

28^{ème}
CONGRÈS NATIONAL

&

18^{ème}
JOURNÉE DES PARAMÉDICAUX

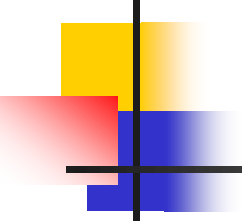
DE RÉANIMATION

**PLACE DES BIOMARQUEURS DANS LA REDUCTION
DE LA DUREE DE L'ANTIBIOTHERAPIE**

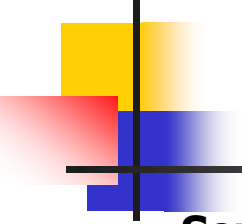
Pr . MOKLINE Amel

Service de Réanimation des Brulés. CTGB. Ben Arous

Le 30 Novembre 2024



☒ Je n'ai pas de lien d'intérêt potentiel à déclarer

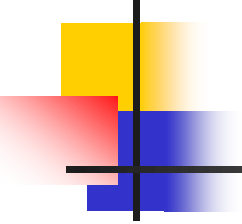


INTRODUCTION

Sepsis:

- Problème majeur de santé public avec une lourde morbi-mortalité
- L'initiation précoce d'un traitement antibiotique conditionne le pronostic du patient
- Risque de l'émergence de la résistance aux antibiotiques et des bactéries résistantes (BMR, BHRe)
- L'enjeu en termes de santé publique: le bon usage des antibiotiques





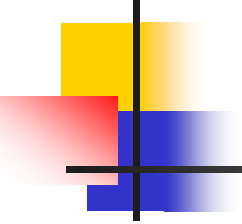
INTRODUCTION

□ **Durée de l'antibiothérapie:**

- Pas de standardisation des recommandations
- Avis des experts: le plus souvent
- Hétérogénéité des situations cliniques.

□ **Nombreux facteurs de réticence à l'arrêt d'une antibiothérapie :**

- l'âge et les comorbidités des patients (notamment le statut immunologique)
- le site de l'infection;
- l'identification ou non d'un germe ;
- les signes de gravité;
- la persistance de traitements de suppléance, notamment d'un support vasoactif,
- la culture de service.



RATIONNEL

Optimiser la durée de l'antibiothérapie

Réduire l'exposition aux antibiotiques

- ✓ Seulement 30% des ATB utilisées pour des infections confirmées
- ✓ Réduire la consommation des antibiotiques et son impact écologique
 - Pression de sélection avec émergence des souches multirésistantes+++
- ✓ Réduction coûts
 - Liés au traitement lui-même
 - Liés aux modalités d'administration, surveillance
 - Liés à prolongation durée d'hospitalisation

Fishman and al. A J Med 2006

Lawrence KL and al. Am J Crit care Med 2009

RATIONNEL

Réduire l'exposition aux antibiotiques

Résistances



collectif



individuel



Effets secondaires

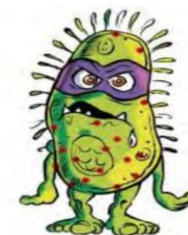


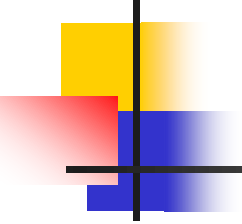
traitement

- Néphrotoxicité
- Neurotoxicité des B lactamine
- Altération du microbiote intestinal:
(C.difficile +++)

spectre

Emergence des BMR





DEFINITIONS

Durée

Probabiliste

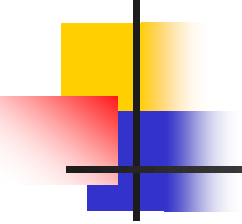
Dirigée

Suspicion

Microbiologie

Nombre de jours à partir de l'adéquation de l'antibiothérapie

(+) Contrôle de l'infection



DEFINITIONS

Durée

Probabiliste

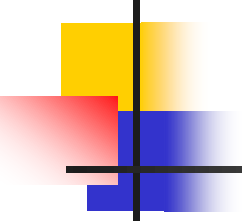
Dirigée

Suspicion

Microbiologie

Nombre de jours à partir de l'adéquation de l'antibiothérapie

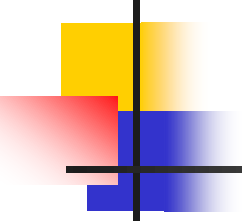
(+) Contrôle de l'infection



BIOMARQUEURS ET DUREE D'ANTIBIOTHERAPIE ?

- **QUELLE UTILITÉ?**
- **POUR QUELS TYPES D'INFECTION ?**
- **QUELS SITES ?**



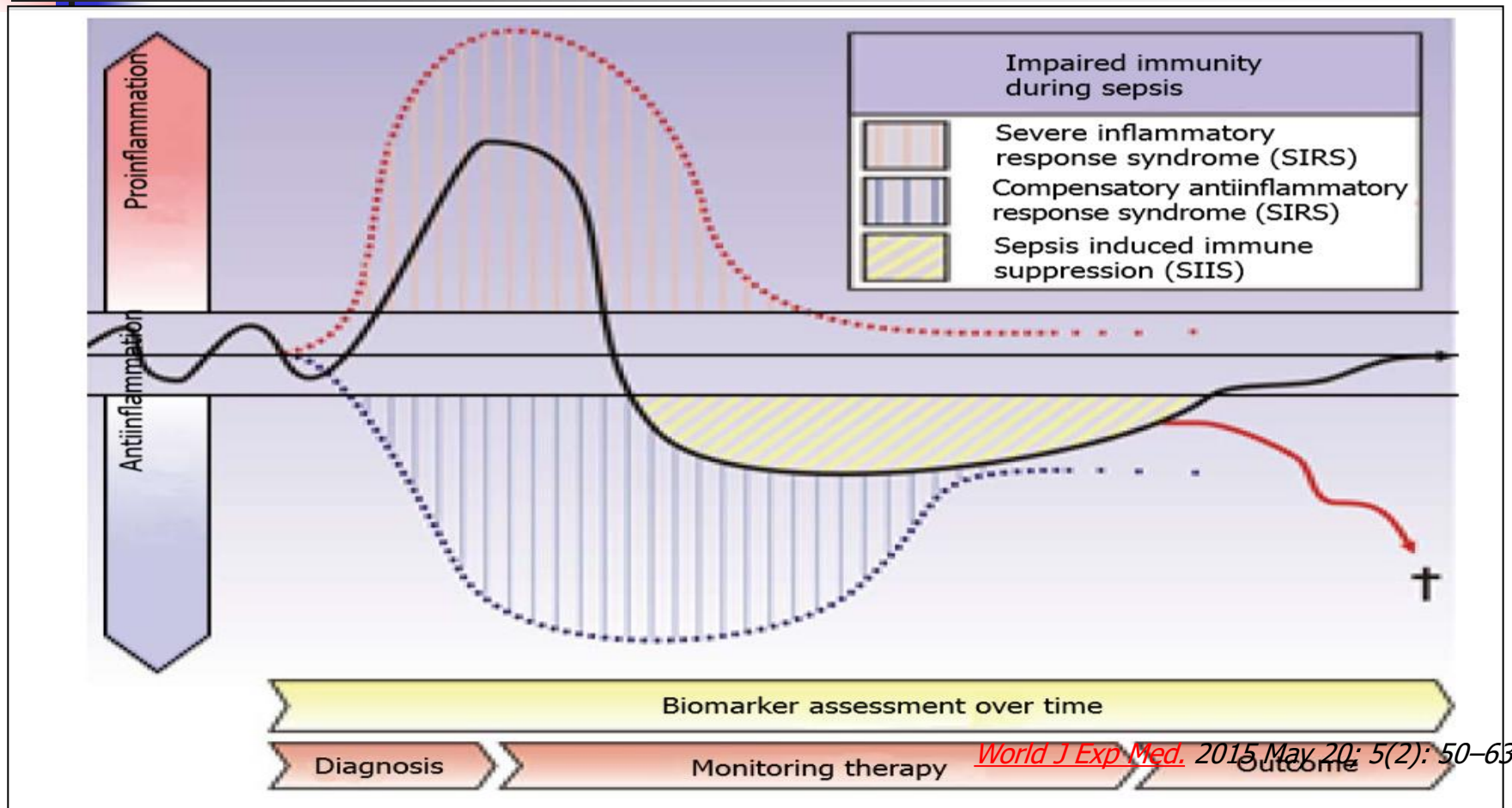


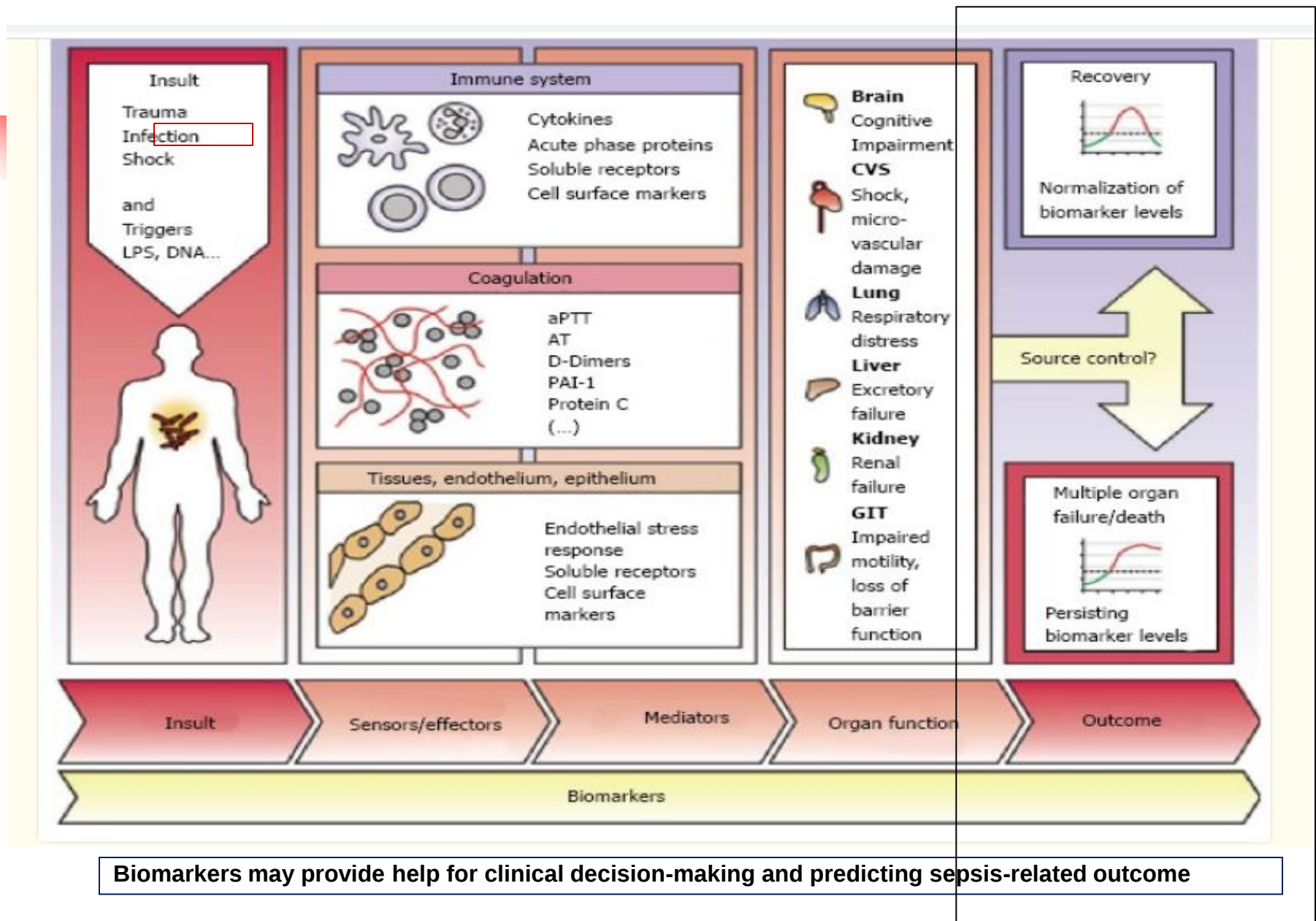
BIOMARQUEURS ET DUREE D'ANTIBIOTHERAPIE ?

- **QUELLE UTILITÉ?**
- POUR QUELS TYPES D'INFECTION ?
- QUELS SITES ?

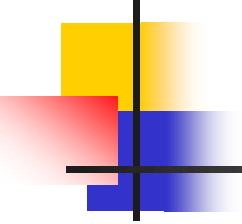


BIOMARQUEUR: QUELLE UTILITÉ?





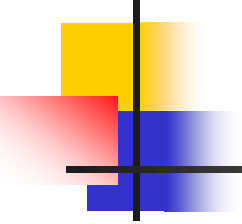
Biomarkers may provide help for clinical decision-making and predicting sepsis-related outcome



BIOMARQUEURS ET DUREE D'ANTIBIOTHERAPIE ?

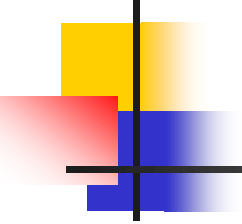
- QUELLE UTILITÉ?
- **POUR QUELS TYPES D'INFECTION ?**
- **QUELS SITES**





BIOMARQUEURS ET TYPES / SITES D'INFECTIONS ?

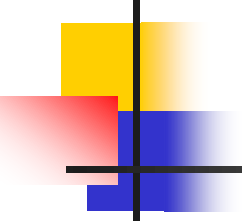
- **Dans la littérature:**
 - ✓ Les études incluant les biomarqueurs présentaient comme principal biais d'avoir été réalisées en ouvert.
 - ✓ Les principaux critères de **non-inclusion** retrouvés étaient :
 - l'immunodépression,
 - la présence d'un foyer profond (endocardite, infection ostéoarticulaire, abcès...),
 - la nécessité d'un traitement antibiotique prolongé (tuberculose, légionellose...),
 - les patients considérés comme trop graves.



CHOISIR UNE DUREE DE TRAITEMENT ?

2 approches

- ✓ Protocoliser les durées fixes
- ✓ Personnaliser la durée de traitement (réponse clinico-biologique et microbiologique)



CHOISIR UNE DUREE DE TRAITEMENT

- ✓ Protocoliser les durées fixes:

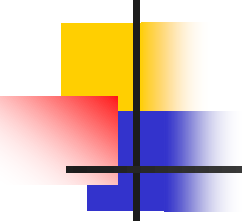


Biomarqueurs

- ✓ Personnaliser la durée de traitement



Biomarqueurs



CHOISIR UNE DUREE DE TRAITEMENT

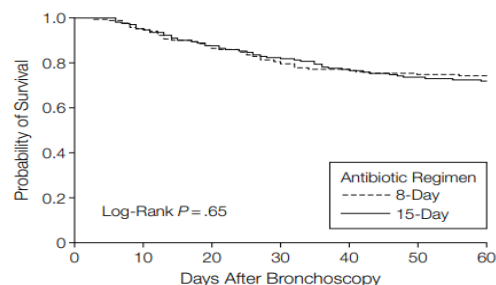
- ✓ Protocoliser les durées fixes
- ✓ Personnaliser la durée de traitement

DUREES FIXES

PAVM

8 J

Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of the Probability of Survival



No. at Risk							
8-Day Antibiotic Regimen	197	187	172	158	151	148	147
15-Day Antibiotic Regimen	204	194	179	167	157	151	147

Probability of survival is for the 60 days after ventilator-assisted pneumonia onset as a function of the duration of antibiotic administration.

Etude Française
 197 pts inclus entre 1999-2002 (51 USI)
 Critères d'évaluation à J28 : DC, récurrence pulm documentée,
 journée sans ATB

	8 j	15 j	Résultats (diff ; IC95%) ou P
Mortalité %	18,8	17,2	1,6%; (-3,7% à 6,9%)
Récurrence %	28,9	26,0	2,9%; (-3,2% à 9,1%)
J sans ABT n	13,1	8,7	$P < 0,001$
Émergence pathogène multi-R %	42,1	62,0	$P = 0,04$

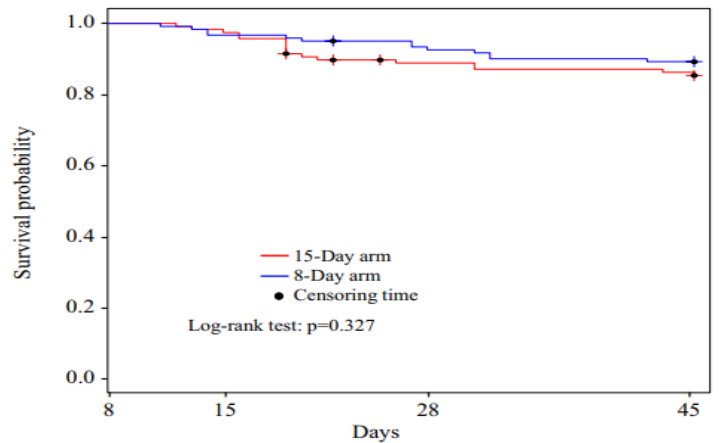
*Except BGN non fermentants
 (recurrence 40% vs 25%)*

DUREES FIXES

Infections intraabdominales

8 J

✓ 8 j vs 15 j: baisse de 15% la durée d'exposition aux ATB



Number at risk (number censored)

8-Day arm	120 (0)	118 (0)	111 (1)	107 (100)
15-Day arm	116 (0)	114 (0)	101 (3)	97 (92)

Fig. 3 Kaplan-Meier curves of the probability of survival from randomisation to day 45 according to treatment arm

DUREES FIXES

Infections intraabdominales

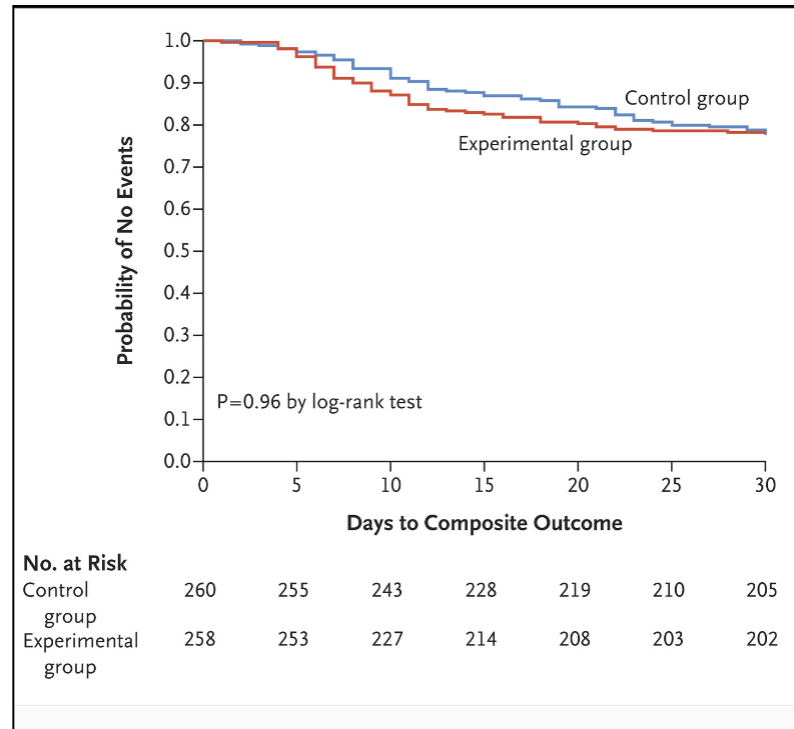
4 J

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection

R.G. Sawyer, J.A. Claridge, A.B. Nathens, O.D. Rotstein, T.M. Duane, H.L. Evans, C.H. Cook, P.J. O'Neill, J.E. Mazuski, R. Askari, M.A. Wilson, L.M. Napolitano, N. Namias, P.R. Miller, E.P. Dellinger, C.M. Watson, R. Coimbra, D.L. Dent, S.F. Lowry,* C.S. Cocanour, M.A. West, K.L. Banton, W.G. Cheadle, P.A. Lipsett, C.A. Guidry, and K. Popovsky, for the STOP-IT Trial Investigators†



4 j vs 8 j:

✓ Cohorte de 518 patients randomisées en 2 gpes: 8J vs 4J

✓ **Primary outcome:**

- surgical-site infection,
- recurrent intraabdominal infection,
- death within 30 days after the index source-control procedure

Randomized Controlled Trial > Lancet. 2012 Aug 4;380(9840):484-90.

doi: 10.1016/S0140-6736(12)60608-4. Epub 2012 Jun 21.

Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial

Torsten Sandberg ¹, Gunilla Skoog, Anna Bornefalk Hermansson, Gunnar Kahlmeter, Nils Kuylenstierna, Anders Lannergård, Gisela Otto, Bo Settergren, Gunilla Stridh Ekman

Original Investigation

FREE

July 27, 2021

Effect of 7 vs 14 Days of Antibiotic Therapy on Resolution of Symptoms Among Afebrile Men With Urinary Tract Infection A Randomized Clinical Trial

Dimitri M. Drekonja, MD, MS^{1,2}; Barbara Trautner, MD, PhD^{3,4}; Carla Amundson, MA¹; et al

» Author Affiliations | Article Information

JAMA. 2021;326(4):324-331. doi:10.1001/jama.2021.9899

Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection— 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

■ **Methods:**

- ✓ Electronic databases were searched to identify RCTs that assessed adults treated for pyelonephritis, comparing a 7 day or shorter versus longer therapy.
- ✓ Primary outcome was clinical failure at the end of the long treatment arm (EOT).
- ✓ **Secondary outcomes** included clinical failure at the end of follow-up (EOF), microbiological failure, all-cause mortality, the development of resistance and adverse events

Table 3. Summary of outcomes

Outcome	RR (95% CI short versus long arm), heterogeneity <i>I</i> ² (%)		No. of patients EOT, no. of studies EOT/no. of patients EOF, no. of studies EOF
	EOT	EOF	
Clinical failure			
all studies	0.63 (0.33–1.18), 41%	0.79 (0.56–1.12), 1%	1076, 5/1398, 7
excluding TMP/SMX	0.76 (0.49–1.17), 0%	1.01 (0.67–1.51), 0%	852, 4/ 1186, 6
fluoroquinolones	0.76 (0.49–1.17), 0%	0.99 (0.60–1.63), 0%	852, 4/ 855, 3
β-lactams	No data	1.03 (0.52–2.07), 0%	no data/331, 3
adequate allocation concealment	0.69 (0.43–1.12), 0%	0.99 (0.60–1.63), 0%	818, 3/ 855, 3
double blinded	0.50 (0.25–1.00), 31%	0.77 (0.52–1.13), 25%	1042, 4/1128, 5
Microbiological failure			
all studies	0.60 (0.09–3.86), 70%	1.16 (0.83–1.62), 52%	876, 3/1183, 8
excluding TMP/SMX	0.94 (0.60–1.48), 15%	1.30 (0.98–1.72), 24%	662, 2/1183, 7
fluoroquinolones	0.94 (0.60–1.48), 15%	1.26 (0.86–1.83), 0%	662, 2/ 852, 4
β-lactams	no data	1.40 (0.77–2.53), 75%	no data/331, 3
adequate allocation concealment	0.94 (0.60–1.48), 15%	1.26 (0.83–1.90), 0%	662, 2/818, 3
double blinded	0.60 (0.09–3.86), 70%	1.21 (0.68–2.14), 68%	876, 3/1098, 5

RR for a short versus long treatment duration for pyelonephritis.
TMP/SMX, trimethoprim/sulfamethoxazole.

Pas de différence significative y compris
en cas de bactériémie- TTT plus long en
cas d'anomalies urogénitales.

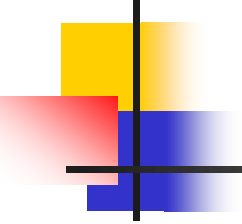
EOT = end of treatment, EOF = end of follow-up

Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America

Dennis L. Stevens,¹ Alan L. Bisno,² Henry F. Chambers,³ E. Patchen Dellinger,⁴ Ellie J. C. Goldstein,⁵ Sherwood L. Gorbach,⁶ Jan V. Hirschmann,⁷ Sheldon L. Kaplan,⁸ Jose G. Montoya,⁹ and James C. Wade¹⁰

Download

15. The recommended duration of antimicrobial therapy is 5 days, but treatment should be extended if the infection has not improved within this time period (strong, high).

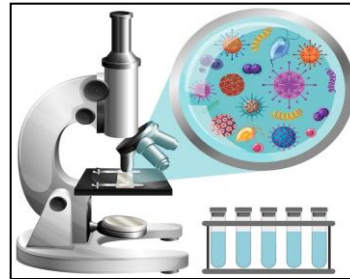


CHOISIR UNE DUREE DE TRAITEMENT

- ✓ Protocoliser les durées fixes
- ✓ Personnaliser la durée de traitement

APPROCHE PERSONNALISEE

Quels critères ?



✓ Cliniques

✓

biologiques
(**Biomarqueur**)

microbiologiques

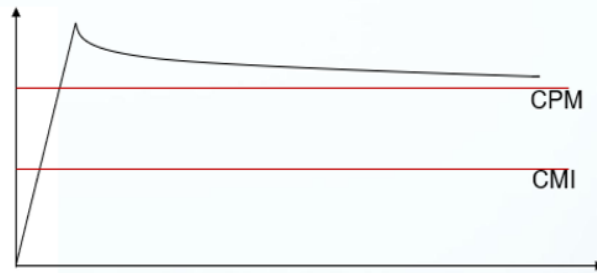
radiologiques

APPROCHE PERSONNALISEE

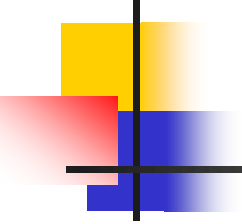
Optimiser l'antibiothérapie

Antibiothérapie personnalisée = Déterminer la posologie selon :

- Diffusion de la molécule dans l'organe cible
 - La CMI de la bactérie
 - PK/PD
 - Objectifs de $[C] > [C]$ prévention des mutants résistants
- $[C] = CMI \times \text{Coef diffusion} \times 4$
- Modalité d'administration selon objectifs de concentration
 - Monitoring par dosage

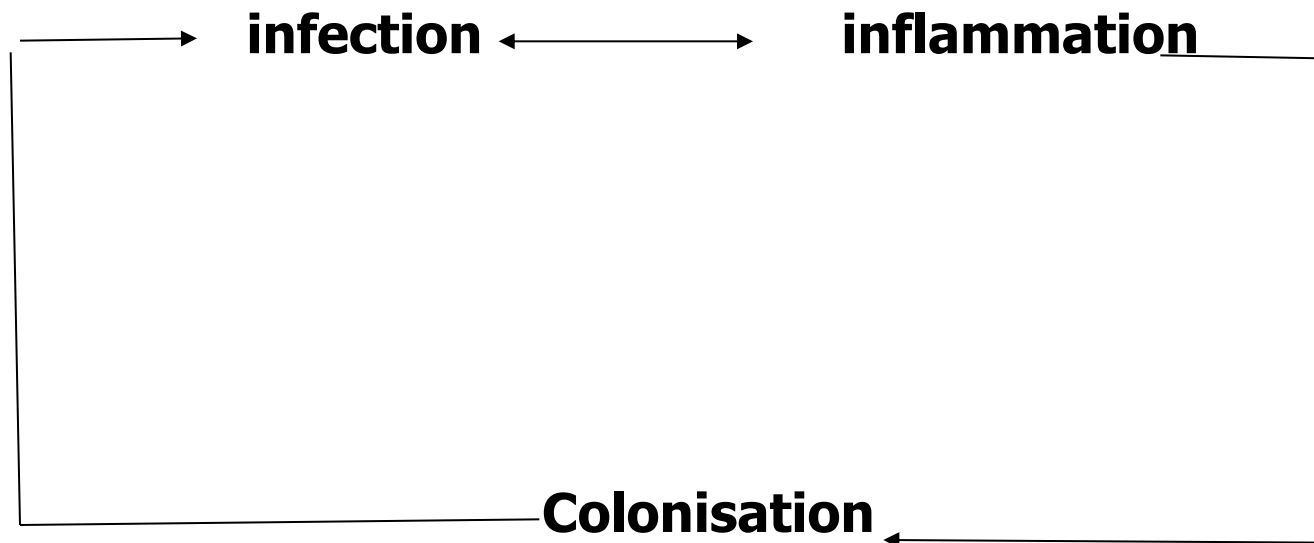


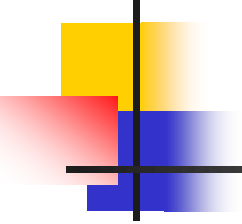
IUM à Coli BLSE
Temocilline 6 g en perfusion continue
dans un diffuseur . 6g dans
240ml/24H00 après dose de charge



APPROCHE PERSONNALISEE ?

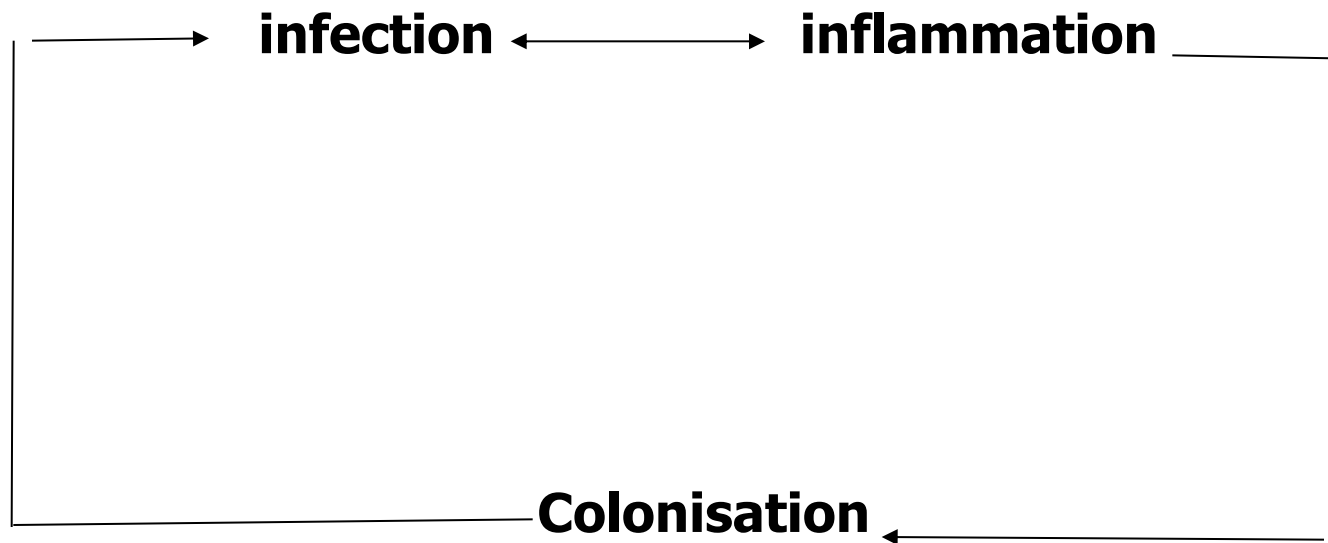
Interférences

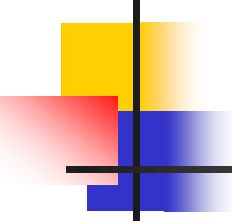




APPROCHE PERSONNALISEE

Biomarqueurs?





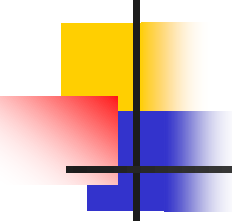
QUELS BIOMARQUEURS FIABLES POUR LA DUREE DE L'ATB?

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



QUELS BIOMARQUEURS FIABLES POUR LA DUREE DE L'ATB ?

- Dans l'idéal, la mesure du biomarqueur devrait être :
 - ✓ indépendante des comorbidités du patient (insuffisance rénale, insuffisance hépatique)
 - ✓ Non affectée par EER
- **En pratique clinique:**
 - ✓ difficultés dans l'interprétation des dosages réalisés avec les biomarqueurs (absence de standardisation des tests , transport , temps entre le prélèvement et l'analyse...)



Le dosage d'un biomarqueur n'a d'intérêt que guidé par la clinique et intégré dans un algorithme décisionnel de prescription de l'antibiothérapie combinant plusieurs paramètres

DE QUOI PARLONS NOUS?

Pierrakos and Vincent *Critical Care* 2010, **14**:R15
<http://ccforum.com/content/14/1/R15>



RESEARCH

Open Access

Sepsis biomarkers: a review

Charalampos Pierrakos, Jean-Louis Vincent*

Abstract

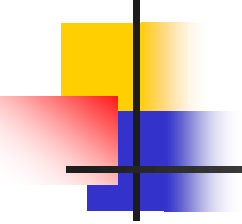
Introduction: Biomarkers can be useful for identifying or ruling out sepsis, identifying patients who may benefit from specific therapies or assessing the response to therapy.

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.



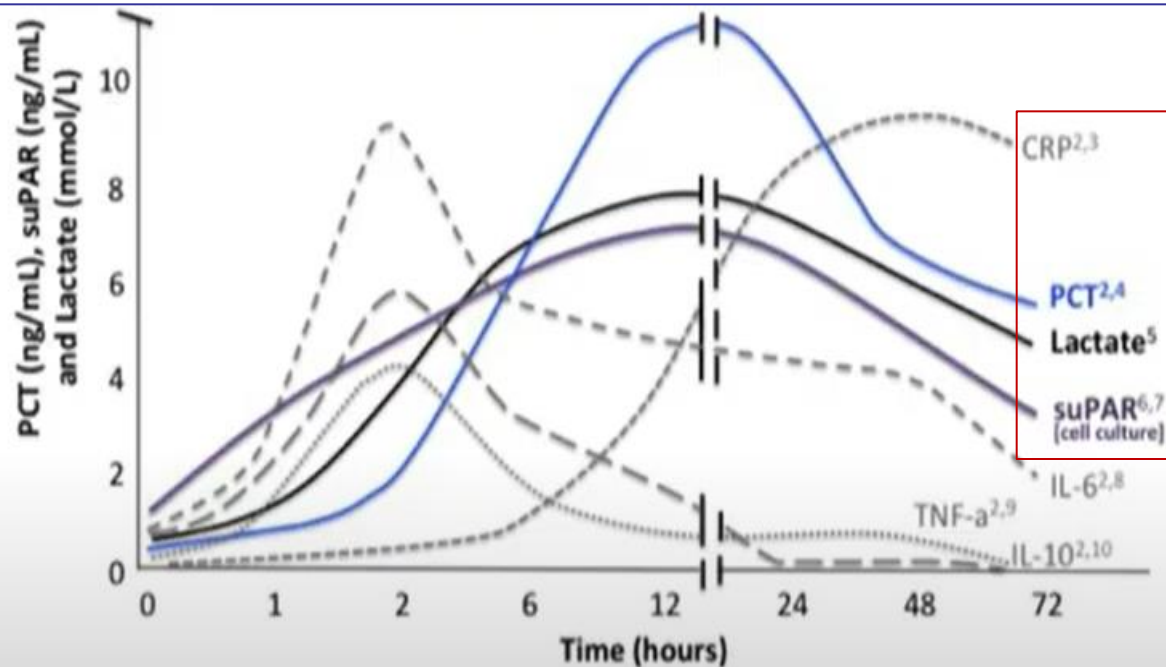
QUELS BIOMARQUEURS

- ✓ CRP
- ✓ PCT
- ✓ IL2; IL6
- ✓ Toll Like receptors 2 et 4
- ✓ Protéine C

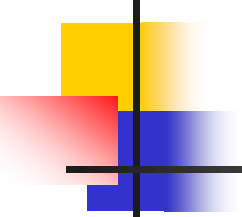


6 parmi les 178, évalués dans des études cliniques

Biomarqueur: aide au diagnostic / suivi ?



References: ¹Meisner M, et al. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:989-995. ²Meisner M. *J Lab Med* 1999;23:263-272. ³Schmit X, et al. *Infection* 2008;36:213-219. ⁴Gibot S, et al. *Crit Care Med* 2005;33:792-796. ⁵Bakker J, et al. *Am J Surg* 1996;171:221-226. ⁶Dekkers PE, et al. *Infect Immun* 2000;68:2156-2160. ⁷Donadello, et al. *BMC Medicine* 2012;10:2. ⁸Damas P, et al. *Ann Surg* 1992;215:356-362. ⁹Damas P, et al. *Crit Care Med* 1989;17:975-978. ¹⁰Wu H, et al. *Inflam Res* 2009;58:385-393.



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 ≥ 4 mmol/l**
 - ✓ **Définition JAMA 2016:** score SOFA > 2 et **lactatémie ≥ 2**
-
- Marqueur sensible mais non spécifique,
 - indicateur de stress métabolique ou cellulaire, d'hypoxie tissulaire

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
Da

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.

Liu et al. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*
(2019) 27:51
<https://doi.org/10.1186/s13049-019-0609-3>

Scandinavian Journal of Trauma,
Resuscitation and Emergency Medicine

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*}

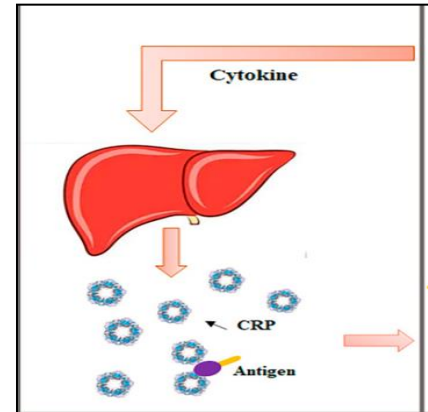


Conclusion: Lactate is an independent prognostic predictor of mortality for patients with sepsis. It has superior discriminative power to qSOFA, and shows discriminative ability similar to that of SOFA.

C-réactive protéine (CRP)

❑ C-réactive protéine (CRP)

- ✓ Identifiée en 1930
- ✓ Intérêt dans l'infection bactérienne (diagnostic et suiti), Se et Sp
- ✓ Coût faible, résultat rapide
- ✓ Limites : demi-vie longue $\Rightarrow$ $\uparrow$ décalée (pic à 48H), $\uparrow$ en cas de Sd inflammatoire



ARTICLE | FEBRUARY 01 1997

C-Reactive Protein Is a Useful Marker for Guiding Duration of Antibiotic Therapy in Suspected Neonatal Bacterial Infection

Stephan Ehl, MD; Bettina Gering, MD; Peter Bartmann, MD; Josef Högel, PhD; Frank Pohlandt, MD

Reprint requests to (F.P.) University of Ulm, Department of Pediatrics, Prittwitzstrasse 43, 89075 Ulm, Germany.

Pediatrics (1997) 99 (2): 216–221.

<https://doi.org/10.1542/peds.99.2.216> **Article history** 

> *Indian Pediatr.* 2003 Sep;40(9):880-3.

Role of C-reactive protein in deciding duration of antibiotic therapy in neonatal septicemia

R S Jaswal¹, R K Kaushal, Asha Goel, Kushla Pathania

Annals of Burns and Fire Disasters - vol. XVII - n. 1 - March 2004

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

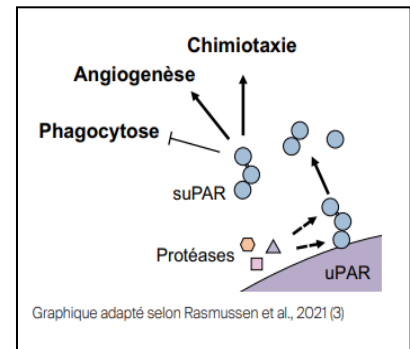
CRP marqueur diagnostique: Un seuil de la CRP > à 112 mg/l a une VVP de sepsis de 92%, avec une spécificité de 69,2 %.

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

Su PAR (Forme soluble du récepteur membranaire de l'activateur du plasminogène de type urokinase)

su PAR

- ✓ Forme soluble du récepteur membranaire de l'activateur du plasminogène de type urokinase (sang, urines, salive, LCR)
- ✓ Le suPAR favorise la chimiotaxie de différentes cellules immunitaires et l'angiogenèse, mais est aussi capable d'inhiber la phagocytose des neutrophiles
- ✓ s'exprime principalement au niveau des cellules immunitaires, endothéliales et des muscles
- ✓ Intérêt diagnostique et pronostique dans le sepsis (virale: VIH; COVID 19)
- ✓ Marqueur promoteur lors du sepsis (Dg et pronostic)



► Shock. 2020 Mar 12;53(4):416–425. doi: [10.1097/SHK.0000000000001434](https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001434) 

The Diagnostic and Prognostic Value of suPAR in Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis

[Qiangru Huang](#) ^{*,†,*}, [Huaiyu Xiong](#) ^{*,†}, [Peijing Yan](#) ^{*}, [Tiankui Shuai](#) ^{*,†}, [Jingjing Liu](#) ^{*,†}, [Lei Zhu](#) ^{*,†}, [Jiaju Lu](#) ^{*,†}, [Kehu Yang](#) ^{*,§,||,¶,**}, [Jian Liu](#) ^{*,†}

Methods:

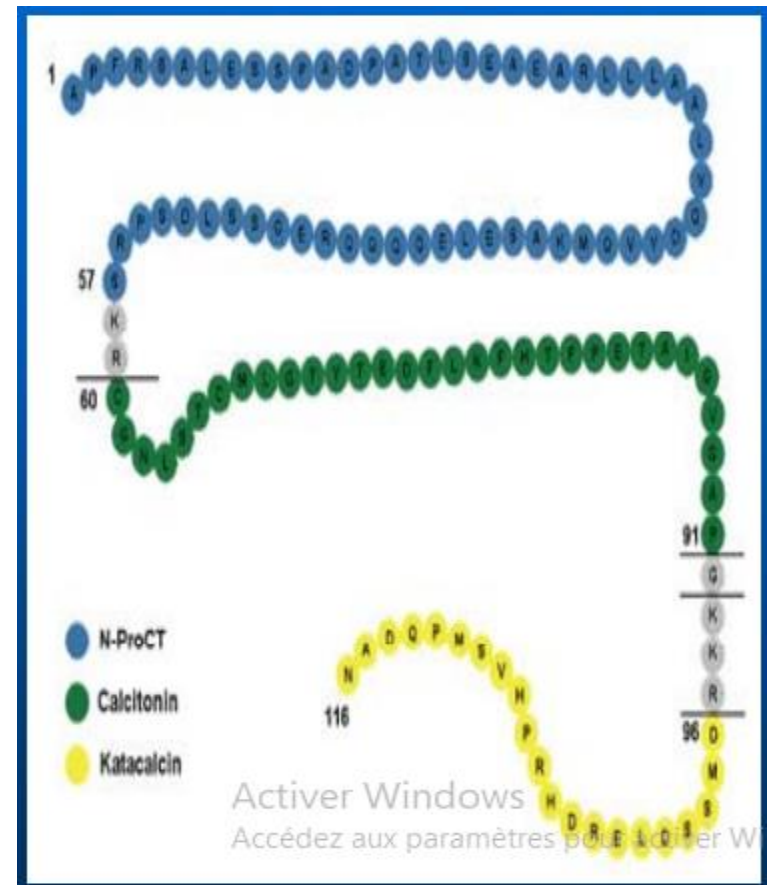
PubMed, Embase, Web of Science, and Cochrane Library databases were searched for studies, which reported the value of suPAR diagnosis and/or prognosis in patients with sepsis.

Results:

A total of 30 studies involving 6,906 patients were included. Sensitivity and specificity of suPAR for diagnosing sepsis were 0.76 [95% confidence interval (CI), 0.63–0.86] and 0.78 (95% CI, 0.72–0.83), respectively. The area under the summary receiver-operating characteristic curve (AUC) was 0.83 (95% CI, 0.80–0.86). Pooled sensitivity and specificity for predicting mortality were 0.74 (95% CI, 0.67–0.80) and 0.70 (95% CI, 0.63–0.76), respectively, with AUC of 0.78 (95% CI, 0.74–0.82). In addition, AUC for differentiating sepsis from systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was 0.81 (95% CI, 0.77–0.84), and the sensitivity and specificity were 0.67 (95% CI, 0.58–0.76) and 0.82 (95% CI, 0.73–0.88), respectively.

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

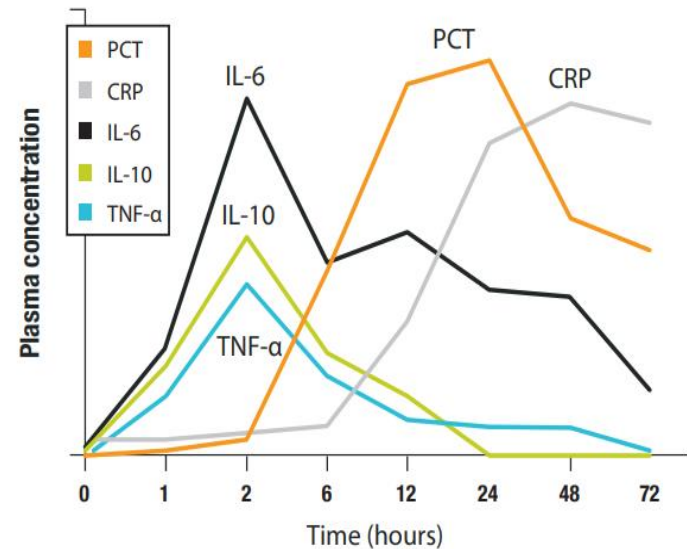


La Procalcitonine (PCT)

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

Intérêts du dosage :

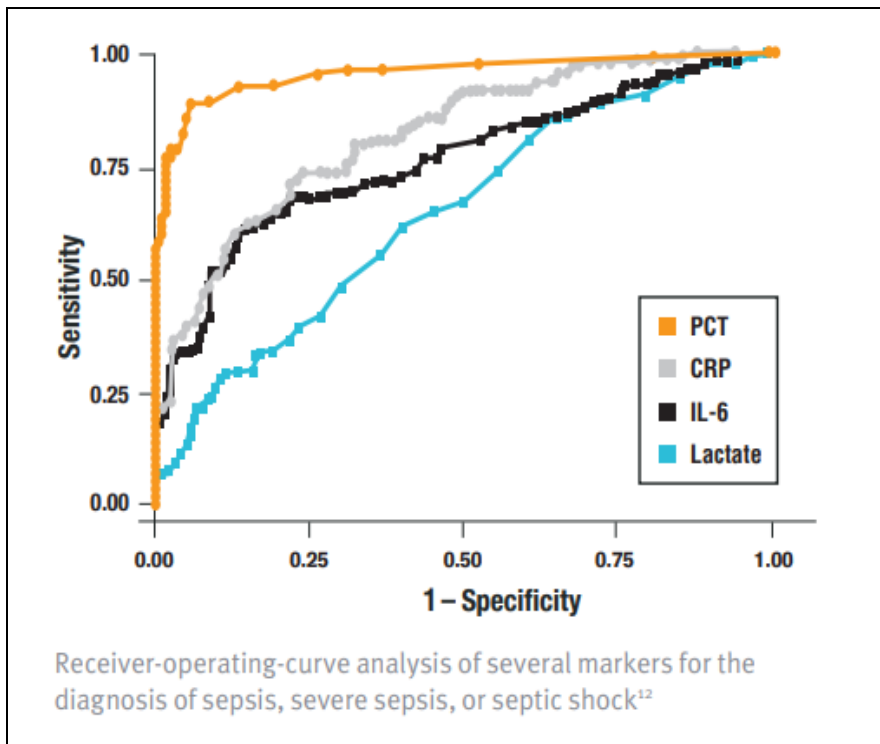
- **Marqueur précoce** : cinétique rapide d'élévation (détection dans le plasma 3 à 4H après le début de l'infection, pic atteint en 12 à 36H)
- **Bonne sensibilité**
- **Spécifique** de la réaction inflammatoire infectieuse
- **Marqueur pronostique** : son taux plasmatique est corrélé à la gravité de 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

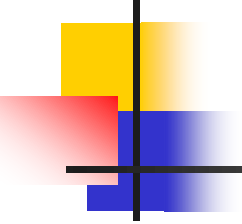
En Clinique

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*)



La Procalcitonine (PCT)

Intérêt prouvé:

✓ Pneumonies aigües 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 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 ??

Use of Procalcitonin to Shorten Antibiotic Treatment Duration in Septic Patients

A Randomized Trial

Vandack Nobre¹, Stephan Harbarth², Jean-Daniel Graf³, Peter Rohner⁴ and Jérôme Pugin¹



AMERICAN JOURNAL OF

Respiratory and
Critical Care Medicine®

2007

Group PCT:

- Arrêt ATB si baisse PCT >90% ou < 0,5µg/L pas avant J3 (Si PCT initial <1 µg/L) ou J 5 (Si PCT initial ≥1 µg/L).
- **Réduction durée ATB:** 4 jours
- Réduction exposition ATB ($P = 0.0002$). Mortalité et recurrence infection similaires

Effect of Procalcitonin-Based Guidelines vs Standard Guidelines on Antibiotic Use in Lower Respiratory Tract Infections

The ProHOSP Randomized Controlled Trial



2010

- A multicenter, noninferiority, randomized controlled trial in emergency departments of 6 tertiary care hospitals in Switzerland
- 1359 patients with mostly severe LRTIs randomized between October 2006 and March 2008.
- In patients with LRTIs, **a strategy of PCT guidance** compared with standard guidelines resulted **lower in lower duration of ATB (5.7 vs 8.7 days) with** similar rates of adverse outcomes, as well as antibiotic-associated adverse effects.

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

Lancet 2010;

*Lila Bouadma, Charles-Edouard Luyt, Florence Tubach, Christophe Cracco, Antonio Alvarez, Carole Schwebel, Frédérique Schortgen, Sigismond Lasocki, Benoît Veber, Monique Dehoux, Maguy Bernard, Blandine Pasquet, Bernard Régnier, Christian Brun-Buisson, Jean Chastre, * Michel Wolff, * for the PRORATA trial group†*

Groupe PCT : arrêt ATB après réduction $> 80\%$ PCT ou $\text{PCT} < 0,5 \mu\text{g/L}$

Étude de non infériorité: pas de différence de mortalité IC (4.- to 6.2)

Réduction durée ATB: 14,3j vs 11,6j $p < 0,0001$

REVIEW

Open Access

Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future

Philipp Schuetz^{1*}, Werner Albrich² and Beat Mueller²

PCT algorithm for **stopping antibiotics** in patients with sepsis in the ICU

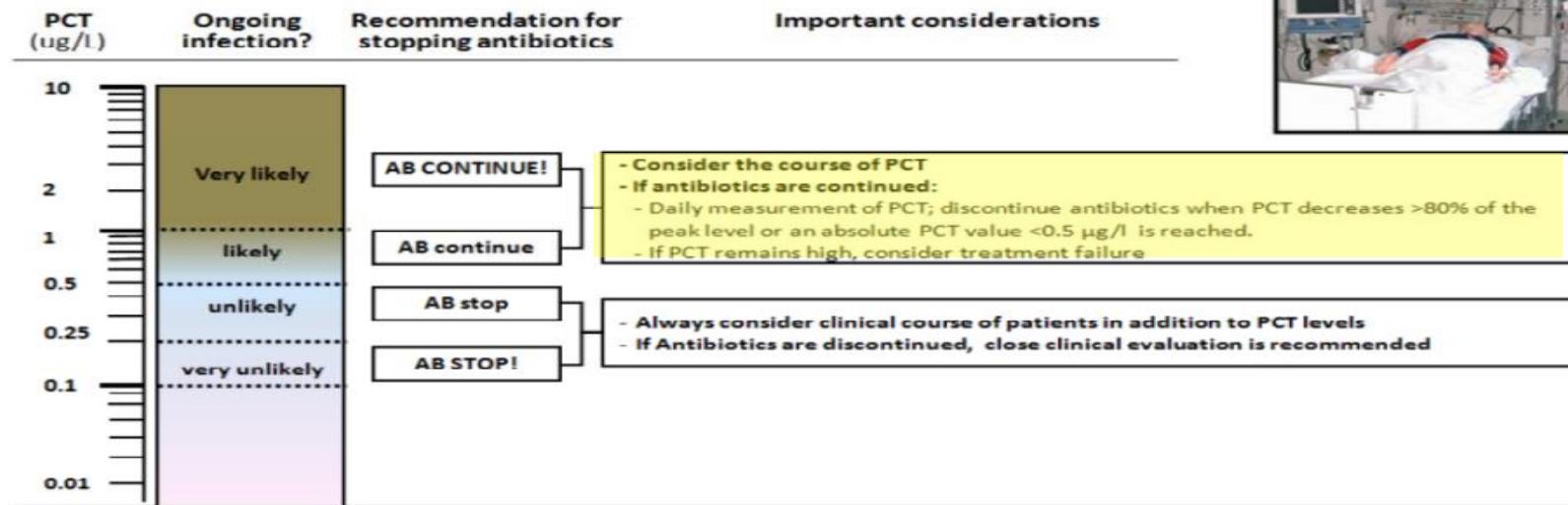


Figure 3 PCT algorithm in patients with sepsis in the ICU. In critically ill patients in the ICU, cut-offs are higher and initial empiric antibiotic therapy should be encouraged in all patients with suspicion of sepsis. PCT cut-offs are helpful in the subsequent days after admission to shorten the courses of antibiotic therapy in patients with clinical improvement. Abbreviations: AB, antibiotic; PCT, procalcitonin.

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

R. Phillip Dellinger, MD¹; Mitchell M. Levy, MD²; Andrew Rhodes, MB BS³; Djillali Annane, MD⁴; Herwig Gerlach, MD, PhD⁵; Steven M. Opal, MD⁶; Jonathan E. Sevransky, MD⁷; Charles L. Sprung, MD⁸;

- We suggest the use of low procalcitonin levels or similar biomarkers to assist the clinician in the discontinuation of empiric antibiotics in patients who appeared septic, but have no subsequent evidence of infection (grade 2C).
- We suggest that the duration of therapy typically be 7 to 10 days if clinically indicated; longer courses may be appropriate in patients who have a slow clinical response, undrainable foci of infection, bacteremia with *S. aureus*; some fungal and viral infections, or immunologic deficiencies, including neutropenia (grade 2C).

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

RESEARCH ARTICLE

WILEY

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

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 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.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?

[A Mokline](#)^{1,2,*}, [S Sboui](#)^{1,2}, [H Fredj](#)^{1,2}, [M Ben Saad](#)^{1,2}, [I Eljemi](#)^{1,2}, [B Gasri](#)^{1,2}, [L Thabet](#)^{1,3}, [AA Messadi](#)^{1,2}

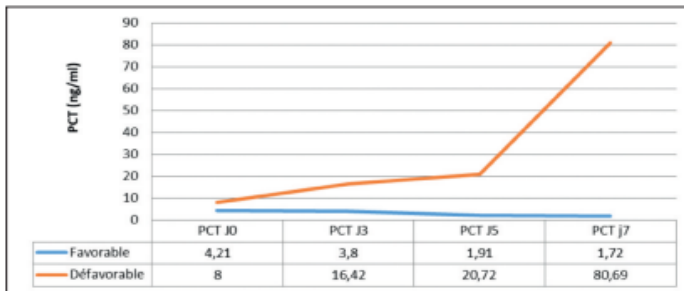


Fig. 3 - Évolution du taux médian de la PCT en fonction de l'évolution du sepsis

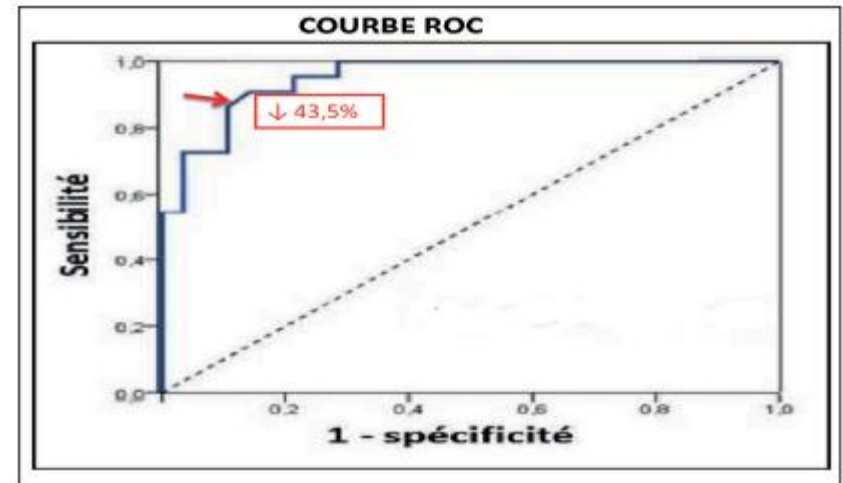


Fig. 4 - Prédiction de l'évolution favorable du sepsis en fonction de la PCT à J3

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

- ✓ **La forme soluble du triggering triggering expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1)**
 - Ig exprimée à la surface des neutrophiles, monocytes et macrophages
 - amplifie la réaction inflammatoire au contact des bactéries et champignons
 - meilleur marqueur actuellement MAIS... pas de dosage en routine
 - étudié pour **le diagnostic** (sepsis vs SIRS), au cours des pneumonies
 - **pas étudié pour le suivi d'une antibiothérapie**
- ✓ **IL6 et IL 8:** moins sensibles et spécifiques que la PCT, pas en routine ...
- ✓ **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



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

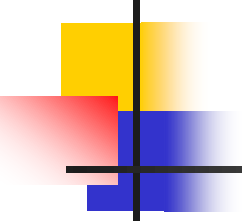
OPTIMAL DURATION OF ANTIMICROBIAL THERAPY



- ✓ Failure
- ✓ Relapse



- ✓ Control of antimicrobial resistance
- ✓ Reduction of side effects
- ✓ Reduction of costs

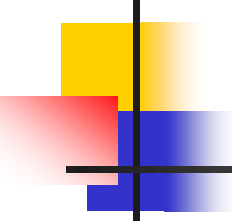


QUEL BIOMARQUEUR IDÉAL?

- ❑ Évalue la réponse au traitement anti-infectieux...
- ❑ Décroissance rapide / régression de cinétique / contrôle du sepsis ?
- ❑ Fiable pour tout patient / Tout type d'infection / tout site d'infection
- ❑ faible coût....Mesure rapide , fiable

SAUF

un tel marqueur réunissant ces critères n'existe pas



QUEL BIOMARQUEUR IDÉAL?

- **PCT OUI**

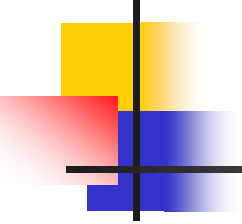


Aux urgences: Patients immunocompétents ayant une infection des voies resp basses



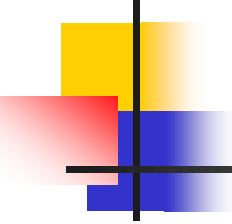
En Réanimation

- * les patients non bactériémiques avec un site d'infection connu (avec ou non une documentation bactériologique)
- * les patients immunodéprimés (sauf les patients neutropéniques et ceux ayant reçu une greffe de moelle osseuse)



TAKE HOME MESSAGES

- L'usage des biomarqueurs **OUI** mais ne doit en aucun cas dispenser d'une **évaluation clinico-biologique et/ou microbiologique du patient** pour juger le contrôle du sepsis
- On ne soigne pas un marqueur biologique, mais un patient
- Pas de durée **STANDARDISÉE** MAIS plutôt durée **PERSONNALISÉE**



CONCLUSION

- Optimiser la prescription des ATB et raccourcir la durée pour sauver les antibiotiques.



HAS