (18). Les complications non infectieuses d'une hospitalisation et de l'alitement telles que la constipation, le risque thrombotique et la prise en charge nutritionnelle ne doivent pas être oubliées (18).

II.6.4 Suivi

Il est important de discuter avec le patient des objectifs et de ses contraintes. Il doit être conscient de la nécessité de son observance pour la réussite de son traitement (54). La surveillance clinique doit être rapprochée. Les signes inquiétants devant amener à consulter doivent être décrits au patient peu importe le type d'infection.

Le suivi par dosage de CRP est important pendant au moins 6 mois que l'infection atteigne une AN ou une prothèse. La tolérance du traitement doit être évaluée également notamment par la réalisation régulière de NFS et l'évaluation des fonctions rénale et hépatique. A la fin de la prise des antibiotiques un contrôle de la radiographie doit être effectué (35,46).

Le suivi d'évolution d'une spondylodiscite est principalement basé sur l'examen neurologique quotidien dans la phase initiale et le monitoring de la CRP pour la

tolérance et l'efficacité du traitement. L'imagerie n'est réservée qu'aux échecs thérapeutiques (18,45). Le suivi minimum recommandé pour une spondylodiscite sans matériel est de 1 an, allongé à 2 ans en cas de présence de matériel (18).

III. Revue de la littérature

III.1 Matériel et méthode

III.1.1 Méthodologie de la recherche bibliographique

Les mots clés utilisés dans le moteur de recherche PubMed étaient les suivants : PCR multiplex, BioFire, PJI, BJI, joint infection, bone infection. La sélection des articles a été faite sur le titre puis l'abstract et enfin le contenu global de l'étude.

III.1.2 Définitions des outils de performance

La sensibilité et la spécificité sont deux indicateurs fondamentaux permettant d'évaluer les performances d'un test diagnostique. Ensemble, elles permettent d'apprécier la capacité du test à détecter correctement la présence ou l'absence d'une maladie donnée. La sensibilité correspond à la proportion de résultats positifs parmi les personnes effectivement atteintes de la maladie. La spécificité correspond à la proportion de résultats négatifs parmi les personnes qui ne sont pas atteintes de la maladie. Il est également possible de calculer d'autres indicateurs pour mieux évaluer la précision d'un test diagnostique. Parmi ceux-ci figurent la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) (80). Les formules des calculs de la sensibilité, de la spécificité, la VPP et la VPN sont présentées dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Formules de la sensibilité, spécificité, VPP, VPN (80)

Sensibilité	Spécificité
$Sensibilité = \frac{VP}{VP + FN} \times 100$	$Spécificité = \frac{VN}{VN + FP} \times 100$
VPP	VPN
$VPP = \frac{VP}{VP + FP} \times 100$	$VPN = \frac{VN}{VN + FN} \times 100$

Où VP = Vrais Positifs, VN = Vrais Négatifs, FP = Faux positifs, FN = Faux négatifs

Lorsque l'on compare un nouveau test à un test qui n'est pas celui de référence, les estimations classiques de sensibilité et de spécificité peuvent être biaisées. C'est pour cela que des tests de concordances positive (PPA) et négative (NPA) peuvent être calculés à la place. Ils sont respectivement l'équivalent de la sensibilité et de la spécificité (80).

III.2 Résultats

III.2.1 Description des études

III.2.1.1 Nombre

La PCR BF-JIP, a été testée à de multiples reprises par plusieurs équipes sur différents continents (Tableau 12). A notre connaissance, 13 cohortes incluant des adultes ont été publiées en un peu plus de deux ans. La première date de 2022 (81) et la dernière au moment de l'écriture de ce travail a été publiée en février 2025 (82).

III.2.1.2 Nature

Parmi les études présentées, 6 sont annoncées comme rétrospectives (16,81,83–86), 5 comme prospectives (82,87–90) et 2 comme à la fois rétrospective et prospective (91,92). Les études sont majoritairement européennes (82,83,85,86,88–91), puis internationales (84,87) et états-uniennes (81,92), enfin une étude est israélienne (16). Parmi elles, 8 sont monocentriques (16,81,82,85,86,90–92) et 5 sont multicentriques (83,84,87–89). Ces dernières comprennent les cohortes les plus puissantes (84,87).

III.2.1.3 Intervention du fournisseur

Certaines de ces études sont à l'initiative de bioMérieux. Notamment, celle d'Esteban et al. (87) a été présentée à la FDA pour l'autorisation *de novo* du panel en tant que test diagnostic *in vitro*. L'étude de Hoffman et al. fait partie de l'évaluation pré-marketing du panel (16). Les deux cohortes les plus importantes ont été établies avec participation active du fournisseur (auteurs de la société bioMérieux) (84,87). Les autres sont des études ayant reçues des tests gratuits (81,83,84,86,88,89,91) voire des mises à disposition d'automate (82,85). Dans l'étude de Saeed et al., il est indiqué une aide de l'équipe de bioMérieux pour l'analyse des données (83). Au total le fournisseur est intervenu directement ou indirectement dans 11 études sur 13.

Tableau 12 : Revue de la littérature

Référence	Type d'étude, lieu	Type d'échantillon, conservation	Nb d'échantillons/ Nb de positifs en culture (% de positivité)	Nb d'infections prouvées (Réfrentiel pour IOAP)	<i>S. aureus</i> et SCN en culture	Poly microbiens (culture et/ou BF-JIP)	Résistances (culture et/ou BF-JIP)	Sensibilité ou PPA†	Spécificité ou NPA†
BioFire JI									
Azad et al, 2022 (81)	Rétrospectif Monocentrique (USA)	LA Congelés - 80°C	60 AP 41 positifs (68%)	44 (IDSA)	12 <i>S. aureus</i> 2 <i>S. lugdunensis</i> 12 <i>S. epidermidis</i>	2	0	56 91 ^a	100
Saaed et al, 2022 (83)	Rétrospectif Multicentrique : 8 sites (UK, Irlande)	LA Congelés - 20 et - 80°C ou frais	399 : 292 AN et 107 AP 83 positifs (21%)	Suspicion clinique	Non précisé	10	5 : 2 mecA/C MREJ 1 CTX-M 2 vanA/B	91,6 ^{†a}	93 ^{†a}
Schoenmakers et al, 2023 (94)	Prospectif et rétrospectif Monocentrique (Pays-Bas)	LA Congelés - 80°C	45 : 12 AN, 33 AP 31 positifs (69%)	31 (ICM 2013)	6 <i>S. aureus</i> 2 <i>S. lugdunensis</i> 6 <i>S. epidermidis</i> 5 autres SCN	6	0	61,3 globale 83,3 AN 30 IOAP précoces 73,3 IOAP tardives 80,6 ^a	100
Hoffman et al, 2023 (16)	Rétrospectif Monocentrique (Israël)	LA, Tissus Frais	57 non précisés 30 positifs (53%)	39 (diagnostic des cliniciens + réponse au traitement)	6 <i>S. aureus</i> 2 <i>S. epidermidis</i> 1 autre SCN	1 flore non détaillée	/	56 92 ^a	100
Berinson et al, 2023 (85)	Rétrospectif Monocentrique (Allemagne)	LA Congelés - 20 et - 80°C	123 : 66 AN, 54 AP 15 positifs (12%)	35 (diagnostic des cliniciens)	2 <i>S. aureus</i> 1 <i>S. lugdunensis</i> 4 <i>S. epidermidis</i>	0	0	60 ^b 100 ^{a,b}	100 ^{a,b}
Esteban et al, 2023 (87)	Prospectif Multicentrique : 13 sites (Espagne, USA, France, Pays-Bas)	LA Congelés + frais	1544 : 850 AN, 442 AP, 252 inconnus 272 positifs (18%)	Suspicion clinique	105 <i>S. aureus</i> 2 <i>S. lugdunensis</i> 38 <i>S. epidermidis</i> 14 autres SCN	17 (non mentionnés dans l'article)	28 : 23 mecA/C MREJ 5 CTX-M 1 OXA-48-like 3 vanA/B	90,5 ^{a,b} globale 88,3 ^{a,b} AN 92 ^{a,b} IOAP	99,6 ^{a,b}
Salar-Vidal et al, 2023 (88)	Prospectif Multicentrique (Espagne, Portugal)	LA Frais	262 : 132 AN, 105 AP et 25 matériels d'ostéosynthèse 73 positifs (28%)	262 (ICM 2018)	45 <i>S. aureus</i> 6 <i>S. lugdunensis</i> 2 <i>S. epidermidis</i> 3 autres SCN	14	5 : 4 mecA/C MREJ 1 OXA-48-like	69 ^{†a}	91,9 ^{†a}

Pascual et al, 2024 (84)	Rétrospectif Multicentrique : 34 sites (Europe, Moyen-Orient)	LA Frais	1527 : 873 AN, 398 AP, 256 indéterminés 333 positifs dans le panel (22%)	Suspicion clinique	151 <i>S. aureus</i> 10 <i>S. lugdunensis</i> Germe hors panel non précisé, estimé à une centaine de SCN	Non précisé	44 : 21 <i>mecA/C</i> MREJ 8 CTX-M 5 OXA-48-like 5 NDM 3 VIM 2 <i>vanA/B</i>	88,4 IOA sur AN ^c 85,7 IOAP ^c
Gaillard et al, 2024 (89)	Prospectif Multicentrique (France)	LA, Frais	307 : 176 AN, 131 AP 127 positifs (41%)	307 (EBJIS)	<i>S. aureus</i> non précisé 11 <i>S. epidermidis</i> 2 autres SCN	12	5 : 4 <i>mecA/C</i> MREJ 1 CTX-M	84,9 [†] 100 [†]
Gardete-Hartmann et al, 2024 (86)	Rétrospectif Monocentrique (Autriche)	LA, Congelés - 80°C	268 AP 146 positifs (54%)	141 (ICM 2018)	Non précisé	17	7 : 4 <i>mecA/C</i> MREJ 2 CTX-M 1 <i>vanA/B</i>	41,4 [†] / 47,5 70 ^{†a} / 75 ^a 91,1 91,8 ^a
Moran et al, 2024 (92)	Rétrospectif Monocentrique (USA)	LA, Congelés -80°C	63 : 48 AN, 14 AP, 1 inconnu 32 positifs (51%)	Non précisé	16 <i>S. aureus</i> 1 <i>S. lugdunensis</i> 2 <i>S. epidermidis</i> 1 autre SCN	1	2 <i>mecA/C</i> MREJ	81,2 [†] 92,8 ^{†a} 96,8 [†] 97,1 ^{†a}
Lund-Andersen et al., 2024 (90)	Prospectif Monocentrique (USA)	LA, Frais	104 : 87 AN, 17 AP 18 positifs (17%)	Non précisé	4 <i>S. aureus</i> 1 <i>S. lugdunensis</i> 1 <i>S. epidermidis</i> 2 autres SCN	2	1 <i>mecA/C</i> MREJ	41,7 [†] 71,4 ^{†a} 94,6 [†] 94,8 ^{†a}
Berinson et al, 2025 (82)	Prospectif Monocentrique (Danemark)	LA, Frais	51 : 7 AN, 44 AP 16 positifs (31%)	Suspicion clinique	6 <i>S. aureus</i> 1 <i>S. lugdunensis</i> 3 <i>S. epidermidis</i> 4 autres SCN	6 (non mentionnés dans l'article)	0	83 100 ^a 89 90 ^a
	Prospectif, Monocentrique (Allemagne)	LA Congelés -80°C	165 : 94 AN, 71 AP 27 positifs (16%)	53 (diagnostic des cliniciens)	8 <i>S. aureus</i> 0 autres SCN	3	0	96,3 ^{a,b} 97,8 ^{a,b}

^a Calculée sur les agents du panel ; ^b Sensibilité comparée à la culture ; ^c Accord global

III.2.2 Description des cas étudiés

III.2.2.1 Matrices utilisées

En général, les échantillons étaient congelés si l'étude était rétrospective ou frais si prospective. Toutes les études sont réalisées sur des échantillons de LA, matrice validée par le fournisseur (16,81–92). Dans le cadre d'IOA chez l'adulte, un seul article a testé en plus des prélèvements de biopsies (16). La sensibilité globale de la PCR BF-JIP était de 56% contre 69% pour la culture. Cependant, 8 bactéries retrouvées en culture n'étaient pas dans le panel. Une étude pédiatrique a également testé des « pus osseux ». Cette dernière a mis en évidence que 62% des LA étaient positifs (21 prélèvements) et 100% des pus (11 prélèvements) (93).

Une étude a comparé la PCR BF-JIP réalisée sur LA aux cultures de différentes biopsies. La sensibilité comparée aux cultures de LA seules était meilleure (83%) que celle comparée aux résultats de toutes les cultures disponibles (69%) (90). Une autre a montré que parmi 20 faux négatifs de la PCR obtenus sur le LA et positifs en culture de tissus, 16 LA étaient confirmés négatifs par PCR ADN16s et 4 n'ont pas pu être explorés faute de prélèvements (86).

Il a également été montré que la concordance entre les résultats des cultures préopératoires et peropératoires est limitée (52 %) (94). Dans 38% des épisodes d'IOAP, un pathogène n'a été détecté que par les cultures peropératoires. Ces résultats suggèrent que les cultures préopératoires du LA sont moins sensibles pour l'identification des agents infectieux dans ce contexte. Ceci est également rapporté par une publication comportant une cohorte de 51 échantillons comprenant 16 positifs répartis en 26 préopératoires et 25 peropératoires (90). Les auteurs abordent la sensibilité plus élevée dans les cas de prélèvements préopératoire (100%) contre 50% pour les prélèvements peropératoires. Ils expliquent ce différentiel par une répartition différente des agents non compris dans le panel ; ces derniers étaient plus fréquents dans les prélèvements profonds.

Par ailleurs, deux équipes ont cherché à détourner l'utilisation du panel IOA dans d'autres situations. La première a testé des liquides de drainage d'abcès, des biopsies, des liquides pleuraux, des liquides d'ascite, du LCR et une humeur aqueuse (95). En tout, 48 échantillons ont été inclus et 32 patients étaient sous antibiothérapie au moment du prélèvement. Le panel a détecté 42 bactéries et 2 levures ainsi que 6 gènes de résistance. Il a également été retrouvé 6 cas polymicrobiens. La

concordance avec la culture a été calculée à 85,4%. Le panel a également montré de bonnes performances sur les 5 LCR inclus mais nécessite plus d'investigations devant le faible nombre d'analyses (95). Le second article a étudié l'utilité de la PCR BF-JIP dans le cadre du diagnostic d'une fasciite nécrosante. Le panel a été détourné sur un prélèvement d'exsudat de plaie et a permis la détection de *K. pneumoniae* sans gènes de résistance associé ce qui était concordant avec les résultats de l'examen direct (nombreux BGN) et de la culture (96).

III.2.2.2 Quantité de prélèvement

Plusieurs études pointent la quantité de prélèvement insuffisante restante pour réaliser la PCR BF-JIP. Par exemple, dans l'étude de Schoenmakers et al., seulement un tiers des échantillons prélevés sur la période de l'étude ont pu être inclus (91). Ces mêmes auteurs évoquent entre autres biais de l'étude cette contrainte de recrutement. Cette dernière serait une des sources pouvant expliquer les 67% de patients diagnostiqués avec une IOA. Une autre problématique autour du volume insuffisant de prélèvement est évoquée par plusieurs auteurs (82,85,87). Celle-ci porte sur l'analyse des résultats discordants (PCR BF-JIP et culture). Faute de quantité suffisante de prélèvement, les résultats ne peuvent pas être confirmés par une repasse en PCR BF-JIP et/ou autre technique moléculaire.

III.2.2.3 Techniques comparées

Les résultats de la PCR multiplexe sont comparés à la culture standard de LA (16,81–92), et/ou d'autres tissus (86,90,91) voire à la culture de liquide de sonication (86,91) ou à la PCR ADN16s (16,81). Les discordances ont pu être explorées dans certaines études lorsque la quantité de prélèvement le permettait. Dans ces cas, la PCR BF-JIP a été repassée (82,85) et/ou complétée par PCR spécifique (82,85,87,89) ou par PCR ADN 16s (82,89,92).

III.2.2.4 Populations et type d'infections

Les populations étudiées sont hétérogènes en nombre de patients inclus, variant de 45 (91) à 1544 (87). Elles fluctuent aussi sur le type d'infection. Si on regroupe toutes les études, 4972 échantillons ont été analysés, 2637 (53%) sur articulations natives,

1769 (35,6%) sur articulations prothétiques et 566 sans précision (11,4%) (Tableau 12). Certains articles se sont concentrés sur les infections prothétiques (81,86), d'autres n'ont pas été sélectifs sur la provenance des échantillons (16,82–85,87–92). Deux auteurs ont fait le choix de ne sélectionner que des arthrites aiguës (88,89). Azad et al. ont restreint la population étudiée aux arthroplasties de genou ayant échoué (81). Les articulations représentées sont majoritairement des genoux puis des hanches (81–85,88,89,91) excepté dans l'article de Lund-Andersen (90). Les autres articulations sont beaucoup moins représentées.

Dans la majorité des cas, on parle de suspicions diagnostiques des cliniciens sans précision sur le référentiel utilisé (16,82–85,87,90,92). Pour les IOAP, les critères diagnostiques considérés proviennent de différentes recommandations : l'IDSA (81), l'ICM 2013 (91), l'ICM 2018 (86,88), l'EBJIS (89). Les IOAP ne sont que rarement identifiées comme aiguë précoce, aiguë tardive ou chronique excepté dans deux études (86,91). Le nombre d'infections confirmées n'est pas toujours précisé. Si défini, il est compris entre 31 et 307 selon les données récupérées (Tableau 12). Cinq études sur 13 incluent les patients de moins de 18 ans (83,84,87–89). Deux études portent sur des cohortes exclusivement pédiatriques (93,97). Elles ne sont pas rapportées dans le tableau 12 mais seront évoquées dans la suite de ce travail. La prise d'antibiotiques préalable au prélèvement est souvent une donnée manquante. Pourtant, elle concerne 35% des patients dans l'étude de Hoffman et al. (16) et 20% des patients dans celle de Gaillard et al. (89).

III.2.2.5 Positivité en culture

Malgré la présence de cohortes importantes, le pourcentage de positivité en culture reste faible, entre 12 et 69% (Tableau 12). Le plus petit nombre de prélèvements positifs en culture est retrouvé dans l'étude de Berinson et al. avec 15 échantillons seulement (85). Le plus grand nombre monte à 333 germes retrouvés par PCR BF-JIP sans précision sur le nombre de prélèvements (84).

III.2.2.6 Proportion de staphylocoques

Fort de ces disparités, le nombre de prélèvements détectés positifs à staphylocoques diffère également d'un article à l'autre (Tableau 12). Parmi les 11 études où les données sont disponibles, on retrouve de 2 à 151 *S. aureus* en culture et de 0 à 10 *S.*

lugdunensis. Pour les espèces de staphylocoques hors panel de la PCR BF-JIP, *S. epidermidis* est rapportée entre 0 et 38 fois en culture et représenterait jusqu'à une centaine de cas dans l'étude de Pascual et al. (84). D'autres SCN sont également retrouvés, entre 0 et 14 fois (Tableau 12).

III.2.3 Capacité de détection de la PCR BF-JIP

III.2.3.1 Pathogènes supplémentaires détectés par la PCR BF-JIP

12 études sur 13 rapportent des agents pathogènes supplémentaires détectés grâce à la PCR BF-JIP : 2 (16), 3 (81), 4 (85,90), 6 (92), 12 (82), 21 (86), 25 (89), 26 (88), 27 (98), 79 (87) et 111 (84). Seule l'étude de Schoenmakers et al. n'a pas permis la détection de nouveaux positifs par PCR BF-JIP (91). Certains germes difficiles à obtenir en culture sont détectés par la PCR BF-JIP. C'est notamment le cas de *N. gonorrhoeae* et de *Kingella* spp. Avec respectivement 2 (83,89), 3 (87), 5 (88) et 8 cas supplémentaires (84) pour le gonocoque. Et 1 (83), 3 (84), 4 (88), 5 (89) et 6 nouveaux cas (87) pour *K. kingae*. De même, certains auteurs montrent une meilleure détection de *S. pneumoniae* (82–85,89). Ce panel augmente également la détection des bactéries anaérobies dans 9 études sur 13 (82,84–88,90,95,98) allant jusqu'à plus de 30 agents retrouvés dans l'étude de Pascual et al. (84). Cinq études décrivent des patients sous antibiothérapie avec une PCR BF-JIP positive et une culture stérile respectivement 2 (16,85), 8 (82), 10 (89) et 16 (86) cas.

III.2.3.2 Pathogènes non confirmés par la PCR BF-JIP

A l'inverse, dans ces mêmes études, il arrive fréquemment que certains agents présents dans le panel ne soient pas retrouvés par la PCR BF-JIP : 2 (16), 4 (92), 5 (91), 7 (83,88), 10 (89), 20 (86,87). Pascual et al. décrivent 24 prélèvements positifs uniquement en culture sans précision sur les agents concernés ni leur présence dans le panel (84).

III.2.3.3 Spécificité de 2 cohortes pédiatriques

Deux études portant sur des populations exclusivement pédiatriques ont été menées à notre connaissance. La première est une étude prospective monocentrique menée en Colombie (93). Elle a porté sur 38 échantillons dont 32 suspects d'IOA. Il s'agissait

à la fois de LA et d'échantillons de pus provenant d'os. 71,8% des cultures étaient positives contre 75% des PCR BF-JIP. Une seule PCR BF-JIP retrouve *K. kingae* avec une culture stérile. La seconde est une étude rétrospective monocentrique espagnole (97). La PCR a détecté les 6 cas de *K. kingae* mis en évidence par la culture ainsi que 4 cas supplémentaires. Tous les prélèvements positifs à *K. kingae* provenaient de patients de moins de 3 ans (97).

III.2.3.4 Infections polymicrobiennes

Certains articles décrivent des cas d'infections polymicrobiennes de façon très peu précise. Ainsi, Hoffman et al. notent un cas de flore (16), Esteban et al. signalent 17 cas en culture (87) et Gaillard et al. 12 cas (89). Les cas rapportés sont synthétisés dans le Tableau 13. Ils concernent 8 études. Les cas d'infections polymicrobiennes sont majoritairement détectés par culture (81,86,90–92) représentant 41 agents pathogènes impliqués dans 27 infections polymicrobiennes (Tableau 13). Parmi ces 41 agents pathogènes, 14 font partie du panel de la PCR BF-JIP et 27 sont hors panel dont 12 *S. epidermidis*. Néanmoins, on constate une meilleure détection des germes anaérobies par la PCR BF-JIP. Cinq études permettent la détection de 2 (82,90), 3 (83), 5 (86) et 14 germes anaérobies (88).

Gardete-Hartmann et al. relie 5 des 6 infections plurimicrobiennes ratées en culture à des infections « récurrentes » (86).

Tableau 13 : Synthèse des cas polymicrobiens décrits (81,82,86,88,90–92,98)

	PCR BF-JIP concordante avec la culture	Uniquement retrouvé en culture	Uniquement retrouvé en PCR BF-JIP
Azad et al.	/	3 cas : - <i>S. aureus</i> concordant avec la culture de LA mais tissus plurimicrobiens (<i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> et <i>B. fragilis</i>) - <i>S. viridans</i> group* et <i>Acinetobacter</i> spp. (négatif en tMGs) - <i>S. mitis</i> group et <i>C. acnes</i>	/
Saeed et al.	2 cas : - <i>E. faecium</i> et <i>C. albicans</i> - <i>E. faecalis</i> et <i>Citrobacter</i>	3 cas : - <i>S. aureus</i> et <i>F. magna</i> * - <i>S. marcescens</i> et <i>S. epidermidis</i> - <i>Candida</i> spp. et <i>SCN</i>	5 cas : - 4 cas avec germes supplémentaires : <i>P. micra</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>S. pyogenes</i> - 1 culture stérile : <i>Anaerococcus prevotii/vaginalis</i> et <i>F. magna</i>
Schoenmakers et al.	/	3 cas comparés aux cultures de LA : - <i>S. mitis</i> + <i>S. epidermidis</i> + <i>Corynebacterium</i> spp. - <i>E. faecalis</i> + <i>C. tuberculoostearicum</i> - <i>E. cloacae</i> complex* + <i>S. epidermidis</i> 3 autres cas comparés à la culture de tissus (cultures de LA négatives)	/
Salar-Vidal et al.	1 cas : - <i>E. coli</i> et <i>E. faecalis</i>	/	13 cas : - 11 cas avec germes supplémentaires : 3 <i>Anaerococcus prevotii/vaginalis</i> , 3 <i>Peptoniphilus</i> , 3 <i>Streptococcus</i> spp., 2 <i>M. morganii</i> , 2 <i>C. albicans</i> , 2 <i>P. micra</i> <i>Citrobacter</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>F. magna</i> , <i>S. lugdunensis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> - 2 cultures stériles : <i>Anaerococcus prevotii/vaginalis</i> , <i>F. magna</i> , <i>P. micra</i> , <i>Peptoniphilus</i> , <i>S. aureus</i> et <i>Streptococcus</i> spp. <i>E. cloacae</i> complex et <i>E. coli</i>
Gardete-Hartmann et al.	1 cas : - <i>S. aureus</i> et <i>P. mirabilis</i>	11 cas comparés aux cultures de biopsies : - <i>P. aeruginosa</i> * + <i>C. parapsilosis</i> * - <i>C. jeikeium</i> + <i>C. parapsilosis</i> * - <i>P. aeruginosa</i> * + <i>E. coli</i> * + <i>S. epidermidis</i> - <i>C. parapsilosis</i> * + <i>M. luteus</i> - <i>C. avidum</i> * + <i>S. epidermidis</i> - <i>C. acnes</i> + <i>S. aureus</i> * - <i>B. pumilus</i> + <i>S. epidermidis</i> + <i>E. faecium</i> * - <i>C. koseri</i> + <i>S. epidermidis</i> - <i>S. aureus</i> + <i>S. epidermidis</i> - <i>S. lugdunensis</i> + <i>S. epidermidis</i> - <i>S. epidermidis</i> + <i>S. hominis</i>	6 cas : - 5 cas avec germes supplémentaires : 2 <i>S. aureus</i> , 2 <i>F. magna</i> , 2 <i>Peptoniphilus</i> , <i>E. faecium</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Anaerococcus prevotii/vaginalis</i> - 1 cas avec <i>S. capitis</i> en culture et <i>S. aureus</i> retrouvé en PCR BF-JIP
Moran et al.	/	2 cas en culture mais négatifs en PCR ADN16s : - <i>E. faecalis</i> + <i>S. epidermidis</i> - <i>S. lugdunensis</i> * + <i>S. epidermidis</i> + <i>S. aureus</i>	1 cas où seul <i>S. aureus</i> est retrouvé en culture et PCR ADN16s : - <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> + <i>E. faecium</i>
Lund-Andersen et al.	1 cas : - <i>F. magna</i> + <i>S. aureus</i>	4 cas : - <i>S. agalactiae</i> + <i>S. hominis</i> - <i>S. capitis</i> + <i>C. acnes</i> - <i>S. pyogenes</i> * + <i>S. epidermidis</i> - <i>S. aureus</i> * + <i>S. caprae</i>	1 cas avec germes supplémentaires : - <i>Anaerococcus prevotii/vaginalis</i> + <i>Peptoniphilus</i>
Berinson et al. 2025	/	1 cas où <i>C. amalonaticus</i> n'est pas retrouvé en PCR BF-JIP	2 cas avec germes supplémentaires : - 1 <i>Peptoniphilus</i> retrouvé - <i>P. aeruginosa</i> * + <i>F. magna</i> + <i>S. aureus</i> + <i>Anaerococcus prevotii/vaginalis</i>

En rouge : hors panel ; * : Germe du panel non détecté

III.2.3.5 Résistances

La détection des gènes de résistance semble satisfaisante. Esteban et al. concluent à une excellente concordance positive de 100% et une concordance négative de 98,8% expliquée par 4 cas de SARM non détectés par la culture (87). Dans les cohortes ne retrouvant pas de bactéries résistantes en culture, la PCR BF-JIP n'en retrouve pas non plus (81,82,85,90,91). Lorsque la PCR BF-JIP détecte une résistance, cette dernière est confirmée quasiment systématiquement par la culture ou par d'autres méthodes moléculaires (83,86–89). Il existe bien sûr des exceptions. Deux cas d'entérocoques détectés ERV n'ont pas été retrouvés en culture (83,86). L'étude de Pascual et al. (84) reporte le plus grand nombre de germes résistants (44 cas). Dans cette étude, la PCR BF-JIP détecte 28 nouvelles résistances : 10 SARM, 5 CTX-M, 5 NDM, 5 OXA-48-like et 3 VIM. Notons que 3 cas de SARM retrouvés en culture n'ont pas été détectés par PCR BF-JIP : 2 cas dans l'étude de Pascual et al. (84) et 1 cas dans l'étude de Moran et al. (92). Ce dernier cas est retrouvé positif lors du second passage en PCR BF-JIP.

III.2.4 Performances

III.2.4.1 Définitions des auteurs

Dans l'absolu, la sensibilité de la PCR BF-JIP mesure la capacité à détecter les agents pathogènes chez les patients réellement atteints d'IOA. A la lecture des articles, il est apparu que la sensibilité a été calculée de différentes façons ; elle compare les performances de la PCR à la clinique (16,81,86,90,91), à la culture (82,85,87) ou à la PCR ADN16s (81). La spécificité caractérise la capacité de la PCR à ne pas surdiagnostiquer d'IOA. De même que la sensibilité, elle a été calculée en comparaison à la clinique (16,81,86,90,91) ou à la culture (82,85,87).

La VPP est la probabilité qu'une PCR soit positive chez un patient réellement atteint d'une IOA. La VPN, au contraire, est la probabilité qu'une PCR soit négative chez un patient n'ayant pas d'IOA. Ces deux paramètres ont été calculés dans seulement 2 études (89,92).

Les tests de concordances positives (PPA) et négatives (NPA) sont équivalents respectivement à la sensibilité et à la spécificité (80). La PCR BF-JIP est évaluée en comparaison à la culture (86,88,89,92,98) ou à la PCR ADN16s (16). La concordance globale permet de tester le niveau d'accord global entre la PCR et la culture (84).

Pour simplifier le discours, nous parlerons de sensibilité lorsque les études comparent la PCR BF-JIP à la clinique et de PPA en comparaison à la culture indépendamment du terme utilisé dans les articles.

III.2.4.2 Performances obtenues

La sensibilité a été étudiée dans 5 articles sur 13 (16,81,86,90,91). Elle est retrouvée entre 75 et 100% quand les auteurs considèrent uniquement les patients infectés par des agents pathogènes présents dans le panel. Elle chute entre 47,5 et 83% si tous les patients infectés sont considérés (Tableau 12). L'équipe de Schoenmakers et al. a calculé des sensibilités rapportées au type d'infection diagnostiquée. Ainsi, ils évoquent une meilleure sensibilité dans le cadre d'IOA sur AN ou d'IOAP tardives avec respectivement 83 et 73% tandis que pour les infections postopératoires précoces la sensibilité n'est que de 30%. Les effectifs utilisés pour calculer ces sensibilités sont cependant très faibles (91). Une étude similaire a été réalisée par l'équipe de Gardete-Hartmann et al. retrouvant une sensibilité plus importante pour les IOAP aiguës retardées que pour les IOAP chroniques et aiguës précoces. Cependant ces sensibilités restent modestes, comprises entre 40% pour les infections chroniques et 73,1% pour les IOAP aiguës retardées (86). La spécificité est rapportée entre 89 et 100% (Tableau 12).

La VPP et la VPN ont été rarement calculées (89,92). Dans la publication de Gaillard et al. (89), la VPP est de 100% mais les 307 patients inclus sont tous réputés infectés. La VPN est de 82,6%. Cette dernière est significativement meilleure dans les 176 cas d'infections natives (92,2%) par rapport aux 131 cas d'infections sur prothèse (64,2%). Lund-Andersen et al. (90) décrivent 16 positifs sur une cohorte de 51 échantillons. Ils calculent une VPP de 73% et une VPN de 86% en considérant tous les agents pathogènes infectants. La VPP reste de 73% mais la VPN passe à 100% si on ne prend en compte que les agents du panel (90).

Sept auteurs comparent la PCR BF-JIP à la culture (82,84–89,92). La concordance positive varie de 70 à 100% pour les agents pathogènes du panel. En revanche, elle baisse entre 41,7 à 84,9% en prenant en compte tous les germes retrouvés. La concordance négative est plus stable. Elle est estimée entre 91,9 et 100% avec peu de variabilité en fonction du spectre observé (Tableau 12). Seuls Pascual et al. ont

calculé un pourcentage d'accord global qui est de 88,4% pour les IOA sur AN et de 85,7% pour les IOAP (84).

III.2.4.3 Performances comparées aux autres techniques moléculaires

Une étude a comparé la PCR BF-JIP avec la PCR ADN16s retrouvant une concordance positive à 85% (16). Par ailleurs, Azad et al. a montré que la PCR ADN16s est significativement plus sensible que la PCR BF-JIP en incluant tous les agents pathogènes. Cependant la différence de sensibilité n'est pas significative si l'on se restreint aux germes du panel (81).

La PCR ADN16s et le NGS sont des techniques applicables à tous types de prélèvements et donc aux prélèvements de LA. Elles sont cependant longues et parfois difficiles à interpréter. Auparavant, d'autres outils moléculaires d'aide à l'identification rapide d'hémocultures ont pu être détournés pour le diagnostic d'IOA (11). Depuis peu, de plus en plus de techniques spécifiques à l'IOA ont été développées. Des kits ont été mis sur le marché mais ne sont plus disponibles tels que le DendriskIT OA ou encore le Prove-it. La PCR Unyvero ITI® a une cible *Staphylococcus* spp. et *C. acnes* avec une spécificité qui reste proche de celle de la PCR BF-JIP (16). La version G2 du test montre une meilleure sensibilité que la version G1. En effet, sa sensibilité est rapportée entre 72,1% et 85,1% (9). Le rendu de résultat est attendu en 5h.

III.2.5 Maniement et délais de rendu

La PCR BF-JIP est de maniement simple avec l'introduction de 200µL d'échantillon de liquide dans une cassette dans des conditions d'asepsie très rigoureuse (70). Les résultats sont interprétés par un logiciel intégré. Son utilisation est donc facilitée par rapport à la PCR ADN16s (81). De plus, cette technique semble générer peu de résultats invalides. Deux cas seulement sont rapportés : 1 sur 60 échantillons dans l'étude d'Azad et al. (81) et 1 sur 307 dans l'article de Gaillard et al. (89).

Le délai de rendu de la culture peut varier de 35 à plus de 50h (16,82,85). L'antibiogramme peut être rendu en moyenne en 47h et jusqu'à 100h après le prélèvement (16,82,85). Actuellement, l'examen conventionnel le plus rapide est le Gram, nécessitant de 4 à 6h. Or, ce dernier a montré une sensibilité médiocre et n'est

plus réalisé partout (85,91). La PCR BF-JIP rendue entre 1 et 14h permet en plus de l'identification d'orienter rapidement vers la présence ou non de gènes de résistances.

III.2.6 Propositions de positionnement de la PCR BF-JIP

III.2.6.1 Précoce

Une récente revue de la littérature considère que la PCR BF-JIP pourrait permettre d'élargir l'indication du DAIR (84). Actuellement, le DAIR n'est recommandé que dans les cas d'infections aiguës sur prothèse dont l'évolution est inférieure à 3 semaines. Une PCR positive pourrait permettre d'élargir au-delà de 3 semaines la possibilité d'un geste DAIR en cas d'identification d'une bactérie ne formant pas de biofilm en absence de contre-indications supplémentaires. Cela reste à évaluer au cours d'une étude clinique (99).

De plus, les travaux de Ghirardelli et al. (100) ont pour but de diminuer le nombre de procédures de remplacement de prothèse en 2 temps au profit de procédures en 1 temps. Ces procédures nécessitent absolument une identification de l'agent pathogène en cause. Cet article est le premier à sélectionner les patients bénéficiant d'une PCR BF-JIP via un algorithme. Ce dernier a été créé à partir des critères diagnostics de l'ICM 2018 ainsi que ceux de l'EBJIS (Figure 15). L'analyse est rétrospective sur des prélèvements de LA de genoux et de hanches prélevés chez des patients suspects d'IOAP ou d'IOA sur AN. Les patients de moins de 18 ans ou ayant déjà eu une arthrocentèse moins de 30 jours auparavant ont été exclus.

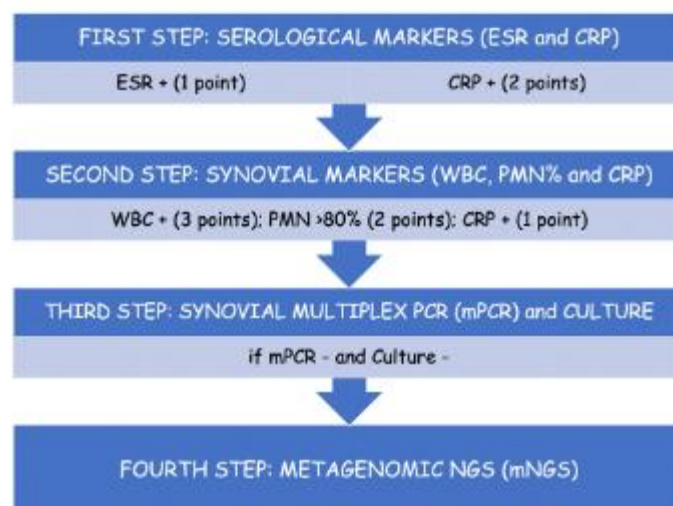


Figure 15 : Algorithme décisionnel d'après Ghirardelli et al. (100)

Si les critères étaient rassemblés (CRP sérique et biomarqueurs de LA positifs) alors une PCR BF-JIP était réalisée. Sur les 117 LA de patients suspects d'IOA sur AN ou d'IOAP, 43 (36,8%) remplissaient ces critères. Les délais de rendus de la PCR BF-JIP, de la culture et de la métagénomique ont été comparés afin de déterminer l'analyse permettant le diagnostic le plus précoce. Parmi les 26 IOAP, 12 étaient d'abord documentées par la PCR BF-JIP, 9 par la culture et 5 par la métagénomique. Pour les 17 IOA sur AN, 15 étaient d'abord diagnostiquées par la PCR BF-JIP et 2 par la culture. La PCR BF-JIP était le déterminant diagnostique dans 63% (27/43) des cas avec un rendu moyen à 3,15h. La sélection par l'algorithme permettait d'avoir une documentation positive pour les 43 LA respectant les critères. La population reste restreinte. Cet algorithme est donc à valider par d'autres investigations (100).

Selon Saeed et al., l'utilisation se justifie dans le cas de suspicion d'AS aiguë incluant les infections sur prothèse. Les populations pouvant en bénéficier sont assez larges : adultes et enfants, usagers de drogues, à haut risque d'IST, immunodéprimés ou ayant reçu des antibiotiques, en particulier en présence de signes cliniques systémiques. La prescription doit se faire dans le cadre d'une procédure standardisée ou sur avis d'expert. Dans l'idéal, le test devrait pouvoir être effectué 7 jours/7. Le but est également de pouvoir switcher plus rapidement vers des traitements par voie orale et de diminuer le temps de traitement (83).

III.2.6.2 Cultures stériles

D'un autre côté, Azad et al. positionne cet outil en cas de culture stérile, avant une analyse par métagénomique (Figure 16).

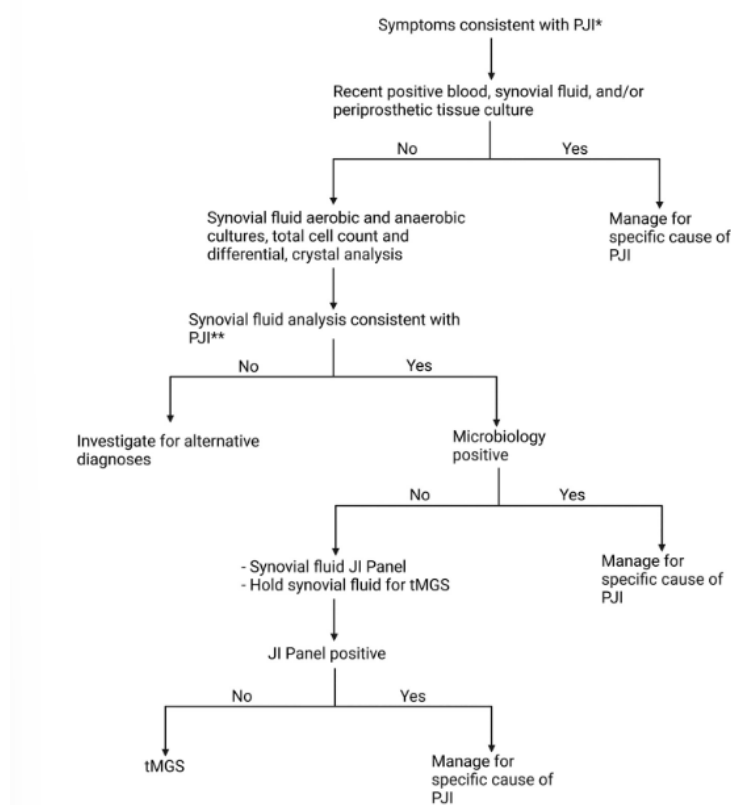


Figure 16 : Positionnement de la PCR BF-JIP d'après Azad et al. (81)

III.2.7 Impact clinique

III.2.7.1 Estimé

Certains auteurs ont estimé un impact clinique rétrospectivement. Ce dernier se traduit par une administration d'antibiotiques, l'arrêt de ces derniers ou un geste chirurgical. Ainsi, Hoffman et al. détermine que la PCR BF-JIP aurait pu changer la prise en charge dans 51% des cas infectés et 11% des cas non infectés (16). Dans l'article de Salar-Vidal et al., l'impact rétrospectif a été estimé par l'équipe pluridisciplinaire de chaque centre inclus dans l'étude. En moyenne, 36,6% des PCR BF-JIP auraient conduit à une action, surtout si la PCR était positive (66,3%). Au contraire, un résultat négatif n'aurait pas influencé la décision thérapeutique dans 82,8% des cas (88). Dans la cohorte de Pascual et al., environ la moitié des utilisateurs ont donné leurs retours vis-à-vis du bénéfice de la PCR BF-JIP : 64% d'impact en cas de positivité dans les cas d'IOA sur AN et 70% en cas d'IOAP. Comme pour les autres articles, l'impact est moindre en cas de résultat négatif : 31% si AN et seulement 20% en cas d'IOAP (84). 22,3% des patients avec une seule culture positive auraient pu être reclassés en IOAP selon l'ICM 2018 et 9,7% des patients auraient pu recevoir un traitement différent d'après Gardete-Hartmann et al. (86). Berinson et al. suggère que l'intégration à un

programme de gestion des antimicrobiens dédié aurait pu amener à des changements de traitements (82).

III.2.7.2 Vie réelle

En 2025, Berinson et al. ont démontré un impact clinique en vie réelle. Ils ont rapporté que 22,2 % des cas présentant à la fois une culture et une PCR positives, ainsi que 45,5 % des cas avec uniquement une PCR positive, avaient bénéficié d'une initiation ou d'une adaptation thérapeutique en réponse aux résultats de la PCR (82).

III.2.8 Coût

Les auteurs ne parlent pas du coût de cette PCR. Or nous savons que la PCR BF-JIP est une PCR multiplexe commercialisée aux alentours de 150€ le test. En France, il n'est pas prévu de cotation par la Sécurité Sociale. Il s'agit donc d'un coût supplémentaire dans la prise en charge des IOA.

III.3 Discussion

III.3.1 Description des études

Les 13 cohortes adultes publiées en moins de 3 ans témoignent de l'intérêt porté à l'outil moléculaire qu'est la PCR BF-JIP. La quantité d'échantillons positifs est une problématique essentielle. Elle oblige les auteurs à faire des études rétrospectives voire multicentriques. Ces dernières sont principalement d'origine européenne mais des collaborations internationales sont nécessaires pour obtenir une puissance d'étude. Néanmoins, certains articles présentent des populations faibles, limitant leur significativité (Tableau 12).

Le fournisseur s'implique très activement dans plusieurs publications. Son objectif est bien sûr avant tout de permettre la mise sur le marché de son réactif. Il a aussi participé très souvent (11/13 publications) pour assurer la valorisation scientifique de sa PCR multiplexe.

III.3.2 Description des cas étudiés

Toutes les études travaillent sur la matrice préconisée par le fournisseur, à savoir le LA. Quatre études ont abordé des matrices très différentes. Soit dans le cadre de documentation d'IOA (16,93) soit dans le cadre d'autres situations infectieuses (95,96). Ce n'est pas le premier outil moléculaire de la sorte dont l'utilisation est détournée. D'autres auteurs ont montré qu'à l'inverse, des PCR telles que SeptiFast®, GenoType®, ou encore Filmarray® BCID destinées au diagnostic rapide des hémocultures pouvait être utilisée dans le diagnostic des IOA avec de bons résultats (11).

Le diagnostic d'IOA avec un prélèvement sur site unique de LA n'est possible que dans les infections sur AN selon les recommandations françaises les plus récentes (46). *A contrario*, le diagnostic d'IOAP repose généralement sur le recueil de 3 à 5 prélèvements quelles que soient les recommandations suivies (Tableau 5). Or les auteurs n'évoquent jamais la nécessité de réaliser la PCR BF-JIP sur plusieurs prélèvements dans le cas d'IOAP pour se rapprocher des recommandations. En pratique, dans le cadre d'une suspicion d'IOA, limiter l'utilisation de la PCR BF-JIP à un échantillon de LA peut en diminuer la sensibilité. Il a été montré que de vrais négatifs peuvent survenir dans l'analyse de LA en comparaison à des échantillons plus

profonds (86,90,93). Il nous paraîtrait plus pertinent d'effectuer la PCR multiplexe sur le prélèvement le plus profond. Tout en sachant que certains auteurs évoquent une documentation microbiologique hors panel plus représentée sur ce type de prélèvements (90). D'autres essais sur ce sujet ou une étendue de l'indication par le fournisseur seraient souhaitables en ce sens.

Gardons en tête que la nécessité d'une certaine quantité de prélèvement peut empêcher des inclusions et générer un biais important (91).

La majorité des cas étudiés sont des IOA sur AN, 53% des 4972 échantillons publiés sur 2 ans et demi. Un nombre non négligeable (566 soit 11,4%) ne précise pas le caractère natif ou prothétique de l'articulation. Selon les articles, les IOA sur AN et les IOAP ont été étudiées ensemble ou séparément. Or leur épidémiologie est différente (38,41,42). Il serait intéressant de réaliser des études séparant ces deux types d'infection pour préciser l'indication de la PCR BF-JIP (86). D'autant plus que la supériorité du test dans des contextes aigus d'IOA sur AN ou d'IOAP est suggérée dans 3 publications (81,83,87). Ceci s'expliquerait par le profil des agents impliqués dans ce type d'infections, d'origine hématogène essentiellement (91).

De nombreuses études ont été menées principalement sur des échantillons provenant de genoux ou de hanches (16,81–92). La représentation d'échantillons d'épaules est très limitée. Ce constat ne permet pas d'évaluer correctement la PCR BF-JIP en cas d'infection d'épaule, sachant que *C. acnes*, hors du panel de cette PCR, est le principal pathogène (81). Les autres types de prélèvements (cheville, coude, etc.) sont anecdotiques dans les études présentées. Il est également peu fréquent d'avoir des patients atteints de ce type d'infections.

A la relecture de ces études, de nombreuses imprécisions sont identifiées. D'abord, l'infection est majoritairement posée sur le diagnostic du clinicien, sans précision sur le référentiel utilisé (16,82–85,87,90,92). Certains de ces auteurs reconnaissent que le diagnostic final peut être erroné. En l'absence de gold standard, aucune autre solution rigoureuse ne peut être proposée à notre connaissance. De plus, il manque souvent les notions d'une antibiothérapie préalable et du type d'infection (aiguë précoce, aiguë tardive, chronique). Ces informations sont pourtant accessibles dans les dossiers patients. Il est supposé que l'utilisation en routine de ce type de panel pourrait diminuer le nombre de faux négatifs en culture liés aux traitements (82,86,89). D'autres études prenant en compte cette donnée seraient donc intéressantes.

Malgré la présence de certaines cohortes conséquentes (84,87), le taux de positivité en culture est relativement faible (Tableau 12). Il arrive que des sous populations soient redéfinies, diminuant encore l'effectif (91). Des conclusions sont apportées même devant le nombre de positifs limités (85). La puissance de ces études est donc parfois discutable.

Les SCN, absents du panel en dehors de *S. lugdunensis*, sont la première ou la seconde cause d'IOAP (6,38). Evidemment, l'absence de ces espèces bactériennes dans le panel de la PCR BF-JIP est pointé dans la majorité des articles (81–85,87–89,92). Par exemple, 60% des infections prises en charge dans un hôpital autrichien ne sont pas couvertes par le spectre de détection de cette PCR multiplexe (86). A l'inverse, dans une étude allemande, aucune des 24 cultures d'échantillons provenant de patients suspects d'IOAP n'a poussé avec des agents pathogènes hors panel (82). Ainsi il est clair que cet outil moléculaire a *de facto* des performances fonction de l'épidémiologie. Il pourrait donc avoir un positionnement différent selon les centres.

Dans l'étude d'Azad et al, les résultats de la PCR BF-JIP et de l'ADN16s sont comparés à la clinique. On peut noter une supériorité de la PCR ADN16s par sa capacité à détecter les germes majoritairement impliqués dans les IOAP (81). L'interprétation d'un examen de biologie moléculaire ou d'une culture positive à SCN ou *C. acnes* peut être compliquée, en particulier si un seul prélèvement s'avère positif. L'implémentation de ces bactéries dans le panel de la PCR BF-JIP avec de bonnes sensibilité et spécificité est un vrai challenge (81,87).

III.3.3 Capacité de détection

La présence dans le panel de germes comme *N. gonorrhoeae* et *K. kingae* est un avantage car ces pathogènes sont exigeants et parfois difficiles à isoler en culture (101,102). La détection de *N. gonorrhoeae* est importante pour le traitement mais aussi la prise en charge spécifique (bilan d'IST) des patients et des partenaires (83,84,88). La présence de la cible *K. kingae* est nécessaire pour une utilisation en pédiatrie puisque cette bactérie est fréquemment responsable d'IOA chez les enfants de moins de 3 ans (63,102). L'étude espagnole montre une bonne performance de la PCR BF-JIP pour détecter *K. kingae* (97). Les cas d'IOA à *Kingella* spp. sont peu nombreux dans les autres cohortes présentées (16,81–92). Cela s'explique par le type d'étude excluant les patients de moins de 18 ans. Pour l'étude pédiatrique de Camacho et al.,

le seul cas de *K. kingae* s'explique par l'âge des patients inclus (> 3 ans) et la faible incidence de ce pathogène en Amérique du Sud (93). D'autres bactéries exigeantes sont également mises en évidence grâce à cette PCR. C'est le cas de *S. pneumoniae* notamment, mais aussi, de nombreuses bactéries anaérobies. Certains auteurs notent que l'utilisation en routine de ce test pourrait amener à une augmentation de la positivité vis-à-vis de ces agents pathogènes (84,87), voire potentiellement à une modification de l'épidémiologie. Notre analyse synthétique confirme la force de cette PCR pour détecter les bactéries anaérobies, notamment dans les infections polymicrobiennes (Tableau 13). Comme toute technique de biologie moléculaire, la PCR BF-JIP est moins impactée par la prise d'antibiotiques.

Plusieurs auteurs soulignent que la PCR BF-JIP est un outil complémentaire à la culture (83,84,88,92,100). Cette dernière reste recommandée en intégrant un ensemencement sur flacons d'hémoculture et une incubation prolongée (56). D'autant que la PCR BF-JIP n'est pas exhaustive et ne couvre pas tous les germes, surtout ceux impliqués dans les infections chroniques (87,89) ou aiguës postopératoires. De plus, il est possible d'avoir de faux négatifs de germes présents dans le panel. Un résultat négatif de la PCR BF-JIP ne permet donc pas d'exclure une IOA. D'autres investigations moléculaires sont à envisager si nécessaire en particulier s'il s'agit d'infection sur épaule, en cas de présence de matériel ou dans les cas d'infections chroniques ou indolentes (16). Cette affirmation est à nuancer pour les patients suspects d'IOA sur AN ; un résultat négatif chez ces patients peut orienter vers un diagnostic différentiel (83), toujours avec prudence.

Des cas d'infections polymicrobiennes sont relevés (Tableau 13). Ces infections restent des cas assez rares dans les articles, ce qui ne permet pas d'étude puissante à leur sujet. Pourtant, il semblerait qu'en France leur implication dans les IOA complexes ne soit pas à négliger puisqu'elles représenteraient un tiers des cas (6). Un certain nombre d'infections polymicrobiennes échappe à la détection par la PCR BF-JIP en raison de son spectre, surtout par mise en évidence de SCN. En revanche, d'autres cas sont retrouvés uniquement en PCR, en particulier l'association de germes anaérobies. Cela pose la question de compétition en culture ou d'une susceptibilité plus importante de ces dernières aux antibiotiques (88). Il est suggéré que la mauvaise documentation d'une infection polymicrobienne pourrait amener à une antibiothérapie non adaptée et, à terme, à des récurrences de l'infection (86).

Exceptés 3 SARM retrouvés en culture non confirmés par la PCR, la détection des gènes de résistance semble satisfaisante. La PCR BF-JIP est plus performante que la culture pour détecter les résistances de son panel. Ceci peut s'expliquer par la détection de résistances associées à des bactéries n'ayant pas été retrouvées en culture. Or la possibilité de détecter, éventuellement plus rapidement, des résistances permet de mettre en place un traitement adapté précoce. Des auteurs attirent l'attention sur cette importance dans les zones géographiques avec un fort taux d'antibiorésistance (83,84). A nouveau, la culture reste recommandée car elle permet la mise en évidence de résistances autres que celles du panel (90) par la réalisation d'antibiogrammes complets.

III.3.4 Performances

L'absence de gold standard pour établir un diagnostic d'IOA ne permet pas un calcul standardisé des sensibilités, spécificités, PPA et NPA. Certaines études ont fait le choix favorable de calculer ces variables en tenant compte uniquement des germes du panel (16,81–83,85–88,90–92). Par exemple, dans l'étude de Berinson et al. de 2025, la sensibilité est calculée sur les germes du panel mais la répartition épidémiologique peu classique de leur cohorte ne retrouve pas d'agents hors panel (82). Parfois, plusieurs calculs sont réalisés en tenant compte ou non des résultats faussement négatifs des agents en dehors du panel (16,81,85,86,90–92). Les pourcentages les plus défavorables de sensibilité et spécificité sont alors respectivement de 47,5% et 89% (Tableau 12). Sa bonne spécificité pourrait en faire un outil fiable en cas de PCR positive.

La comparaison à la PCR ADN16s montre une bonne concordance positive en ne prenant en compte que le panel (16). La PCR ADN16s reste un outil performant en particulier pour la détection de *S. epidermidis* (81).

III.3.5 Maniement et délais de rendu

Cette technique semble robuste ; elle génère peu d'invalides. Ceci pourrait être lié à des cas non rapportés dans les articles.

Un argument important de cet outil est donc sa rapidité (84,86,88,90). Dans les cas d'infections chroniques, un délai de quelques jours de rendu n'a pas forcément un

impact important sur la prise en charge du patient (87). L'approche est différente dans les cas d'infections aiguës. En effet, les complications aiguës telles qu'un sepsis ne sont pas rares. Dans ce cas, avoir une identification voire un rendu rapide de résistances peut orienter rapidement vers le traitement le plus adapté (87). Dans le cas d'une PCR BF-JIP positive, la mise en place d'antibiotiques adaptés précocement permet de protéger l'articulation et de diminuer le risque d'apparition de résistances (16,84,91).

III.3.6 Propositions de positionnement

Deux types d'indications sont fréquemment retenues : très précocement après le prélèvement (83,84,99,100), sinon après échec de la culture avant de continuer les investigations moléculaires (81). La première proposition orienterait vers un diagnostic rapide avec mise en place des traitements adéquats très rapidement dès réception du prélèvement au laboratoire. La deuxième diminuerait le nombre de PCR ADN16s réalisées après culture stérile.

De notre point de vue, associer ces deux indications ne semble pas contradictoire. Proposer une telle organisation repose avant tout sur le recueil d'informations cliniques exhaustives de la part du service clinique ou accessible dans le dossier patient. L'organisation pratique d'une telle proposition reste à évaluer.

Notons néanmoins que d'autres auteurs déconseillent d'utiliser la PCR BF-JIP dans un contexte d'infection chronique (81,83,87,89) ou d'IOAP aiguë précoce (91).

III.3.7 Impact clinique

L'impact clinique rétrospectif est abordé dans plusieurs articles (16,84,88). L'utilité de la PCR BF-JIP est confirmée en cas de résultat positif. Dans cette situation, l'impact clinique estimé peut concerner jusqu'à 70% des patients atteints d'IOAP (84). Des doutes persistent en cas de résultat négatif puisqu'on ne peut pas exclure un échec de détection. Ces deux constats sont confirmés par une étude prospective (82). La limite en cas de résultat négatif pourrait s'expliquer par la nature du prélèvement, la liste du panel et la sensibilité de la PCR.

L'impact clinique sera d'autant plus performant que (i) le biologiste intègre une prestation de conseil dans ses résultats sur les limites et performances de cette PCR multiplexe (ii) le clinicien récupère et considère le résultat rapidement.

III.3.8 Coût

La PCR BF-JIP est un réactif coûteux. Son coût d'une centaine d'euros est à comparer à celui de plusieurs milliers d'euros d'une hospitalisation pour IOA (87). Le fait de mettre en place un traitement rapidement grâce à la PCR entraîne notamment une diminution de la durée et donc du coût de l'hospitalisation.

IV. Conclusion

Bien que le nombre d'articles à lire ait été plutôt restreint, leur analyse s'est avérée très riche et complexe.

Malgré des cohortes parfois conséquentes, la puissance des études reste limitée. De nombreuses disparités en ressortent : sites d'infection (genoux, hanches), matrices analysées (LA, biopsies, autres), techniques comparées (culture, PCR ADN16s), référentiels diagnostic (diagnostic du clinicien, suivi de recommandations). Un certain nombre d'imprécisions se sont rajoutées limitant l'interprétation ; elles concernaient la présence ou non d'antibiothérapie préalable, le caractère natif, périprothétique, aiguë ou chronique de l'infection. L'absence d'harmonisation entre les études vis-à-vis des calculs de la sensibilité, la spécificité, la PPA et la NPA rend difficile une généralisation des résultats.

Les SCN représentent un manque important dans le panel en vue de son utilisation dans les cas d'IOAP ou d'infections chroniques. Il en est de même pour *C. acnes* et les infections d'épaule. Le faible nombre d'infections polymicrobiennes constitue également un biais de recrutement dans les études analysées. Les performances semblent donc centre-dépendantes, ce qui renforce la nécessité de conduire notre propre étude au CHV, potentiellement sur d'autres types de prélèvements et avec une réflexion approfondie sur le positionnement.

Plusieurs points positifs sortent de cette revue bibliographique. La pertinence de la PCR BF-JIP est plus marquée dans le cas d'infections aiguës, notamment au niveau d'articulations natives, en situation d'urgence lors de complications aiguës, ou encore après une administration préalable d'antibiotiques. L'usage de la PCR est généralement déconseillé dans les infections chroniques. Cependant, ces avis ne sont pas consensuels. Une PCR positive reste néanmoins jugée contributive par la majorité des études.

Un des atouts majeurs de la PCR BF-JIP est sa capacité à détecter des germes exigeants tels que *K. kingae* (validant son utilisation chez l'enfant), *N. gonorrhoeae*, *S. pneumoniae* ou encore des bactéries anaérobies. La PCR BF-JIP permet la détection d'infections polymicrobiennes et d'un certain nombre de gènes de résistance. Néanmoins, la culture classique ne doit pas être écartée. Améliorer ses performances est un enjeu à poursuivre.

Comme la majorité des PCR multiplexes récemment mises sur le marché, la PCR BF-JIP est une PCR maniable et rapide.

Enfin, si le coût du test semble élevé, il est à remettre dans le contexte d'une pathologie dont la prise en charge coûte plusieurs milliers d'euros. Ainsi, la PCR pourrait permettre des économies liées à une meilleure prise en charge diagnostique, évitant les errances, les traitements inappropriés et les durées d'hospitalisation prolongées.

Afin d'évaluer son apport et son positionnement au centre hospitalier de Valenciennes, une étude interne en vie réelle sera prochainement menée.

Bibliographie

1. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer AI, Gaborit C, Rosset P, et al. Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: clinical and economic outcomes. *J Hosp Infect.* 2012;82(1):40-8.
2. Laurent E, Gras G, Druon J, Rosset P, Baron S, Le-Louarn A, et al. Key features of bone and joint infections following the implementation of reference centers in France. *Médecine Mal Infect.* 2018;48(4):256-62.
3. Malizos KN. Global Forum: The Burden of Bone and Joint Infections: A Growing Demand for More Resources. *J Bone Jt Surg.* 2017;99(5):e20.
4. Ghislain Aubin G, Corvec S. Épidémiologie et physiopathologie générale des infections ostéo-articulaires. *Rev Francoph Lab.* 2016;(480):25-31.
5. García-Arias M, Balsa A, Mola EM. Septic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(3):407-21.
6. Lemaigen A, Bernard L, Marmor S, Ferry T, Grammatico-Guillon L, Astagneau P. Epidemiology of complex bone and joint infections in France using a national registry: The CRIOAc network. *J Infect.* 2021;82(2):199-206.
7. Vrancianu CO, Serban B, Gheorghe-Barbu I, Czobor Barbu I, Cristian RE, Chifiriuc MC, et al. The Challenge of Periprosthetic Joint Infection Diagnosis: From Current Methods to Emerging Biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4320.
8. Izakovicova P, Borens O, Trampuz A. Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook. *EFORT Open Rev.* 2019;4(7):482-94.
9. Van Schaik TJA, Heesterbeek PJC, van Susante JLC, Rijnen WHC, Goosen JHM. Multiplex PCR test as an intra-operative diagnostic tool for periprosthetic joint infection in presumed aseptic revision hip and knee arthroplasty: a 1-year follow-up study of 200 cases. *J Bone Jt Infect.* 2024;9(1):9-16.
10. Bernard E, Peyret T, Plinet M, Contie Y, Cazaudarré T, Rouquet Y, et al. The DendrisCHIP® Technology as a New, Rapid and Reliable Molecular Method for the Diagnosis of Osteoarticular Infections. *Diagn Basel Switz.* 2022;12(6).
11. Esteban J, Gómez-Barrena E. An update about molecular biology techniques to detect orthopaedic implant-related infections. *EFORT Open Rev.* 2021;6(2):93-100.
12. Kullar R, Chisari E, Snyder J, Cooper C, Parvizi J, Sniffen J. Next-Generation Sequencing Supports Targeted Antibiotic Treatment for Culture Negative Orthopedic Infections. *Clin Infect Dis.* 2023;76(2):359-64.
13. Gatti G, Taddei F, Brandolini M, Mancini A, Denicolò A, Congestri F, et al. Molecular Approach for the Laboratory Diagnosis of Periprosthetic Joint Infections. *Microorganisms.* 2022;10(8):1573.

14. Zhou H, Yang Y, Zhang Y, Li F, Shen Y, Qin L, et al. Current Status and Perspectives of Diagnosis and Treatment of Periprosthetic Joint Infection. *Infect Drug Resist.* 2024;17:2417-29.
15. Metso L, Mäki M, Tissari P, Remes V, Piiparinen P, Kirveskari J, et al. Efficacy of a novel PCR- and microarray-based method in diagnosis of a prosthetic joint infection. *Acta Orthop.* 2014;165-70.
16. Hoffman T, Kriger O, Cohen S, Gefen-Halevi S, Yahav D, Amit S. Real-Life Experience and Diagnostic Utility of the BioFire Joint Infection PCR Panel in Bone and Joint Infections: Analysis of a Prospective Validation Study. *Infect Dis Ther.* 2023;12(5):1437-43.
17. Pilly E. Infections ostéo-articulaires (IOA) de l'adulte et de l'enfant. In: *ECN Pilly* 2020. 6^e éd. 2019. p. 122-33.
18. Lacasse M, Derolez S, Bonnet E, Amelot A, Bouyer B, Carlier R, et al. 2022 SPILF - Clinical Practice guidelines for the diagnosis and treatment of disco-vertebral infection in adults. *Infect Dis Now.* 2023;53(3):104647.
19. Lew Daniel P., Waldvogel Francis A. Osteomyelitis. *N Engl J Med.* 1997;336(14):999-1007.
20. Marieb EN. *Essentials of Human Anatomy and Physiology.* 3^e éd.
21. Patel Robin. Periprosthetic Joint Infection. *N Engl J Med.* 2023;388(3):251-62.
22. Recommandations de pratique clinique. Infections osteo-articulaires sur materiel (prothese, implant, osteo-synthese). *Médecine Mal Infect.* 2009;39(11):815-63.
23. INSTRUCTION N°DGOS/PF2/2010/466 du 27 décembre 2010 [Internet]. [cité 29 janv 2025]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/instruction_466_271210.pdf
24. Ministère de la santé et de l'accès aux soins [Internet]. [cité 18 déc 2024]. Qu'est ce qu'une infection ostéo-articulaire complexe? Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/infections-osteo-articulaires/infections-osteo-articulaire-questions-reponses/article/qu-est-ce-qu-une-infection-osteo-articulaire-complexe>
25. Liste DGOS des centres IOA_01-2025 [Internet]. [cité 13 avr 2025]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgos_centresioa_01-2025.pdf
26. F15 : Les centres de référence pour infections ostéo-articulaires [Internet]. [cité 18 déc 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_mig_f15_centres_de_reference_infections_osteo-articulaires.pdf
27. Brady RA, Leid JG, Costerton JW, Shirliff ME. Osteomyelitis: Clinical overview and mechanisms of infection persistence. *Clin Microbiol Newsl.* 2006;28(9):65-72.
28. Wright JA, Nair SP. Interaction of staphylococci with bone. *Int J Med Microbiol.* 2010;300(2):193-204.

29. Mal S, Berendt AR, Peacock SJ. *Staphylococcus aureus* Bone and Joint Infection. J Infect. 2002;44(3):143-51.
30. Qu'est-ce qu'une infection ostéoarticulaire ? [Internet]. [cité 10 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.crioac-lyon.fr/qu-est-ce-qu-une-infection-osteoarticulaire/>
31. Physiopathologie de l'infection de prothèse [Internet]. [cité 7 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.crioac-lyon.fr/physiopathologie-infection-de-prothese/>
32. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. N Engl J Med. 2017;376(24):2367-75.
33. Nade S. Septic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003;17(2):183-200.
34. Grammatico L, Baron S, Rusch E, Lepage B, Surer N, Desenclos JC, et al. Epidemiology of vertebral osteomyelitis (VO) in France: analysis of hospital-discharge data 2002–2003. Epidemiol Infect. 2008;136(5):653-60.
35. Recommandations de bonne pratique HAS : Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/rbp_reco2clics_protheses_infectees.pdf
36. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Diagnosis and Prevention of Periprosthetic Joint Infections Clinical Practice Guideline. <https://www.aaos.org/pjguideline>. Published March 11, 2019.
37. Grammatico-Guillon L, Baron S, Rosset P, Gaborit C, Bernard L, Rusch E, et al. Surgical site infection after primary hip and knee arthroplasty: a cohort study using a hospital database. Infect Control Hosp Epidemiol. 2015;36(10):1198-207.
38. Geno Tai DB, Patel R, Abdel MP, Berbari EF, Tande AJ. Microbiology of Hip and Knee Periprosthetic Joint Infections: A Database Study. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2022;28(2):255-9.
39. Kalbian I, Park JW, Goswami K, Lee YK, Parvizi J, Koo KH. Culture-negative periprosthetic joint infection: prevalence, aetiology, evaluation, recommendations, and treatment. Int Orthop. 2020;44(7):1255-61.
40. Titécat M, Senneville E, Wallet F, Dezègue H, Migaud H, Courcol RJ, et al. Bacterial epidemiology of osteoarticular infections in a referent center: 10-year study. Orthop Traumatol Surg Res. 2013;99(6):653-8.
41. Wu KA, Kugelman DN, Seidelman JL, Seyler TM. Native Joint Septic Arthritis. Antibiotics. 2024;13(7):596.
42. Clerc O, Prod'hom G, Greub G, Zanetti G, Senn L. Adult native septic arthritis: a review of 10 years of experience and lessons for empirical antibiotic therapy. J Antimicrob Chemother. 2011;66(5):1168-73.
43. Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PFM. Microbiological Aetiology, Epidemiology, and Clinical Profile of Prosthetic Joint Infections: Are Current

Antibiotic Prophylaxis Guidelines Effective? *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(5):2386-91.

44. Jensen AG, Espersen F, Skinhøj P, Rosdahl VT, Frimodt-Møller N. Increasing frequency of vertebral osteomyelitis following *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Denmark 1980–1990. *J Infect.* 1997;34(2):113-8.
45. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis.* 2015;61(6):e26-46.
46. Couderc M, Bart G, Coiffier G, Godot S, Seror R, Ziza JM, et al. Recommandations françaises 2020 sur la prise en charge des arthrites septiques sur articulation native de l'adulte. *Rev Rhum.* 2020;87(6):428-38.
47. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Executive summary: diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013;56(1):1-10.
48. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New Definition for Periprosthetic Joint Infection: From the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(11):2992.
49. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Jt J.* 2013;95-B(11):1450-2.
50. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty.* 2018;33(5):1309-1314.e2.
51. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, Chen AF, Soriano A, Vogely HC, et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. *Bone Jt J.* 2021;103-B(1):18-25.
52. Parvizi J, Jacovides C, Zmistowski B, Jung KA. Definition of Periprosthetic Joint Infection: Is There a Consensus? *Clin Orthop.* 2011;469(11):3022-30.
53. Qin L, Li F, Gong X, Wang J, Huang W, Hu N. Combined Measurement of D-Dimer and C-Reactive Protein Levels: Highly Accurate for Diagnosing Chronic Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2020;35(1):229-34.
54. Protocole d'antibiothérapie au CHU de Lille. 2024.
55. Grassi M, Salari P, Farinelli L, D'Anzeo M, Onori N, Gigante A. Synovial Biomarkers to Detect Chronic Periprosthetic Joint Infection: A Pilot Study to Compare Calprotectin Rapid Test, Calprotectin ELISA Immunoassay and Leukocyte Esterase Test. *J Arthroplasty.* 2022;37(4):781-6.
56. Société Française de Microbiologie. Infections osseuses et articulaires. In: *Référentiel en microbiologie médicale*, 7ème édition. 2022.

57. Gbejuade H, Elsakka M, Cutler L. How well does synovial fluid gram staining correlate with cultures in native joint infections? *Orthop Rev.* 2019;11(4).
58. Ouyang Z, Zhai Z, Qin A, Li H, Liu X, Qu X, et al. Limitations of Gram staining for the diagnosis of infections following total hip or knee arthroplasty. *Exp Ther Med.* 2015;9(5):1857-64.
59. Lee YS, Koo KH, Kim HJ, Tian S, Kim TY, Maltenfort MG, et al. Synovial Fluid Biomarkers for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Jt Surg.* 2017;99(24):2077-84.
60. Peel TN, Dylla BL, Hughes JG, Lynch DT, Greenwood-Quaintance KE, Cheng AC, et al. Improved Diagnosis of Prosthetic Joint Infection by Culturing Periprosthetic Tissue Specimens in Blood Culture Bottles. *mBio.* 2016;7(1):10.1128/mbio.01776-15.
61. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of Removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection. *N Engl J Med.* 2007;357(7):654-63.
62. HAS. Intérêt des techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) multiplex dans la prise en charge médicale des infections neuroméningées [Internet]. 2025. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-01/rapport_taan_inm_vd.pdf
63. Olijve L, Amarasena L, Best E, Blyth C, van den Boom M, Bowen A, et al. The role of *Kingella kingae* in pre-school aged children with bone and joint infections. *J Infect.* 2021;83(3):321-31.
64. Yagupsky P. The Past, Present, and Future of *Kingella kingae* Detection in Pediatric Osteoarthritis. *Diagnostics.* 2022;12(12):2932.
65. Titécat M, Loïez C, Demaeght F, Leclerc JT, Martin T, Dezèque H, et al. Challenging Methicillin Resistance Detection in Bone and Joint Infections: Focus on the MRSA/SA SSTI® Strategy. *Front Med.* 2021;8:553965.
66. Järvinen AK, Laakso S, Piiparinen P, Aittakorpi A, Lindfors M, Huopaniemi L, et al. Rapid identification of bacterial pathogens using a PCR- and microarray-based assay. *BMC Microbiol.* 2009;9:161.
67. Hinić V, Aittakorpi A, Suter S, Turan S, Schultheiss E, Frei R, et al. Evaluation of the novel microarray-based Prove-it™ Bone&Joint assay for direct detection of pathogens from normally sterile body sites in comparison with culture and broad-range bacterial PCR. *J Microbiol Methods.* 2014;107:38-40.
68. Manuel de l'application UNYVERO ITI IMPLANT & TISSUE INFECTION.
69. Curetis GmbH [Internet]. [cité 13 avr 2025]. Products. Disponible sur: <https://www.curetis.com/products/unyvero-a50-system>
70. BIOFIRE® Joint Infection (JI) Panel Testing [Internet]. [cité 11 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.biofiredx.com/wp-content/uploads/BFR0002-0332-01-Lab-CLSI-Document-for-BIOFIRE-JI-Panel.pdf>

71. Drevinek P, Hollweck R, Lorenz MG, Lustig M, Bjarnsholt T. Direct 16S/18S rRNA Gene PCR Followed by Sanger Sequencing as a Clinical Diagnostic Tool for Detection of Bacterial and Fungal Infections: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Microbiol*. 2023;61(9):e00338-23.
72. Fukuda K, Ogawa M, Taniguchi H, Saito M. Molecular Approaches to Studying Microbial Communities: Targeting the 16S Ribosomal RNA Gene. *J UOEH*. 2016;38(3):223-32.
73. Kalan LR, Meisel JS, Loesche MA, Horwinski J, Soaita I, Chen X, et al. Strain and species level variation in the microbiome of diabetic wounds is associated with clinical outcomes and therapeutic efficacy. *Cell Host Microbe*. 2019;25(5):641-655.e5.
74. Tan J, Liu Y, Ehnert S, Nüssler AK, Yu Y, Xu J, et al. The Effectiveness of Metagenomic Next-Generation Sequencing in the Diagnosis of Prosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:875822.
75. Bonnet E, Maulin L, Senneville E, Castan B, Fourcade C, Loubet P, et al. Clinical practice recommendations for infectious disease management of diabetic foot infection (DFI) – 2023 SPILF. *Infect Dis Now*. 2024;54(1):104832.
76. Ferry T, Seng P, Mainard D, Jenny JY, Laurent F, Senneville E, et al. The CRIOAc healthcare network in France: A nationwide Health Ministry program to improve the management of bone and joint infection. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019;105(1):185-90.
77. Darwich A, Dally FJ, Abu Olba K, Mohs E, Gravius S, Hetjens S, et al. Superinfection with Difficult-to-Treat Pathogens Significantly Reduces the Outcome of Periprosthetic Joint Infections. *Antibiot Basel Switz*. 2021;10(10):1145.
78. Stahl JP, Canouï E, Pavese P, Bleibtreu A, Dubée V, Ferry T, et al. SPILF update on bacterial arthritis in adults and children. *Infect Dis Now*. 2023;53(4):104694.
79. Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M, Holzgrabe U, Sörgel F. Penetration of Antibacterials into Bone. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(2):89-124.
80. Meier K. Guidance for Industry and FDA Staff - Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Tests. 2007;
81. Azad MA, Wolf MJ, Strasburg AP, Daniels ML, Starkey JC, Donadio AD, et al. Comparison of the BioFire Joint Infection Panel to 16S Ribosomal RNA Gene-Based Targeted Metagenomic Sequencing for Testing Synovial Fluid from Patients with Knee Arthroplasty Failure. *J Clin Microbiol*. 2022;60(12):e0112622.
82. Berinson B, Tanida K, Spenke L, Krivec L, Keller J, Rolvien T, et al. Prospective evaluation of real-world performance and clinical impact of the Biofire FilmArray joint infection panel. *Microbiol Spectr*. 2025;0(0):e02239-24.
83. Saeed K, Ahmad-Saeed N, Annett R, Barlow G, Barrett L, Boyd SE, et al. A multicentre evaluation and expert recommendations of use of the newly

developed BioFire Joint Infection polymerase chain reaction panel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023;42(2):169-76.

84. Pascual S, Noble B, Ahmad-Saeed N, Aldridge C, Ambretti S, Amit S, et al. Potential value of a rapid syndromic multiplex PCR for the diagnosis of native and prosthetic joint infections: a real-world evidence study. *J Bone Jt Infect*. 2024;9(1):87-97.
85. Berinson B, Spenke L, Krivec L, Tanida K, Both A, Keller J, et al. Performance and Hypothetical Impact on Joint Infection Management of the BioFire Joint Infection Panel: a Retrospective Analysis. *J Clin Microbiol*. 2023;61(8):e00592-23.
86. Gardete-Hartmann S, Mitterer JA, Sebastian S, Frank BJH, Simon S, Huber S, et al. The role of BioFire Joint Infection Panel in diagnosing periprosthetic hip and knee joint infections in patients with unclear conventional microbiological results. *Bone Jt Res*. 2024;13(7):353-61.
87. Esteban J, Salar-Vidal L, Schmitt BH, Waggoner A, Laurent F, Abad L, et al. Multicenter evaluation of the BIOFIRE Joint Infection Panel for the detection of bacteria, yeast, and AMR genes in synovial fluid samples. *J Clin Microbiol*. 2023;61(11):e00357-23.
88. Salar-Vidal L, Chaves C, Dianzo-Delgado IT, Favier P, Giner-Almaraz S, Gómez-Gómez MJ, et al. Multicenter evaluation of BioFire JI panel related to improved microbiological diagnostics on acute osteoarticular infections. *Int J Med Microbiol*. 2023;313(6):151588.
89. Gaillard T, Dupieux-Chabert C, Roux AL, Tessier E, Boutet-Dubois A, Courboulès C, et al. A prospective multicentre evaluation of BioFire® Joint Infection Panel for the rapid microbiological documentation of acute arthritis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2024;30(7):905-10.
90. Lund-Andersen J, Petersen MLH, Kostadinov K, Friis-Hansen L, Calum H, Overgaard S. Clinical evaluation of a multiplex PCR-based test for joint infection: a prospective diagnostic accuracy study of forty-nine patients. *Eur J Orthop Surg Traumatol Orthop Traumatol*. 2024;34(8):4105-11.
91. Schoenmakers JWA, de Boer R, Gard L, Kampinga GA, van Oosten M, van Dijk JM, et al. First evaluation of a commercial multiplex PCR panel for rapid detection of pathogens associated with acute joint infections. *J Bone Jt Infect*. 2023;8(1):45-50.
92. Moran A, Arellano J, Bregman K, McElvania E. Evaluation of a BioFire multiplex PCR panel for detection of joint infections using retrospective and prospectively collected specimens. *J Clin Microbiol*. 2024;62(8):e0018224.
93. Camacho-Moreno G, Vergara-Amador E, Martínez-Villegas T, Aragón-Joya Y, Romero-Cardozo L, Lores-Garcia F, et al. Correlation between the results of cultures and the molecular BIOFIRE® joint infection panel in a cohort of pediatric patients with bone and joint infections in Bogotá, Colombia. *Front Pediatr*. 2024;12:1359736.

94. Schulz P, Dlaska CE, Perka C, Trampuz A, Renz N. Preoperative synovial fluid culture poorly predicts the pathogen causing periprosthetic joint infection. *Infection*. 2021;49(3):427-36.
95. Benvenuto N, Di Bella S, Principe L, Luppino D, Conti J, Costantino V, et al. BioFire® Joint Infection Panel for Samples Other than Synovial Fluid. *Antibiotics*. 2024;13(12):1198.
96. Tóth Z, Balázs B, Pfliegler WP, Csoma E, Majoros L, Szűcs D, et al. Application of Biofire Filmarray Joint Infection Panel for Rapid Identification of Aetiology in a Necrotizing Fasciitis Case. *Diagnostics*. 2024;15(1):58.
97. Udaondo C, Alcobendas Rueda RM, Diaz-Delgado B, Remesal A, Quiles-Melero I, Calvo C. Clinical Utility of a Multiplex PCR Panel (BioFire Joint Infection®) in the Adjustment of Empiric Antimicrobial Therapy: Experience in Pediatric Osteoarticular Infections. *Child Basel Switz*. 2024;11(10):1236.
98. Saeed K, Ahmad-Saeed N. The impact of PCR in the management of prosthetic joint infections. *Expert Rev Mol Diagn*. 2015;15(7):957-64.
99. Sangaletti R, Andriollo L, Montagna A, Franzoni S, Colombini P, Perticarini L, et al. Diagnosis and Treatment of Acute Periprosthetic Infections with the BioFire® System within a Time-Dependent and Bacterium-Dependent Protocol: Review and Prosthesis-Saving Protocol. *Biomedicines*. 2024;12(9):2082.
100. Ghirardelli S, Scaggiante F, Troi C, Valpiana P, Cristofolini G, Aloisi G, et al. Multiplex PCR in septic arthritis and periprosthetic joint infections microorganism identification: Results from the application of a new molecular testing diagnostic algorithm. *J Exp Orthop*. 2024;11(3):e12097.
101. Poncin T, Bercot B. Le gonocoque : le point en 2018. *Rev Biol Médicale*. 2019;(347).
102. Basmaci R, Bidet P, Bonacorsi S. *Kingella kingae*, premier germe des infections ostéo-articulaires de l'enfant. *Feuill Biol*. 2013;(315).

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : LECOMTE
Prénom : Emma

Titre de la thèse : LES INFECTIONS OSTEOARTICULAIRES : POSITIONNEMENT
DU PANEL BIOFIRE JI® EN 2025

Mots-clés : BioFire JI panel, PCR multiplexe, Infections Ostéoarticulaires

Résumé : Les infections ostéoarticulaires sont des pathologies qui touchent les os et articulations natives ou prothétiques. Elles sont parfois complexes à diagnostiquer, en particulier en cas d'infection chronique. La microbiologie a une place charnière dans le diagnostic et le traitement. La culture présentant des limites, plusieurs outils moléculaires sont apparus sur le marché, notamment la PCR multiplexe BioFire JI® de bioMérieux qui détecte 31 agents pathogènes et 8 gènes de résistance. Une recherche bibliographique a été menée sur cet outil. Sur une période de 2,5 ans, 13 articles ont été publiés. Leur analyse a été riche et complexe. Elle a permis d'identifier une hétérogénéité des études, l'imprécision de certaines données et une absence d'harmonisation. Les points forts sont la rapidité, le positionnement sur les infections aiguës, les performances de détection des germes exigeants, des associations polymicrobiennes et des résistances. Cependant, elles apparaissent centre-dépendant. Dans ce contexte, le positionnement de cette PCR va être évalué au CH de Valenciennes.

Membres du jury :

Président :

Madame le Professeur GOFFARD Anne, PU-PH, CHU Lille

Directeur, conseiller de thèse :

Madame le Docteur MAZARS Edith, PH, CH Valenciennes

Assesseurs :

Monsieur le Professeur SENNEVILLE Eric, PU-PH, CH Tourcoing

Monsieur le Docteur BLONDIAUX Nicolas, PH, GHICL

Madame le Docteur LOIEZ Caroline, PH, CHU Lille