

# INTÉRÊT DE LA PROCALCITONINE EN RÉANIMATION

BOUSSELMI Kamel

# INTRODUCTION

- ❑ + 50% des patients hospitalisés dans un service de réanimation médicale développent un SIRS.
- ❑ Un sepsis se déclare chez 25% des patients hospitalisés dans les unités de soins intensifs.
- ❑ 25% des patients développant un sepsis sévère évoluent vers un choc septique.

# A-t-on besoin de marqueurs?

- Oui
- Pas de façon systématique
- Si probabilité pré-test n'est pas nulle
- Ou au contraire pas proche de 100%

# Le marqueur idéal...

- ⦿ Différencie ceux qui ont une infection de ceux qui n'en ont pas
- ⦿ S'élève en fonction de la sévérité
- ⦿ Prédit l'évolution
- ⦿ Evalue la réponse au traitement
- ⦿ Et enfin faible coût

# Le marqueur idéal...

- Différencie ceux qui ont une infection de ceux qui n'en ont pas
- S'élève en fonction de la sévérité
- Prédit l'évolution
- Evalue la réponse au traitement
- Et enfin faible coût

**N'EXISTE PAS**

# Comment interpréter le résultat d'un test ?

- Sensibilité = probabilité d'avoir le test + si on est malade
- Spécificité = probabilité d'avoir le test – 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

# Aucun intérêt diagnostique

- Tableau évident d'infection (pneumonie, pyélonéphrite, angiocholite...)

# PLAN

- La PCT: marqueur de l'infection?
- Instauration d'une antibiothérapie en réanimation
- Intérêt pronostic
- Durée du traitement

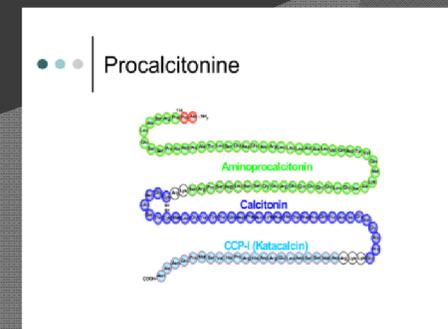
# PLAN

- ① La PCT: marqueur de l'infection?
- ① Instauration d'une antibiothérapie en réanimation
- ① Intérêt pronostic
- ① Durée de traitement

# Procalcitonine (PCT)

- Une pro-hormone, précurseur de la calcitonine, qui comprend 116 aa
- Elle est normalement produite par les cellules C de la thyroïde
- A l'état physiologique, les concentrations sériques  $< 0.05$  ng/ml
- Décrite initialement comme un marqueur spécifique d'infection bactérienne

Assicot M et al Lancet 1993



# Procalcitonine

## Faux positifs d'infection bactérienne:

- Coup de chaleur
- SIRS post-opératoire
- Chirurgie cardiaque
- Arrêt cardiaque
- Cancer métastasé (foie)
- Hémolyse (problème de dosage)
- (paludisme)

## Faux négatifs:

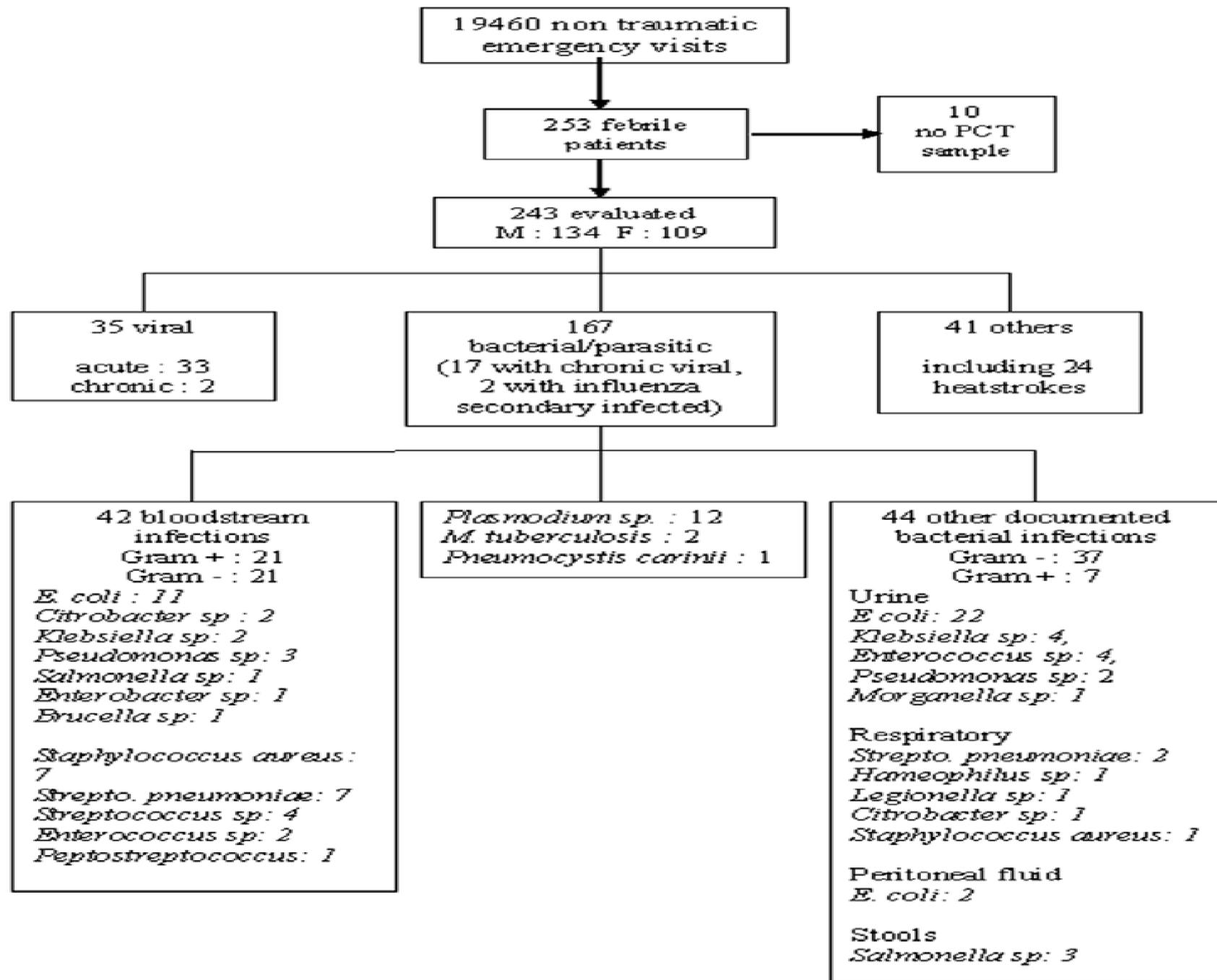
Infection localisée  
Infection précoce  
Infection décapitée

# **Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department**

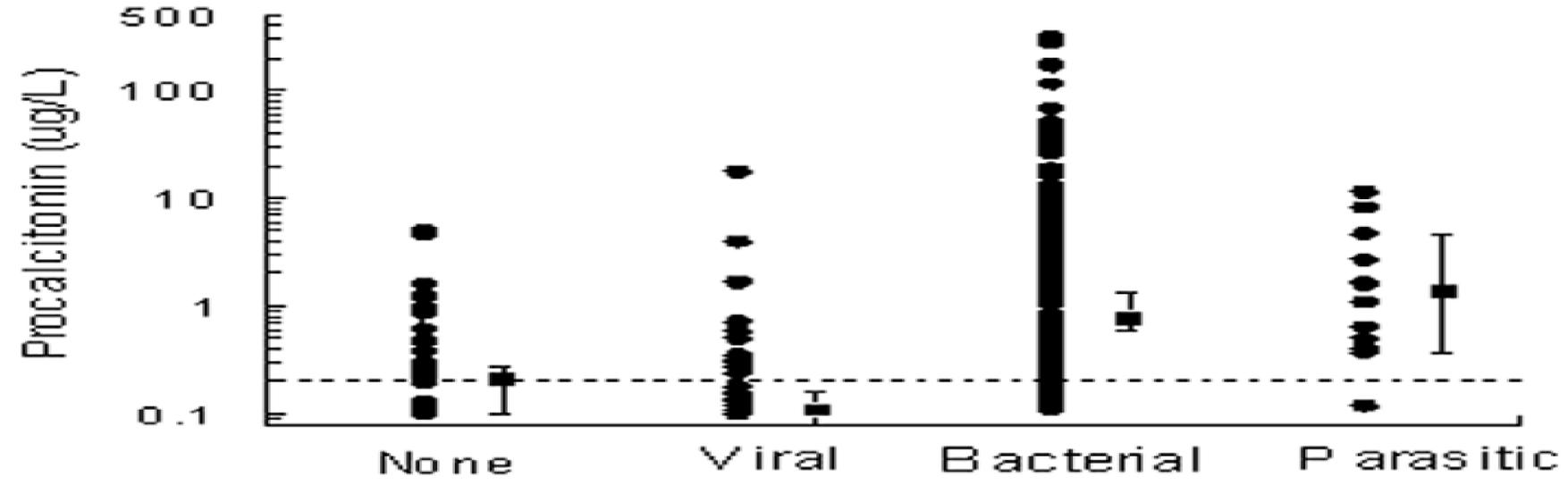
Pierre Hausfater<sup>1</sup>, Gaëlle Juillien<sup>1</sup>, Beatrice Madonna-Py<sup>1</sup>, Julien Haroche<sup>2</sup>, Maguy Bernard<sup>3</sup> and Bruno Riou<sup>1</sup>

Critical Care 2007

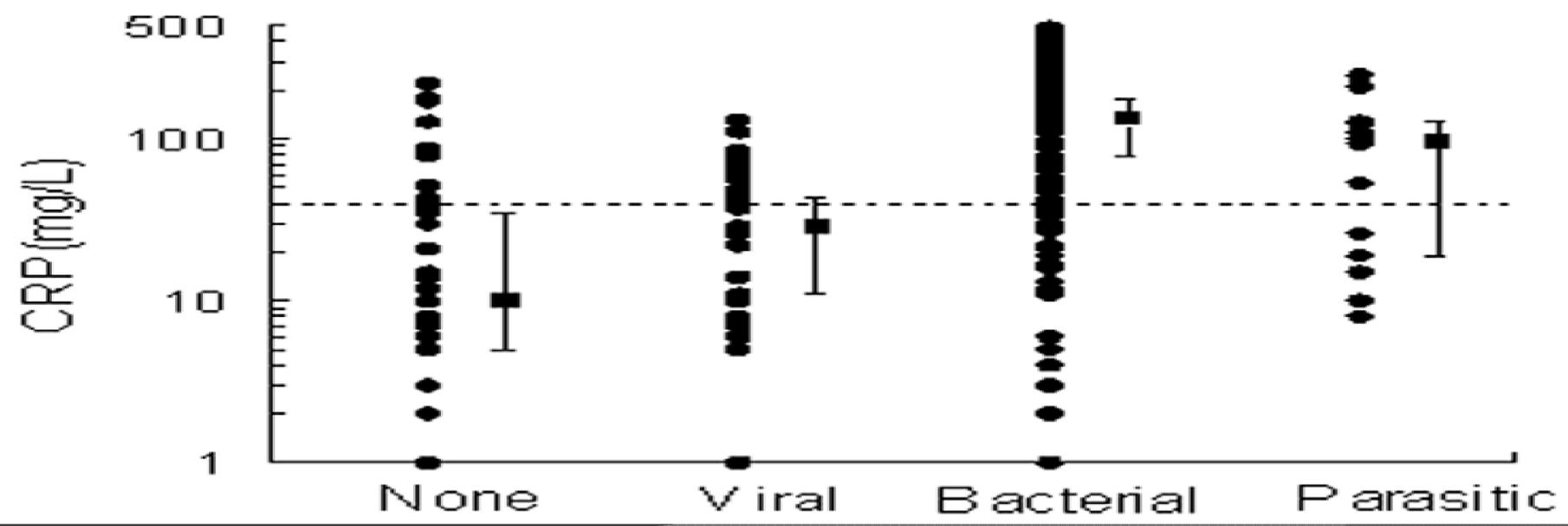
This was a prospective, single centre, non interventional study, conducted in the adult emergency department of an academic tertiary care hospital. We included patients with body temperature of 38.5°C or greater. A serum sample for measurement of PCT was collected in the emergency room. Patients were followed up until day 30. After reviewing the medical files, two independent experts, who were blind to the PCT results, classified each of the patients as having a bacterial/parasitic infection, viral infection, or another diagnosis.



(a)



(b)



The PCT assay, with a 0.2 µg/l cutoff value, had a sensitivity of 0.77 and a specificity of 0.59 in diagnosing bacterial/parasitic infection. Of the patients with PCT 5 µg/l or greater, 51% had critical illness (death or intensive care unit admission) as compared with 13% of patients with lower PCT values

# Intérêt de la procalcitonine dans le diagnostic des infections chez les brûlés

## OBJECTIF

évaluer l'intérêt de la procalcitonine pour le diagnostic des infections chez les brûlés.

# Patients et Méthodes

- ⊙ Etude prospective faite sur une période de 6 mois du 1er juillet au 31 décembre 2008.
- ⊙ Chez tout patient hospitalisé, un recueil des données cliniques et biologiques est réalisé avec le dosage de la PCT.
- ⊙ Les valeurs de PCT ont été comparées entre deux groupes (groupe malades septiques et groupe malades non septiques).

# RESULTATS

## Patients

- **157 malades ont été admis dans le service de réanimation des brûlés.**
- **62 brûlés consécutifs ont été inclus.**
- **L'âge moyen est de  $36 \pm 15$  ans avec une prédominance masculine (35 hommes et 27 femmes).**
- **16 malades présentant des tares (6 cas de diabète, 6 cas d'HTA et 3 cas de maladies psychiatriques).**

# RESULTATS

## ○ *Caractéristiques des patients septiques et non septiques*

	<b>G1 (n=40)</b>	<b>G2 (n=22)</b>	<b>P</b>
<b>SCB (%)</b>	<b>38 ± 18</b>	<b>20 ± 15</b>	<b>(0,001) S</b>
<b>UBS</b>	<b>84 ± 62</b>	<b>45 ± 13</b>	<b>(0,02) S</b>
<b>IB</b>	<b>73 ± 25</b>	<b>56 ± 23</b>	<b>(0,02) S</b>
<b>ABSI</b>	<b>8 ± 2,5</b>	<b>5,5 ± 2</b>	<b>(&lt;0,001) S</b>

Jour de diagnostic de l'infection: en moyenne au 5ème ± 3 jours.

# RESULTATS

## *Site d'infection*

<b>Type d'infection</b>	<b>Nombre de malades</b>
<b>Septicémie</b>	<b>25</b>
<b>Pneumopathie</b>	<b>10</b>
<b>Urinaire</b>	<b>2</b>
<b>Cutané</b>	<b>3</b>

# RESULTATS

## *Germes en cause*

<b>BACTERIOLOGIE</b>	<b>N (%)</b>
<u>Infections documentées :</u> Bacilles gram négatif (71.1%) Cocci gram positif (21%) Candida (7.9%)	<b>38(95%)</b>
<u>Infections non documentées :</u>	<b>2(5%)</b>

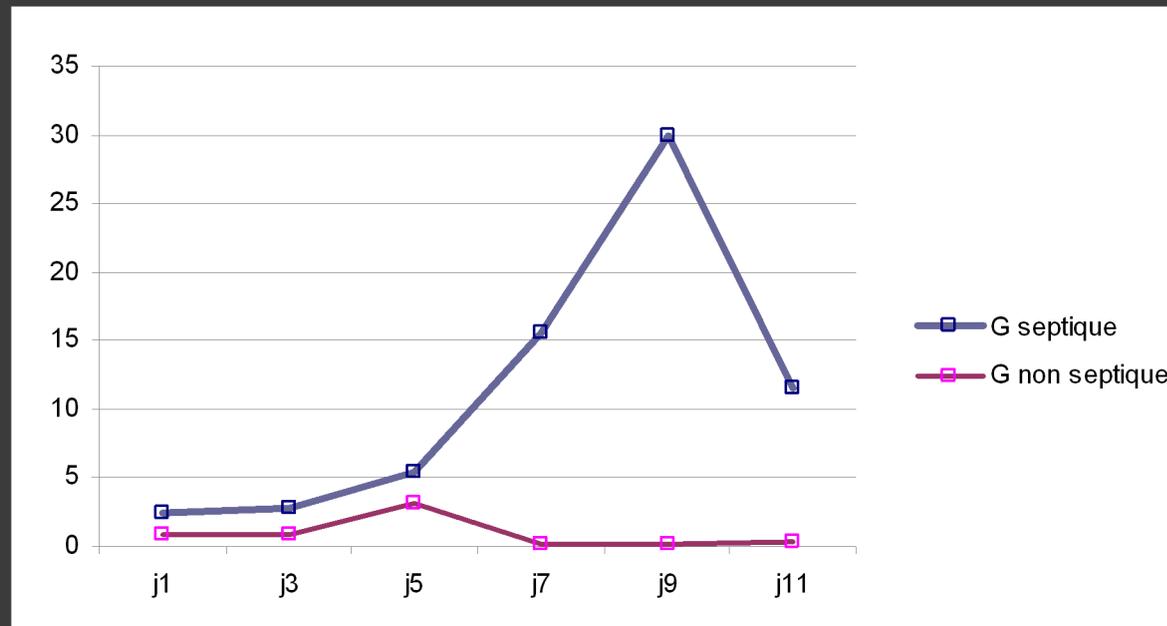
# RESULTATS

- Variables biologiques au jour de diagnostic d'infection

	G1 (n=40)	G2 (n=22)	p
CRP (mg/l)	126 ± 63	72 ± 40	(0,001) S
PCT (ng/ml)	7,26 ± 7	0,9 ± 0,48	(0,01) S
lactates	3,5 ± 1,5	2,4 ± 1,2	(0,01) S

# RESULTATS

## ● *Évolution de la PCT au cours de l'hospitalisation*



le taux moyen de PCT le jour du sepsis est de **7,26 ± 7 ng /ml** chez les malades septiques contre **0,9 ± 0,48 ng /ml** chez les malades non septiques.

# RESULTATS

## ● *Intérêt diagnostique de la procalcitonine*

□ AUC = 0.948

□ valeur discriminante = 0,75 ng /ml

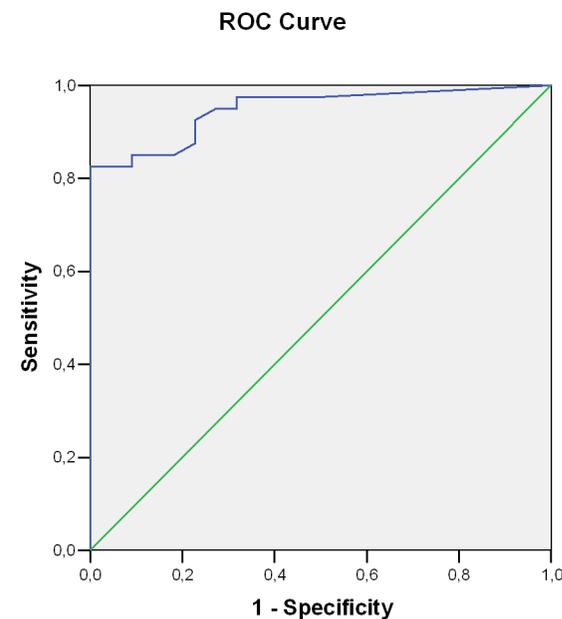
□ Se = 85%

□ Sp = 87%.

□ VPP = 92%

□ VPN = 73%.

□  $p < 0.001$



Diagonal segments are produced by ties.

# DISCUSSION

## ● *Intérêt diagnostique de la PCT*

	Groupe septique	Groupe non septique	p
<b>Notre étude</b>	7.26 +/- 7 ng/ml	<b>0.9 +/- 0.48 ng/ml</b>	0.01
<b>D. Von Heinburg [3]</b>	49.8 +/- 76.9 ng/ml	<b>2.3 +/- 3.7 ng/ml</b>	<0.005
<b>Lavrentieva [9]</b>	11.5 +/- 7.6 ng/ml	<b>0.63 +/- 0.4 ng/ml</b>	<0.05
<b>Barati [8]</b>	8.45 +/- 7.8 ng/ml	<b>0.5 +/- 1 ng/ml</b>	<0,001

# DISCUSSION

- *Comparaison de l'intérêt diagnostique de la PCT selon la littérature*

Auteurs	Notre étude (2009)	Barati [8] (2008)	Lavrentieva [9] (2007)
Nombre de patients	62	60	43
Courbe ROC (AUC)	0.945	0.97	0.975
PCT cut-off	0.75 ng/ml	0.5ng/ml	1.5 ng/ml
Sensibilité	85%	100%	82%
Specificité	87%	89.3%	91.2%
V.P.P.	92%	-	71%
V.P.N.	73%	-	-

# CONCLUSION

- ◎ **Les résultats de ce travail confirment la place prometteuse de la PCT dans l'aide au diagnostic précoce des états septiques graves, contribuant à :**
  - **Amélioration du pronostic des patients septiques par la prescription précoce d'un traitement antibiotique**
  - **Maîtrise de la consommation inutile des antibiotiques chez les patients non septiques.**

# PLAN

- La PCT: marqueur de l'infection?
- Instauration d'une antibiothérapie en réanimation
- Intérêt pronostic
- Durée de traitement



# Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial

Mirjam Christ-Crain, Daiana Jaccard-Stolz, Roland Bingisser, Mikael M Gencay, Peter R Huber, Michael Tamm, Beat Müller

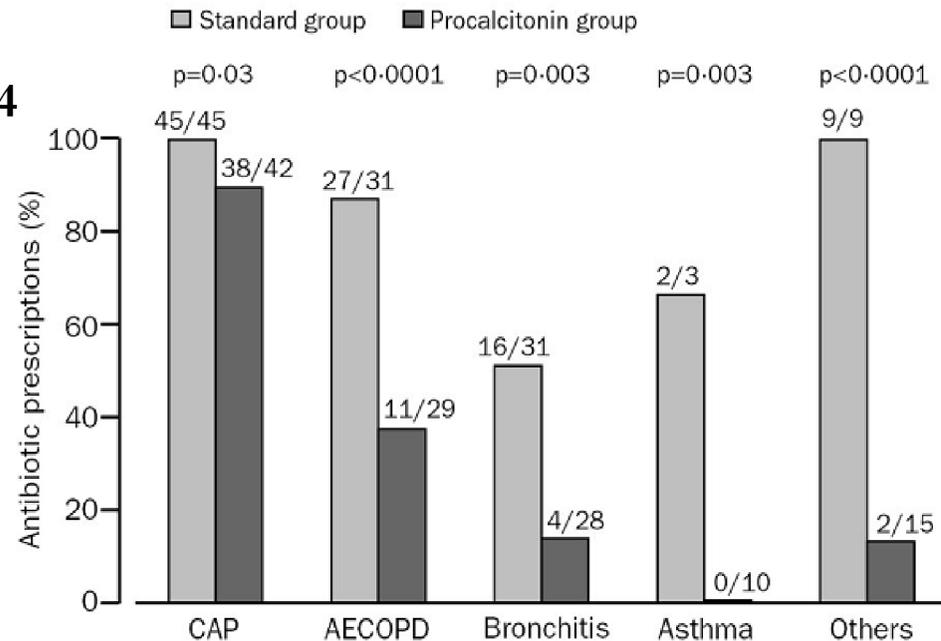
- 243 patients admis pour suspicion d'infection respiratoire basse
- Randomisation
  - traitement standard 119
  - traitement guidé par taux de PCT: 124

< 0.1 µg/L                    ATB fortement déconseillé

0.1 mais < 0.25 µg/L    ATB déconseillé

>0.25 mais < 0.5 µg/L    ATB conseillé

> 0.5 ng/ml                ATB fortement conseillé



**Antibiotic use was significantly reduced in all diagnostic subgroups.**

*Christ-Crain et al., Lancet 2004*

# Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia

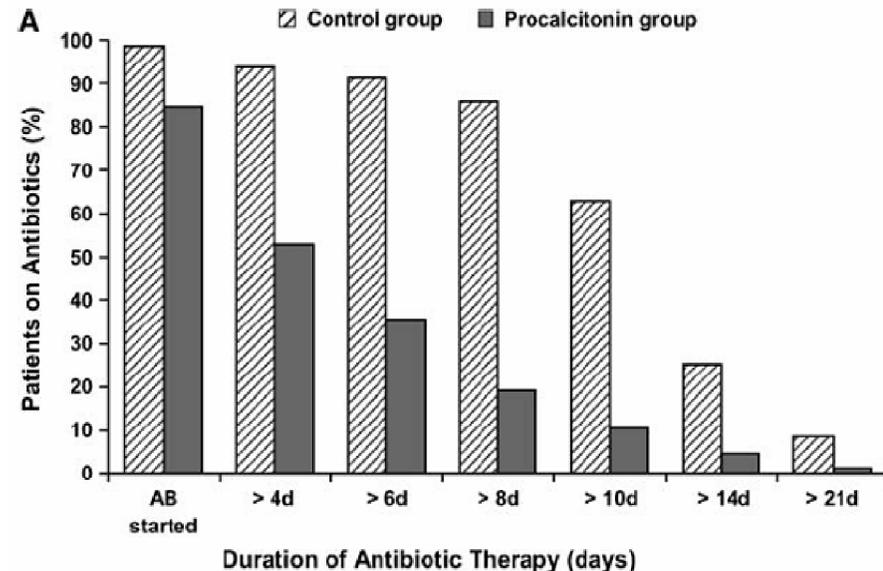
## A Randomized Trial

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

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



- 302 patients admis pour suspicion de pneumonie communautaire
- Randomisation
  - traitement standard
  - traitement guidé par taux de PCT:
    - < 0.25 µg/L → ATB déconseillé
    - >0.25 → ATB conseillé
  - Poursuite du traitement selon le taux de PCT
    - < 0.25 µg/L ou ↘ > 90% → arrêt ATB conseillé
    - >0.25 → poursuite ATB conseillé



# Message n°1: institution d'une antibiothérapie en réanimation

- Infection communautaire: oui pour PCT, réservé à quelques indications
  - Attaque d'asthme
  - Décompensation de BPCO
  - Décompensation « cardio-respiratoire » du sujet âgé
  - Tableaux atypiques sans signes de gravité
  - Inhalation du contenu gastrique

# Message n°1: institution d'une antibiothérapie en réanimation

- Non si suspicion d'infection nosocomiale, quel que soit le marqueur
- Trop de faux positifs
  - Infection pré-existante
  - Défaillance multiviscérale
  - SIRS
  - Chirurgie préalable
  - .....
- Seule exception: élévation par rapport à une valeur précédente (5 jours)

Utilisation en cinétique

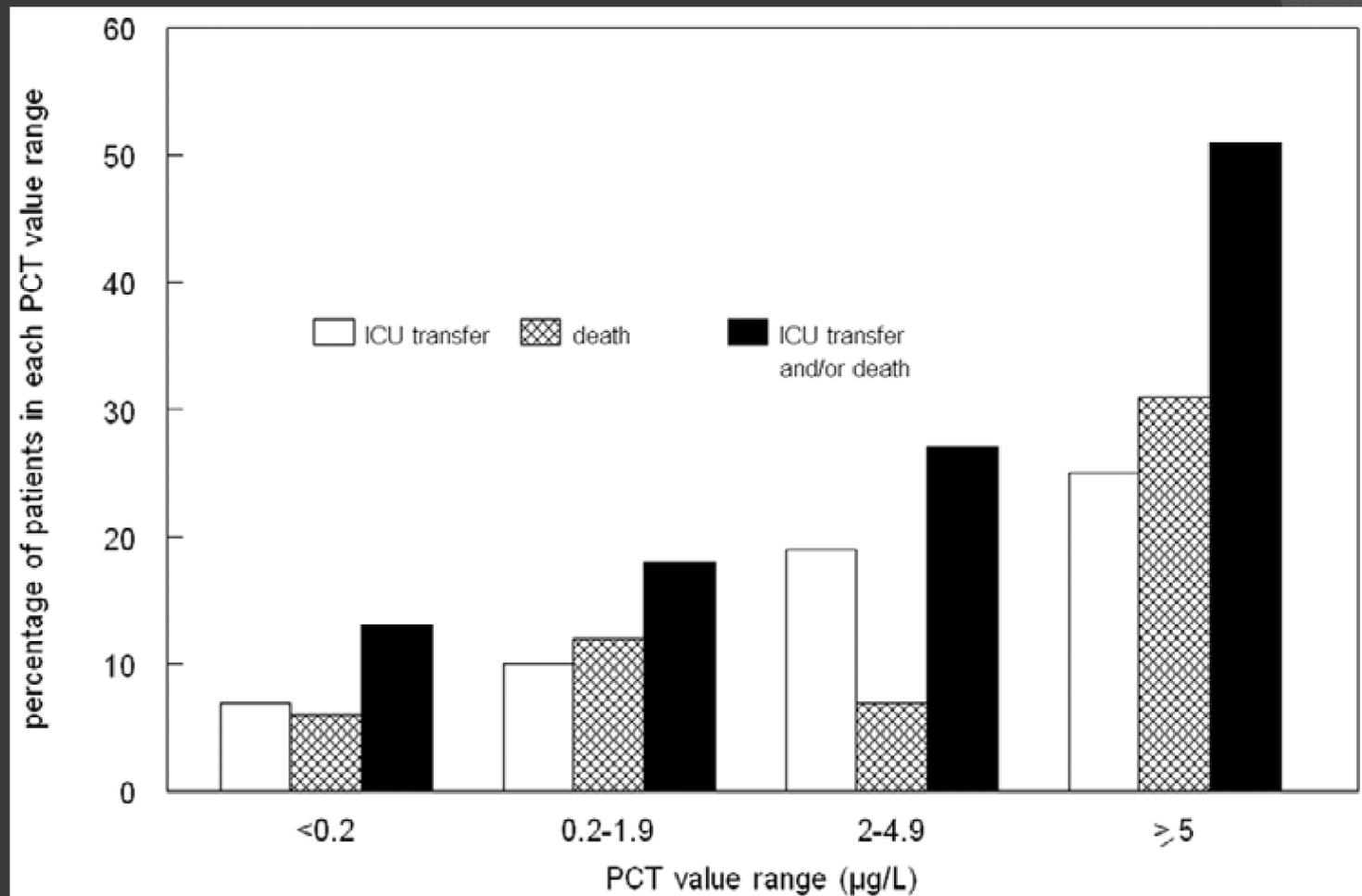
# PLAN

- La PCT: marqueur de l'infection?
- Instauration d'une antibiothérapie en réanimation
- Intérêt pronostic
- Durée de traitement

# Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department

Pierre Hausfater<sup>1</sup>, Gaëlle Juillien<sup>1</sup>, Beatrice Madonna-Py<sup>1</sup>, Julien Haroche<sup>2</sup>, Maguy Bernard<sup>3</sup> and Bruno Riou<sup>1</sup>

Critical Care 2007

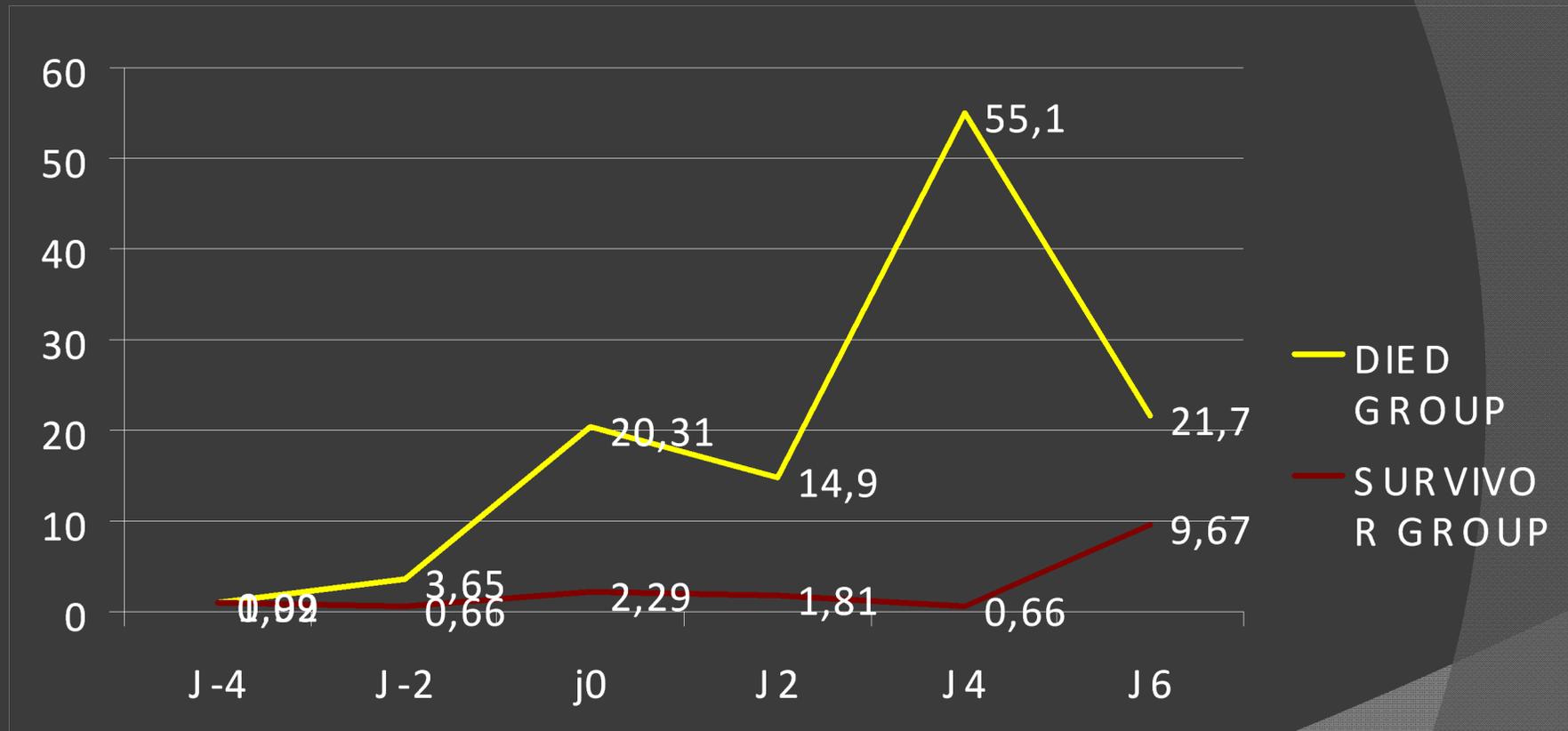


# COMPARATIVE STUDY

## DIED GROUP / SURVIVOR GROUP

	DIED GROUP	SURVIVOR GROUP	P-VALUE
N	<b>N = 21</b>	N = 19	
SEX RATIO	<b>11/10</b>	11/8	
AGE (years)	<b>38,5 ± 13</b>	35 ± 17	0,3
TBSA (%)	<b>42 ± 16</b>	32 ± 18	<0,001
UBS	<b>113 ± 70</b>	54 ± 33	<0,001
ABSI	<b>9 ± 2</b>	7,4 ± 2	0,001
IB	<b>78 ± 21</b>	67 ± 27	0,008
LOS (days)	<b>16 ± 12</b>	28 + 18	0,07
<b>PCT ng/ml</b>	<b>10,6 ± 9</b>	<b>3,6 ± 3</b>	<b>0,004</b>

# Time trend PCT levels in survivors and no survivors in septic group



# PLAN

- ⦿ La PCT: marqueur de l'infection?
- ⦿ Instauration d'une antibiothérapie en réanimation
- ⦿ Intérêt pronostic
- ⦿ Durée de traitement

# Pourquoi se baser sur un biomarqueur?

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

# Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia

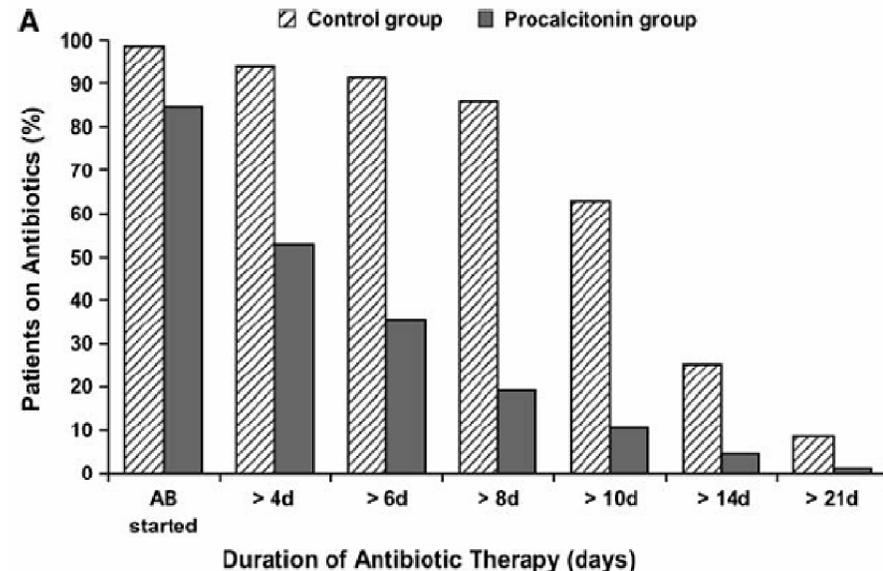
## A Randomized Trial

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

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



- 302 patients admis pour suspicion de pneumonie communautaire
- Randomisation
  - traitement standard
  - traitement guidé par taux de PCT:
    - < 0.25 µg/L → ATB déconseillé
    - >0.25 → ATB conseillé
  - Poursuite du traitement selon le taux de PCT
    - < 0.25 µg/L ou ↘ > 90% → arrêt ATB conseillé
    - >0.25 → poursuite ATB conseillé



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

[Lila Bouadma MD a](#), [Charles-Edouard Luyt MD e](#), [Florence Tubach MD b](#), [Christophe Cracco MD f](#), [Antonio Alvarez MD g](#), [Carole Schwebel MD h](#), [Frédérique Schertgen MD i](#), [Szymon Lasocki MD c](#), Prof [Benoit Veber MD j](#), [Monique Dehoux MD d](#), [Maguy Bernard MD k](#), [Blandine Pasquet MS b](#), Prof [Bernard Régnier MD a](#), Prof [Christian Brun-Buisson MD i](#), Prof [Jean Chastre MD e l](#), Prof [Michel Wolff MD a l](#), for the PRORATA trial group†

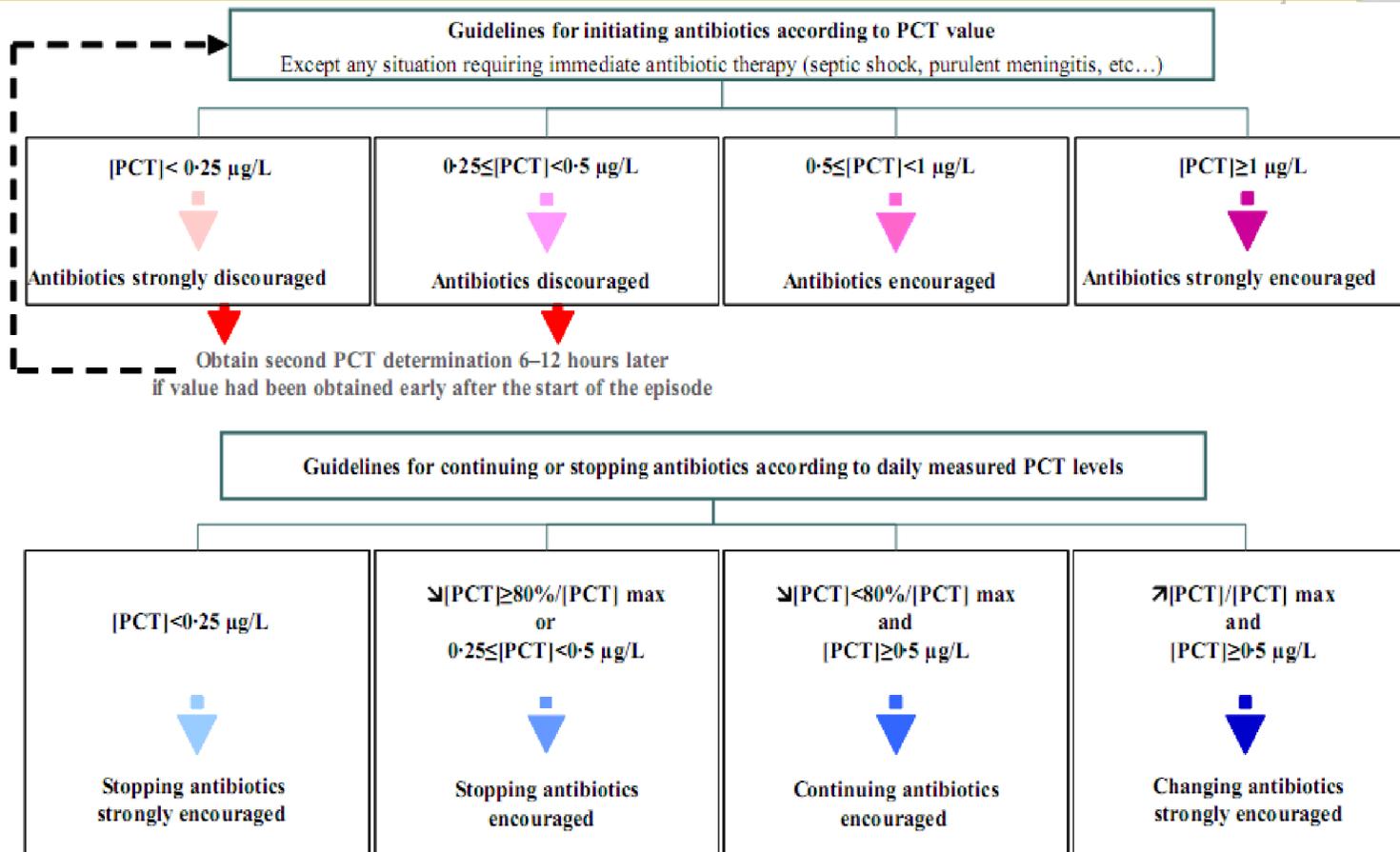
- 630 malades
  - Bras « PCT »: initiation et durée du traitement antibiotique basée sur taux de PCT et son évolution
  - Bras contrôle: initiation et durée du traitement antibiotique laissé au choix du médecin (en fonction guidelines publiées)

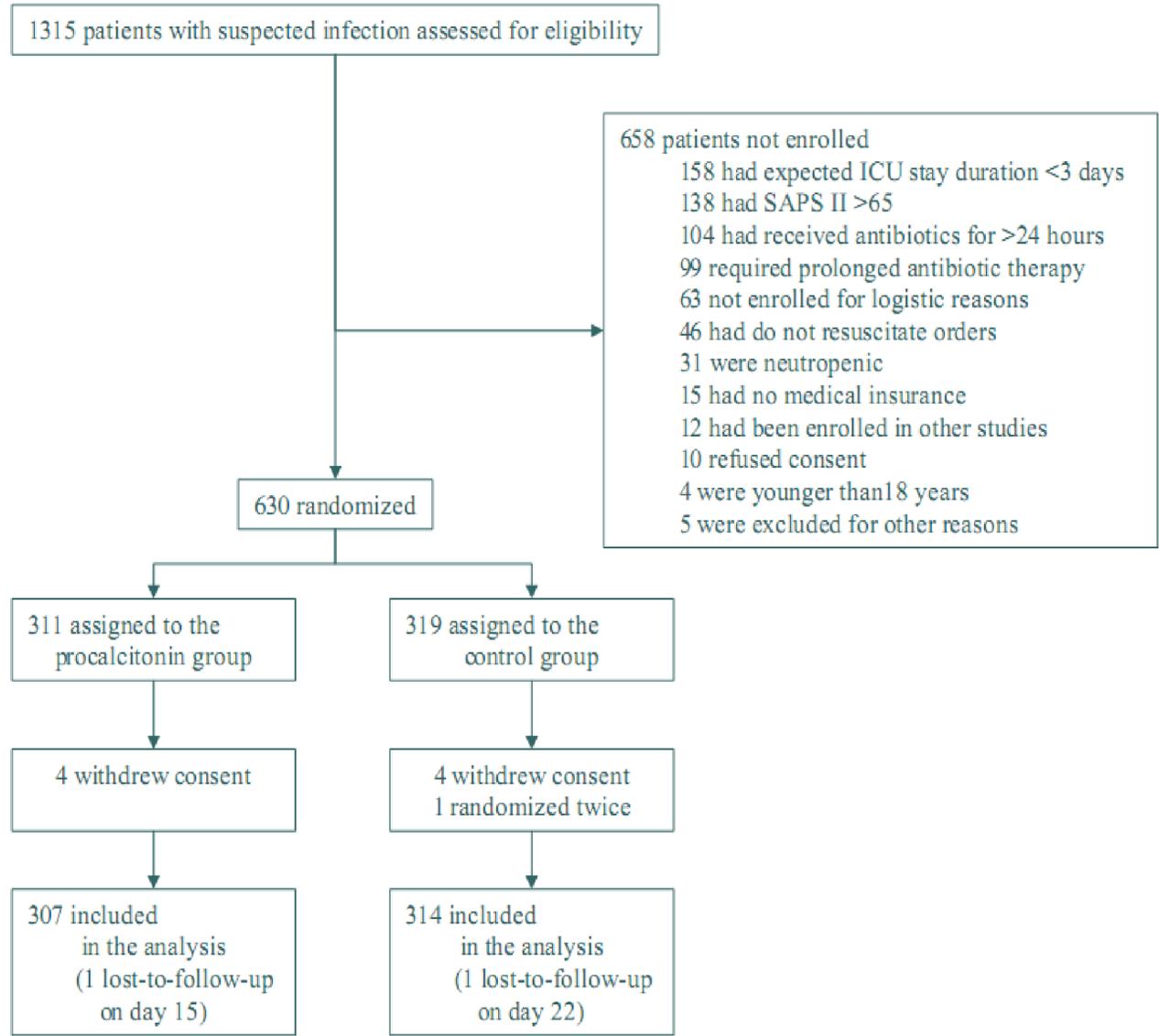
THE LANCET

Without appropriate action, need health systems are prohibited to evaluate from the world leading work faster to the global burden of disease in 2019 to the third by 2030.

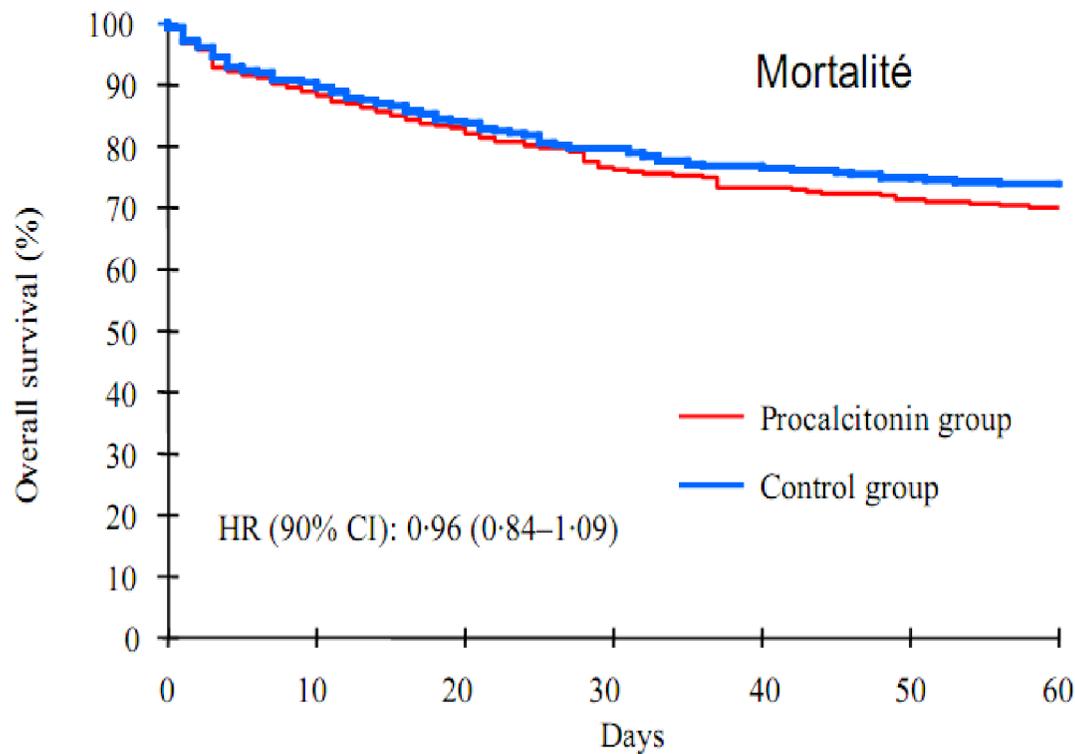
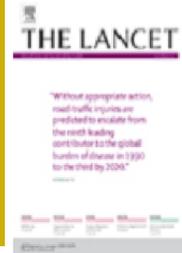
100% 100% 100% 100%

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





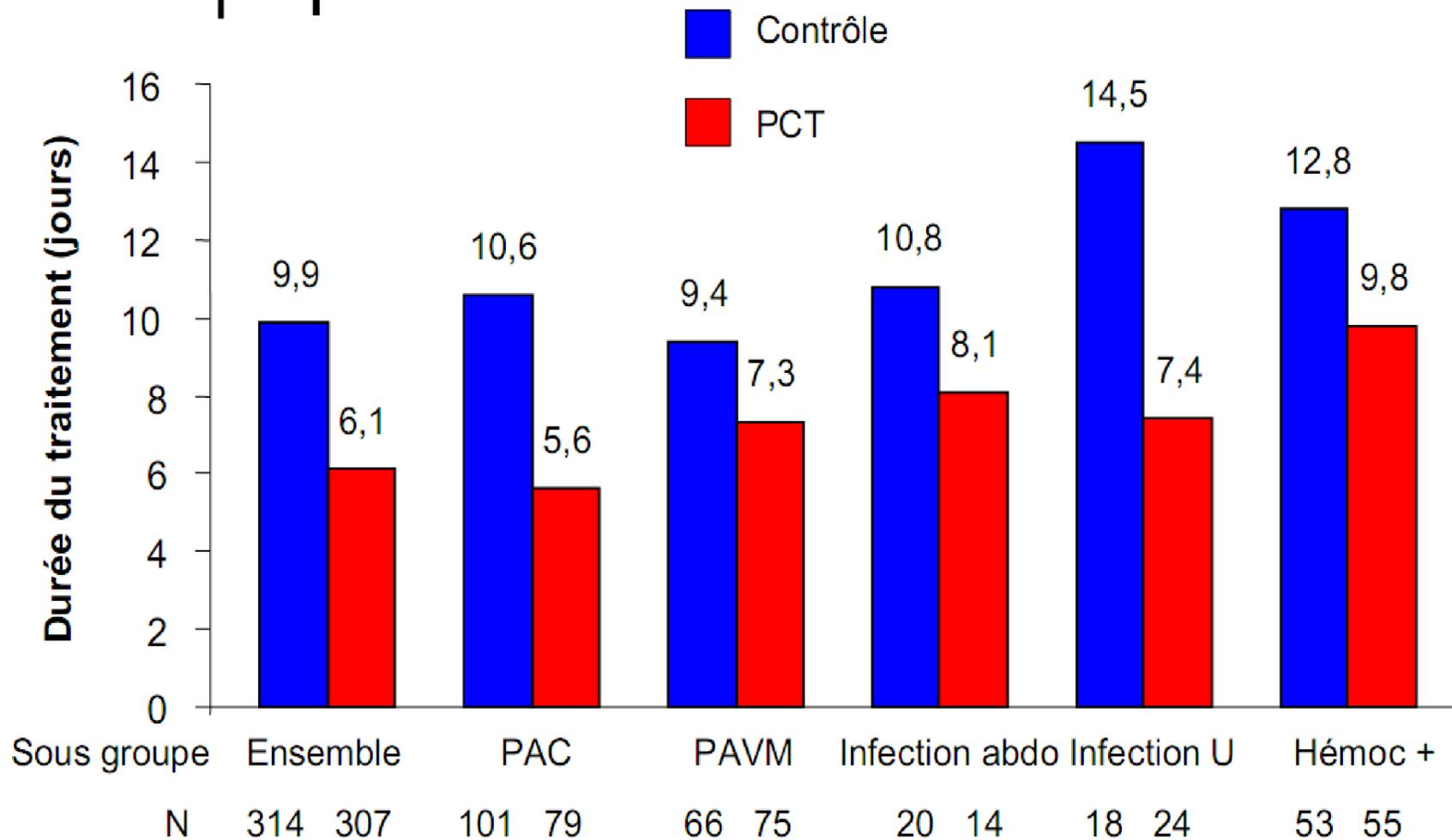
# Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial



### Number at risk

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

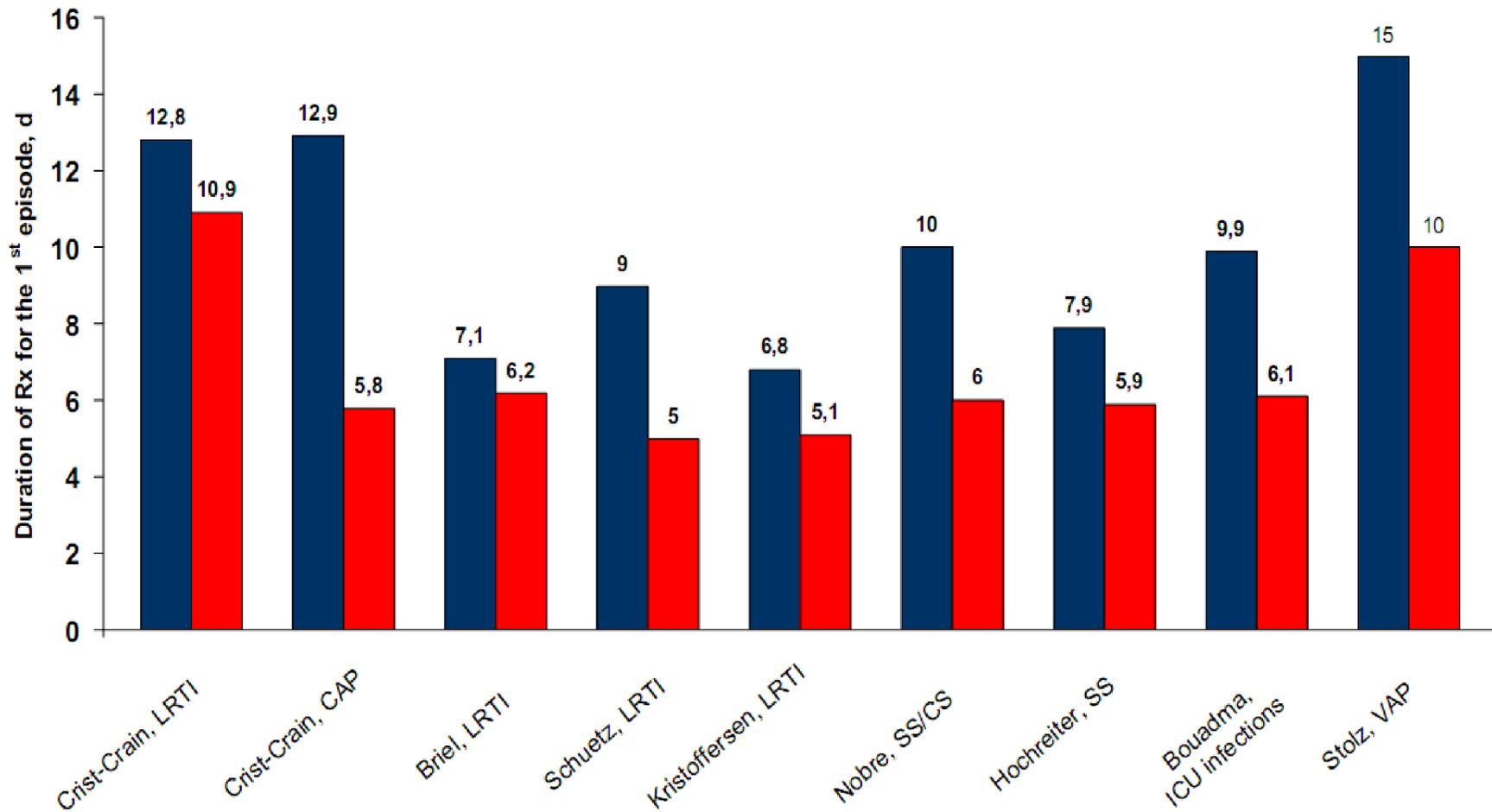
# Durée traitement du premier épisode



# Diminuer la durée du traitement ?

- 10 études randomisées (3680 malades) montrant
  - Une réduction de la durée d'antibiothérapie dans le bras PCT
  - Sans effet sur la morbidité
  - Sans effet sur la mortalité (10.1% bras PCT vs. 10% bras contrôle)
- 4 études randomisées en réanimation (900 malades)
  - Mortalité 27.3% bras PCT vs. 25.6% bras contrôle

# Diminuer la durer du traitement ?



# Message n°2: PCT pour arrêter les antibiotiques

- PCT baisse sous traitement: bon pronostic, arrêt ATB
  - Si  $PCT \leq 0.5 \text{ ng/mL}$  à partir de J3
  - Ou baisse de plus de 80% de la valeur initiale à J3
  - Au minimum 5 jours pour septicémie
- PCT augmente sous traitement: ré-évaluer

# Conclusion

## Intérêt en réanimation?

- Non comme marqueur diagnostique, sauf si augmentation (par rapport à une valeur récente)
- Oui comme marqueur pronostic (PCT) et pour raccourcir la durée du traitement antibiotique
  - Pas de valeur seuil
  - Intérêt cinétique