

Intérêt des biomarqueurs dans les états septiques graves

Pr Nebiha BORSALI FALFOUL
Service des Urgences, hôpital la Rabta,
Tunis.

ATR, novembre 2015

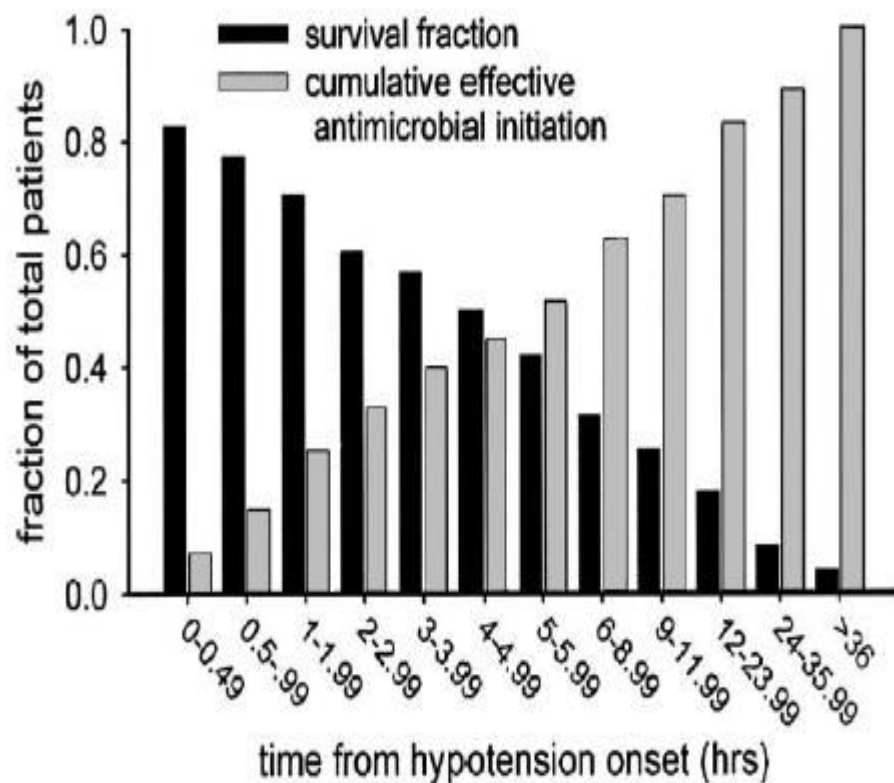
Introduction

- ▶ L'infection en réanimation : prévalence élevée et 1^{ère} cause de mortalité*.

*« La réanimation continuera de traîner l'infection nosocomiale pendant longtemps encore, comme un boulet qui fait partie intégrante de sa personnalité »
Maurice Rapin, 1988 .*

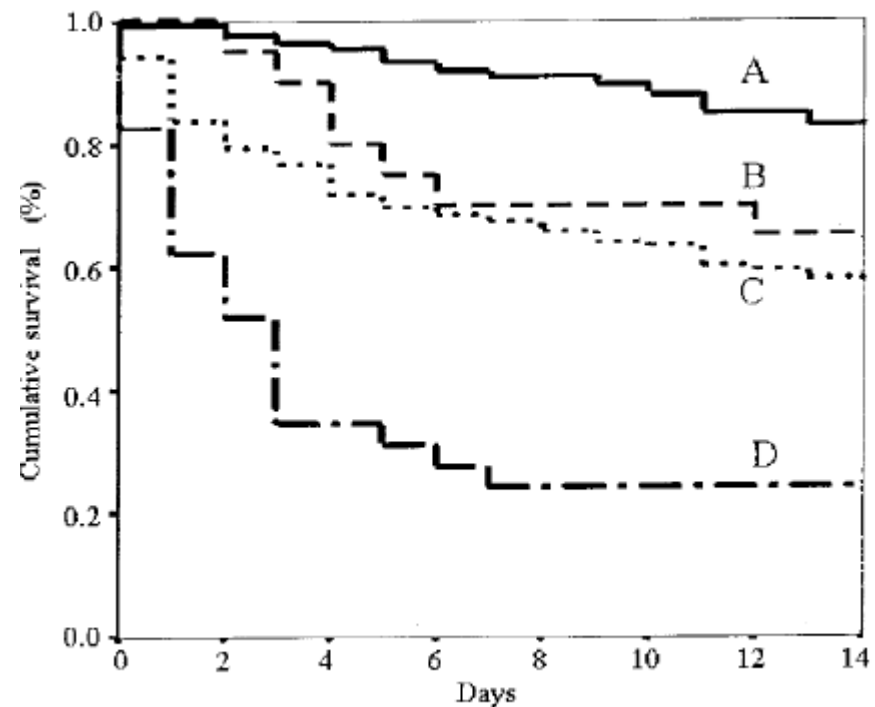
- ▶ Signes cliniques et paracliniques courants ni sensibles ni spécifiques.
- ▶ Prélèvements bactériologiques peuvent être :
 - délais +++
 - positifs lors d'une colonisation ou d'une contamination
 - négatifs en présence d'une infection.

*Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006;34:344–353.



Impact du délai d'instauration de l'antibiothérapie sur la survie au cours du choc septique

Kumar, *Crit Care Med* 2006



Impact de l'antibiothérapie adaptée ou non sur la survie au cours du sepsis sévère (A vs B) et du choc septique (C vs D)

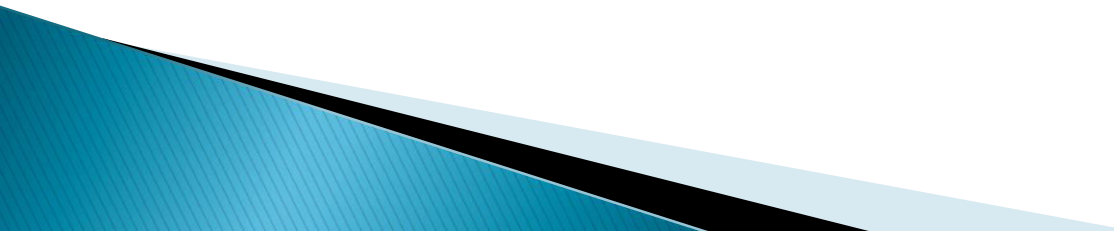
Vallès, *Chest* 2003

Dubravka Kojic, et al. Are there new approaches for diagnosis, therapy guidance and outcome prediction of sepsis?
World J Exp Med. 2015 May 20; 5(2): 50–63.

BIOMARKERS OF INFLAMMATION

BIOMARKERS OF TISSUE DYSFUNCTION AND ORGAN FAILURE

NON-LABORATORY BIOMARKERS



Nécessité de marqueurs précoces

Marqueurs diagnostiques

- Différencier une infection d'un état inflammatoire non septique ?
- étiologique (bactérienne # virale)

☞ mettre sous antibiotiques ou non ?

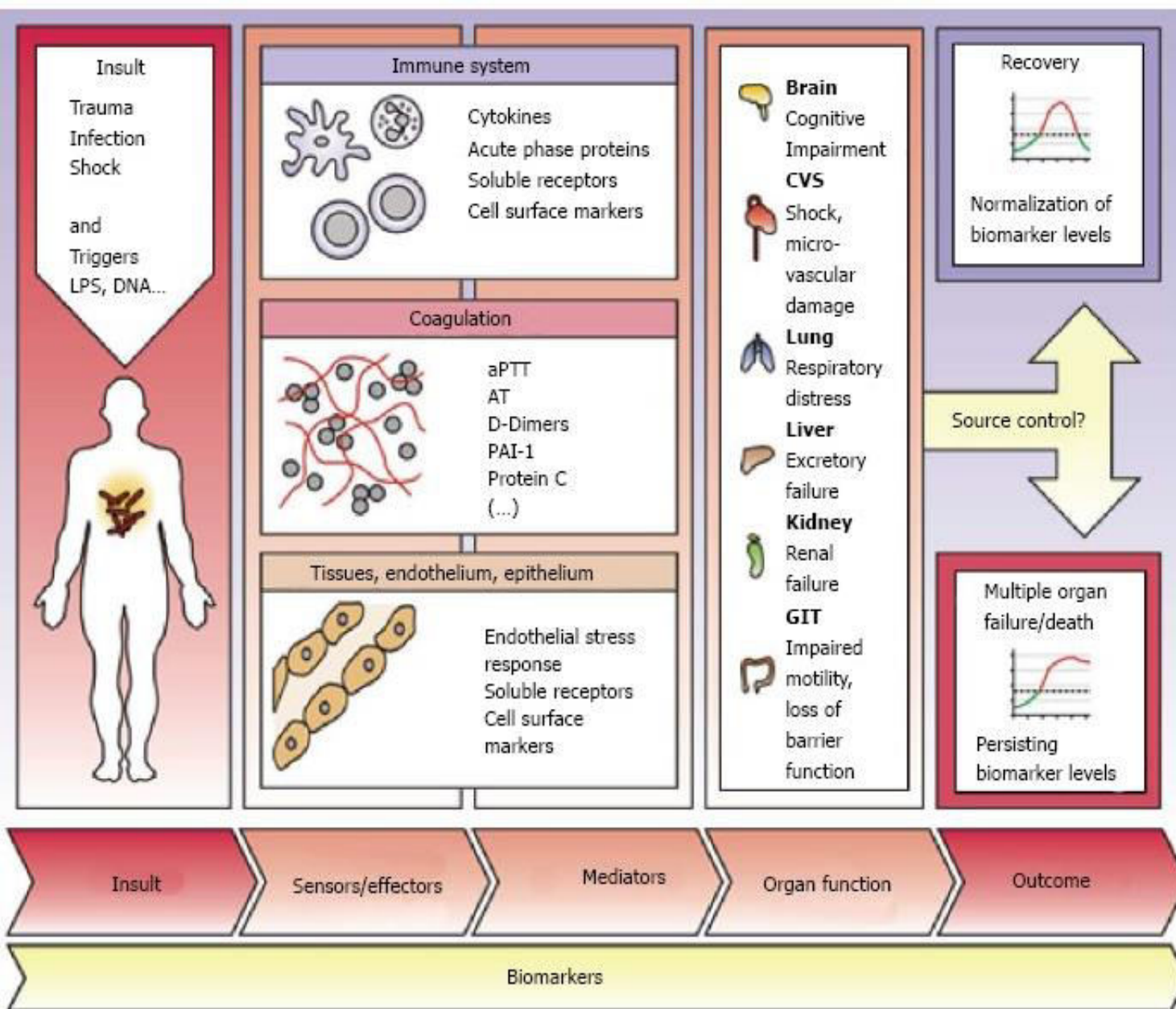
Marqueurs pronostiques

- Identifier les états septiques graves / défaillance d'organe
- Mortalité
- ☞ prise en charge précoce
- ☞ transférer le patient dans une structure adaptée (domicile, médecine/chirurgie, soins continus, réanimation?)
- ☞ détecter précocement une défaillance d'organe.

Marqueurs thérapeutiques

instauration ou non, efficacité

☞ durée antibiothérapie



Use of biomarkers in sepsis: A wide range of biomarkers has been under intensive investigation to assist the clinician in diagnosis, outcome prediction and therapy guidance. LPS: Lipopolysaccharide; aPTT: Activated partial thromboplastin time; AT: Antithrombin; PAI-1:

Table 1

PD-1/PD-L1	– Increased PD-1 on monocytes is associated with increased mortality and higher risk of developing secondary nosocomial infections after septic shock^{112} – Increases in PD-1 are associated with immune dysfunction^{112} – High expression of PD-L1 on neutrophils is associated with worse outcome/reduced survival in experimental sepsis^{110}
BTLA	– In septic patients the percentage of BTLA+/CD4+ lymphocytes is associated with secondary infections^{117} – BTLA expression on innate populations enhances susceptibility to septic morbidity and mortality in mice^{118}
CTLA-4	– CTLA-4 is increased in patients with sepsis indicating immunosuppression^{120}
Genome-wide expression analysis	– Analysis of sepsis gene expression data sets for distinguishing patients with sepsis from patients with sterile inflammation^{106 124} – Development of a novel rapid turn-around multiplex array that can predict long term outcomes and identify patients who will be at risk for developing adverse clinical outcomes^{123}

Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians

[Anurag Markanday](#)^{1,2,3}

[Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) ►

Clinical Infection	Acute-phase reactant (ESR-mm/hour, CRP-mg/L, PCT-ng/mL)
Cellulitis and Erysipelas	CRP >70 and ESR >50 have a higher predictive value for the duration of hospital stay, which is an indirect index of severity [14, 15].
Necrotizing Skin and Soft Tissue Infections (NSSTIs)	CRP >150 may suggest a higher likelihood of NSSTI [16]. PCT ratio of more than 1.14 between postoperative day 1 and day 2 after surgical debridement associated with favorable clinical recovery [18].
Osteomyelitis	CRP >32 and ESR >70 helpful in distinguishing osteomyelitis from cellulitis in diabetic foot infections [19, 50]. CRP, PCT decrease rapidly with treatment. Fall in previously elevated ESR is a marker for response to treatment [20, 50].
Spondylodiscitis	Both ESR (median value 60) and CRP have high sensitivity for diagnosis of pyogenic spondylodiscitis. Decreasing values (25–50%) in the first 4 weeks of treatment suggest favorable prognosis [22, 23].
Prosthetic Joint Infection	CRP may remain elevated for up to 6 weeks and ESR for up to 26 weeks after prosthetic joint surgery. Serum IL-6, CRP, and ESR have the best diagnostic value. Likelihood of infection very low if both ESR and CRP are normal. Procalcitonin has a low sensitivity [26, 27].
Meningitis	Serum and cerebrospinal PCT levels likely have a high diagnostic accuracy in bacterial meningitis [44, 45]. CSF lactate at a cutoff of 35 mg/dL has a high negative likelihood ratio for distinguishing bacterial from viral meningitis [51].
Neurosurgical infections	Serum PCT levels of >0.15 have a high diagnostic value for bacterial infections after neurosurgical procedures [46, 47].
Infective Endocarditis	An initial value of PCT > 0.5 is predictor for poor outcome. High levels of CRP (>122) after first week of treatment and slow decline are indicators of poor outcome [48, 49].
Pyelonephritis in children	PCT level >0.5 is associated with high likelihood of pyelonephritis and renal scars in pediatric patients with urinary tract infection [52].

Quel marqueur ?

Examens de routine

- Leucocytes, PNN
- VS
- CRP
- PCT

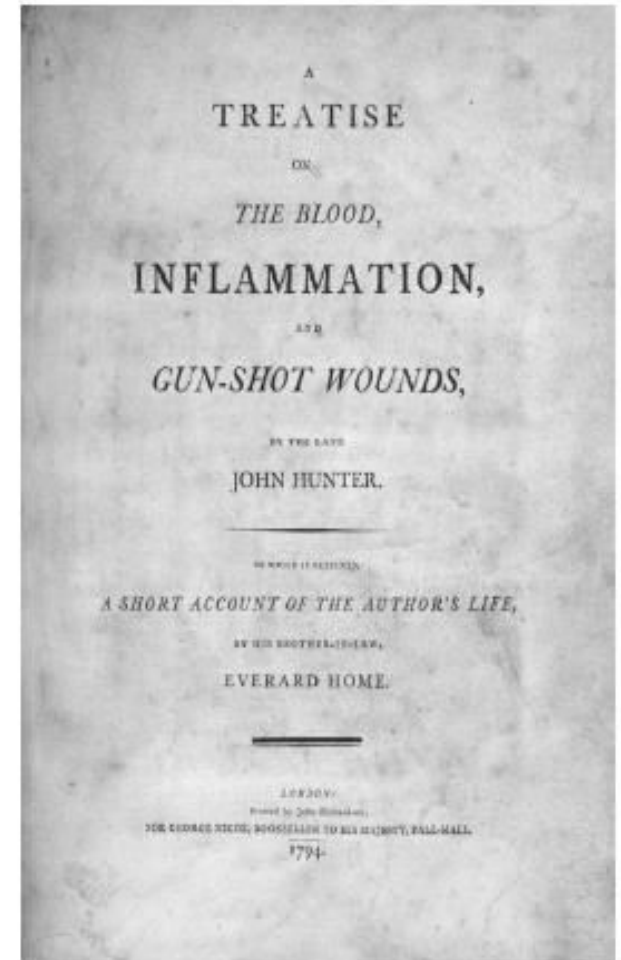
La recherche

- IL-1
- IL-6
- IL-8
- TNF- α
- Neopt erine
- sTREM1
- Copeptine
- Pro-adreno-medu
lline
- Pro-ANP

1794 : la VS



John Hunter
(1728-93)



"...from these experiments it appears, that the red part of inflammatory blood was heavier than that which is not so, and the serum was lighter. . ."

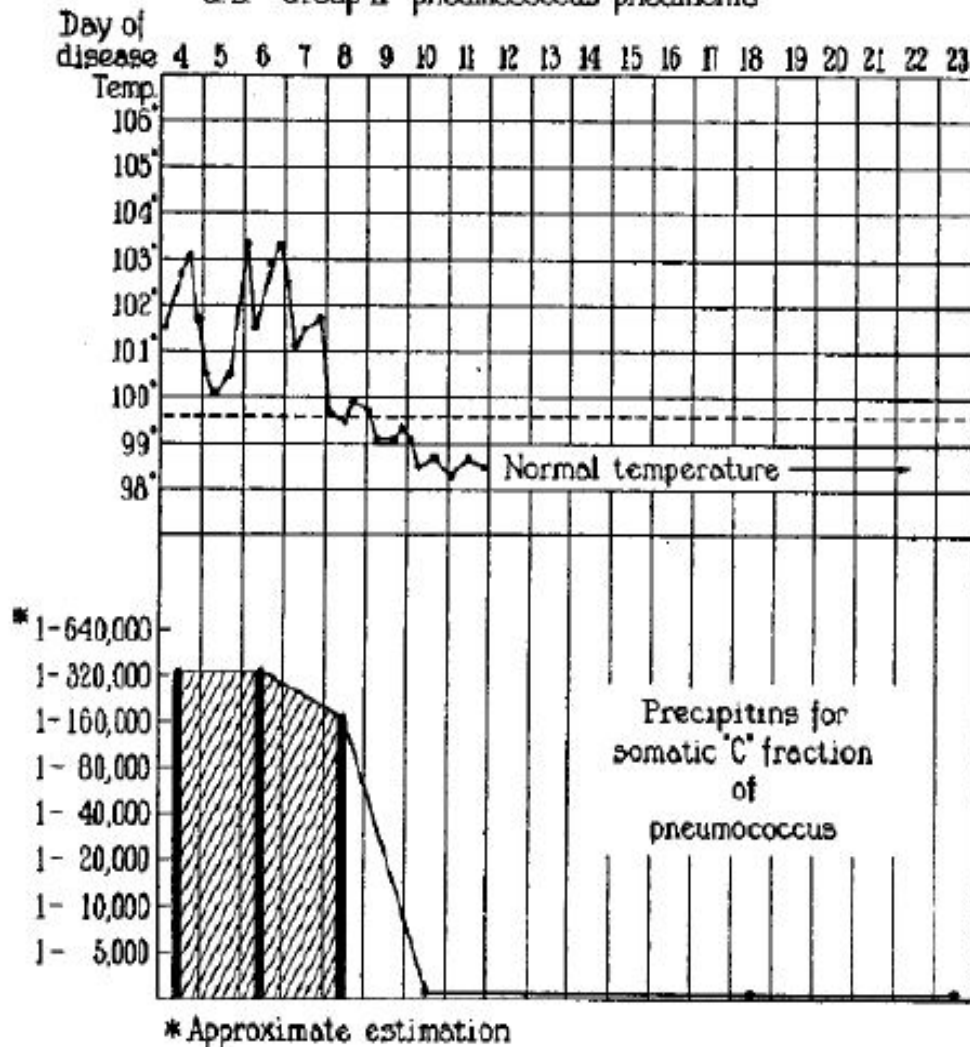
1930 : la CRP

SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS*

By WILLIAM S. TILLET, M.D., AND THOMAS FRANCIS, JR., M.D.

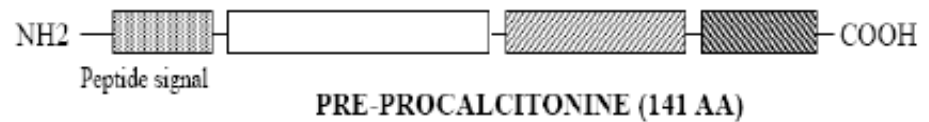
(From the Hospital of The Rockefeller Institute for Medical Research)

G.B. Group IV pneumococcus pneumonia



Secrétée par le foie.
Marqueur fréquemment
élevé en post-
opératoire, au décours
d'un infarctus du
myocarde, ou dans des
pathologies
inflammatoires non
infectieuses.
VPP faible dans le
diagnostic d'infection

1993 : la PCT



→ CELLULES C DE LA THYROÏDE

PROCALCITONINE 1-116 (116 AA, 13kDa)



N-PCT 1-57 (57 AA) []

Calcitonine 60-91 (32 AA) []

Katacalcine 96-116 (21 AA) []

Précurseur hormonal
N < 0,1 ng/ml

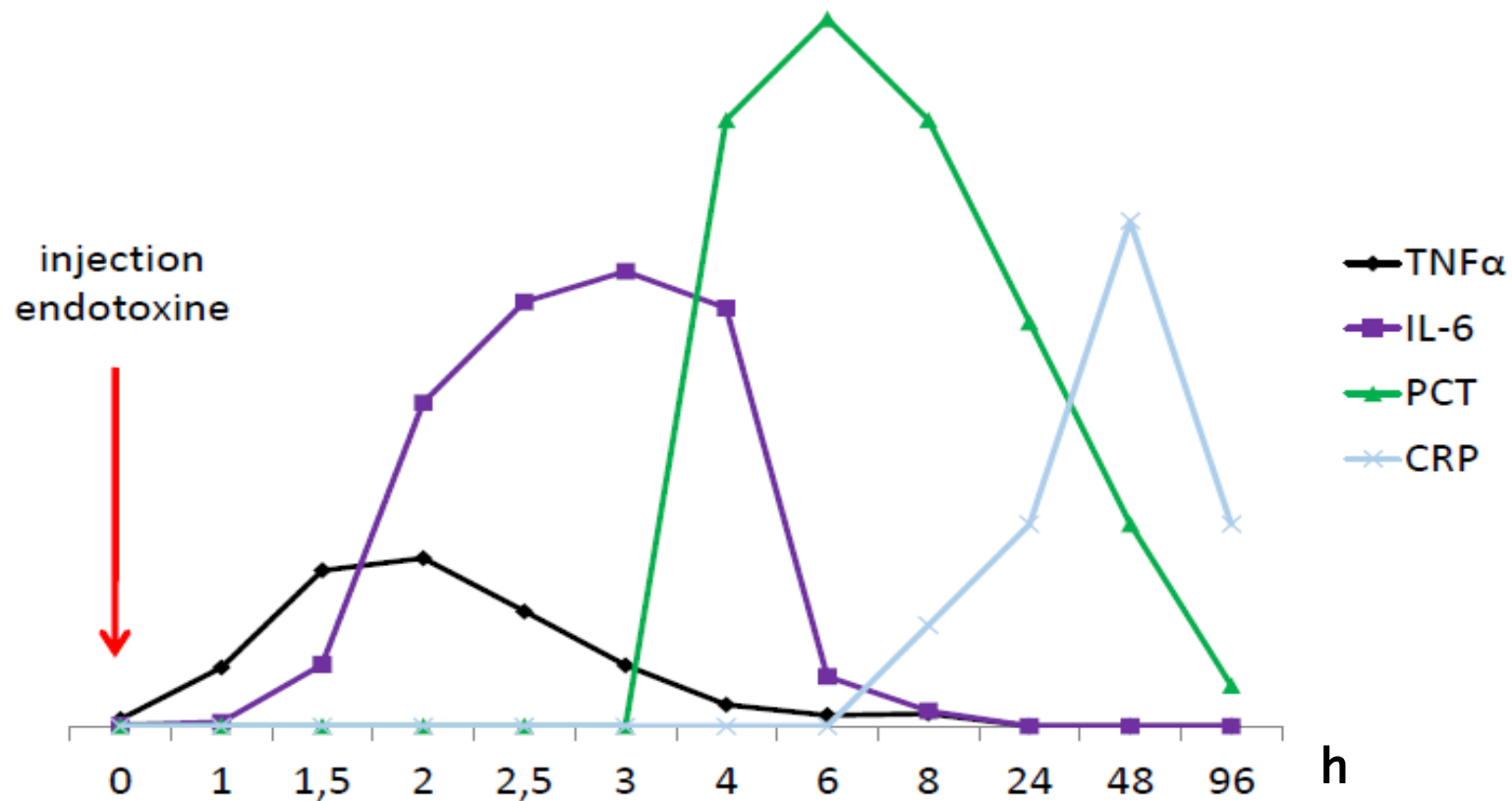


PCT en réanimation : marqueur diagnostique

L'optimisme initial

Endotoxin from *Escherichia coli* 0113:H10:k, was injected i.v. at a dose of 4 mg/kg BW into these healthy volunteers

PCT, CRP et syndrome inflammatoire





High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection

MARCEL ASSICOT DOMINIQUE GENDREL HERVÉ CARLIN
JOSETTE RAYMOND JEAN GUILBAUD CLAUDE BOHUON

Lancet 1993 ; 341 : 515-8

69 enfants (< 12 ans) hospitalisés

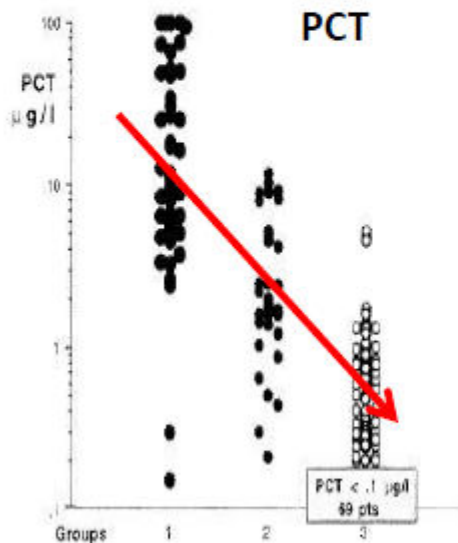
	absence d'infection (n=21)	sepsis sévères (n=19)	infections bactériennes localisées (n=11)	infections virales (n=18)
PCT (ng/ml)	< 0,1	6-53	0,1-1,5	
	p<0,05		p<0,05	

et diminution rapide lors de l'antibiothérapie

Comparison of PCT with CRP, IL-6 and IFN- α for differentiation of bacterial vs viral infections

Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guérin S, Ravilly S, Lefèvre H, Royer C, Lacombe C, Palmer P, Bouhon C

G1 : inf. bact invasives (46) G2 : inf. bact localisées (78) G3 : inf. virales (236)



méningi-test : permet
l'abstention antibiotique si

absence de convulsions, de purpura
et ED du LCR négatif
et PCT < 0,5 ng/ml

Se 100%
Sp 50%

Dubos, Arch Pediatr 2007

CRP, IL-6 : NS

PCT value of 1 microg/l or greater had better specificity, sensitivity and predictive value than CRP, interleukin 6 and interferon-alpha in children for distinguishing between viral and bacterial infections.

Low Serum Procalcitonin Level Accurately Predicts the Absence of Bacteremia in Adult Patients with Acute Fever

Catherine Chirouze,¹ Hélène Schuhmacher,³ Christian Rabaud,³ Helder Gil,² Norbert Khayat,¹ Jean-Marie Estavoyer,¹ Thierry May,³ and Bruno Hoen¹

CID 2002;35 (15 July)

**PCT vs CRP vs VS au cours
des infections (n = 165, hors ICU) bactériémiques (13%) ou non (87%)**

Parameter	Bacteremic episode group	Nonbacteremic episode group	P
Serum procalcitonin level, ^a ng/mL			
Mean ± SD	32.9 ± 82.9	2.6 ± 10.2	<.001
Range	0.2–353	0.05–87	
C-reactive protein level, ^b mg/L			
Mean ± SD	217 ± 136	141 ± 114	.007
Range	74–560	5–542	
Erythrocyte sedimentation rate, ^c mm/h			
Mean ± SD	59 ± 40	40.17 ± 30	.024
Range	13–151	1–119	

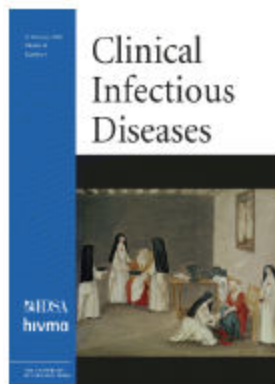
• performance PCT > CRP > VS

• cut-off PCT < 0,4 ng/ml

Se 95,2%

Sp 57,4%

VPN 98,9% (la seule bactériémie avec PCT inférieure était une IHC)



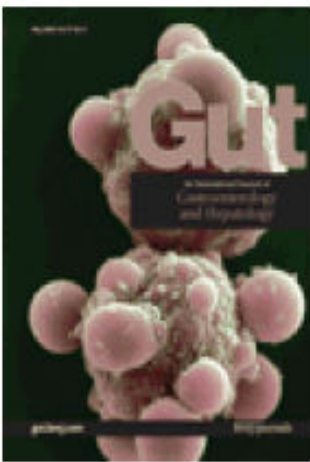
Assessment of Procalcitonin as a Diagnostic Marker of Underlying Infection in Patients with Febrile Neutropenia

Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis,^{1,2} Paraskevi Grecka,^{1,2} Garyfallia Poulakou,¹ Konstantinos Anargyrou,¹ Nikolaos Katsilambros,² and Helen Giamarellou¹

Table 6. Definitions of sensitivity, specificity, and positive predictive values of different concentrations of procalcitonin determined on the first day of febrile neutropenia for the diagnosis of severe sepsis.

Procalcitonin, ng/mL	Patients with severe sepsis		Patients with localized infections		Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, %
	No. of true positive results	No. of false negative results	No. of false positive results	No. of true negative results			
>0.5	10	1	14	9	90.9	39.1	41.7
>1.0	10	1	7	16	90.9	69.5	58.8
>1.5	10	1	5	18	90.9	78.3	66.7
>2.0	10	1	3	20	90.9	86.9	76.9
>2.5	5	6	1	22	45.5	95.6	83.3

NOTE. PPV, positive predictive value.



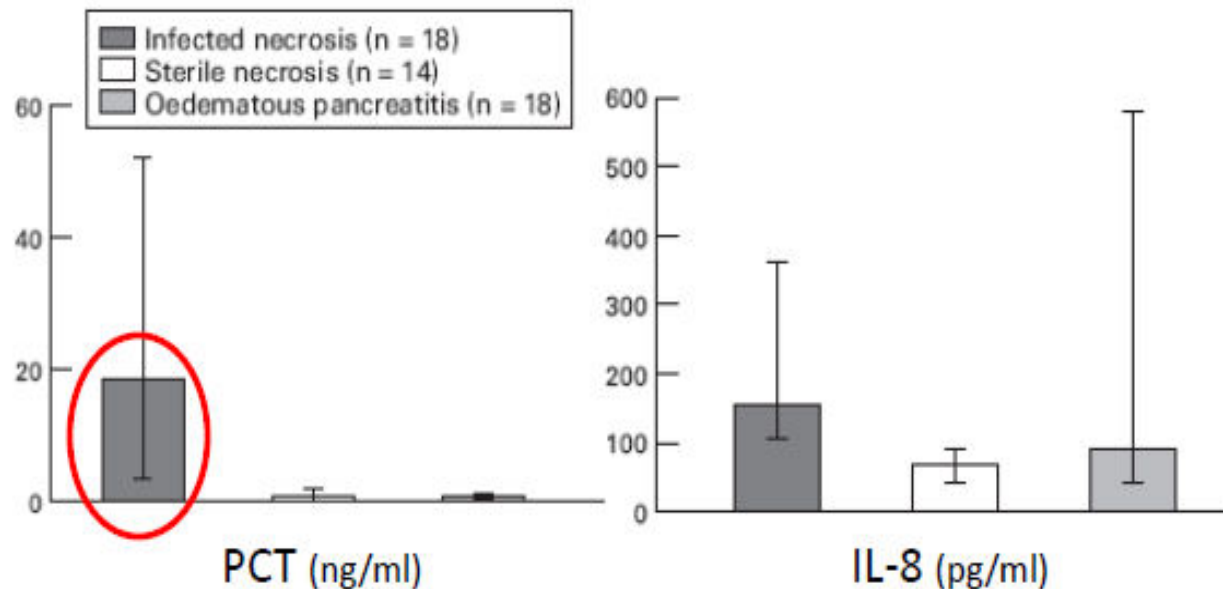
The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis

B Rau*, G Steinbach*, F Gansauge, J M Mayer, A Grünert, H G Beger

Gut 1997; 41: 832-840

Impact de la PCT et IL-8 au cours de 50 pancréatites aiguës

œdémateuses = 18 (I) nécrose stérile = 14 (II) nécrose infectée = 18 (III)



	cut-off	Se	Sp
Infection			
PCT	1,8	94%	90%
CRP	300	83%	78%
IL-8	112	72%	75%
MOF			
PCT	3	86%	92%
IL-8	140	79%	81%
Décès			
PCT	5,7	100%	92%
IL-8	140	91%	79%

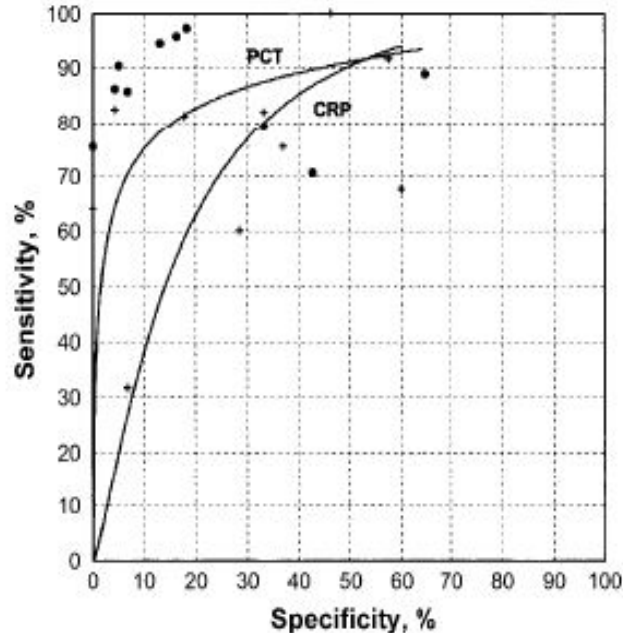


Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and **Meta-analysis** (12 études -dont 3 pédiatriques- entre 1999 et 2002)

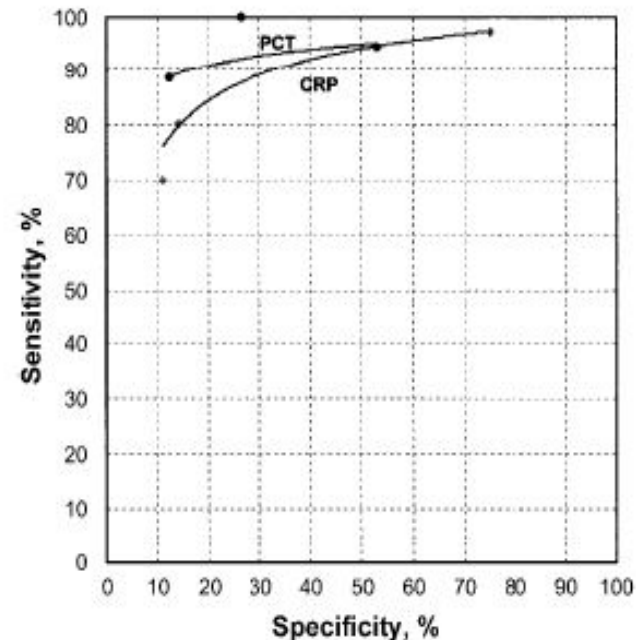
Liliana Simon,¹ France Gauvin,² Devendra K. Amre,² Patrick Saint-Louis,¹ and Jacques Lacroix²

- 684 enfants
- 702 adultes
- 50% en ICU

CID 2004;39 (15 July)



**PCT > CRP pour distinguer
sepsis et SIRS**
cut-off entre 0,6 et 6,1



**PCT > CRP pour distinguer les
infections bactériennes et virales**
cut-off entre 0,5 et 1

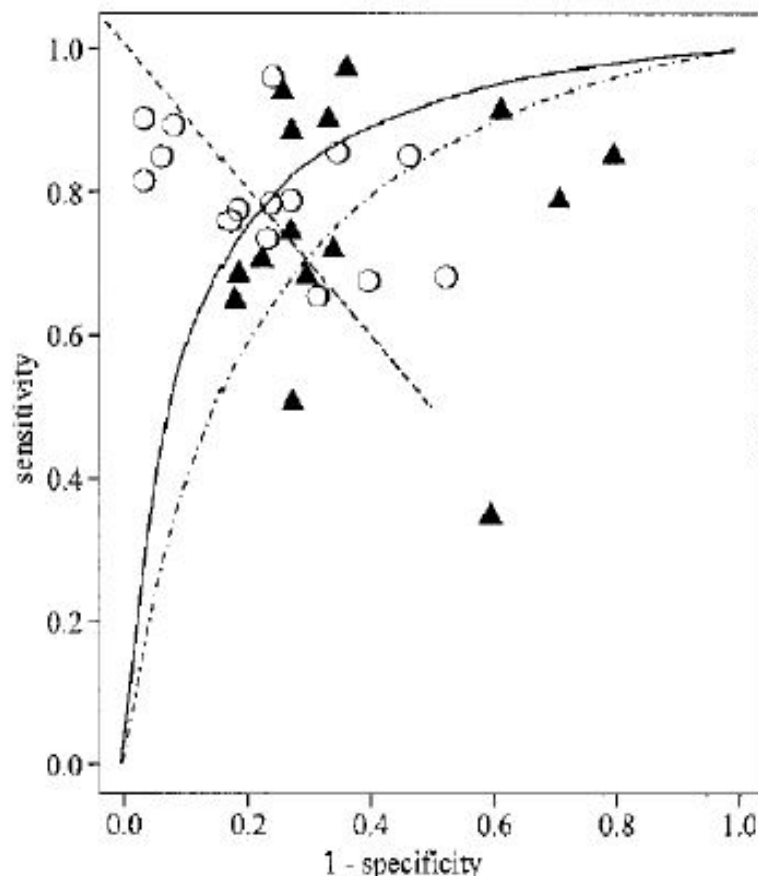
Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis

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

25 études
entre 1997 et 2004

- 2966 adultes
- en ICU med et/ou chir

- Se entre 42 et 100% Sp entre 48 et 100%
- OR diagnostique PCT = 14,7
CRP = 5,4
- **PCT > CRP à visée diagnostique**



La PCT en réanimation : marqueur diagnostique

Quelques déceptions



Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU?

Suprin E, Camus C, Gacouin A, LeTulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, Thomas R

75 sepsis (32% CS) vs 20 SIRS

Diagnostic infection J_0

- Cut-off PCT à 2 ng/ml : Se = 65% Sp = 70%
- Cut-off CRP à 100 mg/l : Se = 74% Sp = 74%
- Pas de corrélation au degré de sepsis
- ≤ 3 défaillances : niveau PCT id

Suivi J_2 et J_4

- Pour PCT : distinction uniquement pour groupe CS
- Pour CRP : distinction des 4 groupes
- CRP et PCT plus élevées parmi non survivants mais pas de différence au sein de chaque groupe

PCT and CRP had poor sensitivity and specificity for the diagnosis of infection. PCT did not clearly discriminate SIRS from sepsis or severe sepsis.



Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study

Shahin Gaiini¹, Ole Græsbøll Koldkjær², Court Pedersen¹ and Svend Stenvang Pedersen¹

**SIRS (19) vs Infections sans SIRS (32)
vs Sepsis (74 dont 1/3 sévères) vs Contrôles (48)**

- CRP, LBP et IL-6 > PCT

- pour le diagnostic d'infection vs SIRS + contrôles
- pour le diagnostic de sepsis vs infection sans sepsis

- PCT > CRP, LBP et IL-6 pour le diagnostic de sévérité du sepsis



Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia

Charles-Edouard Luyt
Alain Combes
Catherine Reynaud
Guillaume Heikman
Ania Nieszkowska
Marc Tonneller
Alexandra Aubry
Jean-Louis Trouillet
Maguy Bernard
Jean Chastre

PCT et diagnostic de PAVM

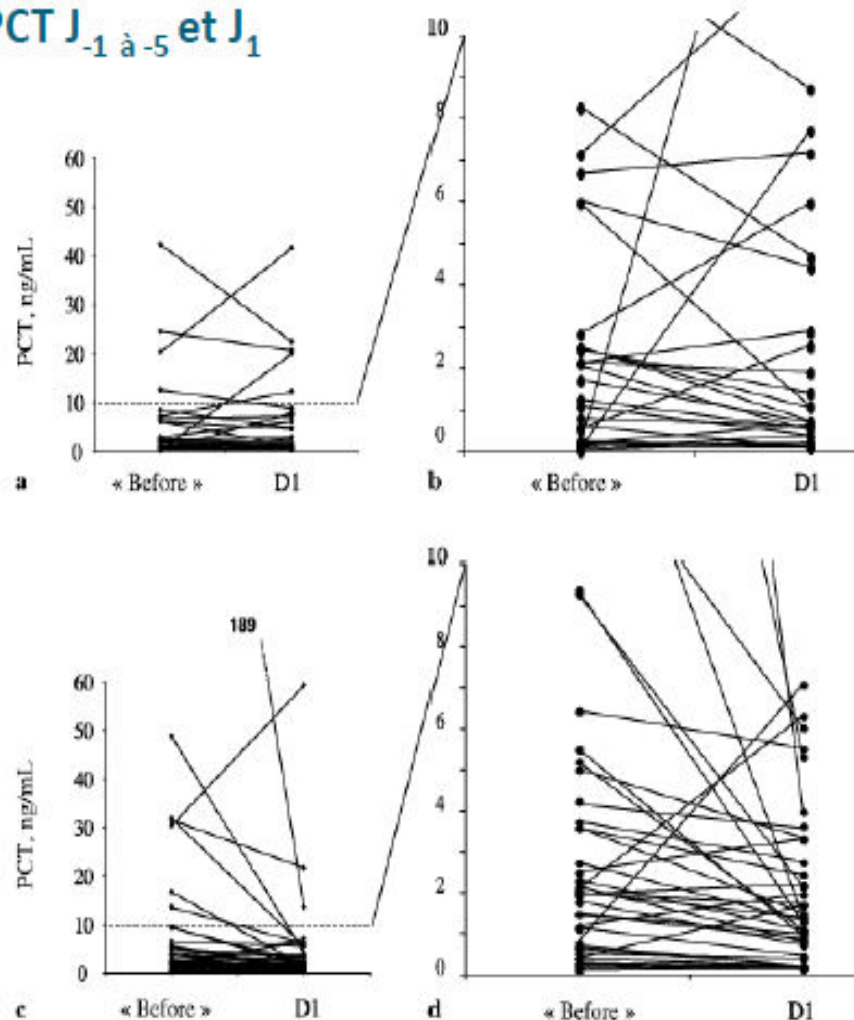
(n = 73 : 32 LBA+ vs 41 LBA-)

comparaison PCT J₋₁ à -5 et J₁

Intensive Care Med 2008

	PAVM confirmée	PAVM non confirmée	p
PCT avant J ₁	1,89 [0,18-6,01]	2,14 [0,76-5,75]	NS
PCT J ₁	1,07 [0,39-6,57]	1,40 [0,67-3,39]	NS

Pas de place pour la PCT dans la suspicion de PAVM





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

18 études entre 1996 et 2005

- 2097 adultes
- 80% en ICU

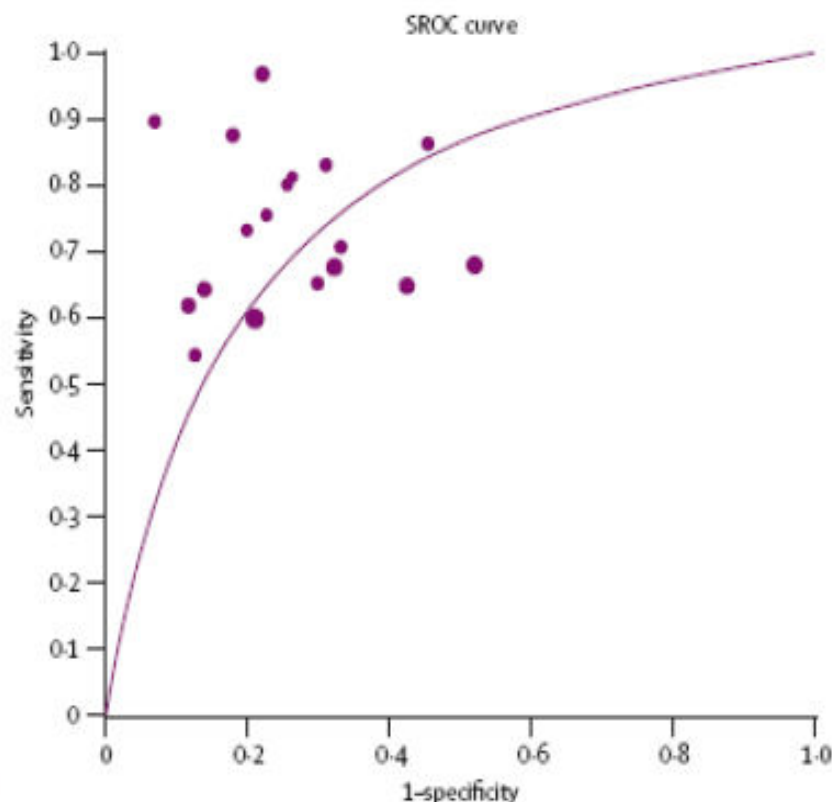
Pas d'aide formelle à la prise en charge

Lancet Infect Dis 2007 ; 7 : 210-7

- Se et Sp = 71%
- faible performance diagnostique entre

SIRS et sepsis (OR diagnostique < 8¹)

- si probabilité de sepsis pré-test = 40%, la PCT accroît la proba à 66%
- si probabilité de non sepsis = 43%, la PCT diminue la proba à 23%



¹risque d'avoir une PCT élevée chez les infectés : significatif au-delà de 25 voire 100

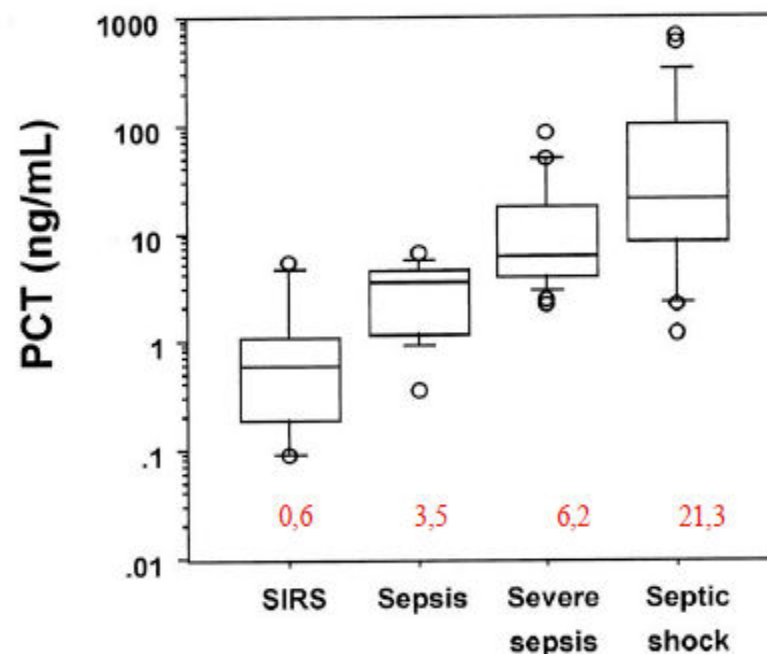
La PCT en réanimation : marqueur pronostique

Le vrai apport de la PCT ?

Harbarth S. et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukine-6, and interleukine-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis

Am J Respir Crit Care Med 2001;164:396-402

- 78 adultes suspects d'infection :
 - 18 SIRS
 - 14 sepsis
 - 21 sepsis sévères
 - 25 chocs septiques
- Réanimation médicale et chirurgicale



$p < 0,001$



Minerva Anesthesiol 2006 ; 72 : 69-80

Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU : diagnosis and monitoring of sepsis

Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuardi A, Sgarbi L, Paladino R

valeur pronostique de la PCT vs CRP vs GB vs SOFA

111 sepsis (13% CS dont 53% †) vs 45 SIRS vs 50 contrôles

- PCT et SOFA $\nearrow$ du sepsis au CS (mais pas CRP et GB)
- GB non discriminants
- $CRP_{sepsis} > CRP_{SIRS} = CRP_{trauma} = CRP_{contrôles}$
- $PCT_{sepsis} > PCT_{SIRS} > PCT_{contrôles}$ mais $= PCT_{trauma}$ à l'admission
- la PCT_{trauma} décroît précocement et ré augmente en cas d'infection (pas la CRP qui reste élevée)
- aucun lien démontré avec la mortalité

PCT_{max} plus précoce
que CRP_{max}

Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: Clinical and biological correlates

Roxane Claeys, MD; Stephanie Vinken, MD; Herbert Spapen, MD, PhD; Kristien ver Elst, MD; Katelyn Decochez, MD; Luc Huyghens, MD, PhD; Frans K. Gorus, MD, PhD

Valeur pronostique PCT vs CRP au cours de 53 CS (47% mortalité)

- PCT et CRP sont élevées dans 100% à 24h
- PCT et CRP sont corrélées au score APACHE à l'admission mais pas à la survie
- seule la PCT des survivants avait baissé à 24 et 48h (80 vs 41%), la décroissance de la CRP ne devenait informative qu'à 120h (63 vs 37%)

La cinétique de décroissance de la PCT est plus informative qu'une valeur isolée
(confirmé par Castelli (71 sepsis dont 21% CS), *Crit Care* 2004)



Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality*

Jens Ulrik Jensen, MD; Lars Heslet, MD, MDsc; Tom Hartvig Jensen, MD; Kurt Espersen, MD, PhD; Peter Steffensen, MSc; Michael Tvede, MD

Valeur pronostique de la PCT_{max} et de ses variations en ICU vs CRP et GB

mesure quotidienne chez 472 pts (cut-off 1 ng/ml)

- PCT_{max} < 1 ng/ml : mortalité_{90j} = 4,7%
- PCT_{max} ≥ 1 ng/ml : mortalité_{90j} = 24,9%, ≥ 5 ng/ml = 33,5%, > 50 ng/ml = 41%
- augmentation médiane en cas de sepsis = 8,4 vs 3,7 ng/ml chez non sepsis
- la mortalité_{90j} augmente avec le nb de jours d'augmentation de la PCT (1j : 56%, 2j : 62%, 3j : 72%) et décroît si la PCT décroît (30%)
- aucune corrélation pour la CRP et les GB

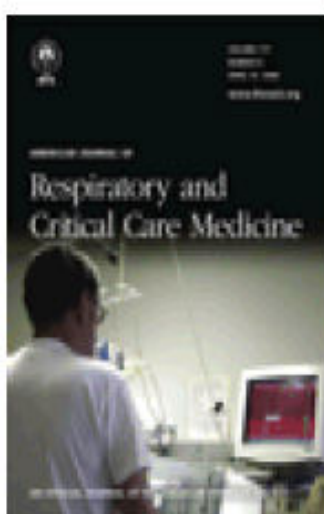


Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes

Krüger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, von Baum H, Suttorp N, Welte T, CAPNETZ study group

Eur Respir J 2008 ; 31 : 349-55

- 1671 PAC
- évaluation PCT, CRP, GB et CRB65
- seule la PCT est corrélée au CRB65
- PCT significativement plus élevée chez les non survivants (4%)
- pertinence pronostique similaire au CRB65



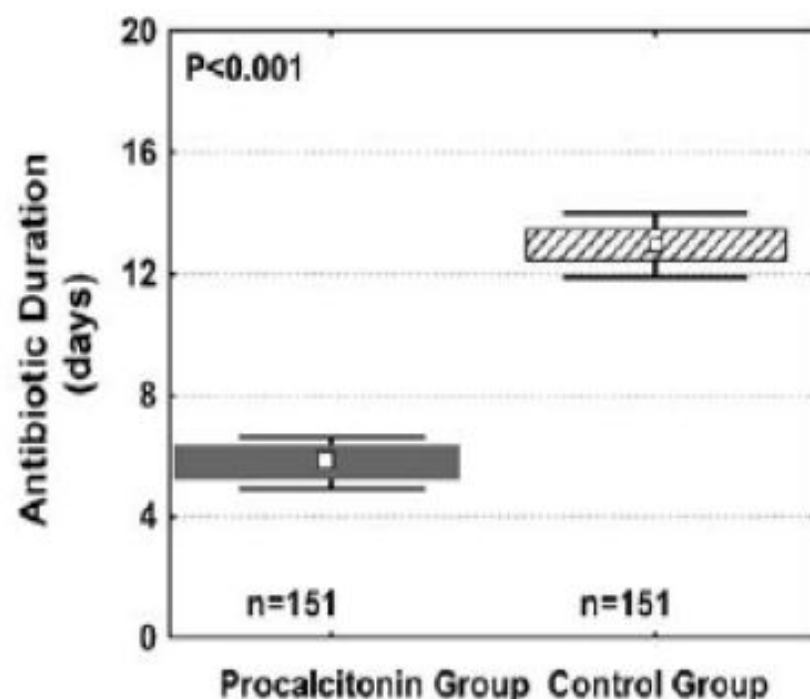
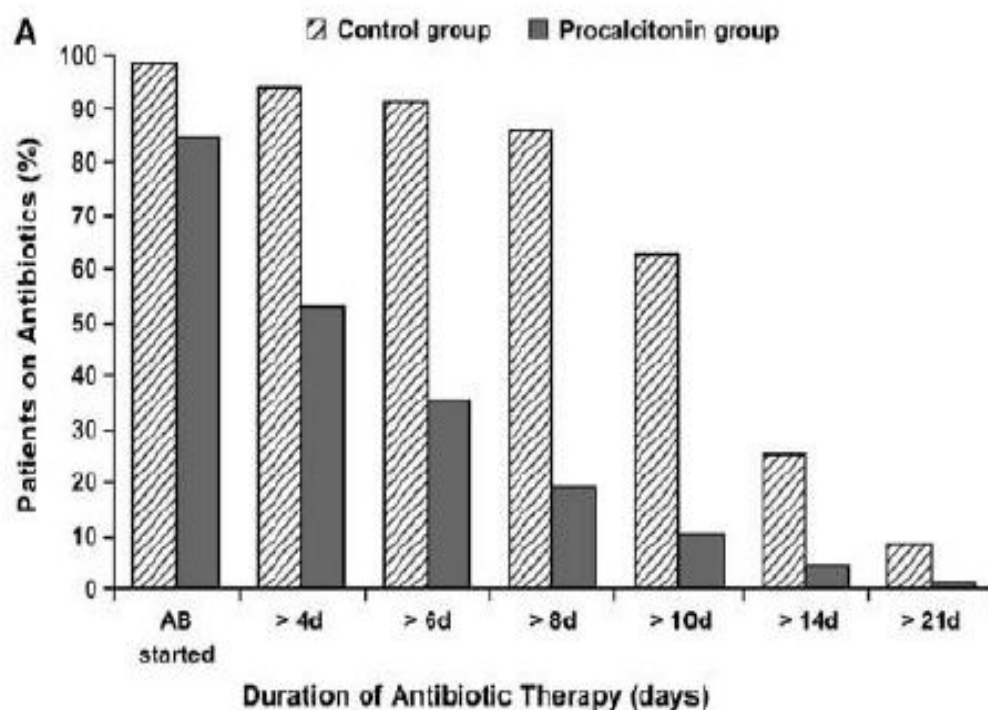
Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia

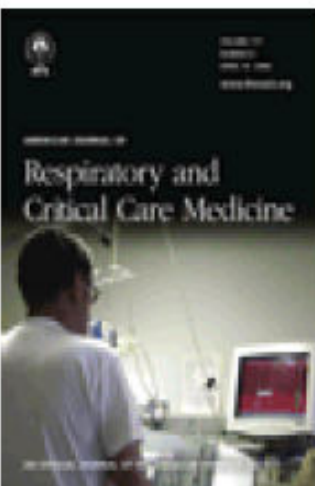
Mirjam Christ-Crain, Dalana Stolz, Roland Bingisser, Christian Müller, David Miedinger, Peter R. Huber, Werner Zimmerli, Stephan Harbarth, Michael Tamm, and Beat Müller

durée d'antibiothérapie guidée
par la PCT (n = 151) vs contrôles (n = 151)

hors ICU

Am J Respir Crit Care Med Vol 174, pp 84-93, 2006





Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia

Mirjam Christ-Crain, Dalana Stolz, Roland Bingisser, Christian Müller, David Miedinger, Peter R. Huber, Werner Zimmerli, Stephan Harbarth, Michael Tamm, and Beat Müller

durée d'antibiothérapie guidée
par la PCT (n = 151) vs contrôles (n = 151)
évaluation à 6 semaines

hors ICU

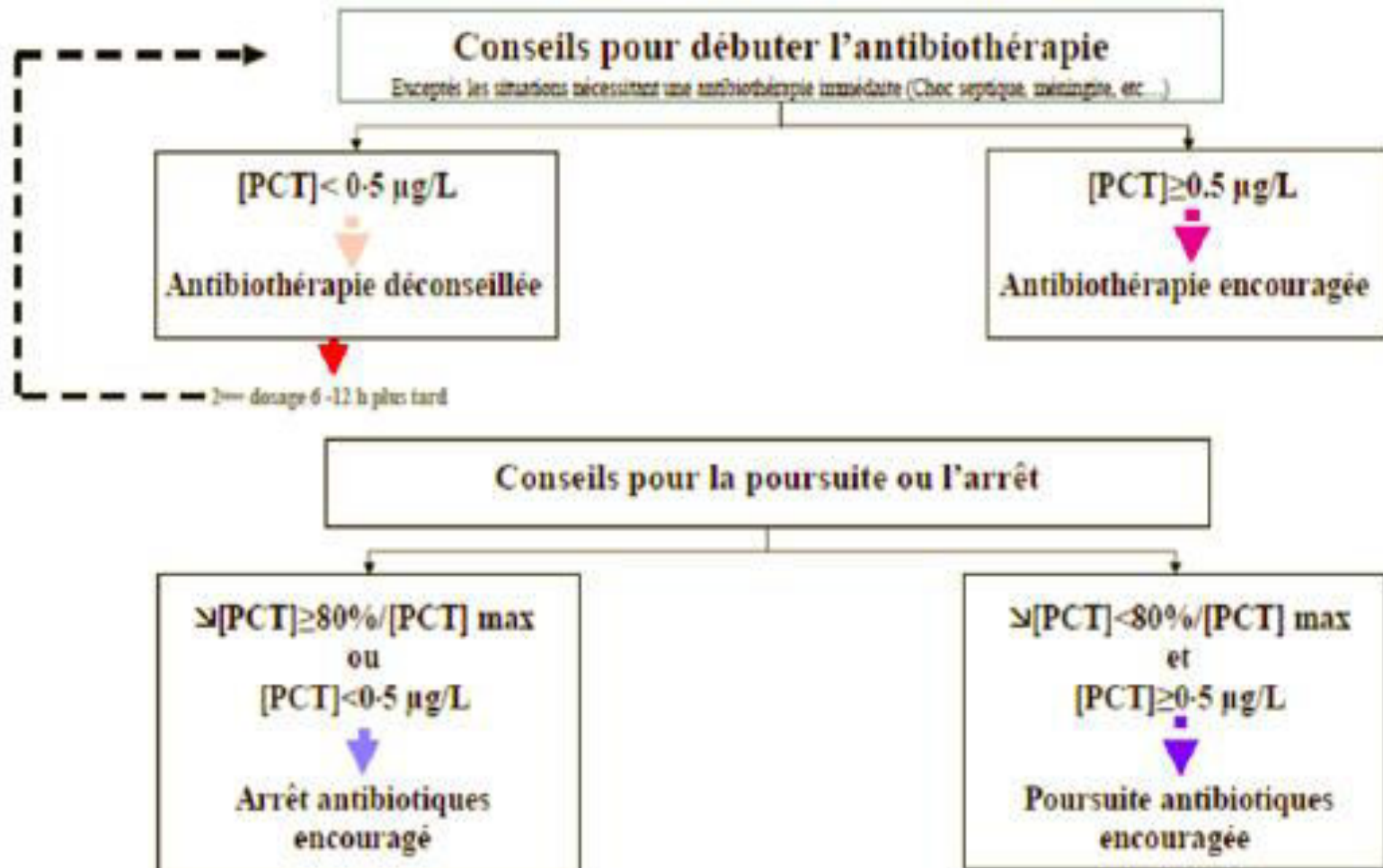
Am J Respir Crit Care Med Vol 174, pp 84-93, 2006

Arrêt AB incité si PCT < 0,25

	Procalcitonin Group (n = 151)	Control Group (n = 151)	p Value
Antibiotic costs total, U.S. dollars	29,428	59,535	< 0.001
Per patient, median (IQR)	100 (33-186)	190 (133-337)	< 0.001
Secondary outcomes			
Hospitalization, no. (%)	146 (97)	146 (97)	1.0
Hospitalization, d	12.0 ± 9.1	13.0 ± 9.0	0.35
Complications, no. (%)			
Need for ICU stay	20 (13)	21 (14)	0.87
Microbiological recurrence	1 (1)	0 (0)	0.32
Microbiological relapse	1 (1)	0 (0)	0.32
Clinical and radiologic recurrence	4 (3)	4 (3)	1.0
Persistence of pneumonia	1 (1)	3 (2)	0.31
Empyema	4 (3)	7 (5)	0.36
Acute respiratory distress syndrome	1 (1)	1 (1)	1.0
Death	18 (12)	20 (13)	0.73
Pneumonia-related mortality	10 (56)	10 (50)	0.73

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

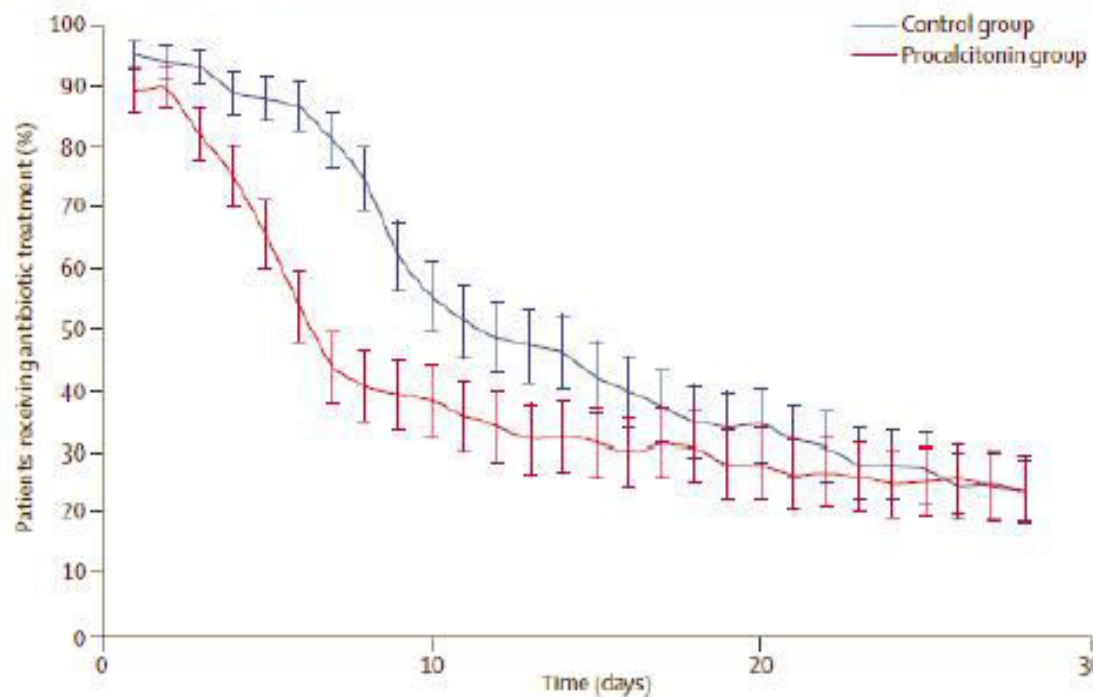
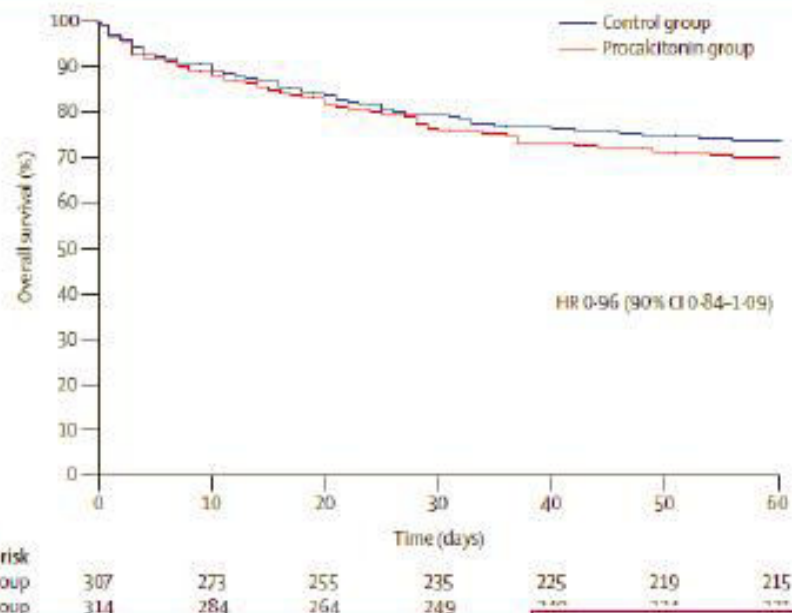
Lila Bevilacqua, Charles-Edouard Leyt, Florence Tubach, Christophe Cracco, Antonio Alvarez, Carole Schwebel, Frédérique Schortgen, Sigismond Lasecki, Benoît Veber, Monique Delhou, Maguy Bernard, Blandine Pasquet, Bernard Rénier, Christian Brun-Buisson, Jean Chastre,* Michel Wolff,* for the PRORATA trial group†



Characteristics at inclusion	PCT Group (N=307)	Control Group (N=314)
SAPS II SOFA score	43.8 (16.1) 7.5 (4.4)	43.4 (15.4) 7.2 (4.4)
Organ/system failure† Respiratory Cardiovascular Renal Central nervous system Hepatic Coagulation	148 (48.2%) 135 (44%) 58 (18.9%) 101 (32.9%) 13 (4.2%) 25 (8.1%)	137 (43.6%) 127 (40.4%) 48 (15.3%) 100 (31.8%) 13 (4.1%) 21 (6.7%)
Mechanical ventilation	211 (68.7%)	208 (66.2%)
Type of infection Community-acquired infection Hospital-acquired infection	153 (49.8%) 154 (50.2%)	173 (55.1%) 141 (44.9%)
Septic shock Positive blood cultures	138(44.9%) 55 (17.9%)	129 (41.1%) 53 (16.9%)
Infection site Pulmonary Urinary tract Skin and soft tissue Intra-abdominal Central nervous system Catheter-related infection Primary bloodstream infection Other	183 (70.9%) 24 (9.3%) 5 (1.9%) 14 (5.5%) 7 (2.7%) 5 (1.9%) 9 (3.5%) 11 (4.3%)	211 (74.3%) 18 (6.4%) 6 (2.1%) 20 (7.0%) 6 (2.1%) 3 (1.0%) 11 (3.9%) 9 (3.2%)

"Randomised comparison between oral and intravenous antibiotics in patients with community-acquired pneumonia: the results of the study are consistent with the published literature and support the use of oral antibiotics."

Source: The Lancet, 2014; 383: 1007-1014



La PCT en réanimation : revue de littérature

En pratique

Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations

Kenneth L. Becker, MD, PhD; Richard Snider, PhD; Eric S. Nylén, MD

La PCT en pratique clinique

Crit Care Med 2008 Vol. 36, No. 3

- méta analyse d'interprétations difficiles car
 - pas de gold standard diagnostique
 - hétérogénéité des cas (infections documentées ou non, bactériémie, sepsis, post opératoire, ICU...), des contrôles, des mesures (horaire/infection, /antibio, mesures isolées ou répétées...)
- infections bactériennes localisées
 - pneumonies : 19 à 63 ng/ml
 - PNA : 10 ng/ml : la valeur $\nearrow$ avec l'extension rénale

Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations

Kenneth L. Becker, MD, PhD; Richard Snider, PhD; Eric S. Nylen, MD

La PCT en pratique clinique

• sepsis

- marqueur diagnostique à l'échelle de la population mais pas de l'individu (faux négatifs) **PCT CS > SS > S** (< 0,05 à > 700)
- **PCT ≥ CRP** (? : méta-analyses contradictoires, OR diagnostiques ≈ 10)

	CRP	PCT ICU	PCT hors ICU
Se (%)	58-94	65-97	24-60
Sp (%)	33-94	48-94	58-94

...oui, peut être en ICU

- plus élevée au cours des bactériémies (GP ≈ GN)
- exceptionnellement > 2 ng/ml au cours des viroses et des mycoses systémiques
- très élevée au cours des accès palustres (valeur pronostique incertaine)
- sepsis néonatal : Se entre 30 et 100%, Sp entre 50 et 99% ...!

Autres marqueurs

A word cloud of various biomarkers and markers, including:

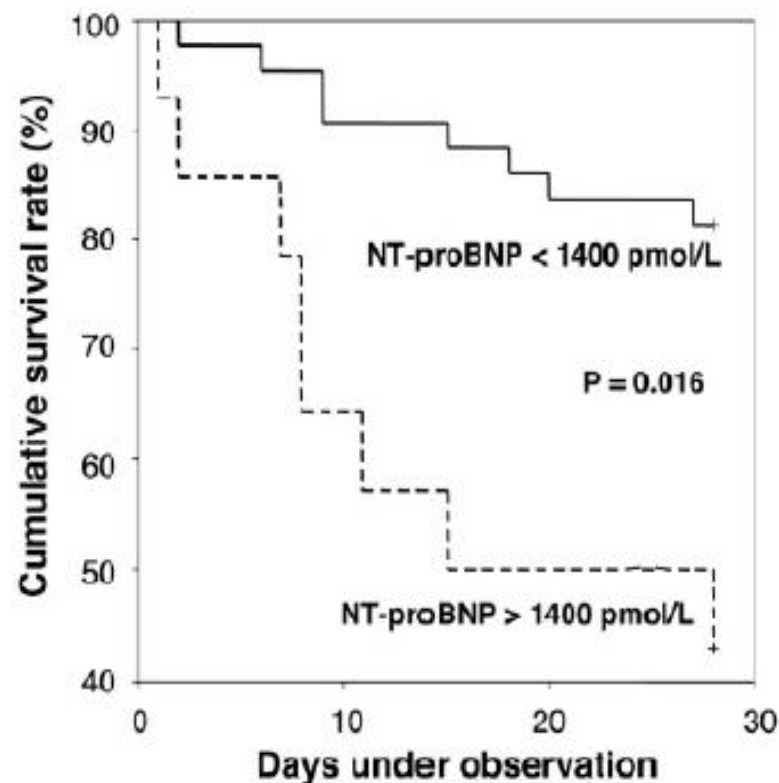
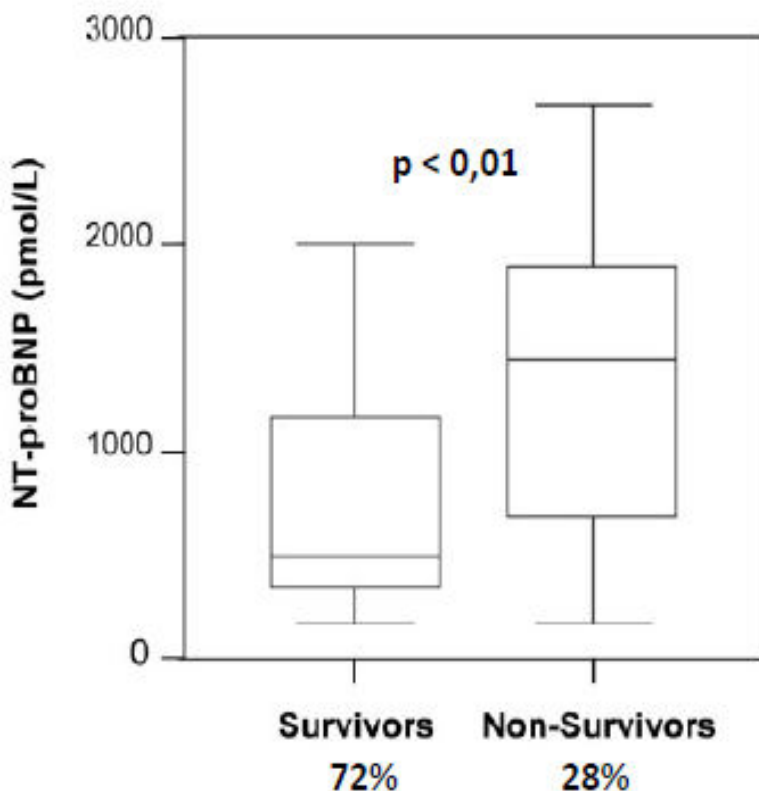
- HMGB 1
- Flag2
- IL-1
- CRP
- VS
- PCT
- MIF
- IL-8
- CD163
- IL-10
- Polynucléaires neutrophiles
- TNF α
- P-sélectine
- LBP
- STREM-1
- IL-2
- lactoferrine
- MIP-1 α
- élastase
- HMGB1
- IL-6
- BNP
- VCAM-1
- PAF
- suPAR
- Lactates

Prognostic Value of Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Severe Sepsis

Martina Brueckmann, MD*; Guenter Huhle, MD*; Siegfried Lang, PhD; Karl K. Haase, MD; Thomas Bertsch, MD; Christel Weiß, PhD; Jens J. Kaden, MD; Christian Putensen, MD; Martin Borggrefe, MD; Ursula Hoffmann, MD

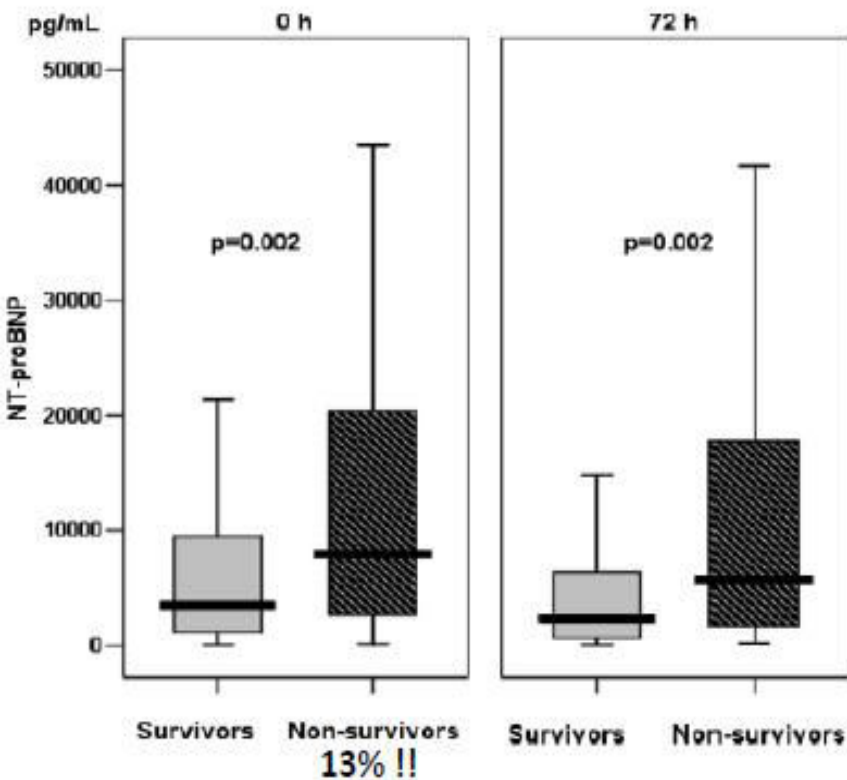
valeur pronostique du NT-proBNP à J₂
57 sepsis sévères

Circulation 2005;112:527-534.



Marjut Varpula, MD; Kari Pulkki, MD, PhD; Sari Karlsson, MD; Esko Ruokonen, MD, PhD; Ville Pettilä, MD, PhD; for the FINNSEPSIS Study Group

valeur pronostique du NT-ProBNP au cours du sepsis sévère ou du CS à J₀ (n = 251) et J₃ (n = 215)



- cut-off J_0 : 7090 pg/ml (Se 58% Sp 66%)
- cut-off J_3 : 8948 pg/ml (Se 45% Sp 81%)
- mortalité corrélée aux défaillances cardiovasculaires et respiratoires



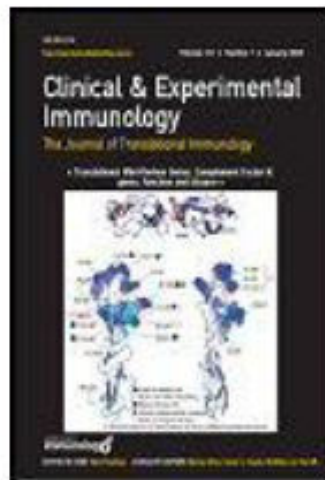
Diagnostic value of soluble CD163 serum levels in patients suspected of meningitis: Comparison with CRP and procalcitonin

Troels Bygum Knudsen ^a; Klaus Larsen ^b; Thomas Birk Kristiansen ^a; Holger Jon Møller ^c; Michael Tvede ^d; Jesper Eugen-Olsen ^b; Gitte Kronborg ^a

Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2007; 39: 542–553

pouvoir discriminant étiologique de 3 biomarqueurs (n = 22 méningites)

	identification bactérie vs virus		pertinence (AUC)
CRP	Se 93%	Sp 73%	0,91
PCT	Se 77%	Sp 82%	0,87
CD163	Se 47%	Sp 91%	0,72



New immunological serum markers in bacteraemia: anti-inflammatory soluble CD163, but not proinflammatory high mobility group-box 1 protein, is related to prognosis

S. Gañi,^{*} S. S. Pedersen,^{*}
O. G. Koldkjær,[†] C. Pedersen,^{*}
S. K. Moestrup[‡] and H. J. Møller[‡]

Clin Exp Immunol 2008 ; 151 : 423-31

étude comparative de biomarqueurs

HMGB-1 (cytokine pro-inf tardive¹) & **sCD 163** (marqueur macrophagique anti-inf)
versus CRP, PCT, PNN , LBP, IL-6 & IL-10
110 patients bactériémiques (6 CS)

- taux d'HMGB-1 corrélé aux taux de CRP, PCT, PNN
- taux de sCD163 corrélé aux taux d'IL-6 et IL-10
- seuls sCD163 et IL-6 apparaissent comme biomarqueurs pronostiques

¹par opposition à TNF et IL-1

Fernando A Bozza^{1,2}, Jorge I Salluh^{3,4}, André M Japiassu^{1,2,5}, Marcio Soares⁴, Edson F Assis⁶, Rachel N Gomes⁶, Marcelo T Bozza⁷, Hugo C Castro-Faria-Neto⁶ and Patricia T Bozza⁶

Plasma cytokine concentrations: severe sepsis versus septic shock (IL-2, IL-4, IL-5, IL-12, IL-17, G-CSF, GM-CSF, MIP-1 : NS)

Cytokine	Severe sepsis (<i>n</i> = 14)	Septic shock (<i>n</i> = 46)	<i>P</i> value ^a
IL-1 β	0.17 (0.00–0.79)	1.22 (0.01–7.33)	0.01
IL-6	1027 (583.1–4854)	5632 (1889–12170)	0.007
IL-7	0.00 (0.00–0.00)	8.475 (0.60–13.56)	< 0.001
IL-8	52.63 (24.16–122.4)	145.3 (74.37–520.2)	0.01
IL-10	2.270 (0.9500–11.72)	27.45 (6.835–116.3)	< 0.001
IL-13	0.27 (0.00–4.61)	7.21 (0.03–19.29)	0.008
IFN- γ	0.0000 (0.00–22.77)	33.10 (0.00–116.7)	0.03
MCP-1	6.295 (0.00–372.2)	753.9 (324.6–1689)	< 0.001
TNF- α	0.00 (0.00–2.78)	14.46 (2.68–47.00)	< 0.001



Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis

Fernando A Bozza^{1,2}, Jorge I Salluh^{3,4}, André M Japiassu^{1,2,5}, Marcio Soares⁴, Edson F Assis⁶, Rachel N Gomes⁵, Marcelo T Bozza⁷, Hugo C Castro-Faria-Neto⁶ and Patricia T Bozza⁶

Critical Care 2007, **11**:R49

Plasma cytokine concentrations: survivors versus nonsurvivors

Cytokines	Survivors (<i>n</i> = 31)	Nonsurvivors (28-day mortality; <i>n</i> = 29)	<i>P</i> value ^a
IL-4	0.00 (0.00–0.03)	0.84 (0.00–26.28)	0.042
IL-6	1,957.77 (971.92–6,295.47)	6,254.96 (2,446.01–15,972.40)	0.014
IL-8	94.69 (20.94–138.35)	281.39 (83.99–773.51)	0.001
MCP-1	268.36 (0.00–759.30)	757.78 (324.61–1,966.88)	0.004



Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells and the Diagnosis of Pneumonia

sTREM-1

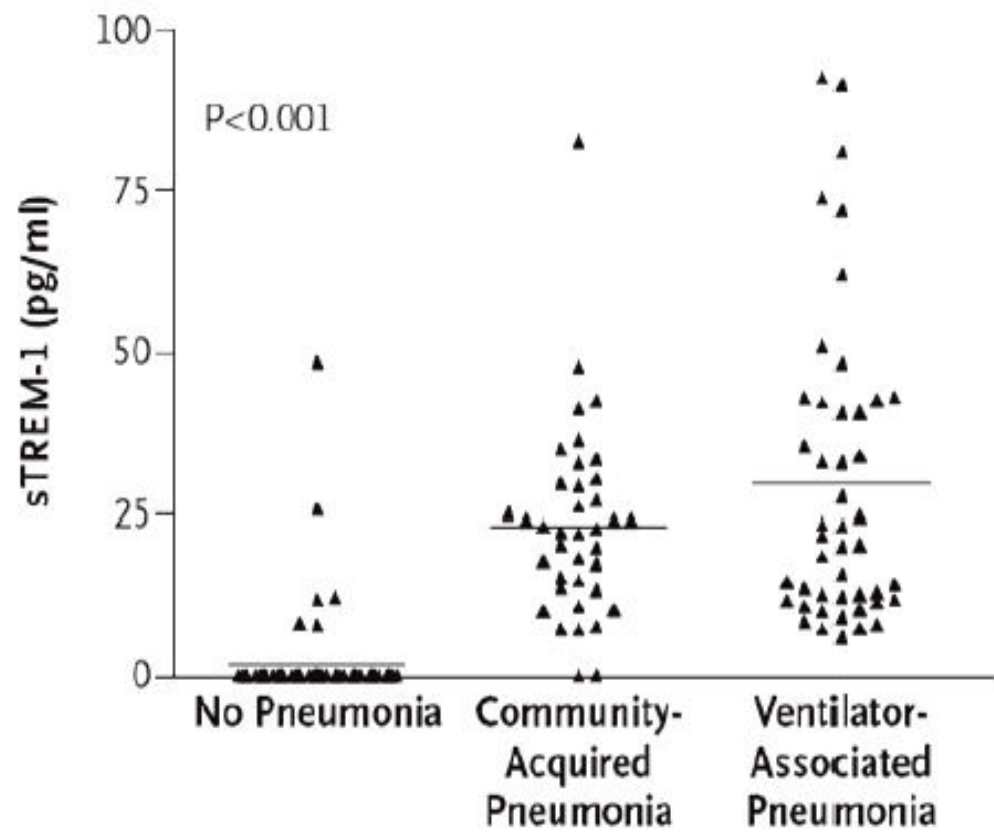
Sébastien Gibot, M.D., Aurélie Cravoisy, M.D., Bruno Levy, M.D., Ph.D.,
Marie-Christine Bene, M.D., Ph.D., Gilbert Faure, M.D., Ph.D.,
and Pierre-Edouard Bollaert, M.D., Ph.D.

valeur diagnostique du sTREM_{LBA}

dans les pneumonies (PAC = 38, PN = 46) vs contrôles (64)

N Engl J Med 2004

- cut-off = 5 pg/ml (Se = 98% Sp = 90%)
- GB, CRP et PCT non discriminants
- sTREM PAC = PN





Intensive Care Med 2008

Triggering receptors expressed on myeloid cells in pulmonary aspiration syndromes

sTREM-1

Ali A. El Solh
 Morohunfolu E. Akinnusi
 Misha Peter
 Ilya Berim
 Marcus J. Schultz
 Lilibeth Pineda

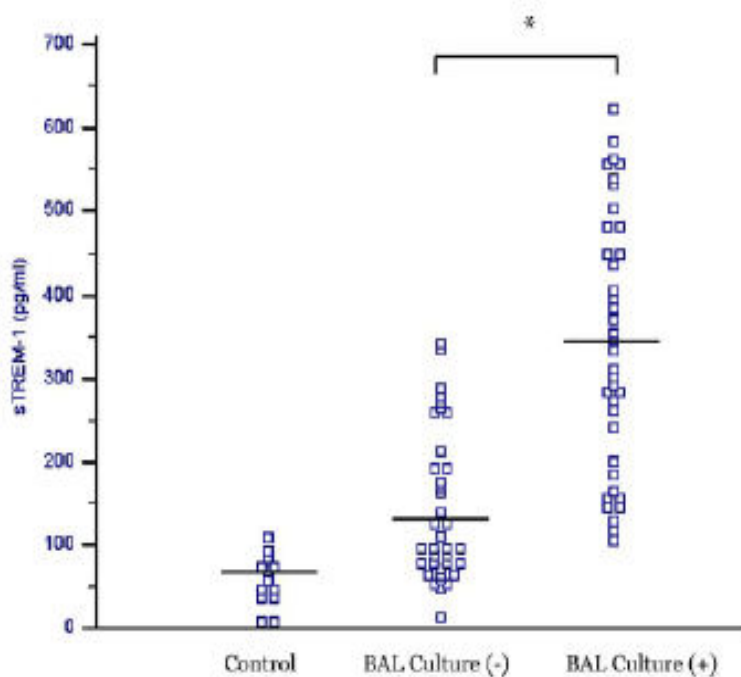
sTREM_{LBA}

« aspiration pneumonia » (LBA+ : infection) n = 38

versus

« aspiration pneumonitis » (LBA- : inflammation) n = 37

- valeurs de sTREM_{plasmatique} identiques
- valeurs de CRP identiques
- sTREM_{LBA} plus élevé si LBA+
- cut-off sTREM_{LBA} = 250 pg/ml (Se = 66% Sp = 92%)

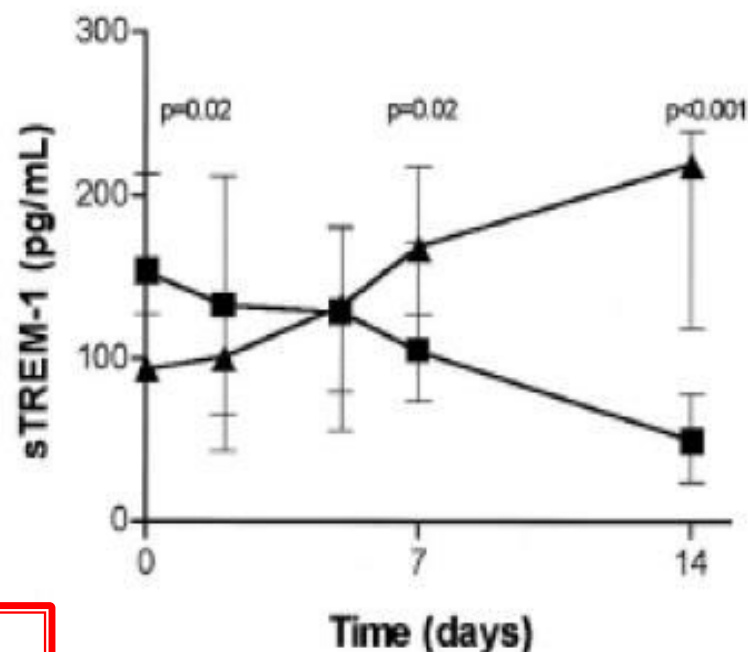
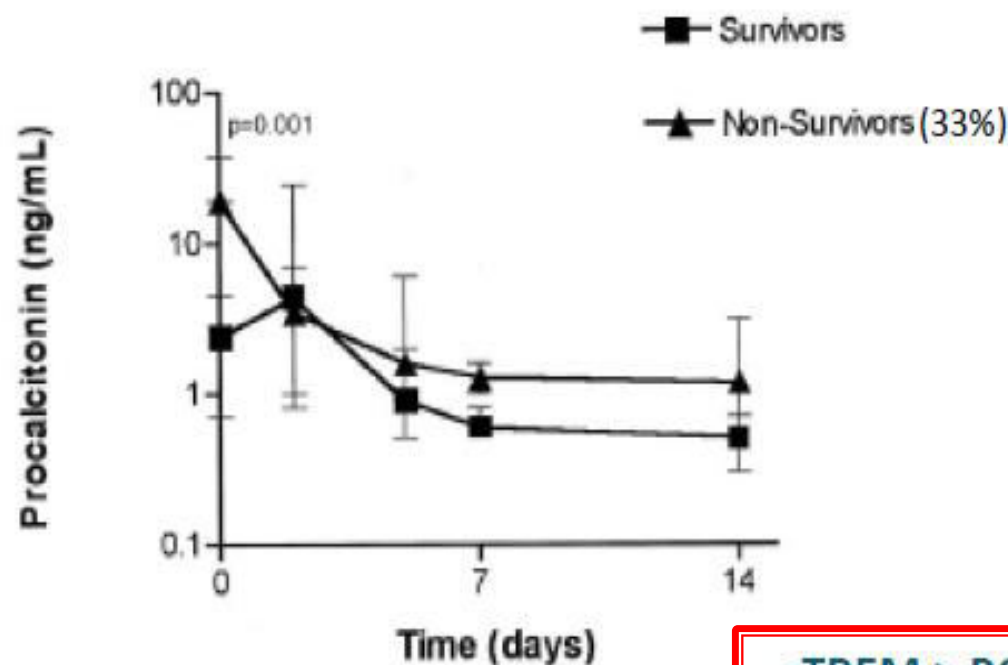


Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis

Sébastien Gibot, MD, PhD; Aurélie Cravoisy, MD; Marie-Nathalie Kolopp-Sarda, PharmD, PhD; Marie-Christine Béné, PharmSci, PhD; Gilbert Faure, MD, PhD; Pierre-Edouard Bollaert, MD, PhD; Bruno Levy, MD, PhD

Crit Care Med 2005 Vol. 33, No. 4

dosage du sTREM-1_{PLASMA} au cours du sepsis en ICU
(n = 63 dont 53% CS)

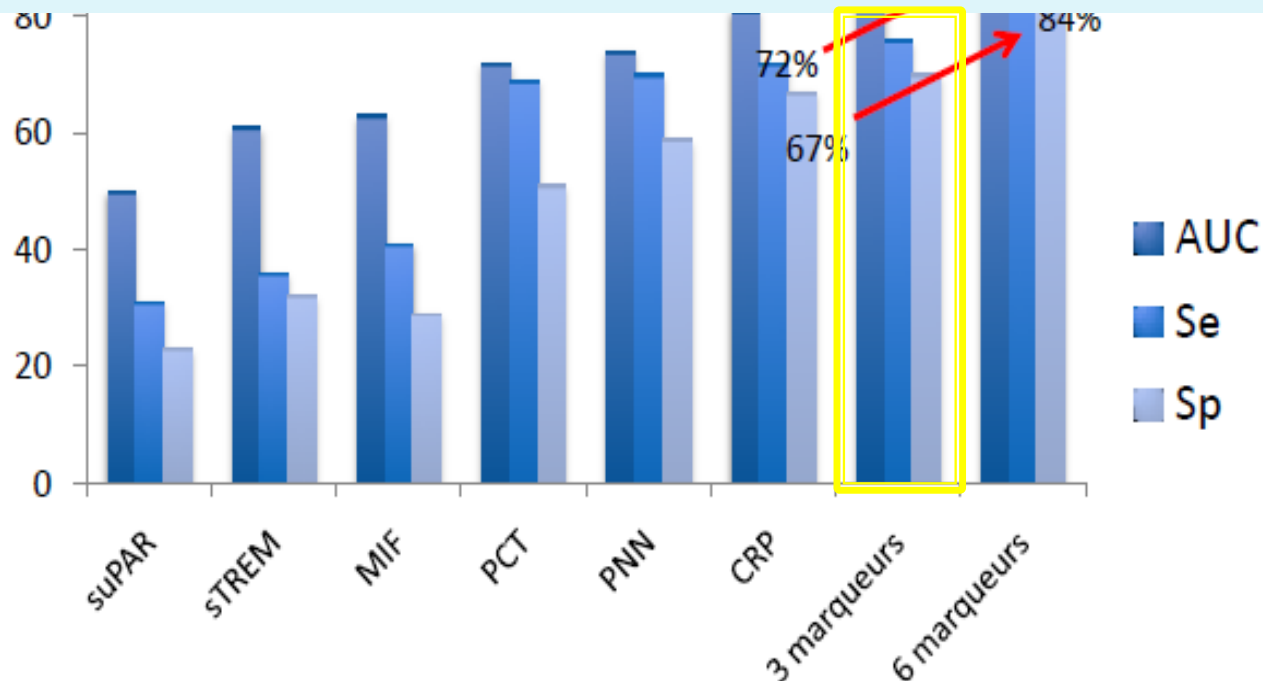


sTREM > PCT

Non pas un indice diagnostique, mais plutôt un indice pronostique de sévérité du sepsis

- ▶ **HLA-DR** : Antigène de surface présent à la surface des monocytes.
- ▶ **La Neoptérine Phospholipase A2** : relarguée par les monocytes après stimulation par différents médiateurs dont l'endotoxine bactérienne.
- ▶ **La copeptine** : fragment C-Tal AVP
- ▶ **Pro-ANP** : Pro-adréno-médulline

La régulation génétique dans le sepsis → aucun biomarqueur seul ne peut avoir une valeur diagnostique avec une sensibilité et une spécificité exceptionnelles, de guider le traitement et prédire le pronostic. Ainsi, la combinaison de marqueurs peut être bénéfique mais non encore identifiée.



LE MARQUEUR INFLAMMATOIRE IDEAL

- ▶ Concentration plasmatique = reflète l'intensité de la réaction inflammatoire.
L'augmentation du marqueur $> 25\%$ par rapport à sa cc° plasmatique basale.
- ▶ $\frac{1}{2}$ vie plasmatique suffisamment courte pour montrer l'efficacité du Ttt.
- ▶ Valeur pronostique fiable
- ▶ Dosage précis et réalisable en urgence.
- ▶ Cinétique rapide.
- ▶ Coût faible + + +



Quel biomarqueur infectieux ?

	intérêt diagnostique		intérêt pronostique		
	inflammation	étiologie	suivi	sévérité	mortalité
VS	±	-	-	-	-
CRP	+	-	+	-	-
PCT	+	+	+	+	± ?
Cytokines	+	-	-	+	± (IL-6, IL-8, MCP-1)
Lactates ¹	-	-	+	+	+
NT-proBNP	-	-	-	?	?
sTREM-1	+	-	±	+	+

CD163 – résistine – Flag2 –HMGB1 – DC : à confirmer

¹marqueur pronostique de l'hypoxie tissulaire statique (> 4 mmol/l) < cinétique

Quels biomarqueurs du sepsis ?

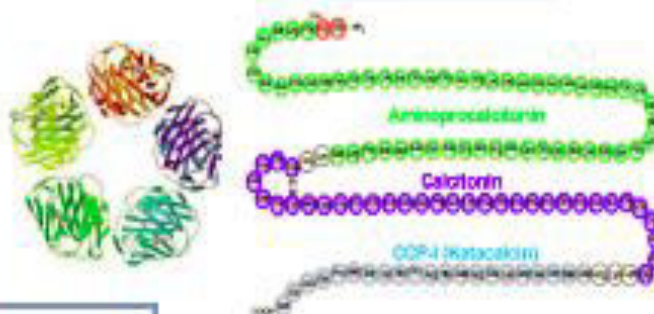
CRP



Faux positifs CRP

- Arthrite rhumatoïde juvénile
- Spondylarthrite ankylosante
- Maladie de Reiter
- Psoriasis
- Vascularites (Behçet, Wegener)
- Maladie de Crohn
- Lupus
- pancréatite aigue
- Maladie thrombo-embolique

PCT



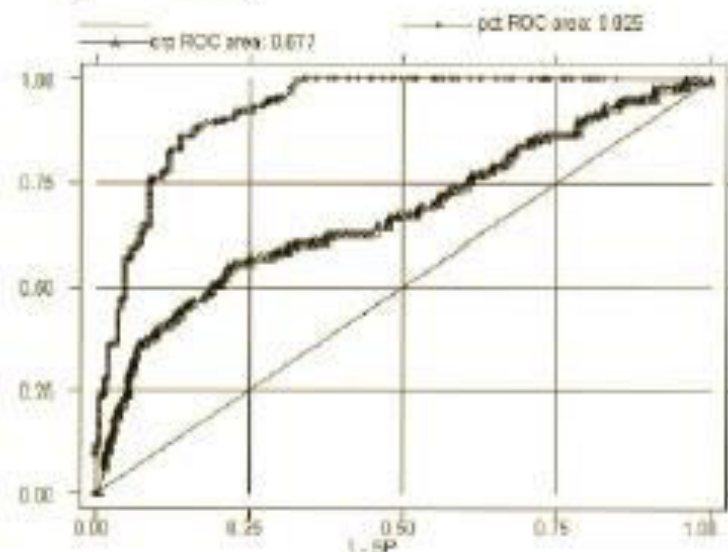
Faux positifs PCT

- Coup de chaleur
- SIRS post-opératoire
- Chirurgie cardiaque
- Arrêt cardiaque
- Hémolyse
- Hypoglycémie sévère
- Cancer métastasé (foie)
- (infection systémique à champignons)



Calcitonine

Précurseurs
dont la PCT



Müller B. et al JCEM 2001

Luzzani et al Crit Care Med 2003

Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations

Kenneth L. Becker, MD, PhD; Richard Snider, PhD; Eric S. Nylen, MD

La PCT en pratique clinique

Crit Care Med 2008 Vol. 36, No. 3

- Limites

- Faux négatifs

- infections localisées
 - normalisation ≠ arrêt antibiothérapie

- Faux positifs

- tumeurs neuro-endocrines (CMT, CPC, tumeurs carcinoïdes)
 - SIRS non infectieux (pancréatites aiguës, hyperthermie maligne, inhalations, infarctus mésentérique)
 - sepsis non bactériens (paludisme, viroses, infections fongiques)
 - traumatismes (polytraumatismes, chirurgies lourdes, brûlures étendues, dialyse péritonéale)



hyperPCT de qq jours avec un pic à J₁ [2-3 → 20]

(Becker, CCM 2008)

Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis.

Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R.

N Engl J Med 2015 Apr 23;372(17):1629–38.

AIM : test the sensitivity, face validity, and construct validity of SIRS.

METHODS: 172 ICU in Australia and New Zealand from 2000 to 2013.

Inclusion : Patients with infection and organ failure and categorized them according to whether they had signs meeting two or more SIRS criteria (SIRS–positive severe sepsis) or less than two SIRS criteria (SIRS–negative severe sepsis).

RESULTS:

Of 1,171,797 patients, a total of 109,663 had infection and organ failure.

96,385 patients (87.9%) had SIRS–positive severe sepsis

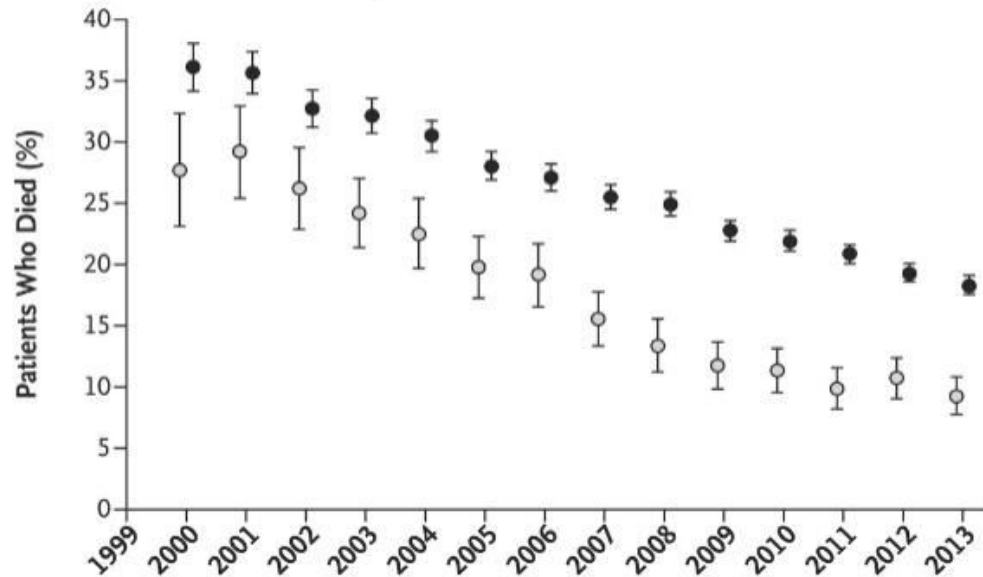
13,278 (12.1%) had SIRS–negative severe sepsis.

Over a period of 14 years, these groups had similar characteristics and changes in mortality :

- SIRS–positive group: 36.1% [829 of 2296 patients] to 18.3% [2037 of 11,119], $p < 0.001$;
- SIRS–negative group: 27.7% [100 of 361] to 9.3% [122 of 1315], $P < 0.001$).

● SIRS-positive sepsis ○ SIRS-negative sepsis

A Unadjusted Annual Mortality



B Adjusted Annual Odds of Death

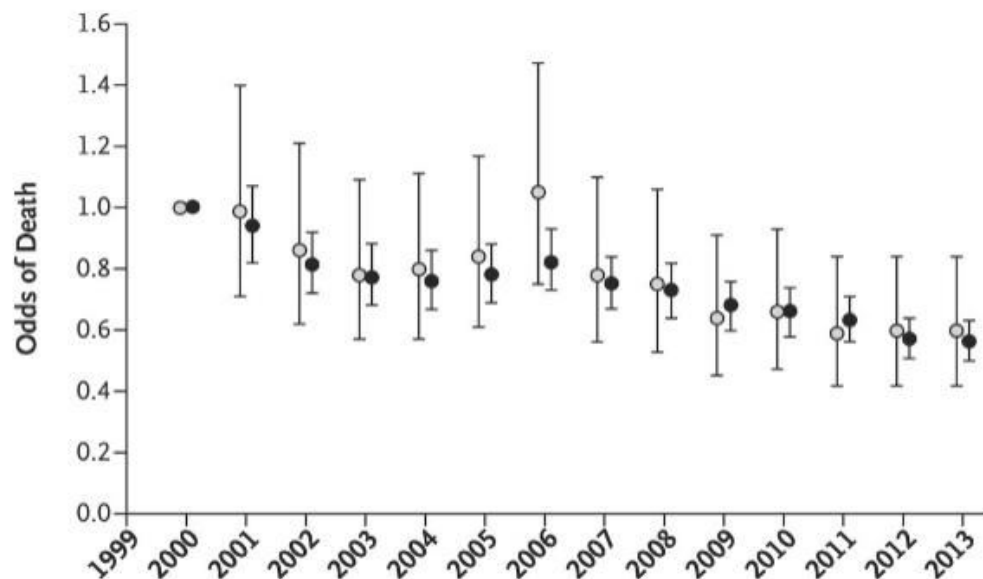
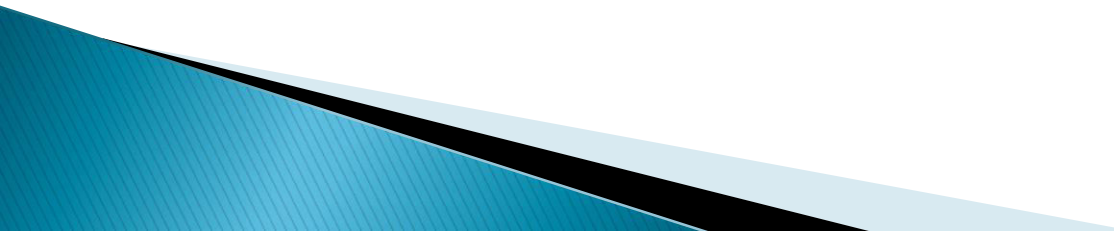


Figure 1. Mortality among Patients with Severe Sepsis, According to Status with Respect to Criteria for the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS).

Patients were categorized according to whether they had symptoms meeting two or more SIRS criteria (SIRS-positive sepsis) or symptoms meeting less than two SIRS criteria (SIRS-negative sepsis). Panel A shows the unadjusted annual mortality among patients in the two groups from 2000 through 2013, and Panel B shows the adjusted annual odds of death. The bars represent 95% confidence intervals.

Mortality increased linearly with each additional SIRS criterion (odds ratio for each additional criterion, 1.13; 95% CI, 1.11 to 1.15; $P < 0.001$) without any transitional increase in risk at a threshold of two SIRS criteria.

CONCLUSIONS

- ▶ We studied the sensitivity, face validity, and construct validity of the rule of using two or more SIRS criteria for the diagnosis of severe sepsis in the first 24 hours after ICU admission. We found that the **SIRS-criteria rule missed one patient in eight with severe sepsis.**
 - ▶ Such patients with **SIRS-negative severe sepsis had lower but still substantial mortality**, as compared with patients with SIRS-positive sepsis, and the incidence, proportion, and mortality decreased over time almost identically to the rates among patients with SIRS-positive sepsis.
 - ▶ In addition, their unadjusted and adjusted discharge rates to a rehabilitation or long-term care facility were also similar, as were predictors of mortality.
 - ▶ Finally, in the adjusted analysis, **mortality increased linearly with each additional SIRS criterion** from 0 to 4 without any transitional increase in risk at a threshold of two criteria.
- 

Campagne « Surviving Sepsis » (Survivre au

TABLEAU 1. Critères De Diagnostic Du Sepsis

Infection, connue ou soupçonnée, et certains des éléments suivants :

Variables générales

- Fièvre ($> 38,3^{\circ}\text{C}$)
- Hypothermie (température de base $< 36^{\circ}\text{C}$)
- Fréquence cardiaque $> 90/\text{min}^{-1}$ ou plus de deux déviations standard au-dessus de la valeur normale par rapport à l'âge
- Tachypnée
- Altération de l'état mental
- Oedème important ou équilibre électrolytique positif ($> 20\text{ ml/kg}$, sur 24 h)
- Hyperglycémie (glycémie plasmatique $> 140\text{ mg/dl}$ ou $7,7\text{ mmol/l}$) en l'absence de diabète

Variables inflammatoires

- Leucocytose (nombre de leucocytes $> 12\,000\ \mu\text{l}^{-1}$)
- Leucopénie (nombre de leucocytes $< 4\,000\ \mu\text{l}^{-1}$)
- Nombre normal de leucocytes avec une valeur supérieure à 10 % des formes immatures
- Protéine C-réactive plasmatique plus de deux déviations standard au-dessus de la valeur normale
- Procalcitonine plasmatique plus de deux déviations standard au-dessus de la valeur normale

Variables hémodynamiques

- Hypotension artérielle (TAS $< 90\text{ mmHg}$, PAM $< 70\text{ mmHg}$ ou une baisse de la TAS $> 40\text{ mmHg}$ chez les adultes ou moins de deux déviations standard en dessous de la normale pour l'âge)

Variables de défaillance viscérale

- Hypoxémie artérielle ($\text{Pao}_2/\text{Fio}_2 < 300$)
- Oligurie aiguë (diurèse $< 0,5\text{ ml/kg/h}$ pour au moins 2 h malgré une réanimation liquidienne adéquate)
- Augmentation de la créatinine $> 0,5\text{ mg/dl}$ ou $44,2\ \mu\text{mol/l}$
- Anomalies de la coagulation (RIN $> 1,5$ ou temps de thromboplastique partielle activée $> 60\text{ s}$)
- Iléus (bruits intestinaux absents)
- Thrombocytopénie (nombre de plaquettes $< 100\,000\ \mu\text{l}^{-1}$)
- Hyperbilirubinémie (bilirubine totale plasmatique $> 4\text{ mg/dl}$ ou $70\ \mu\text{mol/l}$)

Variables d'irrigation des tissus

- Hyperlactatémie ($> 1\text{ mmol/l}$)
- Diminution de remplissage capillaire ou marbrures

Conclusion

La PCT est un bon marqueur de sévérité et de **suivi** d'infection systémique.

L'interprétation des marqueurs doit toujours être associée aux arguments cliniques et paracliniques du sepsis.

Les scores sont controversés concernant l'évolution et le suivi du Ttt des maladies septiques*, les biomarqueurs sont considérés comme des **outils complémentaires** → **algorithme clinique****.

*Siegler BH, et al. Use of biomarkers in sepsis. Update and perspectives. *Anaesthesist*. 2014;63:678–690.

** [Rowland T](#), et al. Procalcitonin: potential role in diagnosis and management of sepsis. *Adv Clin Chem*. 2015;68:71-86. doi: 10.1016/bs.acc.2014.11.005. Epub 2015 Jan 7.

