



ATR_uR_{ea}

الجمعية التونسية للإعاش
Association Tunisienne de Réanimation

Tunisian Association of Intensive Care Medicine

الجمعية التونسية للإعاش



Journée de Printemps 31 Mai , 1^{er} Juin 2013

Les marqueurs du sepsis: quelle utilité?

Dr Ben Ghezala Hassen
Dr Bousselmi Kamel
Urgences-Réanimation
H.R.Zaghouan



Le bien fondé des marqueurs?

Traitement précoce et pronostic d'une infection: méningite.

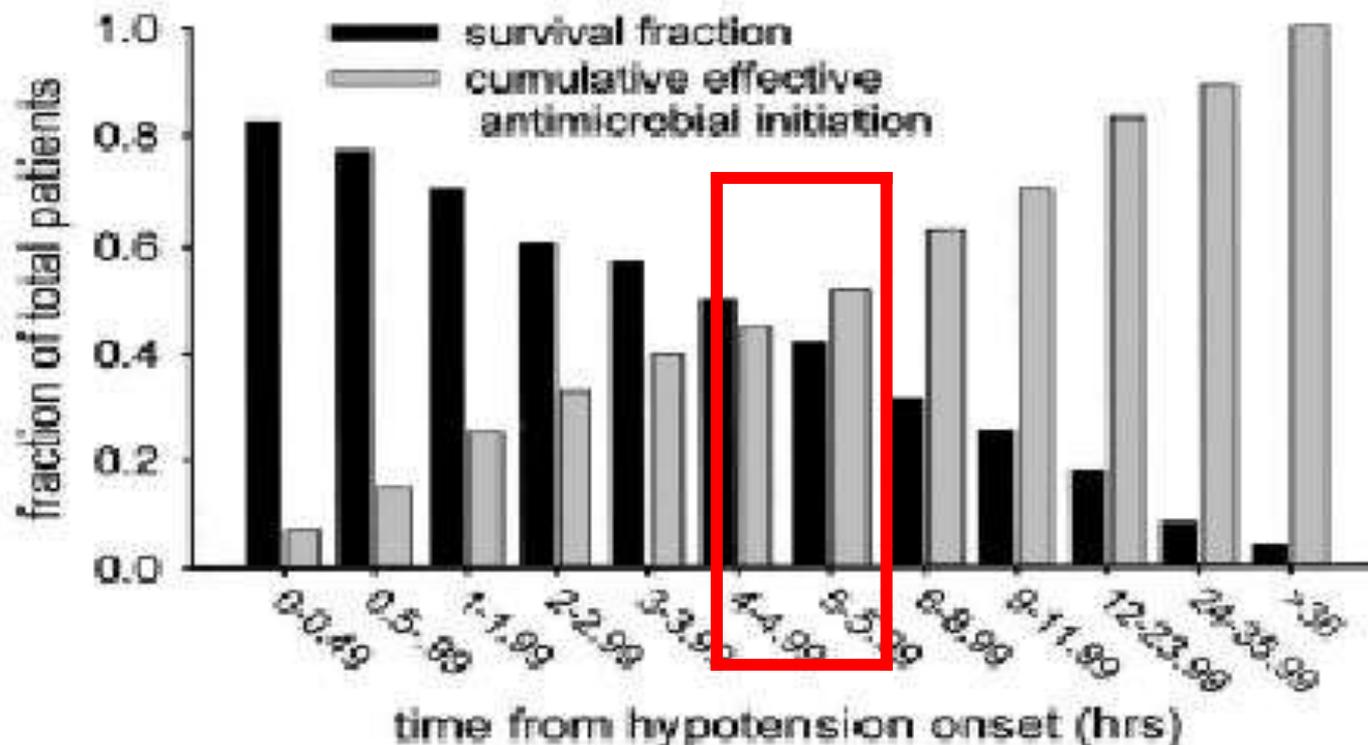
Proulx et al QJM 2005 Amaya-villar et al. ESICM 2008 Mourvillier B DURPI 2011



Le bien fondé des marqueurs?

Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*

Anand Kumar, MD; Daniel Roberts, MD; Kenneth E. Wood, DO; Bruce Light, MD; Joseph E. Parrillo, MD; Satendra Sharma, MD; Robert Suppes, BSc; Daniel Feinstein, MD; Sergio Zanotti, MD; Leo Taiberg, MD; David Gurka, MD; Aseem Kumar, PhD; Mary Cheang, MSc
CCM 2006; 34: 1589-1596.



Le bien fondé des marqueurs?

Early mortality in patients with community-acquired pneumonia: causes and risk factors
Eur Respir J 2008

C. Garcia-Vidal*, N. Fernández-Sabé*, J. Carratalà*, V. Díaz*, R. Verdagué*, J. Dorca[†], F. Manresa[†] and F. Guddiol^{*}

TABLE 5

Risk factors associated with early deaths in 2,457 patients hospitalised with community-acquired pneumonia by multivariate analysis

Risk factor	OR	95% CI
Male sex	0.538	0.254–1.140
Age ≥ 70 yrs	2.727 [†]	1.394–5.337
Altered mental status at admission	2.481 [†]	1.276–4.822
Shock at admission	7.547 [†]	3.453–16.494
Respiratory failure [#]	2.073	0.848–5.067
Multilobar pneumonia	1.979 [†]	1.042–3.758
Discordant antibiotic therapy	11.281[†]	3.497–36.387
Bacteraemic pneumococcal	2.373 [†]	1.083–5.200

CAS CLINIQUE 1

- Patient de 57 ans admis aux urgences pour dyspnée évoluant depuis 48 heures avec douleur thoracique et expectorations purulentes.
- Examen clinique:
 - ✓ Fébrile à 40°3, agité, cyanosé, polypnée à 35/min. Tirage sus-sternal, intercostal, Fc= 140 bpm, PA=78/35 mm Hg.
 - ✓ Foyer de crépitants 2/3 supérieur et moyen poumon droit.

CAS CLINIQUE 1



Avez-vous besoin de marqueurs?



CAS CLINIQUE 2

- Mr B, 32 ans, 30 PA, consulte aux urgences pour une AEG, dyspnée stade 4 fébrile avec une toux productive faisant suite à une éruption cutanée disséminée sur tout le corps évoluant depuis une semaine. A noter pas de facteurs d'immunodépression ni des cas similaires dans l'entourage.
- À l'admission, malade fébrile à 39°C; PA à 140/80 mm Hg, FC 95 bpm, FR à 26 cycles par minutes et une SpO2 à 83.5% en AA. Des lésions cutanées d'âges différents ; nombreuses, généralisées à types de papules, vésicules et de croûtes.
- A l'auscultation pulmonaire, on note des râles crépitants diffus.

CAS CLINIQUE 2

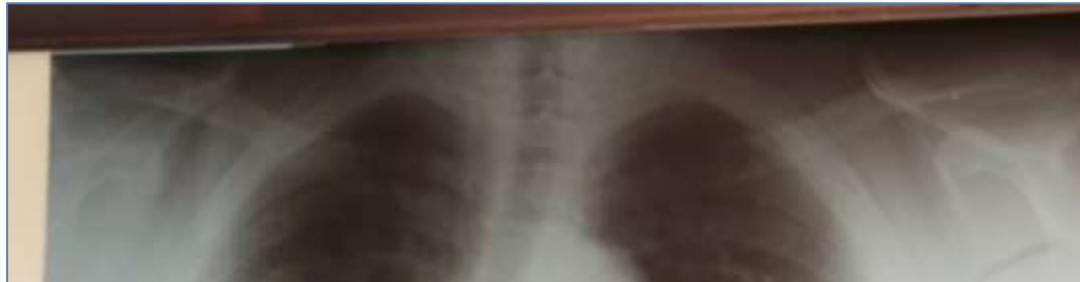


Avez-vous besoin de marqueurs?



CAS CLINIQUE 3

- Mr K.C 82 ans. ATCDS: HTA, cardiopathie ischémique. T°38.5°C, crépitants des deux bases. ECG : séquelle antérieure.



Avez-vous besoin de marqueurs?



Le bien fondé des marqueurs?

- ✓ Le diagnostic rapide et le traitement précoce améliorent le pronostic d'une infection.
- ✓ A Quelles questions va répondre le marqueur?
- ✓ La réponse va-t-elle changer la prise en charge?
- ✓ Avant de réaliser l'examen complémentaire, quelle probabilité donner à mon hypothèse (probabilité pré-test)?

Comment interpréter un test?

- **Sensibilité**= probabilité d'avoir le test positif si on est malade.
- **Spécificité**= probabilité d'avoir le test négatif si on n'est pas malade.
- **Valeur prédictive positive (VPP)** = probabilité d'être malade si le test est positif.
- **Valeur prédictive négative (VPN)** = probabilité de ne pas être malade si le test est négatif.

Comment interpréter un test?

- **Rapport de vraisemblance positif:** C'est la vraisemblance que le sujet soit malade lorsque le test est positif. = $\text{Sensibilité} / (1 - \text{spécificité})$.

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. = $(1 - \text{sensibilité}) / \text{spécificité}$

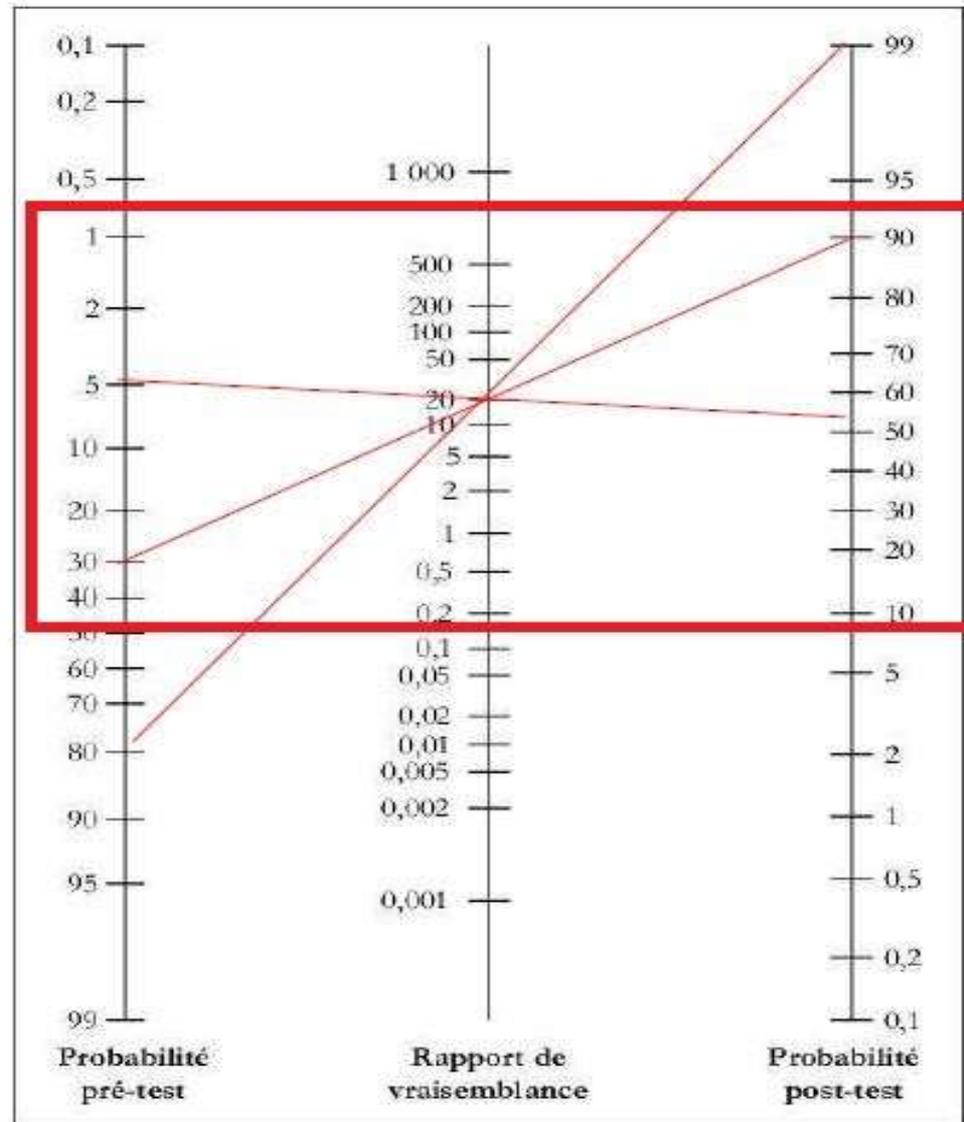
Plus le test se rapproche de 0, plus le test apporte des renseignements intéressants.

Comment interpréter un test?

**Sensibilité >90%.
Spécificité >90%.**

Pour une probabilité pré-test faible ou proche de 100%, le test apporte peu de renseignements.

Pour une probabilité pré-test de 30%, on passe à 90% et l'infection bactérienne est retenue!!



A-t-on Vraiment besoin de marqueurs?

- **Pas de façon systématique.**
- **Pas si la probabilité de l'infection est proche de 0 ou de 100% (faux positifs-faux négatifs).**
- **Sinon, probablement oui.**

Aucun intérêt des marqueurs

- **Choc septique.**
- **Infection « évidente »: pyélonéphrite, pneumonie, angiocholite...**
- **« Screening ».**

PLAN

- De quels marqueurs parle-t-on?
- Quelle utilité pour l'instauration d'une antibiothérapie aux urgences?
- Quelle utilité pour l'instauration d'une antibiothérapie en réanimation?
- Quelle utilité pronostique?
- Quelle utilité pour la durée de traitement?

PLAN

- **De quels marqueurs parle-t-on?**
- Quelle utilité pour l'instauration d'une antibiothérapie aux urgences?
- Quelle utilité pour l'instauration d'une antibiothérapie en réanimation?
- Quelle utilité pronostique?
- Quelle utilité pour la durée de traitement?

Les marqueurs de sepsis

Pierrakos, JL Vincent Crit Care 2010

Table 10 Biomarkers that have been assessed for use in the diagnosis of sepsis

Sepsis biomarker	Clinical study	Type of measurement	Outcome
1 aPTT** [35]	C	c	High negative predictive value
2 CD11b*** [33]	B	s	Higher values in neonates with sepsis than in those with possible infection
3 CD25 [87]	A	s	Distinguished between sepsis and SIRS
4 CD64*** [32,287]	C	s	Low sensitivity and specificity to distinguish between viral and bacterial infections
5 Complement (C3, C4, C5a) [219]	B	s	Distinguished between sepsis and SIRS
6 EA complex [230]	C	s	Diagnosis of sepsis, increased earlier than CRP
7 FLAM-1 (cellular and soluble)	C(c)	c	Increased in trauma patients with sepsis compared with no sepsis

De quels bio marqueurs parle-t-on?

			failure but no sepsis postoperative patients
28 pFN [270]	B	s	Distinguished between sepsis and SIRS
29 PLA2-II (soluble)*** [31]	B	s	Distinguished between bacteremic and non-bacteremic infections
30 Serum lysozyme (enzyme activity) [258]	B	s	Distinguished between sepsis and organ rejection in transplanted patients
31 ST2 (soluble) [108]	A	s	Higher in septic patients compared with those with no sepsis
32 Surfactant protein (A, B, C, D) [192]	B	s	Early diagnosis of ARDS in septic patients
33 TREM-1 (soluble) [288,289]	C	s	Distinguished between sepsis and SIRS, diagnosed pneumonia
34 Troponin [193]	B	s	Diagnosis of myocardial dysfunction in septic patients

Les marqueurs de sepsis

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
	Copeptine
	Proadrénomédulline

Les marqueurs de sepsis

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
	Copeptine
	Proadrénomédulline

La C-Réactive Protéine

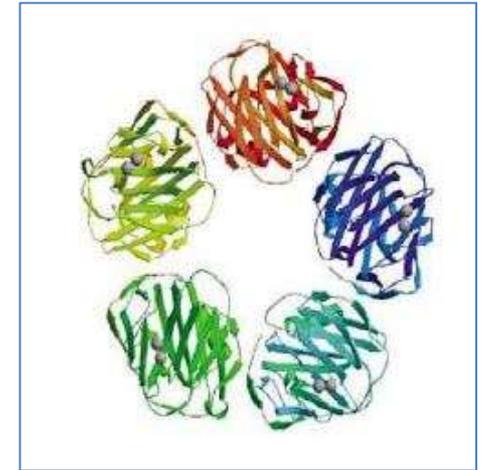
- Protéine synthétisée par les hépatocytes.
- Marqueur non spécifique de l'inflammation dès 1930.
- Mécanisme d'action:
- liaison à des résidus phosphocholine bactériens et fongiques.



- activation du complément



- Opsonisation bactérienne.



La C-Réactive Protéine

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

Pepys JCI 2003

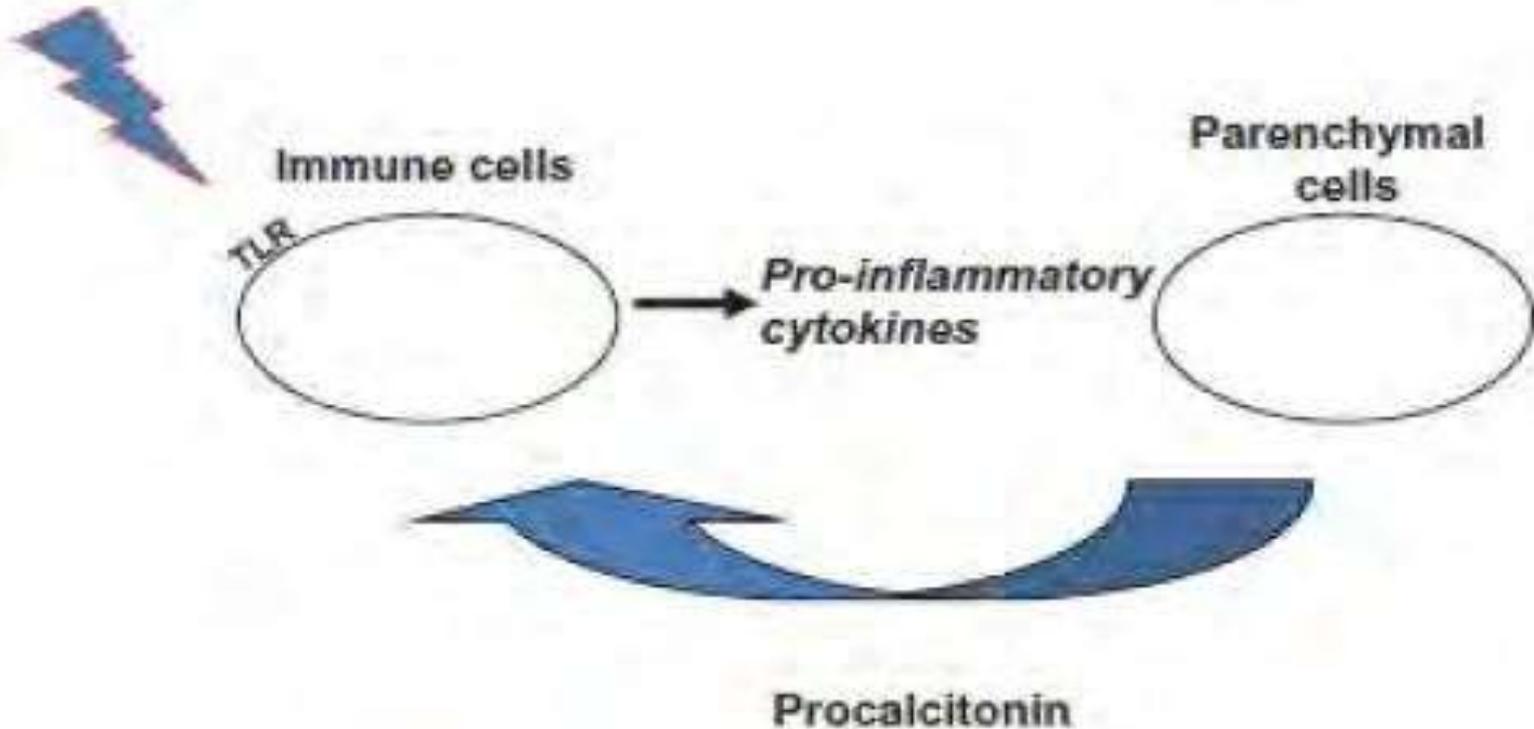
Procalcitonine

- Amino-peptide de 116 AA, 13 kDa.
- Découverte en 1993.
- Pro-hormone de la calcitonine.
- Synthétisée par les cellules C de la thyroïde et les cellules neuroendocriniennes du poumon.
- Sa protéolyse donne la Calcitonine hypocalcémiante.
- Rôle inconnu.
- Valeur normale <0,05 ng/ml.
- Délétère en grande quantité (intérêt pronostique?)
- **Spécifique d'infection bactérienne surtout systémique.**

*Assicot M. et al. Lancet 1993
(méningite enfant).*

Procalcitonine

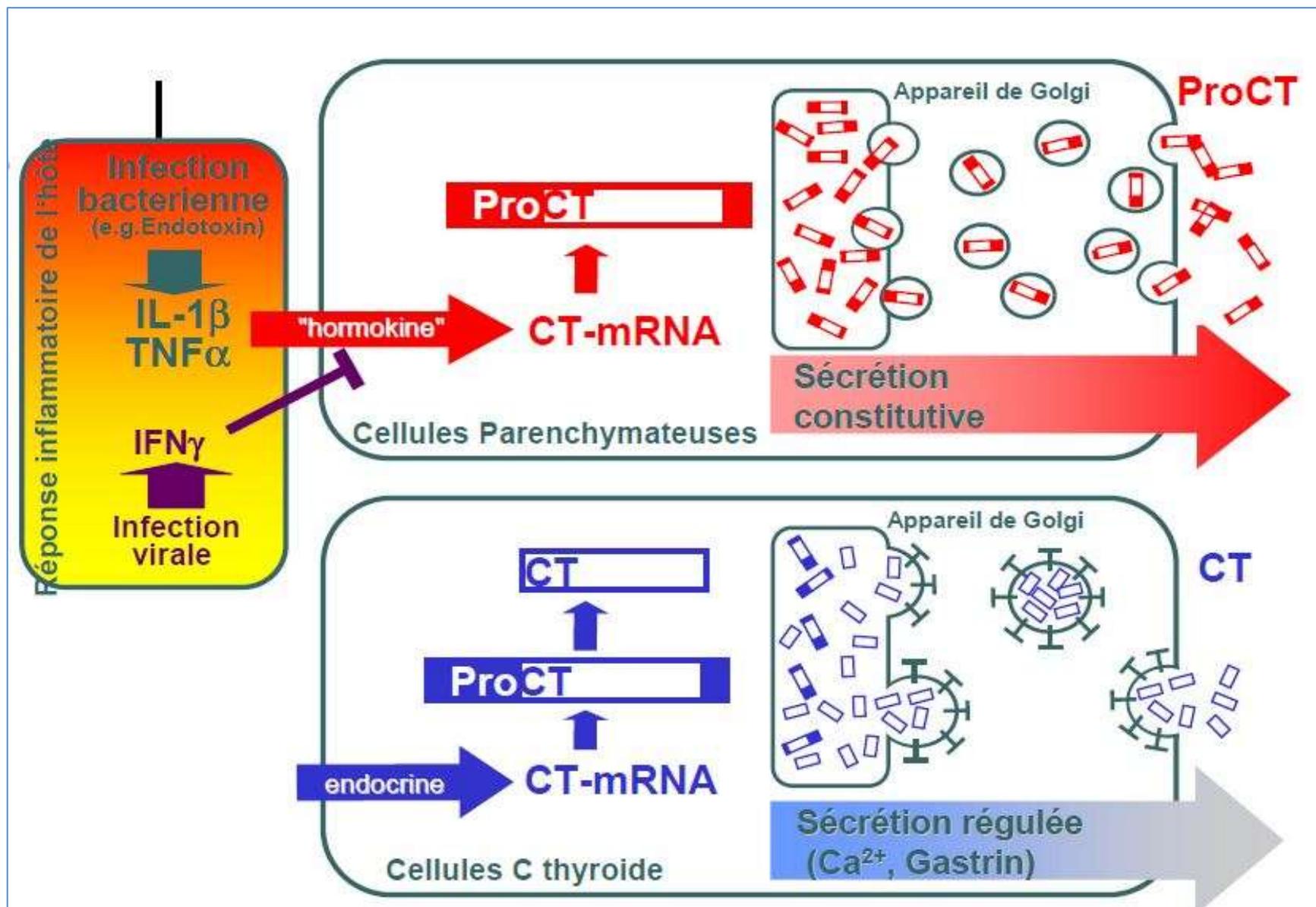
LPS, LTA, etc.



Kenneth KL., BJP 2010.

Procalcitonine

C.E. Luyt DURPI 2012

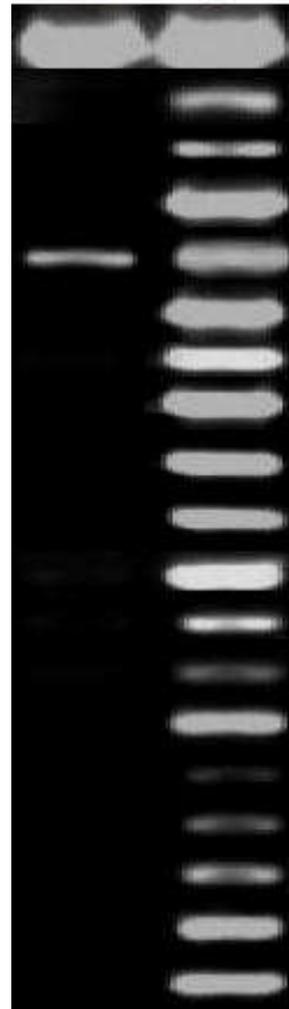


Procalcitonine

Sujet sain

→ C Thyroïde
Leucocytes
Rate
Foie
→ Poumon
Rein
Surrénales
Cerveau
Moelle
Pancréas
Estomac
Côlon
Cœur
Muscle
Peau
Graisse
Testicules

Control Sepsis

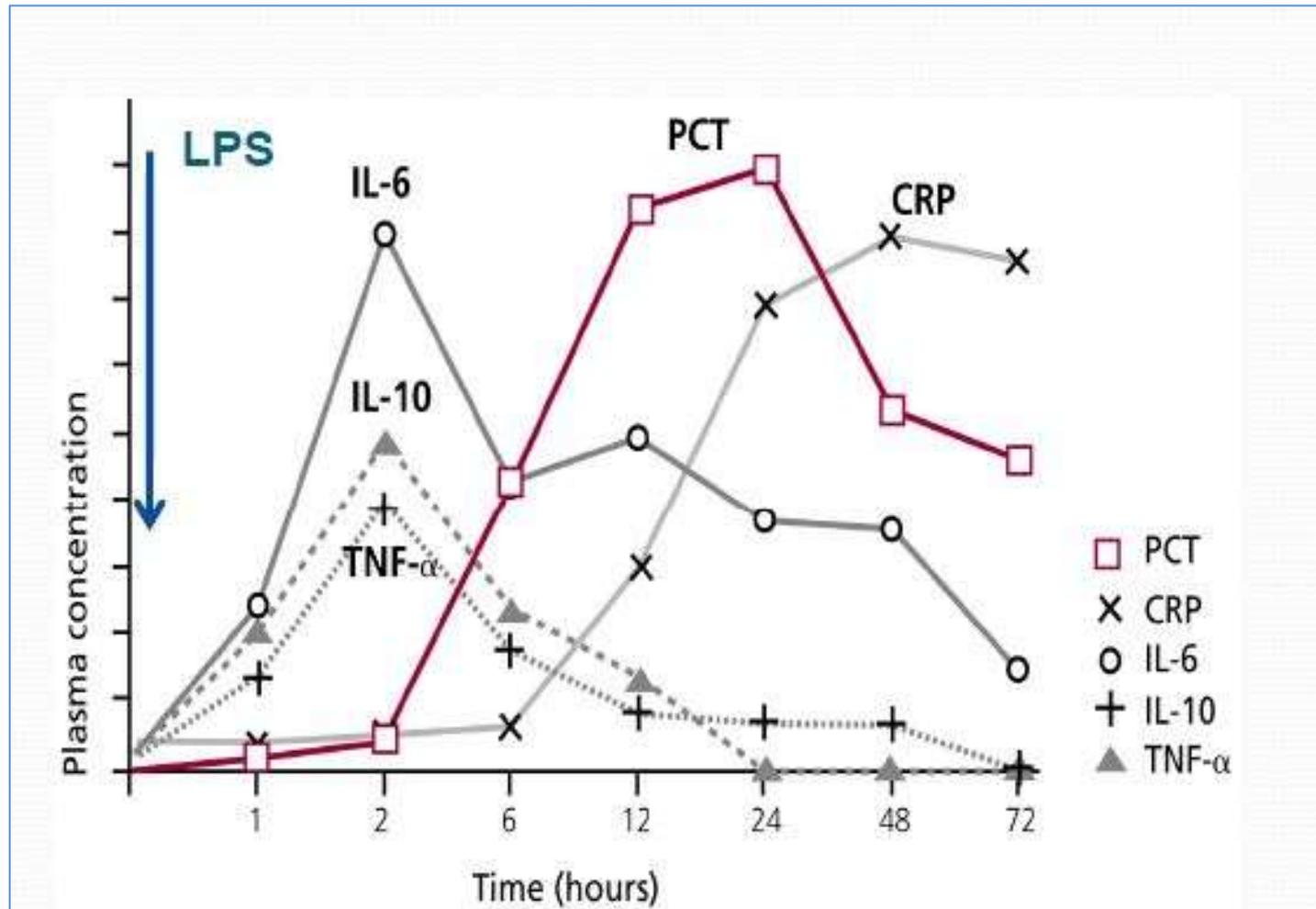


Thyroid
White Blood Cells
Perit. Macrophage
Spleen
Lung
Liver
Kidney
Adrenal
Brain
Spine
Pancreas
Stomach
Small Intestine
Colon
Heart
Muscle
Skin
Visceral Fat
Testes

Müller B. et al. JCEM 2001.

Procalcitonine: cinétique

Meisner M. et al. J Lab Med 1999.



Procalcitonine

Faux positifs

Coup de chaleur

SIRS post-opératoire, post
traumatique.

Chirurgie cardiaque

Arrêt cardiaque ou choc prolongé

Hypoglycémie sévère.

Cancer médullaire thyroïde ,
carcinome pulmonaire.

Paludisme

Infection fongique systémique

Hémolyse (problème de dosage)

Faux négatifs

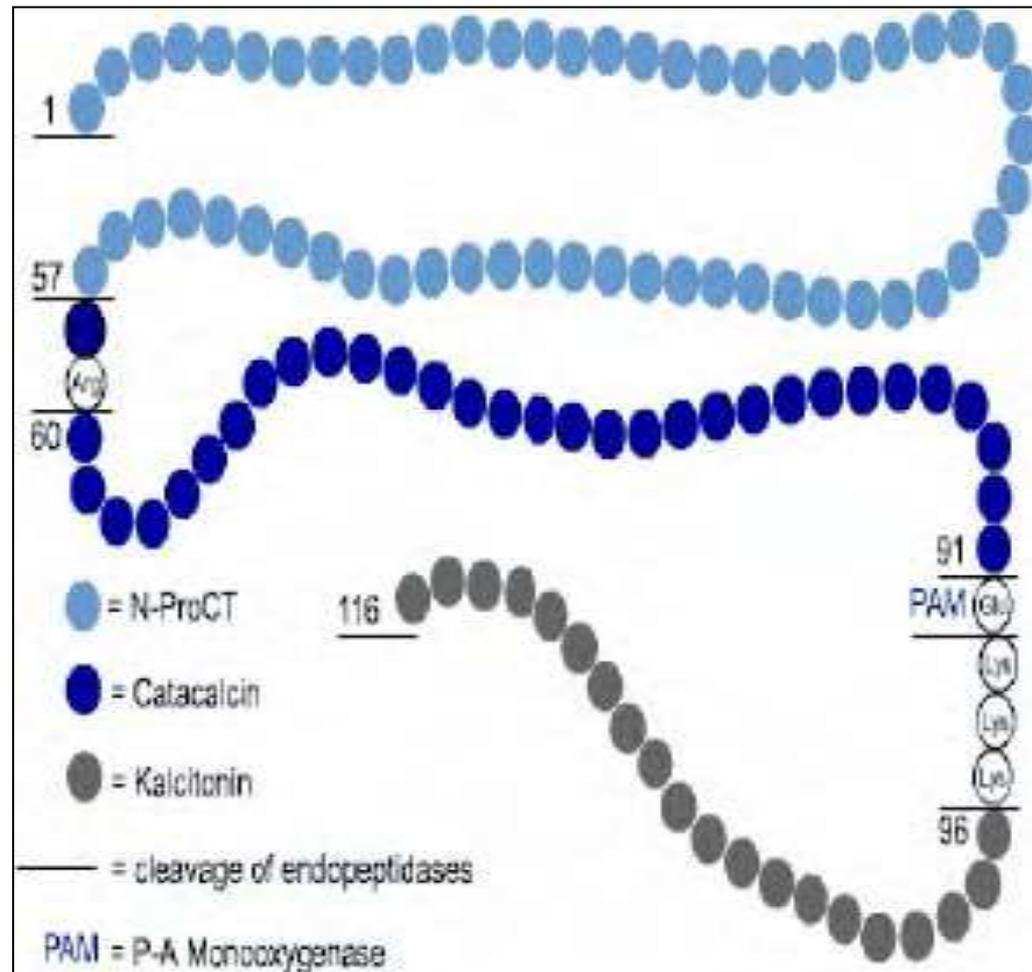
Infections localisées
(PAVM?).

Phase précoce de
l'infection.

Infection décapitée.

C.E. Luyt AJRCCM 2005

Procalcitonine = marqueur diagnostique de l'infection bactérienne?



Procalcitonine et méningite

Table 1. Values for blood and CSF parameters in patients with bacterial or viral meningitis compared with controls.

	Bacterial meningitis	Viral meningitis	No meningitis
Protein, g/L	5.1 ± 0.9* (0.4–22)	0.95 ± 0.1 [†] (0.3–5)	0.5 ± 0.08 (0.3–1.7)
PMNs/mm ³	1,483 ± 427* (105–6,336)	83 ± 21 [†] (19–624)	2 ± 0.7 (0–5)
Ratio of glucose, CSF to serum	0.3 ± 0.04* (0.1–0.5)	0.58 ± 0.02 (0.3–1.2)	0.68 ± 0.07 (0.5–2.4)

NOTE. Data are mean ± SEM (range). PMN = polymorphonuclear cell.

* $P < .05$, bacterial meningitis vs. the other two groups.

[†] $P < .05$, viral meningitis vs. controls.

N=105:

N= 23

N=57

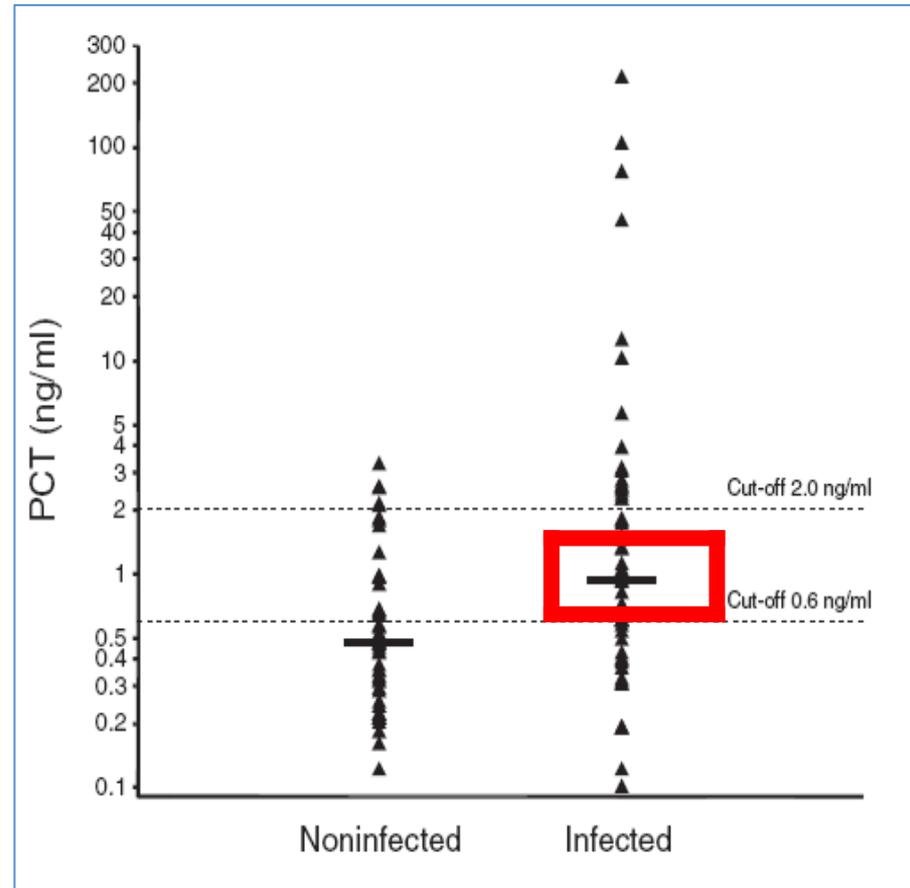
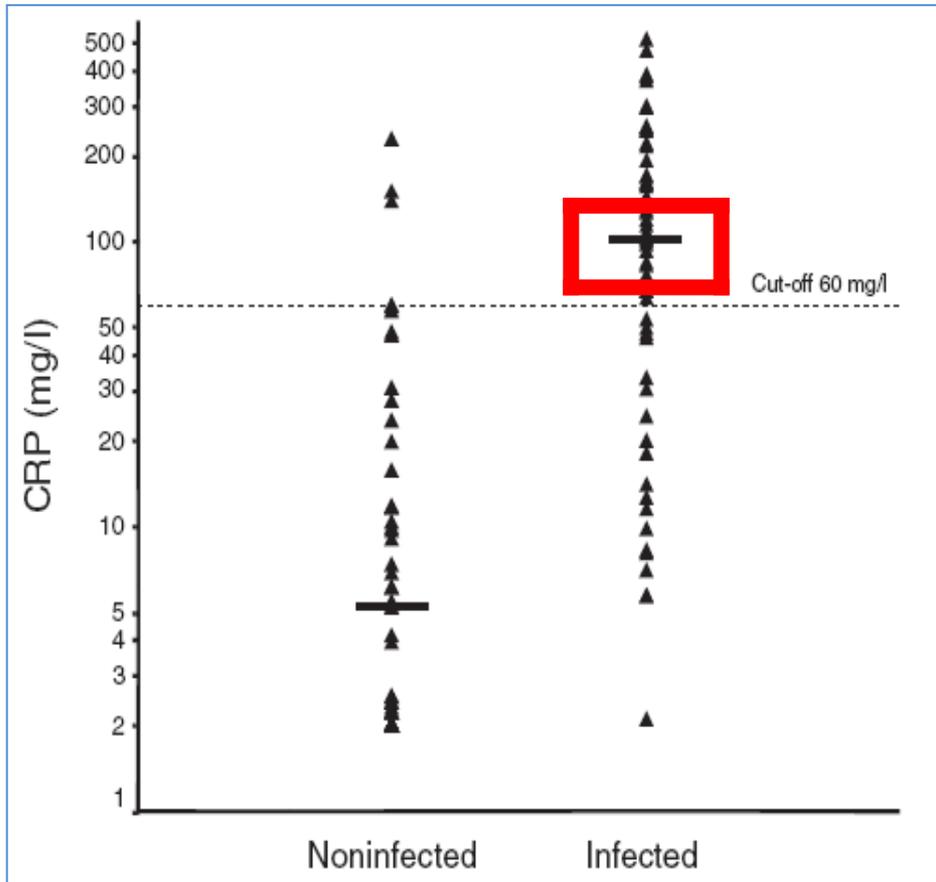
N=25

Viallon et al., CID 1999

PCT >0,2 ng/ml: SENSIBILITE ET SPECIFICITE : 100% pour le diagnostic de méningite bactérienne!

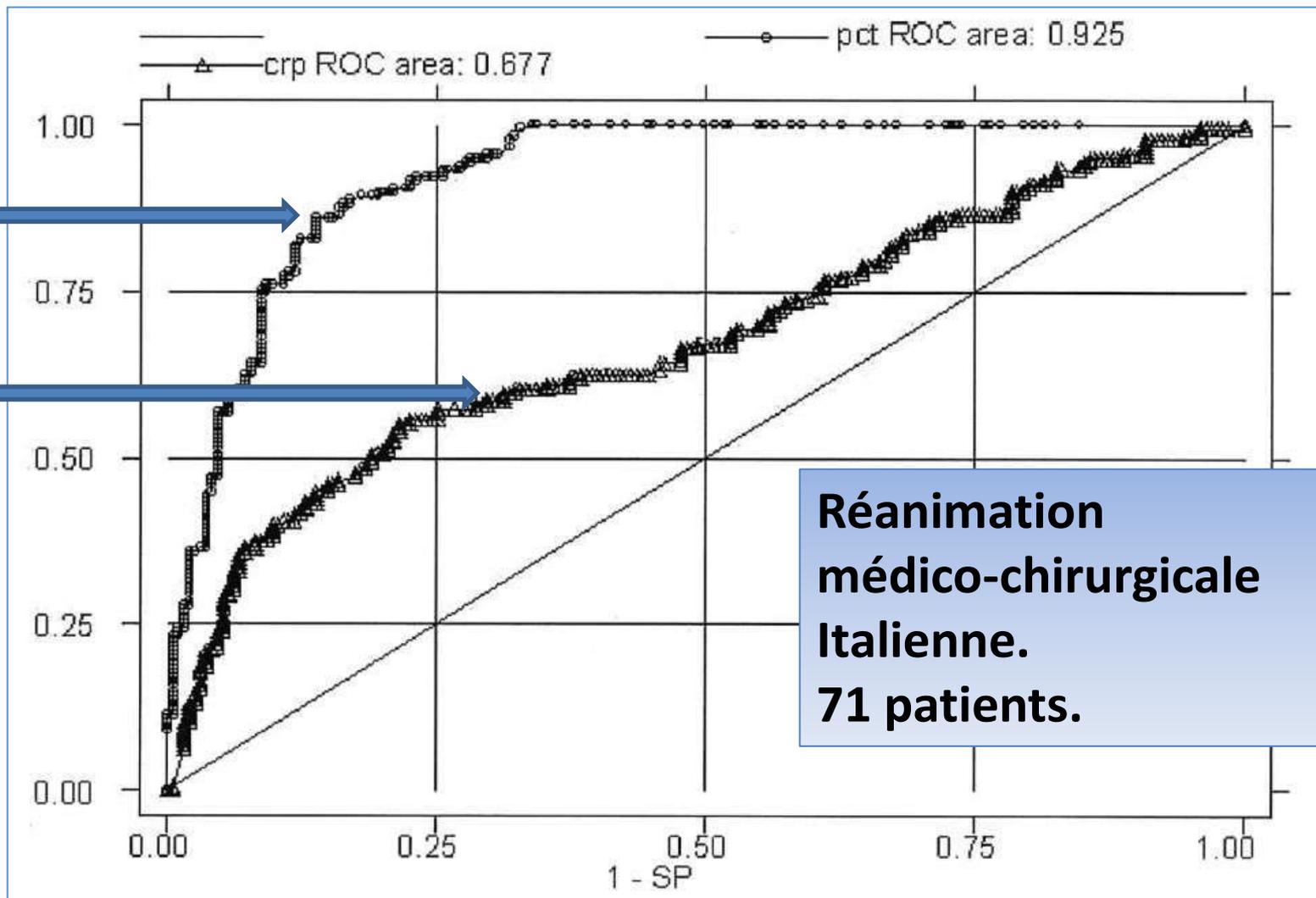
Procalcitonine et infection bactérienne aux urgences.

**Y-Ling-Chan Crit Care 2004 : Etude à Taiwan
107 patients: 58 infectés et 49 non infectés.**

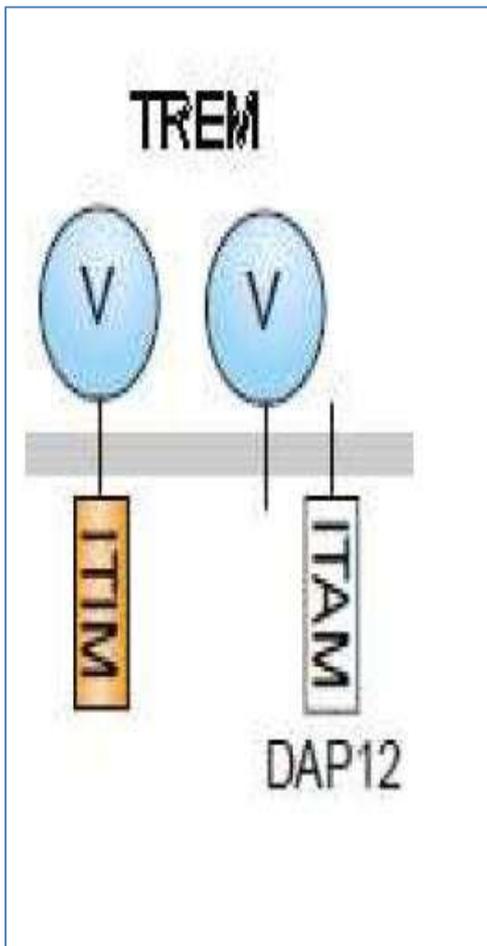


Procalcitonine et infection bactérienne en réanimation: ROC Curve

Luzzani et al. Crit Care Med 2003

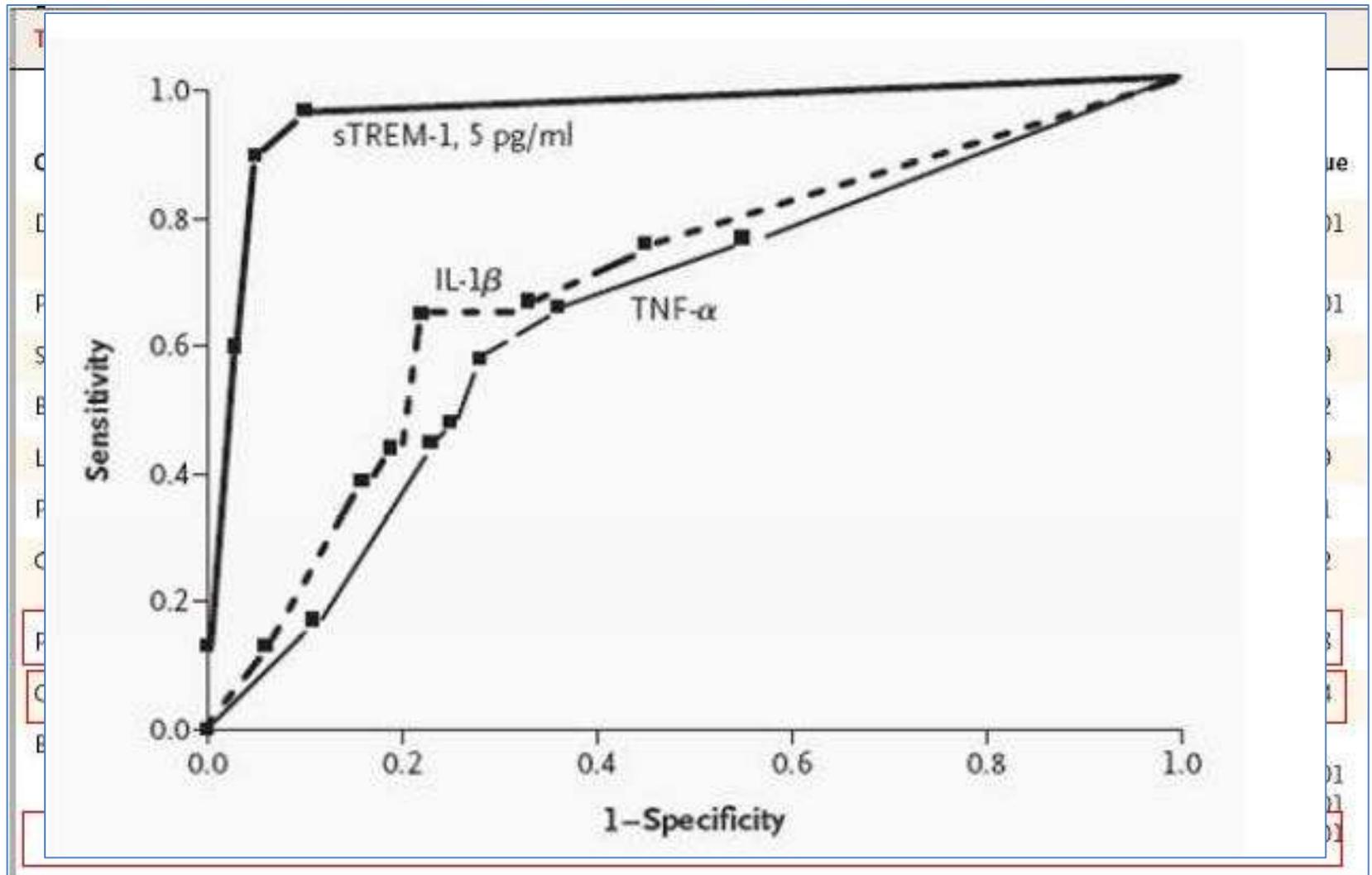


S TREM 1: Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells.

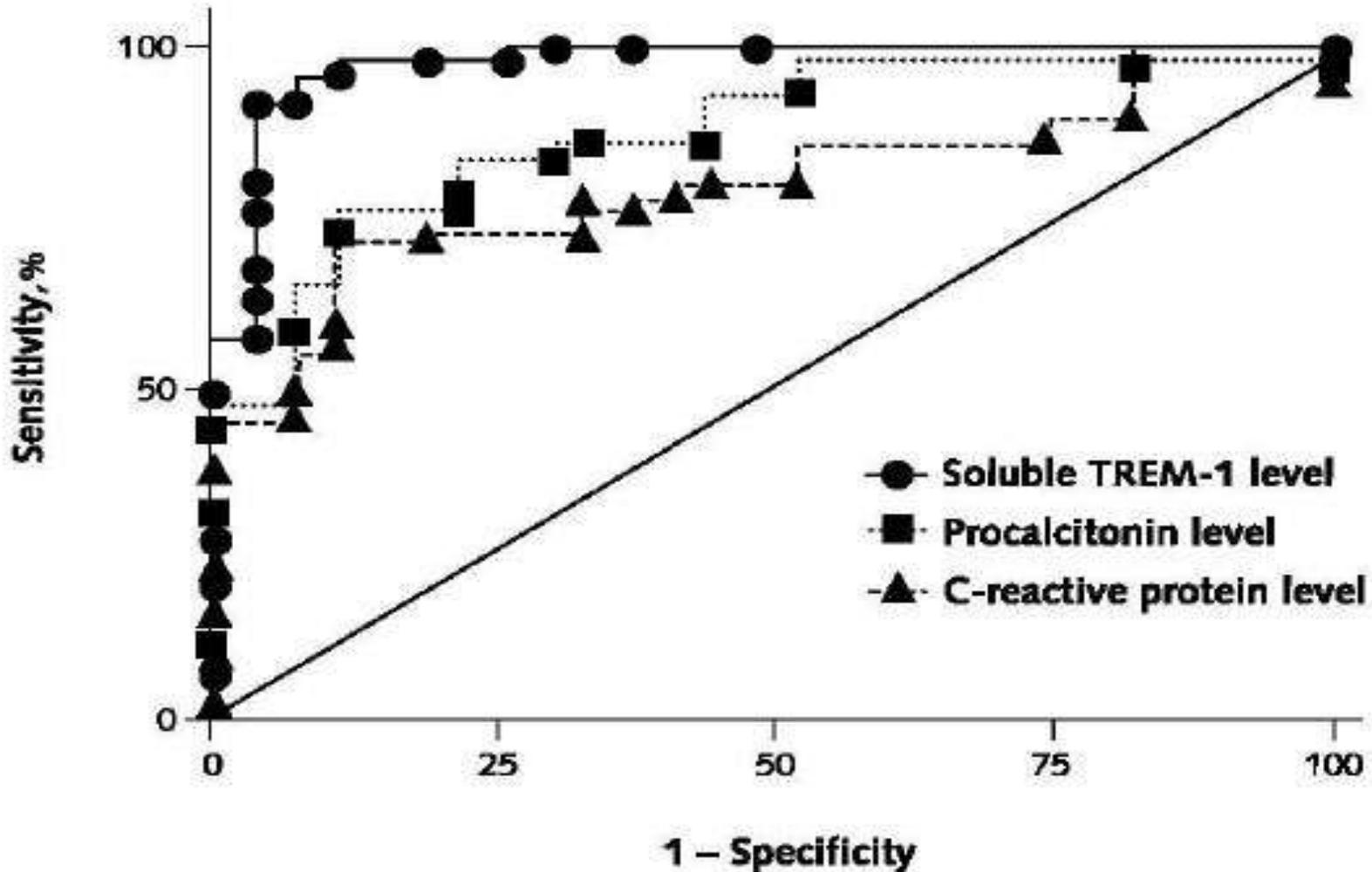


- Superfamille des Immunoglobulines.
- 1^{ère} description en 2000.
- Expression constitutionnelle à la surface des PNN, macrophages et monocytes.
- Amplificateur de la réponse inflammatoire?
- Forme soluble diminue l'intensité de la réponse inflammatoire?

S TREM 1 et pneumonie. GIBOT et al NEJM 2004.



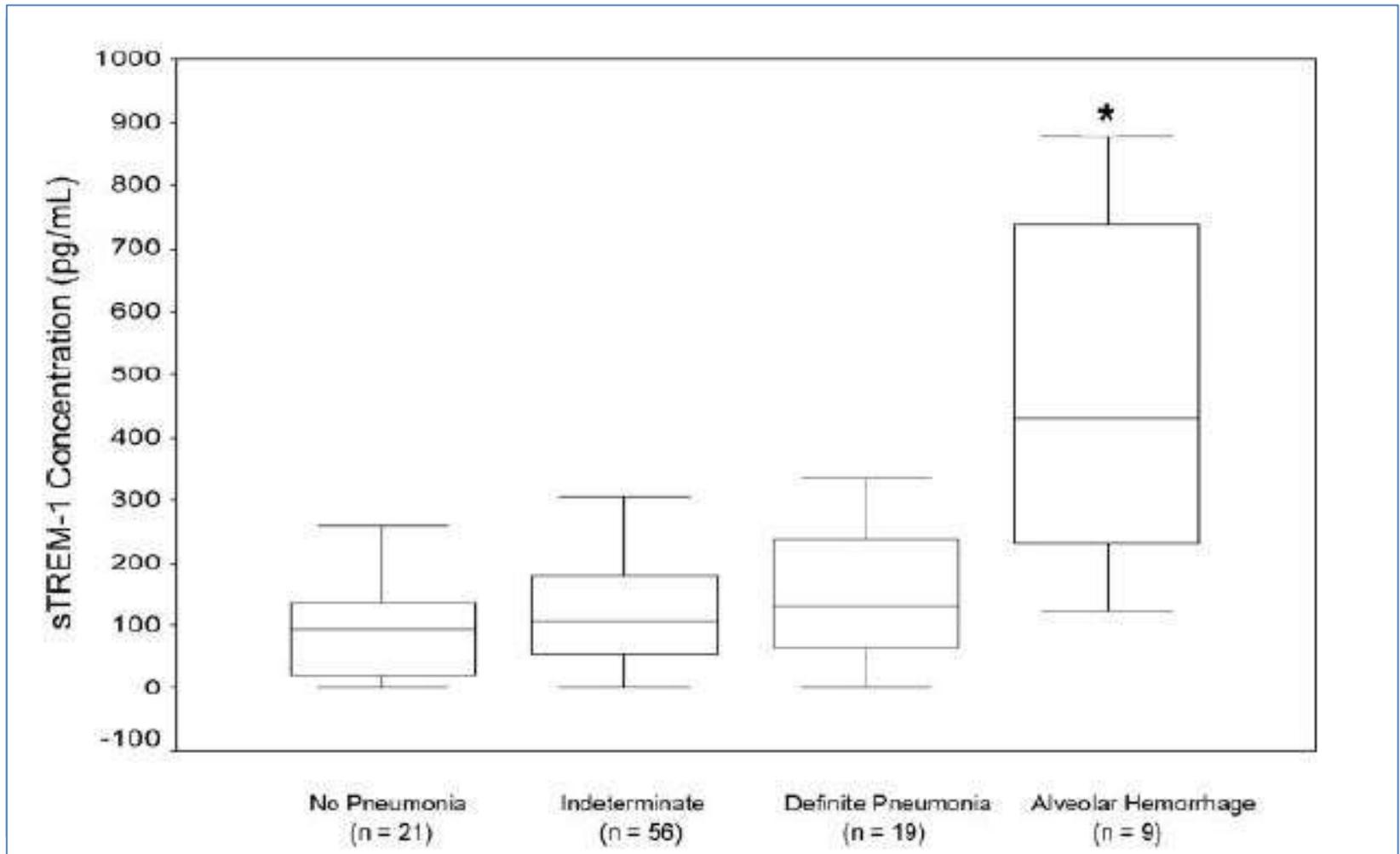
S TREM 1 et Sepsis. GIBOT et al Ann Intern Med 2004.



S TREM 1 et Poumon.

BPCO: P.RADSAK M. Clinical and development Immunology 2007.

INFILTRAT PULMONAIRE: ANAND NJ. Chest 2009 .



S TREM 1

- **Marqueur très intéressant.**
- **Marqueur très « attrayant ».**
- **Mais....**
- **Très coûteux! Indisponible en pratique courante!**

Quel est le marqueur idéal ?

- Différencie ceux qui ont une infection...
 - S'élève en fonction de la sévérité...
 - Évalue la réponse au traitement...
 - faible coût....Mesure rapide , fiable.....
- ❖ **Malheureusement, un tel marqueur n'existe pas!**

CRP et PCT depuis 2001 dans les SSC...

TABLE 1. Diagnostic Criteria for Sepsis

Infection, documented or suspected, and some of the following:

General variables

Fever ($> 38.3^{\circ}\text{C}$)

Plasma C-reactive protein more than two std above the normal value.

Plasma procalcitonin more than two std above the normal value.

Leukocytosis (WBC count $> 12,000 \mu\text{L}^{-1}$)

Leukopenia (WBC count $< 4000 \mu\text{L}^{-1}$)

Normal WBC count with greater than 10% immature forms

Plasma C-reactive protein more than two sd above the normal value

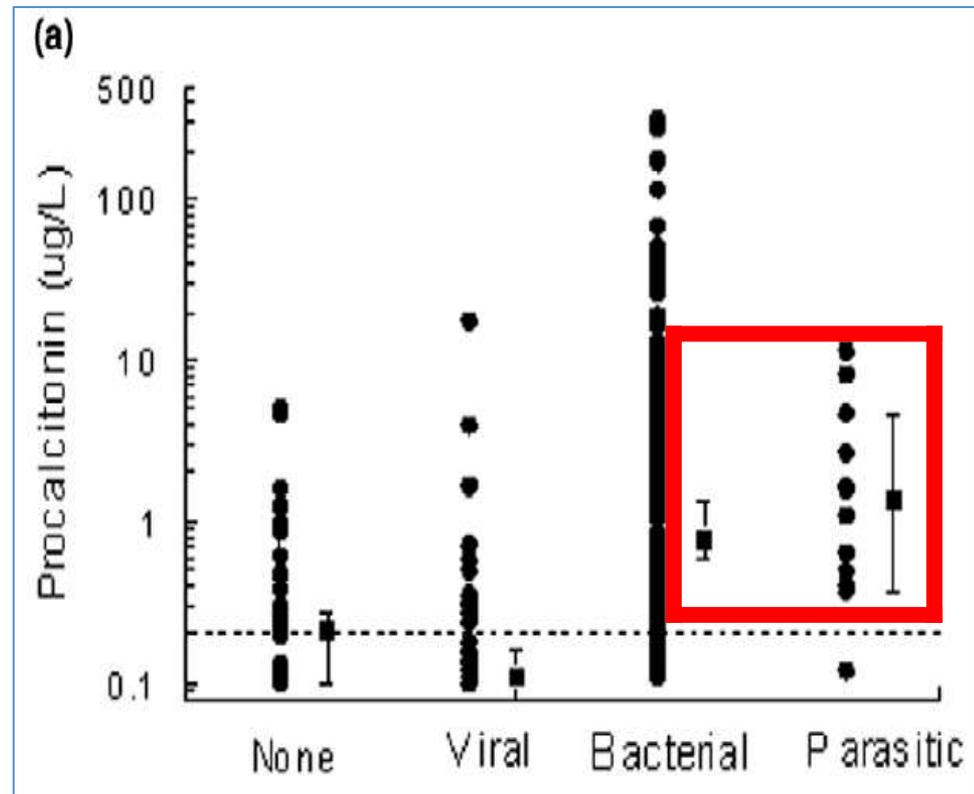
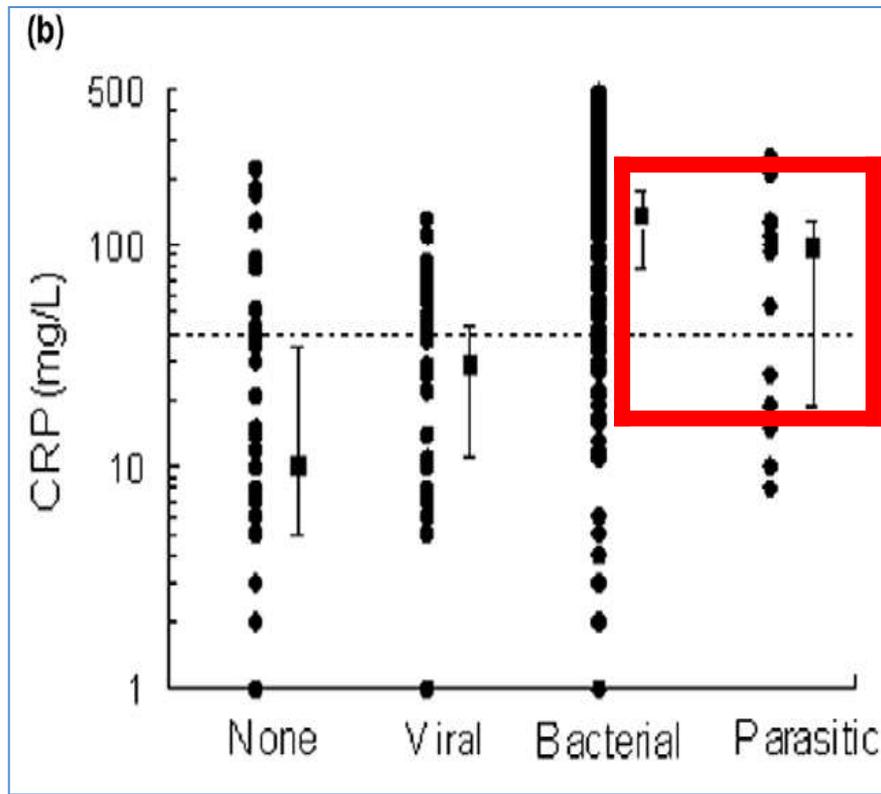
Plasma procalcitonin more than two sd above the normal value

PLAN

- De quels marqueurs parle-t-on?
- **Quelle utilité pour l'instauration d'une antibiothérapie aux urgences?**
- Quelle utilité pour l'instauration d'une antibiothérapie en réanimation?
- Quelle utilité pronostique?
- Quelle utilité pour la durée de traitement?

Procalcitonine et infection bactérienne aux urgences.

Hausfater P., Crit Care 2007



Procalcitonine et infection bactérienne aux urgences.

Hausfater P., Crit Care 2007

Table 2

PCT and CRP versus emergency physician judgement in diagnosing bacterial/parasitic infection

Test and cutoff	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Accuracy (95% CI)
CRP					
≥ 5 mg/l	0.96 (0.91–0.98)	0.16 (0.09–0.26)	0.71 (0.65–0.77)	0.63 (0.41–0.81)	0.71 (0.64–0.76)
≥ 0.1 µg/l	0.90 (0.85–0.94)	0.32 (0.22–0.43)	0.74 (0.68–0.80)	0.60 (0.47–0.74)	0.72 (0.66–0.77)
≥ 0.2 µg/l	0.77 (0.70–0.82)*	0.59 (0.48–0.70)	0.80 (0.74–0.86)	0.54 (0.43–0.64)*	0.71 (0.65–0.77)
≥ 0.5 µg/l	0.63 (0.55–0.70)	0.79 (0.68–0.87)	0.87 (0.80–0.92)	0.49 (0.40–0.58)	0.68 (0.62–0.73)
≥ 2 µg/l	0.36 (0.30–0.44)	0.93 (0.85–0.97)	0.92 (0.83–0.97)	0.40 (0.33–0.47)	0.54 (0.48–0.60)
≥ 5 µg/l	0.23 (0.17–0.30)	0.99 (0.93–1.00)	0.97 (0.87–0.99)	0.37 (0.30–0.44)	0.46 (0.40–0.53)
Emergency physician	0.85 (0.79–0.90)	0.57 (0.45–0.67)	0.81 (0.75–0.86)	0.63 (0.51–0.74)	0.76 (0.70–0.81)

Shown is a comparison of performance of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) with emergency physician for the diagnosis of bacterial/parasitic infection, with the 'gold standard' being experts diagnosis. * $P < 0.05$, versus emergency physician. CI, confidence interval; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

PCT fait aussi bien que la CRP et aussi bien que le jugement clinique!

Procalcitonine et infection bactérienne aux urgences.

Comparison of patients with or without bacterial/parasitic infection (univariate analysis) and identification of variables predictive of bacterial/parasitic infection after stepwise logistic regression analysis (multivariate analysis)

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis	
	Nonbacterial/parasitic (n = 76)	Bacterial/parasitic (n = 167)	P	Odds ratio [95% CI]	P
Sex (male)	40 (47%)	94 (44%)	NS		
Age (year)	54 ± 25	57 ± 19	NS		
Temperature (°C)	39.1 ± 0.6	39.2 ± 0.6	NS		
Heart rate (beats/min)	101 ± 21	107 ± 20	0.03		
Systolic arterial blood pressure (mmHg)	131 ± 23	127 ± 22	NS		
Immunodepression	20 (26%)	51 (30%)	NS		
Headache	27 (35%)	37 (22%)	0.04		
Myalgia	23 (30%)	30 (18%)	0.04		
Emergency physician diagnosis	70 (29%)	173 (71%)	< 0.001	7.54 [3.60–15.82]	< 0.001
Haemoglobin level (mg/l)	128 ± 19	125 ± 23	NS		
White blood cell count (/mm ³)	8060 ± 3777	11688 ± 8039	< 0.001		
Neutrophil leukocytes ≥ 7,500/mm ³	21 (28%)	88 (54%)	< 0.001	3.17 [1.52–6.62]	0.002
Platelet count (10 ³ /mm ³)	198 ± 90	204 ± 99	NS		
Creatinine (μmol/l)	97 ± 39	118 ± 97	NS		
PCT (μg/l)	0.7 ± 2.2	11.1 ± 39.0	< 0.001		
PCT ≥ 0.2 μg/l	31 (41%)	128 (77%)	< 0.001	4.54 [2.19–9.39]	< 0.001
CRP (mg/l)	39 ± 48	150 ± 128	< 0.001		
CRP ≥ 40 mg/l	28 (38%)	122 (76%)	< 0.001	3.67 [1.79–7.53]	< 0.001

Effect of PCT-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections.

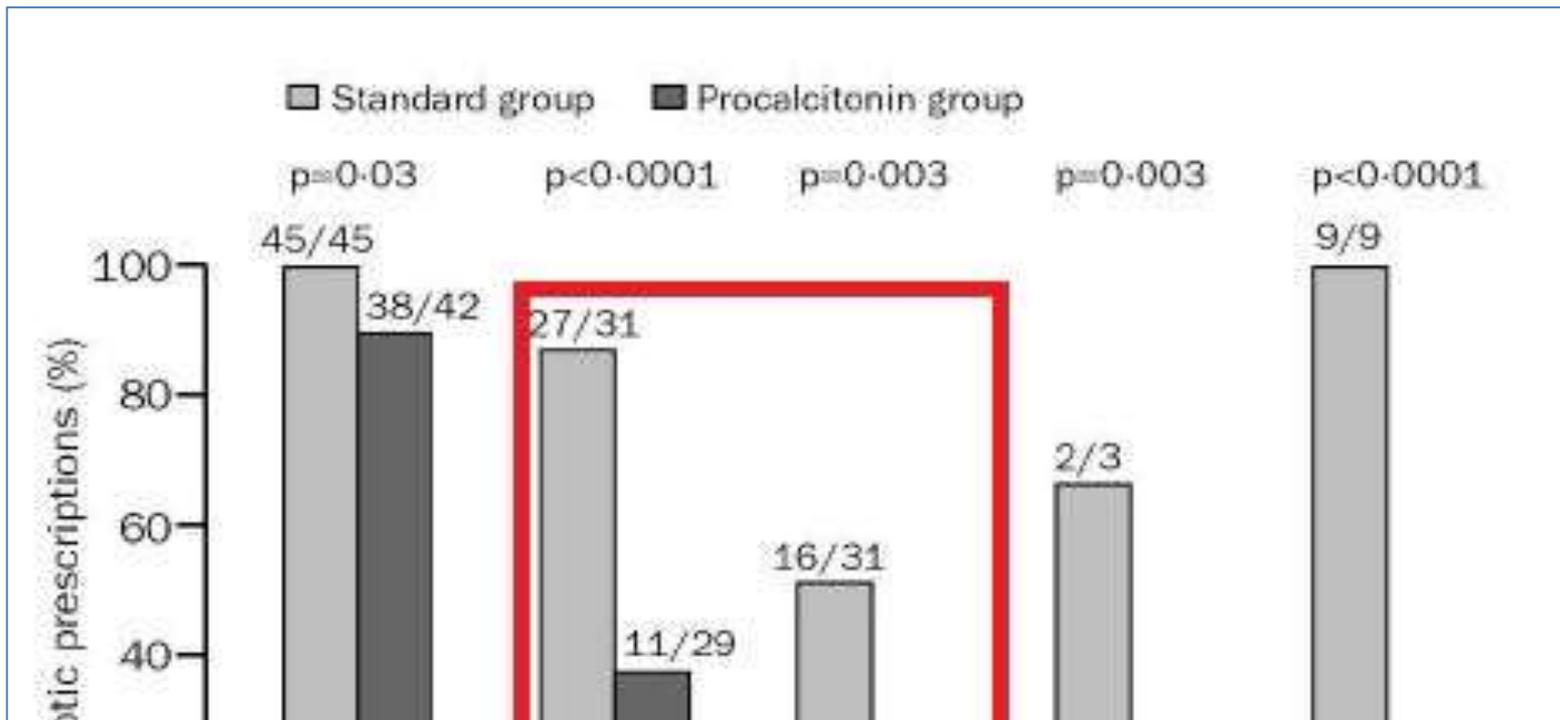
Christ-Crain M. et al. *The Lancet* 2004



- Etude au Urgences de Bâle (Suisse).
- Etude prospective randomisée, 243 patients.
- Traitement standard (n=119) Vs traitement guidé par la PCT (n=124).
- Groupe PCT:
 - $< 0.1 \mu\text{g/L}$ ATB fortement déconseillé
 - 0.1 mais $< 0.25 \mu\text{g/L}$ ATB déconseillé
 - > 0.25 mais $< 0.5 \mu\text{g/L}$ ATB conseillé
 - $> 0.5 \text{ ng/ml}$ ATB fortement conseillé

Effect of PCT-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections.

Christ-Crain M. et al. The Lancet 2004



Groupe PCT: RR d'exposition aux ATB 0.49 (95% CI 0.44—0.55; p<0.0001). durée traitement ATB (12,8 vs. 10,9 j; p=0,03). Evolution et pronostic favorable et comparable (n=235, 97%). Coût moyen (96.3 ± 172.8 vs 202.5 ± 250.6 \$ US, p<0.0001)!

PCT guidance of antibiotic therapy in community acquired pneumonia.

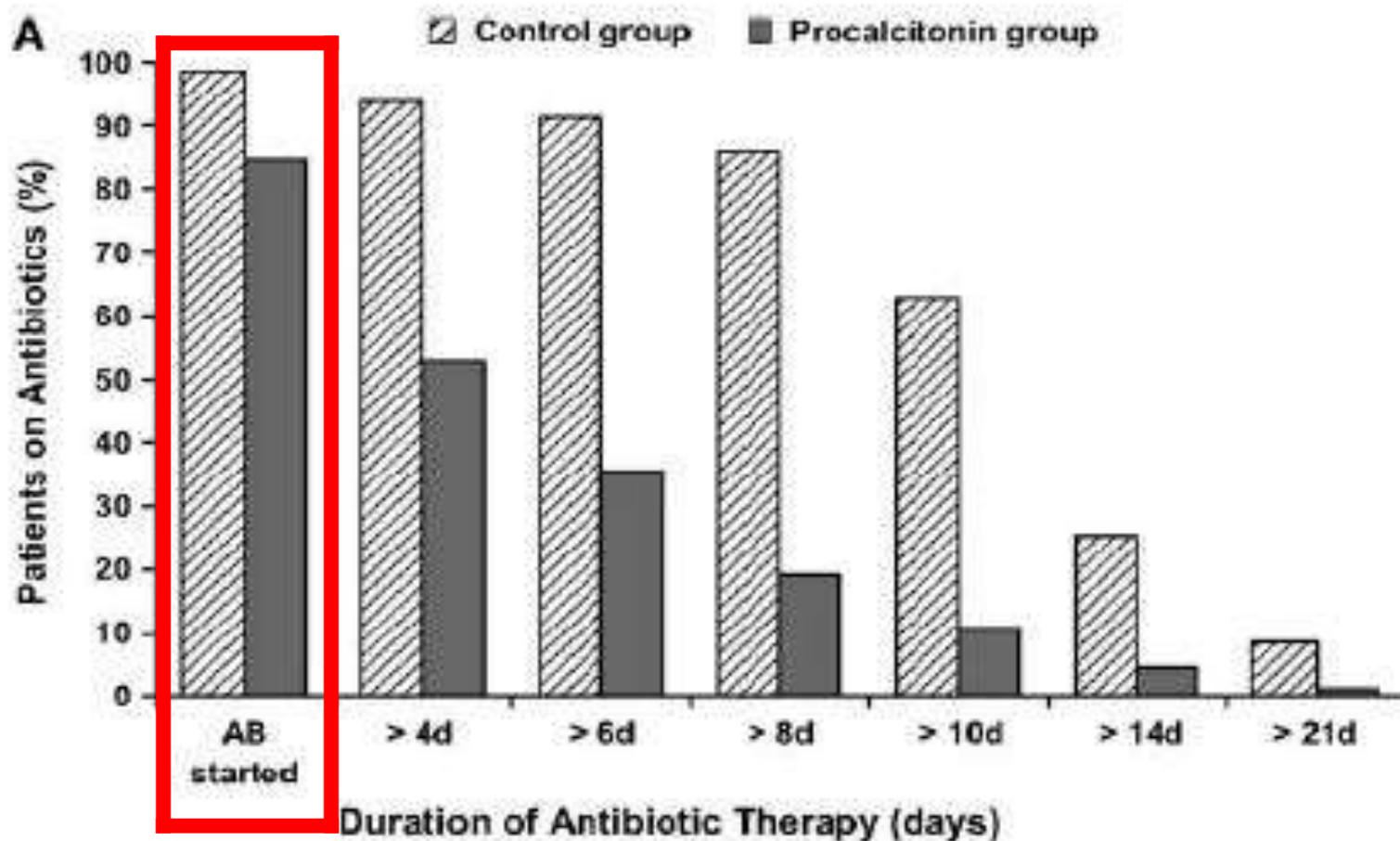
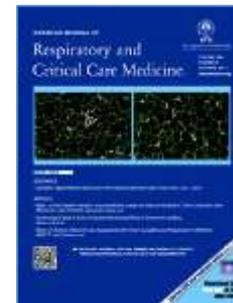
Christ-Crain M. et al. AJRCCM 2006



- Etude prospective randomisée contrôlée.
- 302 patients admis pour suspicion de pneumonie communautaire consultant aux urgences de Bâle.
- Randomisation en deux groupes : standard Vs guidé par PCT.
- $< 0.25 \mu\text{g/L}$ ATB déconseillé, >0.25 ATB conseillé.
- Poursuite du traitement selon le taux de PCT à H6/24, J4, J6 et J8.
- A partir de J3, $< 0.25 \mu\text{g/L}$ ou $> 90\%$ arrêt ATB conseillé, >0.25 poursuite ATB conseillé.

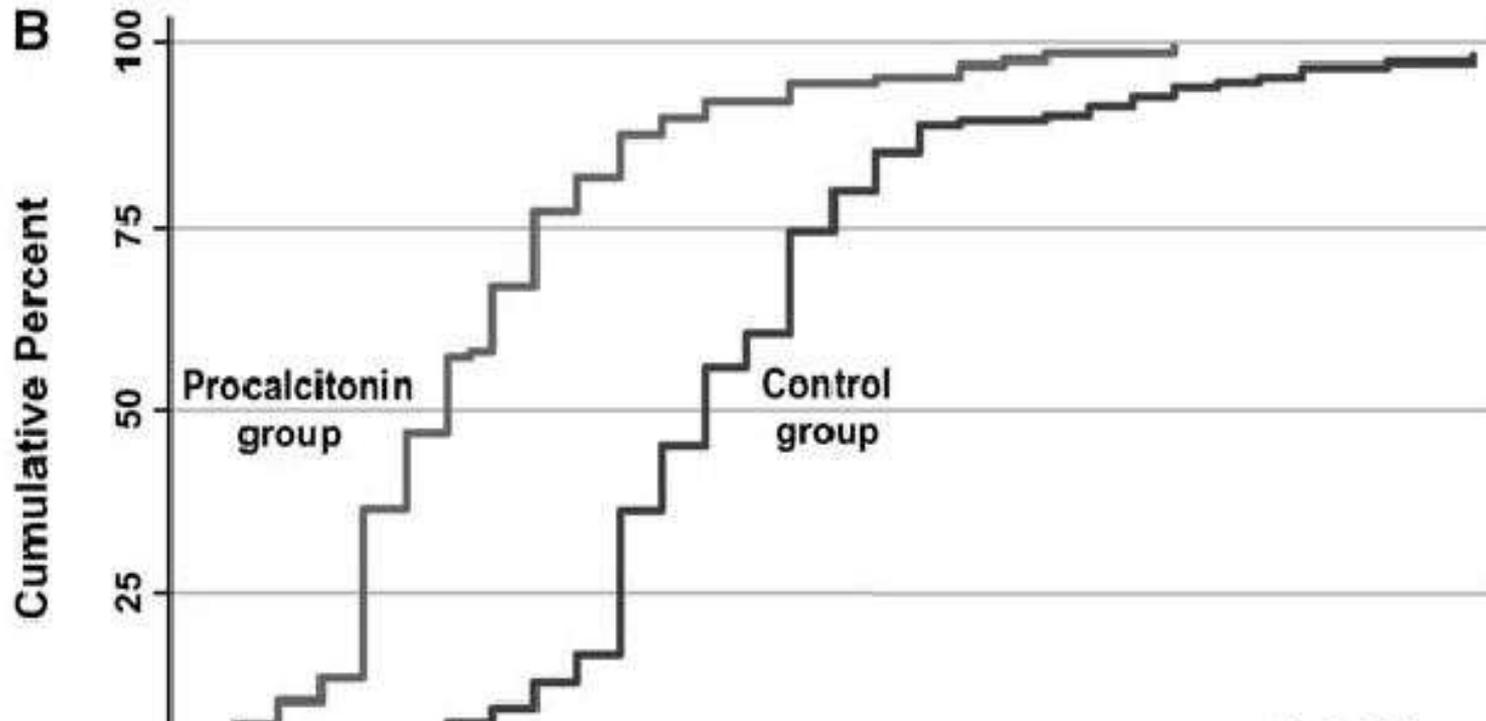
PCT guidance of antibiotic therapy in community acquired pneumonia.

Christ-Crain M. et al. AJRCCM 2006



PCT guidance of antibiotic therapy in community acquired pneumonia.

Christ-Crain M. et al. AJRCCM 2006



Groupe PCT: réduction de l'exposition ATB (RR à 0.52; 95% CI , 0.48–0.55; p<0.001) et de la prescription ATB à admission (85 vs. 99%; p<0.001) et durée traitement ATB (5 vs. 12 j; p<0.001).

Même pronostic avec un succès de l'ATB de 83%.

Antibiotic treatment of exacerbation of COPD.

Stolz D. et al. Chest 2007



- 208 malades vus aux urgences de Bâle et hospitalisés pour exacerbation de BPCO randomisés: 106 (Standard), 102 (PCT):
 - PCT < 0.1 ng/mL: pas ATB.
 - PCT > 0.1 mais < 0.25 ng/mL: en fonction évolution clinique.
 - PCT > 0.25 ng/mL: ATB encouragée.

Antibiotic treatment of exacerbation of COPD.

Stolz D. et al. Chest 2007



Table 2—Clinical Outcome Parameters at Short-term Follow-up in Both Randomized Groups*

Outcomes	Procalcitonin Group (n = 102)	Standard Group (n = 106)	p Value
Clinical success	84 (82.4)	89 (83.9)	0.853
Hospital stay < 24 h	22 (21.6)	24 (22.6)	0.852
Length of hospital stay, d	9 (1–15)	10 (1–15)	0.960
Need for ICU stay	8 (7.8)	11 (10.4)	0.526
Duration of ICU stay, d	3.3 ± 2.7	3.7 ± 2.1	0.351
Steroid use (%)	89 (87.3)	93 (87.7)	0.916
Steroid dose, mg	250 (119–400)	280 (183–421)	0.303
ECOPD rate within 6 mo	44 (43.1)	43 (40.1)	0.607
Hospitalization rate for ECOPD within 6 mo	18 (17.7)	22 (20.8)	0.507
Death of any cause within 6 mo	5 (4.9)	9 (8.5)	0.409

*Values are given as No. (%), median (IQR), or mean ± SD, unless otherwise indicated.

Antibiotic treatment of exacerbation of COPD.
Stolz D. et al. Chest 2007



- Conclusions des auteurs:
 - La Procalcitonine peut être un marqueur utile pour les exacerbations de BPCO.
 - Elle pourrait être utilisée pour assurer une utilisation plus rationnelle des ATB.
 - Elle permet une réduction de la prescription d'ATB "abusive" non seulement à court terme mais aussi à long terme (6 mois).

Et la CRP aux urgences?

Diagnostic value of CRP in infections of the lower respiratory tract.

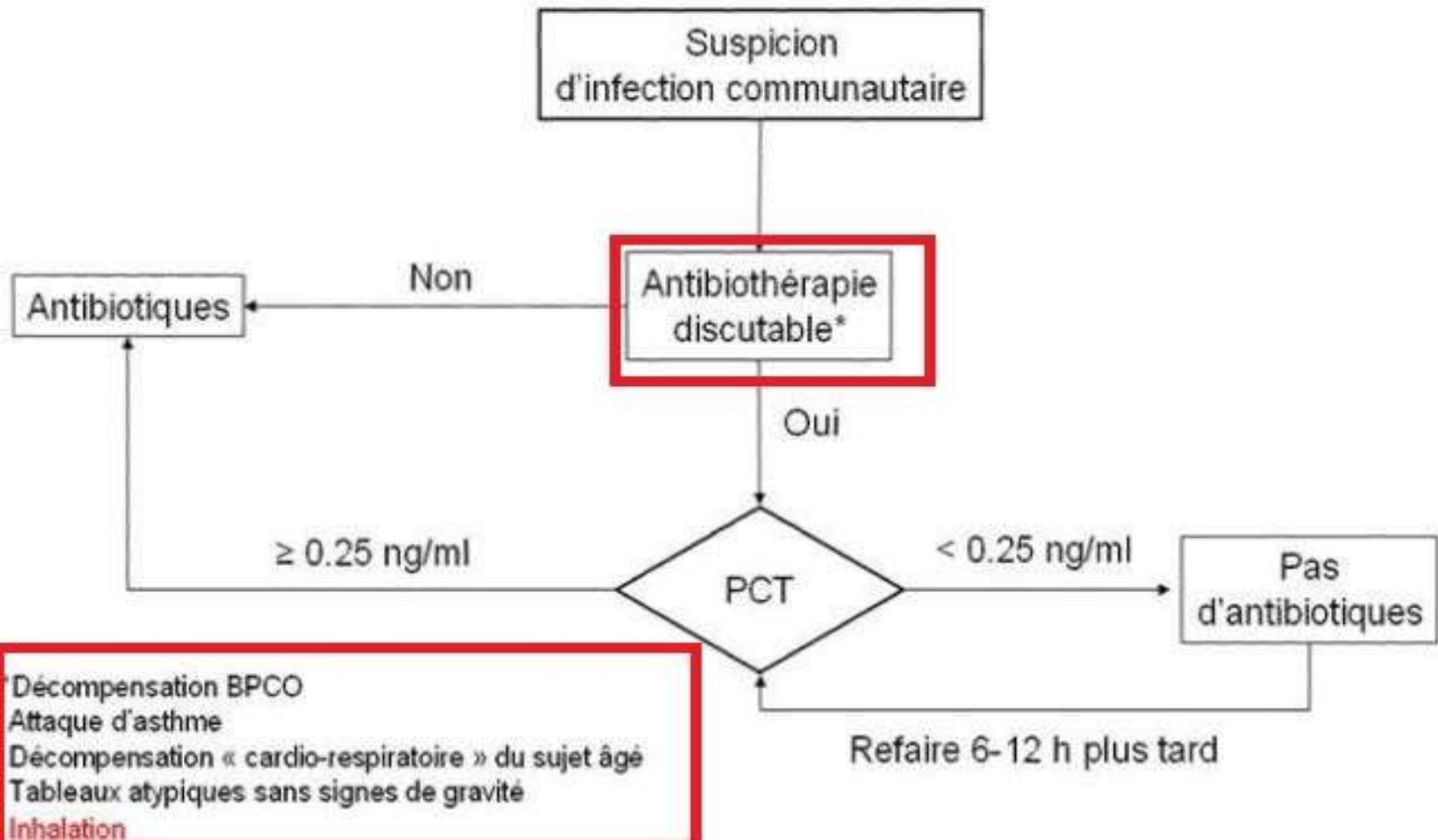
Van Der Meer V. et al. BMJ 2005.

What this study adds

C reactive protein testing is neither sufficiently sensitive to rule out nor specific enough to rule in an infiltrate on chest radiograph and bacterial aetiology of infections of the lower respiratory tract

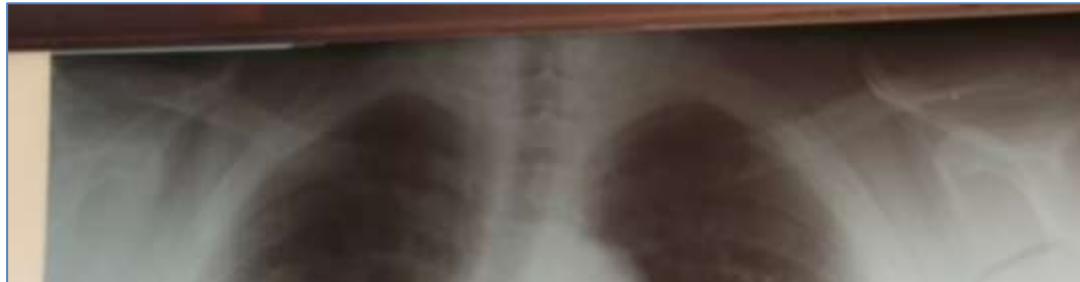
The use of tests for C reactive protein to guide antibiotic prescription in lower respiratory tract infection is not consistently supported by the present evidence

Instauration d'une ATB aux urgences? SAU Pitié-Salpêtrière.



CAS CLINIQUE 3

- Mr K.C 82 ans. ATCDS: HTA, cardiopathie ischémique. T°38.5°C, crépitants des deux bases. ECG : séquelle antérieure.



Avez-vous besoin de marqueurs?

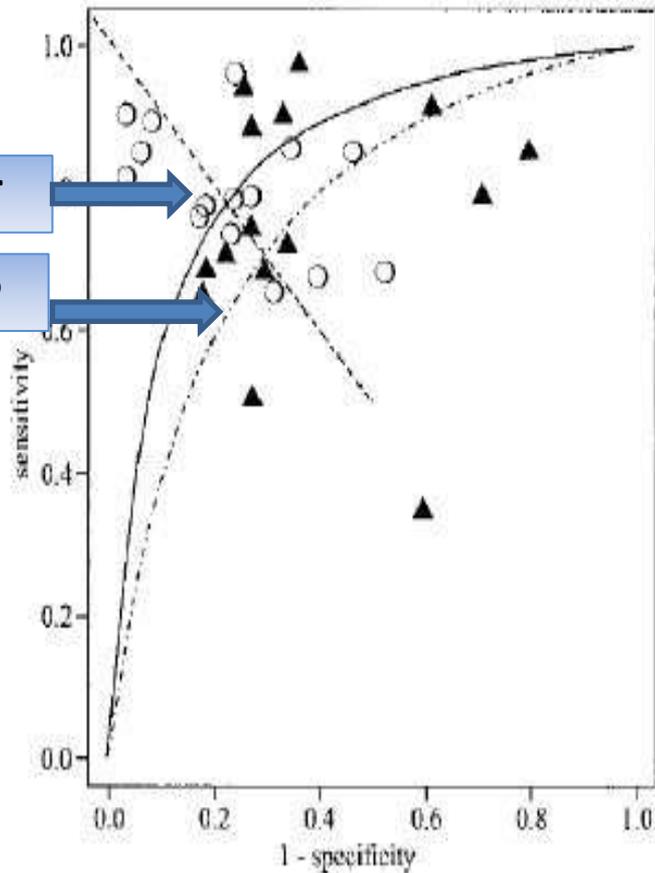
Si PCT = 0, 95 ng/ml:	ATB conseillée.
Si PCT = 0,08 ng/ml:	ATB déconseillée.

PLAN

- De quels marqueurs parle-t-on?
- Quelle utilité pour l'instauration d'une antibiothérapie aux urgences?
- **Quelle utilité pour l'instauration d'une antibiothérapie en réanimation?**
- Quelle utilité pronostique?
- Quelle utilité pour la durée de traitement?

Procalcitonine et infection bactérienne en réanimation: ROC Curve

Uzzan B. Crit Care Med 2006



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)

**25 Etudes.
2966 Adultes.
OR PCT=14,7.
OR CRP=5,4**

Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: A randomized trial*

(Crit Care Med 2011; 39:2048–2058)

Jensen JU et al, Crit Care Med, 2011



1200 patients de réanimations danoises.

Décès : 31.5% groupe procalcitonin et 32.0% groupe contrôle.

Durée de séjour: +1 jour dans le groupe procalcitonine.

VM: +4,9% dans le groupe procalcitonine.

RR de CL Créat<60ml/min: 1,21 groupe procalcitonine.

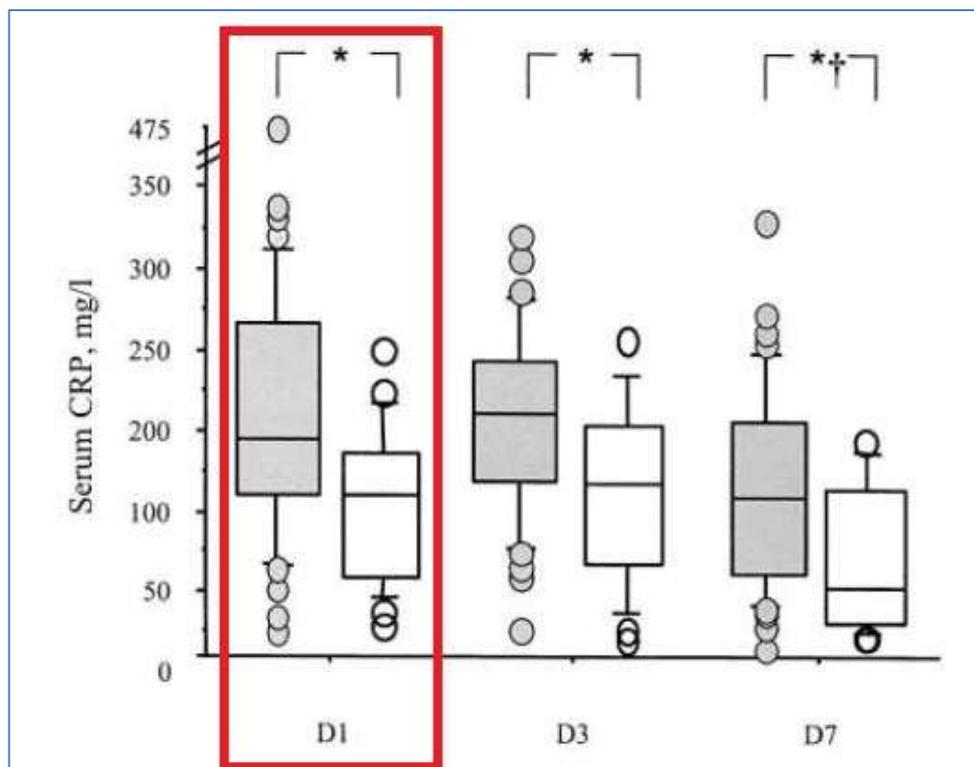
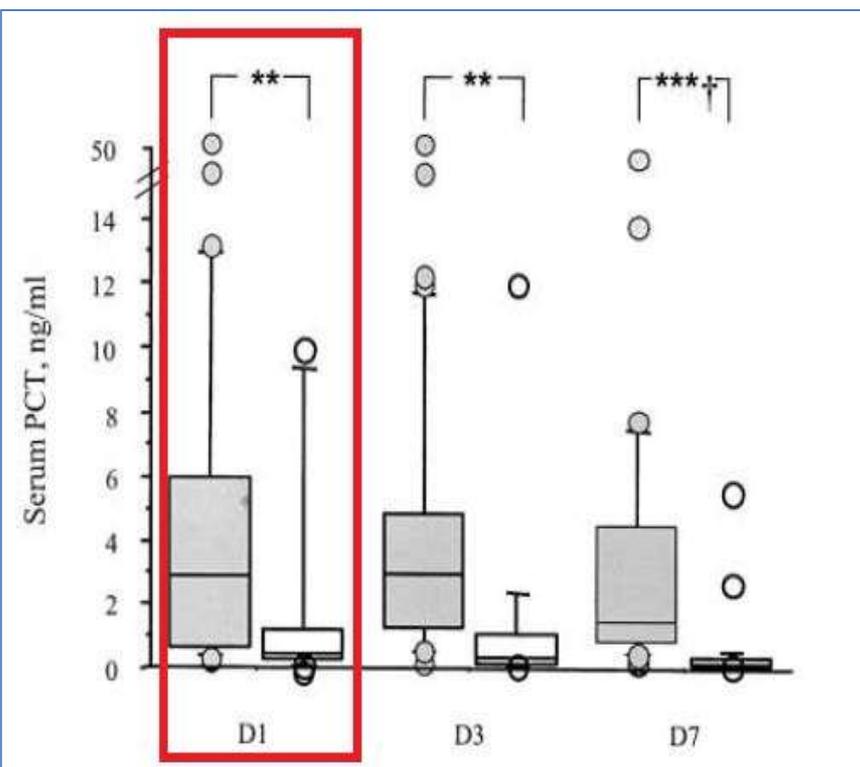
Conclusions: Procalcitonin-guided antimicrobial escalation in the intensive care unit did not improve survival and did lead to organ-related harm and prolonged admission to the intensive care unit. The procalcitonin strategy like the one used in this trial cannot be recommended. (Crit Care Med 2011; 39:000–000)

Procalcitonin Kinetics as a Prognostic Marker of Ventilator-associated Pneumonia

AJRCCM 2005

Charles-Edouard Luyt, Valérie Guérin, Alain Combes, Jean-Louis Trouillet, Said Ben Ayed, Maguy Bernard, Claude Gibert, and Jean Chastre

Service de Réanimation Médicale; and Service de Biochimie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris, Paris, France



A J1, les taux de PCT étaient trop variables (0-50!)

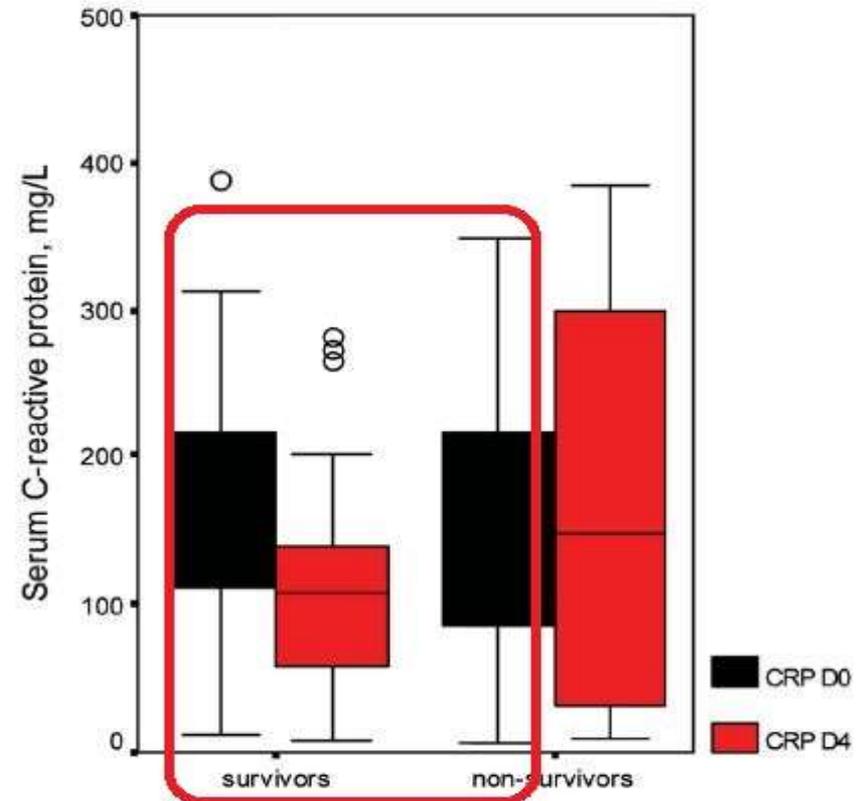
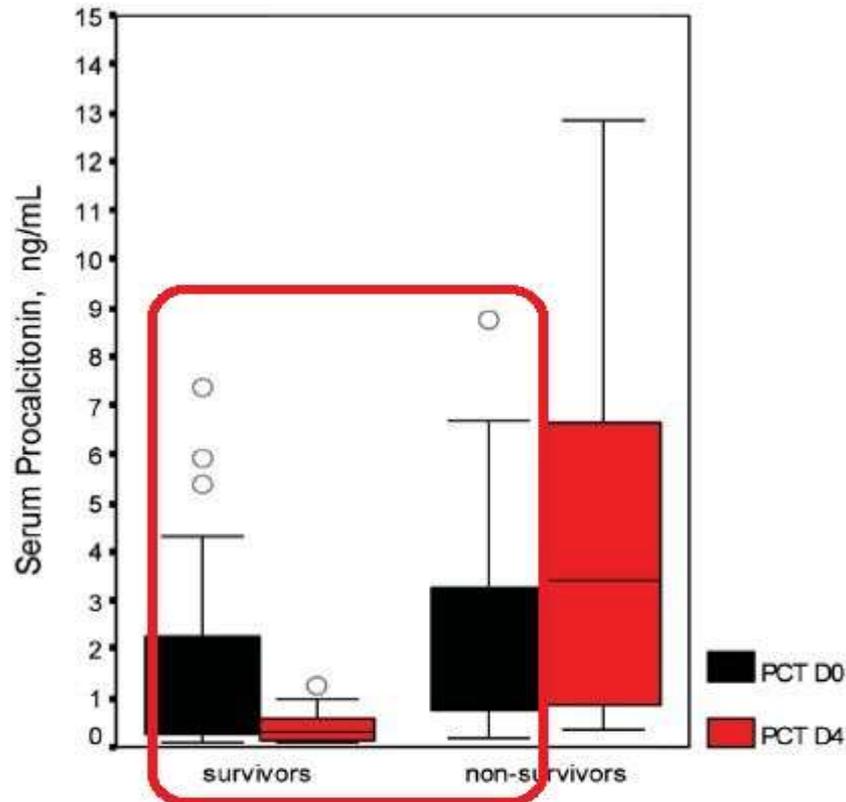
A J1, les taux de CRP étaient trop variables (<10-475!)

PAVM confirmées, la PCT et la CRP: mauvais marqueurs diagnostiques.

Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia

Renato Seligman^{1,2}, Michael Meisner³, Thiago C Lisboa², Felipe T Hertz², Tania B Filippin², Jandyra MG Fachel⁴ and Paulo JZ Teixeira^{1,5}

CRIT CARE 2006



A J1, les taux de PCT étaient trop variables (0,08-21,33!)

A J1, les taux de CRP étaient trop variables (5,6-338!)

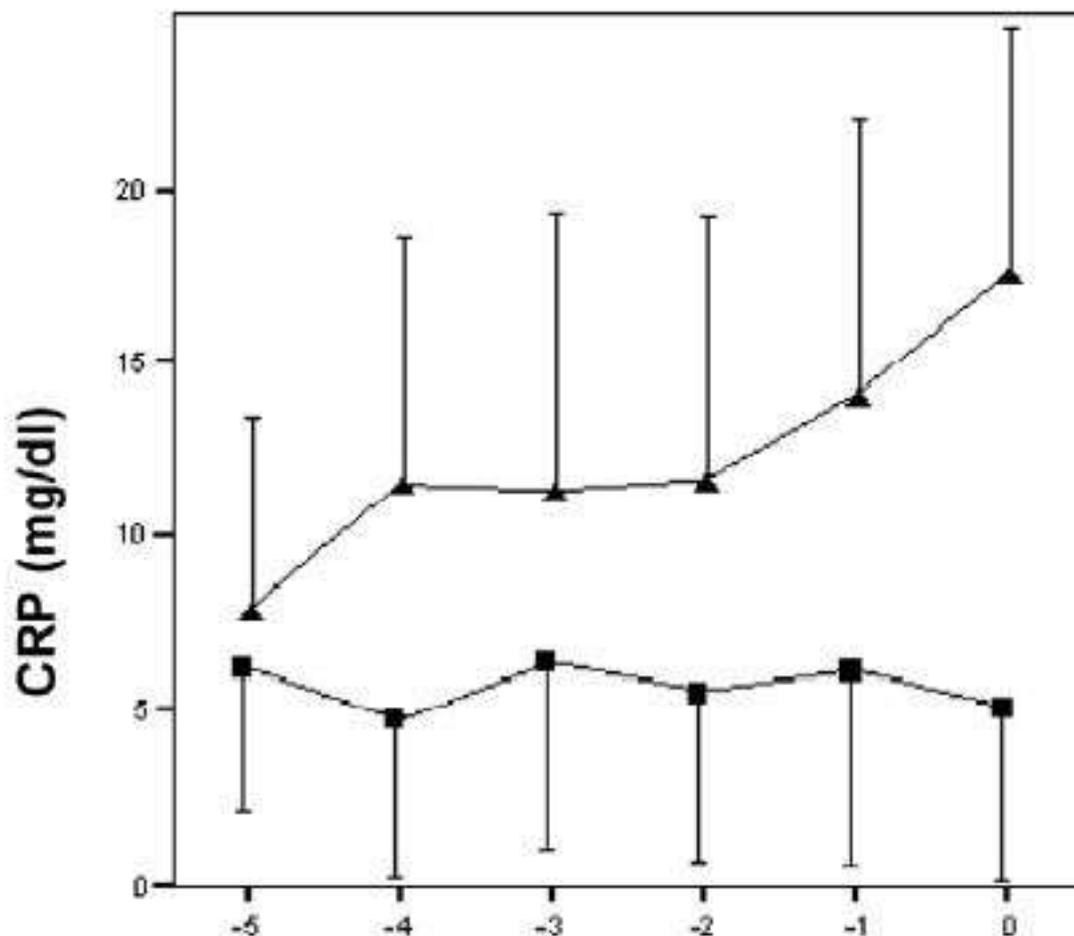
PAVM confirmées, PCT et CRP: mauvais marqueurs diagnostiques.

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

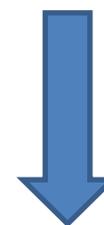
Pedro Póvoa, Luís Coelho, Eduardo Almeida, Antero Fernandes, Rui Mealha, Pedro Moreira and Henrique Sabino



CRIT CARE 2006



Variation quotidienne $>4,1$ mg/l avec taux de CRP $>8,7$ mg/l; risque d'infection avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 82%.



La cinétique de la CRP peut être intéressante pour les infections nosocomiales!

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

Hôpital Aziza Othmana, Place de la Kasbah 1008, Tunis, Tunisie

¹Service de Réanimation des Brûlés

² Service d'Urgences Traumatologiques

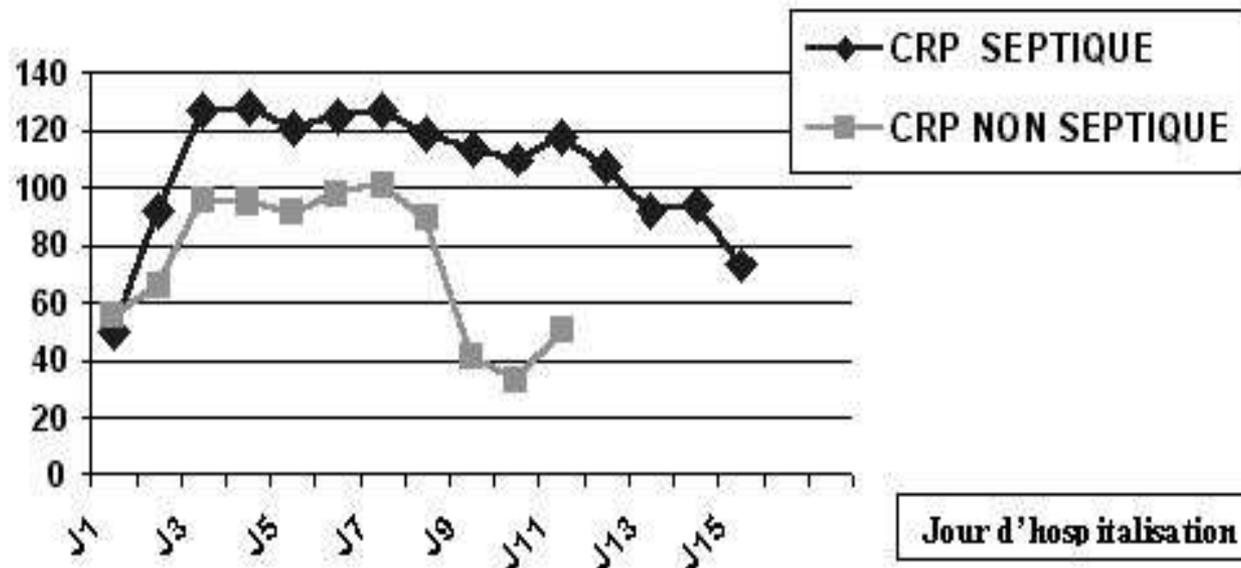


Fig. 1 - Evolution du taux de CRP moyen au cours de l'hospitalisation.

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

Hôpital Aziza Othmana, Place de la Kasbah 1008, Tunis, Tunisie

¹Service de Réanimation des Brûlés

² Service d'Urgences Traumatologiques

	Notre étude	Miller9	Adnet10	Reny11
Caractéristiques population	Brûlés	Traumatologies	Réanimation médicale	Réanimation médicale
CRP moyenne chez les septiques (mg/l)	121 ± 28	-	169 ± 106	
Valeur discriminante de CRP (mg/l)	112	170	75	50
AUC	0,735	0,86	0,9	0,77
Se	63,9%	72%	87%	89%
Sp	69,2%	100%	76%	76%
VPP	92%		78%	59%
VPN	25,7%		87%	90%
p	0,03		0,0001	0,001

Table II - Comparaison de l'intérêt diagnostique de la CRP dans l'infection selon la littérature

Assessment of the Accuracy of Procalcitonin to Diagnose Postoperative Infection after Cardiac Surgery

Mohamed Adel Jebali, M.D.,* Pierre Hausfater, M.D.,† Zoubeir Abbes, M.D.,* Zied Aouni, Pharm.D.,‡ Bruno Rlou, M.D., Ph.D.,§ Mustapha Ferjani, M.D.||

Table 3. Comparison of Areas under the Receiver Operating Characteristic Curve of Procalcitonin, CRP, WBC, IL-6, and IL-8 in the Diagnosis of Postoperative Infection

Variable	Procalcitonin (n = 96)	CRP (n = 99)	WBC (n = 97)	IL-6 (n = 52)	IL-8 (n = 54)
Threshold	1.5 ng/ml	190 mg/l	12,000 cells/mm ³	40 pg/ml	40 pg/ml
AUC _{ROC}	0.88 [0.71–0.95]†	0.72 [0.58–0.82]*†	0.60 [0.39–0.75]*	0.53 [0.28–0.79]*	0.46 [0.17–0.75]*

Data are expressed as value [95% confidence interval].

* $P < 0.05$ vs. procalcitonin group. † $P < 0.05$ vs. 0.5 (i.e., no discrimination).

AUC_{ROC} = area under the receiver operating characteristic curve; CRP = C-reactive protein; IL = interleukin; WBC = white blood cell count.

Etudes PAVM-PCT en réanimation...

Study	Number of subjects		Cut-off (ng/ml)	Sensitivity	Specificity
	VAP	No VAP		(%)	(%)
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

Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis

Benjamin M P Tang, Guy D Eslick, Jonathan C Craig, Anthony S McLean

Lancet Infect Dis 2007;
210-5

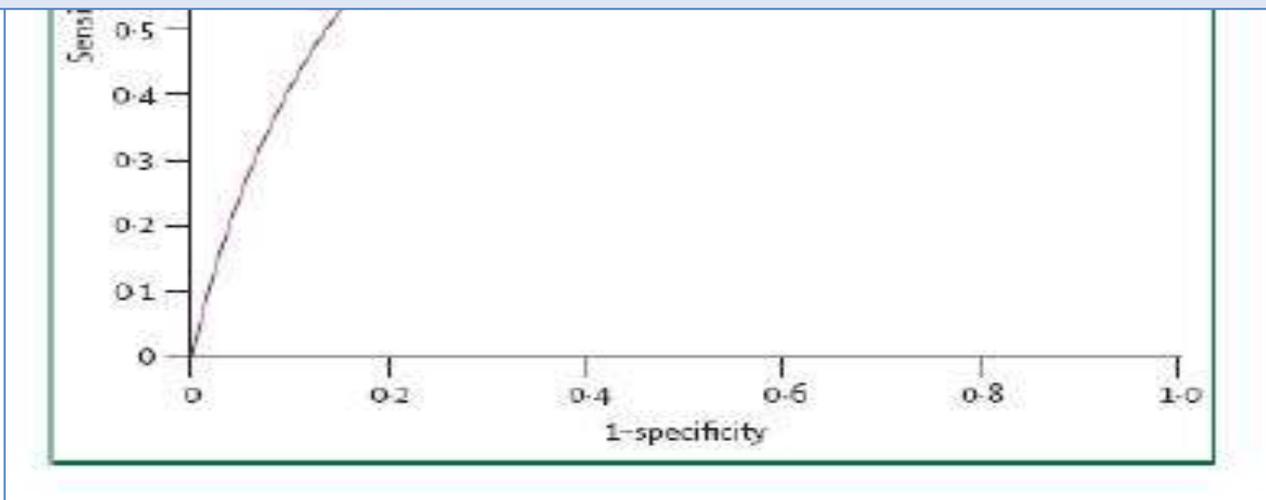
**18 Etudes.
2097 Patients.**

Cette méta-analyse montre que la PCT ne peut pas différencier le sepsis des autres causes de SIRS en réanimation.

Elle va contre l'usage large de la procalcitonine en réanimation!

**Aire sous la
courbe ROC à
0,79**

- Se et Sp 71 %
- VPP 3.03.
- VPN 0.43.



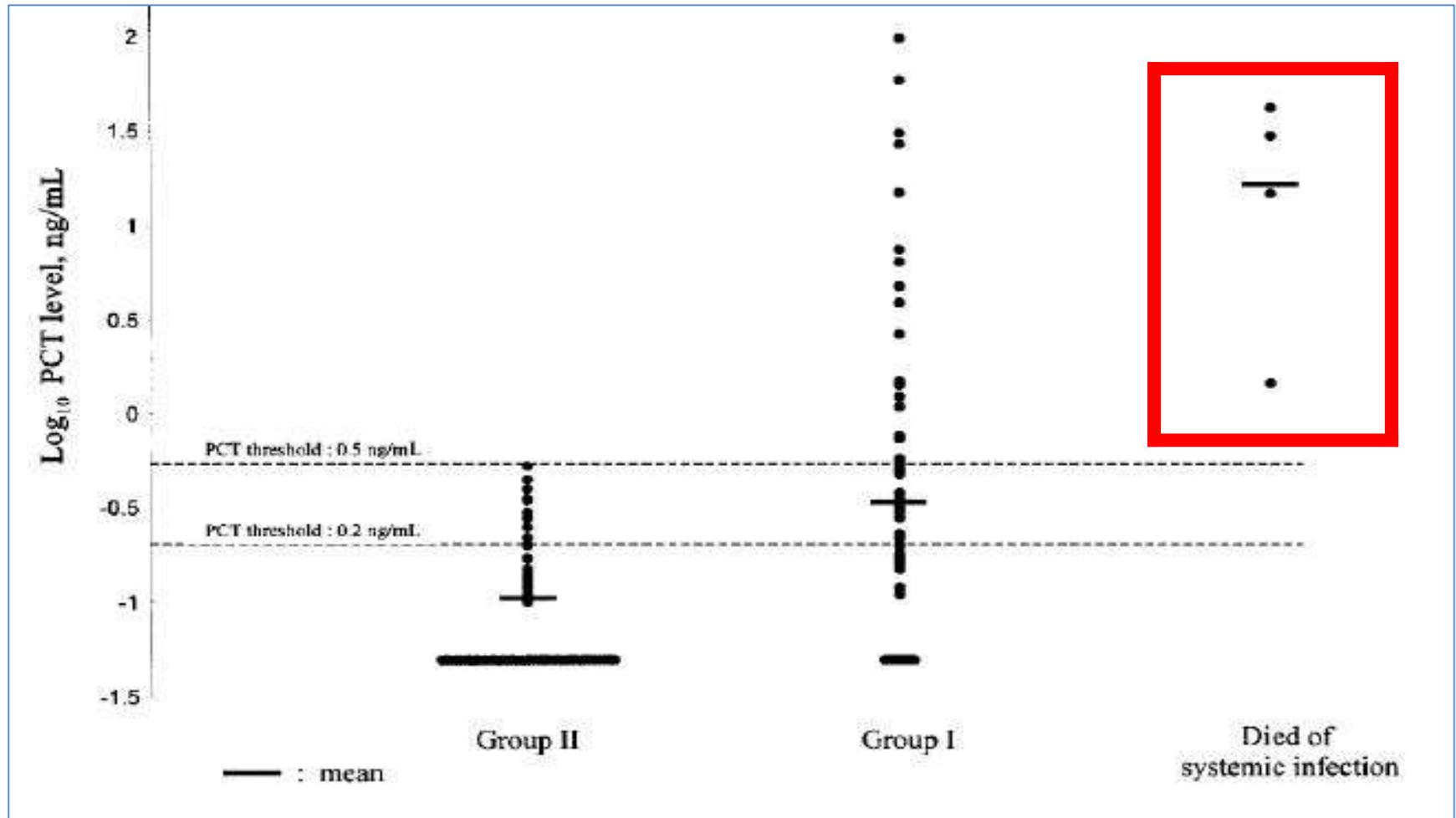
Instauration d'une ATB en réanimation?

- **Infection communautaire: Oui pour PCT si:**
 - ✓ Asthme, BPCO, inhalation, tableau atypique, sujet âgé.
- **Infection nosocomiale: NON.**
 - ✓ Trop de faux positifs (SDMV, chirurgie.....)
 - ✓ Prélèvement, ATB empirique, réévaluation, désescalade...
 - ✓ Cinétique CRP : peut être.... (Crit Care 2006)

PLAN

- De quels marqueurs parle-t-on?
- Quelle utilité pour l'instauration d'une antibiothérapie aux urgences?
- Quelle utilité pour l'instauration d'une antibiothérapie en réanimation?
- **Quelle utilité pronostique?**
- Quelle utilité pour la durée de traitement?

Aux urgences?



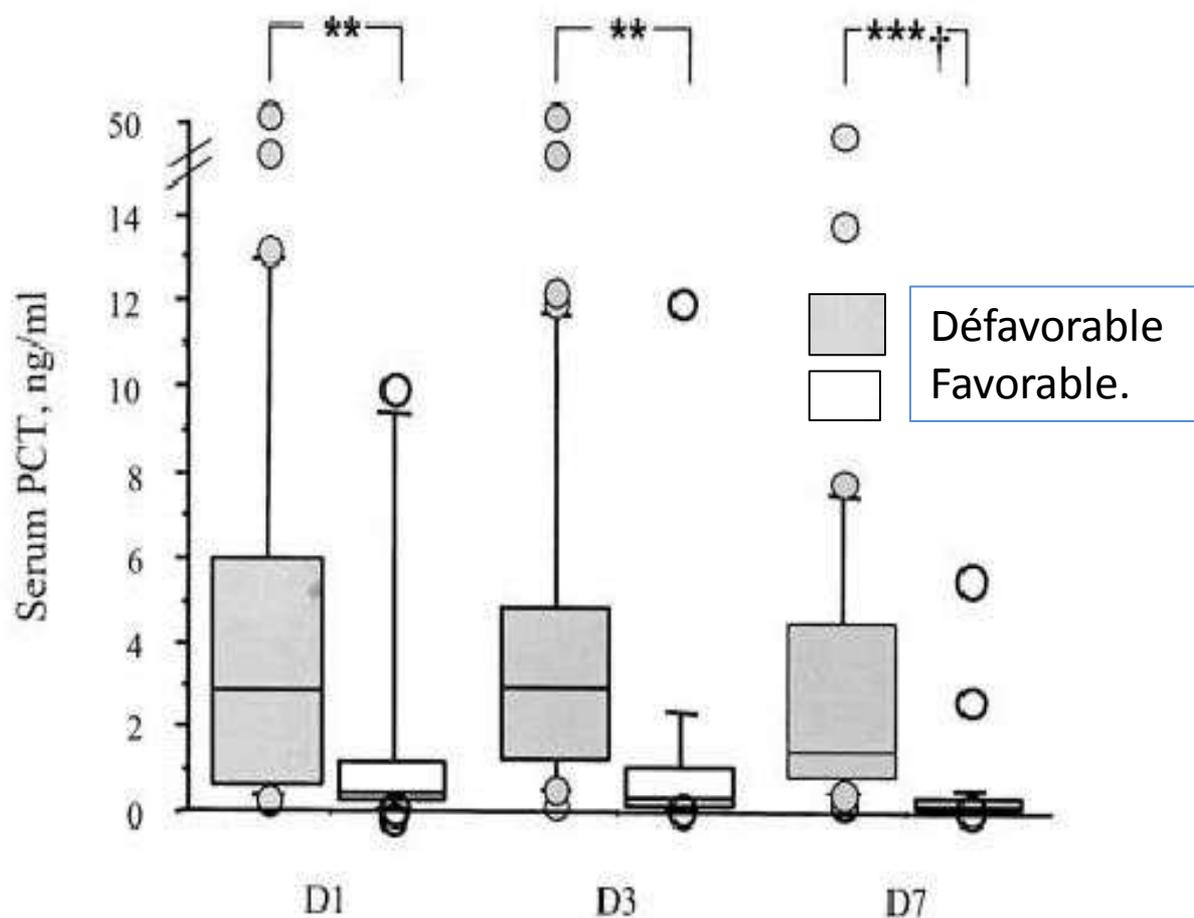
En réanimation?

Procalcitonin Kinetics as a Prognostic Marker of Ventilator-associated Pneumonia

AJRCCM 2005

Charles-Edouard Luyt, Valérie Guérin, Alain Combes, Jean-Louis Trouillet, Said Ben Ayed, Maguy Bernard, Claude Gibert, and Jean Chastre

Service de Réanimation Médicale; and Service de Biochimie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris, Paris, France



L'évolution des taux de PCT est différente chez les patients ayant une évolution favorable et ceux ayant une évolution défavorable!

Procalcitonin Kinetics as a Prognostic Marker of Ventilator-associated Pneumonia

AJRCCM 2005

Charles-Edouard Luyt, Valérie Guérin, Alain Combes, Jean-Louis Trouillet, Said Ben Ayed, Maguy Bernard, Claude Gibert, and Jean Chastre

Service de Réanimation Médicale; and Service de Biochimie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris, Paris, France



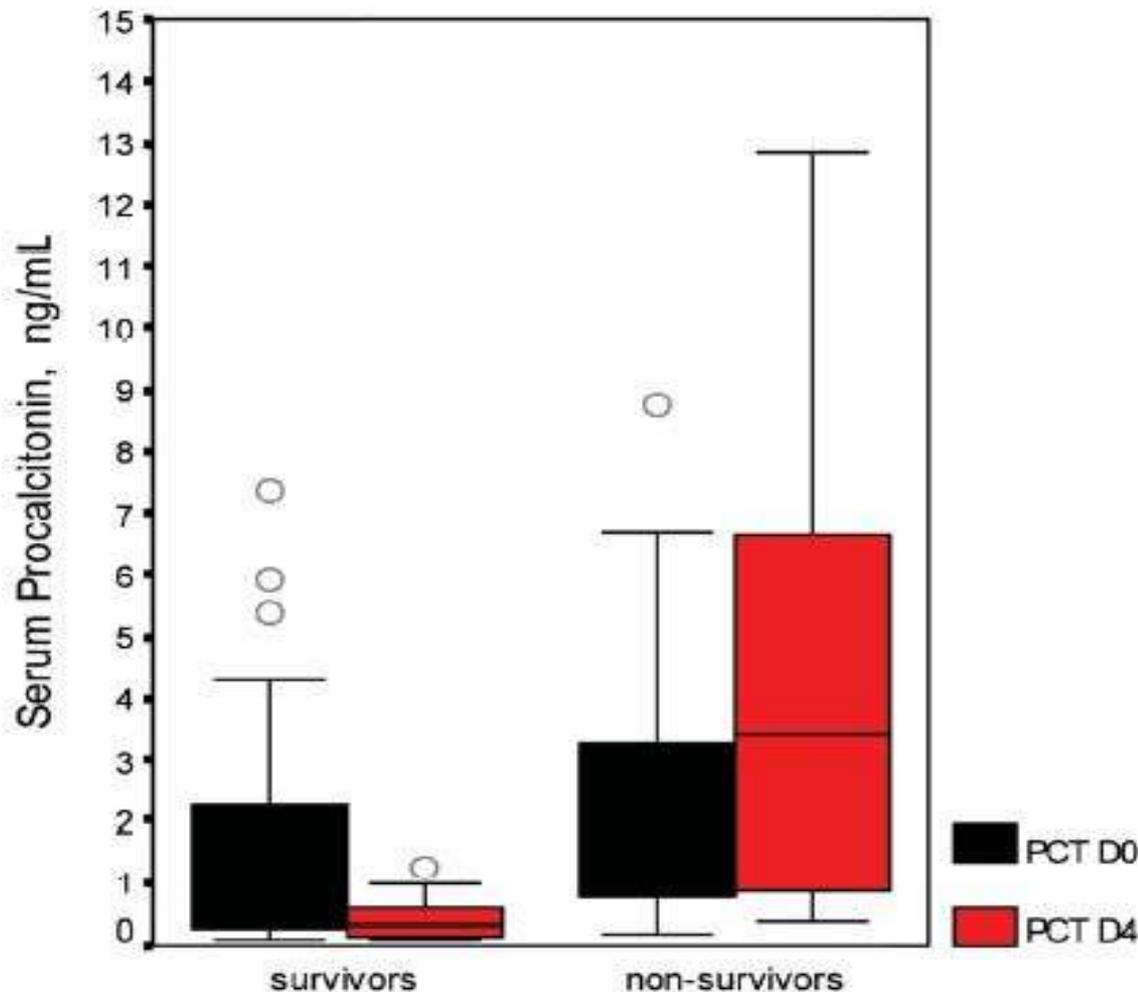
TABLE 3. MULTIVARIATE LOGISTIC-REGRESSION ANALYSIS OF FACTORS USED TO DIFFERENTIATE BETWEEN PATIENTS WITH FAVORABLE OR UNFAVORABLE OUTCOMES

Factors Associated with Outcome	OR	95% CI	p Value
Day 1*			
$P_{aO_2}/F_{iO_2} < 215$ mm Hg	3.6	1.1–12.1	0.04
Procalcitonin > 1 ng/ml	12.3	2.4–62.2	0.002
Day 3†			
$P_{aO_2}/F_{iO_2} < 210$ mm Hg	25.9	3.9–173.2	0.0008
Procalcitonin > 1.5 ng/ml	24.6	4.6–122.3	< 0.0001
Day 7‡			
$P_{aO_2}/F_{iO_2} < 235$ mm Hg	6.4	1.1–37.9	0.04
Procalcitonin > 0.5 ng/ml	64.2	11.1–375.5	< 0.0001

Definition of abbreviations: CI = confidence interval; OR = odds ratio.

Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia

Renato Seligman^{1,2}, Michael Meisner³, Thiago C Lisboa², Felipe T Hertz², Tania B Filippin², Jandyra MG Fachel⁴ and Paulo JZ Teixeira^{1,5}



L'évolution des taux de PCT est différente chez les patients ayant une évolution favorable et ceux ayant une évolution défavorable!

Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia

Renato Seligman^{1,2}, Michael Meisner³, Thiago C Lisboa², Felipe T Hertz², Tania B Filippin², Jandyra MG Fachel⁴ and Paulo JZ Teixeira^{1,5}



CRIT CARE 2006

Table 4

Odds ratios for survival in 75 patients with ventilator-associated pneumonia

Parameter	Univariable		Multivariable	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
Age (years)	0.97 (0.84–1.01)	0.10	0.96 (0.91–1.01)	0.11
APACHE II score	0.92 (0.86–0.99)	0.02	0.91 (0.81–1.02)	0.09
ΔSOFA decreasing values	3.08 (1.02–9.26)	0.05	2.25 (0.48–10.46)	0.30
ΔCRP decreasing levels	3.78 (1.24–11.50)	0.02	7.40 (1.58–34.73)	0.01
ΔPCT decreasing levels	5.67 (1.78–18.03)	0.003	4.43 (1.08–18.18)	0.04

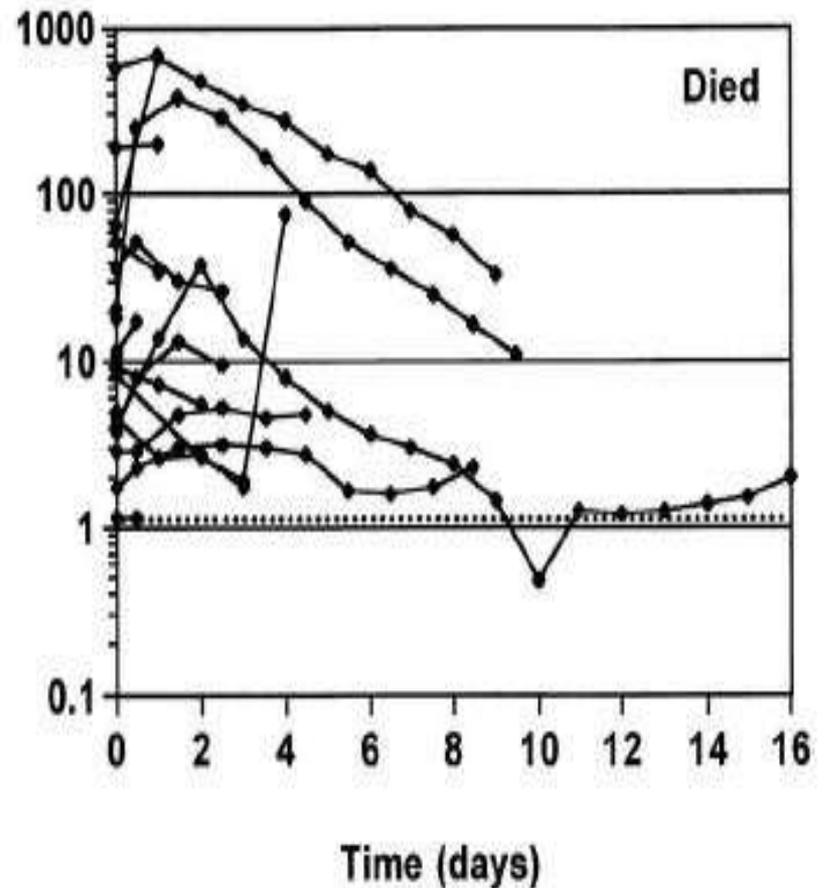
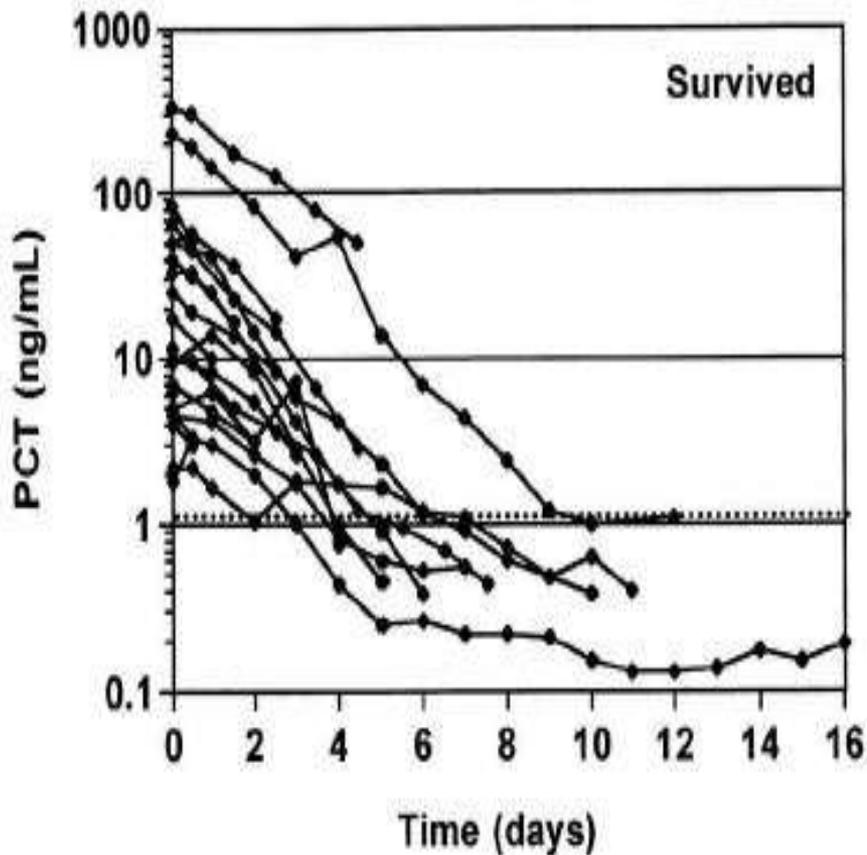
The results show a univariable and multivariable logistic regression analysis of parameter kinetics. APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; CRP, C-reactive protein; PCT, procalcitonin; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Diagnostic Value of Procalcitonin, Interleukin-6, and Interleukin-8 in Critically Ill Patients Admitted with Suspected Sepsis

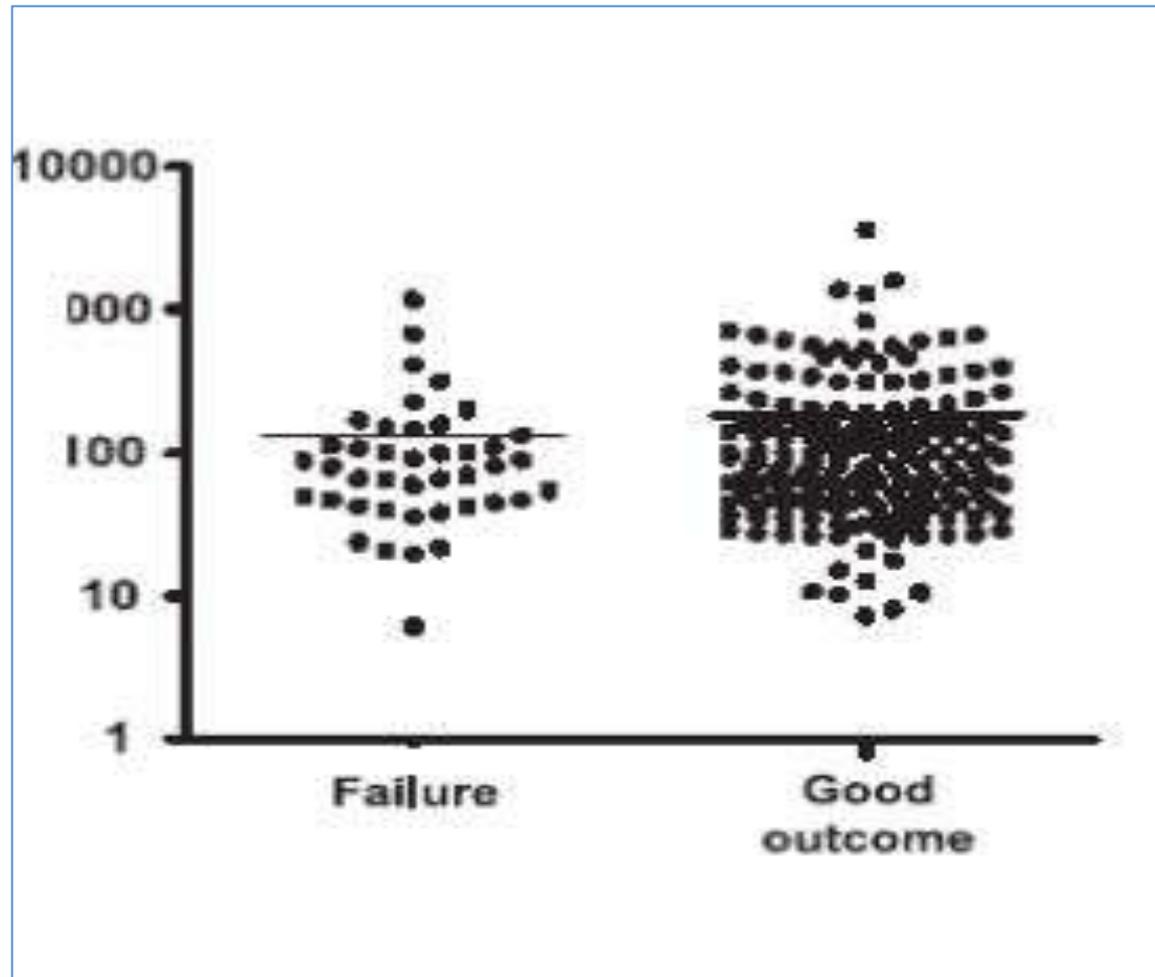
STEPHAN HARBARTH, KATARINA HOLECKOVA, CÉLINE FROIDEVAUX, DIDIER PITTET, BARA RICOU, GEORGES E. GRAU, LASZLO VADAS, JÉRÔME PUGIN, and the Geneva Sepsis Network

Infection Control Program, Division of Infectious Diseases, Division of Medical Intensive Care, Division of Surgical Intensive Care, Department of Pathology, and Laboratoire Central de Chimie Clinique, The University of Geneva Hospitals, Geneva, Switzerland

AJRCCM 2001



Valeur pronostique du s TREM 1



Valeur pronostique des marqueurs?

C.E Luyt DURPI 2012.

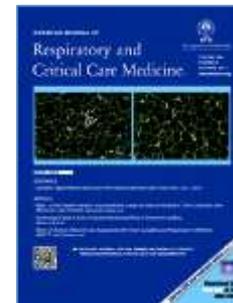
- PCT et CRP ont une valeur pronostique aux urgences et en réanimation. La baisse de la PCT sous traitement est de bon pronostic.
- A la fois une valeur absolue mais surtout la cinétique ++++.
- sTREM1 ne semble pas avoir d'intérêt pronostique.

PLAN

- De quels marqueurs parle-t-on?
- Quelle utilité pour l'instauration d'une antibiothérapie aux urgences?
- Quelle utilité pour l'instauration d'une antibiothérapie en réanimation?
- Quelle utilité pronostique?
- **Quelle utilité pour la durée de traitement?**

PCT guidance of antibiotic therapy in community acquired pneumonia.

Christ-Crain M. et al. AJRCCM 2006

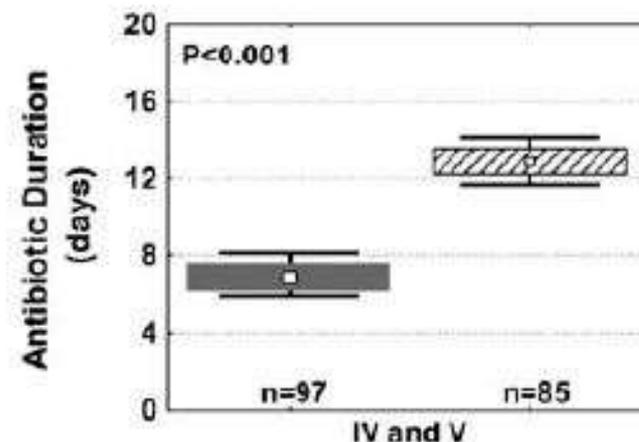
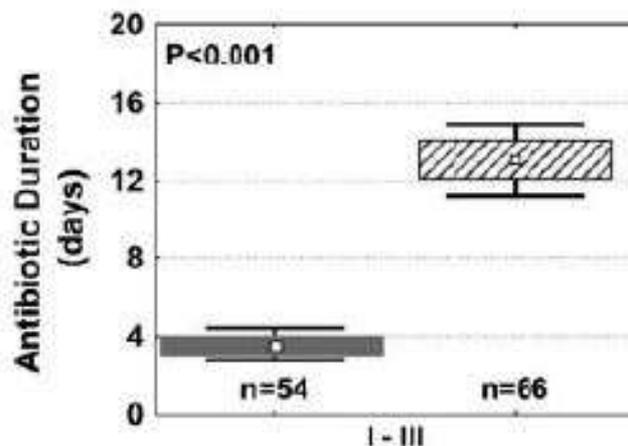


- Etude prospective randomisée contrôlée.
- 302 patients admis pour suspicion de pneumonie communautaire consultant aux urgences de Bâle.
- Randomisation en deux groupes : standard Vs guidé par PCT.
- $< 0.25 \mu\text{g/L}$ ATB déconseillé, >0.25 ATB conseillé.
- Poursuite du traitement selon le taux de PCT à H6/24, J4, J6 et J8.
- A partir de J3, $< 0.25 \mu\text{g/L}$ ou $> 90\%$ arrêt ATB conseillé, >0.25 poursuite ATB conseillé.

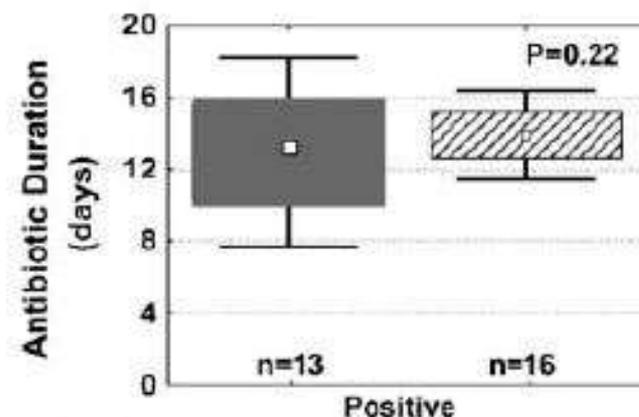
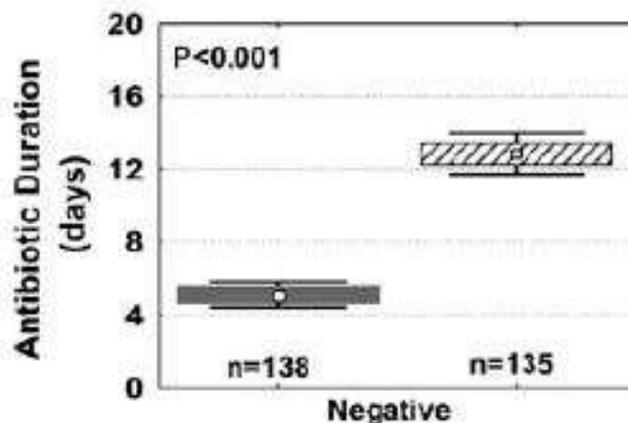
PCT guidance of antibiotic therapy in community acquired pneumonia.

Christ-Crain M. et al. AJRCCM 2006

 Groupe PCT
 Groupe contrôle



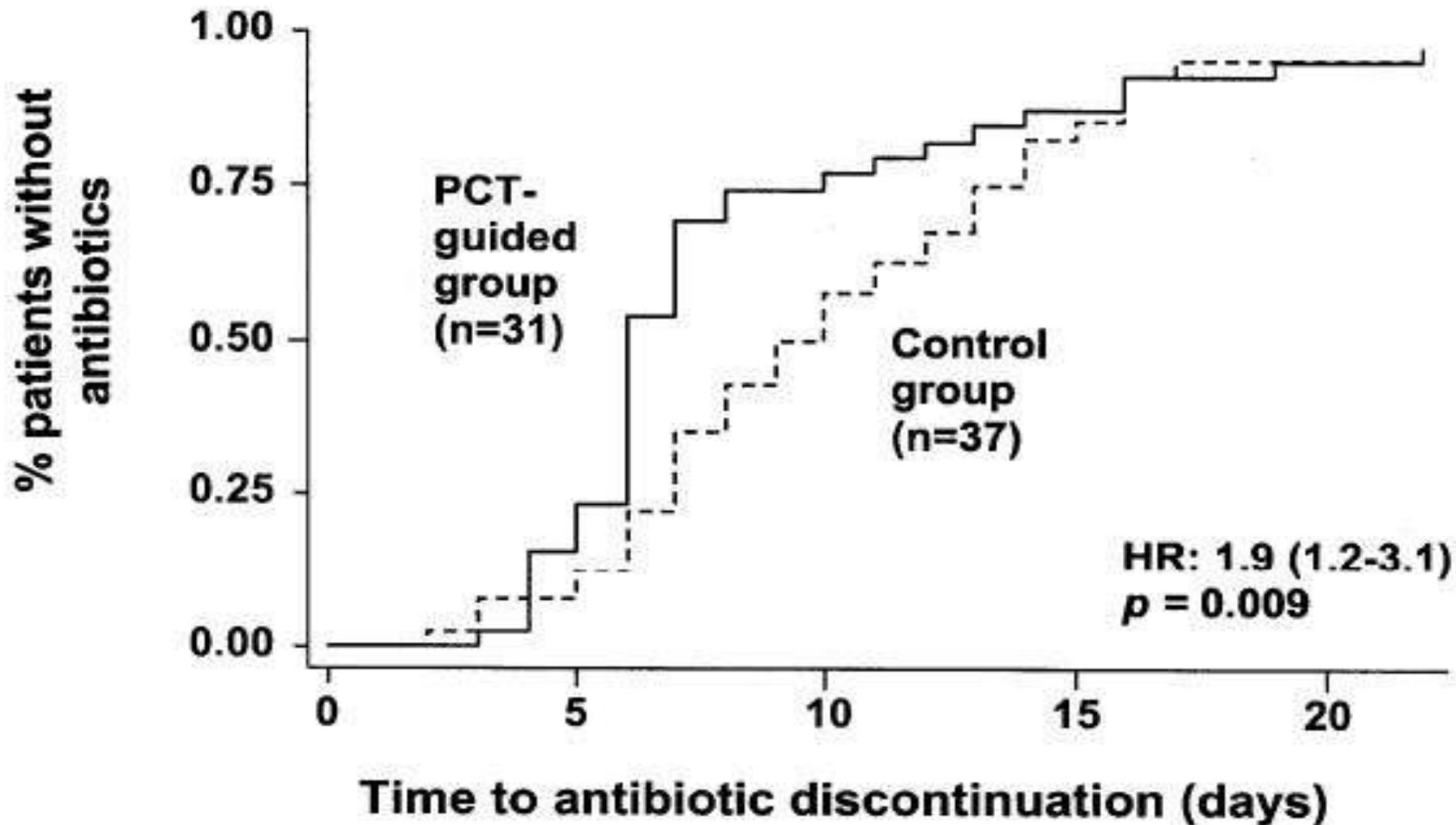
Pneumonia Severity Index Risk Class



Blood Cultures

Nobre VA. et al. AJRCCM 2008

Avec critères d'exclusion: germe, certaines infections...

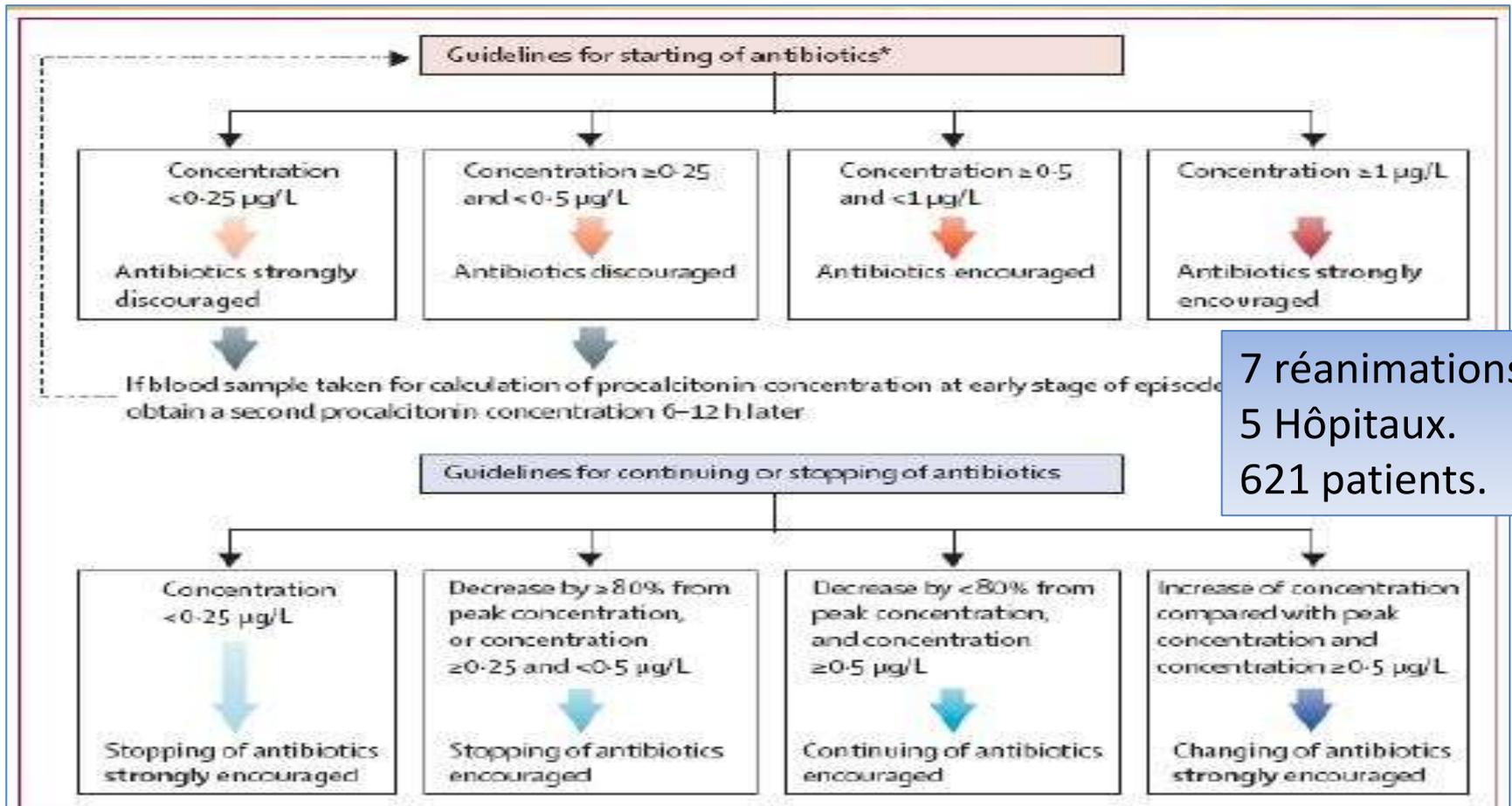


Nobre VA. et al. AJRCCM 2008



	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

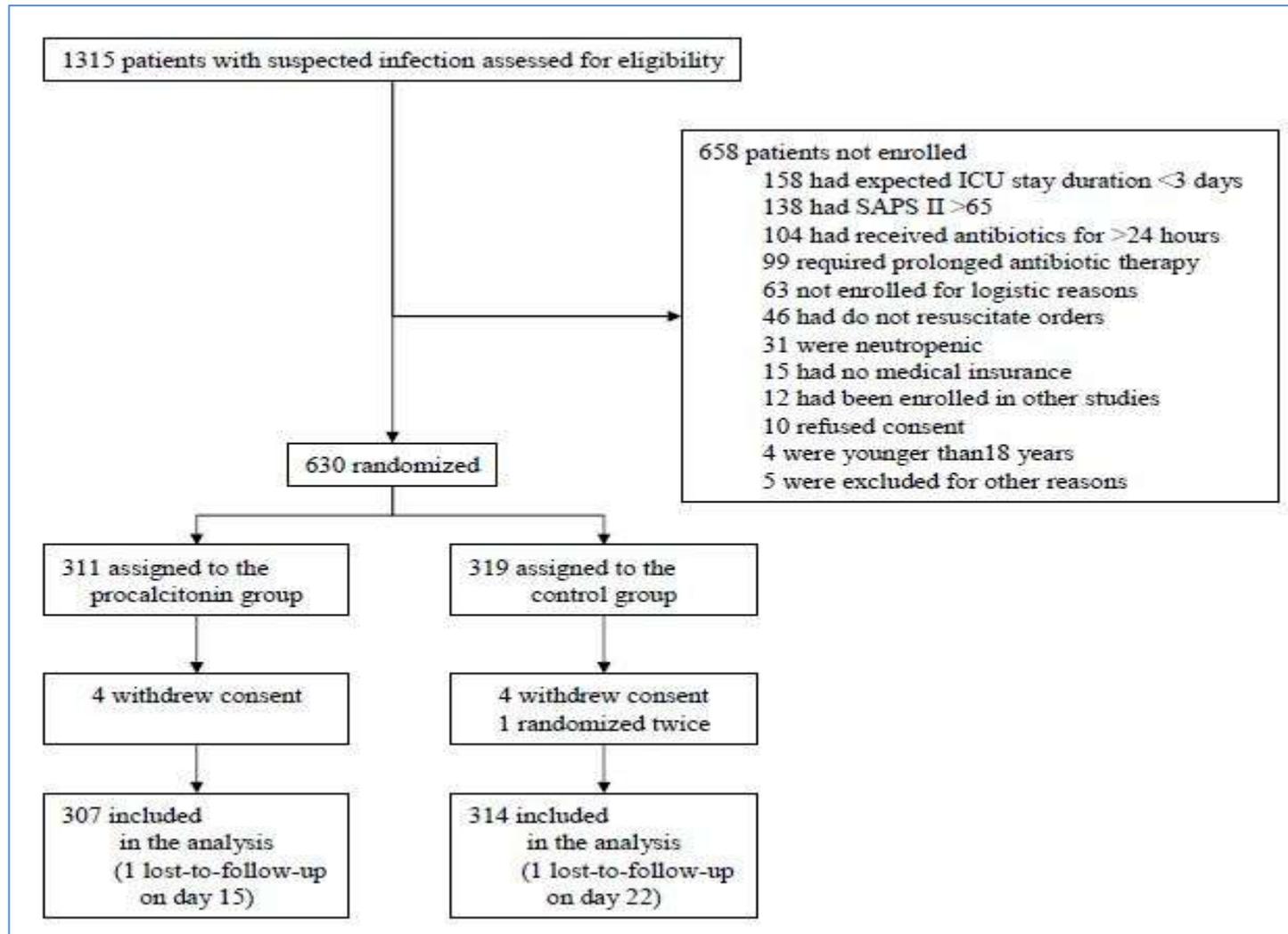


7 réanimations.
5 Hôpitaux.
621 patients.

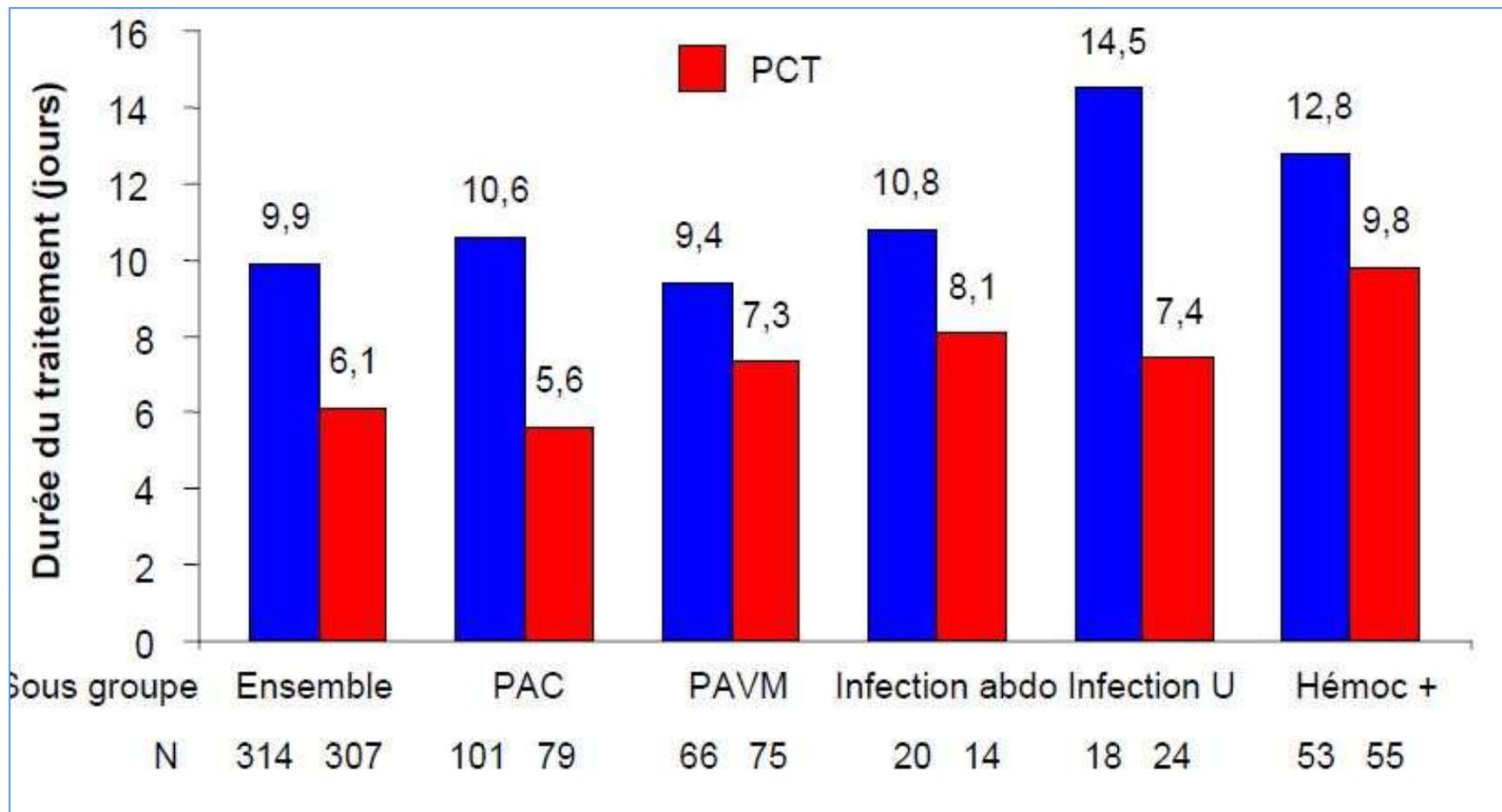
Figure 1: Guidelines for starting, continuing, or stopping of antibiotics according to procalcitonin concentrations

* Excludes situations requiring immediate antibiotic treatment (eg, septic shock, purulent meningitis).

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



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

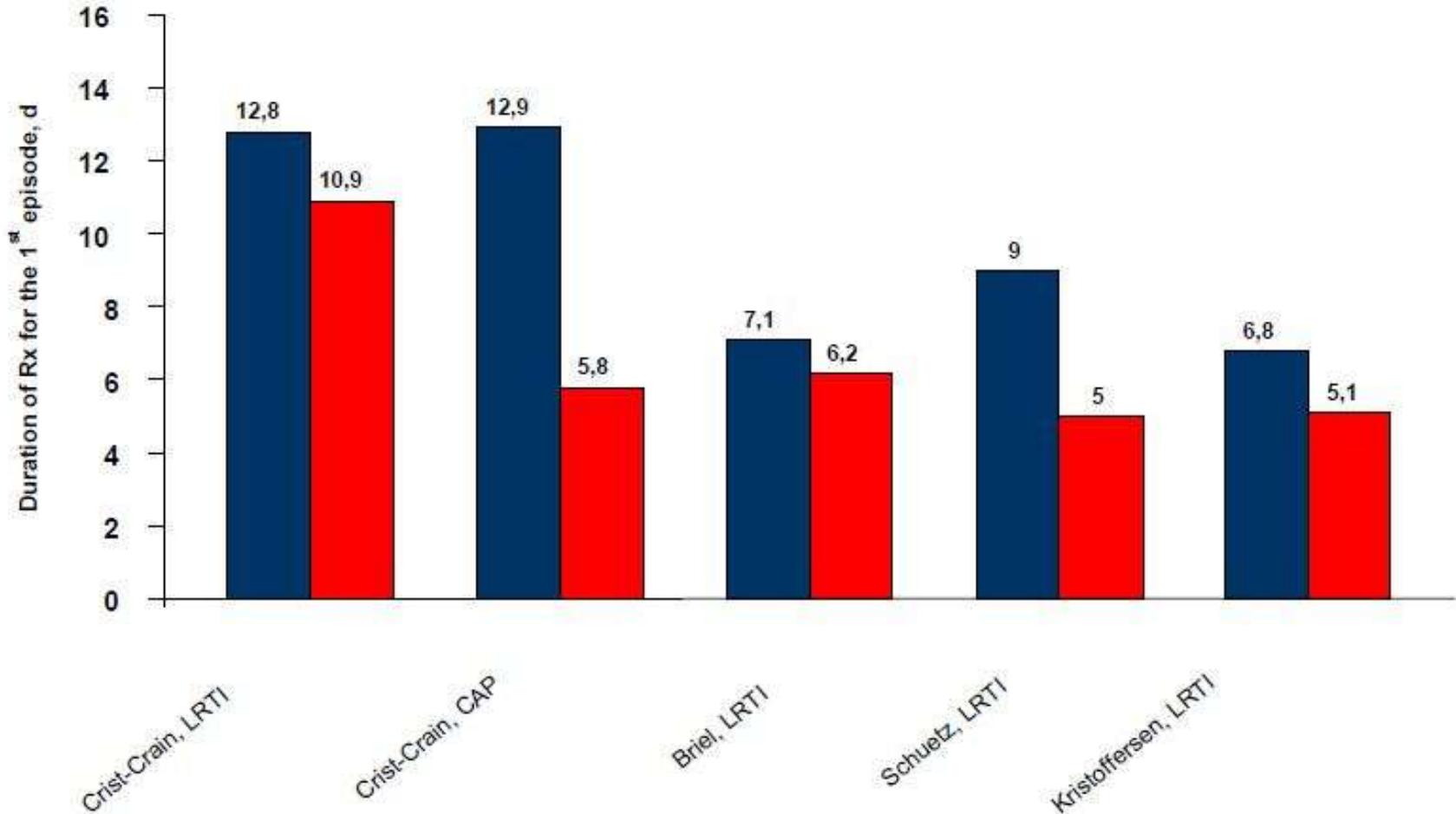


Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial

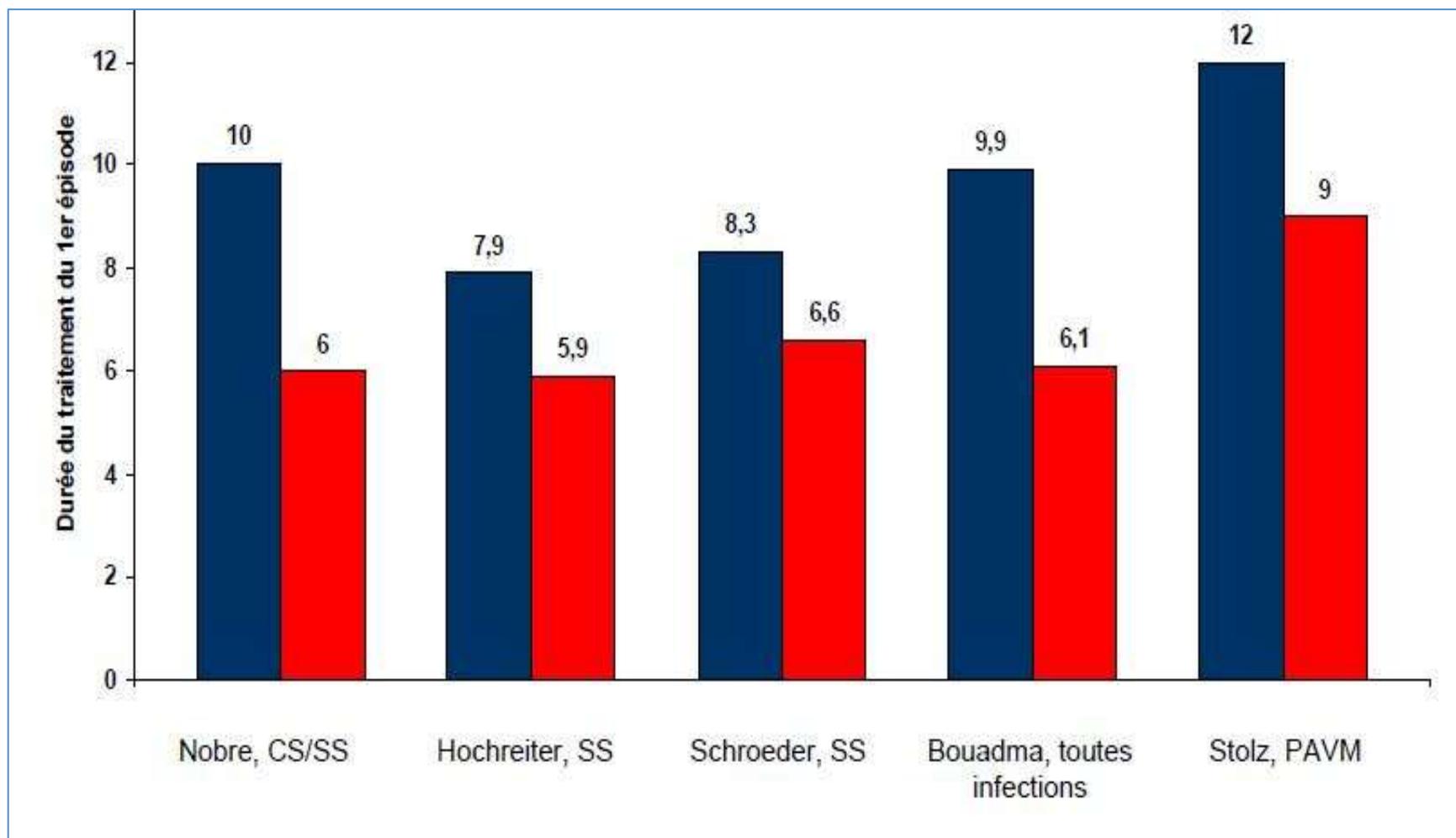


End point	PCT Group (N=307)	Control Group (N=314)	Between-Group Risk Difference Value (CI)	P value
Primary				
28-day mortality*†	65 (21.2%)	64 (20.4%)	0.8 (-4.7 to 6.1)	NA
60-day mortality*†	92 (30.0%)	82 (26.2%)	3.8 (-2.1 to 9.7)	NA
No. of antibiotic-free days‡	14.3 (9.1)	11.6 (8.2)	2.7 (1.4 to 4.1)	<0.001
Secondary (days 1 to 28)				
Relapse‡	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. of MV-free days	16.2 (11.1)	16.9 (10.9)	-0.7 (-2.4 to 1.1)	0.47
Length of ICU stay from inclusion‡, days	15.9 (16.1)	14.4 (14.1)	1.5 (-0.9 to 3.9)	0.23
Length of hospital stay from inclusion‡, days	26.1 (19.3)	26.4 (18.3)	-0.3 (-3.2 to 2.7)	0.87
Multiresistant bacteria†‡	55 (17.9%)	52 (16.6%)	1.3 (-4.6 to 7.2)	0.67
Antibiotic exposure/1000 days‡	653	812	-159 (-185 to -131)	<0.0001

Etudes durée ATB aux urgences..



Etudes durée ATB en réanimation.



Etudes en cours...

(www.clinicaltrials.gov)

Assink-de Jong *et al.* *BMC Infectious Diseases* 2013, **13**:178
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/178>



STUDY PROTOCOL

Open Access

Stop Antibiotics on guidance of Procalcitonin Study (SAPS): a randomised prospective multicenter investigator-initiated trial to analyse whether daily measurements of procalcitonin versus a standard-of-care approach can safely shorten antibiotic duration in intensive care unit patients - calculated sample size: 1816 patients

Evelien Assink-de Jong¹, Dylan W de Lange², Jos A van Oers³, Maarten W Nijsten⁴, Jos W Twisk⁵
and Albertus Beishuizen^{1,6*}

Durée antibiothérapie et marqueurs du sepsis

- Sous contrôle de la PCT, on peut arrêter l'ATB si: $PCT \leq 0.5 \text{ ng/mL}$ à J3 ou baisse de plus de 80% de la valeur initiale à J3.
- Au minimum 5 jours pour septicémie.
- Si la PCT augmente sous traitement: ré-évaluer.

CONCLUSIONS

- Les marqueurs du sepsis trouvent leurs indications quand la probabilité « pré-test » d'avoir une infection n'est pas proche de 0 ni de 100%.
- Les principaux marqueurs utilisés en pratique courante sont la CRP et de plus en plus la PCT pour l'infection bactérienne. Le s TREM 1 est encore du domaine de la recherche.

CONCLUSIONS

- Aux urgences, la CRP n'a pas de place pour l'instauration d'une antibiothérapie.
- La procalcitonine a une place surtout dans les tableaux « atypiques » et sur certains terrains: asthme, BPCO, sujet âgé.
- En réanimation, ni un chiffre de CRP, ni un chiffre de PCT ne semblent indiquer l'instauration d'une antibiothérapie pour une infection acquise en réanimation.
- La cinétique, par contre de ces marqueurs, pourrait avoir une place!

CONCLUSIONS

- Plusieurs études ont montré un intérêt pronostique de la CRP et de la PCT aux urgences et en réanimation (PAVM++).
- Plusieurs études ont montré aussi un intérêt de la procalcitonine pour diminuer la consommation et la durée de l'antibiothérapie en réanimation.
- Le marqueur idéal n'existe pas!

Les marqueurs d'avenir??

Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia

Renato Seligman^{1,2}, Jana Papassotiriou³, Nils G Morgenthaler³, Michael Meisner⁴ and

Prognostic value of midregional pro-atrial natriuretic peptide in ventilator-associated pneumonia

L'usage des marqueurs du sepsis ne doit en aucun cas dispenser d'un raisonnement clinique rigoureux!

A photograph of ancient stone ruins, possibly a temple or public building, situated in a valley. The ruins feature a series of columns and a set of stone steps leading up to a platform. In the background, there are large, rugged mountains with some greenery on their slopes under a clear blue sky. The foreground is filled with dry, yellowish-brown grass and some small green plants.

Merci pour votre attention!