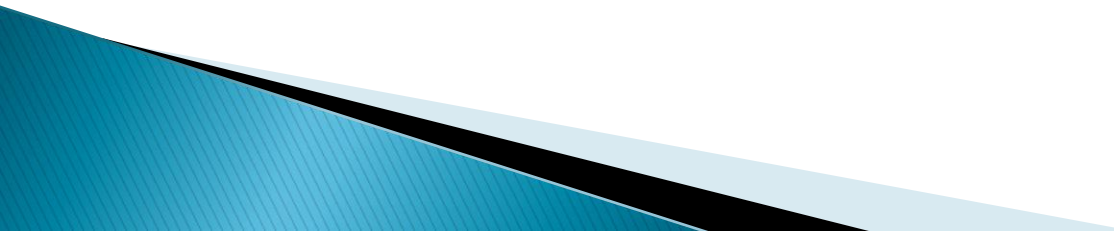


LES BIOMARQUEURS DU SEPSIS

Dr Samia Ayed Della

Service de réanimation médicale de Mahdia

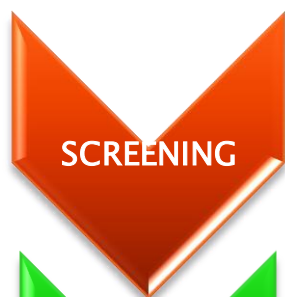
INTRODUCTION

- ▶ Modification considérable de la réflexion diagnostique des pathologies cardiovasculaires et infectieuses en médecine d'urgence secondaire à l'utilisation des Biomarqueurs.
 - ▶ Besoin de développer de nouveaux outils plus fiables et plus performants suscité par les progrès obtenus par de nouvelles stratégies incluant l'utilisation de ces Biomarqueurs .
 - ▶ Croissance exponentielle des études évaluant de nouveaux outils.
- 

- ▶ Biomarqueur: néologisme récemment intégré dans le jargon médical
- ▶ « *une caractéristique objectivement mesurable et évaluée comme un indicateur d'un processus biologique normal ou pathologique ou une réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique* ».
Biomarkers Definitions Working Group. *Clin Pharmacol Ther* 2001
- ▶ « *mesures quantifiables de l'homéostasie biologique définissant un processus normal et prodiguant des taux de références pour prédire ou détecter un processus pathologique* ».
Dalton WS. *Science* 2006
- ▶ Protéine dosable dans le sang ou la présence d'une molécule dans l'urine.

- ▶ Le Early Detection Research Network (EDRN, National Cancer Institute, États-Unis): processus en cinq étapes pour développer un biomarqueur :
 - une phase exploratoire pré clinique de recherche de candidats Biomarqueurs par comparaison d'un groupe malade et d'un groupe témoin
 - le développement d'un test clinique reproductible sur un échantillon représentatif de la population cible
 - une étude clinique rétrospective de validation sur une population malade
 - une étude clinique prospective sur la population cible pour déterminer l'utilité du biomarqueur
 - Une étude prospective d'impact pour valider l'intérêt clinique du biomarqueur.

- ▶ Centre d'Oxford EBM: classification des Biomarqueurs en fonction du niveau de preuve scientifique qui étaye leur utilité pratique:
 - Un biomarqueur validé par une étude clinique prospective randomisée sur la population
 - Un biomarqueur validé par une étude prospective sur un échantillon de la population
 - Un biomarqueur validé par une étude rétrospective sur un échantillon représentatif de la population
 - biomarqueur validé par une étude rétrospective sur un échantillon non représentatif de la population
 - Un biomarqueur validé en laboratoire uniquement.



- To identify patients at increased risk of adverse outcome
- To inform a prophylactic intervention or further diagnostic test



- To establish a diagnosis, to inform a treatment decision, and to do so more reliably, more rapidly, or more inexpensively than available methods



- To identify subgroups of patients within a particular diagnostic group who may experience greater benefit or harm with therapeutic intervention



- To measure response to intervention
- To permit titration of dose, or duration of treatment



- To provide a more sensitive measure of the consequences of treatment that can substitute for a direct measure of a patient centered outcome

Place des biomarqueurs dans le sepsis

- ▶ Évaluation clinique de la gravité de l'infection basée sur des éléments d'ordre clinique et anamnestique
- ▶ Aucun outil décisionnel n'existe pour prédire la survenue de complications et prendre la décision la plus adaptée d'orientation.
- ▶ Rationalisation de la décision d'hospitalisation ou de sortie du malade au décours de la consultation aux urgences, voire d'admission en réanimation: enjeu important qui a provoqué l'étude des Biomarqueurs dans ce contexte.

PRODUITS DE L'AGENT BACTÉRIEN

LIPOPOLYSACCHARIDE (LPS)

- ▶ molécule amphiphile présente sur la membrane externe des bacilles Gram négatif (BGN) et absente des cellules humaines.
- ▶ Lors des infections: libération de LPS soit spontanément soit lors de la lyse bactérienne induite par les antibiotiques.
- ▶ Dosage sérique de cette endotoxine: diagnostic précoce des infections à BGN.
- ▶ Intérêt maximal si examen direct bactériologique négatif (antibiothérapie préalable).

Mathonnet.A. MAPAR 2005

- ▶ LAL « Limulus Amebocyte Lysate chromogenic reaction »: réaction d'oxydation entre le LPS et la lymphe du crabe Limulus amebocyte contenu au sein du réactif: faible sensibilité et spécificité.
- ▶ Endotoxin Activity (EA) test: présence de LPS dans le sang par des anticorps murins anti-endotoxine marqués par le lumipol 3.
- ▶ Sensibilité de l'EA de 84 % , Spécificité de 44 % et VPN de 99 %: un taux faible d'EA élimine un sepsis à BGN.

ENDOTOXINE

- ▶ chef de file des marqueurs microbiens.
- ▶ ADN bactérien: Sensible, spécifique des bactéries, il est détectable même après mise en route de l'antibiothérapie et destruction du pathogène
- ▶ Sujet de recherche très active: peut renseigner sur certaines résistances au traitement antibiotique en ciblant des gènes de résistance à l'origine d'une rationalisation de la prescription des antibiotiques.

PRODUITS DE L'HÔTE

TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF α)

- ▶ Première cytokines pro inflammatoire à apparaître lors de l'injection d'endotoxines chez l'homme et les animaux.
- ▶ Capable d'orchestrer différents événements nécessaires à l'initiation et au maintien du SIRS et d'induire l'expression de certaines interleukines pro inflammatoires(IL1, IL6, IL8...)
- ▶ Problèmes:
 - Peu de valeur pronostique sur l'évolution du SIRS pour un dosage par immunoanalyse pris individuellement
 - valeurs usuelles chez le volontaire sain diffèrent assez nettement d'une étude à l'autre.

INTERLEUKINE 6 (IL6)

- ▶ Cytokine pleiotrope impliquée dans de très nombreuses phases de la régulation de la réponse immunitaire, faiblement influencée par les techniques de dosages et la mieux corrélée avec la gravité du SIRS et la mortalité.
- ▶ Principal inducteur de la synthèse hépatique des protéines de la phase aigue comme la CRP, le fibrinogène
- ▶ Dosage adopté en routine comme marqueurs précoce de l'inflammation (en néonatalogie)

INTERLEUKINE 1 β (IL1 β)

- ▶ Peu de données cliniques suggérant sa détection régulière dans le sang au cours du SIRS et taux pas toujours corrélé avec la gravité du SIRS.
- ▶ Action synergique de l'IL1 β avec les autres cytokines pro-inflammatoires (TNF α et IL6).

La C réactive protéine (CRP)

- ▶ Protéine synthétisée par le foie, transcription augmentée lors de processus inflammatoires (acute phase protein).
- ▶ Nombreux facteurs susceptibles de modifier la synthèse de la CRP : l'âge, le sexe, l'ethnie, l'insuffisance hépatocellulaire, la dénutrition.
- ▶ CRP: marqueur précoce des processus infectieux.

C-Reactive Protein in Simple Community-Acquired Pneumonia

Robin P. Smith and Brian J. Lipworth

Chest 1995;107;1028-1031

DOI 10.1378/chest.107.4.1028

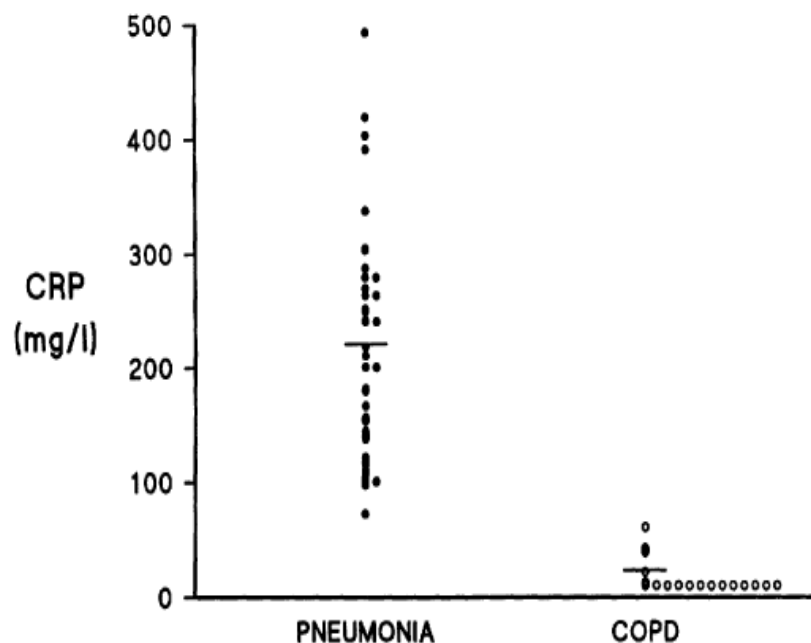


FIGURE 1. CRP levels on day 1 of admission in 40 patients with pneumonia, and in 20 patients with an infective exacerbation of COPD without pneumonia (purulent bronchitis). Horizontal lines represent mean values. ($p < 0.000001$ pneumonia vs COPD).

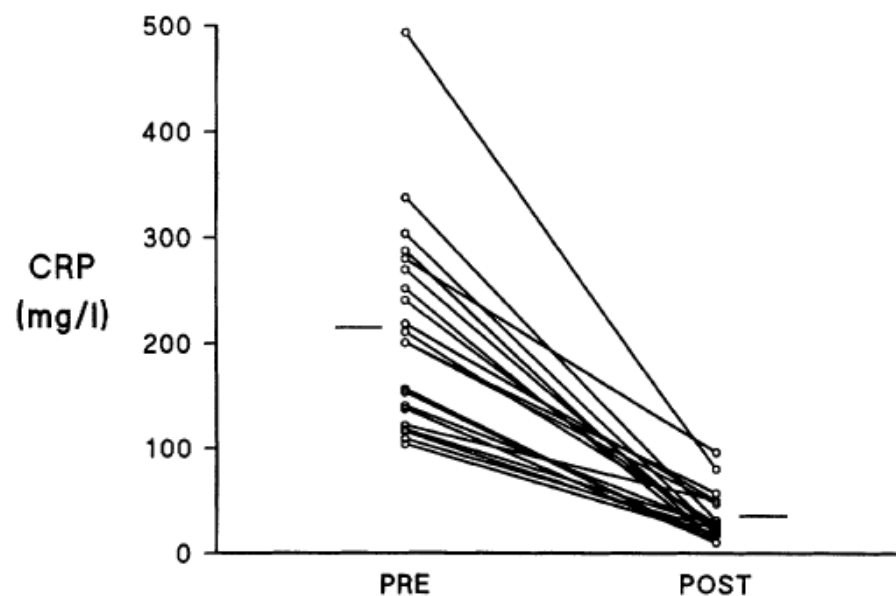


FIGURE 2. CRP levels in 21 cases of pneumonia pre (day 1) and post (3 to 7 days) antibiotic therapy ($p < 0.00001$ pre vs post).

C-Reactive Protein Levels Correlate With Mortality* and Organ Failure in Critically Ill Patients

Suzana M. A. Lobo, Francisco R. M. Lobo, Daliana Peres Bota, Flavio Lopes-Ferreira, Hosam M. Soliman, Christian Mélot and Jean-Louis Vincent

Chest 2003;123;2043-2049

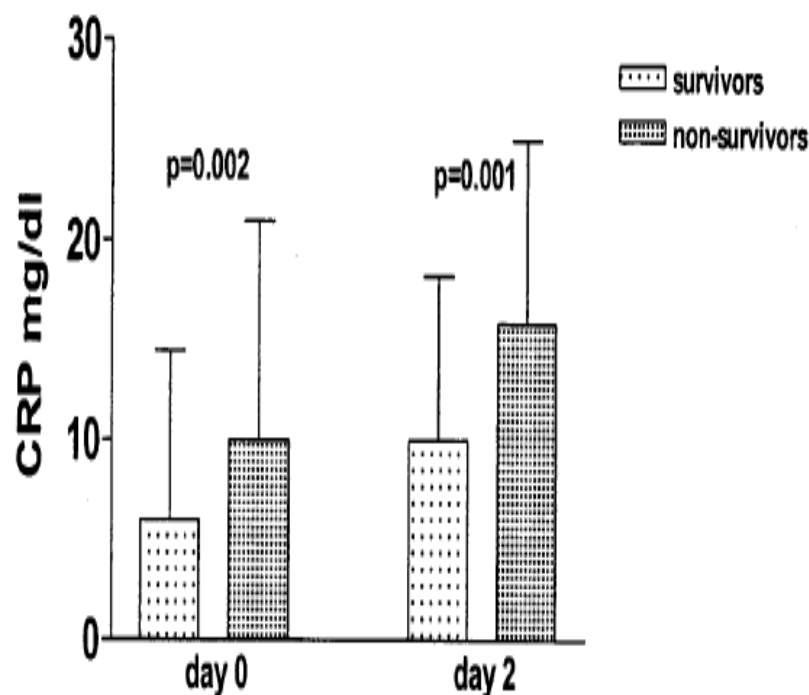


FIGURE 2. CRP concentration levels in survivors and nonsurvivors at ICU admission and 48 h.

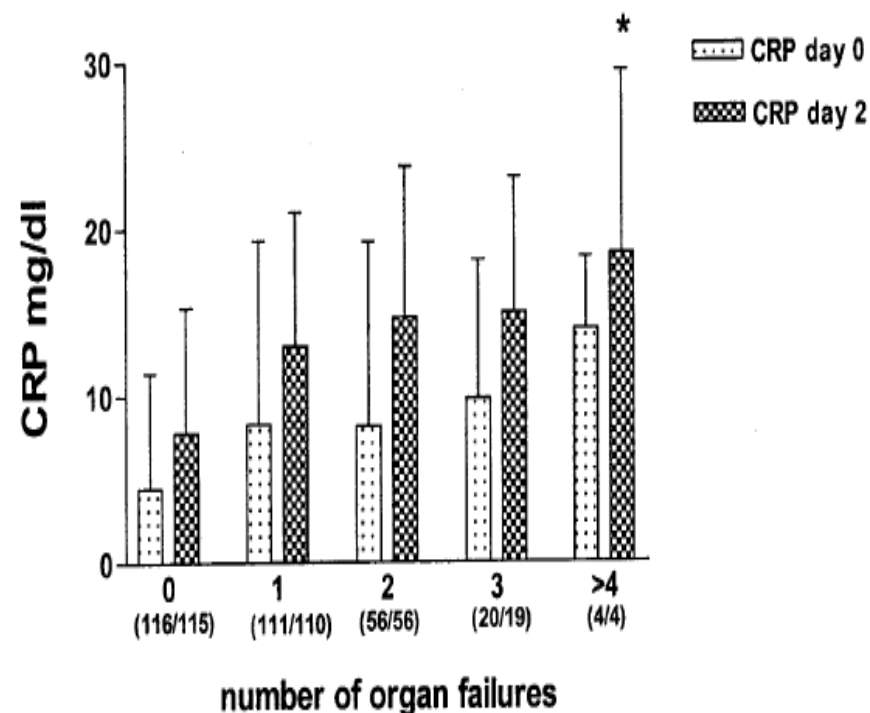
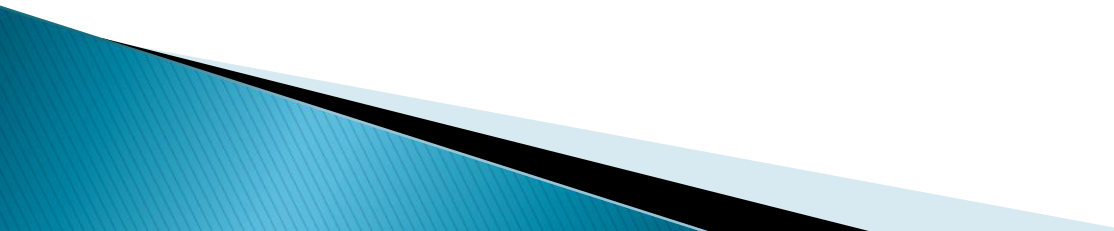


FIGURE 1. CRP levels according to the number of organ failures as defined using the SOFA score. Numbers in parentheses represent the number of patients with the relevant number of organ failures on day 0/day 2; *p < 0.05 vs 0.

La procalcitonine (PCT)

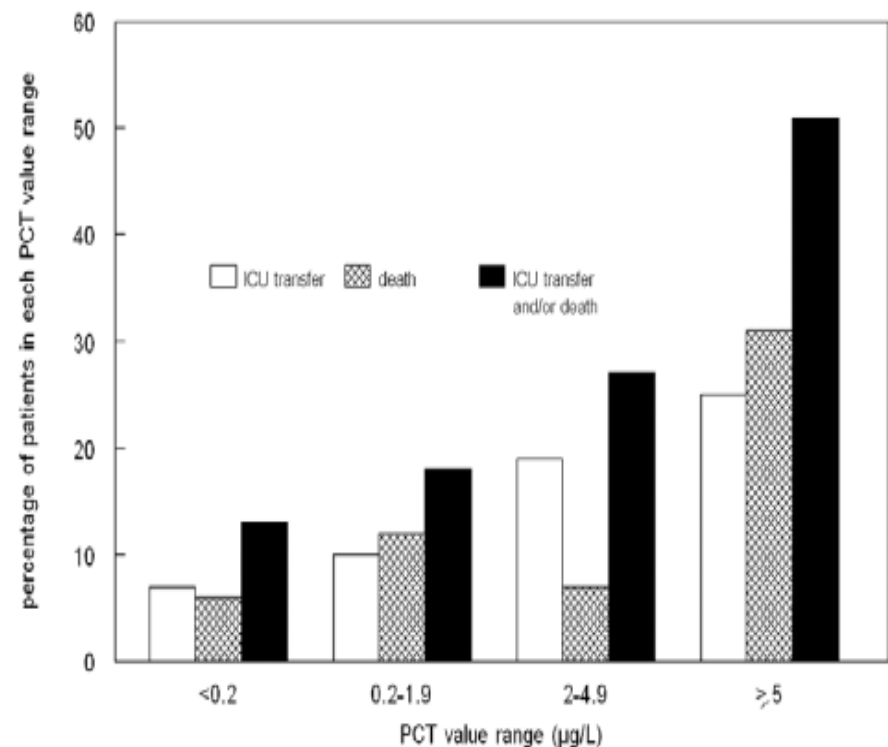
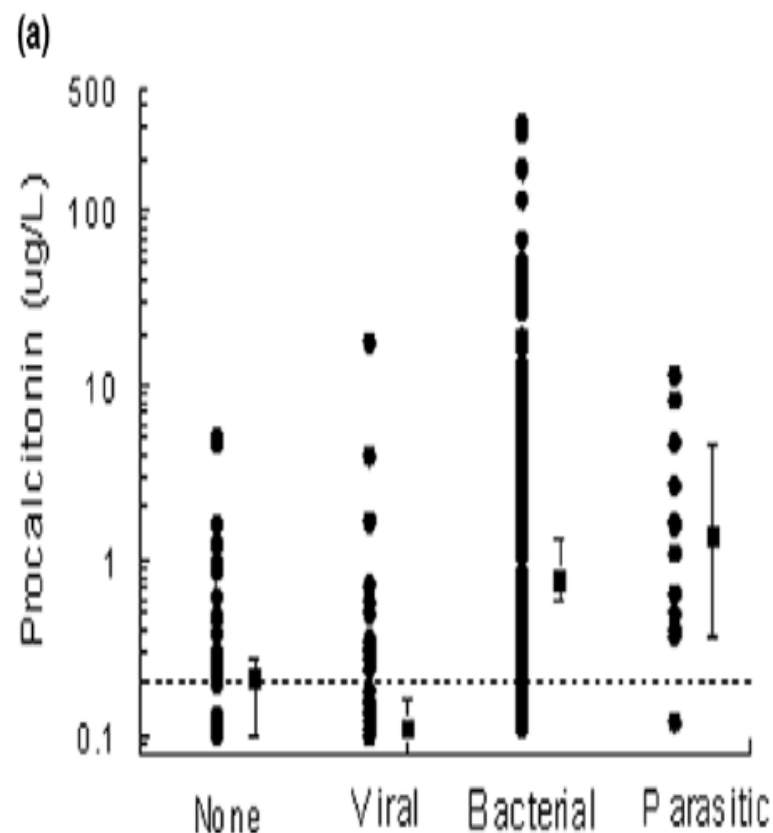
- ▶ Précurseur de la calcitonine, synthétisée par les cellules C de la thyroïde
- ▶ Synthèse extra thyroïdienne par les monocytes et les hépatocytes lors de différents processus inflammatoires, conséquence de la sécrétion d'IL6 et de TNF
- ▶ Concentration de PCT peu influencée par l'insuffisance rénale et l'hémodialyse

- ▶ Biomarqueur de l'infection bactérienne utilisé et validé initialement en pédiatrie et couramment mesuré aux urgences et en réanimation.
 - ▶ Augmentation tardive de la PCT au cours des vingt-quatre premières heures du processus inflammatoire post-infectieux.
 - ▶ Augmentation du taux avec la sévérité de l'infection et la survenue de défaillances viscérales, diminution avec le contrôle de l'infection.
- 

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

Pierre Hausfater¹, Gaëlle Juillien¹, Beatrice Madonna-Py¹, Julien Haroche², Maguy Bernard³ and Bruno Riou¹

Critical Care 2007, **11**:R60 (doi:10.1186/cc5926)



Relation between critical illness (death or ICU transfer) and PCT value range. A total of 55 patients had critical illness, 31 of which were intensive care unit (ICU) transfers and 30 died (including six patients admitted to the ICU). PCT, procalcitonin.



Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia

P. Ramirez*, M.A. Garcia#, M. Ferrer[†], J. Aznar⁺, M. Valencia[†], J.M. Sahuquillo[§], R. Menéndez^f, M.A. Asenjo^{##} and A. Torres[†]

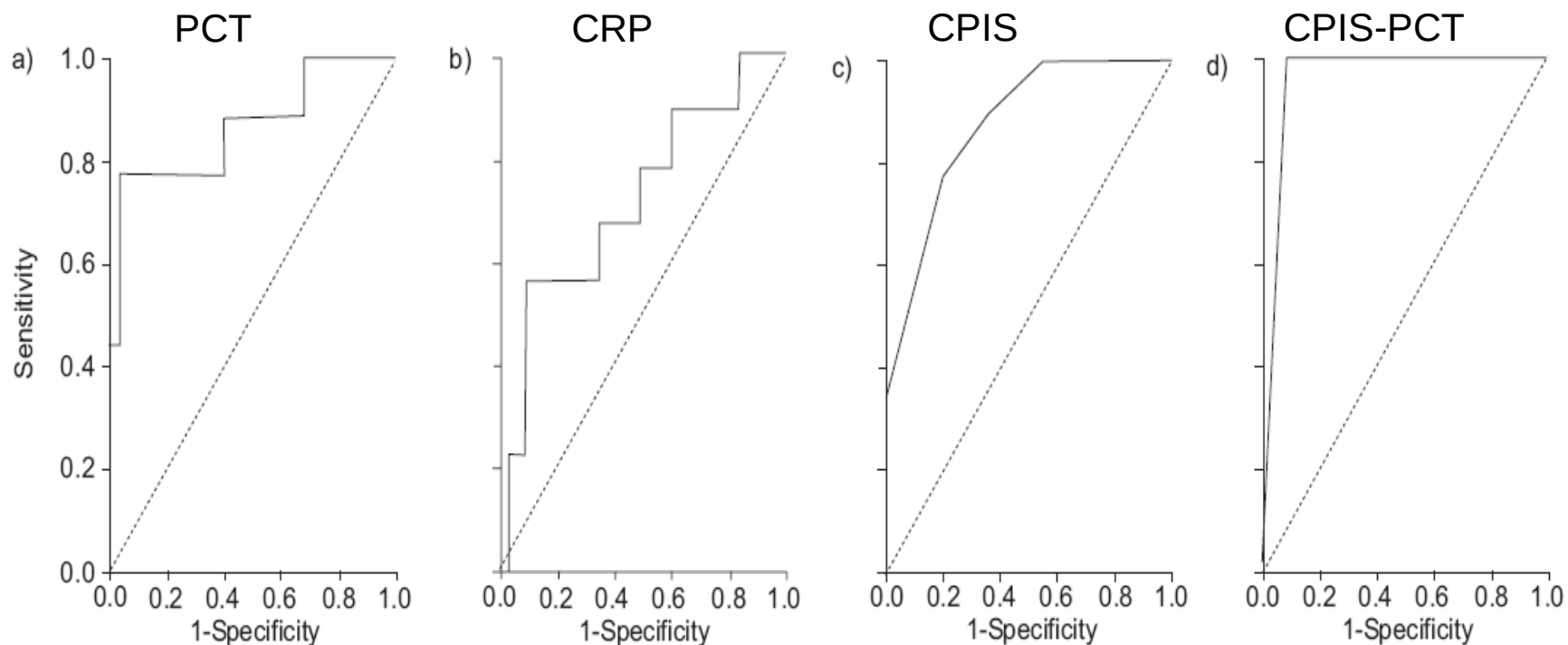


FIGURE 2. Receiver-operating-characteristic (ROC) curves for a) procalcitonin (area under ROC curve (AUC): 0.870; 95% confidence interval (CI): 0.712–1.027), b) C-reactive protein (AUC: 0.714; 95% CI: 0.515–0.914), c) the simplified Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS; AUC: 0.873; 95% CI: 0.757–0.989) and d) the combination of procalcitonin+CPIS (AUC: 0.961; 95% CI: 0.905–1.016).

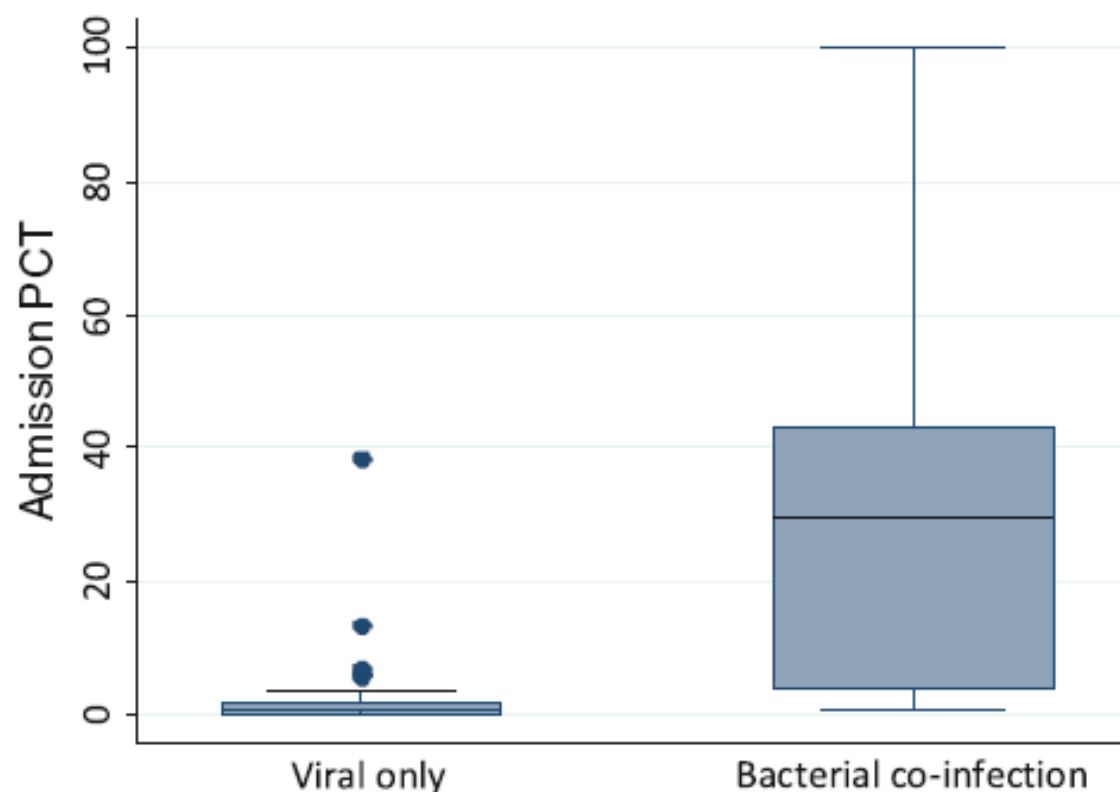
TABLE 3

Diagnostic value of serum levels of procalcitonin and C-reactive protein (CRP), and the Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)

	Optimal cut-off	AUC	Sensitivity	Specificity	NPV	PPV
CRP	$\geq 19.69 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$	0.714	56	91	89	62.5
Procalcitonin	$\geq 2.99 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.870	78	97	94	87.5
CPIS	≥ 6	0.873	78	80	93	50
Procalcitonin + CPIS[#]		0.961	67	100	92	100

Data are presented as %, unless otherwise stated. AUC: area under the receiver-operating-characteristic curve; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value. [#]: for values of both procalcitonin and CPIS above their optimal cut-off.

Can procalcitonin help identify associated bacterial infection in patients with severe influenza pneumonia? A multicentre study



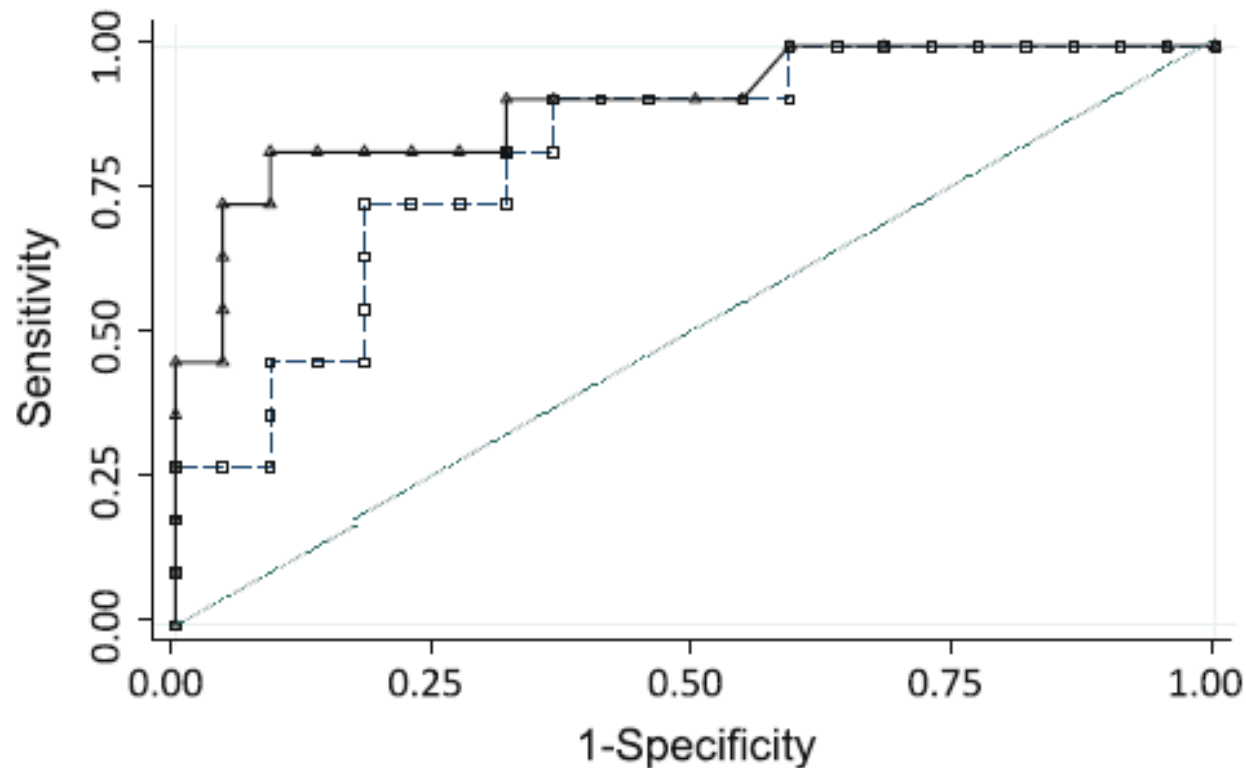


Fig. 2 ROC analysis of PCT (*solid line*) and CRP (*dashed line*) for predicting bacterial co-infection at ICU admission, in patients in whom measurements of the two biomarkers were obtained simultaneously ($n = 32$)

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



Lancet 2010; 375: 463-74

	Procalcitonin group (n=307)	Control group (n=314)	Between-group absolute difference	p value
Primary endpoints				
28-day mortality*	65 (21.2%)	64 (20.4%)	0.8% (-4.6 to 6.2)	NA
60-day mortality*	92 (30.0%)	82 (26.1%)	3.8% (-2.1 to 9.7)	NA
Number of days without antibiotics	14.3 (9.1)	11.6 (8.2)	2.7 (1.4 to 4.1)	<0.0001
Days of antibiotic exposure per 1000 inpatient days	653	812	-159 (-185 to -131)	<0.0001
Duration of first episode of antibiotic treatment (number [%]; days [SD])				
Overall population	307 (100%); 6.1 (6.0)	314 (100%); 9.9 (7.1)	-3.8 (-4.8 to -2.7)	<0.0001
Community-acquired pneumonia	79 (26%); 5.5 (4.0)	101 (32%); 10.5 (6.4)	-5.0 (-6.6 to -3.4)	<0.0001
Ventilator-associated pneumonia	75 (24%); 7.3 (5.3)	66 (21%); 9.4 (5.7)	-2.1 (-4.0 to -0.3)	0.0210
Intra-abdominal infection	14 (5%); 8.1 (7.7)	20 (6%); 10.8 (6.7)	-2.7 (-7.7 to 2.4)	0.29
Urinary tract infection	24 (8%); 7.4 (6.3)	18 (6%); 14.5 (9.3)	-7.1 (-11.9 to -2.2)	0.0053
Infection with positive blood culture	55 (18%); 9.8 (7.7)	53 (17%); 12.8 (8.1)	-3.0 (-6.0 to 0.1)	0.06

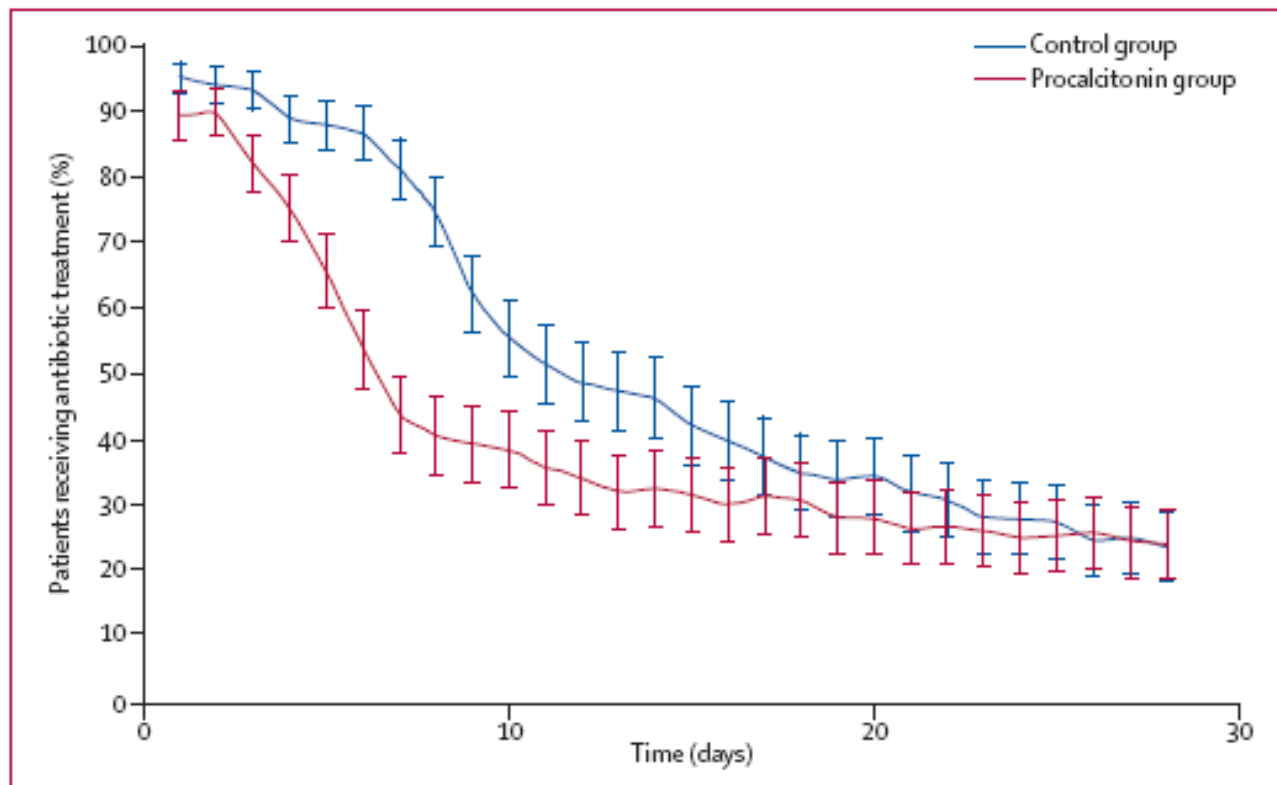


Figure 4: Patients receiving antibiotics for days 1-28

Significantly fewer patients assigned to the procalcitonin group received antibiotics than did those assigned to the control group ($p < 0.0001$, generalised linear model test for repeated measures).

TREM 1: « TRIGGERING RECEPTOR EXPRESSED ON MYELOID CELLS 1 »

- ▶ Récepteur de surface des polynucléaires neutrophiles et des monocytes impliqué dans l'immunité innée, dont le(s) ligand(s) microbien(s) est(sont) encore inconnu(s).
- ▶ Peu exprimé lors d'une réaction inflammatoire systémique isolée sans agent bactérien et son expression semble augmenter lors des processus infectieux.
- ▶ Existe sous une forme membranaire et sous une forme soluble (sTREM1) qui semble être un excellent marqueur d'infection.

- ▶ Excellent marqueur d'infections bactériennes à des taux élevés et pourrait permettre de préciser l'étiologie bactérienne ou fongique des pneumopathies.

Gibot S. N Engl J Med 2004;350:451-8

- ▶ sTREM1: différencier SRIS infectieux et SRIS non-infectieux avec une sensibilité et une spécificité respectives de 96 % et 89 %.

Gibot S. Ann Intern Med 2004;141:9-15

- ▶ sTREM1: meilleur marqueur d'infection permettant de confirmer précocement l'origine infectieuse d'un SIRS, d'améliorer la prise en charge initiale et permettre l'instauration d'une antibiothérapie précoce.
- 

Plasma Level of a Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1: Its Diagnostic Accuracy in Patients with Suspected Sepsis

Sébastien Gibot, MD; Marie-Nathalie Kolopp-Sarda, PharmD, PhD; Marie C. Béné, PharmSci, PhD; Aurélie Cravolsy, MD;

Bruno Levy, MD, PhD; Gilbert C. Faure, MD, PhD; and Pierre-Edouard Bollaert, MD, PhD

Ann Intern Med. 2004;141:9-15.

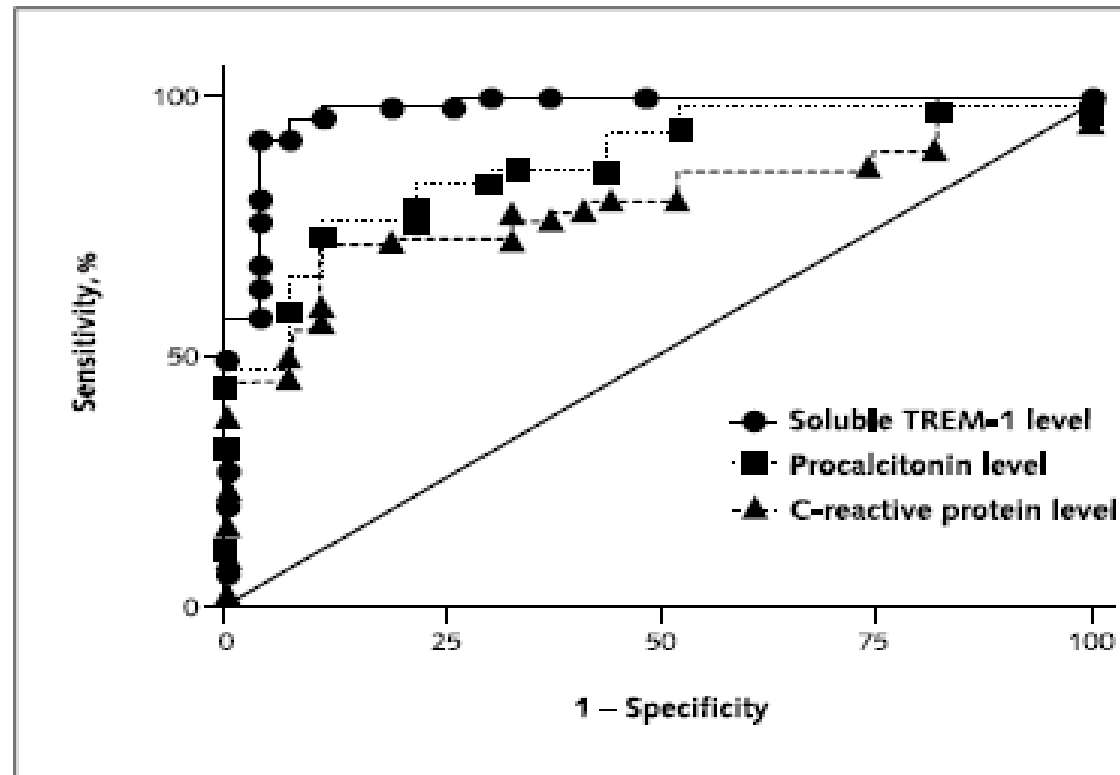
Table 2. Diagnostic Performance of Different Predictors of Infection Defined according to the Criteria Proposed by the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*

Variable	Soluble TREM-1	Procalcitonin	C-Reactive Protein
Cutoff value†	60 ng/mL	0.6 ng/mL	70 mg/L
Sensitivity, %	96 (92–100)	84 (72–93)	76 (63–86)
Specificity, %	89 (82–95)	70 (50–83)	67 (47–80)
Positive likelihood ratio	8.6 (3.8–21.5)	2.8 (1.4–5.5)	2.2 (1.2–4.3)
Negative likelihood ratio	0.04 (0.01–0.2)	0.23 (0.1–0.6)	0.36 (0.2–0.8)
Area under the receiver-operating characteristic curve	0.97 (0.94–1.00)	0.85 (0.81–0.89)	0.77 (0.69–0.85)

* Infected patients ($n = 47$) were those with a diagnosis of sepsis, severe sepsis, or septic shock. Noninfected patients ($n = 29$) were those with a diagnosis of a systemic inflammatory response syndrome of noninfectious origin. Values in parentheses are 95% CIs. TREM-1 = triggering receptor expressed on myeloid cells-1.

† Sensitivity, specificity, and likelihood ratios were calculated for the cutoff value, which represented the best discrimination as derived from the receiver-operating characteristic curves.

Figure 3. Receiver-operating characteristic curves for various cutoff plasma levels of C-reactive protein, procalcitonin, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) in differentiating between presence and absence of infection.



Areas under the receiver-operating characteristic curves were 0.77 (95% CI, 0.69 to 0.85) for C-reactive protein, 0.85 (CI, 0.81 to 0.89) for procalcitonin, and 0.97 (CI, 0.94 to 1.0) for soluble TREM-1.

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

N Engl J Med 2004;350:451-8.

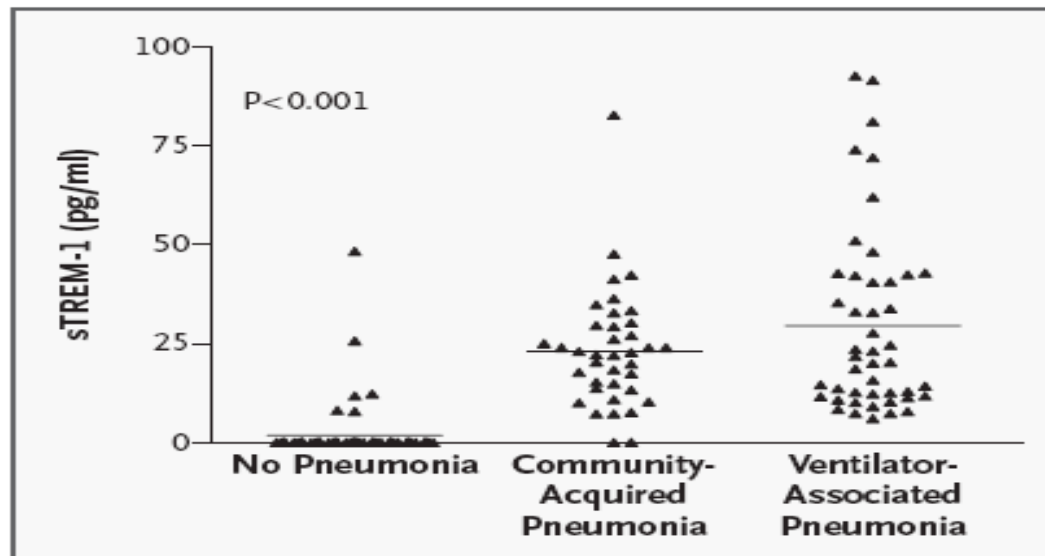


Figure 1. Levels of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells (sTREM-1) in Bronchoalveolar-Lavage Fluid from 64 Patients without Pneumonia, 38 Patients with Community-Acquired Pneumonia, and 46 Patients with Ventilator-Associated Pneumonia.

Individual values are plotted, and the bars represent the means of the values. $P < 0.001$ for the comparison between the group of patients without pneumonia and each group of patients with pneumonia.

Table 2. Characteristics of the Three Groups of Patients at Enrollment.*

Characteristic	Community-Acquired Pneumonia (N=38)	Ventilator-Associated Pneumonia (N=46)	No Pneumonia (N=64)	P Value
Duration of mechanical ventilation before study entry — days	0.4±0.2	6.4±8.5	2.1±4.8	<0.001
Previous antimicrobial therapy — no. (%)	33 (87)	19 (41)	30 (47)	<0.001
Shock — no. (%)	18 (47)	19 (41)	30 (47)	0.49
Body temperature — °C	37.9±2.0	38.1±0.9	37.7±1.1	0.82
Leukocyte count — cells/mm ³	12,800±7900	13,400±8500	12,500±5800	0.99
PaO ₂ :FiO ₂	181±80	203±67	206±91	0.51
Clinical pulmonary infection score >6 — no. (%)	23 (61)	28 (61)	22 (34)	0.02
Procalcitonin — ng/ml	3.7±1.9	2.6±0.8	2.5±1.2	0.58
C-reactive protein — mg/liter	197±128	184±108	141±110	0.34
BAL fluid — pg/ml				
Tumor necrosis factor α	298.2±47.7	290.5±39.7	147.2±25.1	<0.001
Interleukin-1 β	92.5±22.5	95.1±29.4	41.5±12.5	<0.001
sTREM-1	23.2±2.8	33.6±5.1	1.8±0.9	<0.001

* Plus-minus values are means $\pm$ SD. PaO₂:FiO₂ denotes the ratio of the partial pressure of arterial oxygen to the fraction of inspired oxygen, BAL bronchoalveolar lavage, and sTREM-1 soluble triggering receptor expressed on myeloid cells.

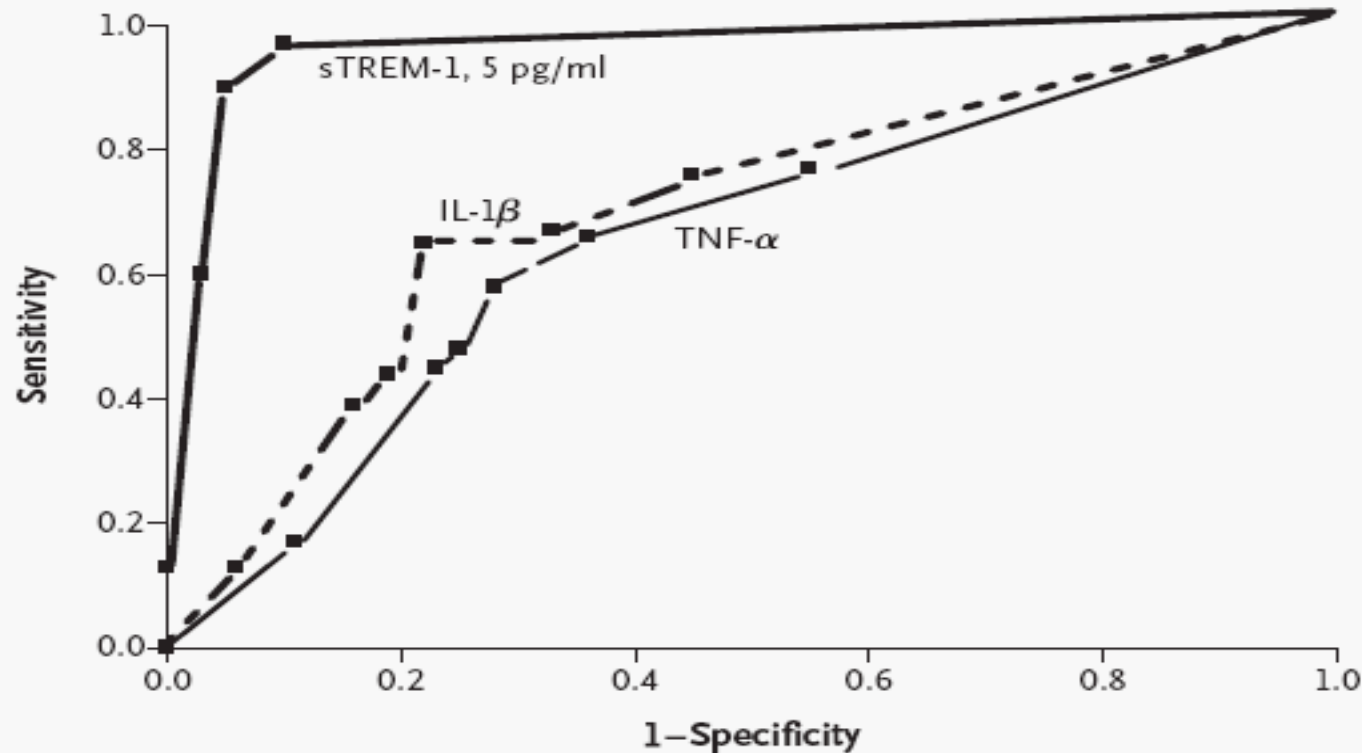


Figure 2. Receiver-Operating-Characteristic Curves for Various Cutoff Levels of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells (sTREM-1), Tumor Necrosis Factor α (TNF- α), and Interleukin-1 β (IL-1 β) in Bronchoalveolar-Lavage Fluid in Differentiating between the Presence and the Absence of Pneumonia.

Areas under the receiver-operating-characteristic curves were 0.93 (95 percent confidence interval, 0.92 to 0.95) for a cutoff value of 5 pg of sTREM-1 per milliliter, 0.64 (95 percent confidence interval, 0.62 to 0.69) for tumor necrosis factor α , and 0.69 (95 percent confidence interval, 0.67 to 0.72) for interleukin-1 β .

L'éosinopénie

- ▶ Intérêt de la valeur de l'éosinopénie comme marqueur des infections bactériennes suggéré par Schilling en 1929
- ▶ Séquestration périphérique rapide et migration des éosinophiles circulants vers le site d'infection médiée par les cytokines inflammatoire et les substances chimotactiques (C5A, fragments de fibrine)

Eosinopenia: Is it a good marker of sepsis in comparison to procalcitonin and C-reactive protein levels for patients admitted to a critical care unit in an urban hospital?

Hamid Shaaban MD^{a,*}, Sunil Daniel MD^b, Raymond Sison MD^b.

Jihad Slim MD^a, George Perez MD^a

Journal of Critical Care (2010) 25, 570–575

Table 1 Clinical characteristics of the study patients, eosinophil count, CRP level, procalcitonin level and leukocyte count in the diagnostic classes of patients on admission to the ICU

Parameter	Total (n = 68)	Non Infection group (n = 37)	Infection group (n = 31)
Median age (years)	68	65	68
Male gender (n [%])	33 (49%)	19 (51%)	14 (45%)
Nursing home (n [%])	28 (41%)	12 (32%)	16 (52%)
Type of infection (n [%])			
Respiratory tract infections			12 (39%)
Urinary tract infections			9 (29%)
Other			10 (32%)
Eosinophil count	38 (56%)	13 (35%)	25 (81%)
<50 cells/mm ³ (n [%])			
CRP >70 mg/L (n [%])	35 (52%)	6 (16%)	29 (94%)
Procalcitonin level >1.5 µg/L (n [%])	29 (43%)	3 (8.1%)	26 (84%)

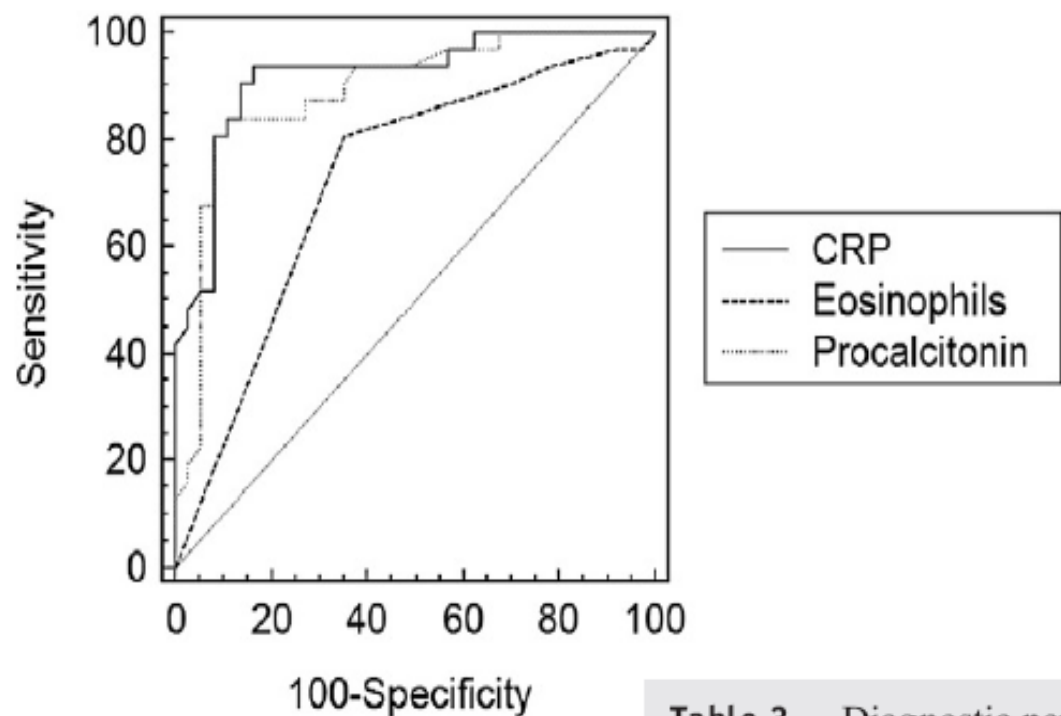


Table 3 Diagnostic performance of the eosinophil cell count, CRP and procalcitonin level in predicting infection in patients admitted to the ICU

Variable	Noninfection vs infection		
	CRP level	Procalcitonin level	Eosinophil cell count
Cutoff value	>70 mg/L	>1.5 μ g/L	<50 cells/mm ³
Sensitivity (%)	94	84	81
Specificity (%)	84	92	65
PPV (%)	83	90	66
NPV (%)	94	87	80

Eosinopenia, an early marker of increased mortality in critically ill medical patients

Parameter	All (<i>n</i> = 200)	Survivors (<i>n</i> = 144)	Nonsurvivors (<i>n</i> = 56)	<i>P</i> value*
Age, years, mean $\pm$ SD	43 $\pm$ 19	42 $\pm$ 19	45 $\pm$ 19	0.41
Male, <i>n</i> (%)	112 (56)	78 (54.2)	34 (61)	0.41
CCI <i>n</i> (%)				0.12
0	115 (57.5)	90 (62.5)	25 (44.6)	
1	57 (28.5)	39 (27.1)	18 (32.1)	
2	15 (7.5)	8 (5.6)	7 (12.5)	
≥ 3	13 (6.5)	7 (4.9)	6 (10.8)	
Median (IQR)	0 (0–1)	0 (0–1)	1 (0–1)	
GCS, mean $\pm$ SD	13.0 $\pm$ 1.5	13.3 $\pm$ 1.2	12.2 $\pm$ 1.9	<0.001
APACHE II, median (IQR)	12.5 (9–17)	11 (7–15)	17 (14–21)	<0.001
SOFA, median (IQR)	1 (0–4)	1 (0–3)	4 (2–7)	<0.001
Corticosteroids therapy, <i>n</i> (%)	15 (7.5)	12 (8.3)	3 (5.4)	0.470
Infection, <i>n</i> (%)	79 (39.5)	29 (20)	50 (89.3)	0.027
Mechanical ventilation, <i>n</i> (%)	60 (30)	11 (7.6)	49 (87.5)	<0.001
ICU length of stay, days, median (IQR)	5 (3–30)	5 (3–7)	5 (3–30)	0.240
WBC (cells/mm ³), median (IQR)	12,700 (9,000–17,200)	12,000 (8,000–15,000)	14,700 (9,000–19,000)	0.430
Neutrophil (cells/mm ³), median (IQR)	9,600 (6,000–14,000)	9,600 (6,000–13,000)	11,200 (8,000–16,000)	0.410
Eosinophil (cells/mm ³), median (IQR)	10 (0–100)	30 (0–100)	0 (0–30)	0.004

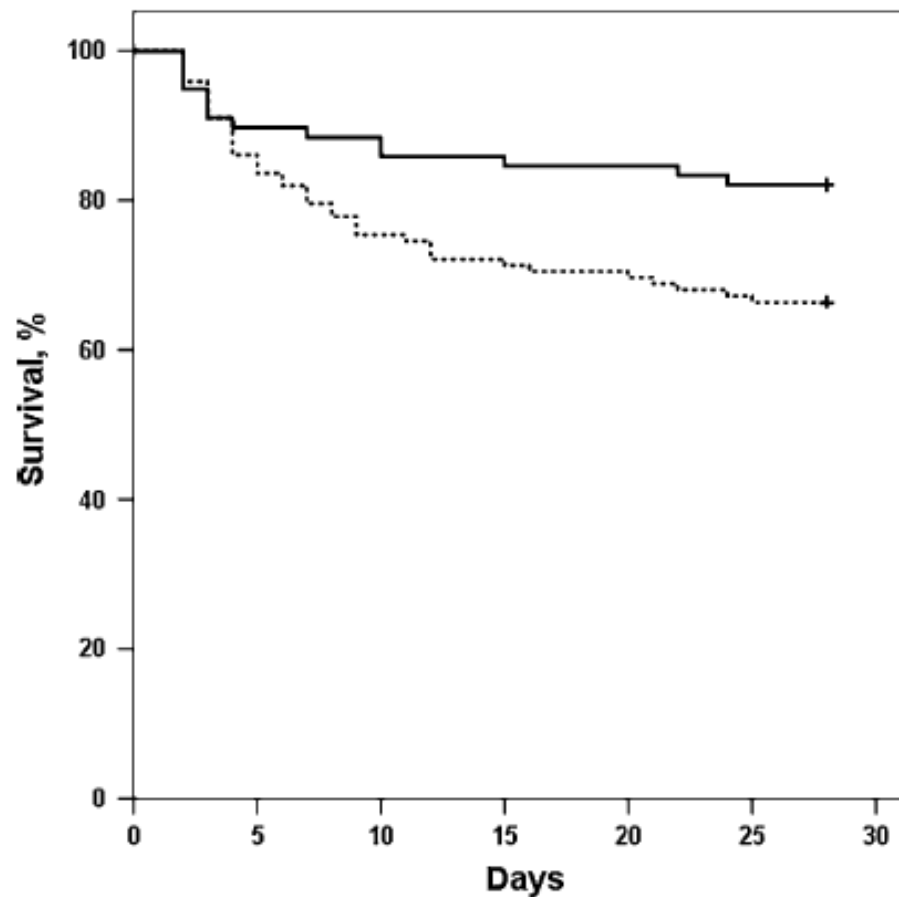


Fig. 2 Survival curve according to eosinophil count at admission among patients with eosinophil count ≥ 40 cells/mm³ (*solid line*) and patients with eosinophil count < 40 cells/mm³ (*dotted line*) ($P = 0.020$)

Table 3 Multivariate analysis by Cox model with time-dependent covariates

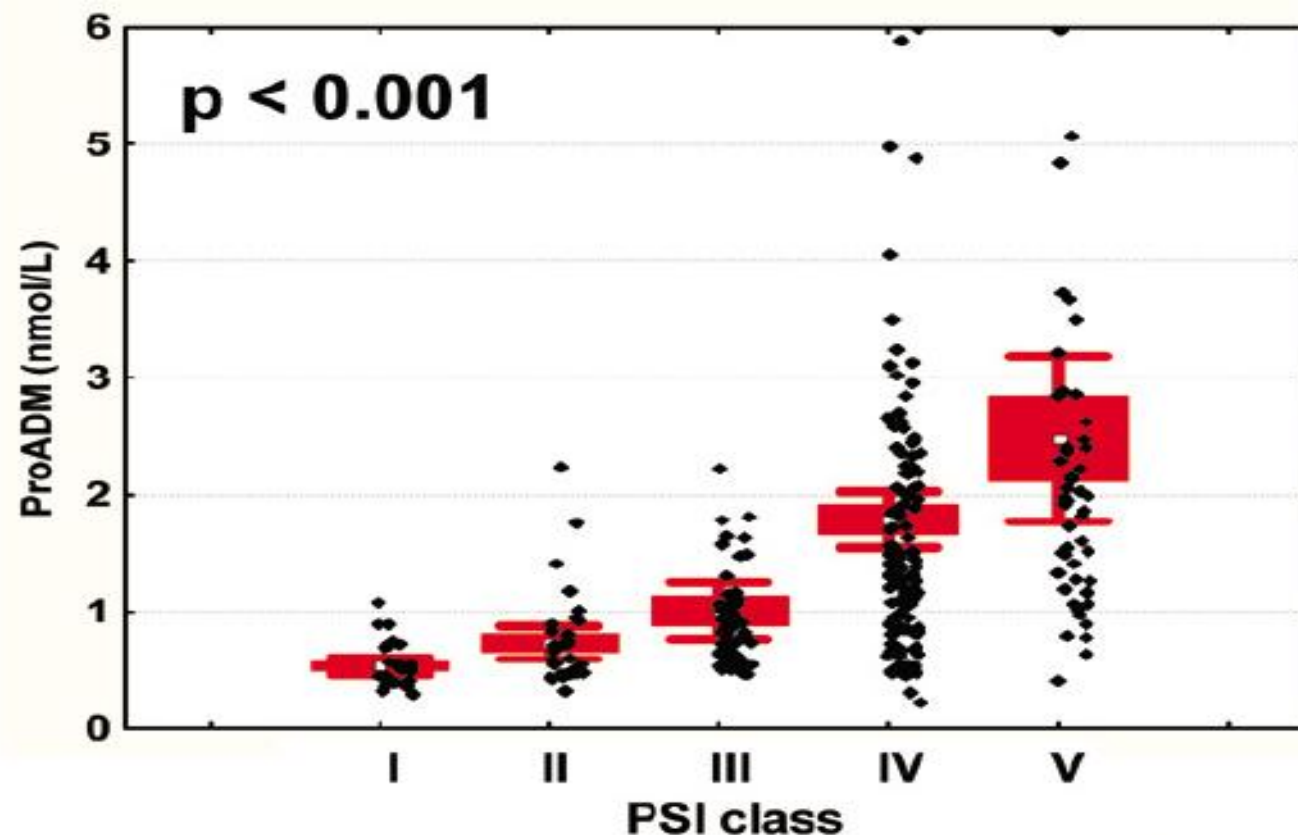
	HR	95% confidence interval	<i>P</i> value
EC <40 cells/mm ³ ^a	1.85	1.01–3.42	0.046
Charlson comorbidity index			
0			1.00
1	0.91	0.48–1.72	0.768
≥2	1.01	0.47–2.15	0.986
GCS (per point decrease)	1.15	0.98–1.34	0.095
APACHE II score (per point increase)	1.08	1.01–1.14	0.014
SOFA score (per point increase)	1.14	1.03–1.25	0.008
Mechanical ventilation	27.48	12.12–62.28	<0.001
Infection	0.94	0.53–1.67	0.831

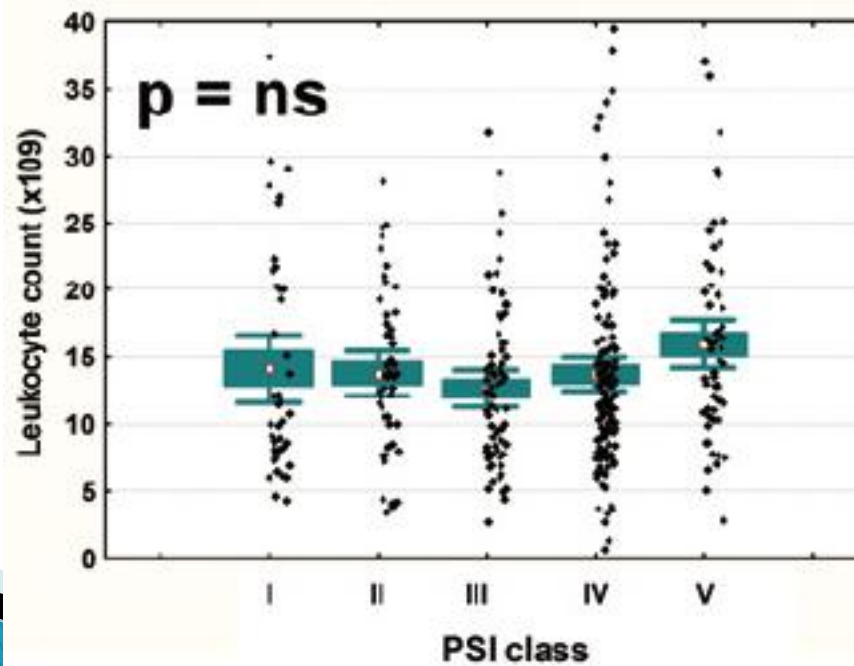
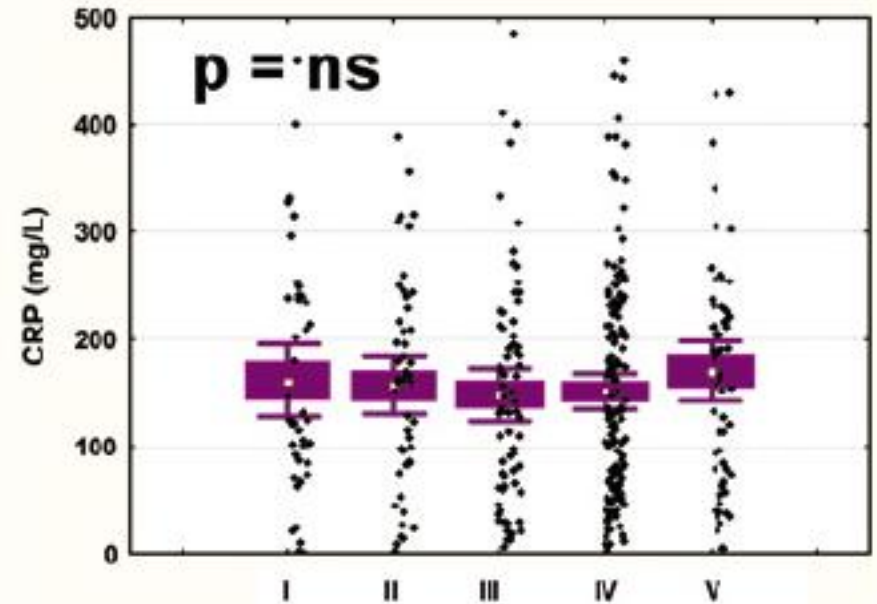
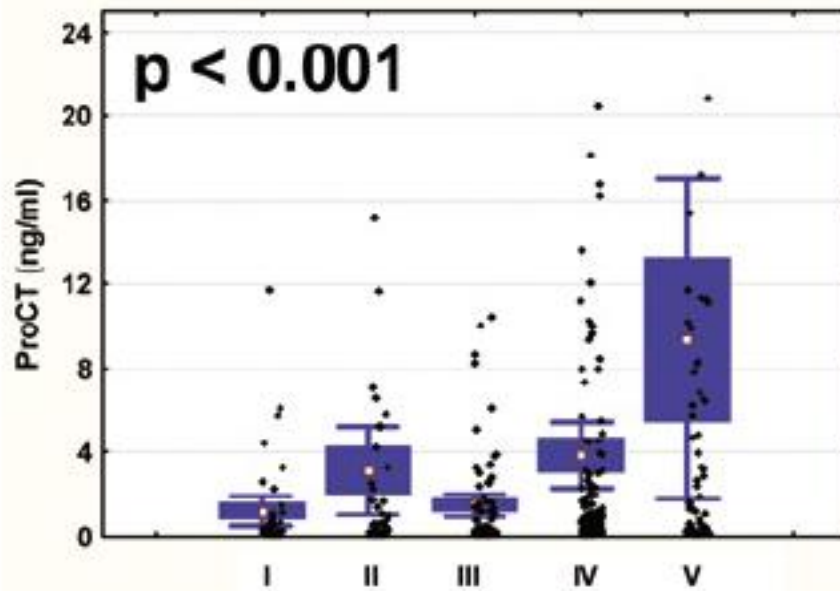
Mid-regional proadrénomédulline (MRproADM)

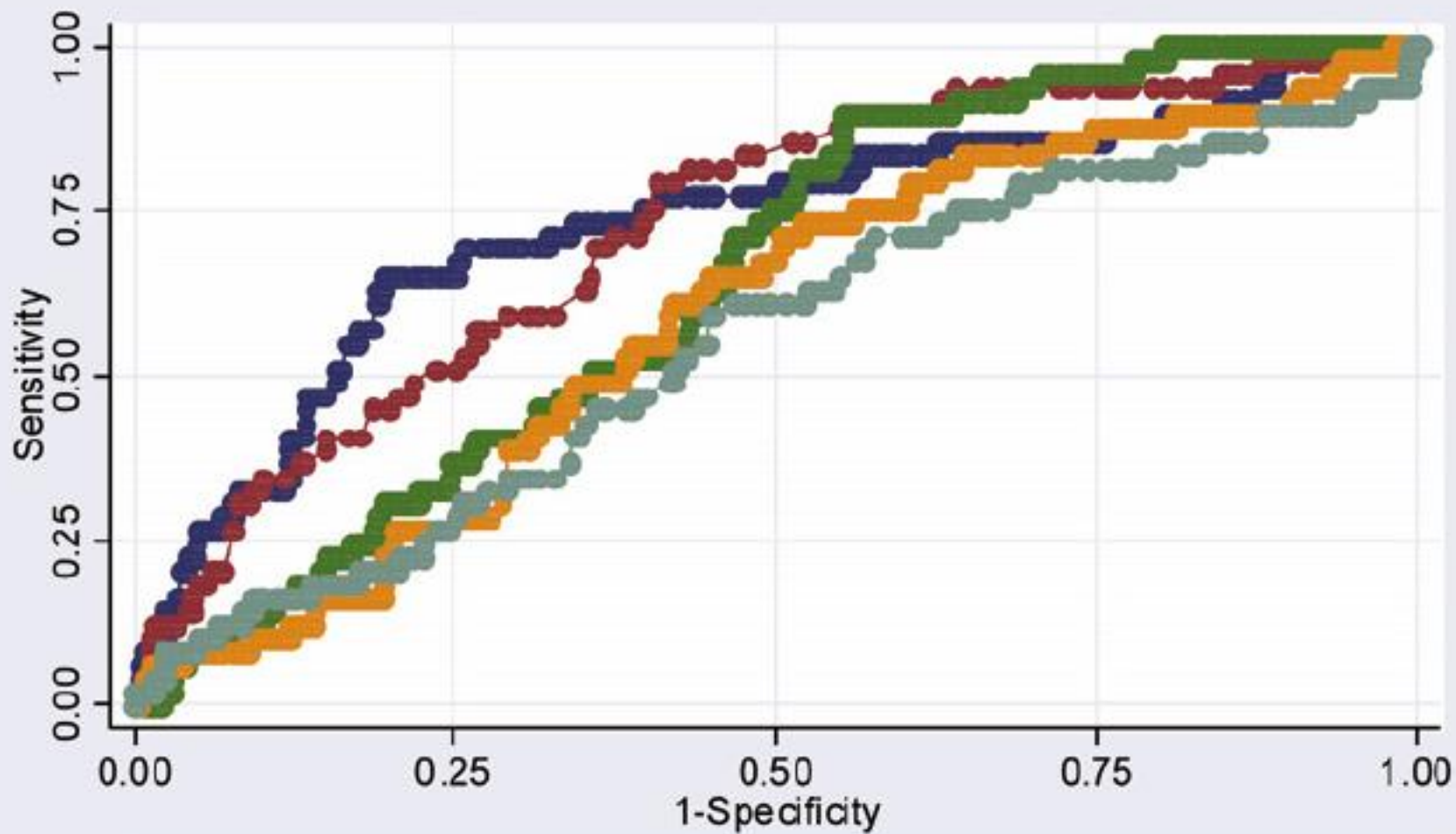
- ▶ Adrénomodulline: un des facteurs solubles aux propriétés vasodilatatrices les plus puissantes.
- ▶ Possède des fonctions dans l'adaptation de la réponse immunitaire et intervient dans différents systèmes métaboliques.
- ▶ Participe à la régulation de l'activation du système du complément, en faisant un agent participant à la bactéricidie.

Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]

Mirjam Christ-Crain¹, Nils G Morgenthaler², Daiana Stolz³, Christian Müller¹, Roland Bingisser¹, Stephan Harbarth⁴, Michael Tamm³, Joachim Struck², Andreas Bergmann² and Beat Müller¹



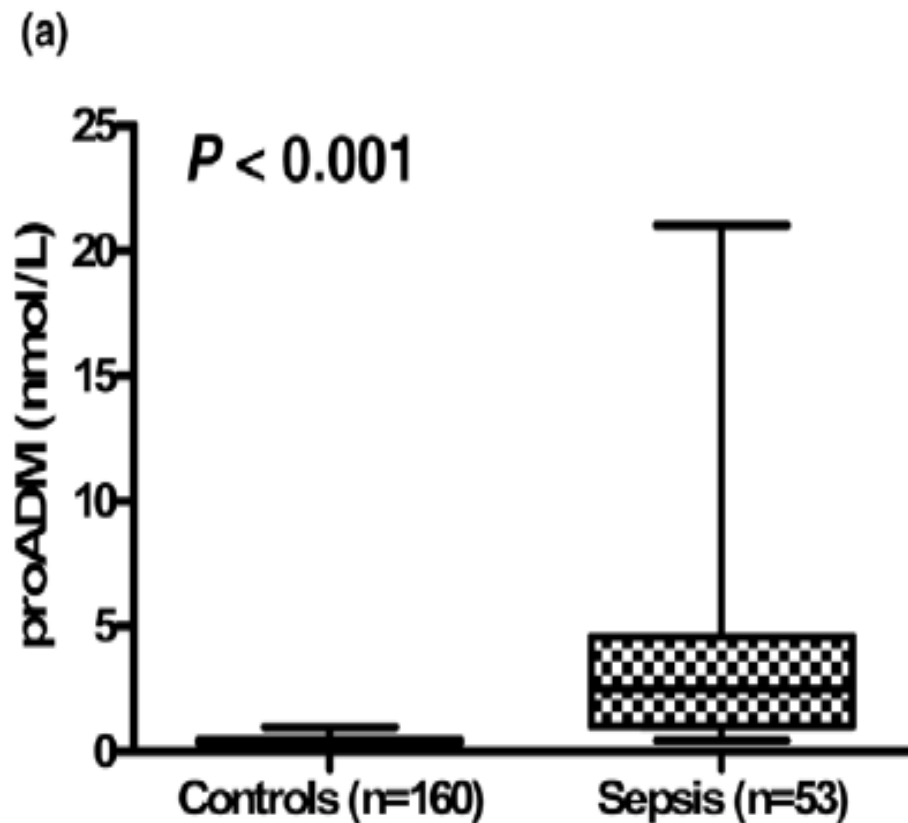




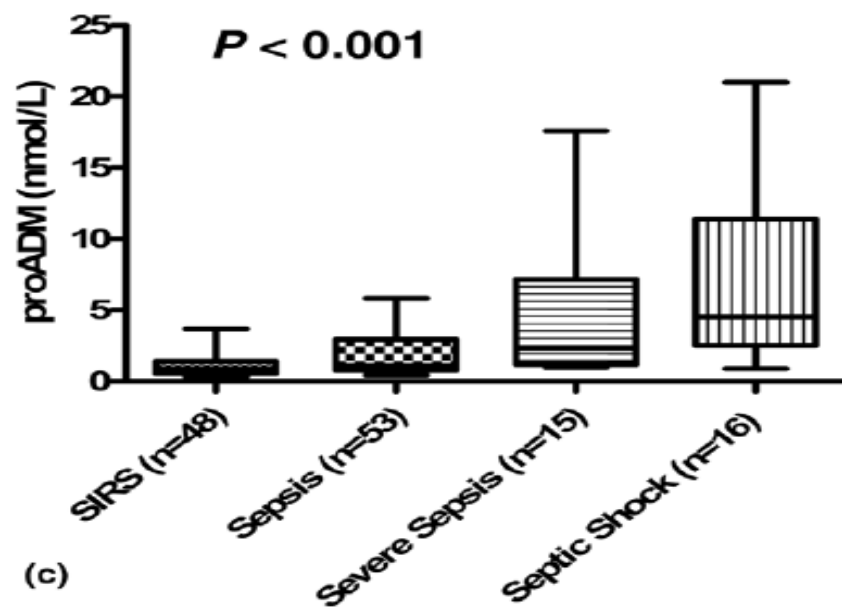
Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study

Mirjam Christ-Crain¹, Nils G Morgenthaler², Joachim Struck³, Stephan Harbarth⁴,
Andreas Bergmann⁵ and Beat Müller⁶

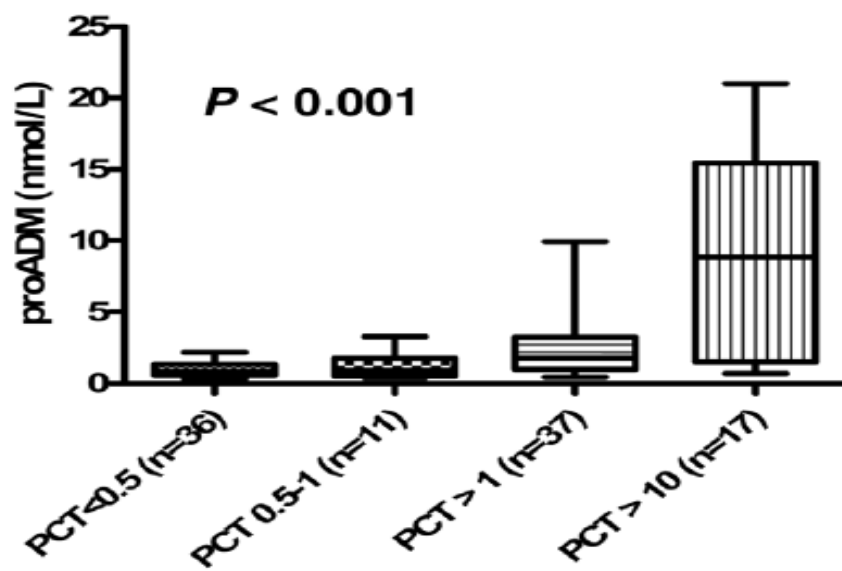
Critical Care 2005, **9**:R816-R824

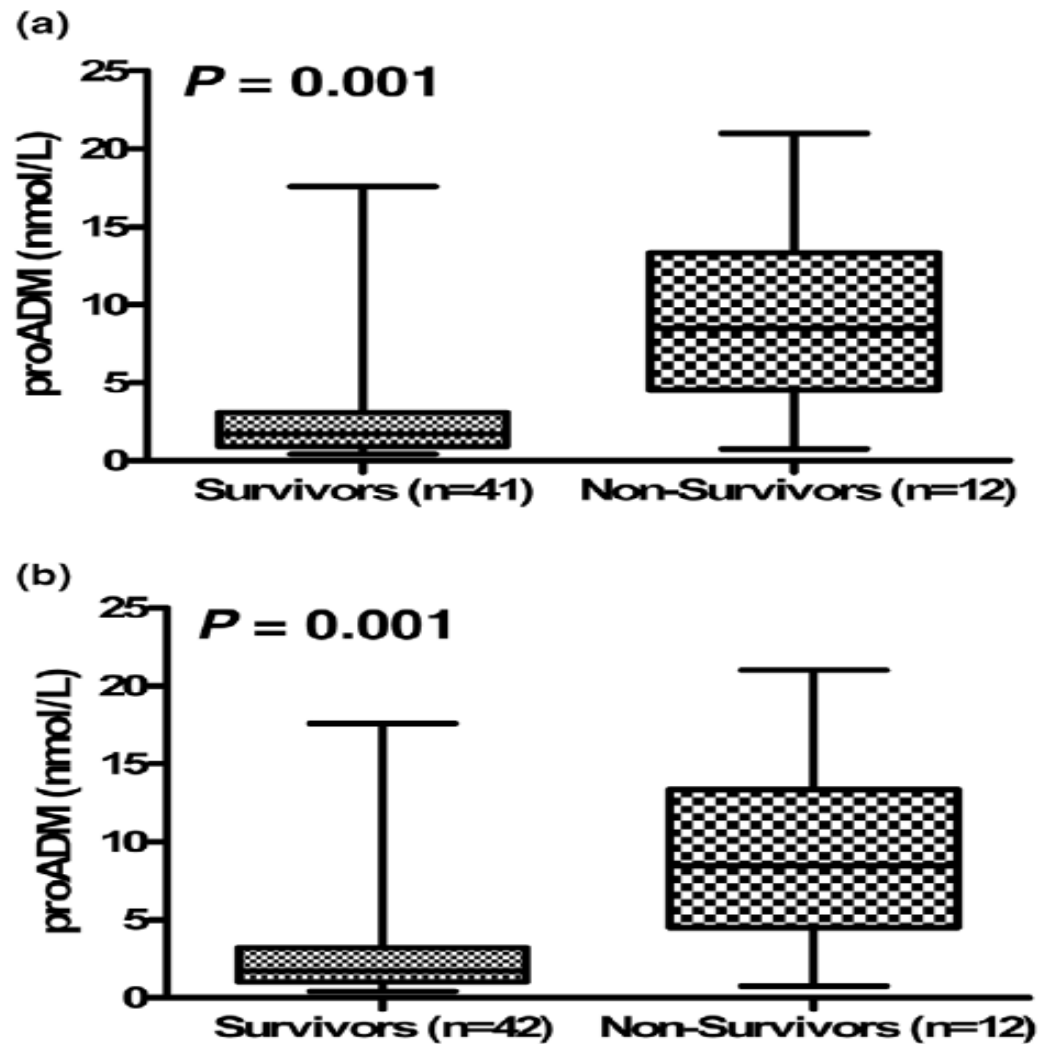


(b)

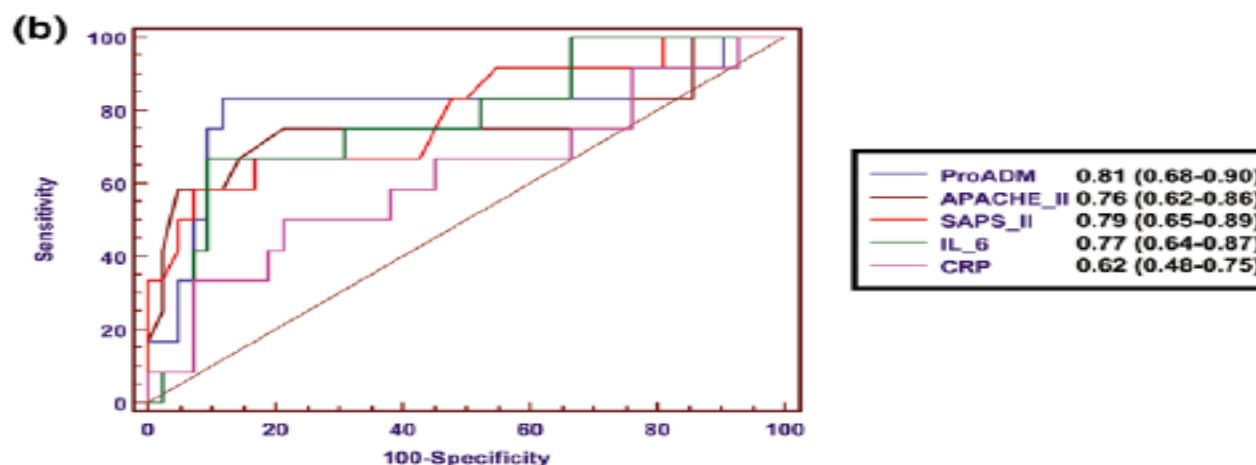
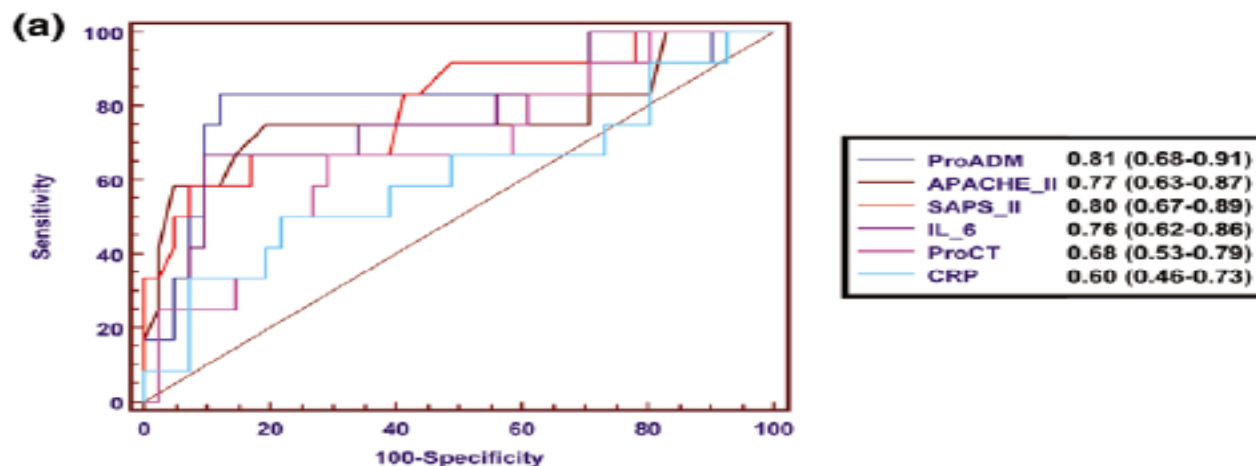


(c)





MR-proADM and PCT levels in surviving versus nonsurviving patients. Data from patients on admission are shown. Patients are grouped into (a) those with a clinical diagnosis of sepsis based on international guidelines and (b) those with circulating PCT levels above 1 ng/ml. Lines denote median values, boxes represent 25–75th percentiles and whiskers indicate the range. MR-proADM, mid-regional pro-adrenomedullin; PCT, procalcitonin.



Sensitivity and specificity of various biomarkers and scoring systems in predicting ICU mortality. Shown are ROC plot analyses of the abilities of various biomarkers to predict outcome (for example ICU mortality) in sepsis. Patients are grouped into **(a)** those with a clinical diagnosis of sepsis based on international guidelines and **(b)** those with circulating PCT levels above 1 ng/ml. Sensitivity was calculated with patients who died during their ICU stay and specificity was calculated with ICU survivors. The areas under the ROC curve are given with 95% confidence intervals. ICU, intensive care unit; PCT, procalcitonin; ROC, receiver operating characteristic.

Mid-regional pro-atrial natriurétique peptid (MR-proANP)

- ▶ Pro-ANP: précurseurs de l'ANP premier peptide natriurétique découvert et secrété en réponse à une distension auriculaire
- ▶ Peptide de 126 aa clivé dans le sang en deux fragments: Nt-PRO-ANP de 98 aa et l'ANP DE 28aa (forme active)
- ▶ Marqueur de la dysfonction cardiaque

Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction

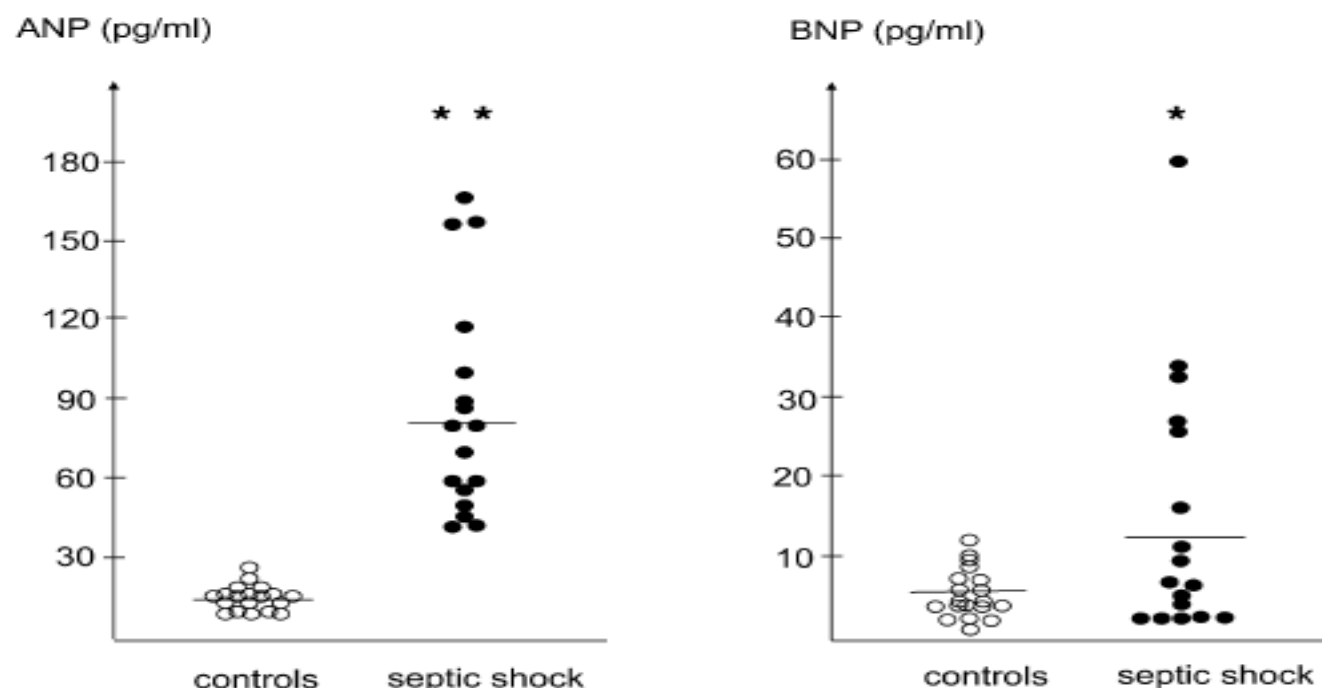
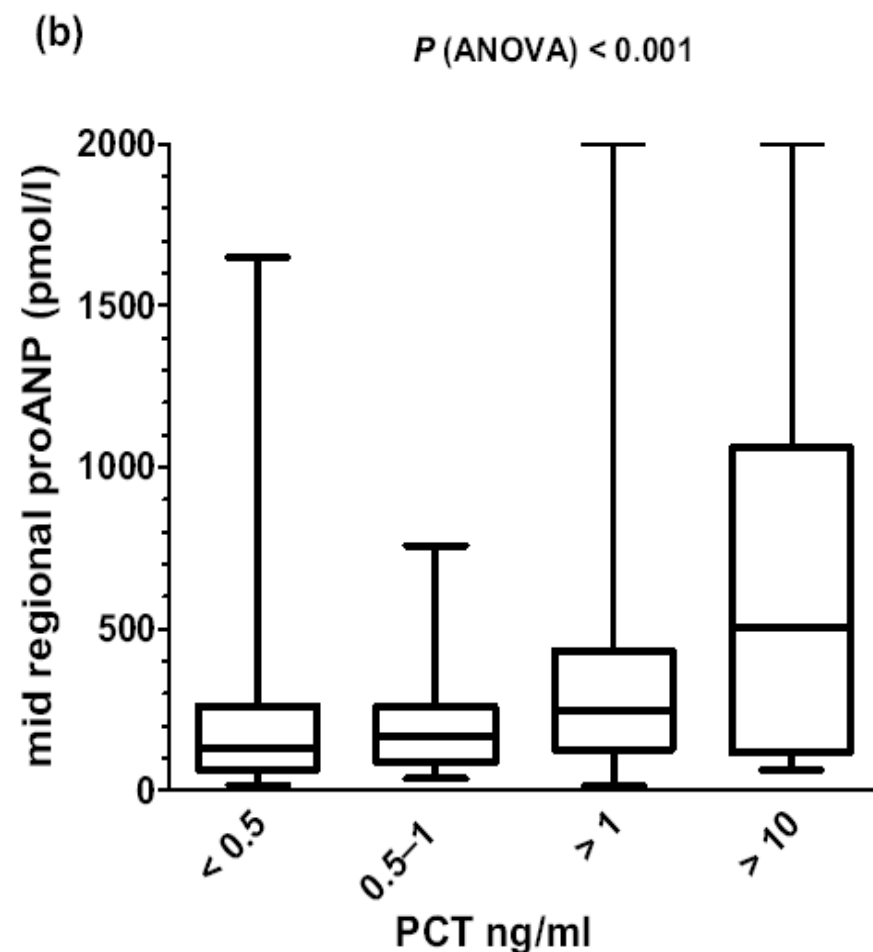
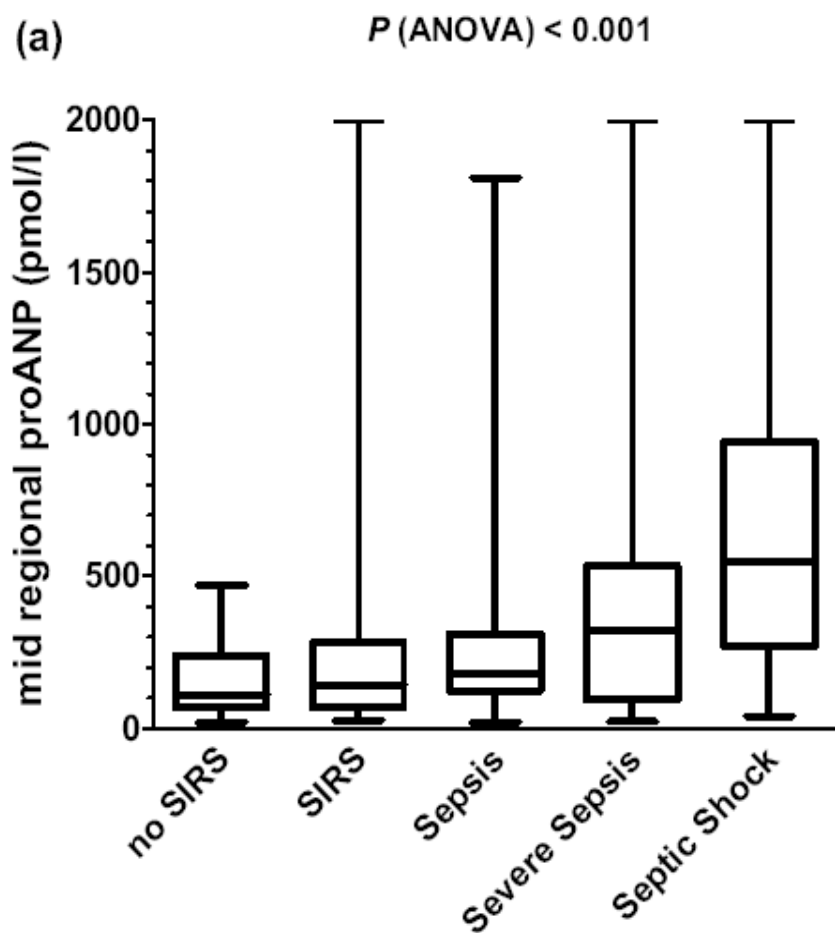


Fig. 1 a Plasma levels of atrial natriuretic peptide (ANP) in control subjects and patients with septic shock. **b** Plasma levels of brain natriuretic peptide (BNP) in control subjects and patients with septic shock. Plasma levels were determined on the day of diagnosis in duplicate. Horizontal bars Statistical mean. * $p < 0.05$ vs. control ** $p < 0.01$

Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study

Nils G Morgenthaler¹, Joachim Struck¹, Mirjam Christ-Crain², Andreas Bergmann¹ and Beat Müller²

Critical Care 2005, **9**:R37-R45



Area under the curve of receiver operating characteristic plot analysis

Parameter	AUC	95% CI	<i>P</i> (versus pro-ANP)
Pro-ANP	0.88	0.77–0.95	-
APACHE II	0.86	0.74–0.93	0.79
IL-6	0.79	0.66–0.88	0.34
PCT	0.67	0.53–0.78	0.027
CRP	0.51	0.38–0.64	< 0.001

Sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and odds ratio at different cut-off levels of pro-ANP

Pro-ANP cut-off (pmol/l)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	LR ⁺	LR ⁻	Odds ratio (95% CI)
350	93% (68–99%)	77% (62–88%)	4.1	0.09	47.6 (5.5–408)
530	86% (59–98%)	88% (75–96%)	7.6	0.15	50.7 (8.7–293)
700	73% (44–92%)	93% (81–98%)	10.7	0.29	37.5 (7.3–193)



Midregional pro-atrial natriuretic peptide and procalcitonin improve survival prediction in VAP

TABLE 1 Demographics of 101 patients at the onset of ventilator-associated pneumonia (VAP)

	All	Survivors	Nonsurvivors	p-value
Patients n	101	81	20	
Age yrs	57 (43–70)	55 (42–68)	67 (52–75)	0.033
Males	74 (74)	61 (76)	13 (65)	0.459
Biomarkers at VAP onset				
MR-proANP pmol·L ⁻¹	163 (98–374)	149 (93–278)	373 (114–784)	0.003
PCT ng·mL ⁻¹	0.69 (0.22–2.34)	0.58 (0.19–2.00)	1.36 (0.38–6.04)	0.017

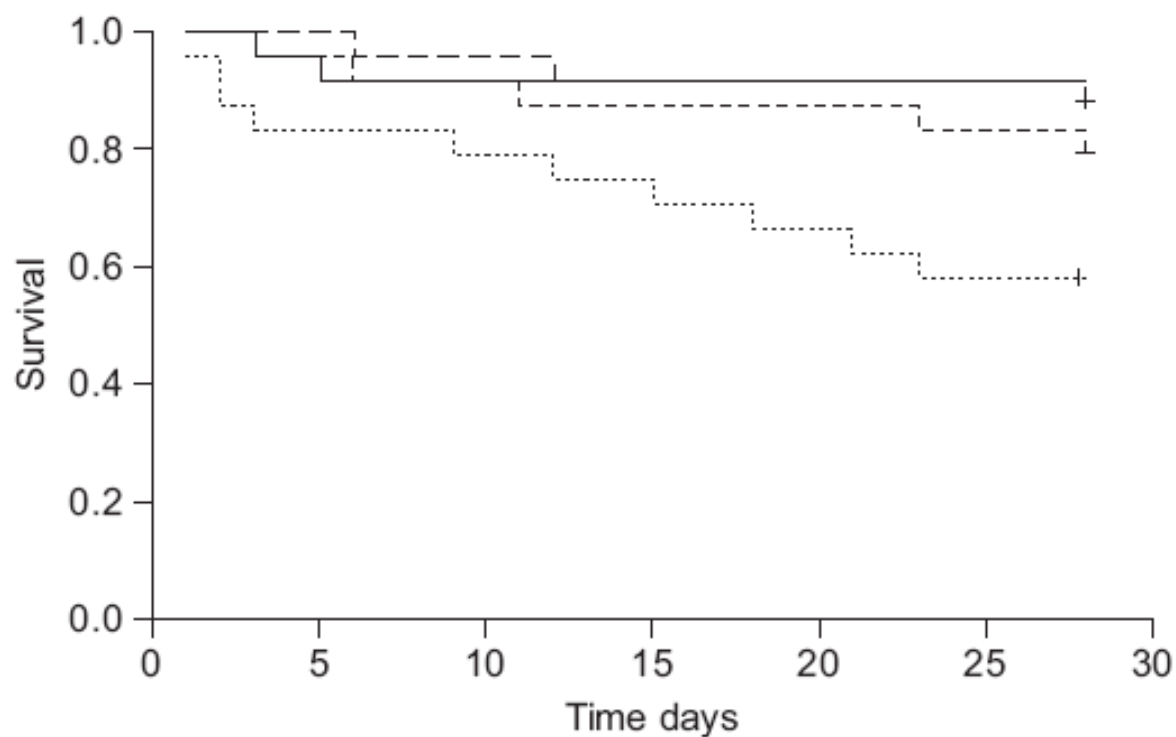


FIGURE 2. Kaplan-Meier estimates of the survival probability within 28 days of ventilator-associated pneumonia onset in midregional pro-atrial natriuretic peptide quartiles of 0-98 (—), 99-164 (-----), 165-360 (---) and >361 pmol·L⁻¹ (.....). Log rank p=0.013.

LES BIOMARQUEURS DU FUTUR

Les marqueurs protéomiques

- ▶ Protéomique: analyse du statut fonctionnel d'un compartiment biologique, en identifiant toutes les protéines qui le composent
- ▶ Pourrait fournir dans les prochaines années de nombreux marqueurs d'infection et de sévérité.
- ▶ **Calgranuline B:** protéine de 10-12 kDa identifiée dans le liquide amniotique et dans le sérum de femmes enceintes suspectes d'infections, signature spécifique d'infection permettant d'envisager un traitement antibiotique et un déclenchement du travail

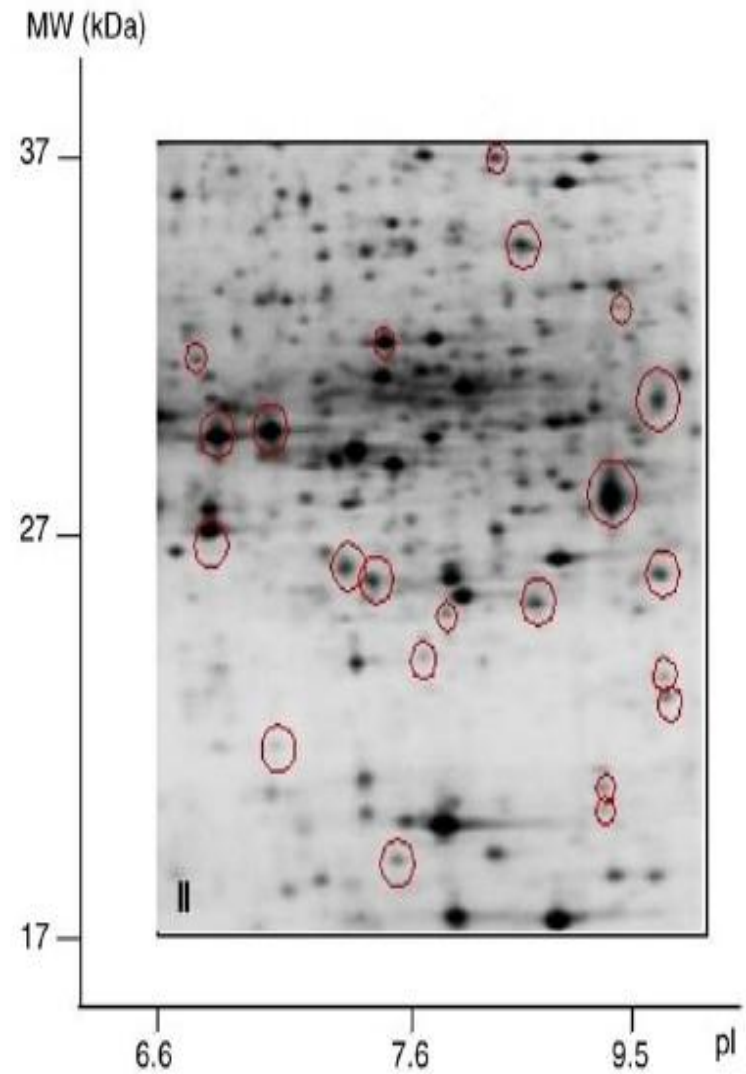
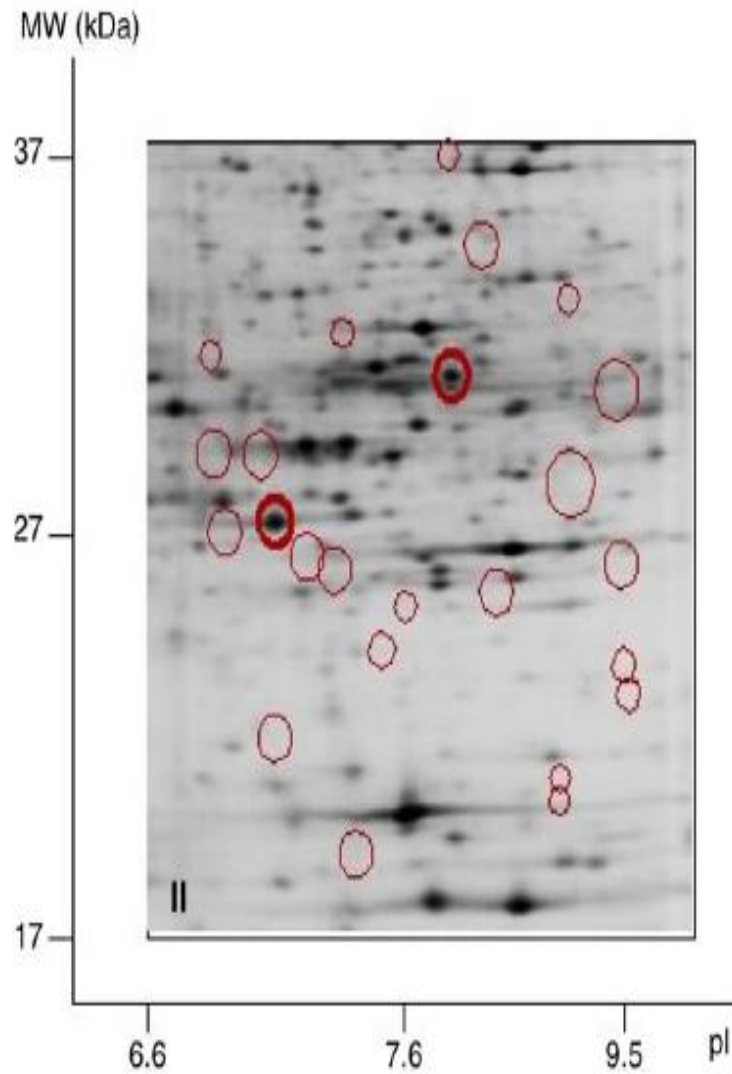
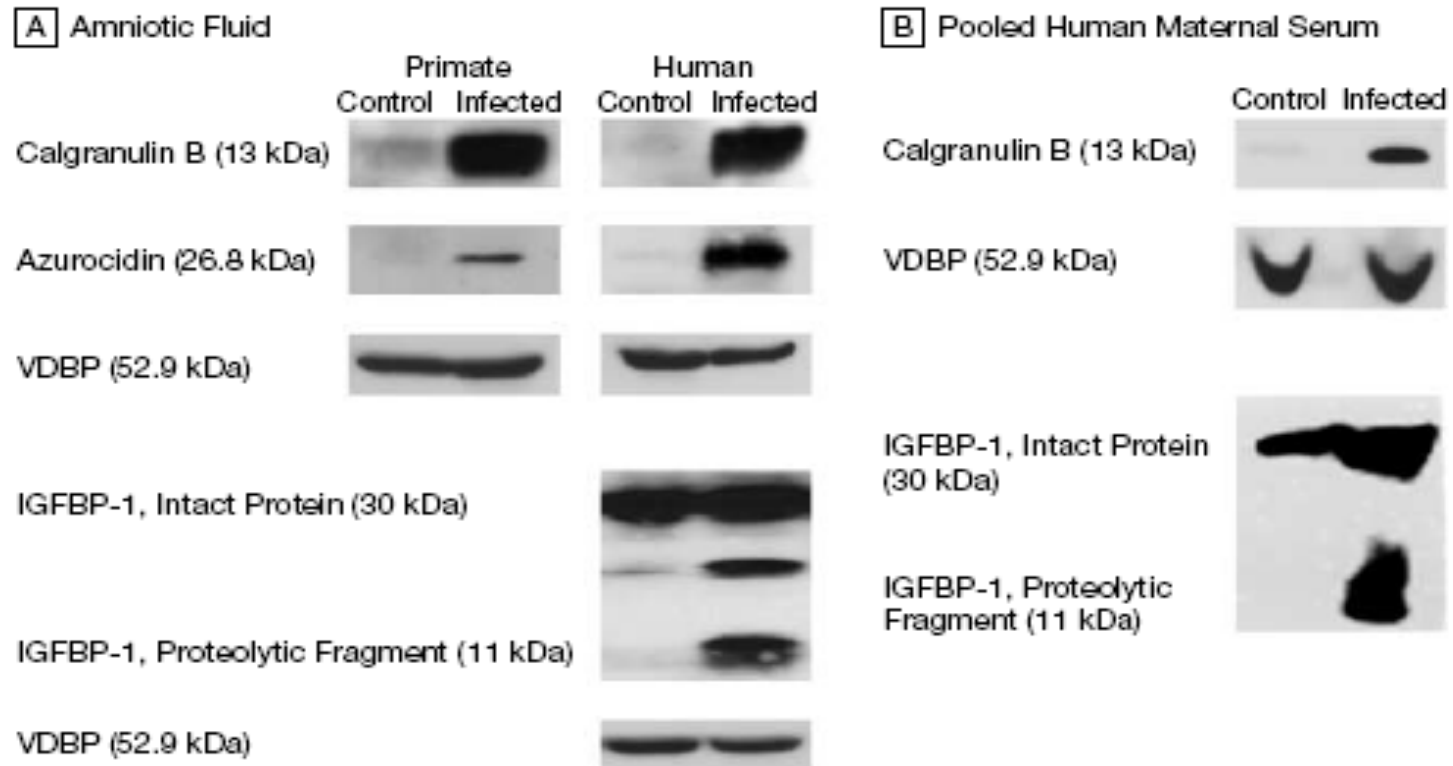


Fig. 2. Comparative two-dimensional gel electrophoresis. Shown are silver-stained gels of total soluble protein of liver extracts from a control baboon (left) and a baboon, who has been treated with LPS 5 h prior to harvesting of the tissue (right). Major differing protein spots are encircled. Scales for molecular weight and charge of the proteins are indicated.

Diagnosis of Intra-amniotic Infection by Proteomic Profiling and Identification of Novel Biomarkers

JAMA. 2004;292:462-469

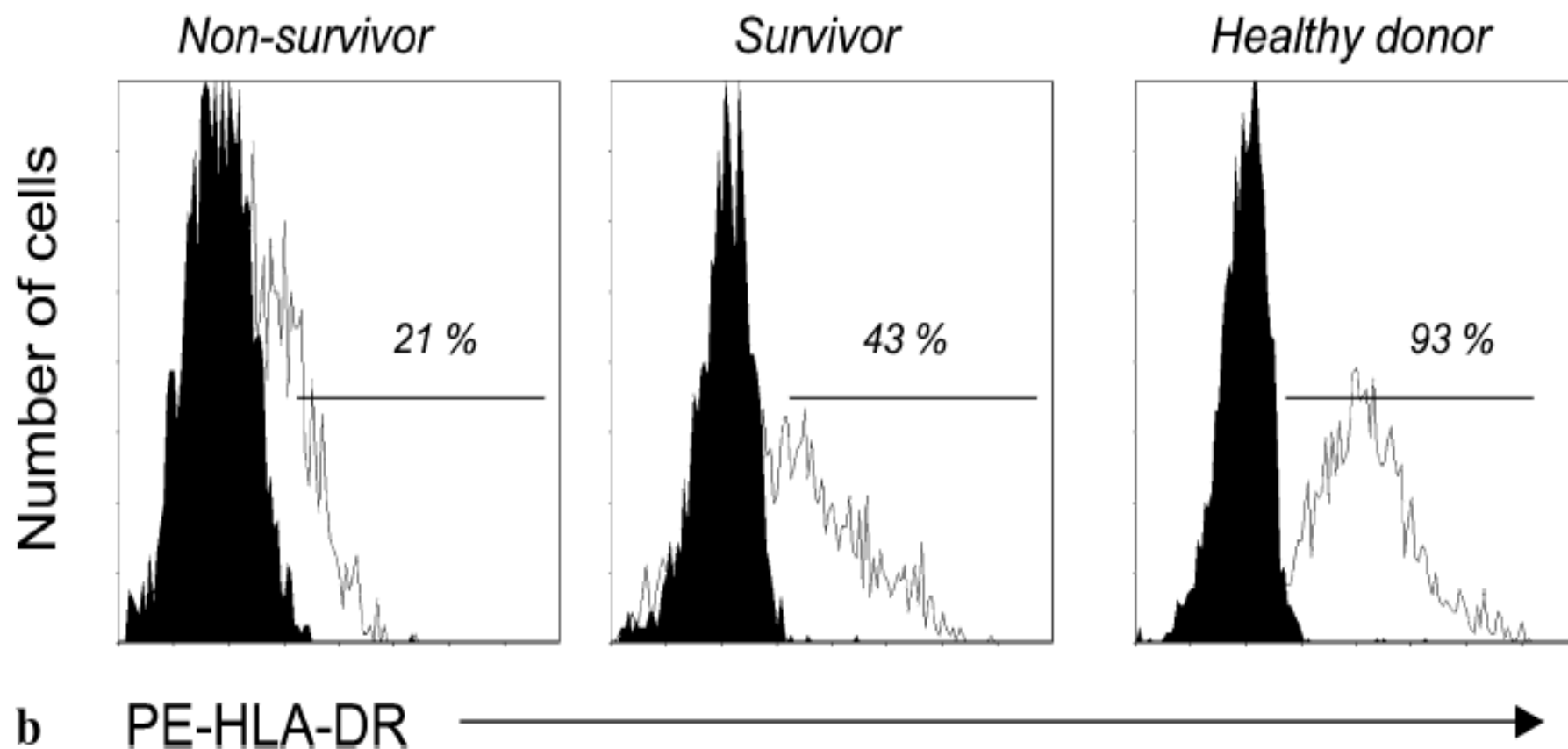


A, Nonhuman primate control and infected amniotic fluid and human control and infected amniotic fluid. VDBP indicates vitamin D binding protein, an unregulated control marker. Insulinlike growth factor binding protein 1 (IGFBP-1) bands represent the intact protein (approximately 30 kDa) and proteolytic fragment (approximately 11 kDa). B, Detection of calgranulin B and IGFBP-1 in pooled human maternal serum from immunoprecipitates.

Les marqueurs génétiques

- ▶ Sepsis: nombreux « marqueurs génétiques » associés au risque infectieux ou à la mortalité du choc septique et des méningococcémies.
- ▶ L'étape ultérieure à ce type d'approche sera de définir des profils d'expression géniques en utilisant des puces à ADN.

Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock

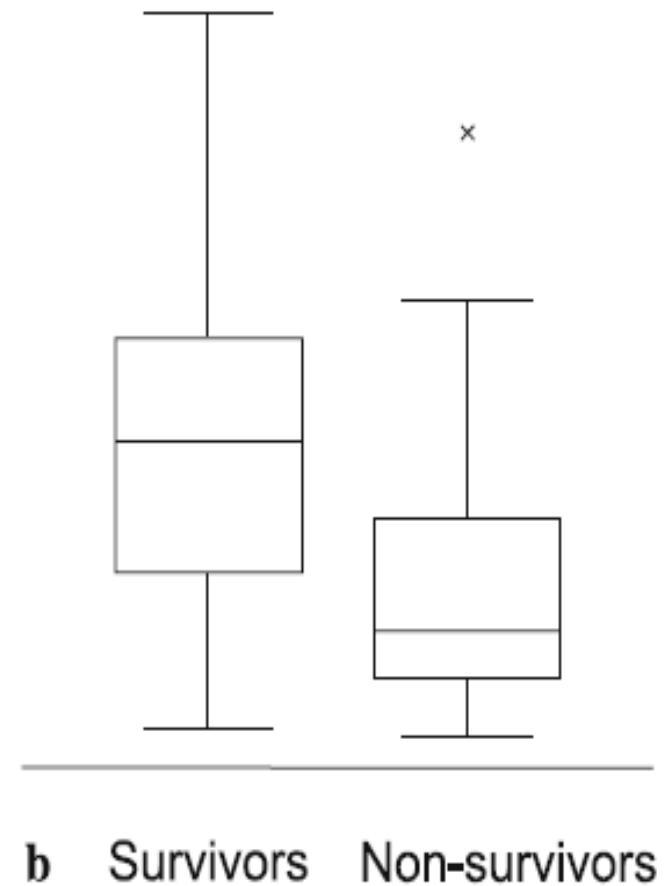
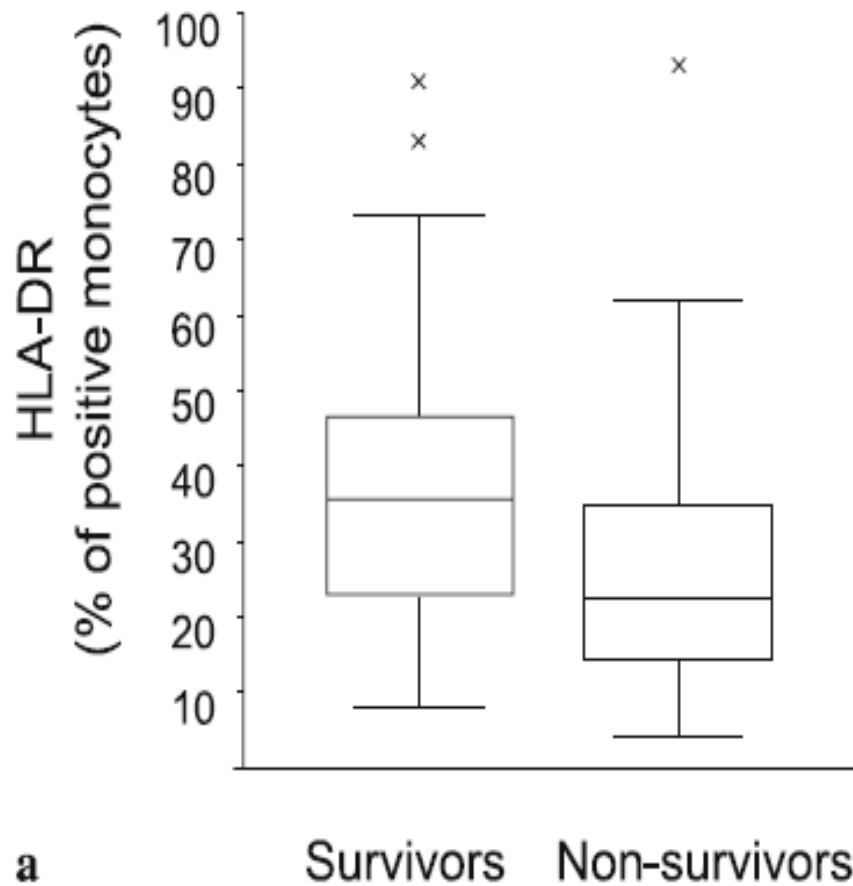


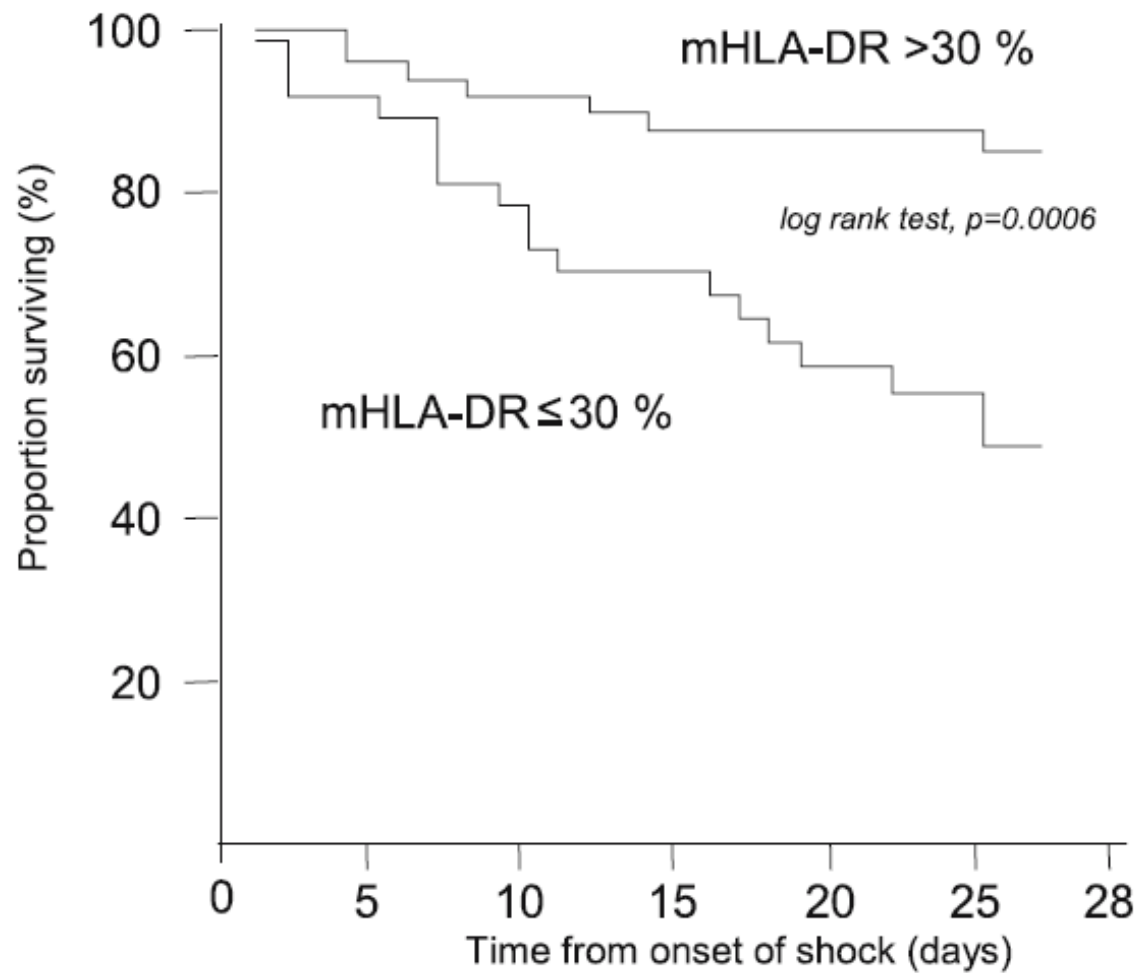
DAY 1-2

DAY 3-4

$p = 0.078$

$p < 0.001$





Number remaining at risk

mHLA-DR >30 %	49	49	45	43	39	35	31
mHLA-DR ≤ 30 %	37	34	30	25	21	18	14

The diagnostic and prognostic significance of soluble urokinase plasminogen activator receptor in systemic inflammatory response syndrome

Gürdal Yilmaz^{a,*,1}, İftihar Köksal^{a,1}, S. Caner Karahan^{b,1}, Ahmet Mentese^{b,1}

Clinical Biochemistry 44 (2011) 1227–1230

Baseline characteristics and laboratory findings for the SIRS patients and control group.

	SIRS n = 85	Control n = 53	P
Age	53.4 ± 13.3	28.1 ± 6.6	<0.0001
Gender (M/F)	54/31	33/20	0.975
Comorbidity			
Trauma	12 (14.1%)	0	–
Diabetes mellitus	8 (9.4%)	0	–
Malignancies	5 (5.9%)	0	–
COPD	5 (5.9%)	0	–
CRF	3 (3.5%)	0	–
Laboratory findings			
suPAR	10.2 ± 6.6	2.3 ± 0.6	<0.0001
PCT	10.8 ± 22.9	0.6 ± 0.7	<0.0001
CRP	13.1 ± 10.6	1.1 ± 1.3	<0.0001

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CRF: Chronic renal failure.

Specified cutoff points and sensitivity, specificity, PPV, NPV, and AUC.

	suPAR	PCT	CRP
Cutoff	2.8 ng/mL	0.5 ng/mL	0.5 mg/dL
AUC (95%CI)	0.93 (0.88–0.98)	0.81 (0.74–0.88)	0.92 (0.87–0.96)
Sensitivity (95%CI)	0.92 (0.84–0.97)	0.80 (0.70–0.88)	0.93 (0.85–0.97)
Specificity (95%CI)	0.85 (0.72–0.93)	0.55 (0.40–0.68)	0.53 (0.39–0.67)
PPV	0.91	0.74	0.76
NPV	0.87	0.63	0.82

Un signal pour prévoir le choc septique

A la recherche des mécanismes sous-jacents à ces phénomènes, c'est par Lascco, une entreprise genevoise spécialisée dans la valorisation de molécules et de procédés biomédicaux, que les équipes du CHUV ont été mises sur la piste de la «pancreatic stone protein» (PSP), originellement découverte par des chercheurs de l'Hôpital universitaire de Zurich.

Cette protéine, surexprimée chez les patients atteints de choc septique, pourrait être utilisée comme biomarqueur révélant non seulement la présence d'une infection mais également sa virulence. En collaboration avec le Service des maladies infectieuses, Philippe Eggimann et ses collègues ont pu observer sa présence à des concentrations très élevées dans le sang de 108 patients ayant développé un sepsis sévère ou un choc septique.

Pancreatic Stone Protein : A Marker of Organ Failure and Outcome in Ventilator-Associated Pneumonia

Lucas Boeck, Rolf Graf, Philippe Eggimann, Hans Pargger, Dimitri A. Raptis, Nicholas Smyrniotis, Nehal Thakkar, Martin Siegemund, Janko Rakic, Michael Tamm and Daiana Stolz

Chest 2011;140;925-932; Prepublished online August 11, 2011;

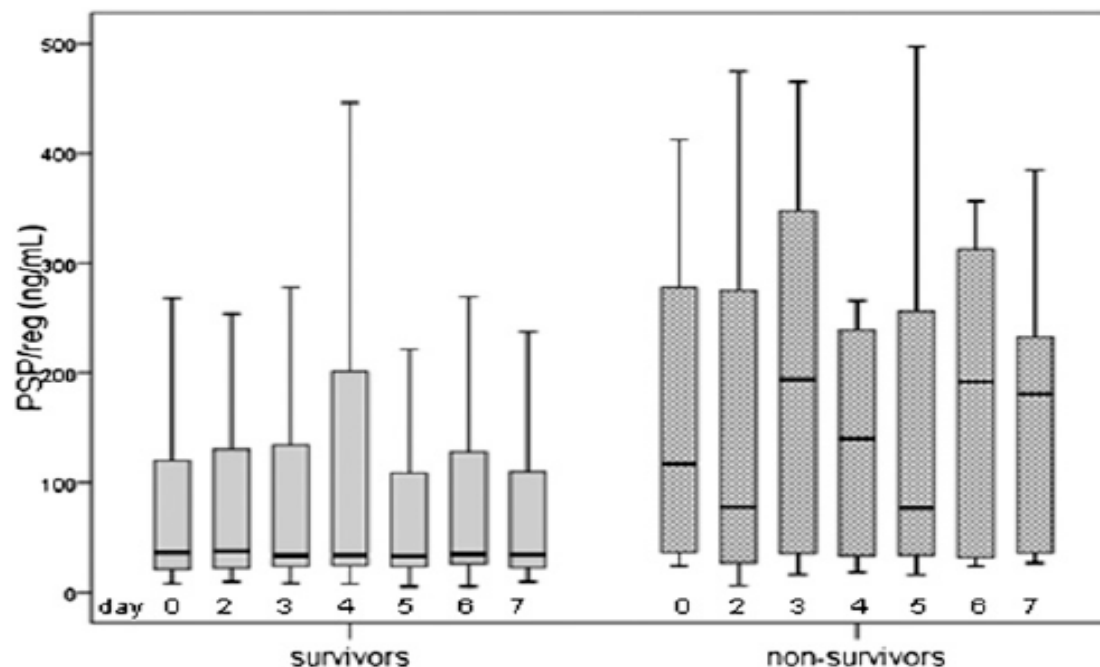


FIGURE 2. Overview of PSP/reg levels during the first 7 days after VAP onset in survivors and nonsurvivors. Boxes represent the interquartile range; whiskers include 1.5 times the interquartile range. For clear graphical presentation, outliers are not displayed. See Figure 1 legend for expansion of abbreviations.

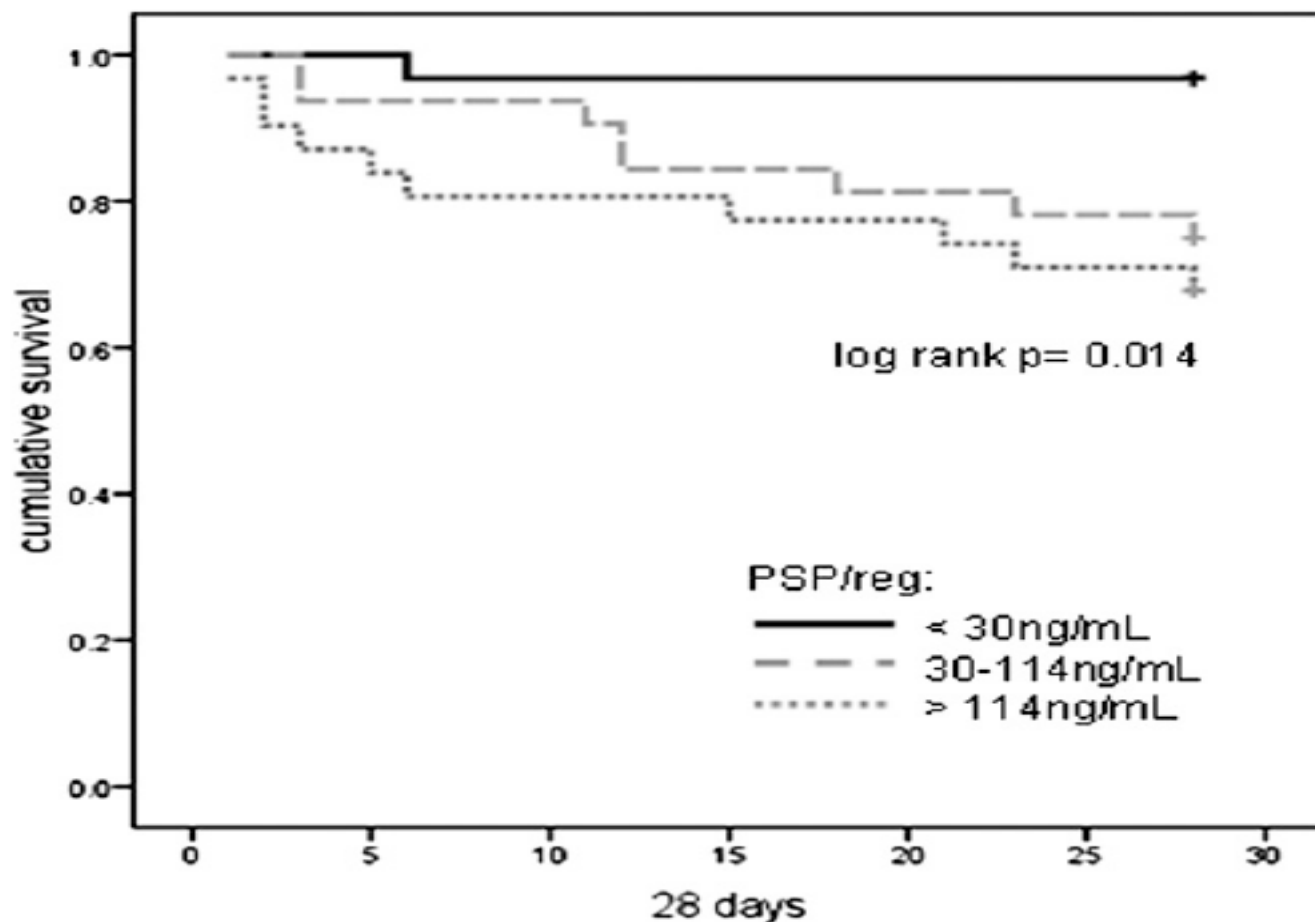


FIGURE 3. Kaplan-Meier estimates of survival within 28 days of VAP onset. Ninety-four patients were stratified into PSP/reg tertiles at VAP onset. See Figure 1 legend for expansion of abbreviations.

Conclusion

- ▶ Progrès techniques: naissance de plusieurs biomarqueurs diagnostiques et pronostiques du sepsis.
- ▶ Années à venir: développement des techniques protéomiques et de recherche génétique afin de confirmer la prédisposition génétique à l'infection
- ▶ **Diagnostic avant tout clinique.**