



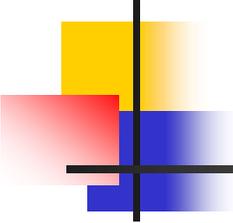
LES BIOMARQUEURS AU COURS DU SEPSIS

Pr . Ag Mokline Amel

Service de Réanimation des Brulés. CTGB. Ben Arous

Le 19 Novembre 2022

Pas de conflits d'intérêts



Introduction

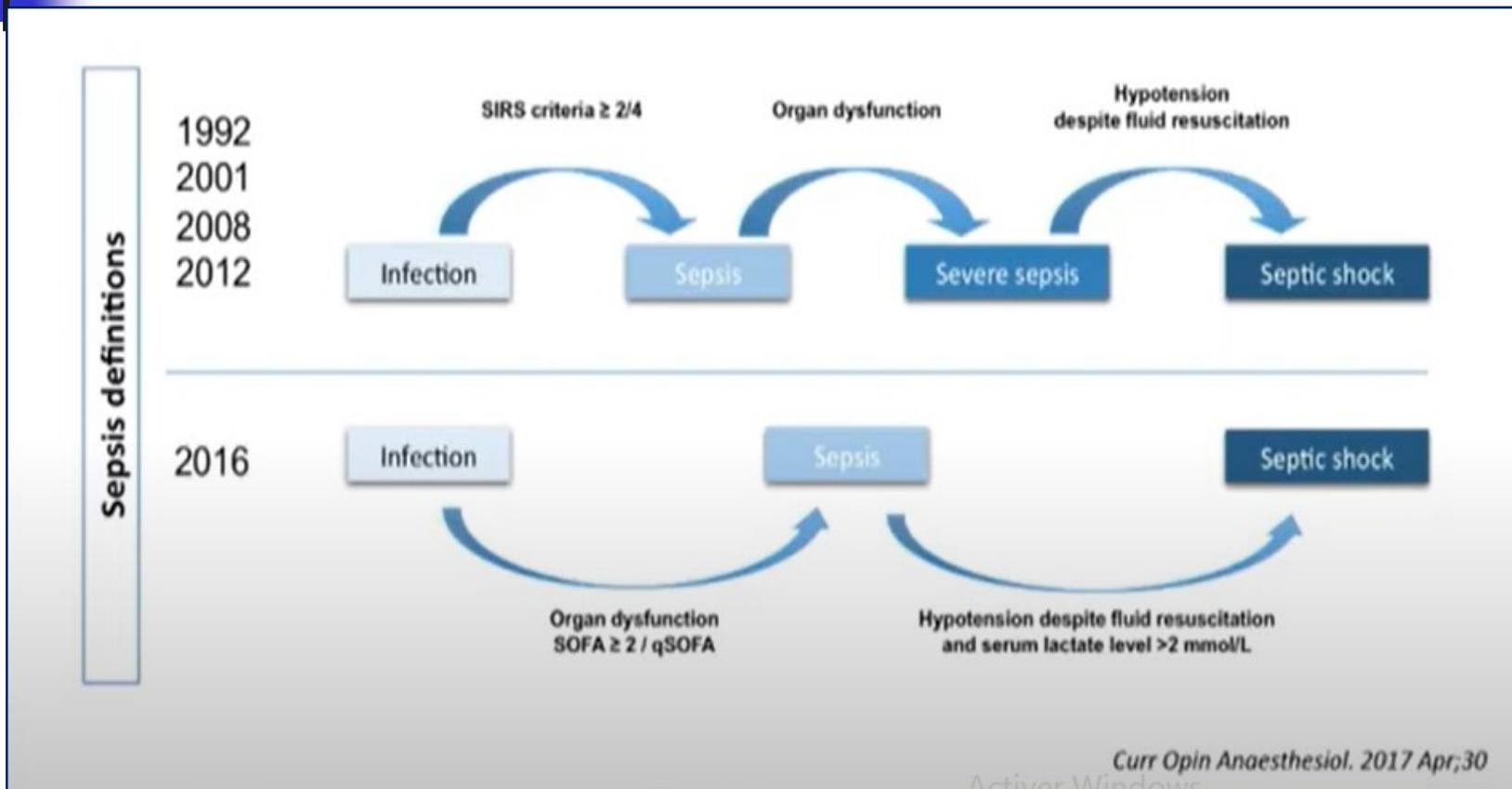
Sepsis: un problème majeur de santé publique

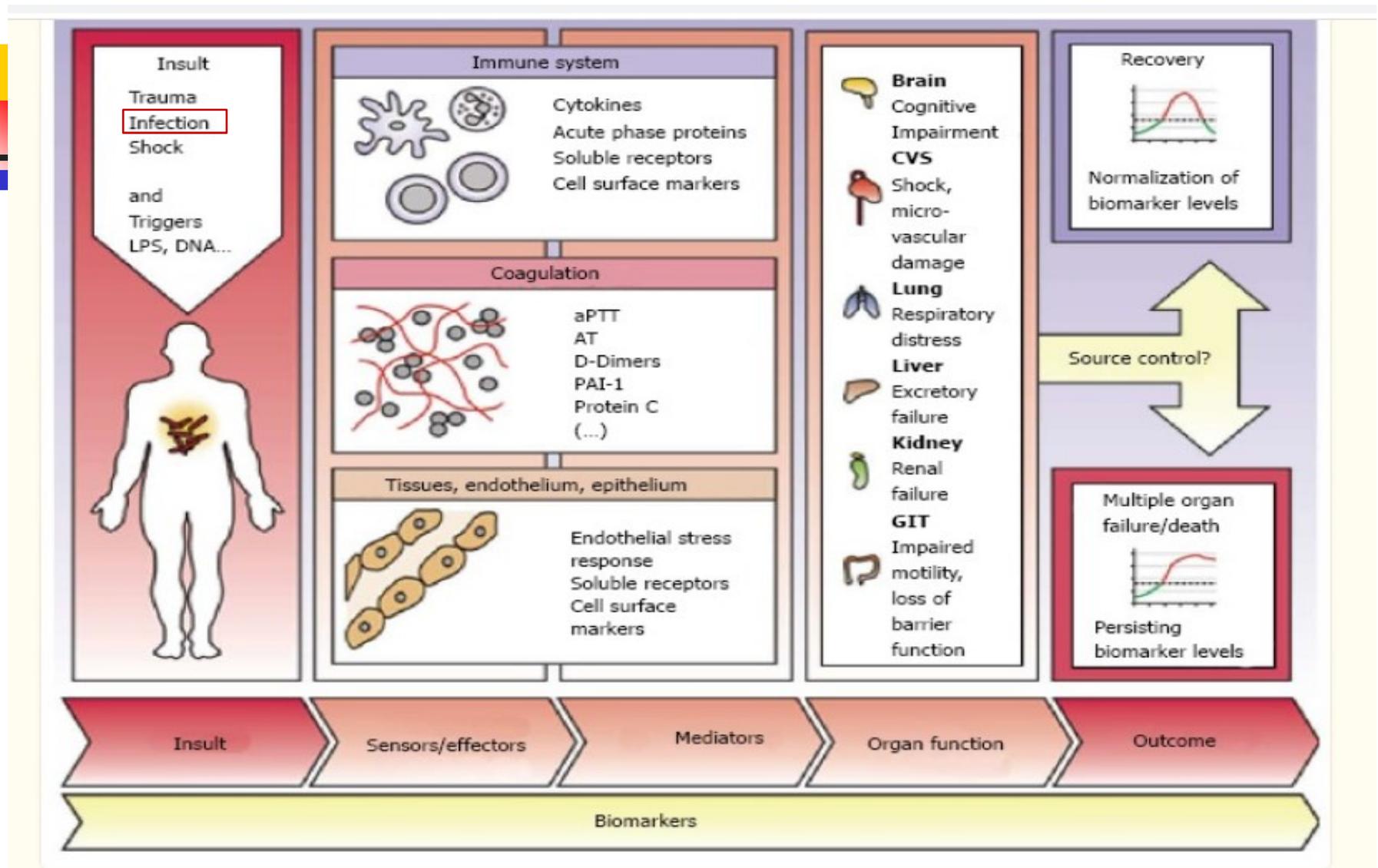
- incidence croissante malgré l'amélioration des prises en charge diagnostique et thérapeutique suite aux recommandations de SSC :
- population vieillissante, nombreuses comorbidités
- cause majeure de morbidité et de mortalité*
 - 3^{ème} cause de décès aux Etats-Unis
 - 1/3 des patients en réanimation en Europe

Utilité d'un biomarqueur d'aide de décision : diagnostique et pronostique

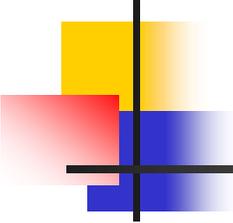
**N Engl J Med 348:1546–54*

Définition du sepsis/ Sepsis 3





Biomarkers may provide help for clinical decision-making and predicting sepsis-related outcome



Biomarqueur: Quelle utilité?

- Différencier une infection d'un état inflammatoire non septique ?

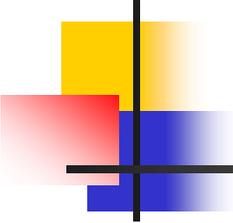
Intérêt diagnostique:

- Enjeu: initier ou non une antibiothérapie?

- Identifier les états septiques graves ?

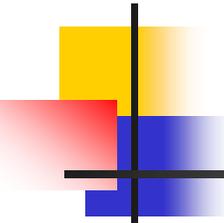
Intérêt pronostique

- Enjeu 1 : transférer le patient dans une structure adaptée (médecine/chirurgie, soins continus, réanimation?)
- Enjeu 2: détecter précocement une défaillance d'organe.
- Enjeu 3: suivre le contrôle du sepsis sous antibiotiques



Biomarqueur: Quelle utilité?

- Améliorer le bon usage des ATB pierre angulaire du traitement du sepsis:
 - **Trop tardifs**
 - augmentation morbi/mortalité : Nécessité d'un diagnostic précoce
 - **Inutiles**
 - risque émergence de BMR
 - **Inadéquats**
 - augmentation risque de décès



Quels Biomarqueurs fiables au cours du sepsis?

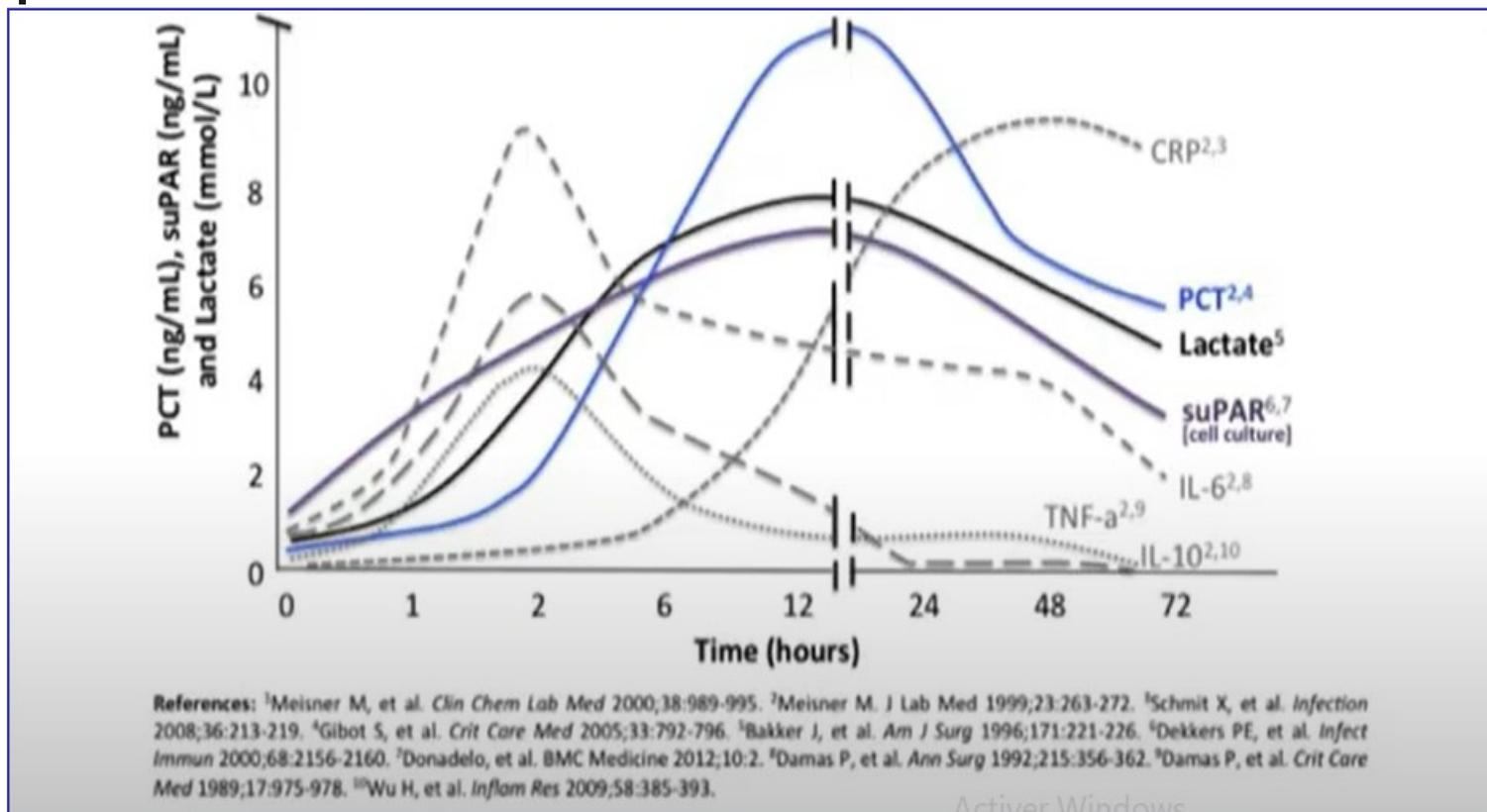
Intérêt diagnostique

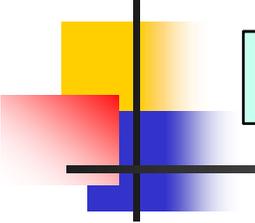
- Cinétique rapide:** délai rapide après stimulation
- Sensible:** augmentation significative de la concentration / concentration plasmatique basale
- Spécifique** vis à vis de la réaction inflammatoire et l'étiologie infectieuse
- Gravité** : corrélation entre concentration plasmatique et intensité de la réaction inflammatoire
- Faisabilité**
 - rapide, simplicité
 - coût acceptable

Intérêt pronostique

- Evaluation de l'efficacité du traitement**
- Arrêt de traitement**
 - cinétique, décroissance rapide / régression de cinétique,
- Faisabilité**
 - rapide, simplicité
 - coût acceptable

Biomarqueur: aide au diagnostic?





De quels biomarqueurs parle t on?

| Marqueurs de « routine » | Marqueurs de « recherche » |
|---|----------------------------|
| Leucocytes, polynucléaires neutrophiles | Interleukines 1, 6, 8. |
| Vitesse de sédimentation (VS) | TNF Alpha |
| C Réactive Protéine (CRP) | Néoptérine |
| Procalcitonine (PCT) | sTREM1 |
| | Presepsin |
| Lactate | Proadrénomédulline |

Score SOFA/ q SOFA dans le sepsis (Sepsis 3)

Score SOFA

| Composante | Critère | unités | points | | | | |
|---------------|------------------------------------|-----------------------|---------|-----------|--------------|--|--|
| | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Respiratoire | PaO ₂ /FiO ₂ | (mm Hg) | ≥ 400 | < 400 | < 300 | < 200 (avec O ₂) | < 100 (avec O ₂) |
| Hémodynamique | PAM | (mm Hg) | ≥ 70 | < 70 | | | |
| | amines type/dose (µg/kg/min) | | | | dopa dobu | dopa 5-15 adré ≤ 0.1 noradré ≤ 0.1 | dopa 5-15 adré > 0.1 noradré > 0.1 |
| Coagulation | plaquettes | (10 ³ /µL) | ≥ 150 | < 150 | < 100 | < 50 | < 20 |
| Hépatique | bilirubine | mg/dL | < 1.2 | 1.2-1.9 | 2-5.9 | 6-11.9 | > 12 |
| | | (µmol/L) | (< 20) | (20-32) | (33-101) | (102-204) | (> 204) |
| Neurologique | GCS | | 15 | 13-14 | 10-12 | 6-9 | < 6 |
| Rénal | créatininémie | mg/dL | < 1.2 | 1.2-1.9 | 2-3.4 | 3.5-4.9 | > 5 |
| | | (µmol/L) | (< 110) | (110-170) | (171-299) | (300-440) | (> 440) |
| | diurèse/3h | (mL) | | | | < 500 | < 200 |

quick SOFA (qSOFA)

- Pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg
- Fréquence respiratoire ≥ 22/mn
- Confusion (Glasgow ≤ 13)

- Critères utilisés hors réanimation
- Proposés en dépistage de patients pouvant avoir un sepsis

Sepsis biomarkers: a review

Charalampos Pierrakos, Jean-Louis Vincent*

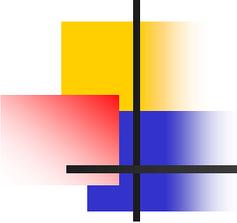
Abstract

Introduction: Biomarkers can be useful for identifying or ruling out sepsis, identifying patients who may benefit from specific therapies or assessing the response to therapy.

Methods: We used an electronic search of the PubMed database using the key words "sepsis" and "biomarker" to identify clinical and experimental studies which evaluated a biomarker in sepsis.

Results: The search retrieved 3370 references covering 178 different biomarkers.

Conclusions: Many biomarkers have been evaluated for use in sepsis. Most of the biomarkers had been tested clinically, primarily as prognostic markers in sepsis; relatively few have been used for diagnosis. None has sufficient specificity or sensitivity to be routinely employed in clinical practice. PCT and CRP have been most widely used, but even these have limited ability to distinguish sepsis from other inflammatory conditions or to predict outcome.



Lactate

Partie intégrante des définitions de sepsis/ sepsis sévère

- ✓ **Sepsis sévère:** sepsis + hypoperfusion et/ou défaillance organe et/ou **lactatémie≥2**

- ✓ **Choc septique:** sepsis sévère + non réponse au remplissage et/ou NAD et/ou **lactatémie≥4mmol/l**

- ✓ **Définition JAMA 2016:** score SOFA>2 et **lactatémie≥2**

- **Marqueur sensible mais non spécifique, indicateur de stress métabolique ou cellulaire, d'hypoxie tissulaire**
- **Marqueur de la phase de l'inflammation.**

Mini Review Article

Lactate, a useful marker for disease mortality and severity but an unreliable marker of tissue hypoxia/hypoperfusion in critically ill patients

Shigeki Kushimoto,¹ Satoshi Akaishi,² Takeaki Sato,² Ryosuke Nomura,² Motoo Fujita,²

citation to normalize plasma lactate levels could be over-resuscitation and may worsen the physiological status. Lactate is a reliable indicator of sepsis severity and a marker of resuscitation; however, it is an unreliable marker of tissue hypoxia/hypoperfusion.

ORIGINAL RESEARCH

Open Access

Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis



Zhiqiang Liu^{1†}, Zibo Meng^{1†}, Yongfeng Li², Jingyuan Zhao¹, Shihong Wu¹, Shanmiao Gou^{1*} and Heshui Wu^{1*}

Conclusion: Lactate is an independent prognostic predictor of mortality for patients with sepsis. It has superior discriminative power to qSOFA, and shows discriminative ability similar to that of SOFA.

Blood lactate levels in sepsis: in 8 questions

Jean-Louis Vincent ¹, Jan Bakker ^{2 3 4 5}

Purpose of review

Blood lactate concentrations are frequently measured in critically ill patients and have important prognostic value. Here, we review some key questions related to their clinical use in sepsis.

Question: Does hyperlactatemia always reflect **anaerobic metabolism in sepsis?**
Answer: No

Table 1. Main causes of hyperlactatemia in sepsis

Tissue hypoxia

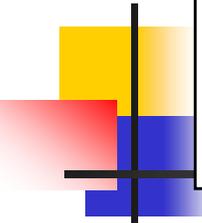
Increased glycolysis

Adrenergic stimulation

Pyruvate dehydrogenase inhibition

Altered clearance (by the liver)

Question: Can blood lactate concentrations be considered **as markers of sepsis?**
Answer: No



Review

> Curr Opin Crit Care. 2021 Jun 1;27(3):298-302. doi: 10.1097/MCC.000000

Blood lactate levels in sepsis: in 8 questions

Jean-Louis Vincent ¹, Jan Bakker ^{2 3 4 5}

Question : Can lactate concentrations **predict outcome**?

Answer: Yes, definitely

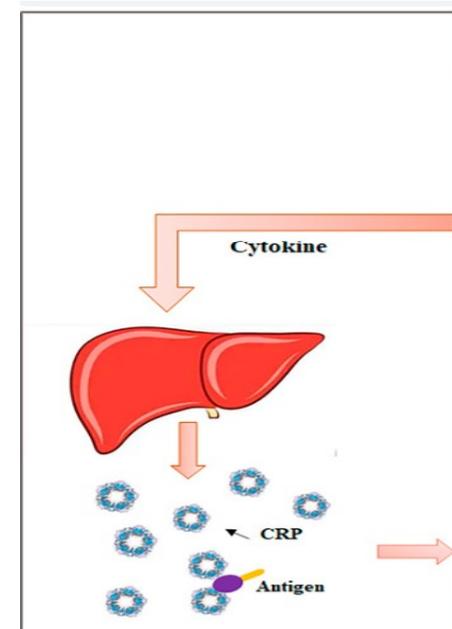
Question : Can assessment of serial lactate concentrations be used **to guide therapy**?

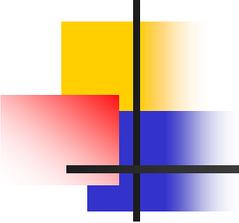
Answer: Yes and No

CONCLUSION Measuring **lactate concentrations in sepsis** provides important and useful information in terms of **prognosis and a patient's response to treatment**

La C-Reactive Protéine

- Marqueur non spécifique de l'inflammation dès 1930.
- Synthèse hépatique en réponse à l'IL6
- **Mécanisme d'action:**
 - liaison à des résidus phosphocholine bactériens et fongiques.
 - activation du complément
 - Opsonisation bactérienne.





La C-Reactive Protéine

- Présent dans les **4 à 6H** après le stimulus
- **Demi vie de 20H**
- **Pic à 48H** après début des symptômes
- Coût faible, résultat rapidement disponible
- Mais **manque de spécificité** important
- Une franche élévation n'est pas forcément en lien avec un sepsis sévère ou un problème infectieux

Circonstances d'élévation variées

- Infections bactériennes
- Infections virales
- Polytraumatisé
- Post opératoire immédiat
- Maladie systémique inflammatoire
- Pancréatite aigue.

C-reactive protein: a critical update

Mark B Pepys¹, Gideon M Hirschfield

Routine clinical uses of CRP measurement

Screening test for organic disease

Assessment of disease activity in inflammatory conditions

- Juvenile chronic (rheumatoid) arthritis
- Rheumatoid arthritis
- Ankylosing spondylitis
- Reiter disease
- Psoriatic arthropathy
- Vasculitides
 - Behçet syndrome
 - Wegener granulomatosis
 - Polyarteritis nodosa
 - Polymyalgia rheumatica
- Crohn disease
- Rheumatic fever
- Familial fevers including familial Mediterranean fever
- Acute pancreatitis

Diagnosis and management of infection

- Bacterial endocarditis
- Neonatal septicemia and meningitis
- Intercurrent infection in systemic lupus erythematosus
- Intercurrent infection in leukemia and its treatment
- Postoperative complications including infection and thromboembolism

Differential diagnosis/classification of inflammatory disease

- Systemic lupus erythematosus vs. rheumatoid arthritis
- Crohn disease vs. ulcerative colitis

**INTERET DE L'ETUDE DE LA CINETIQUE DE LA PROTEINE C-REACTIVE
POUR LE DIAGNOSTIC DU SEPSIS ET SON EVOLUTION CHEZ LES BRULES**

Messaadi A.¹, Bousselmi K.¹, Haddad N.², Khorbi A.²

CRP marqueur diagnostique: Un seuil de la CRP > à 112 mg/l a une VVP de sepsis de 92%, avec une spécificité de 69,2 %.

CRP marqueur pronostique: Une baisse de la CRP à j4 de traitement > à 20% est fortement associée à la guérison

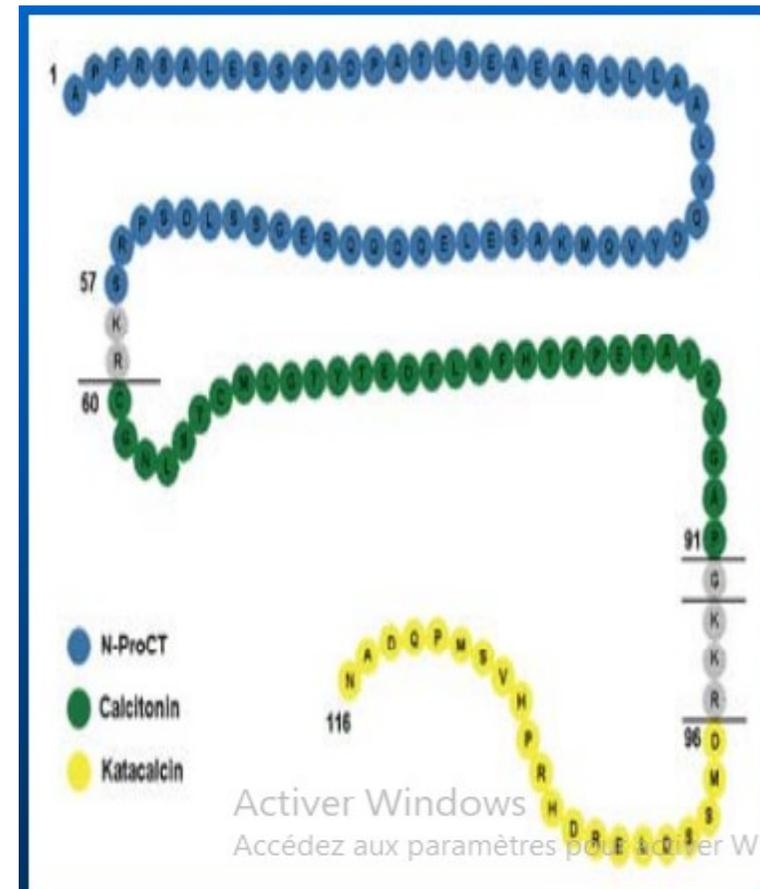
> [Indian J Crit Care Med. 2019 Jan;23\(1\):11-14. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23105.](#)

**Role of C-reactive Protein as an Indicator for
Determining the Outcome of Sepsis**

- Etude prospective sur 1 an portant sur 97 patients avec sepsis
- **CRP a une valeur pronostique**
 - une baisse de CRP de 23% (J0- J2) permet de prédire l'évolution favorable mieux que le score SOFA.
- **Limites:**
 - ✓ Etude monocentrique, échantillon réduit
 - ✓ Données liées au sepsis non détaillés
 - ✓ CRP comparé à des paramètres variables RR; GB; score SOFA???

La Procalcitonine (PCT)

- Pro hormone de la calcitonine et cytokine inflammatoire « hormokine»
Proteine 116 AA
- Synthèse par les cellules C de la thyroïde
- Relarguée par hépatocytes, monocytes, cellules C de glande thyroïde
- Excrétion régulée par toxines bactériennes et certains médiateurs pro-inflammatoires (IL1-b, TNF α , IL6)
- Down régulation par INF δ au cours des infections virales

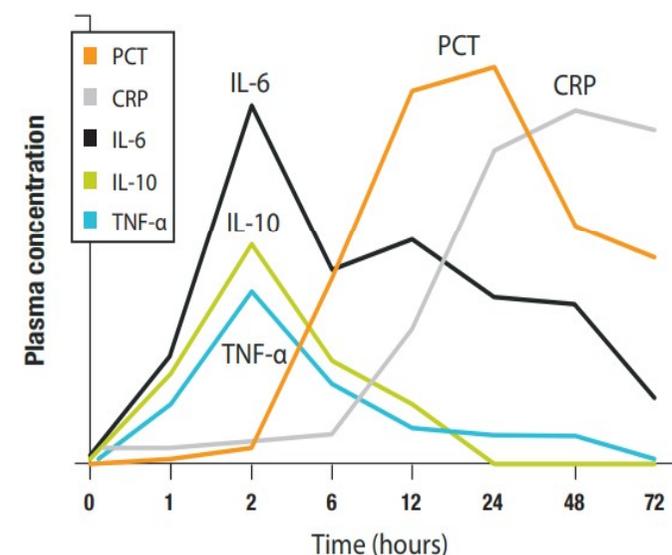


La Procalcitonine (PCT)

Meisner M, and al . J Lab Med 1999;23(5):263-272.

Intérêts du dosage :

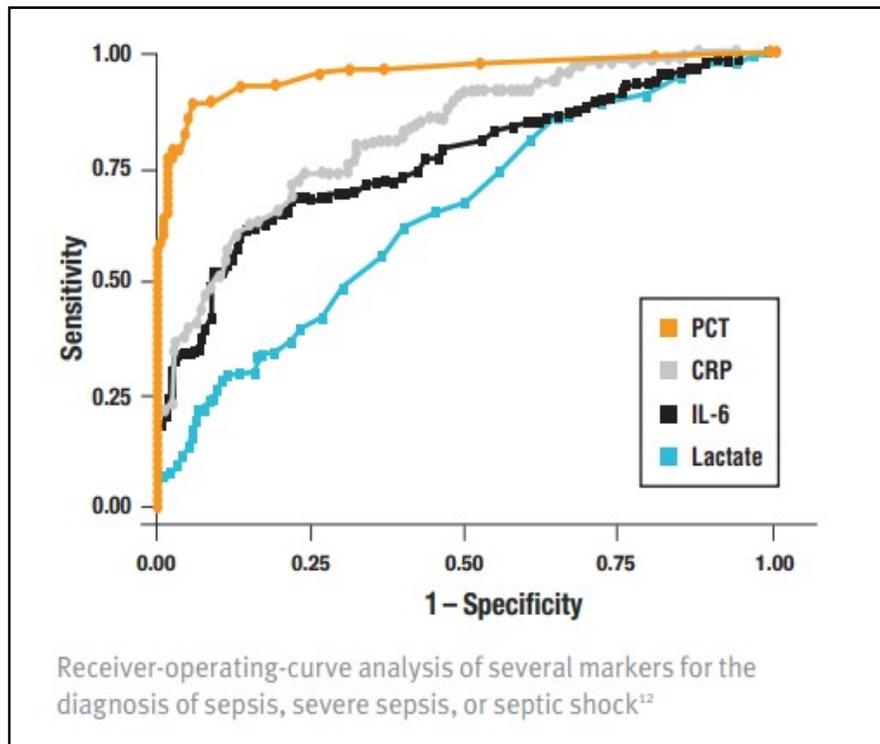
- **Marqueur précoce** : cinétique rapide d'élévation (détection dans le plasma 3 à 4H après le début de l'infection, pic atteint en 12 à 36H)
- **Bonne sensibilité**
- **Spécifique** de la réaction inflammatoire infectieuse
- **Marqueur pronostique** : son taux plasmatique est corrélé à la gravité de l'infection
- **Suivi** de l'efficacité thérapeutique (1/2 vie courte de 25H)
- **Faisabilité** : dosage automatisé, sur sérum ou plasma sans conditions pré-analytiques particulières
- **Coût** : B73 (19 euros)



Comparison of concentrations of various markers in response to bacterial infection/sepsis over time¹⁵

La Procalcitonine (PCT)

PCT vs. lactate and other markers



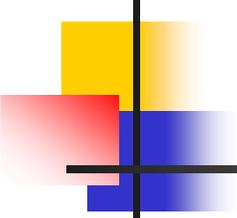
PCT: more sensitive and specific marker of sepsis as compared with serum lactate, CRP, and IL-6 levels.¹

En Clinique

Triple intérêt:

- 1-marqueur spécifique d'infection bactérienne initialement (*Lancet 1993*)
- 2-intérêt de la cinétique pour contrôle du sepsis++
- 3-intérêt pour arrêt plus précoce des AB sans diminution de mortalité (*PRORATA Trial Lancet 2010*)

Müller B, et al. *Crit Care Med* 2000; 28(4):977-983.



La Procalcitonine (PCT)

Intérêt prouvé:

✓ Pneumonies aiguës communautaires (PAC):

Plusieurs algorithmes décisionnels ont été mis en place pour la prise en charge des PAC afin de réduire l'exposition des patients aux AB (65%):

Christ-Crain et al., AJRCCM 2006

Boudama et al Lancet 2010 ;

Schuetz et al., Inf Dis 2011)

✓ Infections bactérienne en réanimation (*Uzzan B. Crit Care Med 2006*)

25 Etudes/ 2966 Adultes.

OR PCT=14,7 vs OR CRP=5,4

- Infections respiratoire basses (*Christ-Crain M. et al. The Lancet 2004*)

- décompensations de BPCO (*Stolz D. et al. Chest 2007*)

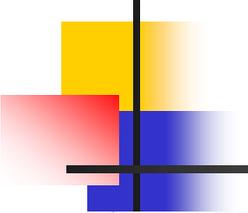
MAIS.....

Ce n'est pas le gold standard pour le diagnostic de sepsis

- Infection virale
- Infection fongique
- Infection à germes intra cellulaires (*M. pneumoniae*)
- Infection « collectées »

Le seuil n'est pas clairement défini pour toutes les situations

Dosages répétés ??



La Procalcitonine (PCT)

Faux positifs

- Syndrome d'activation macrophagique
- Maladie de Kawasaki
- Coup de chaleur
- Polytraumatisés (premiers jours)
- Grands brûlés (premiers jours)
- Nouveau-né dans le premier jour de vie
- Hépatites virales (cytolyse importante)
- Thyroïdite de De Quervain
- Fièvre dans les GVH
- Carcinomes bronchiques à petites cellules
- Foie multimétastatique
- Cancers médullaires de la thyroïde

Faux négatifs

- Malades prélevés à la phase très précoce d'une infection
- Pneumonies à germes atypiques
- Tuberculose
- Brucellose
- Maladie de Lyme
- Infections localisées (abcès des parties molles)

Activer Windows
Accédez aux par

Recommandations Formalisées d'Experts

PERTINENCE DE LA PRESCRIPTION DES EXAMENS BIOLOGIQUES ET DE LA RADIOGRAPHIE THORACIQUE EN RÉANIMATION

Texte validé par le Conseil d'Administration de la SFAR (15/12/2016) et de la SRLF (13/12/2016).

R3.1 - Les experts proposent que la procalcitonine (PCT), comme tout biomarqueur, ne doit pas être utilisée ni interprétée indépendamment de l'ensemble des éléments cliniques et paracliniques mais s'intégrer au contraire dans une démarche globale de prise en charge des patients.

Avis d'expert

R3.2 - Les experts proposent que compte tenu de son manque de spécificité, l'utilisation de la CRP n'est pas recommandée chez tous les patients de réanimation.

Avis d'expert

R3.3 - Il ne faut pas doser la PCT dans les sepsis évidents dans le seul but d'en étayer le diagnostic. Toutefois, une valeur précoce peut servir de référence pour la gestion ultérieure de l'antibiothérapie (arrêt plus rapide ou modification).

(Grade 1-) Accord fort

R3.4 - Dans certaines situations particulières (patients chirurgicaux, infections intra-abdominales), l'intérêt de la PCT n'est pas clairement établi et son utilisation n'est pas recommandée en routine.

(Grade 1-) Accord fort



17^e CONFERENCE DE CONSENSUS EN THERAPEUTIQUE ANTI-INFECTIEUSE

Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né)

- Dans le sang

- Procalcitonine (PCT)

La PCT est performante pour distinguer précocement les méningites bactériennes des méningites virales. Une méta-analyse regroupant 13 articles avec un total de 1 774 enfants admis pour sepsis ou méningite rapporte une sensibilité de 83 à 100 % pour le diagnostic des méningites bactériennes et une spécificité de 70 à 100 %, globalement meilleures que celles de la CRP [21]. La PCT au seuil de 0,5 ng/ml semble un bon marqueur biologique, indépendant, pour distinguer les méningites bactériennes des méningites virales avec une sensibilité de 99 % (IC 95 % = 97-100) et une spécificité de 83 % (IC 95 % = 76-90).

Le jury recommande de réaliser un dosage de procalcitonine sérique pour aider au diagnostic de méningite bactérienne.

Received: 16 May 2019 | Revised: 14 July 2019 | Accepted: 16 July 2019

DOI: 10.1002/jcla.22996

RESEARCH ARTICLE

WILEY

Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis based on SEPSIS-3

[J Clin Lab Anal.](#) 2019 Nov; 33(9): e22996

Abstract

Background: The revised definition of sepsis is life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection (SEPSIS-3). The objective of this study was to evaluate procalcitonin (PCT) for the diagnosis and prognosis of sepsis using SEPSIS-3.

Methods: We enrolled 248 patients, who were admitted to the emergency department with suspected bacterial infection from June 2016 to February 2017. Definite bacterial infection was defined by proven culture results, and probable bacterial infection was based on diagnostic modalities other than culture. The sequential organ failure assessment (SOFA) score of 2 points or more from the baseline was diagnosed as sepsis. PCT was measured by the AFIAS-6 immunoassay system (Boditech Med Inc.) using whole blood. White blood cell (WBC), C-reactive protein (CRP), and erythrocyte sedimentation rate (ERS) were evaluated.

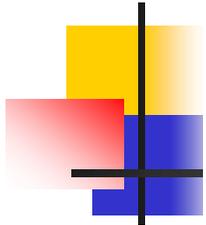


TABLE 2 Diagnostic potential of tested biomarkers

| Biomarkers | PCT (ng/mL) | CRP (mg/L) | ESR (mm/hr) | WBC (×109/L) |
|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| ROC (95% CI) | 0.682 (0.589-0.765) | 0.583 (0.487-0.673) | 0.540 (0.515-0.699) | 0.611 (0.445-0.633) |
| Cut-off | 0.18 | 51.16 | 48 | 13.66 |
| Sensitivity (95% CI) | 84.5 (78.4-89.5) | 66.5 (59.1-73.3) | 56.2 (46.2-65.9) | 41.0 (32.9-47.4) |
| Specificity (95% CI) | 46.6 (30.0-55.9) | 50.8 (37.9-63.6) | 55.3 (38.3-71.4) | 77.8 (65.5-87.3) |
| PPV (95% CI) | 61.2 (48.8-73.7) | 57.4 (44.8-70.1) | 55.7 (43.0-68.3) | 64.8 (52.6-77.1) |
| NPV (95% CI) | 75.1 (65.4-84.6) | 60.2 (49.4-71.1) | 55.8 (44.7-66.8) | 56.8 (45.8-67.8) |

Abbreviations: CI, confidence intervals; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; NPV, negative predictive value; PCT, procalcitonin; PPV, positive predictive value; ROC, receiver operating characteristic curve; WBC, white blood cell.

the diagnostic performance of PCT which was slightly lower than expected compared with the literature (AUROC of 0.682)

TABLE 3 Prediction of non-survivors among patients with sepsis. A, Univariate analysis of variable. B, multivariate analysis

| A | | | |
|---------------------|---------------------|------------------|---------------|
| | Univariate | | |
| Non-survivor | P value | Odd ratio | 95% CI |
| Sex | NS | | |
| Age | .012 | 1.048 | 1.011-1.088 |
| PCT (log scale) | <.001 | 2.251 | 1.441-3.517 |
| CRP | NS | | |
| ESR | NS | | |
| WBC | .025 | 1.052 | 1.006-1.099 |
| SOFA score | <.001 | 1.365 | 1.187-1.548 |
| B | | | |
| | Multivariate | | |
| Non-survivor | P value | Odd ratio | 95% CI |
| Sex | | | |
| Age | .022 | 1.055 | 1.008-1.105 |
| PCT (log scale) | .005 | 2.004 | 1.240-3.238 |
| CRP | | | |
| ESR | | | |
| WBC | NS | | |
| SOFA score | <.001 | 1.303 | 1.142-1.486 |

Prognostic performance of PCT was better than expected: odd ratio of PCT was 2.004 (95 CI, 1.240-3.238), which was higher than SOFA score and demographic parameters.

LA PROCALCITONINE: BIOMARQUEUR DE CHOIX POUR GUIDER L'INITIATION, LA MODIFICATION ET L'ARRÊT DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE CHEZ LES BRÛLÉS SEPTIQUES?

PROCALCITONIN: THE IDEAL BIOMARKER TO GUIDE INITIATION, CHANGE AND WITHDRAWAL OF ANTIBIOTICS IN SEPTIC BURN PATIENTS?

Mokline A.,^{1,2} Sboui S.,^{1,2} Fredj H.,^{1,2} Ben Saad M.,^{1,2} Eljemi I.,^{1,2} Gasri B.,^{1,2} Thabet L.,^{1,3} Messadi A.,^{1,2}

- Etude prospective menée au service de Réanimation de brûlés. Tunis. Tunisie en 2019
- 120 Patients ayant un sepsis (critères clinico-biologiques) (critères SFB)
- Monitoring de la PCT/48H jusqu'à résolution du sepsis
- Patients reparties en 2 groupes: évolution favorable **VS** évolution défavorable

Tableau I - Caractéristiques des patients à l'entrée

| | Groupe A(n = 81) | Groupe B(n = 39) | P |
|-----------|------------------|------------------|-----|
| Âge (ans) | 29,2 | 32,8 | NS |
| SCB (%) | 31,7 | 40,2 | NS |
| Baux | 61,4 | 77,2 | NS |
| ABSI | 5 | 7 | NS |
| UBS | 42,8 | 79 | 0,1 |

LA PROCALCITONINE: BIOMARQUEUR DE CHOIX POUR GUIDER L'INITIATION, LA MODIFICATION ET L'ARRÊT DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE CHEZ LES BRÛLÉS SEPTIQUES?

PROCALCITONIN: THE IDEAL BIOMARKER TO GUIDE INITIATION, CHANGE AND WITHDRAWAL OF ANTIBIOTICS IN SEPTIC BURN PATIENTS?

Mokline A.,^{1,2} Sboui S.,^{1,2} Fredj H.,^{1,2} Ben Saad M.,^{1,2} Eljemi I.,^{1,2} Gasri B.,^{1,2} Thabet L.,^{1,3} Messadi A.A.^{1,2}

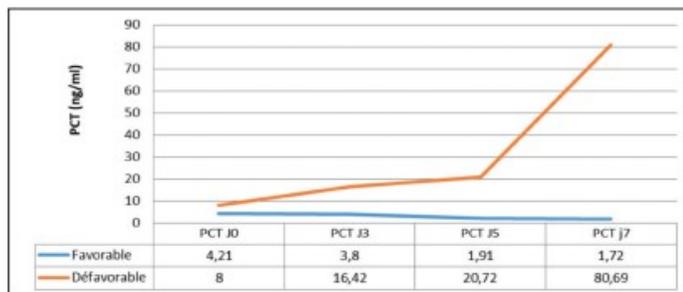


Fig. 3 - Évolution du taux médian de la PCT en fonction de l'évolution du sepsis

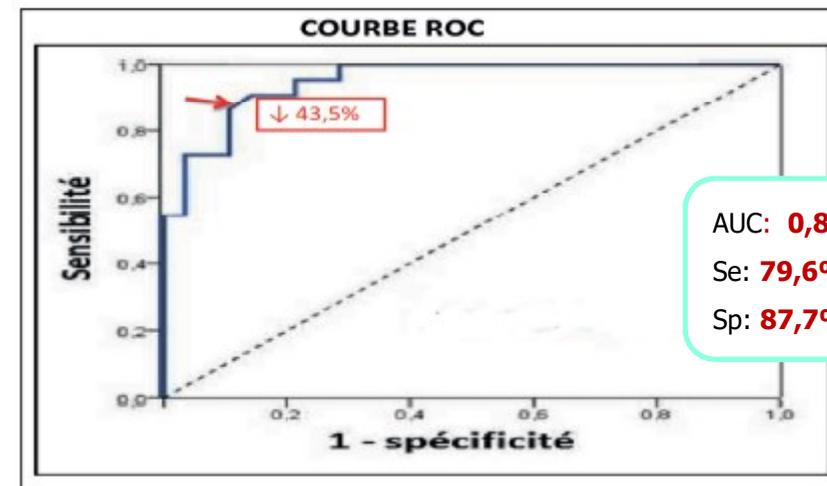


Fig. 4 - Prédiction de l'évolution favorable du sepsis en fonction de la PCT à J3

Le monitoring de la PCT a permis une réduction de la durée de l'antibiothérapie à 5 +/- 2,8 jours versus 8 à 10 jours avant.

Are there new approaches for diagnosis, therapy guidance and outcome prediction of sepsis?

World J Exp Med 2015

Découverte d'autres marqueur que CRP et PCT

Implication de grand nombre d'organes et de cellules impliquées dans la défense immunitaire au cours de la réponse inflammatoire:

Interleukine 6: sécrétion par macrophages et lymphocytes T,

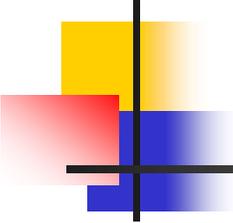
- pic à H2, prédictif de survie à J28 d'un sepsis
- Mais manque de spécificité, s'élevant aussi bien dans SIRS que sepsis

Récepteur soluble exprimé sur cellules myéloïdes: TREM-1

manque de spécificité

Presepsin: complexe surface phagocytes (sCD14-ST):

- biomarqueur pour le Dg de sepsis, SS et CS aux urgences, avec spécificité pour causes infectieuses
- détection à H6
- usage dans stratification précoce de sévérité au cours d'un sepsis



S TREM 1: Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells

Year in review. Crit care 2013-sepsis

- Superfamille des Immunoglobulines.
- 1 ère description en 2000.
- Expression constitutionnelle à la surface des PNN, macrophages et monocytes.
- Amplificateur de la réponse immunitaire inné?
- Forme soluble diminue l'intensité de la réponse inflammatoire?
- Forme soluble d'un complexe exprimé sur les macrophages, monocytes et granulocytes.

Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia

Sébastien Gibot¹, Aurélie Cravoisy, Bruno Levy, Marie-Christine Bene, Gilbert Faure, Pierre-Edouard Bollaert

NEJM 2004

- Etude prospective incluant 148 sous VAC (CHU Nancy- France).
- Etude des facteurs prédictifs de Pneumonie

Table 3. Multiple Logistic-Regression Analysis of Factors Used to Differentiate between Patients with and Those without Pneumonia.*

| Predictor | P Value | Odds Ratio (95% Confidence Interval) |
|--|---------|--------------------------------------|
| Clinical pulmonary infection score >6 | 0.002 | 3.0 (1.5–5.9) |
| Tumor necrosis factor α >150 pg/ml of BAL fluid | 0.004 | 2.4 (1.8–5.8) |
| Interleukin- 1β >75 pg/ml of BAL fluid | 0.003 | 2.7 (2.0–13.2) |
| sTREM-1 >5 pg/ml of BAL fluid | <0.001 | 41.5 (20.9–77.6) |

* BAL denotes bronchoalveolar lavage, and sTREM-1 soluble triggering receptor expressed on myeloid cells.

Presence of sTREM-1 in bronchoalveolar-lavage fluid was the strongest independent predictor of pneumonia, with an odds ratio of 41.5

The significance of sTREM-1 as a diagnostic biomarker of sepsis in the context of Sepsis-3 definition

VEDRANA PETRIC¹, SNEZANA BRKIC¹, DAJANA LENDAK¹, DUNJA MIHAJLOVIC², ALEK-SANDRA NOVAKOV MIKIC³, SLOBODANKA LEMAJIC KOMAZEC⁴

SIGNA VITAE 2018

Study:

Comparative study: septic patients (n=42) **VS** Healthy patients (n=21)

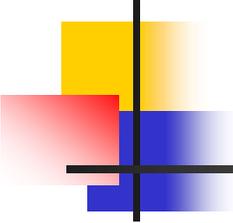
Results:

- Concentrations of sTREM-1 were significantly increased in septic patients, compared to the healthy population ($p=0.021$), but there were no significant differences among subgroups of patients (SIRS plus infection vs. sepsis $p=0.871$, SIRS plus infection vs. sterile SIRS $p=0.72$, sepsis vs. sterile SIRS $p=0.65$).

Conclusion.

sTREM-1 failed to express significance as a diagnostic biomarker of sepsis, according to the new definition.

it seems not to be a valuable marker in differentiation of sepsis and non-infective SIRS.



Presepsin

Year in review. Crit care 2013-sepsis

- Forme soluble d'un complexe exprimé sur les macrophages, monocytes et granulocytes.
- Dosage sanguin dont le taux est augmenté dans le sepsis et corrélé à la sévérité de celui-ci
- **Intérêt diagnostic et pronostic aux urgences**
- **Sensibilité de 71%, spécificité de 86%**
- Prédicatif indépendant de mortalité à 28 jours
- Outil prometteur pour les urgences, de fiabilité supérieure à la procalcitonine sur l'évaluation du degré de sévérité

Presepsin

Year in review. Crit care 2013-sepsis

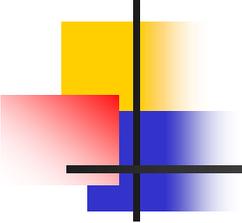
Table 1 Summary of diagnostic and prognostic performance of cited biomarkers

| Biomarker | Context | Performance | Reference |
|---------------------------|---|--|-----------|
| Diagnostic markers | | | |
| Presepsin at admission | Prospective monocentric; 859 ED patients with SIRS criteria | Presepsin >317 pg/ml: diagnosis of sepsis, Se 71% and Sp 86% | [16] |
| Presepsin at admission | Prospective bicentric; 186 ED patients with SIRS criteria | Presepsin >600 pg/ml: diagnosis of sepsis, Se 79% and Sp 62% | [17] |

Prognostic markers

| | | | |
|------------------------|---|---|------|
| Presepsin at admission | Prospective monocentric; 859 ED patients with SIRS criteria | Evolution to severe sepsis (cutoff value 449 pg/ml), Se 82% and Sp 72%; evolution to septic shock (cutoff value 550 pg/ml), Se 86% and Sp 64%; 28-day mortality (cutoff value 556 pg/ml), Se 62% and Sp 67% | [16] |
|------------------------|---|---|------|

*Crit Care 2013, 17:R244. 17.
Crit Care 2013, 17:R168*

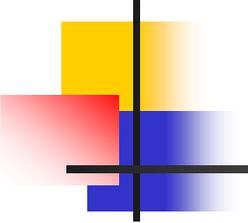


Quel est le marqueur idéal?

- Différencie ceux qui ont une infection...
- S'élève en fonction de la sévérité...
- Evalue la réponse au traitement...
- faible coût....Mesure rapide , fiable

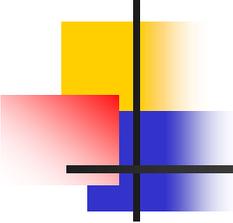
SAUF

un tel marqueur réunissant ces critères n'existe pas



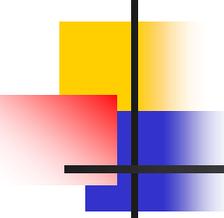
En pratique

- Prise en charge du sepsis reste un défi
- Commencer par les bonnes pratiques médicales: EXAMEN CLINIQUE
- **Biomarqueur:** ce n'est qu'un outil pour aider le clinicien en fonction de la situation / de l'examen clinique à apprécier la gravité d'une infection et instaurer / changer / arrêter une antibiothérapie
- Ni la PCT ni la CRP ne permettent d'exclure une infection bactérienne quand elles sont dans des valeurs « normales »
 - **Exemple :** une endocardite à SAMS avec multiples localisations osseuses peut avoir une PCT normale.
- **L'élévation isolée** (sans contexte clinique) de la PCT ou de la CRP n'est pas suffisante pour retenir le diagnostic d'une infection bactérienne



En pratique

- **PCT: OUI**
 - Importance aux urgences en cas de tableaux frustrés ou douteux d'allure septique
 - Intérêt = estimer la gravité du sepsis: à intégrer dans le tableau clinique
 - Intérêt de dosage initial systématique à l'entrée en USC ou Réanimation? Rôle prouvé dans la réévaluation de l'indication et de la durée de l'antibiothérapie
- **Place prépondérante du lactate** (veineux ou artériel) à l'heure actuelle: Outil pronostique ++
- Pas d'utilité de la CRP
- **Biomarqueurs:** domaine de recherche en constante évolution (nombreux biomarqueurs sont à l'étude, leur intérêt aux urgences resterait à valider)
- Coût du dosage serait également à prendre en compte dans la réflexion



CONCLUSION

- L'usage des biomarqueurs au cours du sepsis ne doit en aucun cas dispenser d'un raisonnement clinique rigoureux
- Pas d'antibiothérapie « automatique » devant un biomarqueur élevé
- On ne soigne pas un marqueur biologique, mais un patient