



**HAL**  
open science

# Apport de l'analyse du liquide synovial au diagnostic des infections articulaires

G. Coiffier, O. Berthoud, J.-D. Albert, C. Bendavid

## ► To cite this version:

G. Coiffier, O. Berthoud, J.-D. Albert, C. Bendavid. Apport de l'analyse du liquide synovial au diagnostic des infections articulaires. *Revue du Rhumatisme monographies*, 2022, 89 (1), pp.18-26. 10.1016/j.monrhu.2021.11.005 . hal-03719682

**HAL Id: hal-03719682**

**<https://hal.science/hal-03719682>**

Submitted on 13 Jul 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Apport de l'analyse du liquide synovial au diagnostic des infections articulaires.

*Contribution of synovial fluid analysis to the diagnosis of joint infections.*

Guillaume Coiffier <sup>1,4</sup>, Olivia Berthoud <sup>1</sup>, Jean-David Albert <sup>1</sup>, Claude Bendavid <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier de Dinan, GHT Rance-Émeraude, France

<sup>2</sup> Service de Rhumatologie, CHU de Rennes, France

<sup>3</sup> Laboratoire de Biochimie, CHU de Rennes, France

<sup>4</sup> Groupe de travail sur les infections ostéo-articulaires de la Société Française de Rhumatologie, Paris, France

**Auteur correspondant :** Dr Guillaume COIFFIER, Service de Rhumatologie, GHT Rance-Émeraude, Hôpital de DINAN, 74 Boulevard Châteaubriand, 22101 DINAN CEDEX. Tel : 02.96.85.72.85. e-mail : [guillaume.coiffier@ch-dinan.fr](mailto:guillaume.coiffier@ch-dinan.fr)

Journal Pre-proof

## Résumé

L'analyse du liquide synovial est indispensable pour le diagnostic et la prise en charge d'arthrite septique (AS). Elle permet de mettre en évidence l'agent pathogène (principalement bactérien) et d'étudier sa sensibilité aux antibiotiques (indispensable à la prise en charge thérapeutique). Néanmoins, l'examen direct est souvent négatif (positive dans 15-40 % des cas) et la culture bactérienne peut être prise en défaut (positive dans 75-85 % des cas) en raison d'une antibiothérapie mise en place préalablement à la ponction articulaire, d'un inoculum bactérien trop faible ou en cas d'espèce bactérienne fragile/fastidieuse. Les techniques de biologies moléculaires (PCR DNAr16S ou PCR multiplex) n'ont de valeur que si positive, et ne semblent pas augmenter la sensibilité de détection bactérienne au cours des AS. Des biomarqueurs synoviaux sont donc nécessaires pour permettre un diagnostic d'AS sans documentation bactériologique ou pour éliminer formellement ce diagnostic. Un seuil d'éléments nucléés  $\geq 50000/\text{mm}^3$  semble insuffisant pour discriminer une AS d'un autre diagnostic (arthrite métabolique ou réactionnelle). Des paramètres biochimiques synoviaux semblent particulièrement intéressants (lactate, glucose, calprotectine, procalcitonine) tandis que d'autres doivent être abandonnés (protides, LDH). Cet article fait la revue des performances des paramètres cytologiques, bactériologiques, biochimiques du liquide synovial pour le diagnostic d'AS.

**Mots-clés :** Arthrite septique, liquide synovial, PCR DNAr 16S, PCR multiplex, lactate, calprotectine, RESAS, cristaux.

## Abstract

*Synovial fluid analysis is essential for the diagnosis and management of septic arthritis (SA). It allows to identify the pathogen (mainly bacterial) and to study the antibiotics sensitivity (essential for the therapeutic management). Nevertheless, the direct examination is often negative (positive in 15-40 % of the cases) and the bacterial culture can be taken in default (positive in 75-85 % of the cases) because of an antibiotic therapy set up before the joint puncture, a too small bacterial inoculum or in case of fragile/fastidious bacterial species. Molecular biology techniques (DNAr16S PCR or multiplex PCR) are only of value if positive, and do not seem to increase the sensitivity of bacterial detection during SA. Synovial biomarkers are therefore necessary to allow a diagnosis of SA without bacteriological documentation or to formally eliminate this diagnosis. A synovial white blood cells threshold  $\geq 50000/\text{mm}^3$  seems insufficient to discriminate SA from another diagnosis (metabolic or reactive arthritis). Synovial biochemical parameters seem to be of particular interest (lactate, glucose, calprotectin, procalcitonin) while others should be abandoned (protides, LDH). This article reviews the performance of cytological, bacteriological and biochemical parameters of synovial fluid for the diagnosis of SA.*

**Keywords :** Septic arthritis, synovial fluid, PCR DNAr 16S, PCR multiplex, lactate, calprotectin, RESAS, crystals.

## 1. Introduction

Les infections ostéo-articulaires se définissent par la présence d'un tissu inflammatoire synovial (arthrite ou bursite septique) ou osseux (ostéite) engendré par la présence d'un agent pathogène cultivable (bactérie ou champignon) suite à une contamination hématogène (porte d'entrée à distance) ou directe (infiltration, chirurgie ou plaie traumatique).

Les infections ostéo-articulaires sont représentées par les infections articulaires périphériques (arthrite septique (AS)), les infections rachidiennes de l'espace disco-vertébral (spondylodiscite infectieuse) ou du segment mobile rachidien postérieur (arthrite zygapophysaire septique, bursite interépineuse), les infections osseuses (ostéomyélite infectieuse de l'enfant, ostéo-arthrite de l'adulte, abcès osseux de Brodie).

L'analyse bactériologique du liquide synovial est donc indispensable au diagnostic d'AS ou de bursite septique en mettant en évidence directement l'agent pathogène impliqué.

Toutefois, la détection de cet agent pathogène n'est pas toujours possible en pratique clinique pour diverses raisons : antibiothérapie préalable au prélèvement du liquide synovial, faible inoculum de bactéries fragiles ou fastidieuses avec une croissance lente sur milieu de culture spécifique...

Aussi, le diagnostic positif des AS repose toujours sur les anciens critères de Newman (1) datant de près de 50 ans (1975) qui comprennent 3 catégories selon le niveau de certitude diagnostique et de l'enquête bactériologique :

- Diagnostic d'AS certain (Newman A) : Arthrite clinique + liquide synovial de nature inflammatoire **avec** mise en évidence en culture d'un agent pathogène bactérien ou fongique, avec ou sans hémoculture positive au même pathogène,
- Diagnostic d'AS probable (Newman B) : Arthrite clinique + liquide synovial de nature inflammatoire **sans** mise en évidence en culture d'un agent pathogène bactérien ou fongique, **avec** hémoculture positive à un pathogène,
- Diagnostic d'AS possible (Newman C) : Arthrite clinique + liquide synovial de nature inflammatoire **sans** mise en évidence de culture d'un agent pathogène bactérien ou fongique, **sans** hémoculture positive à un pathogène, **sans** autre diagnostic différentiel (RIC connu, arthrite métabolique ou réactionnelle) **avec** évolution favorable sous antibiothérapie.

Ces critères de Newman posent cependant des problèmes diagnostiques en pratique clinique et l'analyse bactériologique du liquide synovial ne semble pas suffisante. Citons les principales situations cliniques problématiques :

- La présence de bactéries saprophytes de la peau (*Staphylococcus à coagulase négative (SCN)*, *Cutibacterium acnes*, *Corynebacterium sp.*) voire saprophytes de la flore buccale (Streptocoques alpha-

hémolytique) doit faire évoquer une contamination possible du prélèvement synovial, sans être d'origine septique mais répondant pourtant au critère de Newman A.

- La présence d'un examen direct positif après coloration de Gram sans culture positive, et a fortiori sans antibiothérapie préalable doit faire évoquer une erreur de lecture (faux positif).

- Un grand nombre d'arthrites métaboliques (accès aigu goutteux ou monoarthrite aiguë à dépôts de pyrophosphates de calcium) peut être contemporain d'une bactériémie (notamment à BGN) mais sans contamination de l'articulation. Bien qu'il ne s'agisse pas d'une AS, mais d'une arthrite métabolique dont le « second signal » déclencheur est le sepsis, cette situation satisfait les critères de Newman B (et donc correspondrait en un faux positif d'AS). Cette situation est d'autant plus difficile à appréhender que la coexistence sur une même articulation d'une AS et une arthrite métabolique est possible.

- La définition des critères de Newman C était proposée à une époque où *i*) la prévalence des arthrites gonococciques (bactérie particulièrement fragile) étaient beaucoup plus importante qu'actuellement et *ii*) les performances bactériologiques étaient moindres. De plus, un certain nombre d'arthrites aiguës indifférenciées vont présenter une évolution spontanément favorable (avec ou sans antibiothérapie) répondant au critère de Newman C mais sans être d'origine septique. Nous pensons qu'actuellement, les critères de Newman C tels que définis en 1975 sont insuffisants et que la présence d'une antibiothérapie préalable à l'analyse du liquide synovial devrait être obligatoire (répondant à une réalité clinique).

Dans tous les cas, ces situations cliniques loin d'être rares renforcent l'idée de la nécessité d'un ou de plusieurs biomarqueurs synoviaux diagnostiques.

Après avoir rappelé des données d'interprétations diagnostiques, nous allons présenter successivement dans cet article les différentes analyses bactériologiques, cytologiques, biochimiques et spectroscopiques possibles et leurs utilités cliniques pour le diagnostic d'AS.

## **2. Performance diagnostique : comment interpréter les résultats du liquide synovial pour valider ou exclure le diagnostic d'arthrite septique.**

La prise en charge d'une arthrite aiguë est un challenge diagnostique pour le rhumatologue. De nombreuses causes à l'origine de cette arthrite sont à envisager et le diagnostic étiologique a une influence considérable sur la thérapeutique à instaurer. Dans cette situation, l'AS doit être tout particulièrement envisagée, même s'il s'agit d'une maladie rare puisque l'incidence annuelle en Europe de l'Ouest était estimée dans la littérature entre 4 à 10/100 000 patients-années en milieu

libéral (2). Dans les cohortes de recrutement successif d'arthrite aiguë adressée en milieu hospitalier, la prévalence d'arthrite septique était comprise entre 7 et 13 % (3-6).

Les performances intrinsèques d'un test diagnostique sont rapportées par la sensibilité (Se), la spécificité (Sp) ou les rapports de vraisemblances positifs (LR+) ou négatifs (LR-). Toutefois, le clinicien devant interpréter un résultat en pratique clinique souhaiterait connaître la valeur prédictive positive (VPP) pour le diagnostic positif ou la valeur prédictive négative (VPN) pour éliminer un diagnostic. Or, pour un même test (performance intrinsèque : LR+/LR-), ces valeurs (VPP/VPN) dépendent de la prévalence de la maladie suspectée dans la situation clinique.

Pour le diagnostic d'AS dans un contexte d'arthrite aiguë prise en charge dans un service d'urgence, on sait que la prévalence de l'arthrite septique est d'environ 10 % (3-6). Pour éliminer un diagnostic d'AS avec une VPN < 99%, il faudra un LR- < 0,1. Pour une probabilité diagnostique (VPP) > 50% d'AS, il faudra disposer d'un test avec un LR+ > 10 et pour une VPP > 85% un LR+ > 50 (Figure 1). Les performances des paramètres cytologiques, bactériologiques, biochimiques du liquide synovial pour le diagnostic d'AS seront donc exprimées selon leur rapport de vraisemblance (LR+/LR-) et résumées dans le Tableau 1.

### 3. Analyse du liquide synovial disponible en pratique clinique quotidienne

#### 3.1. Analyse bactériologique du liquide synovial

##### 3.1.1. Examen direct par coloration de Gram

L'examen direct par coloration de Gram permet d'identifier directement et rapidement la présence de bactéries et d'orienter le clinicien sur la famille bactérienne en cause : *Staphylococcus sp.* (cocci Gram + en amas), *Streptococcus sp.* (cocci Gram+ en chainettes), Entérobactéries ou *Pseudomonas sp.* (bacilles Gram-) ou *Neisseria sp.* (cocci Gram- diplocoques). Sa positivité dépend de l'inoculum bactérien et nécessite un seuil de bactéries > 10<sup>3</sup>/mL. Malheureusement, les AS présentent souvent un inoculum bactérien faible expliquant que cet examen direct ne soit positif que dans 15 à 40 % des cas (3,7-9).

##### 3.1.2. Culture bactériologique sur gélose et flacons d'hémoculture

Cette technique bactériologique reste la référence pour le diagnostic d'AS. Actuellement, pour les études prenant les critères de Newman comme référence, la culture sur gélose est positive dans 75 à 85 % des AS. Des faux-positifs sont possibles notamment aux bactéries saprophytes de la peau imposant des règles d'asepsie lors de la ponction articulaire mais aussi à des bactéries commensales de la bouche nécessitant le port d'un masque chirurgical lors du prélèvement et le maniement des

échantillons. Pour améliorer le taux de positivité, il convient d'acheminer le prélèvement le plus rapidement possible au laboratoire (< 2h) pour ensemencement sur gélose solide enrichie (gélose au sang aérobie et anaérobie pendant 14 jours + gélose chocolat enrichie en CO<sub>2</sub> pendant 5 jours). L'ensemencement de flacon d'hémoculture permet d'augmenter la sensibilité de détection de 15 à 20 %, en particulier de bactéries fragiles (*Neisseria sp.*) ou fastidieuses (*Haemophilus sp.*, *Kingella sp.*, Streptocoques alpha-hémolytique) et possiblement en cas d'antibiothérapie préalable (10,11). Il doit donc être systématique en cas de suspicion clinique d'AS (12).

### 3.1.3. PCR universelle (ADNr 16S)

L'amplification en chaîne par polymérase (PCR) à large spectre ciblant des gènes codant pour une partie universelle commune aux bactéries de l'ADN ribosomal 16s (ADNr 16s) s'est développée depuis les années 2000. Cette technique accessible dans de nombreux laboratoires de bactériologie permet théoriquement de détecter un grand nombre d'espèces bactériennes dans un échantillon sans savoir au préalable si la bactérie est cultivable ou non *in vitro*. Elle est donc potentiellement intéressante en cas d'administration d'une antibiothérapie probabiliste préalable à la ponction.

Une publication en 2006 (13) sur un vaste échantillon de prélèvements ostéo-articulaires (50 % de liquide synoviaux, 40 % prélèvements péri-prothétique) présentait cette technique comme très prometteuse (LR+ 7.9/LR- 0.15) pour le diagnostic d'infection ostéo-articulaire par comparaison à la culture bactériologique. Cependant, nous n'avons pas retrouvé de telles performances diagnostiques (14) sur une cohorte de 111 prélèvements (67 % prélèvements péri-prothétique) avec un faible taux de positivité comparativement à la culture (LR+ > 100/ LR- 0.29). Dans une cohorte d'arthrites aiguës (< 6 semaines) sur articulations natives incluses prospectivement, nous avons estimé que les performances diagnostiques de la PCR DNAr16S sur liquide synovial frais pour le diagnostic d'AS étaient faibles significativement inférieures à celles de l'examen direct, la culture standard ou les hémocultures, particulièrement mauvaise en cas d'infection à bactérie à Gram positif et ne permettant pas d'exclure une AS en cas de négativité (LR- 0.24) (15).

### 3.1.4. PCR spécifiques

Les PCR spécifiques permettent d'amplifier par l'utilisation d'amorce spécifique d'ADN bactérien d'une espèce ou d'un gène de résistance à un antibiotique. Cette technique permet d'augmenter la sensibilité de détection de bactéries fragiles ou fastidieuses dans des meilleurs délais que la culture standard. En revanche, elle nécessite d'avoir un contexte clinique particulier avec une forte suspicion d'une espèce bactérienne. Aussi, la réalisation d'une PCR spécifique *Kingella kingae* a

révolutionné l'enquête étiologique des AS des enfants de moins de 2 ans, cette bactérie fastidieuse étant responsable de plus de 75 % des AS à cet âge (16,17).

D'autres PCR spécifiques peuvent être utiles à réaliser dans le liquide synovial dans certaines situations cliniques :

- PCR *Neisseria gonorrhoeae* en cas d'oligoarthrite aiguë avec ténosynovite de la femme ou en cas de signes infectieux génitaux masculins (18),
- PCR *Streptococcus pneumoniae* en cas de monoarthrite aiguë (en particulier à l'épaule) dans un contexte d'infection broncho-pulmonaire (ou plus rarement sinusienne) (notamment si antigénurie pneumocoque positive) et/ou de myélome et/ou de splénectomie (19).

### 3.1.5. PCR multiplex

Les PCR multiplex (mPCR) sont des techniques permettant l'amplification, en une seule réaction de plusieurs amorces d'ADN spécifiques bactérien ou de gène de résistance à un antibiotique. Les industriels ont donc proposé plusieurs panels en fonction du site de l'infection. Aussi, cette technique est devenue la référence dans les infections respiratoires avec une amélioration de la détection bactérienne de 39 % à 77 % avec identification des principales résistances bactériennes et ceux, en moins de 2h ! (20). Elles ne sont actuellement pas utilisées systématiquement en pratique clinique.

Cette technique a donc logiquement été proposée pour l'enquête bactériologique des infections ostéo-articulaires, principalement sur les infections péri-prothétiques (21). Bien que les industriels vendant les kits de mPCR annoncent des performances « remarquables » in vitro avec un inoculum  $> 10^3$ /mL ( $> 99\%$  de détection positive), il convient de valider ces résultats en pratique clinique. Les données sur AS sur articulations natives sont encore confidentielles et relativement décevantes. Sigmund IK *et al.* (22) ont rapporté les résultats de la technique mPCR (Unyvero i60 ITI application Curetis GmbH, Holzgerlingen, Germany) sur 42 AS (40 % Newman A, 7 % Newman B, 53 % Newman C) comparé à 30 témoins. Aucune mPCR n'était positive dans le groupe témoin. Dans le groupe AS, 16 mPCR vs 12 cultures étaient positives avec une concordance de 89 % qui semble bonne mais qui pose des questions cliniques, car le groupe PCRm+/culture- retrouvait principalement des germes saprophytes de la peau comme *Cutibacterium acnes* (n =4) et SCN (n =1), qui fait s'interroger sur de possible contamination. Une mPCR négative ne permettait pas d'exclure le diagnostic d'AS (LR- 0.68).

Une seconde étude avec l'utilisation du même kit de mPCR comparant 22 AS (46 % cultures+) à 35 témoins rapportait seulement 8 mPCR+ positive dont 3 dans le groupe témoin (2 *Cutibacterium*

*acnes* et 1 *Klebsiella pneumoniae*) et seulement 5 (23 %) dans le groupe AS avec des performances diagnostiques clairement insuffisantes (LR+ 2.6/LR- 0.85) (23).

Des études spécifiques avec d'autres kits de mPCR sont donc nécessaires pour préciser la place de cette technique en pratique clinique pour le diagnostic des AS sur articulations natives.

### 3.1.6. Spectrométrie de Masse (MALDI-TOF)

La spectrométrie de masse MALDI-TOF est une technique de désorption et d'ionisation par impulsion laser assistée par inclusion de l'échantillon dans une matrice (MALDI "*Matrix Assisted Laser Desorption Ionization*") couplé à un spectromètre de masse de temps de vol (TOF : "*Time of Flight*"). Il est basé sur la séparation et la détection des ions de la molécule à analyser, formés dans une source d'ionisation ou une chambre de collision. Les résultats seront présentés sous la forme d'un spectre de masse, qui sera analysé et comparé à une base de données permettant l'identification bactérienne au niveau du genre ou de l'espèce. Cette technique est maintenant couramment utilisée avec succès pour l'identification rapide d'espèces bactériennes à partir de colonies isolées sur les cultures bactériennes d'échantillons biologiques cliniques.

Malheureusement, les performances du dépistage de l'espèce bactérienne par MALDI-TOF directement sur le liquide synovial avant toute mise en culture n'étaient positives que dans 6,3 % des cas d'infections ostéo-articulaires, ce qui est inférieur au résultat de l'examen direct (positif dans 31,3 % des cas) et de la PCR DNAr16S (résultat positif dans 29,6 % des cas) (24).

## 3.2. Analyse macroscopique, cytologique, recherche de cristaux du liquide synovial

L'analyse de tout liquide synovial doit, en plus de l'examen bactériologique (examen direct et culture), comprendre une numération des éléments nucléés et leur répartition (formule leucocytaire  $\pm$  présence de synoviocytes) et la recherche de cristaux sensibilisés par la centrifugation du liquide synovial puis analyse au microscope en lumière polarisée.

### 3.2.1. Analyse macroscopique

Un liquide synovial purulent augmente significativement la probabilité diagnostique d'AS. Il témoigne de la présence en grande quantité de polynucléaires neutrophiles (PNN) altérés. Cet aspect est retrouvé dans environ 50 à 70 % des AS (LR+ 4.7 à 16.7) (4,9). L'absence de liquide synovial purulent n'exclut pas une AS (LR- 0.49 à 0.63) (4,9). Il n'est pas totalement spécifique et peut se rencontrer notamment au cours des arthrites métaboliques, ce qui renforce l'importance de la recherche systématique de cristaux dans le liquide synovial. Il ne doit pas être confondu avec la liquéfaction d'un tophus goutteux.

### 3.2.2. *Analyse cytologique*

Plus un liquide synovial est riche en éléments nucléés, plus il est à risque d'être septique. Cependant, il est difficile d'identifier un seuil consensuel. Le seuil « classique »  $> 50000/\text{mm}^3$  est sensible mais assez peu spécifique avec finalement des performances insuffisantes ( $\text{LR+} < 5$ ). Un seuil plus élevé  $> 100000/\text{mm}^3$  est plus spécifique ( $\text{LR+} > 10$ ) mais observé que dans environ 25 % des AS (4,5,7-9,25). L'absence de cristaux améliore les performances diagnostiques de ces différents seuils (8). Le liquide synovial est classiquement riche en PNN ( $> 90\%$ ) au cours des AS. Toutefois, ce seuil n'est pas suffisamment performant pour le diagnostic ou l'exclusion d'une AS ( $\text{LR+} < 5/\text{LR-} > 0.4$ ) (4,5,7-9,25). Un seuil de PNN  $< 80\%$  permettrait d'exclure une AS ( $\text{LR-} < 0.1$ ) dans une étude (8) et mériterait d'être confirmé.

## 3.3. **Analyse biochimique du liquide synovial**

### 3.3.1. *Marqueurs biochimiques du métabolisme glucidique*

Comme pour d'autres liquides corporels (LCS, liquide pleural...), les performances diagnostiques du dosage du lactate et du glucose (glycosynovie) dans le liquide synovial ont été étudiées de longue date, notamment dans les années 1980 (26-28). Le concept à l'origine de ces études reposait sur le métabolisme bactérien au sein de la cavité articulaire. Les bactéries consomment du glucose entraînant une transformation de façon préférentielle en lactate, ce qui suggérait une possible élévation du lactate et un effondrement du glucose dans l'articulation en cas d'infection bactérienne. Toutefois, la mise en évidence de ces phénomènes par des dosages biochimiques nécessite un traitement pré-analytique particulier : le tube de liquide synovial doit être acheminé aussi rapidement que possible dans un sachet de glace au laboratoire de biochimie afin de bloquer le métabolisme des cellules eucaryotes (leucocytes), et limiter les modifications liées la consommation de glucose et la production de lactate survenant en conditions anaérobies pendant le transport jusqu'à la réalisation du dosage.

Au début des années 2010, plusieurs études ont rapporté de bonnes performances du dosage du glucose et du lactate dans le liquide synovial pour le diagnostic d'AS. Un seuil consensuel de lactate  $> 10 \text{ mmol/L}$  a été rapporté dans ces différentes études avec un  $\text{LR+}$  entre 30 et 50 (4,26-31). Le seuil est moins consensuel pour la glycosynovie, probablement compris entre 1,4 et 1,8  $\text{mmol/L}$ , avec des performances moindres ( $\text{LR+}$  6.4 et 32). En revanche, aucun seuil de lactate synovial ou de glycosynovie ne permettait d'exclure une AS ( $\text{LR-} > 0.50$ ) (4,30,32). Une étude rapportait l'intérêt du ratio lactate/glycosynovie au seuil  $> 5$  pour le diagnostic d'AS ( $\text{LR+}$  27) (4).

Depuis, le concept de consommation de glucose et de production de lactates par les bactéries dans la cavité articulaire est mis à mal et fait émerger plutôt le concept physiopathogénique d'ischémie

tissulaire synoviale responsable d'un métabolisme anaérobie local préférentiel. Le rapport lactate/glucose augmenté serait donc plutôt un marqueur d'inflammation et d'ischémie tissulaire synoviale (particulièrement marqués au cours des sepsis) plutôt que le reflet indirect d'un métabolisme bactérien. En effet, le dosage spécifique de l'énantiomère dextrogyre du lactate (D-lactates, produit uniquement par les procaryotes dont les bactéries) ne s'élève quand proportion infime par rapport au lactate totale. Marcos *et al.* (33) ont rapporté des performances diagnostiques prometteuses (LR+ 6.9/LR- 0.11) sur une étude comparant 10 AS à 47 témoins pour le seuil  $> 0,05$  mmol/L de D-lactate. Cependant, ce résultat n'a pas été confirmé dans une étude récente (5).

### 3.3.2. Marqueurs protidiques standards : Protides totaux, Lactate Deshydrogénase (LDH), CRP synoviale

Le dosage de protides ou LDH dans le liquide synovial augmente en cas d'arthrite en comparaison au liquide synovial mécanique des poussées congestive d'arthrose. Cependant, leur dosage ne présente aucun intérêt diagnostique pour l'étiologie de l'arthrite. A titre d'exemple, Lenski *et al.* (30) rapportait en 2014 dans une étude comparative de 42 AS versus 29 arthrite goutteuse des performances insuffisantes des protides synoviaux au seuil  $> 44$  g/L (LR+ 2.0/LR- 0.68) du LDH synovial au seuil  $> 1900$  UI/L (LR+ 6.2 / LR- 0.35). Le dosage de protides ou de LDH, bien que simple, n'est plus recommandé.

Contrairement aux infections péri-prothétiques (34), le dosage de CRP synoviale n'a pas d'intérêt diagnostique (35).

### 3.3.3. Procalcitonine (PCT)

La PCT, précurseur de la calcitonine, est sécrétée par les cellules parafolliculaires de la thyroïde et le système neuroendocrine (notamment pulmonaire) sous l'effet d'endotoxines bactériennes et de cytokines pro inflammatoires, au cours des infections bactériennes et fongiques, mais non lors des infections virales. L'intérêt de son dosage sanguin comme marqueur d'infection bactérienne au cours d'une arthrite aiguë reste néanmoins controversé en pratique clinique. Une méta-analyse récente (36) de 10 études rapportait au seuil  $> 0,5$  ng/mL une performance diagnostique néanmoins intéressante (LR+ 11.0), bien qu'un taux normal de PCT ne permette pas d'éliminer une AS (LR- 0,49).

L'utilité du dosage de PCT dans le liquide synovial n'est aujourd'hui pas certain. Une première étude française (37) sur liquide synovial congelé ( $-80^{\circ}\text{C}$ ) avec un faible effectif de patients concluait à l'absence d'utilité clinique du dosage de PCT dans le liquide synovial en raison d'une différence statistiquement non significative du taux médian de PCT entre AS (0,22 ng/mL ( $<0,008-1,31$ ) ( $n = 11$ ) et arthrite métabolique (0,09 ng/mL ( $<0,08-0,88$ ) ( $n = 13$ )). Une seconde étude française (38)

ne montrait pas de différence significative du taux médian de PCT entre arthrites septiques (n =8), arthrite rhumatoïde (n =18) et arthrose (n =12), mais là aussi sur des effectifs très limités. Saeed *et al.* (39) rapportaient en revanche des performances intéressantes de dosage synovial de PCT avec une LR+ à 9.0 pour un taux  $\geq 4,5$  ng/mL et un LR- à 0.21 pour un taux  $< 0,5$  ng/mL. Cependant, le groupe septique (n =26) n'était pas homogène avec 8 infections sur matériel prothétique et 18 sur articulations natives. Une étude chinoise (40) sur liquide synovial frais confirmait l'intérêt diagnostique du dosage de PCT synovial avec un LR+ à 17.1 pour un taux  $\geq 2$  ng/mL et LR- à 0,14 ng/mL pour un taux  $< 0,5$  ng/mL. Ce seuil  $\geq 2$  ng/mL est confirmé par une étude récente (LR+ 11.8/LR- 0.42) (35).

### 3.4. Marqueurs combinés et utilisation de bandelette urinaire

#### 3.4.1. Marqueurs combinés

L'absence d'identification de biomarqueur synovial « parfait » incite à évaluer la possibilité de combinaison de plusieurs marqueurs pour augmenter le pouvoir de discrimination et donc de performance diagnostique. Une étude menée sur la cohorte d'arthrite aiguë SYNOLACTATE a identifié en analyse multivariée 4 paramètres du liquide synovial indépendant associé au diagnostic d'AS : lactate synovial, glycosynovie, aspect purulent macroscopique ou  $EN \geq 70000/\text{mm}^3$  et l'absence de cristaux. Un score prédictif appelé RESAS (allant de -4 à +13) a été proposé (Tableau 2). Un RESAS  $\geq +4$  répondait à l'exigence diagnostique (LR+  $> 50$ /LR-  $< 0.10$ ) définissant un score à haut risque d'AS (41). Une validation de ce score sur une cohorte indépendante (SYNOLACTATE-PLUS) est actuellement en cours d'analyse (NCT03819855).

#### 3.4.2. Bandelette urinaire pour analyse du liquide synovial

La bandelette urinaire (BU) permet d'apprécier rapidement « au lit du malade » 2 paramètres précédemment cités : la glycosynovie et la proportion d'éléments nucléés par l'évaluation de la leucocyte esterase (LE). L'absence de glucose détectable à la BU correspond théoriquement à une glycosynovie  $< 2.8$  mmol/L et la présence de 2+ ou 3+ de LE correspond théoriquement à un nombre d'éléments nucléés  $> 70000/\text{mm}^3$ .

Deux études récentes ont rapporté de bonnes performances diagnostiques de la combinaison du pattern « LE 2+/3+ et glycosynovie indétectable » pour le diagnostic d'AS sur articulation native. Omar *et al.* (42) rapportait sur une étude comparant 19 AS à 127 témoins un LR+  $> 50$  et LR- à 0.11 en présence de ce pattern pour le diagnostic d'AS, confirmé par Kolbeck *et al.* (43) sur une étude comparant 42 AS à 252 témoins avec un LR+  $> 50$  et LR- à 0.16.

#### 4. Autres marqueurs synoviaux (*actuellement non disponible en pratique quotidienne*)

##### 4.1. Marqueurs protidiques spécifiques à l'activation des neutrophiles ou des monocytes

###### 4.1.1. Calprotectine synoviale

La calprotectine est un hétérodimère formé de deux protéines (S100A8 et S100A9) qui sont principalement produites par des monocytes et des neutrophiles activés dans la circulation et dans les tissus inflammatoires. Son utilisation en pratique clinique quotidienne serait possible avec des kits de dosage validé sur le liquide synovial disponible. Toutefois, son intérêt pour différencier une AS d'autres causes d'arthrites n'est pas encore bien établi. Couderc *et al.* (44) ont montré, en comparant 21 AS à 18 arthrites d'autre cause, des performances moyennes pour un seuil de 850 µg/mL (LR+ 2,2). Baillet *et al.* (45) rapportait dans une étude comparative de 26 AS, 28 arthrites à dépôts de PPC et 20 PR, un intérêt potentiel pour le diagnostic d'AS au taux > 150 mg/L (LR+ 12.2) mais surtout pour éliminer une AS pour un taux < 50 mg/L (LR- 0.09). Ce résultat nécessite d'être répliqué pour être proposé en pratique quotidienne.

###### 4.1.2. Défensines alpha synoviales

Les défensines sont des peptides anti-microbiens à large spectre actifs sur les bactéries, champignons, protozoaires et virus enveloppé, impliquées dans l'immunité innée. Les  $\alpha_{1-3}$ -défensines, aussi appelées les HNP 1-3 (*Human Neutrophil Peptide*) sont principalement produites par les neutrophiles (mais également monocytes et lymphocyte T « *Natural-Killer* »). Son dosage dans le liquide synovial pourrait donc être théoriquement intéressant car témoin d'une activation des neutrophiles et monocytes synoviaux contre un agent infectieux pathogène. Des kits de dosage validés sont disponibles pour une utilisation en pratique quotidienne, principalement étudiés dans les infections péri-prothétiques.

Les données disponibles sur articulation native sont encore balbutiantes. Une première étude de faible échantillonnage comparant 6 AS à 6 arthrites d'autres étiologies (dont 4 arthrites à dépôts de PPC) confirmait un taux moyen de  $\alpha_1$ -défensines significativement plus élevé dans les AS ( $33.6 \pm 26.2$ ) que pour les autres causes d'arthrites ( $0.9 \pm 0.4$ ) avec des marges qui pourraient sembler intéressantes (46). Cependant, un cas de faux négatif (arthrite à SCN) et un cas de faux positif (au cours d'une arthrite à dépôts de PPC) ont été rapportés (47). Récemment, Baillet *et al.* (45) ont rapporté dans l'étude précédemment citée sur l'intérêt du dosage de calprotectine synoviale des données moins convaincantes avec un taux médian de  $\alpha_{1-3}$ -défensines à 6.8 (0.5-56.6) dans les AS, non significativement différent ( $p = 0.12$ ) des arthrites à dépôts de PPC (3.7 (0.1-6.4)) ou des arthrites rhumatoïdes (3.1 (0.1-6.3)), avec des performances diagnostiques clairement inférieures que celles du dosage de calprotectine synovial. Akdoğan *et al.* (35) rapportait sur une étude

comparant 37 AS à 30 témoins, un LR+ à 6.7 et un LR- à 0.16 pour un seuil de 524 pg/mL pour le diagnostic d'AS.

#### 4.1.3. Présepsine synoviale

La presepsine est une protéine soluble de 13 kDa correspondant au clivage du CD14 récepteur, protéine membranaire de surface des monocytes et macrophages, indispensable à l'activation monocyttaire ou macrophagique de Toll-like Receptor (TLR-4 et MD-2) en présence d'un PAMPs (*Pathogen Associated Molecular Patterns*) bactérien (LPS en particulier). Son dosage dans le liquide synovial pourrait donc être théoriquement intéressant car témoin d'une activation des monocytes/macrophages synoviaux contre un agent bactérien pathogène. Il semble pouvoir présenter un intérêt diagnostique dans les infections périprothétiques (48). Une seule étude sur articulation native est actuellement disponible. Elle a comparé 21 AS à 54 arthrites métaboliques (44 arthrites à dépôts de PPC et 10 gouttes) et rapporté des performances diagnostiques insuffisantes pour un seuil de presepsine synoviale à 1262 pg/mL (LR+ 5.8 / LR- 0.17) (49).

#### 4.2. Marqueurs protidiques de dégradation collagénique

##### 4.2.1. Métalloprotéases synoviales

Les métalloprotéases matricielles (MMP) sont des enzymes protéolytiques (protéases) nécessitant la présence d'un ion métallique ( $Zn^{2+}$ ) sur son site catalytique pour permettre son activation extracellulaire et permettent de modifier la matrice extra-cellulaire. Les MMP sont inhibées par des protéines spécifiques appelées TIMP « *Tissue Inhibitors of Matrix Metalloprotease* ». Actuellement, 6 classes de MMP ont été décrites en fonction de leur structure et substrat. Parmi elles, les gélatinases-A (MMP-2) et -B (MMP-9), capables d'hydrolyser le collagène interstitiel dénaturé (gélatine) et les collagènes de type IV et V de la membrane basale, semblent participer au pronostic structural et à la dégradation ostéo-cartilagineuse au cours de modèles animaux d'AS.

La MMP-2 est ubiquitaire et produite par tous les fibrocytes spécialisés dont les synoviocytes. Aussi, 2 études comparatives ont rapportés des taux similaires de MMP-2 aux cours des AS, autres arthrites et de l'arthrose (44,50). Cependant, le dosage spécifique de MMP-2 activé (68 kDa) n'a été observé que dans 40 % des AS contre 10 % des témoins avec toutefois des performances diagnostiques insuffisantes (LR+ 8.0/LR- 0.69) (50).

La MMP-9 n'est pas produite à l'état physiologique par les synoviocytes mais uniquement en cas d'activation des monocytes/macrophages notamment d'origine bactérienne sans toutefois être un candidat intéressant en pratique clinique avec des performances diagnostiques insuffisantes (LR+

5.0 /LR- > 0.2) (41,47). Le dosage synovial de leur inhibiteur (TIMP) n'était pas statistiquement différent en fonction de l'étiologie septique ou non de l'arthrite (44).

#### 4.2.2. *Produit de dégradation collagénique cartilagineux (CTX-II) synovial.*

Le télopeptide C-terminal du collagène de type II (CTX-II) est un produit de dégradation collagénique cartilagineux. Il s'agit d'un marqueur biologique censé refléter la chondrolyse. L'AS peut entraîner une chondrolyse rapide sous l'effet des cytokines pro-inflammatoires. Couderc *et al.* (44) ont ainsi rapporté des taux de CTX-II synoviaux plus élevés dans le groupe AS que dans le groupe témoin mais avec des performances diagnostiques insuffisantes pour un seuil > 873 ng/mL (LR+ 7.5/LR- 0.19).

#### 4.3. *Marqueurs cytokiniques*

Peu de données sont disponibles sur les profils cytokiniques synoviaux et leurs performances diagnostiques d'AS. Leur dosage n'est pas facilement accessible en pratique quotidienne. La réponse immunitaire aiguë anti-infectieuse met principalement en jeu des cytokines pro-inflammatoires de l'immunité innée. Un travail exploratoire récent sur les infections péri-prothétique rapportait des résultats en ce sens avec une surexpression d'IL-6, GM-CSF, IL-8 et chemokines (51). Sur articulation native, un autre travail exploratoire chez l'enfant rapportait une variation particulièrement importante de l'IL-6 synoviale dans l'AS comparativement au groupe témoin (médiane respectivement 8294.3 vs 10.7 pg/mL,  $p = 0.007$ ) (52).

Cependant, deux travaux de Lenski *et al.* (29) rapportaient des performances insuffisantes du dosage synovial de l'IL-6 pour le diagnostic d'AS sur articulation native que ce soit au seuil > 7000 pg/mL (LR+ 2.6 vs autre diagnostic, LR+ < 1.1 vs arthrites goutteuses) ou au seuil > 50000 pg/mL (LR+ 3.3), nettement inférieur aux performances du lactate synovial également exploré dans cette étude. Une autre étude comparant les taux d'IL-6, de TNF $\alpha$  et d'IL-1 $\beta$  (9 AS vs 33 témoins) semblait suggérer une meilleur LR+ pour le dosage de TNF $\alpha$  (LR+ 16.0 pour le seuil de 32 ng/mL) et d'IL-1 $\beta$  (LR+ 22.3 pour le seuil de 200 pg/mL) tandis qu'un taux d'IL-6 < 625 pg/mL permettait d'exclure une AS (LR- < 0.01) (53).

#### 4.4. *Analyse spectroscopique du liquide synovial*

Les fréquences de vibrations principales des liaisons chimiques présentes dans les biomolécules se situent dans le moyen infrarouge, et génèrent donc des absorptions importantes dans ce domaine spectral. Par une technologie spécifique, il est possible de recueillir le spectre d'absorption de liquides biologiques où la forte absorption de l'eau masque usuellement la signature des biomolécules. La méthode permet ainsi de recueillir une empreinte métabolique des échantillons

de liquides biologiques. Il est ensuite possible d'utiliser des outils logiciels statistiques pour détecter des variations de cette empreinte et utiliser ces variations comme marqueur d'un état pathologique ou sain. L'évolution de la technologie permettra d'obtenir un résultat en moins de 15 minutes sans condition pré-analytique contraignante indispensable à une utilisation en pratique quotidienne.

Une première étude pilote (SPECTROSYNO) sur 122 liquides a rapporté la possibilité par une telle approche de construire un modèle discriminant, avec d'excellentes performances diagnostiques (LR+ 17.7/LR- 0.05) en validation intrinsèque (3).

Une seconde étude (SYNOFAST) a permis une validation extrinsèque sur une cohorte indépendante multicentrique comparant 30 AS à 343 témoins (dont 88 arthroses) avec les bonnes performances diagnostiques sur liquide synovial congelé (LR+ 9.0/LR- 0.11) tandis que les performances étaient moindres sur liquide synovial frais (n = 86, 13 AS) (LR+ 4.8/LR- 0.12) (54). Une nouvelle validation sur cohorte de liquide synovial frais (SYNOFESH) est en cours (NCT04004962).

## 5. Conclusion

L'analyse de liquide synovial est indispensable devant toute arthrite, a fortiori à risque d'AS. Elle doit comprendre au minimum une étude cytologique, bactériologique et une recherche de cristaux. Une AS devra particulièrement être crainte devant un nombre d'éléments nucléés  $> 70000/\text{mm}^3$  en particulier en l'absence de cristaux (une AS associée à une arthrite métabolique reste possible) tandis qu'un taux de PNN  $< 80\%$  pourrait exclure ce diagnostic. L'examen direct n'est positif que dans environ un tiers des cas et la culture bactérienne dans 2/3 des cas. Une PCR DNAr16S et/ou PCR multiplex négative n'élimine pas le diagnostic d'arthrite septique. Une analyse rapide avec une bandelette urinaire montrant la présence de LE 2+/3+ sans glycosynovie détectable oriente vers un diagnostic d'AS. Les dosages de lactate synovial ( $> 10 \text{ mmol/L}$ ) et de la glycosynovie ( $< 1.8 \text{ mmol/L}$ ), sous couvert de précaution analytique (envoi et mesure rapide au laboratoire sous glace), permettant de calculer le score RESAS, pourraient être des éléments complémentaires utiles en cas de difficulté diagnostique. Le dosage de la PCT synoviale ( $> 2 \text{ ng/mL}$ ) pourrait être utile en cas de difficulté diagnostique. Le dosage de la calprotectine synoviale ou l'utilisation de la spectroscopie infra-rouge pourrait être utile pour éliminer le diagnostic d'AS, mais demandent encore à être validés.

Enfin, le dosage synovial de metalloprotéases (MMP-2 et/ou -9) ou de marqueurs de chondrolyse (CTX-II) ne semble pas utile pour le diagnostic d'AS mais pourrait être intéressant, sous réserve d'étude complémentaire, pour le pronostic structural articulaire de l'AS (55,56).

**Déclaration d'intérêts :** Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

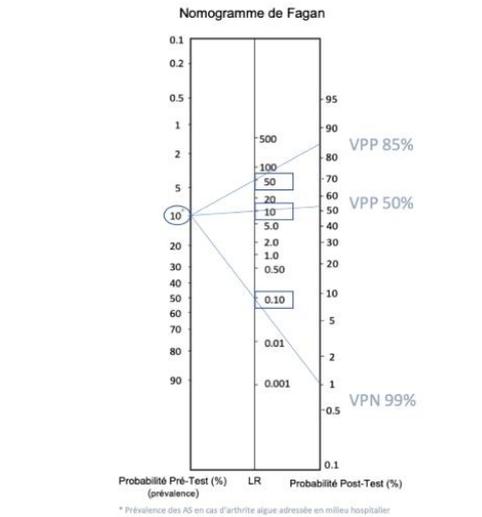
## Références

1. Newman JH. Review of septic arthritis throughout the antibiotic era. *Ann Rheum Dis* 1976;35(3):198–205.
2. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, et al. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet Lond Engl*. 2010 Mar 6;375(9717):846–55.
3. Albert JD, Monbet V, Jolivet-Gougeon A et al. A novel method for a fast diagnosis of septic arthritis using mid infrared and deported spectroscopy. *Joint Bone Spine*. 2016;83:318-23.
4. Berthoud O, Coiffier G, Albert JD, et al. Performance of a new rapid diagnostic test the lactate/glucose ratio of synovial fluid for the diagnosis of septic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2020 Jul;87(4):343-350.
5. Carpenter CR, Vandenberg J, Solomon M, et al. Diagnostic Accuracy of Synovial Lactate, Polymerase Chain Reaction, or Clinical Examination for Suspected Adult Septic Arthritis. *J Emerg Med*. 2020 Sep;59(3):339-347.
6. Kolbeck L, Haertlé M, Graulich T, et al. Leukocyte Esterase and Glucose Reagent Test Can Rule in and Rule out Septic Arthritis. *In Vivo*. 2021 May-Jun;35(3):1625-1632.
7. Carpenter CR, Schuur JD, Everett WW, et al. Evidence-based diagnostics: adult septic arthritis. *Acad Emerg Med*. 2011 Aug;18(8):781-96.
8. Ferreyra M, Coiffier G, Albert JD, et al. Combining cytology and microcrystal detection in nonpurulent joint fluid benefits the diagnosis of septic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2017;84(1):65-70.
9. Couderc M, Pereira B, Mathieu S, et al. Predictive value of the usual clinical signs and laboratory tests in the diagnosis of septic arthritis. *CJEM*. 2015;17(04):403-10.
10. Hughes JG, Vetter EA, Patel R, et al. Culture with BACTEC Peds Plus/F bottle compared with conventional methods for detection of bacteria in synovial fluid. *J Clin Microbiol* 2001;39:4468–71.
11. Cohen D, Natshe A, Ben Chetrit E, et al. Synovial fluid culture: agar plates vs. blood culture bottles for microbiological identification. *Clin Rheumatol*. 2020 Jan;39(1):275-279.
12. Couderc M, Bart G, Coiffier G, et al. 2020 French recommendations on the management of septic arthritis in an adult native joint. *Joint Bone Spine*. 2020 Dec;87(6):538-547.
13. Fenollar F, Roux V, Stein A, et al. Analysis of 525 samples to determine the usefulness of PCR amplification and sequencing of the 16S rRNA gene for diagnosis of bone and joint infections. *J Clin Microbiol*. 2006;44(3):1018-28.
14. Lallemand E, Coiffier G, Arvieux C, et al. MALDI-TOF MS performance compared to direct examination, culture, and 16S rDNA PCR for the rapid diagnosis of bone and joint infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(5):857-66.
15. Coiffier G, David C, Gauthier P, et al. Broad-range 16srDNA PCR in synovial fluid does not improve the diagnostic performance of septic arthritis in native joints in adults: cross-sectional single-center study in 95 patients. *Clin Rheumatol* 2019;38:1985–92.
16. Ilharreborde B, Bidet P, Lorrot M, et al. New real-time PCR-based method for *Kingella kingae* DNA detection: application to samples collected from 89 children with acute arthritis. *J Clin Microbiol*. 2009 Jun;47(6):1837-41.
17. Wong M, Williams N, Cooper C. Systematic Review of *Kingella kingae* Musculoskeletal Infection in Children: Epidemiology, Impact and Management Strategies. *Pediatric Health Med Ther*. 2020 Feb 24;11:73-84.
18. Belkacem A, Caumes E, Ouanich J, et al. Changing patterns of disseminated gonococcal infection in France: cross-sectional data 2009-2011. *Sex Transm Infect*. 2013 Dec;89(8):613-5.
19. Dernoncourt A, El Samad Y, Schmidt J, et al. Case Studies and Literature Review of Pneumococcal Septic Arthritis in Adults. *Emerg Infect Dis*. 2019 Oct;25(10):1824–33.

20. Bally F, Troillet N. PCR multiplex et diagnostic infectieux : chaque médaille a un revers. *Rev Med Suisse* 2018; 622(4) : 1779.
21. Liu K, Fu J, Yu B, et al. Meta-analysis of sonication prosthetic fluid PCR for diagnosing periprosthetic joint infection. *PLoS One*. 2018 Apr 27;13(4):e0196418.
22. Sigmund IK, Holinka J, Sevelde F, et al. Performance of automated multiplex polymerase chain reaction (mPCR) using synovial fluid in the diagnosis of native joint septic arthritis in adults. *Bone Joint J*. 2019 Mar;101-B(3):288-296.
23. Morgenstern C, Renz N, Cabric S, et al. Multiplex Polymerase Chain Reaction and Microcalorimetry in Synovial Fluid: Can Pathogen-based Detection Assays Improve the Diagnosis of Septic Arthritis? *J Rheumatol*. 2018 Nov;45(11):1588-1593.
24. Lallemand E, Coiffier G, Arvieux C, et al. MALDI-TOF MS performance compared to direct examination, culture, and 16S rDNA PCR for the rapid diagnosis of bone and joint infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(5):857-66.
25. Margaretten ME, Kohlwes J, Moore D, et al. Does This Adult Patient Have Septic Arthritis? *JAMA*. 2007;297(13):1478-88.
26. Brook I, Reza MJ, Bricknell KS, et al. Synovial fluid lactic acid. A diagnostic aid in septic arthritis. *Arthritis Rheum*. 1978;21(7):774-9.
27. Mossman SS, Coleman JM, Gow PJ. Synovial fluid lactic acid in septic arthritis. *N Z Med J*. 1981;93(678):115-7.
28. Riordan T, Doyle D, Tabaqchali S. Synovial fluid lactic acid measurement in the diagnosis and management of septic arthritis. *J Clin Pathol*. 1982;35(4):390-4.
29. Lenski M, Scherer MA. The significance of interleukin-6 and lactate in the synovial fluid for diagnosing native septic arthritis. *Acta Orthop Belg*. 2014;80(1):18-25.
30. Lenski M, Scherer MA. Analysis of synovial inflammatory markers to differ infectious from gouty arthritis. *Clin Biochem*. 2014;47(1-2):49-55.
31. Shu E, Farshidpour L, Young M, et al. Utility of point-of-care synovial lactate to identify septic arthritis in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2019 Mar;37(3):502-505.
32. Omar M, Ettinger M, Reichling M, et al. Preliminary results of a new test for rapid diagnosis of septic arthritis with use of leukocyte esterase and glucose reagent strips. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(24):2032-7.
33. Marcos MA, Vila J, Gratacos J, et al. Determination of D-lactate concentration for rapid diagnosis of bacterial infections of body fluids. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1991;10(11):966-9.
34. Yin H, Xu D, Wang D. Diagnostic value of next-generation sequencing to detect periprosthetic joint infection. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Mar 6;22(1):252.
35. Akdoğan D, Güzel M, Kuzucu EA, et al. Diagnostic values of HNP 1-3 and procalcitonin levels in synovial fluid aspirates in the differential diagnosis between septic arthritis and noninfectious arthritis. *J Infect Chemother*. 2021 Jul 19:S1341-321X(21)00186-0.
36. Zhao J, Zhang S, Zhang L, et al. Serum procalcitonin levels as a diagnostic marker for septic arthritis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2017;35(8):1166-71.
37. Martinot M, Sordet C, Soubrier M, et al. Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin in acute arthritis: a prospective study of 42 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(3):303-10.
38. Streit G, Alber D, Toubin MM, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, and complement-3a assays in synovial fluid for diagnosing septic arthritis: preliminary results. *Joint Bone Spine*. 2008;75(2):238-9.
39. Saeed K, Dryden M, Sitjar A, et al. Measuring synovial fluid procalcitonin levels in distinguishing cases of septic arthritis, including prosthetic joints, from other causes of arthritis and aseptic loosening. *Infection*. 2013;41(4):845-9.

40. Wang C, Zhong D, Liao Q, et al. Procalcitonin levels in fresh serum and fresh synovial fluid for the differential diagnosis of knee septic arthritis from rheumatoid arthritis, osteoarthritis and gouty arthritis. *Exp Ther Med*. 2014;8(4):1075-80.
41. Coiffier G, Berthoud O, Albert JD, et al. Elaboration of a new synovial predictive score of septic origin for acute arthritis on the native joint (RESAS). *Rheumatology (Oxford)*. 2021 May 14;60(5):2238-2245.
42. Omar M, Ettinger M, Reichling M, et al. Preliminary results of a new test for rapid diagnosis of septic arthritis with use of leukocyte esterase and glucose reagent strips. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Dec 17;96(24):2032-7.
43. Kolbeck L, Haertlé M, Graulich T, et al. Leukocyte Esterase and Glucose Reagent Test Can Rule in and Rule out Septic Arthritis. *In Vivo*. 2021 May-Jun;35(3):1625-1632.
44. Couderc M, Peyrode C, Pereira B, et al. Comparison of several biomarkers (MMP-2, MMP-9, the MMP-9 inhibitor TIMP-1, CTX-II, calprotectin, and COMP) in the synovial fluid and serum of patients with and without septic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019 Mar;86(2):261-262.
45. Baillet A, Trocmé C, Romand X, et al. Calprotectin discriminates septic arthritis from pseudogout and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Sep 1;58(9):1644-1648.
46. Tajima T, Mori T, Hirano F, et al. Alpha-Defensin-1 in Synovial Fluid is Useful for Diagnosis of Joint Infection. *J UOEH*. 2020;42(2):167-173.
47. Narita A, Suzuki A, Nakajima T, et al. Assessing an alpha-defensin lateral flow device for diagnosing septic arthritis: reporting on a false-negative case and a false-positive case. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2020 Jan;4(1):156-160.
48. Vicenti G, Solarino G, Bizzoca D, et al. The limits and potentials of presepsin in orthopaedic surgery: state of the art and future directions. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Jul-Aug;34(4 Suppl. 3):259-262.
49. Imagama T, Seki K, Seki T, et al. Synovial fluid presepsin as a novel biomarker for the rapid differential diagnosis of native joint septic arthritis from crystal arthritis. *Int J Infect Dis*. 2021 Jan;102:472-477.
50. Fotopoulos VC, Tzinia A, Tzurbakis M, et al. Expression levels of matrix metalloproteinase (MMP)-9 and its specific inhibitor TIMP-1, in septic and aseptic arthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012 Jun;20(6):1159-67.
51. Fröschen FS, Schell S, Schildberg FA, et al. Analysis of synovial biomarkers with a multiplex protein microarray in patients with PJI undergoing revision arthroplasty of the hip or knee joint. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2020 Dec;140(12):1883-1890.
52. Dehority W, Plaster S, Helmig KC, et al. Assessment of synovial fluid and serum cytokine levels in children with septic arthritis. *J Investig Med*. 2021 Jun;69(5):1059-1062.
53. Lögters T, Paunel-Görgülü A, Zilkens C, et al. Diagnostic accuracy of neutrophil-derived circulating free DNA (cf-DNA/NETs) for septic arthritis. *J Orthop Res*. 2009 Nov;27(11):1401-7.
54. Albert JD, Le Corvec M, Berthoud O, et al. Ruling out septic arthritis risk in a few minutes using mid-infrared spectroscopy in synovial fluids. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Mar 2;60(3):1158-1165.
55. Sultana S, Dey R, Bishayi B. Dual neutralization of TNFR-2 and MMP-2 regulates the severity of *S. aureus* induced septic arthritis correlating alteration in the level of interferon gamma and interleukin-10 in terms of TNFR2 blocking. *Immunol Res*. 2018 Feb;66(1):97-119.
56. Puliti M, Momi S, Falcinelli E, et al. Contribution of matrix metalloproteinase 2 to joint destruction in group B *Streptococcus*-induced murine arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1089-97.

Figure 1. Représentation des performances requises des différents paramètres analysés du liquide synovial pour le diagnostic d'arthrite septique sur articulation native. (Interprétation des rapports de vraisemblance positifs (LR+) ou négatifs (LR-) selon le nomogramme de Fagan).



Journal Pre-proof

Tableau 1. Résumé des performances (LR+/LR-) des différents paramètres étudiés dans le liquide synovial pour le diagnostic d'arthrite septique.

	Variable	Seuil	LR+	LR-	Interprétation Avantages/Inconvénients	Ref
Bactériologie	Examen Direct Gram	Positif	15-40 % (dépend de l'inoculum bactérien)			3,7-9
	Gélose	Positive	75-85 % (diminue avec antibiothérapie préalable à la ponction)			
	Culture Flacon Hémoc.	Positive	Augmente de 15-20 % la positivité en comparaison au gélose.		10,11	
	PCR DNAr 16S	Positive	> 50	0.24-0.29	Un résultat négatif n'élimine pas une AS	13,15
	PCR Multiplex	Positive	??	0.68-0.81	Détection de bactéries saprophytes (SCN, C.acnes...) (contamination possible avec risque de faux positif)	22,23
Cytologie	Liquide purulent	Positif	4.7-16.7	0.49-0.63		4,9
	Éléments nucléés	≥ 50 000/mm <sup>3</sup>	< 5.0	0.35-0.50		4,5,7-9,25
		≥ 100 000/mm <sup>3</sup>	13-28	0.71-0.83		
	PNN	≥ 90 %	< 5.0	0.34-0.71		
< 80%		4.1	0.07			
Cristaux	Absent	Augmente les performances de la cytologie et de l'aspect purulent du liquide synovial			8,51	
Biochimie	Protides	≥ 44 g/L	2.0	0.68	Non recommandé	30
	LDH	≥ 1900 UI/L	6.2	0.35	Non recommandé	30
	CRP	≥ 54 mg/L	1.2	0.66	Non recommandé	35
	PCT	≥ 2.0 ng/mL	12-17	0.48		35,39,40
		< 0.5 ng/mL		0.14-0.21		
	Lactate	≥ 10 mmol/L	30-50	0.45-0.60	Nécessité de précaution pré-analytique avec transport dans de la glace et techniquage immédiat du liquide synovial au laboratoire (sinon risque de faux positif)	4,26-31
	Glucose	< 1.8 mmol/L < 1.4 mmol/L	15.6 6.4-12.5	0.59 < 0.01-0.66		
	Calprotectine	≥ 150 mg/L	12.2	0.26		41,42
		< 50 mg/L	1.7	0.09		
	α1-3 défensines	≥ 524 pg/mL	6.8	0.16	Non disponible	42-44
	Presepsine	≥ 1262 pg/mL	5.8	0.17	Non disponible	46
MMP-9	≥ 32.4 ng/mL positif	4.8	0.19	Non disponible	41,47	
		5.0	0.56			
CTX-II	≥ 873 ng/mL	7.5	0.19	Non disponible	41	
Autres	Bandelette urine (LE 2+/3+ et Glc -)	positif	> 50	0.11-0.16		52,53
	RESAS	≥ 4	> 50	< 0.10	Cf Lactate et glucose	51
	Spectrométrie IR	positif	17.7 4.9-9.0	0.05 0.11-0.12	Nécessite appareil de mesure spécifique (acquisition disponible)	3,54

LR (Rapport de vraisemblance), PNN (Polynucléaires Neutrophiles), LDH (Lactate Deshydrogenase), CRP (Protéine C-Reactive), PCT (Procalcitonine), MMP (Métalloprotéase), CTX-II (C-Telopeptide du Collagène de type II), LE (Leucocyte Estérase), RESAS (« Rennes Septic Arthritis Score ») IR (Infra-Rouge)

Tableau 2. Score prédictif d'arthrite septique sur articulation native (RESAS).

Paramètre étudié	Valeur seuil	Pondération <sup>a</sup>
Liquide synovial purulent <i>ou</i> riche en éléments nucléés	Aspect macroscopique purulent <i>ou</i> EN $\geq$ 70000/mm <sup>3</sup>	+3
Cristaux <sup>a</sup>	Présence d'UMS Présence de PPC	-4 -2
Lactates	$\geq$ 11.5 mmol/L $\geq$ 10.0 mmol/L $\geq$ 8.5 mmol/L	+6 +4 +2
Glycosynovie	< 1.8 mmol/L < 1.0 mmol/L	+2 +4

<sup>a</sup> Ne compter que le score le plus élevé pour chaque item sans additionner les scores (ex : cristaux UMS et PPC = +4)

EN (Éléments Nucléés), UMS (Urate de sodium), PPC (Pyrophosphate de calcium)

Score total (addition des 4 items) allant de -4 à +13.

Un score  $\geq$  +4 constitue un liquide synovial à haut risque d'arthrite septique