



BIOMARQUEURS INFECTIEUX

SOFOMECC 13 OCTOBRE 2011

Dr S. Lazarovici

Dr F. Soula-Scheffer

A quoi sert un biomarqueur?

- Différencier les patients qui ont une maladie de ceux qui ne l'ont pas
- Permettre un diagnostic précoce
- Etre très spécifique et très sensible
- Etre corrélé à la sévérité du tableau et être prédictif de l'évolution pour permettre d'optimiser la prise en charge
- Orienter la gestion du traitement en permettant d'évaluer son efficacité grâce à un suivi

Rappel : quelques définitions

▶ **Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique=SIRS** :

au moins 2 des critères suivants :

- T° > à 38° ou < à 36°
- Fréquence cardiaque > à 90/mn
- Fréquence resp. > à 20 ou PaCO₂ < à 32mmHg
- GB > 12 000 ou < à 4000/mm³

▶ **Sepsis** : Infection documentée + au moins 2 critères du SIRS

▶ **Sepsis sévère** : Sepsis associé à 1 dysfonctionnement d'organe (y compris acidose lactique ou troubles de coagulation)

▶ **Choc septique** : Sepsis avec hypotension (PAM < à 65mmHg) réfractaire au remplissage vasculaire

d'après la conférence de consensus ACCP/SCCM 1992

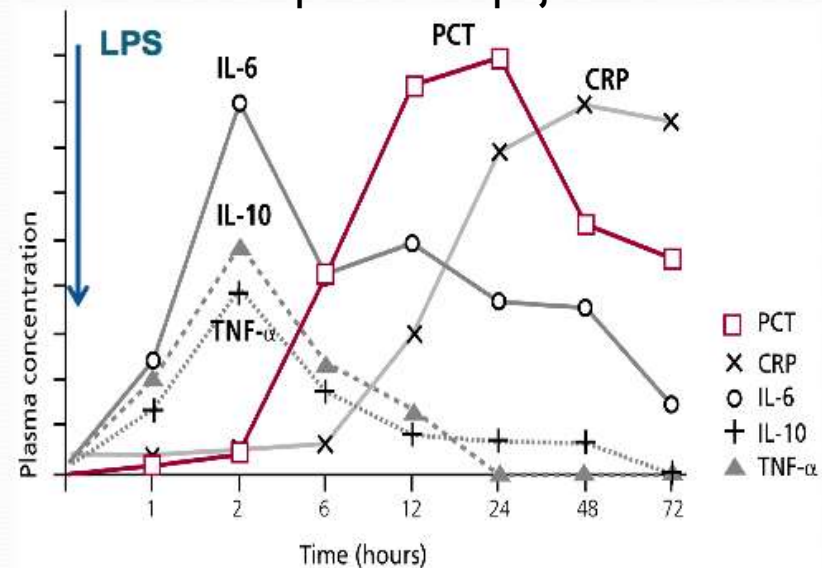
La distinction entre SIRS et sepsis est difficile, avec pour conséquence la mise en œuvre d'une antibiothérapie soit par excès, soit retardée, soit inappropriée...

Pour le choc septique, la mortalité atteint les 60% et les souches bactériennes sont souvent multi résistantes.

De ce fait, 30% des patients ayant une défaillance d'organe sont traités par défaut sans preuve d'infection...

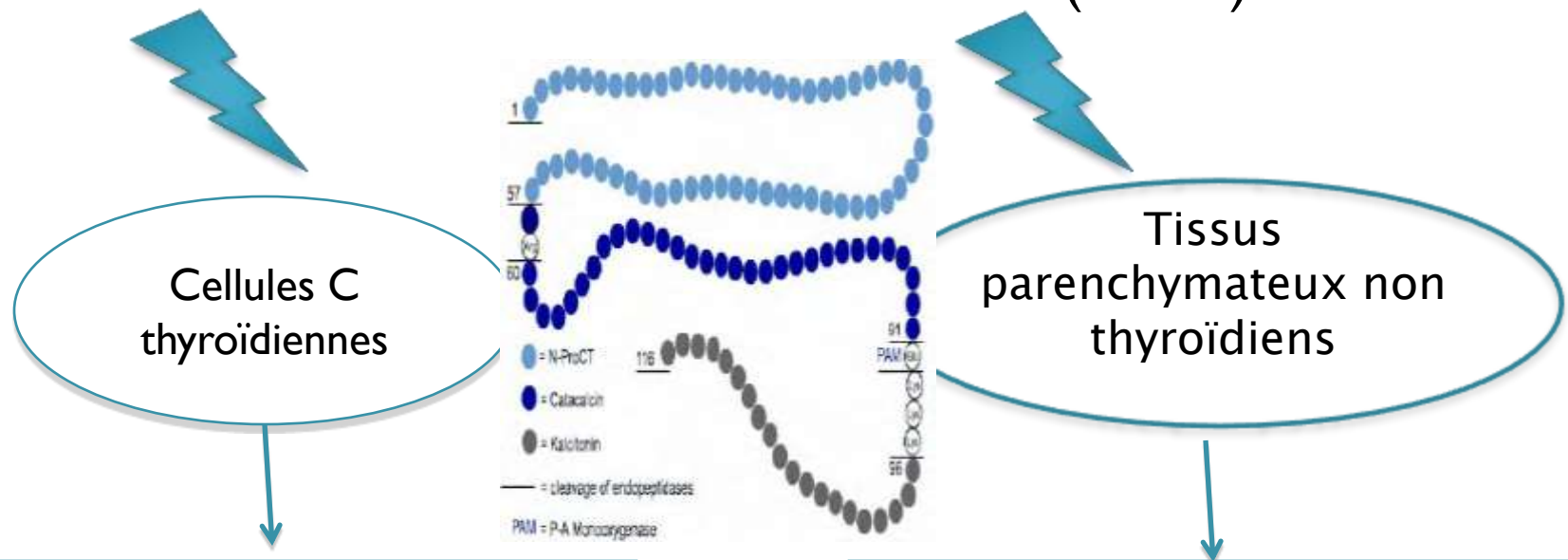
Marqueurs du sepsis utilisés en routine

- Leucocytes et polynucléaires neutrophiles
- La CRP ou C-Réactive Protein
 - Découverte en 1930
 - Produite par les hépatocytes
 - < 10 mg/l adulte sain
 - Protéine de la phase aiguë, 1/2 vie 19 h
 - Marqueur systémique sensible mais non spécifique de l'étiologie de l'inflammation
 - Valeurs entre 50 et 100 mg/l corrélées au diagnostic de sepsis
 - Valeurs +++ admission en réa corrélées à un pronostic péjoratif



Procalcitonine

- ▶ Découverte en 1993
- ▶ Stimulus hormonal
- ▶ Stimulus proinflammatoires (TNF α)



Physiologique

Pro hormone précurseur de la calcitonine = Procalcitonine
< 0,05 ng/ml

Sepsis

Hormokine: Comportement d'une hormone comme une cytokine pro inflammatoire

Kenneth KL, BJP, 2010

Procalcitonine

- Cinétique: protéine de la phase aiguë: détectable après 4^{ème} h, pic entre 6 et 24h puis décroissance
- $t_{1/2}$ = 24 H
- Marqueur d'infection systémique
- Méthode de dosage au laboratoire quantitative semi automatisé (VIDAS, Biomérieux) sur sérum en 20 minutes
- 7J/7 24h/24
- Prix: B90=24,30€

Procalcitonine

Aide au diagnostic de sepsis

- Augmentation: infection bactérienne, fongique, ou parasitaire systémique
- Pas d'augmentation: infection virale ou pathologie inflammatoire non infectieuse
- Mise en place d'une stratégie de prise en charge: recherche d'un traitement à bon escient, recours éventuel à un traitement spécifique

Procalcitonine

Valeur pronostique et aide au suivi de l'antibiothérapie

- Valeur du dosage corrélée au pronostic et gravité de l'infection (score APACHE en réa)
(PCT)+++ au départ = pronostic défavorable
- Taux stable ou continuant à augmenter = échec thérapeutique
- Evaluation de la réponse au traitement antibiotique et réduction éventuelle de sa durée

Infections respiratoires basses

Etude de Christ Crain Lancet 2004

Patients:

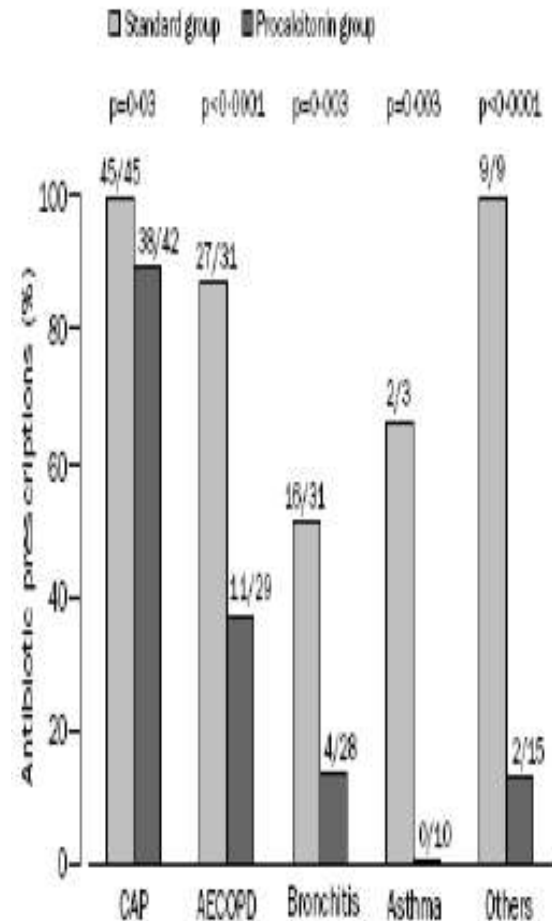
243 Patients presenting to ER with infections of the lower respiratory tract

Design:

Interventional study with Kryptor PCT;
Randomization of patients in standard group (standard antibiotic therapy) and PCT-group

Algorithm in the PCT-group:

- ✓ PCT < 0.1 ng/ml : NO Antibiotic prescription
- ✓ PCT < 0.25 ng/ml: Antibiotics not recommended
- ✓ PCT > 0.25 ng/ml: Antibiotics recommended
- ✓ PCT > 0.5 ng/ml: Antibiotics have to be given!



Procalcitonine

Aide au diagnostic de sepsis

• Fièvre, hyperleucocytose, hypoTA...
=> sepsis ?
=> dosage PCT

<0.5ng/ml
Sepsis non confirmé
Nouveau
Dosage
12 à 24h après

=0.5 ou <2ng/ml :
sepsis incertain

> 2ng/ml :
sepsis confirmé



Aide au suivi des patients septiques

- Etude PRORATA pour réduire la durée de l'antibiothérapie chez les patients de réanimation (L.Bouadma- Lancet 2010) : 630 patients présentant des infections sévères communautaires ou nosocomiales, respiratoires ou extra respiratoires.
- Bras PCT : initiation et durée du traitement basée sur le taux de PCT et son évolution
 - ATB à démarrer si PCT > à 0.5
 - Fortement recommandée si > à 1
 - Arrêt du traitement recommandé si diminution du taux de PCT > à 80% par rapport au pic
- Bras contrôle : initiation et durée de l'antibiothérapie laissées au choix du praticien (en fonction des guidelines)

Diminution de la durée d'exposition aux antibiotiques dans le bras PCT sans augmentation de la mortalité ni aggravation de l'état clinique du patient
- Etude ProVAP (J.Chastre) multicentrique, randomisée réalisée en réanimation dans les pneumonies acquises sous ventilateur qui aboutit au même constat

La stratégie de diminution de la durée de l'antibiothérapie guidée par la PCT est donc intéressante en réanimation

Procalcitonine

Faux positifs :

- Coup de chaleur
- SIRS post opératoire
- Polytraumatisé, brûlé
- Chirurgie cardiaque
- Arrêt cardio-respiratoire ou choc cardiogénique sévère
- Carcinome bronchique et pulmonaire à petites cellules
- Nouveaux nés < à 48h de vie
- SAM
- Traitement agissant sur les CK proinflammatoires (anti rejet OKT 3, TNF α , IL 2)
- Cancer médullaire thyroïde

Faux négatifs :

- Infection localisée ou à germes intracellulaires (abcès des parties molles, appendicite aiguë non compliquée...)
- Infection débutante(<4h)
- Infection décapitée par antibiothérapie préalable

Indications spécifiques

- En réa : bonne discrimination entre sepsis et SIRS. Intérêt pronostic et de l'efficacité du traitement
- En chirurgie : un taux élevé est un bon indicateur de complication infectieuse
- En infectiologie : intérêt dans les méningites et les pneumonies. Pas d'augmentation dans le viral
- En gériatrie aiguë, les valeurs seuils de la PCT et de la CRP sont différentes de l'adulte jeune et de l'enfant : PCT $>$ ou $=$ à 1ng/ml pour affirmer un état septique et $>$ à 200mg/ml pour la CRP
- En néo nat, dans les infections materno fœtales . PCT $>$ à 20ng/ml si moins de 48h de vie
- En gastro entérologie : pancréatites aiguës infectées, surinfection du liquide d'ascite
- Aux urgences, bonne valeur prédictive positive, aide à l'identification des sujets à risque d'évolution septique sévère

Et les lactates ?

- Bon indicateur du risque d'apparition de défaillance multi-viscérale
- Relation entre morbi-mortalité et intensité de l'hyperlactatémie; Un dosage réalisé dans l'heure d'arrivée permet une vision pronostique et une prise en charge optimale
- 3 groupes : < 2 mmol/l
de 2 à 4 mmol/l
> 4 mmol/l
- Seuil normal hors situation de stress | +/-0.5mmol/l
- Pas de valeur seuil dans les conférences de consensus pour parler de sepsis sévère
- Mais n'est pas spécifique du sepsis sévère et n'est pas un bon marqueur d'infection
- L'intérêt de combiner PCT et lactates est de détecter plus précocement les patients à risque de développer une défaillance d'organe et de nécessiter une prise en charge en réanimation

Alors que faire ??

- Le dosage de la PCT sans critères d'infection sévère ne peut être généralisé !
- Le contexte clinique (état général du patient, âge, comorbidités associées) est à prendre en compte et le dosage ne doit pas se substituer à un examen attentif du patient
- Les bio marqueurs sont comme le réverbère pour l'ivrogne, c'est plus un soutien qu'une véritable lumière...
- Mais mieux vaut avoir du soutien qu'errer dans le noir et tomber dans la rivière !! (J.Pugin)