



Intérêt de l'utilisation des biomarqueurs infectieux en réanimation

Charles-Edouard Luyt
Service de Réanimation
Institut de Cardiologie
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
Université Pierre et Marie Curie, Paris 6
www.reamedpitie.com





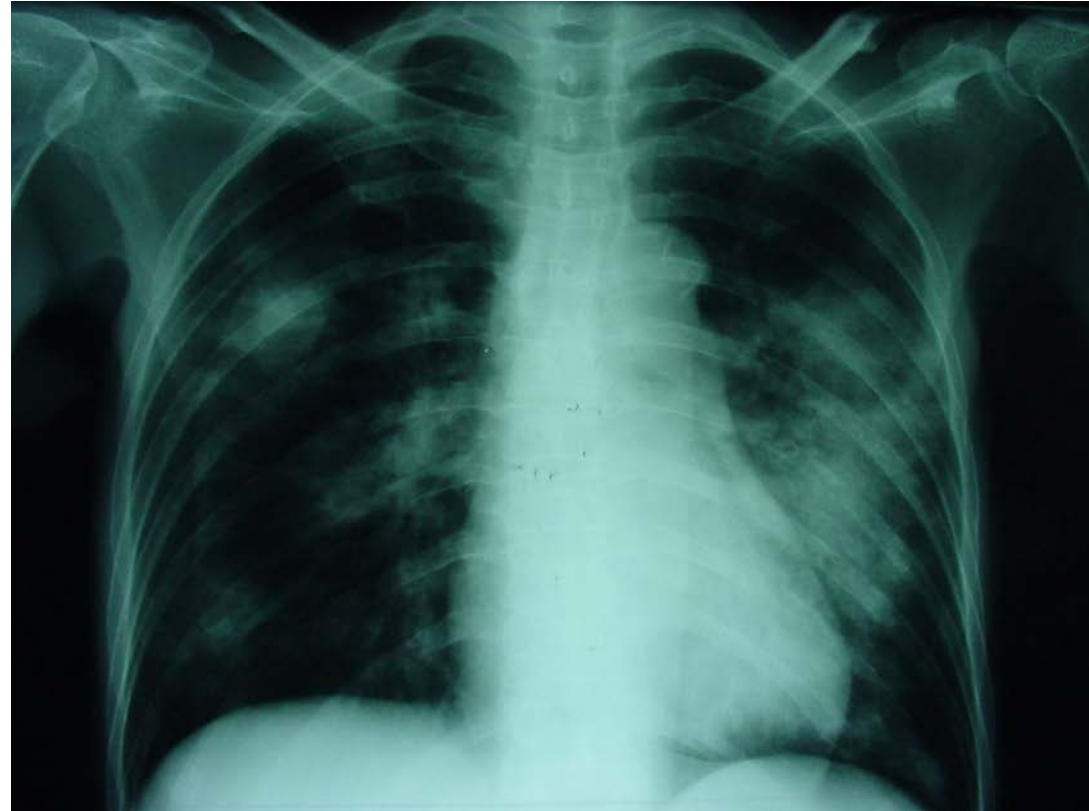
Conflits d'intérêts

- J' ai été rémunéré pour des interventions sur la procalcitonine par **Brahms, Biomérieux et MSD**
- J' ai été investigateur d' essais subventionnés par l' industrie pharmaceutique (Aerogen-Nektar, Kentabiotech, Pzifer, Janssen-Cilag, Brahms, Astellas et Kalobios)



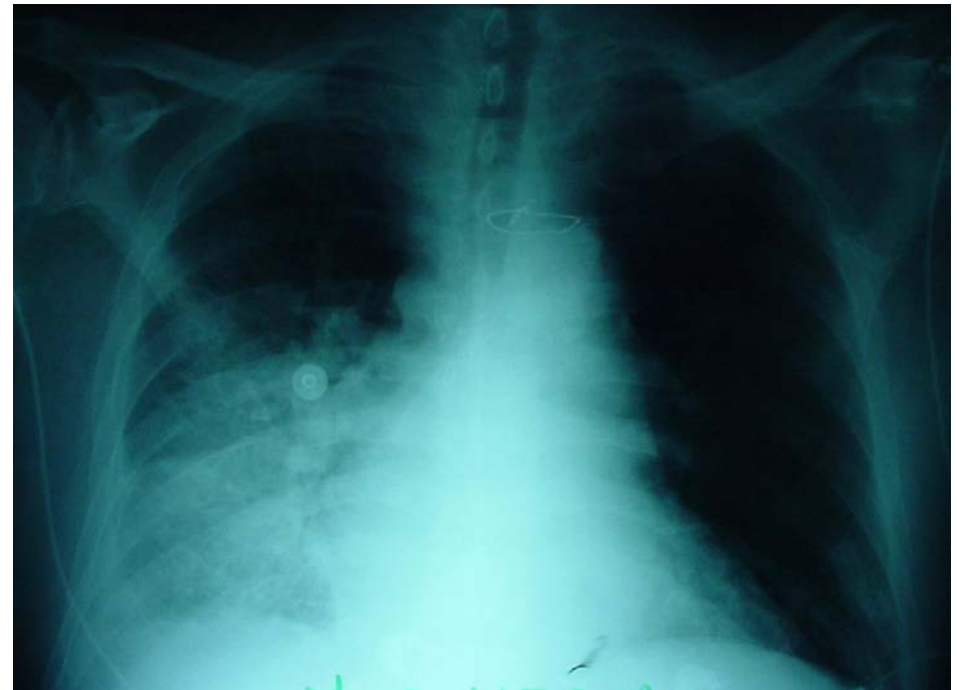
A-t-on besoin de marqueurs de l'infection ?

- Femme de 33 ans
- Dyspnée + douleur thoracique gauche
- Hyperthermie à 40°C
- Crépitants champ pulmonaire gauche
- PA 90/40
- Marbrures



A-t-on besoin de marqueurs pour de l'infection ?

- Homme de 52 ans
- Hospitalisation pour défaillance multi-viscérale en post-opératoire de chirurgie cardiaque
- J10 : apparition d'une hypotension, fièvre à 38.6 °C, sécrétions purulentes, et d'une opacité de la base droite





A-t-on besoin de marqueurs de l'infection ?

- Intuitivement, on a envie de dire non...

Mais....

- Pour initier le traitement (intérêt diagnostic)
- Pour adapter le traitement (intérêt pronostic)

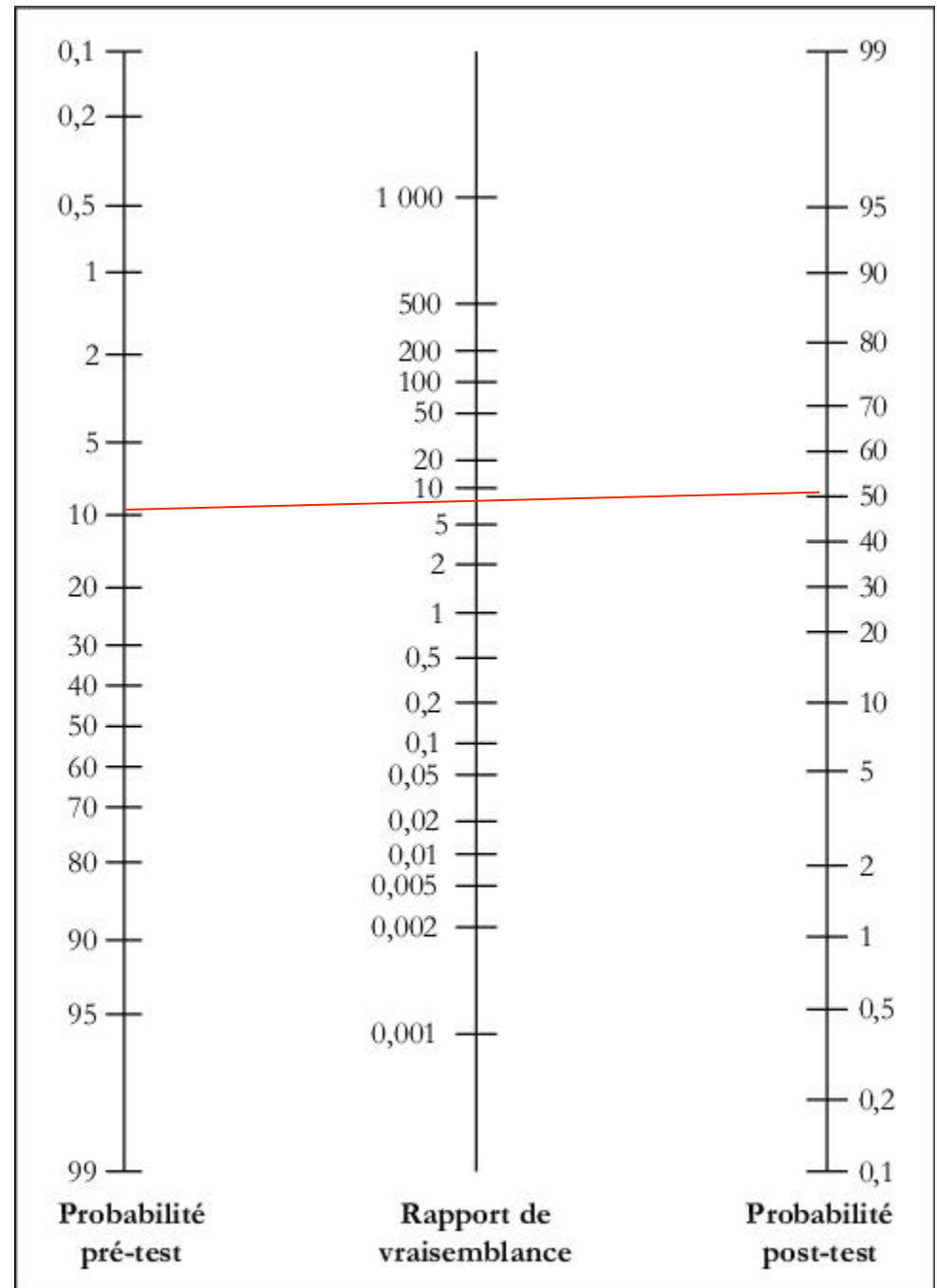


Interprétation d' un test biologique

- Rapport de vraisemblance positif:
- C' est la vraisemblance que le sujet soit malade lorsque le test est positif
- Sensibilité / (1-spécificité)
- Plus le test s' éloigne de 1, plus le test apporte des renseignements intéressants
- Rapport de vraisemblance négatif:
- C' est la vraisemblance que le sujet soit indemne lorsque le test est négatif
- (1-sensibilité) / (spécificité)
- Plus le test se rapproche de 0, plus le test apporte des renseignements intéressants

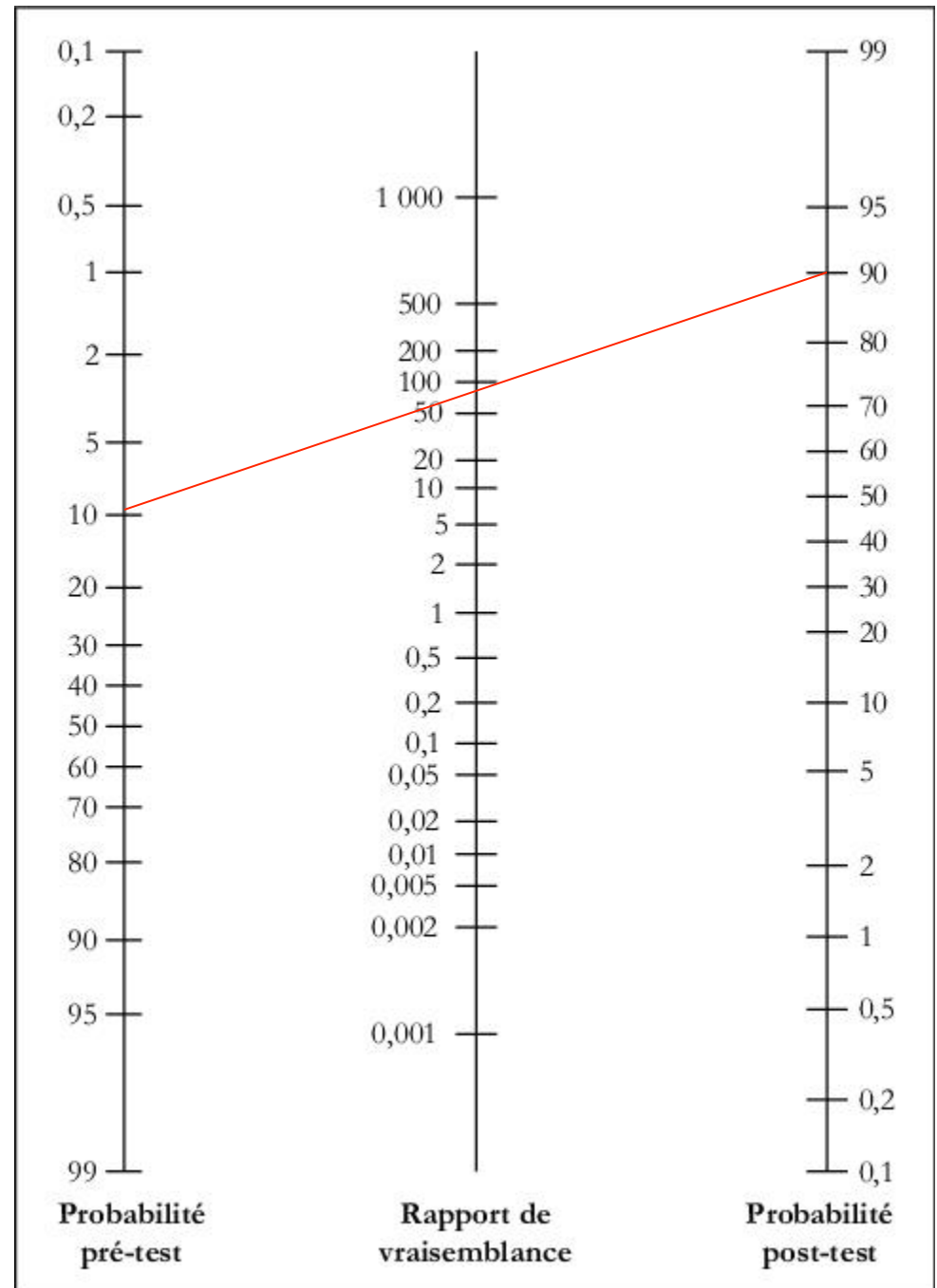


- Faible probabilité d'infection:
Pour que le test réponde que le malade ait une chance /2 d'avoir une infection, il faudrait un test
Sensibilité de 90%
Spécificité de 90%

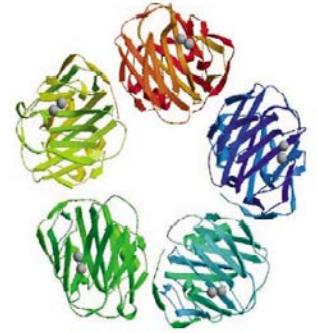




- Faible probabilité d'infection:
Pour que la probabilité que le malade ait une infection soit de 9 sur 10, il faudrait un test
Sensibilité de 100%
Spécificité de 99%

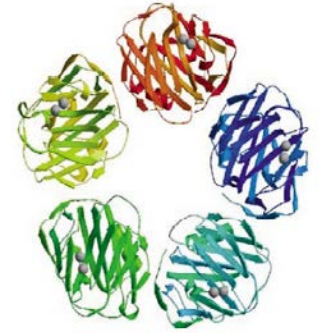


C-réactive protéine



- Découverte en 1930
- Synthétisée par le foie
- Protéine non spécifique de l'inflammation
- Action principale: liaison à des résidus phosphocholine → activation du complément, opsonisation bactérienne

CRP: marqueur de...

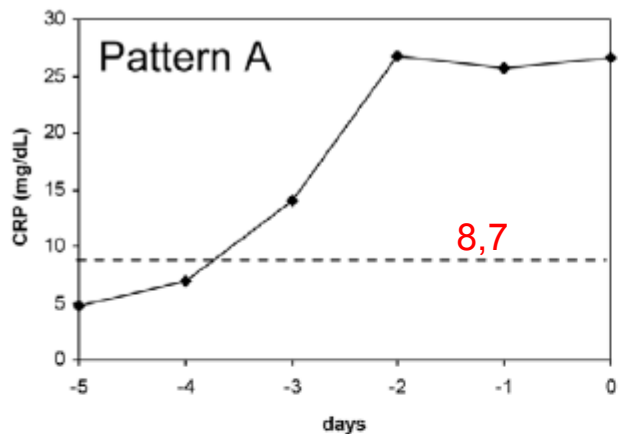


- Infection
- Inflammation
- Activité de certaines maladies inflammatoires
 - Arthrite chronique juvénile
 - PAR
 - SPA
 - Vascularites (Behcet, Wegener...)

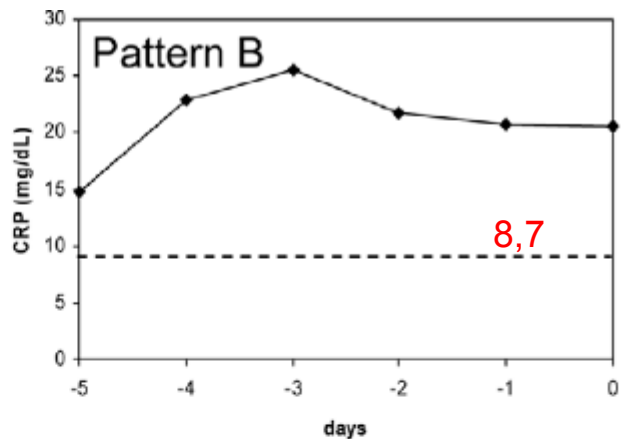
Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study

Pedro Póvoa, Luís Coelho, Eduardo Almeida, Antero Fernandes, Rui Mealha, Pedro Moreira and Henrique Sabino

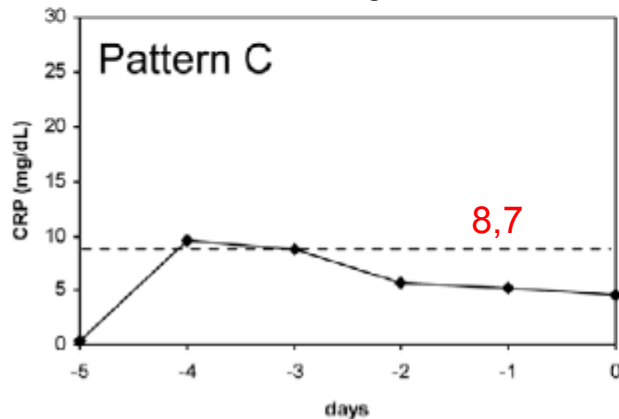
n = 26



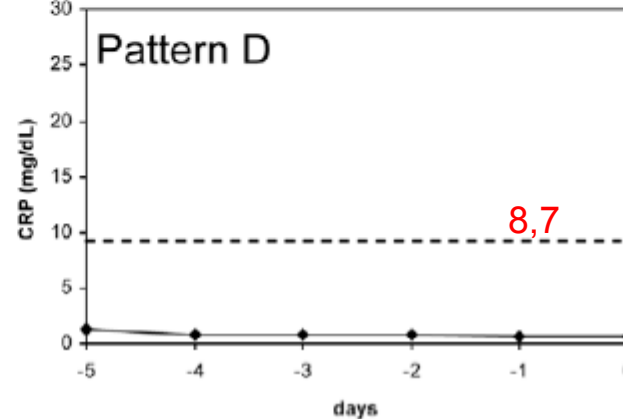
n = 10



n = 6



n = 21

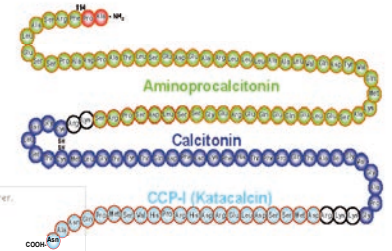


- Profils A et B
 - 92 et 90% développent une infection
- Profils C et D
 - 16 et 5% développent une infection
- Variation quotidienne >4.1 mg/l avec taux > 8.7 mg/l → risque d'infection de 88%

Procalcitonine (PCT)



Impossible d'afficher l'image. Votre ordinateur manque peut-être de mémoire pour ouvrir l'image ou l'image est endommagée. Redémarrez l'ordinateur, puis ouvrez à nouveau le fichier. Si le x rouge est toujours affiché, vous devrez peut-être supprimer l'image avant de la réinsérer.



- Protéine 116 aa, connue depuis 1993
- Décrit initialement comme un marqueur spécifique d'infection bactérienne

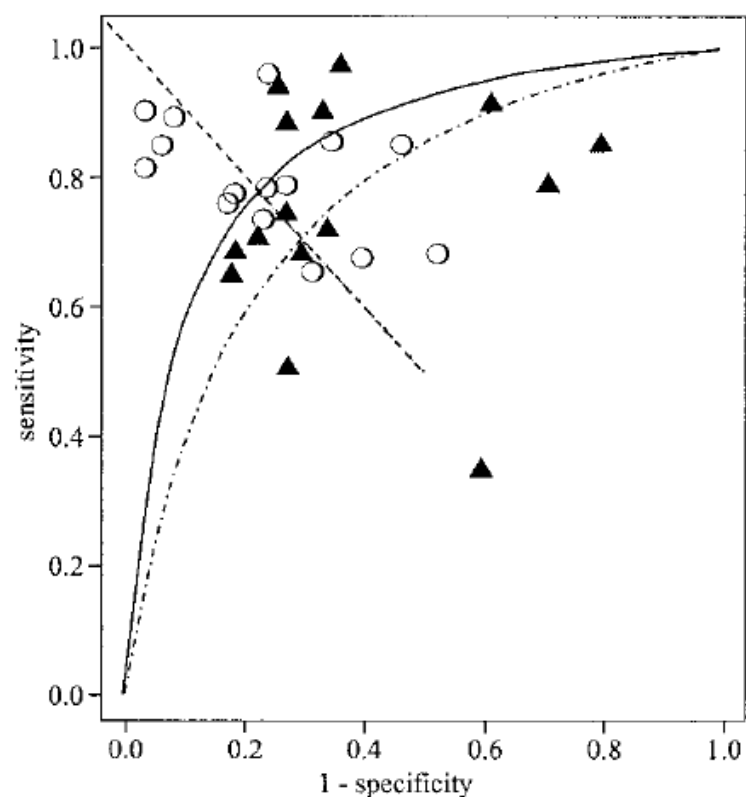
Assicot M et al. Lancet 1993

- Rôle inconnu
- Valeur normale < 0.05 ng/mL



Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis

Bernard Uzzan, MD; Régis Cohen, MD, PhD; Patrick Nicolas, PharmD, PhD;
Michel Cucherat, MD; Gérard-Yves Perret, MD, PhD



Conclusions: Procalcitonin represents a good biological diagnostic marker for sepsis, severe sepsis, or septic shock, difficult diagnoses in critically ill patients. Procalcitonin is superior to C-reactive protein. Procalcitonin should be included in diagnostic guidelines for sepsis and in clinical practice in intensive care units. (Crit Care Med 2006; 34:1996–2003)

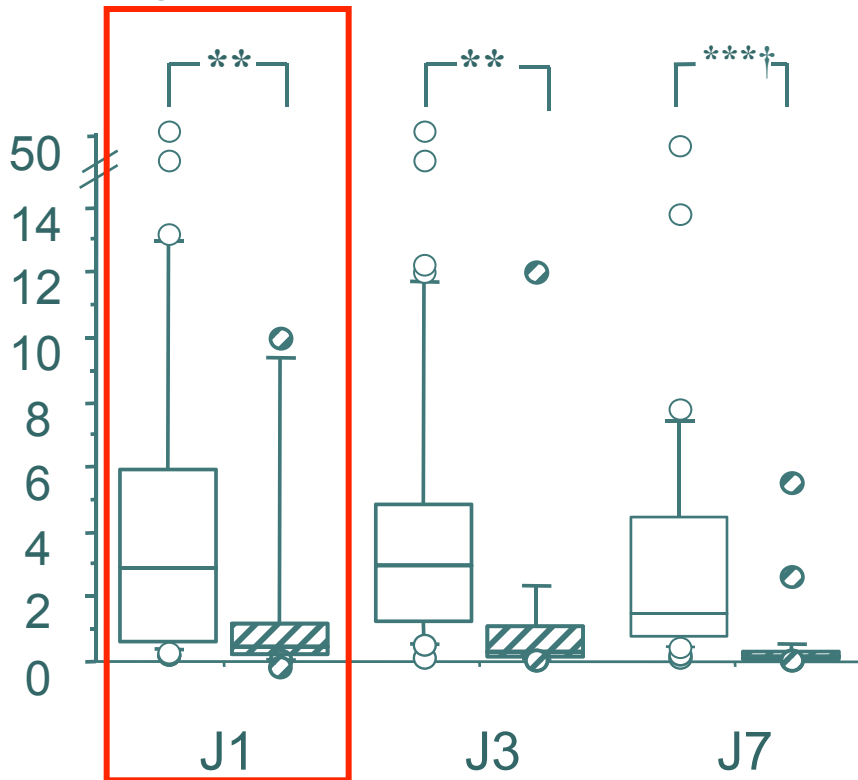
Procalcitonin Kinetics as a Prognostic Marker of Ventilator-associated Pneumonia

Am J Respir Crit Care Med Vol 171. pp 48-53, 2005

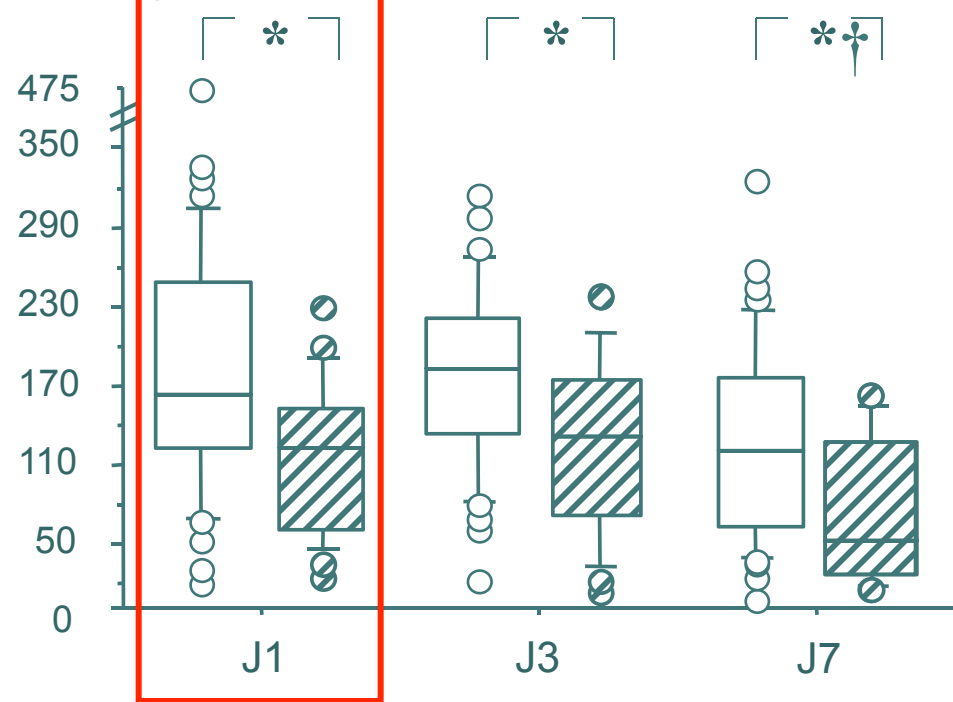


63 VAP, 52% de choc septique

PCT (ng/ml)



CRP, mg/l



□ Défavorable (n = 38)
▨ Favorable (n = 25)



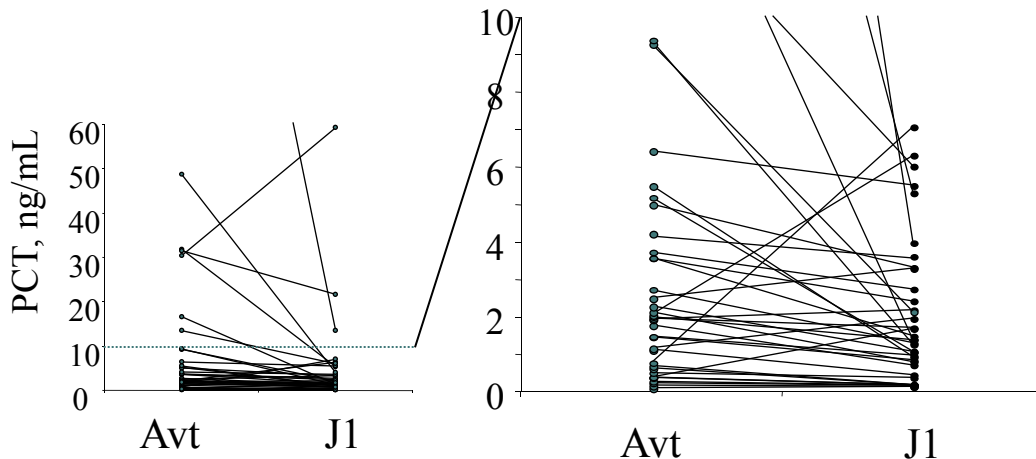
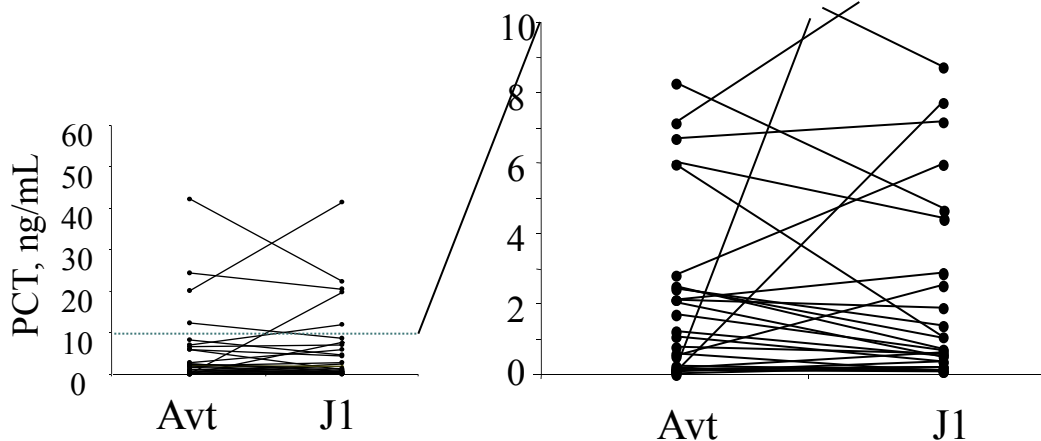
Etudes ayant évaluées la valeur diagnostique de la PCT

Etude (année)	Nombre de sujets		Seuil de PCT (ng/ml)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
	PAVM	Pas de PAVM			
Duflo (2002)	44	52	3.9	41	100
Ramirez (2008)	9	11	2.99	78	97
Luyt (2008)	32	41	2	41	61
Charles (2009)	47	23	0.44	65	83
Jung (2010)	48	38	0.5	54	39

PCT et diagnostic de PAVM

PAVM

Pas de PAVM

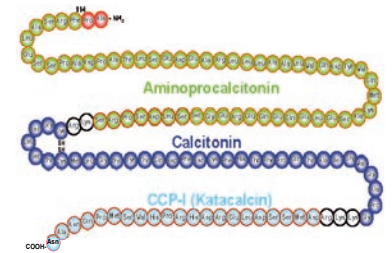


PCT J1 > 0.5 ng/mL : Se 72%, Spe 24%, **LHR+ 0,9**
 PCT J1 > 1 ng/mL : Se 53%, Spe 37%, **LHR+ 0,8**

Augmentation PCT:
 - Se 41%
 - Spe 85%
 - **LHR+ 2,7**



Procalcitonine



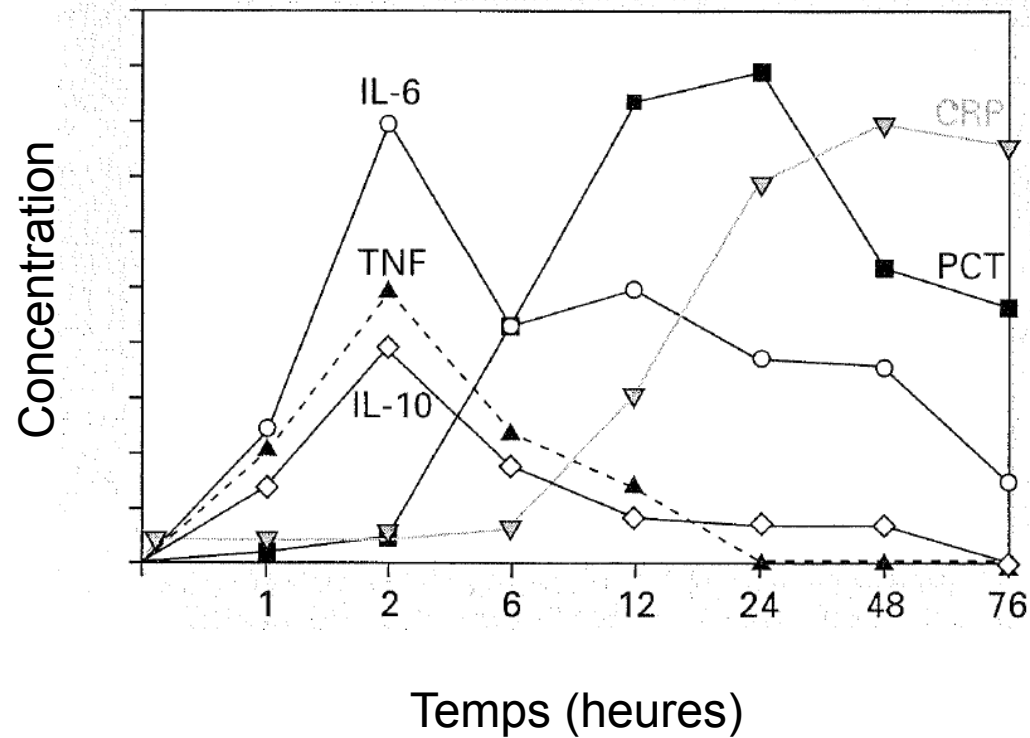
○ Faux positifs:

- Coup de chaleur
- SIRS post-opératoire
- Chirurgie cardiaque
- Arrêt cardiaque
- Hypoglycémie sévère
- Cancer métastasé (foie)
- Hémolyse (problème de dosage)
- (Paludisme)
- (Infection systémique à champignon)

○ Faux négatifs:

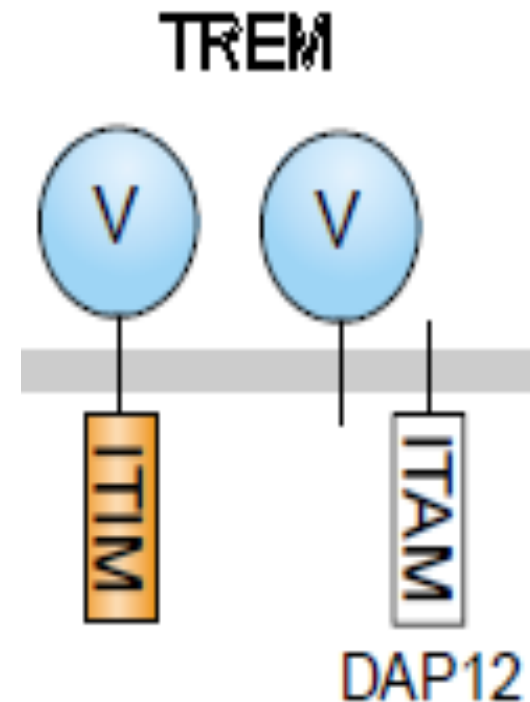
- Infection localisée (compartimentalisée)
- Infection précoce
- Infection décapitée

Marqueurs utiles pour le diagnostique?

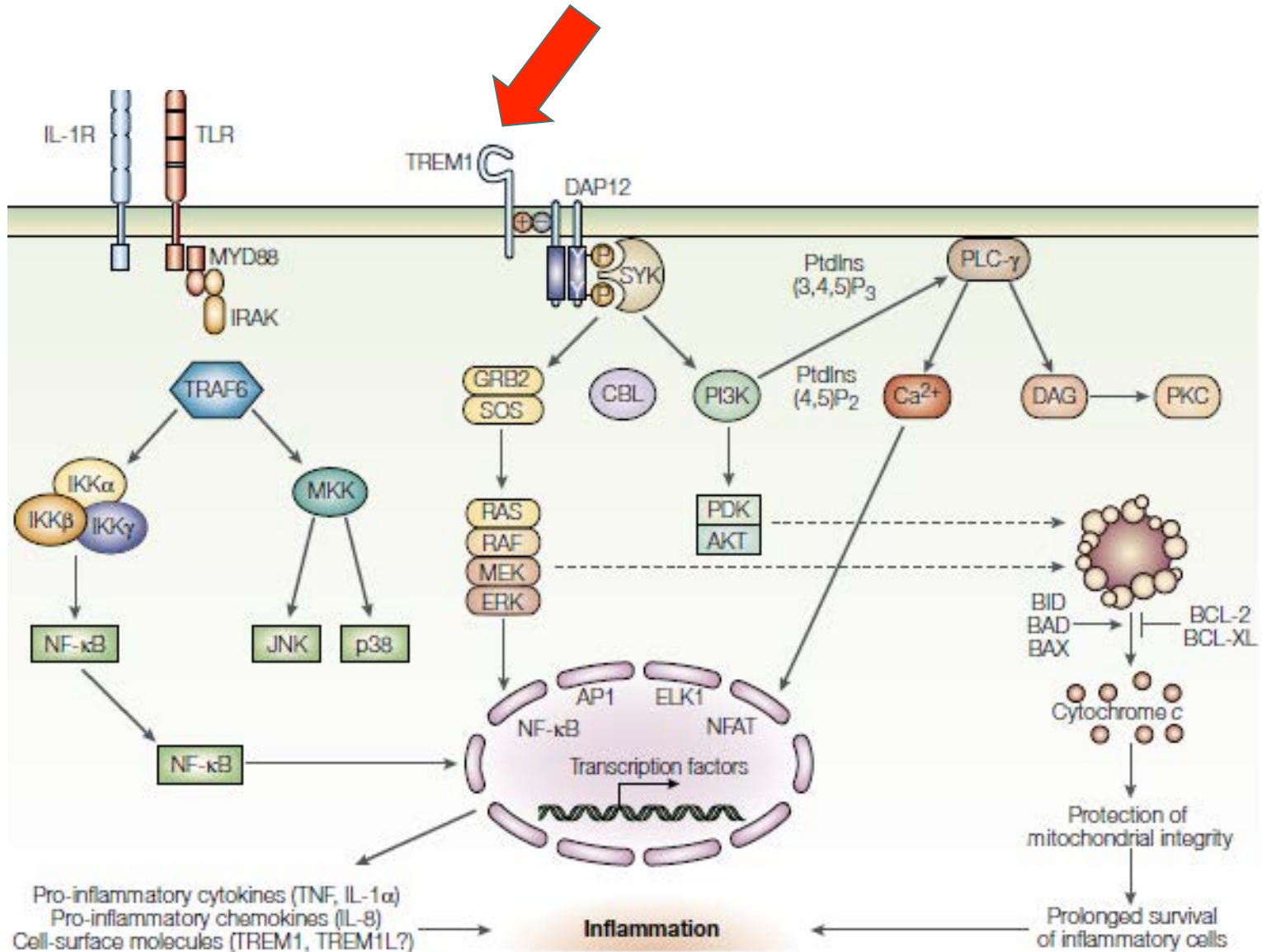


TREM-1

- Triggering receptor expressed on myeloid cells
- Protéine membre de la superfamille des Ig
- Amplificateur de la réaction inflammatoire au contact de bactéries et de champignons



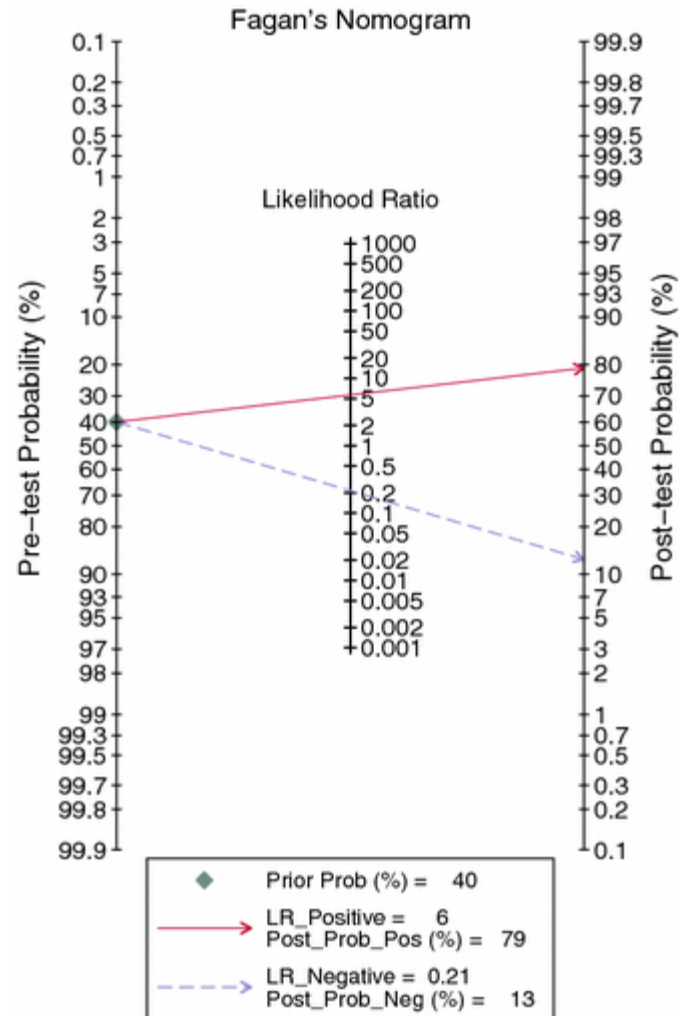
TREM-1





Valeur diagnostic du sTREM1

73 études
980 patients
prévalence infection 56.8%





- Femme de 55 ans
- Remplacement valvulaire aortique il y a 4 jours
 - Détresse respiratoire aiguë fébrile
 - Etat de choc
 - Ecoulement purulent cicatrice avec disjonction sternale



Intérêt diagnostique?

- Non pour les patients de réanimation
 - Trop de faux positifs (chirurgie, SIRS, infection préalable...)
 - Prix à payer si erreur trop élevé
- Intérêt potentiel aux urgences pour les infections respiratoires basses
 - BPCO
 - Bronchites aiguës
 - « Décompensation cardio-respiratoire » du sujet âgé



Intérêt diagnostique: NON

- Sauf si élévation par rapport à une valeur antérieure (dans les 5 jours)
- Dans ce cas, la probabilité d'infection est élevée (si la probabilité pré-test n'est pas nulle)
- Vrai pour CRP et PCT
 - Utilisation en cinétique
 - Ne pas se fier à un dosage « négatif »

Intérêt pronostic / diminuer durée antibiothérapie





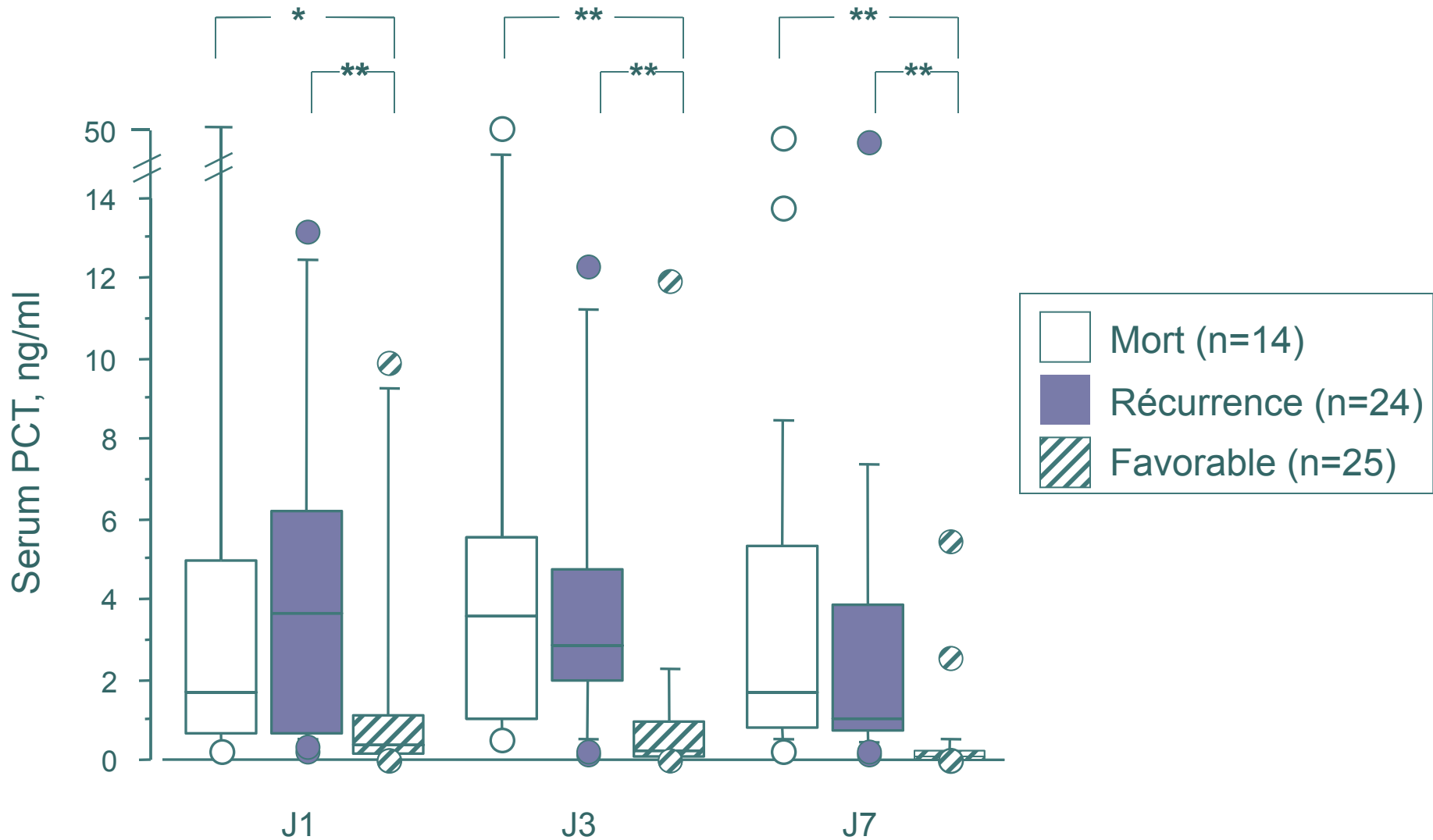
Pourquoi se baser sur un biomarqueur?

- Intuitivement, il pourrait paraître logique de se baser sur l'intensité de la réaction inflammatoire pour adapter la durée de l'antibiothérapie
- Si réponse inflammatoire de l'organisme modérée, absente, ou de résolution rapide: → diminuer durée antibiothérapie
- Or on sait que l'élévation des biomarqueurs (PCT, CRP) est proportionnelle à l'intensité de la réaction inflammatoire
- Donc, il pourrait paraître logique de se baser sur un biomarqueur et son évolution sous traitement pour adapter la durée de l'antibiothérapie.

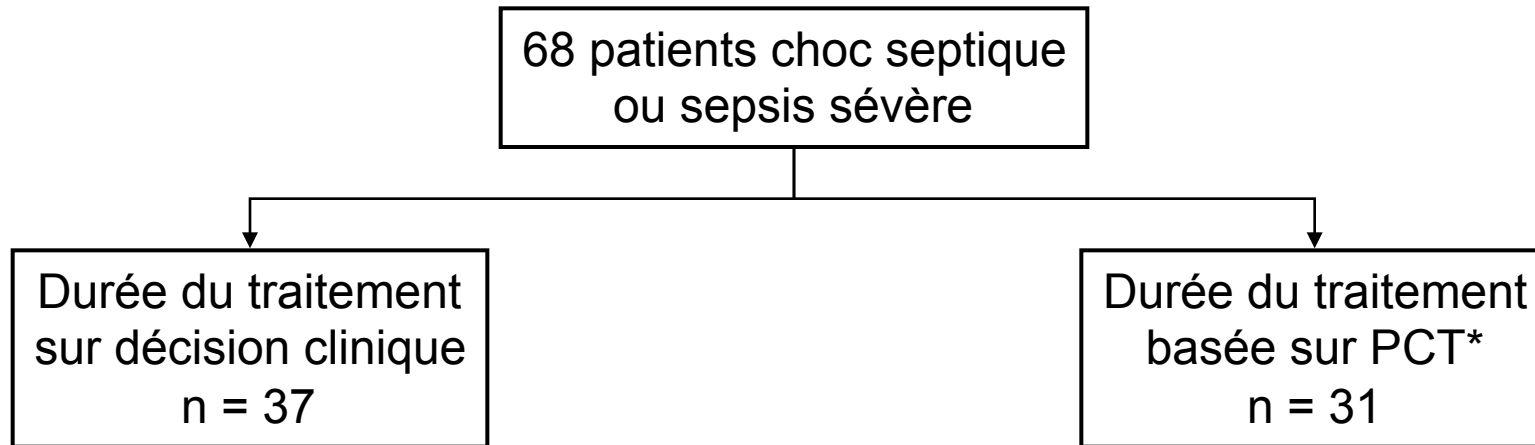
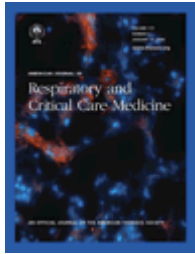


Procalcitonin Kinetics as a Prognostic Marker of Ventilator-associated Pneumonia

Am J Respir Crit Care Med Vol 171. pp 48-53, 2005



Diminuer la durée du traitement ?



- PCT J1 > 1 ng/ml
réévaluation J5 : arrêt si décroissance > 90% ou PCT < 0.25 ng/ml
- PCT J1 < 1 ng/ml
réévaluation J3 : arrêt si PCT < 0.1 ng/ml
Pas avant J5 en cas de bactériémie

Diminuer la durée du traitement ?

Nobre VA et al, Am J Respir Crit Care 2008



	PCT (n=31)	Control (n=37)	p
Sepsis pulmonaire	71%	68%	ns
Sepsis abdominal	7%	16%	ns
Sepsis urinaire	14%	16%	ns
Autres sepsis	7%	3%	ns
% avec bactériémie	36%	30%	ns
SAPS III	68.5 ± 12.1	70.1 ± 13.1	ns
Durée médiane d'antibiothérapie	6 (4-16)	10 (3-33)	0.003
Mortalité 28 jours	16.1%	16.2%	ns
Rechute de la même infection	3%	3%	ns
Durée de séjour en réanimation	3 (1-18)	5 (1-30)	ns



Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial



- Etude multicentrique randomisée
- 630 malades
 - Bras « PCT »: initiation et durée du traitement antibiotique basée sur taux de PCT et son évolution
 - Bras contrôle: initiation et durée du traitement antibiotique laissé au choix du médecin (en fonction guidelines publiées)

Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial

Conseils pour débuter l'antibiothérapie

Exceptés les situations nécessitant une antibiothérapie immédiate (Choc septique, méningite, etc...)

[PCT] < 0.5 µg/L

Antibiothérapie déconseillée

[PCT] ≥ 0.5 µg/L

Antibiothérapie encouragée

2^{ème} dosage 6-12 h plus tard

Conseils pour la poursuite ou l'arrêt

∇ [PCT] ≥ 80% / [PCT] max
ou
[PCT] < 0.5 µg/L

Arrêt antibiotiques
encouragé

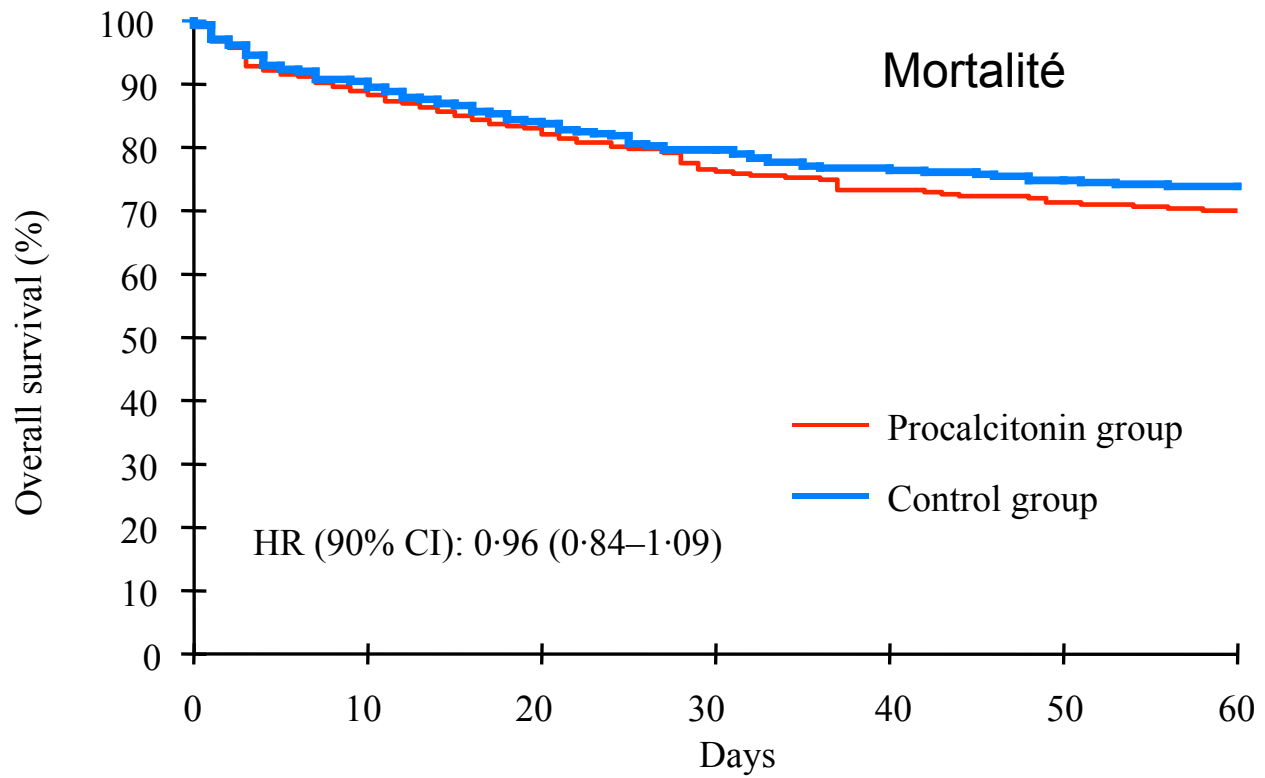
∇ [PCT] < 80% / [PCT] max
et
[PCT] ≥ 0.5 µg/L

Poursuite antibiotiques
encouragée

Caractéristiques à l' inclusion	PCT Group (N=307)	Control Group (N=314)
SAPS II	43.8 (16.1)	43.4 (15.4)
SOFA score	7.5 (4.4)	7.2 (4.4)
Ventilation mécanique	211 (68.7%)	208 (66.2%)
Type d' infection		
Infection communautaire	153 (49.8%)	173 (55.1%)
Infection acquise à l' hôpital	154 (50.2%)	141 (44.9%)
Choc septique	138(44.9%)	129 (41.1%)
Hémocultures positives	55 (17.9%)	53 (16.9%)
Site de l' infection		
Pulmonaire	183 (70.9%)	211 (74.3%)
Urinaire	24 (9.3%)	18 (6.4%)
Peau et tissus mous	5 (1.9%)	6 (2.1%)
Intra abdominale	14 (5.5%)	20 (7.0%)
SNC	7 (2.7%)	6 (2.1%)
Infection sur cathéter	5 (1.9%)	3 (1.0%)
Septicémie primaire	9 (3.5%)	11 (3.9%)
Autres	11 (4.3%)	9 (3.2%)

"Without appropriate action, road traffic injuries are predicted to escalate from the sixth leading contributor to the global burden of disease in 1990 to the third by 2020."

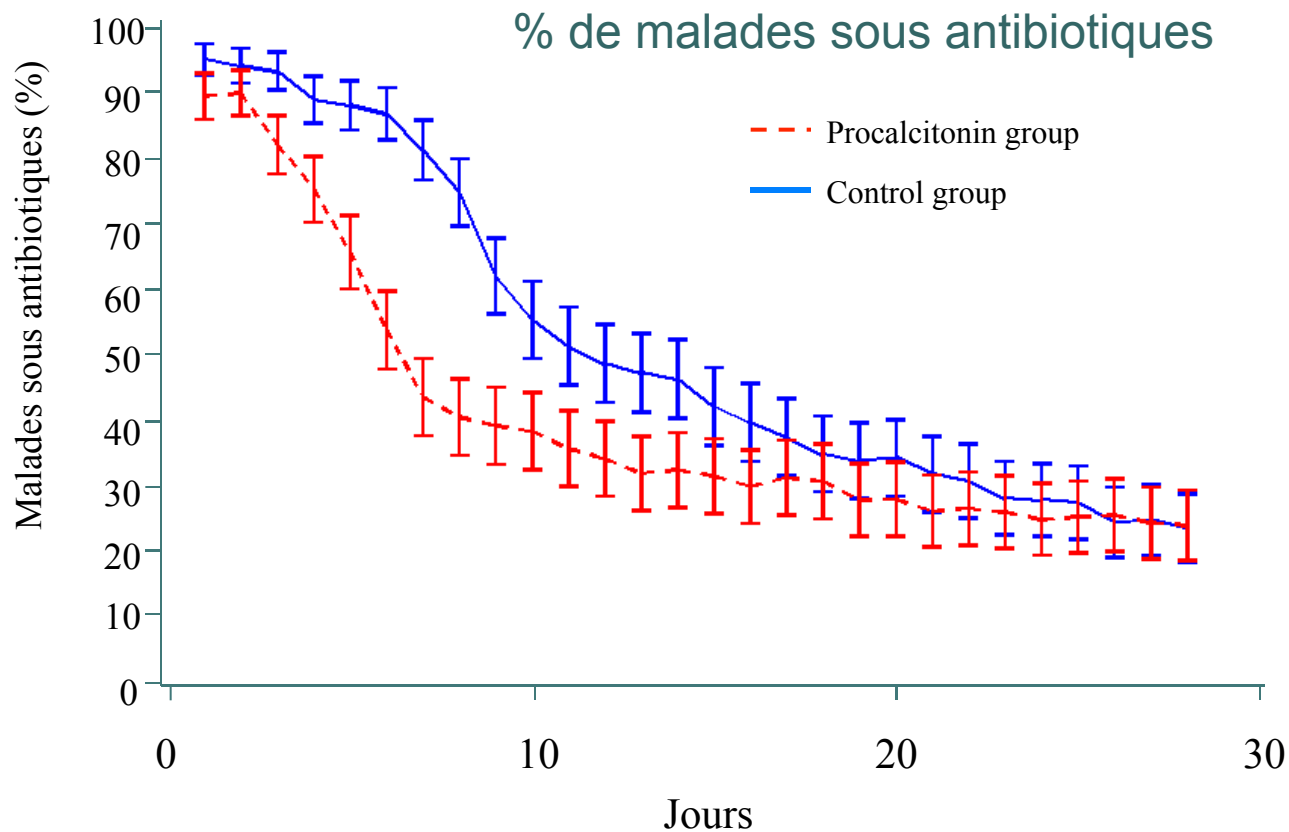
Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial



Number at risk

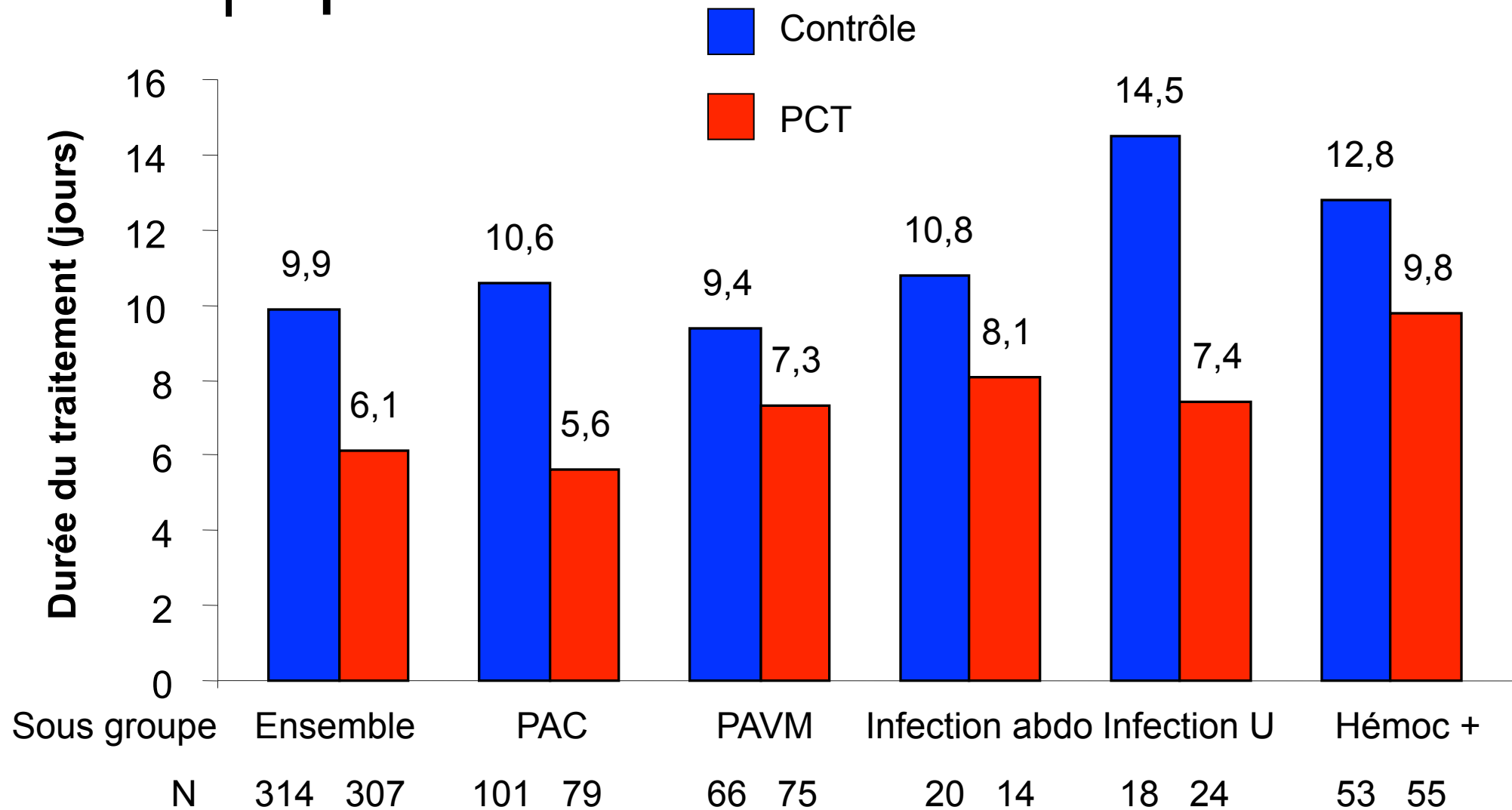
Procalcitonin group	307	273	255	235	225	219	215
Control group	314	284	264	249	240	234	231

Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial



Nombre de jours vivants sans antibiotiques = 11.6±8.2 bras contrôle, 14.3±9.1 bras PCT, p<0.001

Durée traitement du premier épisode



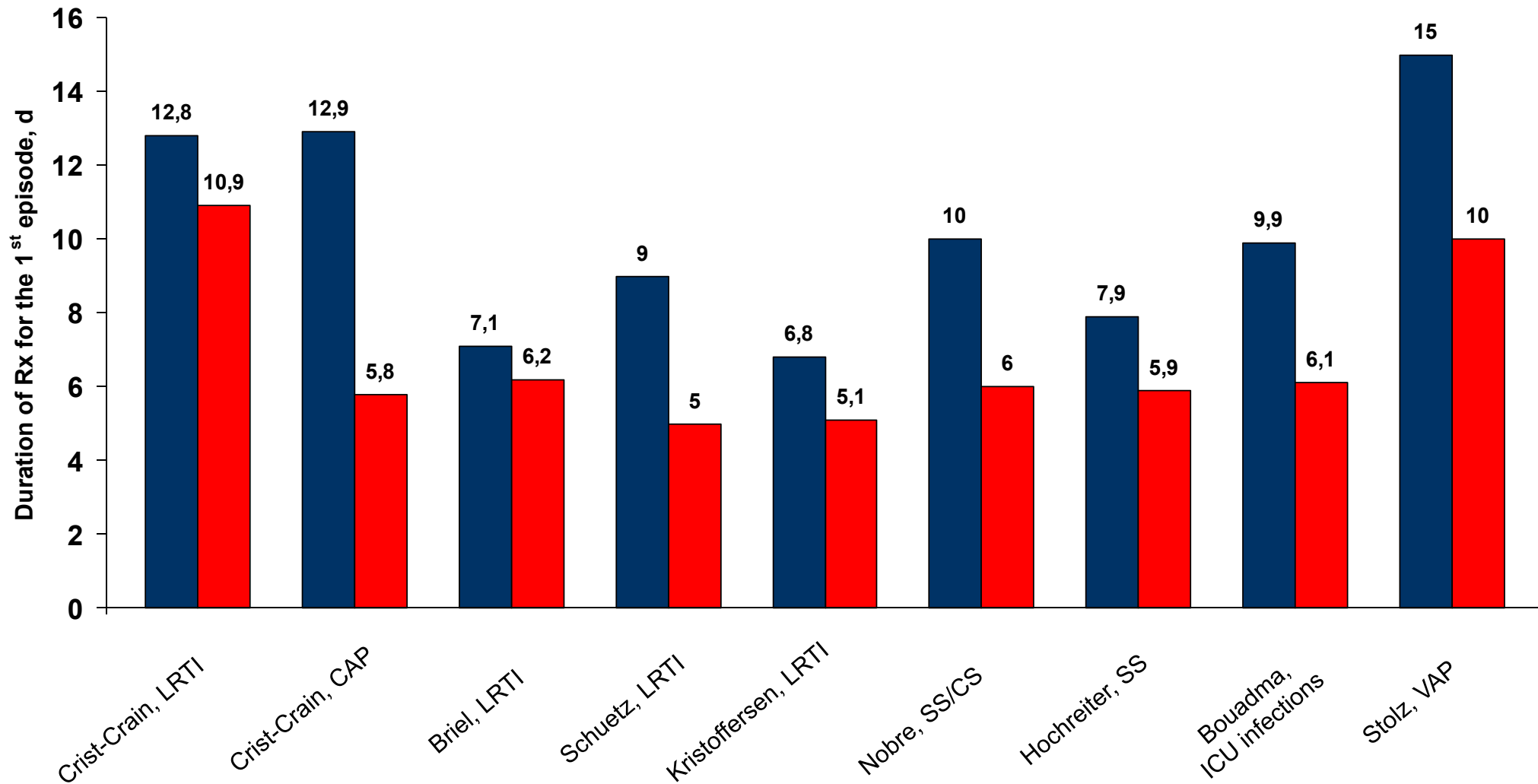


Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial

End point	PCT (N=307)	Contrôle (N=314)	Différence entre groupes (CI)	P
Primaires				
Mortalité 28j	65 (21.2%)	64 (20.4%)	0.8 (−4.7 to 6.1)	NA
Mortalité 60j	92 (30.0%)	82 (26.2%)	3.8 (−2.1 to 9.7)	NA
No. j vivants sans ATB	14.3 (9.1)	11.6 (8.2)	2.7 (1.4 to 4.1)	<0.001
Secondaires (J1 à 28)				
Rechute	20 (6.5%)	16 (5.1%)	1.4 (−2.3 to 5.1)	0.45
Superinfection	106 (34.5%)	97 (30.9%)	3.6 (−3.8 to 11.0)	0.29
No. jours vivants sans VM	16.2 (11.1)	16.9 (10.9)	−0.7 (−2.4 to 1.1)	0.47
Durée de séjour en réa, j	15.9 (16.1)	14.4 (14.1)	1.5 (−0.9 to 3.9)	0.23
Durée de séjour à l' hôpital, j	26.1 (19.3)	26.4 (18.3)	−0.3 (−3.2 to 2.7)	0.87
Bactéries MR	55 (17.9%)	52 (16.6%)	1.3 (−4.6 to 7.2)	0.67
Exposition ATB/1000 jours	653	812	−159 (−185 to −131)	<0.0001



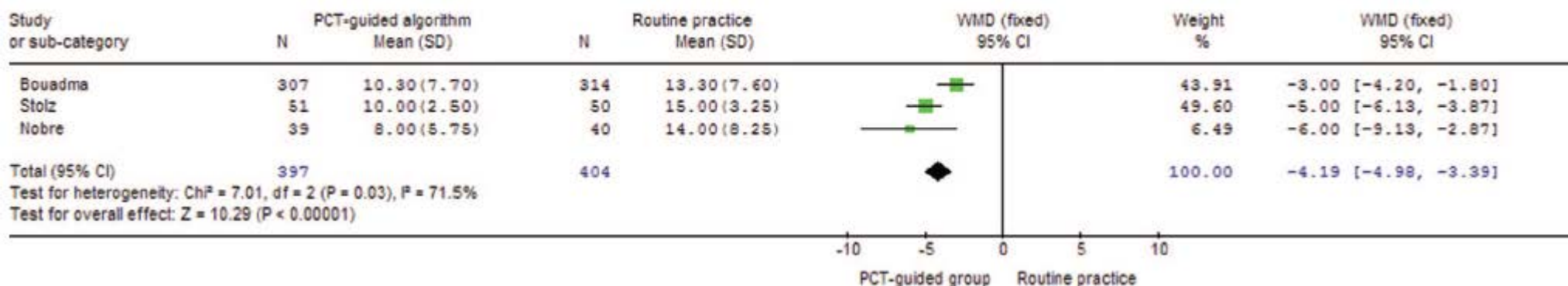
Etudes cliniques



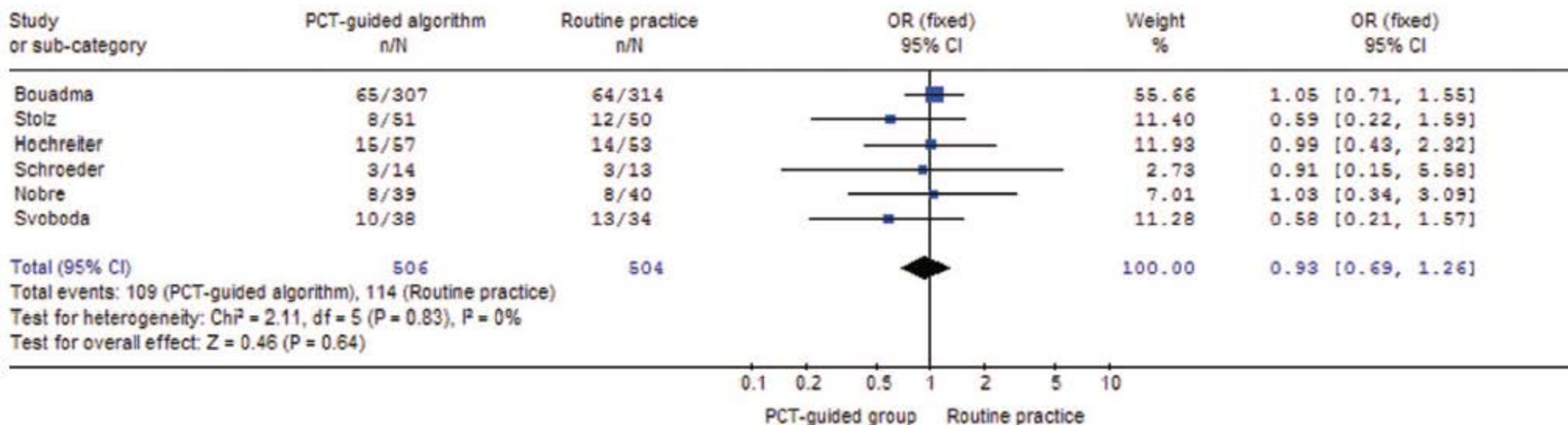
Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials



Review: Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic stewardship in the intensive care unit: systematic review and meta-analysis
 Comparison: 01 Procalcitonin-guided algorithms versus routine practice
 Outcome: 02 Total duration of antibiotic treatment



Review: Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic stewardship in the intensive care unit: systematic review and meta-analysis
 Comparison: 01 Procalcitonin-guided algorithms versus routine practice
 Outcome: 04 28-day mortality





Conclusion

- Aucun marqueur n'est utile pour le diagnostic d'infection en réanimation
- L'utilisation de la PCT en cinétique au cours de l'infection permet
 - De diminuer la durée de l'antibiothérapie
 - D'arrêter rapidement le traitement
 - Bon pronostic
 - Autre diagnostic



Conclusion

- Suspicion d'infection grave/nosocomiale
 - Prélèvements bactériologiques
 - Mise sous antibiothérapie
- Dosage de PCT à J1 puis J3, puis J5-J6
 - Si diagnostic douteux au bout de 48 h, un dosage de PCT <0.5 ng/ml à J3 permet d'arrêter le traitement antibiotique
 - Si diagnostic infection, permet de réduire la durée de l'antibiothérapie



Qu'est-ce qu'un bon marqueur?

- Un bon marqueur (pour un clinicien)
 - Différencie les patients qui ont une maladie de ceux qui ne l'ont pas
 - S'élève en fonction de la sévérité (peut prédire l'évolution)
 - Peut évaluer la réponse au traitement
 - N'est pas cher



La PCT: un bon marqueur?

- Un bon marqueur (pour un clinicien)
 - Différencie les patients qui ont une maladie de ceux qui ne l'ont pas
 - S'élève en fonction de la sévérité (peut prédire l'évolution)
 - Peut évaluer la réponse au traitement
 - N'est pas cher