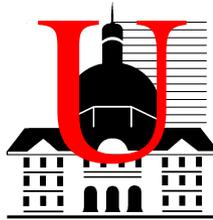
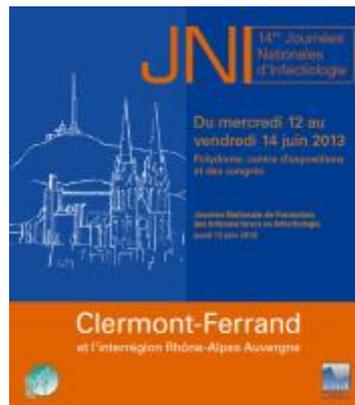


Place de la Procalcitonine (PCT) dans le bon usage des ATB

Les IRB aux urgences et en ville
Le sepsis en réanimation

Pr Pierre Hausfater
SAU Pitié-Salpêtrière et UPMC
Univ-Paris06, Paris



Conflits d'intérêts

PARTENAIRES

Thermo
SCIENTIFIC

Roche

BIOMÉRIEUX

Abbott
A Promise for Life

RANDOX
clinical diagnostic solutions

LABORATOIRES NEPHROTEK
Paix Plus Pour La Santé

RADIOMETER 

**BECKMAN
COULTER**
We're better together

 Werfen Group |  Instrumentation
Laboratory

eurobio  *AsCys*

 Aterovax

5^{ème} journée des biomarqueurs de l'UPMC

Le vendredi 16 mai 2014

jepu.anesthesie@psl.aphp.fr 01 42 17 72 42

Le diagnostic positif d'infection

- Isolement de l'agent pathogène
 - Rarement disponible en urgence
 - ECBU, liquides de ponction
- Faisceau d'arguments
 - Fièvre (inconstante)
 - Foyer infectieux clinique
 - Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS)

Infection	Réponse inflammatoire secondaire à la présence d'un microorganisme ou l'invasion d'un site normalement stérile par ce microorganisme
SIRS	Syndrome de réponse inflammatoire systémique secondaire à différentes agressions sévères de l'organisme, défini par au moins 2 des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none">-température > 38° C ou <36° C-fréquence cardiaque >90/mn-fréquence respiratoire > 20/mn ou PaCO₂<32 mmHg-leucocytes > 12.000/mm³ ou <4000 ou >10% de formes immatures
Sepsis	SIRS secondaire à une infection

INADEQUACY OF TEMPERATURE AND WHITE BLOOD CELL COUNT IN PREDICTING BACTEREMIA IN PATIENTS WITH SUSPECTED INFECTION

Todd A. Seigel, MD,* Michael N. Cocchi, MD,* Justin Saliccioli, BA,* Nathan I. Shapiro, MD, MPH,*
Michael Howell, MD,† Amy Tang, BS,* and Michael W. Donnino, MD*†

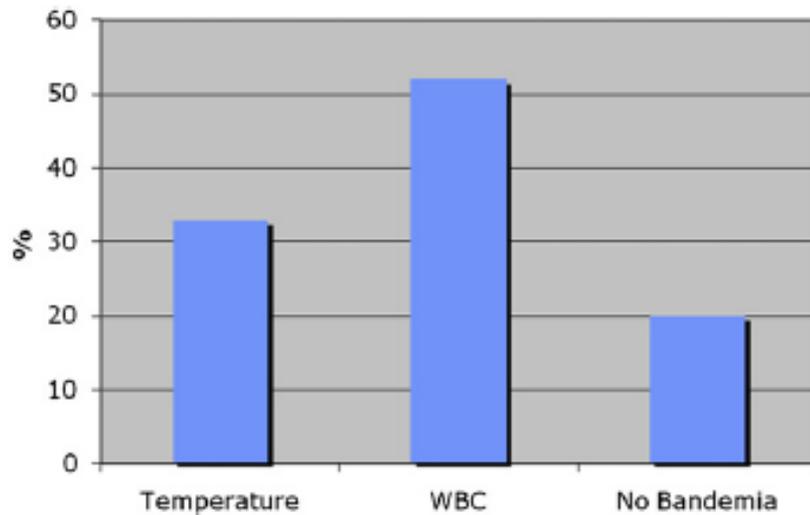


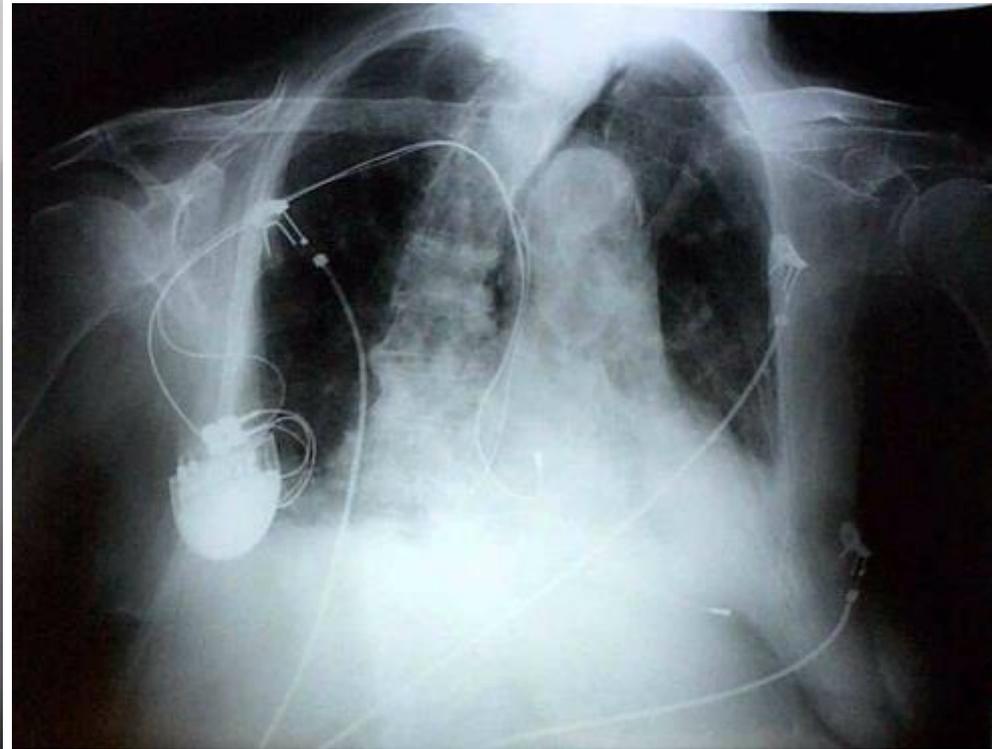
Figure 1. Percent of bacteremic patients with normal values for temperature, total white blood cell (WBC) count, or band

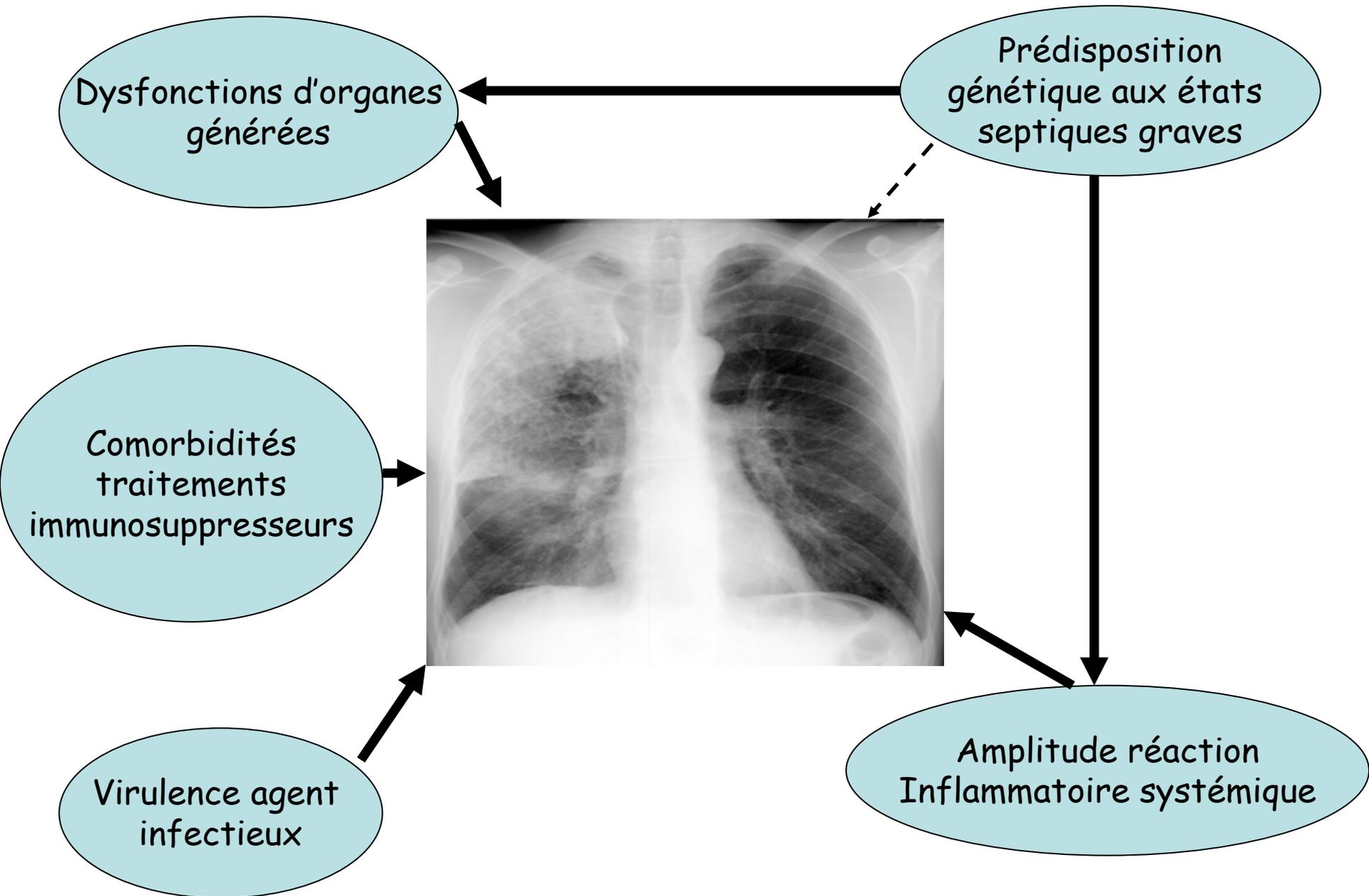
-3563 ED's patients with suspected Infection

-289 had positive blood cultures



La vraie vie...





Qu'est-ce qu'une PAC ?

- Signes fonctionnels respiratoires
- + SIRS
 - température $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$
 - fréquence cardiaque $> 90/\text{mn}$
 - fréquence respiratoire $> 20/\text{mn}$ ou $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
 - leucocytes $> 12.000/\text{mm}^3$ ou < 4000 ou $> 10\%$ de formes immatures
- + modification radiologique
- Ou signes auscultatoires en foyer

- Homme 78 ans
- HTA, cardiopathie ischémique
- Cs pour
 - Douleur latéro-thoracique depuis 48h
 - toux + crachats
- PA 123/76 Fc 66/mn 38° C Sat: 94%
- Foyer de crépitant des 2 bases, D>G

- 10700 GB dont 8810 PNN
- PO₂: 54 PCO₂: 32 Sat 89%
pH 7,45 Bicar: 22 mmol/l
- Créatinine: 120 µmol/L
- Troponine négative
- Lactates 0,9 mmol/l



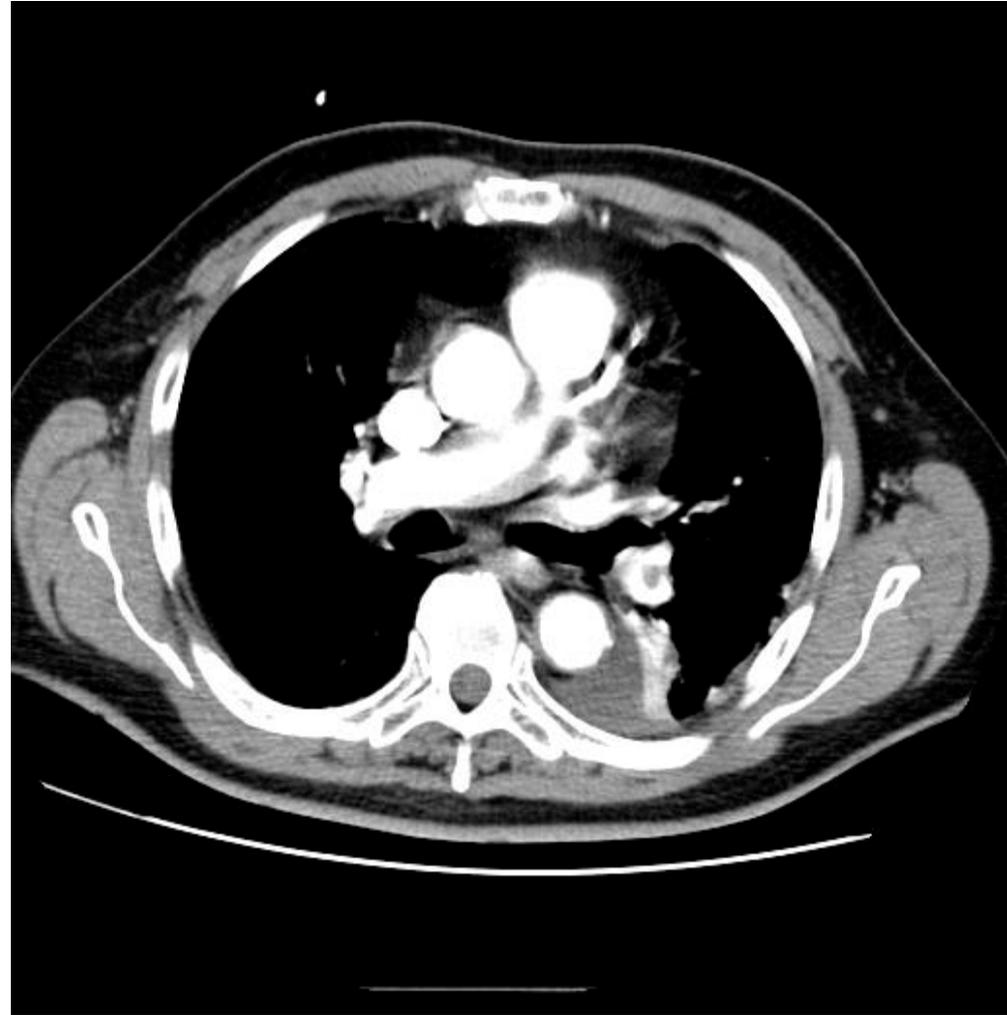
047

Ce patient a:

- Un SIRS:
 - 38.1° C PCO₂: 31 mm Hg
- Des signes respiratoires
 - Toux crachats DT
- Une foyer radiologique
- Des signes auscultatoires en foyer
- **Donc: une PAC**
- Avec peut-être un sepsis sévère:
 - IRA

Attitude thérapeutique ?

PCT: 0,11 µg/L



Embolie pulmonaire bilatérale

Message n° 1

Un foyer radiologique

+

Des signes respiratoires

+

Un SIRS

≠

PAC !

Intérêt de la PCT pour améliorer la probabilité
clinique post-test

La procalcitonine (PCT)

- PCT: pro-hormone de la calcitonine
- sujets sains : $< 0,1 \mu\text{g/L}$
- Taux sérique s'élèvent de manière sensible et spécifique au cours des infections bactériennes/parasitaires systémiques
- n'augmente pas ou peu au cours des infections virales ou autres processus inflammatoires
- détectable dans le serum dès la 3ème heure suivant l'injection d'endotoxine
- $t_{1/2}$: 24h
- valeur absolue est corrélée à la sévérité



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

Miriam Christ-Crain, Dalana Jaccard-Stolz, Roland Bingisser, Mikael M Gencay, Peter A Huber, Michael Tamm, Beat Müller

THE LANCET • Published online February 10, 2004

- 243 patients suspects d 'IRB aux urgences
 - 119 pts: prise en charge « standard »
 - 124 patients: traitement ATB guidé par résultat PCT:
 - PCT < 0,1: pas d 'ATB
 - PCT < 0,25: pas d 'ATB recommandé
 - PCT > 0,25: ATB recommandés

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

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

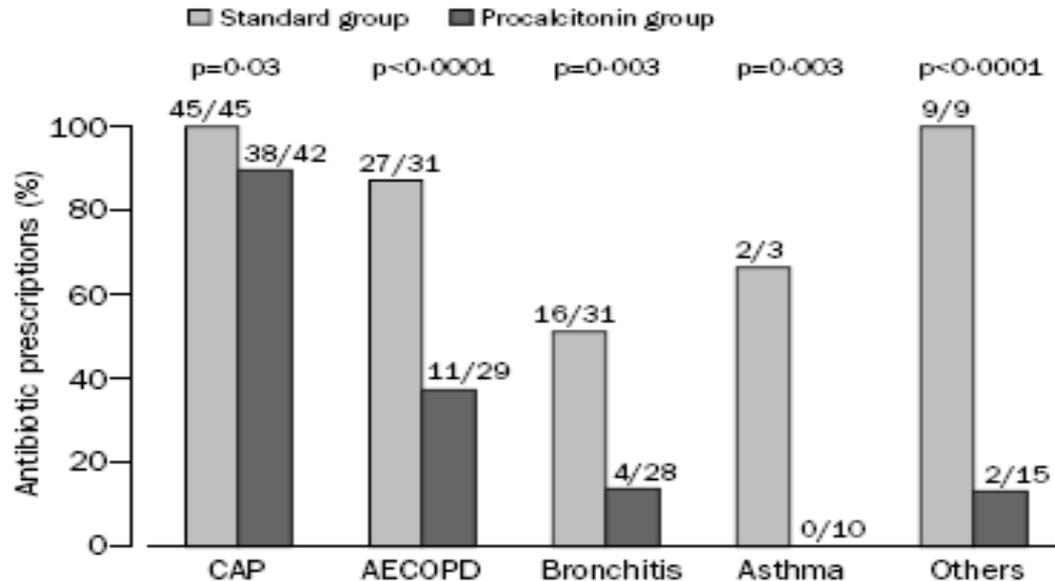


Figure 2: Antibiotic prescriptions in different subgroups of lower respiratory tract infection comparing standard group and procalcitonin group

CAP=community-acquired pneumonia. AECOPD=acute exacerbations of COPD.

PCT threshold: 0.25 ng/ml

Cette étude montre

- Surprescription d'ATB aux urgences dans les syndromes respiratoires
- Utilisation du dosage de la PCT comme outil de tri des suspicions d'IRB:
 - Économie ATBthérapie non justifiées
 - Ne renvoie pas au domicile des patients graves

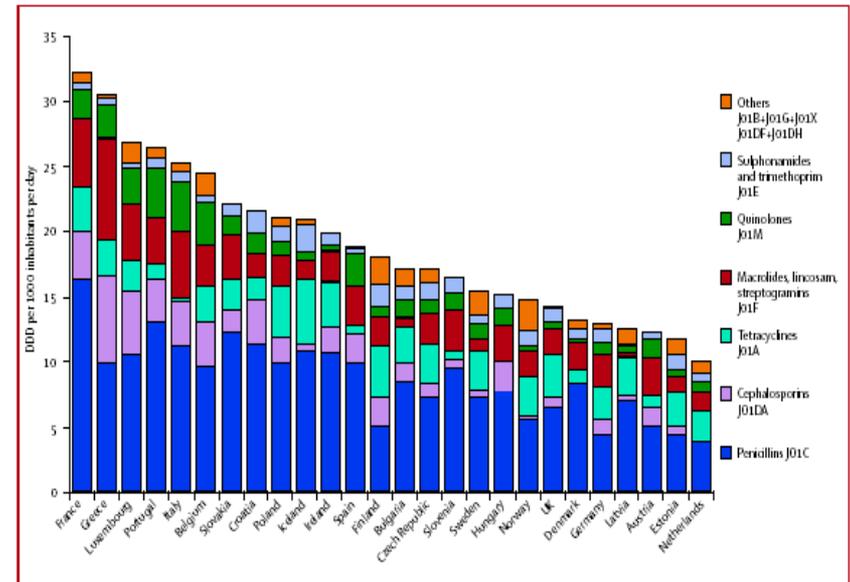


Figure 1: Total outpatient antibiotic use in 26 European countries in 2002

PCT et durée ATB dans pneumonies

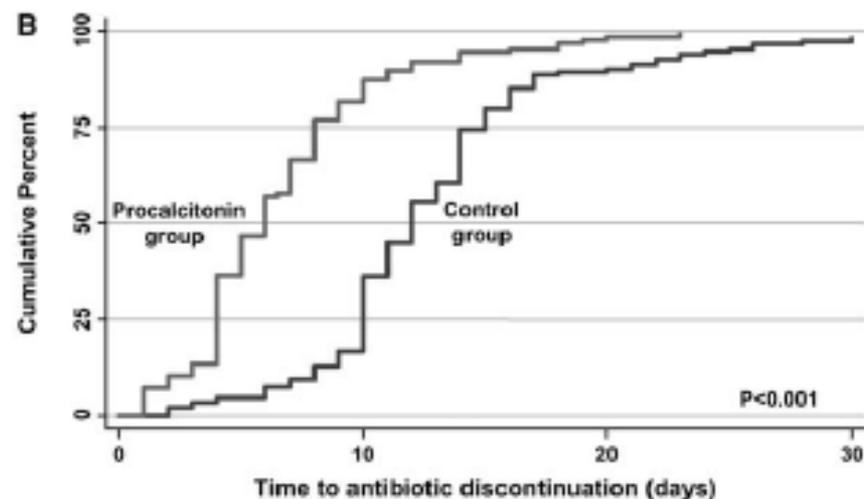
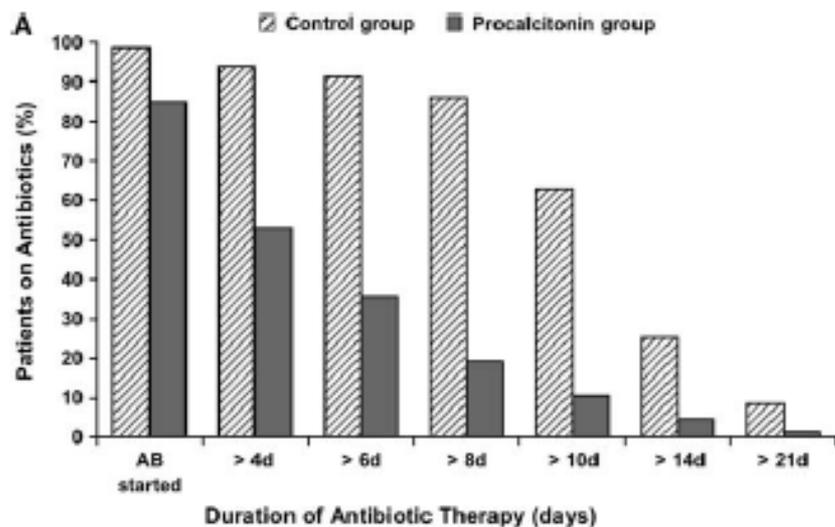
- 302 PAC, randomisation 2 groupes (groupe PCT, groupe contrôle)
- Dosage PCT à J0, J4, J6, J8 (+ 6-24h après T0 pour pts avec $PCT < 0.25$)
 - $PCT < 0,1$: pas d'ATB
 - $PCT < 0,25$: pas d'ATB recommandé
 - $PCT > 0,25$: ATB recommandés
- Groupe PCT:
 - Réduction de 50% durée d'exposition totale aux ATB
 - Réduction initiation ATB (85% vs 99%, $p < 0.001$)
 - Réduction durée tt ATB (médiane 5j vs 12 j, $p < 0.001$)

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



Réduction de 65% de la durée de traitement
ATB des PAC si guidé par la PCT

(12.9 versus 5.8 jours)

Procalcitonin-Guided Antibiotic Use vs a Standard Approach for Acute Respiratory Tract Infections in Primary Care

Matthias Briel, MD; Philipp Schuetz, MD; Beat Mueller, MD; Jim Young, PhD; Ursula Schild, RN; Charly Nusbauer, PhD; Pierre Periat, MD; Heiner C. Bucher, MD, MPH; Mirjam Christ-Crain, MD

Arch Intern Med. 2008;168(18):2000-2007

Table 2. Summary of Primary and Secondary Outcomes

Outcome	PCT-Guided Therapy Group	Difference (95% CI) Between PCT-Guided and Standard Therapy Groups	Standard Therapy Group
Primary End Points^a			
Per protocol analysis	n=231		n=224
Days with RAs, mean (SD)	8.7 (3.9)		8.7 (3.8)
Unadjusted difference in days (95% CI)		0.01 (-0.7 to 0.7)	
Adjusted difference in days (95% CI) ^b		0.1 (-0.5 to 0.8)	
Intention-to-treat analysis	n=232		n=226
Days with RAs, mean (SD)	8.7 (3.9)		8.6 (3.9)
Unadjusted difference in days (95% CI)		0.1 (-0.6 to 0.8)	
Adjusted difference in days (95% CI) ^b		0.2 (-0.4 to 0.9)	
Secondary End Points^c			
Prescribed antibiotics, No. (%)	58 (25)		219 (97)
Percentage difference (95% CI)		-72 (-78 to -66)	
Adjusted odds ratio (95% CI) ^d		0.01 (0.002 to 0.02)	
Days with antibiotics, mean (SD) ^d	6.2 (2.5)		7.1 (2.2)
Adjusted difference in days (95% CI) ^b		-1.0 (-1.7 to -0.4)	
Degree of discomfort from infection score at 14 d, mean (SD) ^e	1.9 (2.7)		1.1 (1.9)
Adjusted difference in score (95% CI) ^b		0.8 (0.4 to 1.2)	
Days with adverse effects within 14 d, mean (SD) ^f	2.3 (4.6)		3.6 (6.1)
Adjusted difference in days (95% CI) ^b		-1.1 (-2.1 to -0.1)	
Days of work missed within 14 d, mean (SD) ^g	4.9 (4.6)		4.8 (4.2)
Adjusted difference in days (95% CI) ^b		0.3 (-0.6 to 1.2)	
Patients with any symptoms of ongoing or relapsing infection at 28 d, No. (%)	69 (30)		67 (30)
Adjusted odds ratio (95% CI) ^d		1.0 (0.7 to 1.5)	

Effectiveness and Safety of Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy in Lower Respiratory Tract Infections in “Real Life”

An International, Multicenter Poststudy Survey (ProREAL)

Arch Intern Med. 2012;172(9):715-722

« Antibiotic therapy duration was significantly shorter if the PCT algorithm was followed compared with when it was overruled (5.9 vs 7.4 days; difference, -1.51 days; 95% CI, -2.04 to -0.98; P .001) »

Table 2. Predictors of Antibiotic Therapy Duration From Multivariable Regression

Predictor	Regression Coefficient (95% CI) ^a	P Value
Compliance	-1.51 (-2.04 to -0.98)	<.001
CAP (vs bronchitis)	4.4 (3.7 to 5.1)	<.001
France (vs Switzerland)	2.22 (1.41 to 3.04)	<.001
Outpatient treatment	-2.41 (-3.23 to -1.58)	<.001
PSI classes	0.21 (0.07 to 0.35)	.003
Renal failure ^b	1.21 (0.63 to 1.79)	<.001
Previous experience with algorithm	-0.71 (-1.25 to -0.17)	.01
Multilobar pneumonia	1.18 (0.16 to 2.2)	.02

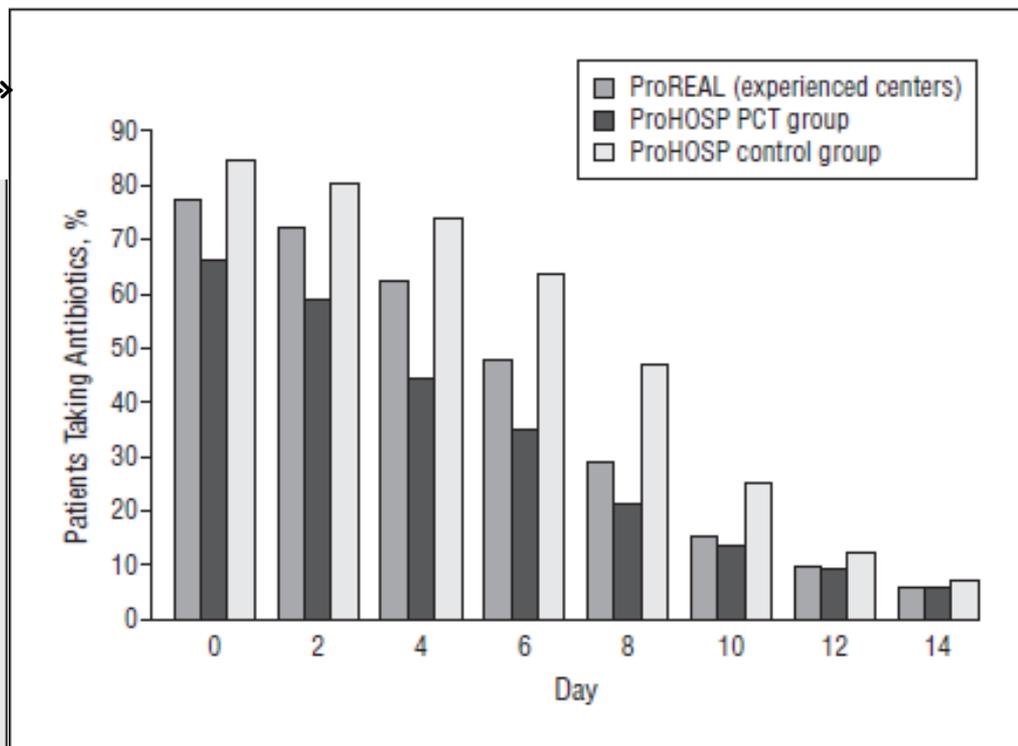


Figure 2. Antibiotic exposure compared between real-life experience (ProREAL) and a randomized controlled trial (ProHOSP procalcitonin [PCT] group and control group) (for centers participating in both).

Table 3. Safety of Initial Withholding of Antibiotic Therapy in Patients With Low PCT Values

Variable	Adjusted OR (95% CI) ^a	P Value
In-hospital complications ^b	0.627 (0.299 to 1.314)	.22
In-hospital mortality	1.048 (0.243 to 4.513)	.95
ICU admission	1.248 (0.368 to 4.232)	.72
Mechanical ventilation	1.701 (0.372 to 7.786)	.49
Empyema	0.812 (0.040 to 16.457)	.89
30-d Mortality	1.044 (0.330 to 3.301)	.94
Recurrences	0.655 (0.246 to 1.748)	.40
Rehospitalization	0.045 (<0.001 to >0.999)	.98
Any 30-d complication ^c	0.830 (0.444 to 1.550)	.56
Antibiotic adverse effects ^d	0.232 (0.059 to 0.908)	.04

Table 4. Safety of Early Discontinuation of Antibiotic Therapy According to PCT Value After a Decrease in the PCT Value

Variable	Adjusted OR (95% CI) ^a	P Value
In-hospital complications ^b	1.095 (0.609 to 1.969)	.76
In-hospital mortality	1.498 (0.360 to 6.226)	.58
ICU admission	0.002 (<0.001 to >0.999)	.81
Mechanical ventilation	0.192 (<0.001 to >0.999)	.99
Empyema	<0.001 (<0.001 to >0.999)	.91
30-d mortality	0.771 (0.328 to 1.814)	.55
Recurrence	0.939 (0.483 to 1.824)	.85
Rehospitalization	0.758 (0.097 to 5.951)	.79
Any 30-d complication ^c	0.607 (0.355 to 1.038)	.07
Antibiotic adverse effects ^d	1.113 (0.560 to 2.212)	.76

Procalcitonin Algorithms for Antibiotic Therapy Decisions

A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Recommendations for Clinical Algorithms

Philipp Schuetz, MD, MPH; Victor Chiappa, MD; Matthias Briel, MD, MSc; Jeffrey L. Greenwald, MD

Arch Intern Med. 2011;171(15):1322-1331

Source

Briel et al,¹⁴ 2008

Burkhardt et al,²¹ 2010

Christ-Crain et al,²⁰ 2004

Christ-Crain et al,²⁰ 2006

Stolz et al,²⁴ 2007

Long et al,²⁸ 2009

Kristoffersen et al,²⁶ 2009

Schuetz et al,¹³ 2009

Svoboda et al,²² 2007

Nobre et al,²⁸ 2006

Stolz et al,²⁸ 2009

Hochreiter et al,²⁰ 2009

Schroeder et al,²¹ 2009

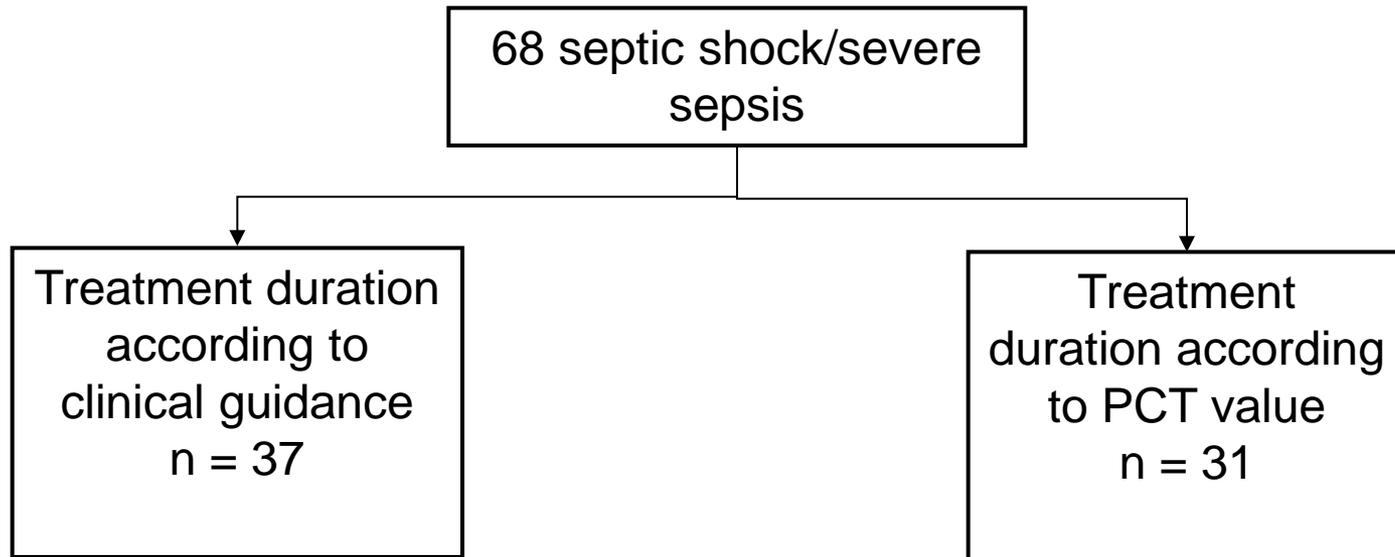
Bouadma et al,¹² 2010

- « *Measurement of procalcitonin levels for antibiotic decisions in patients with respiratory tract infections and sepsis appears to reduce antibiotic exposure without worsening the mortality rate.* »

Use of Procalcitonin to Shorten Antibiotic Treatment Duration in Septic Patients

A Randomized Trial

Vandack Nobre¹, Stephan Harbarth², Jean-Daniel Graf³, Peter Rohner⁴, and Jérôme Pugin¹



- PCT J1 > 1 µg/L
D5 reappraisal : stop ATB if decrease > 90% or PCT < 0.25 µg/L
- PCT J1 < 1 µg/L
D3 reappraisal: stop ATB if PCT < 0.1

Use of Procalcitonin to Shorten Antibiotic Treatment Duration in Septic Patients

A Randomized Trial

Vandack Nobre¹, Stephan Harbarth², Jean-Daniel Graf³, Peter Rohner⁴, and Jérôme Pugin¹



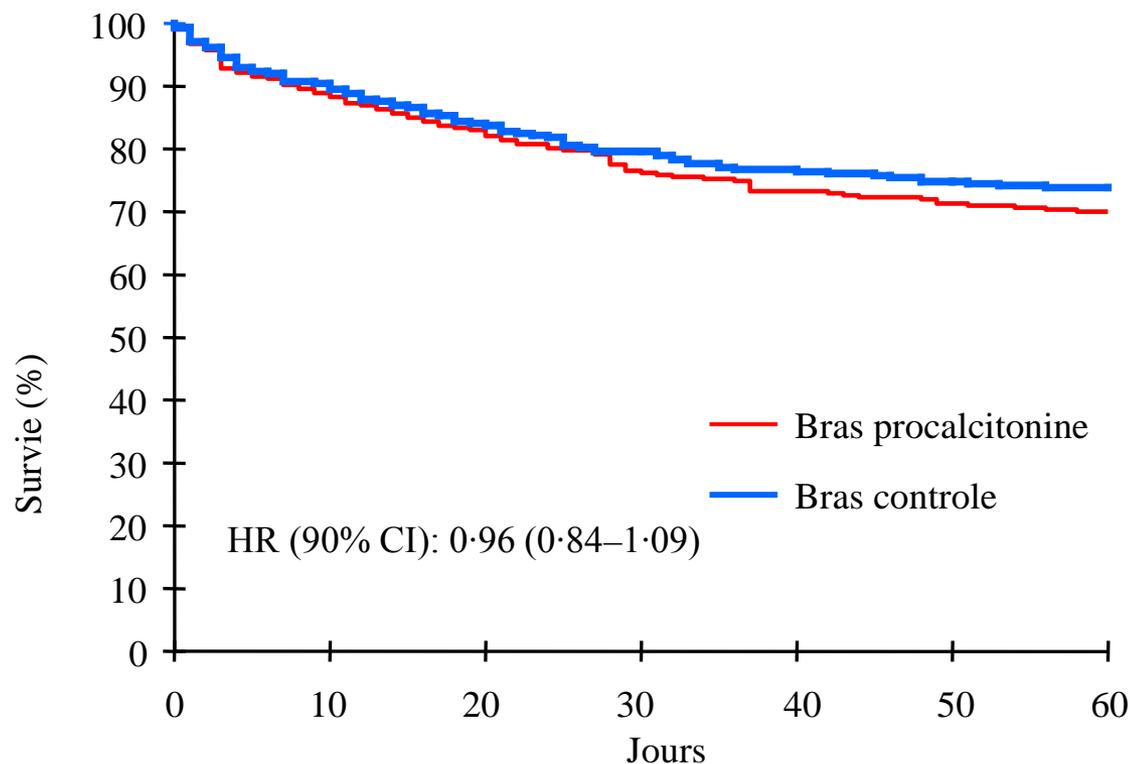
	PCT (n=31)	Control (n=37)	p
Pulmonary sepsis	71%	68%	ns
Abdominal sepsis	7%	16%	ns
Urinary sepsis	14%	16%	ns
Other sepsis	7%	3%	ns
% with bacteremia	36%	30%	ns
SAPS III	68.5 ± 12.1	70.1 ± 13.1	ns
Duration of ATB therapy (median)	6 (4-16)	10 (3-33)	0.003
28-day mortality	16.1%	16.2%	ns
Recurrence of same infection	3%	3%	ns
ICU length of stay	3 (1-18)	5 (1-30)	ns

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



- Etude multicentrique randomisée
- 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)

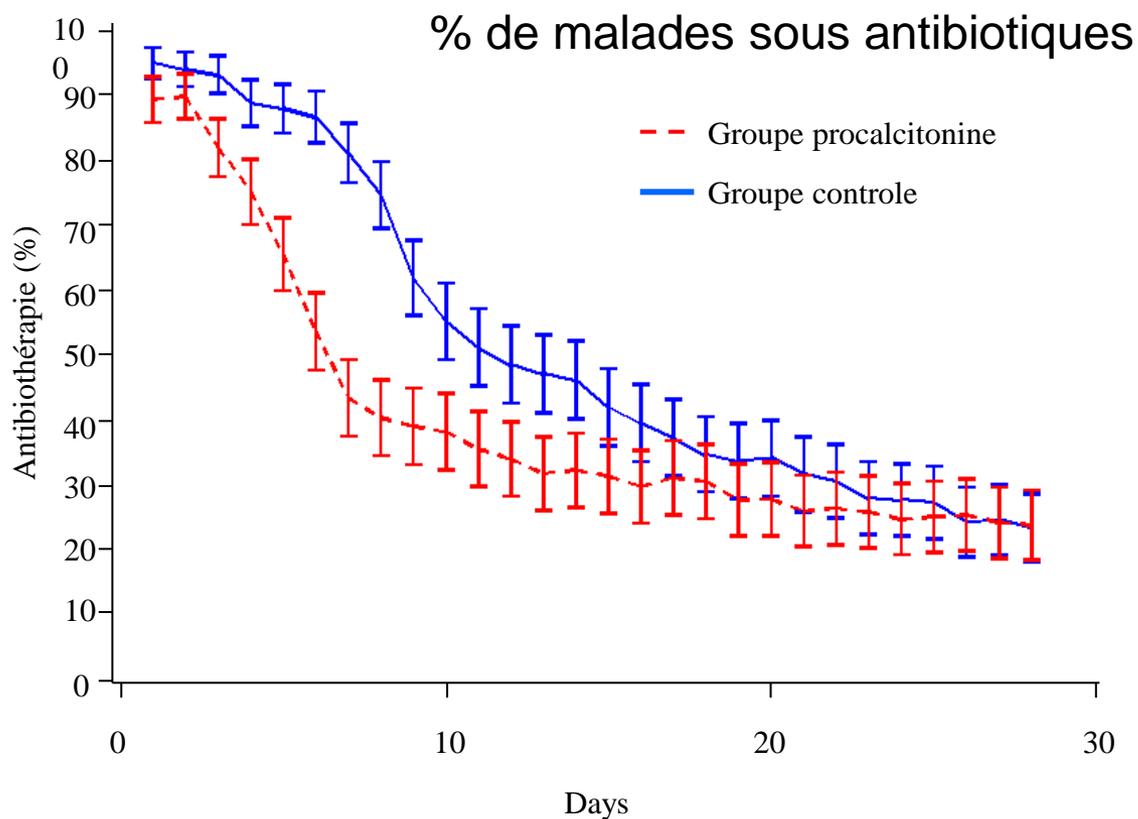
Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial



Nombre à risque

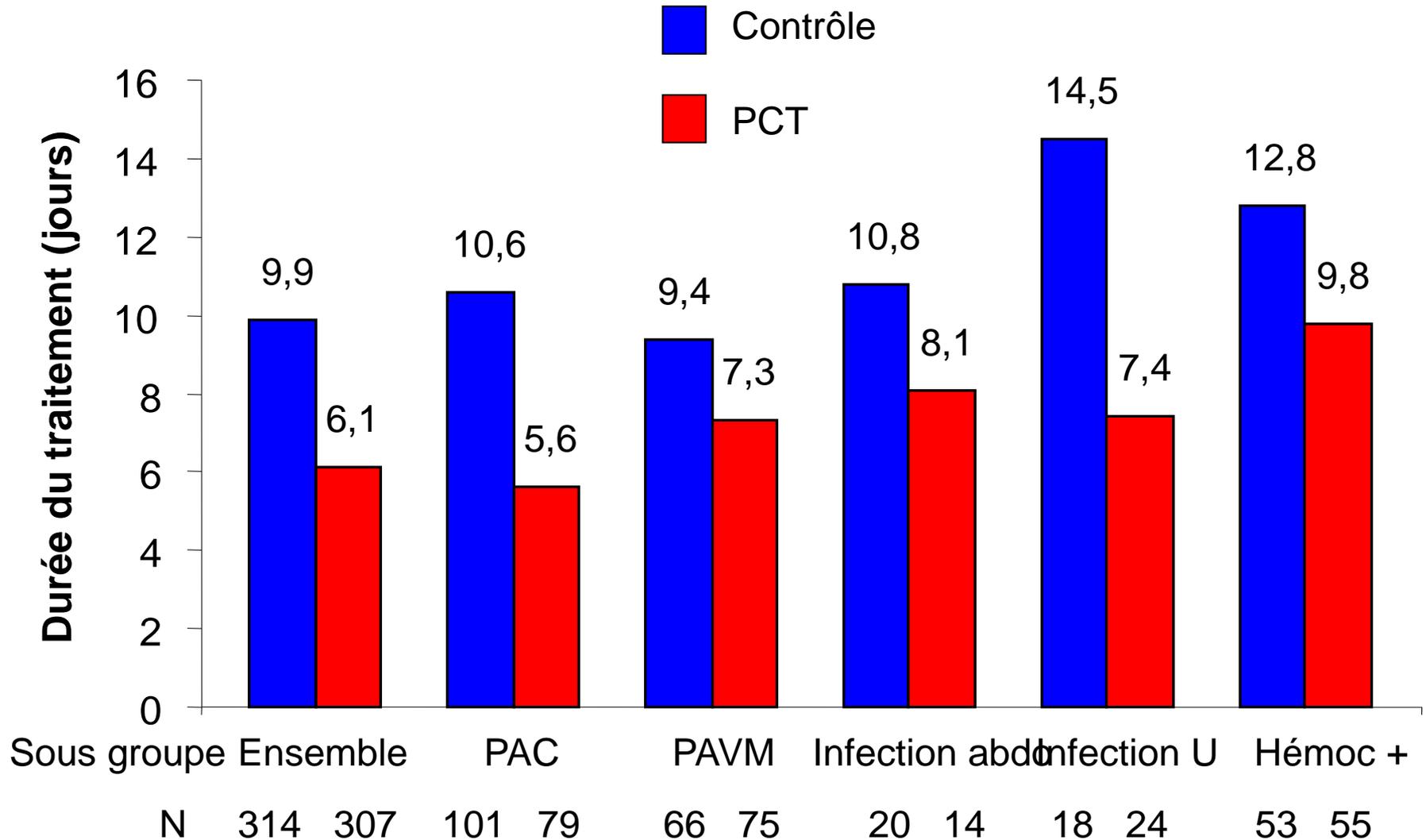
Bras procalcitonine	307	273	255	235	225	219	215
Bras controle	314	284	264	249	240	234	231

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



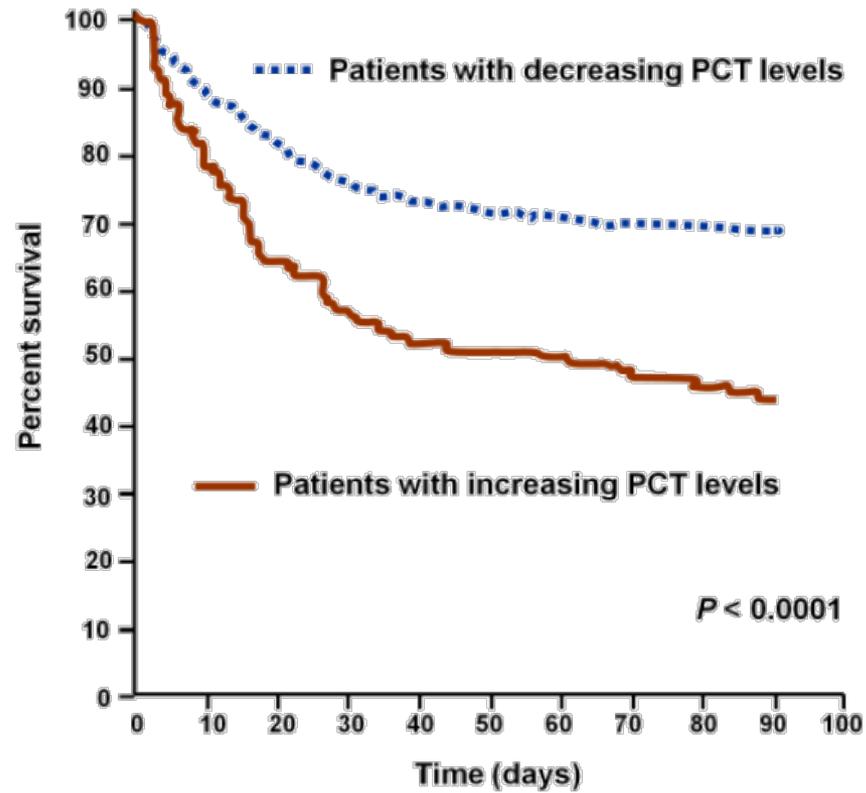
Nombre de jours vivants sans antibiotiques = 11.6 ± 8.2 bras contrôle, 14.3 ± 9.1 bras PCT, $p < 0.001$

Durée traitement du premier épisode



Valeur pronostique de PCT

n = 472 patients

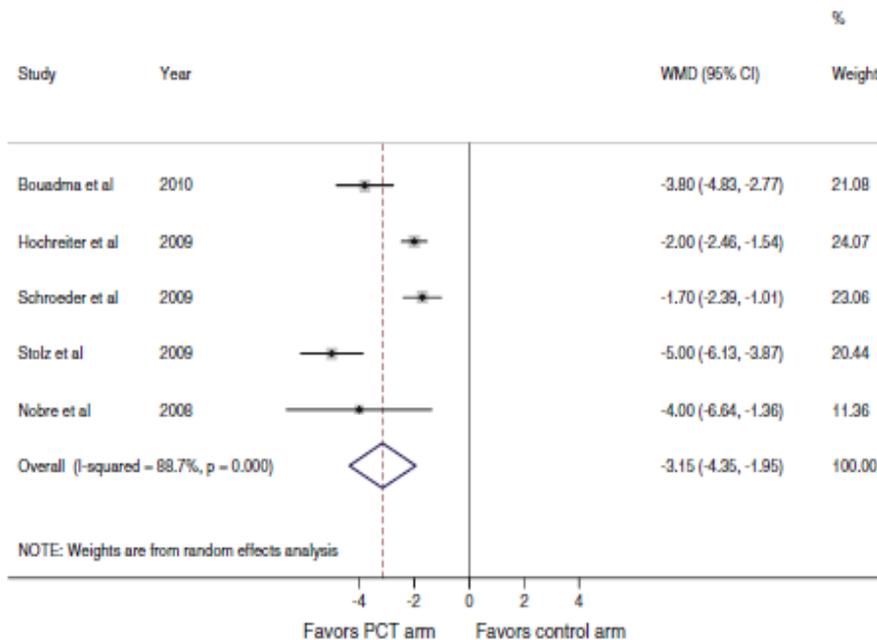


(Jensen, Crit Care Med 2006)

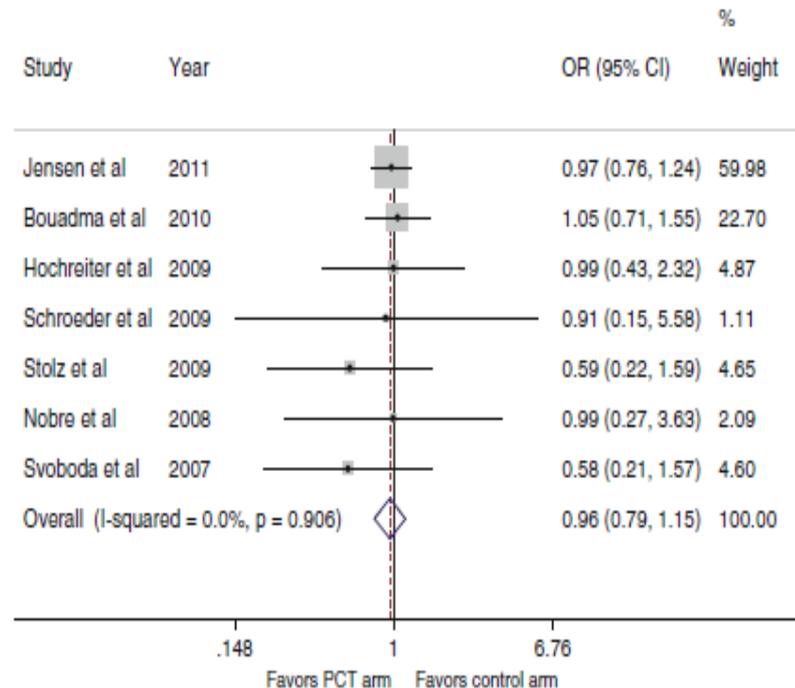
Dimitrios K. Matthaiou
 Georgia Ntani
 Marina Kontogiorgi
 Garyfallia Poulakou
 Apostolos Armaganidis
 George Dimopoulos

An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients

Duration of antibiotic therapy for the first episode of infection

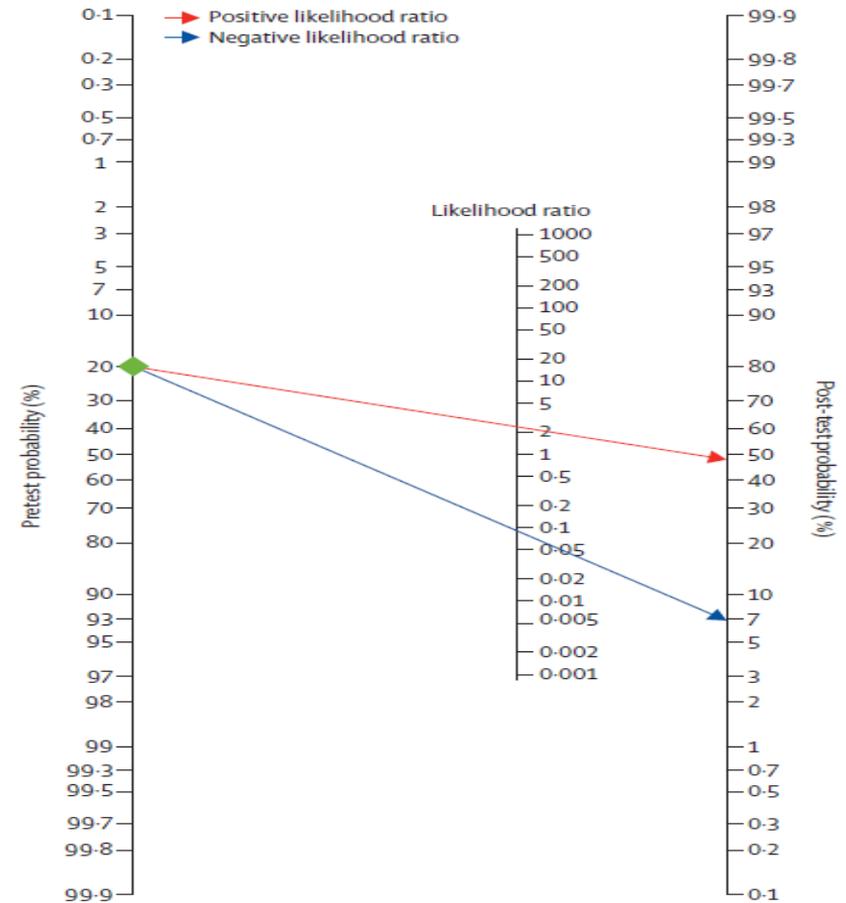
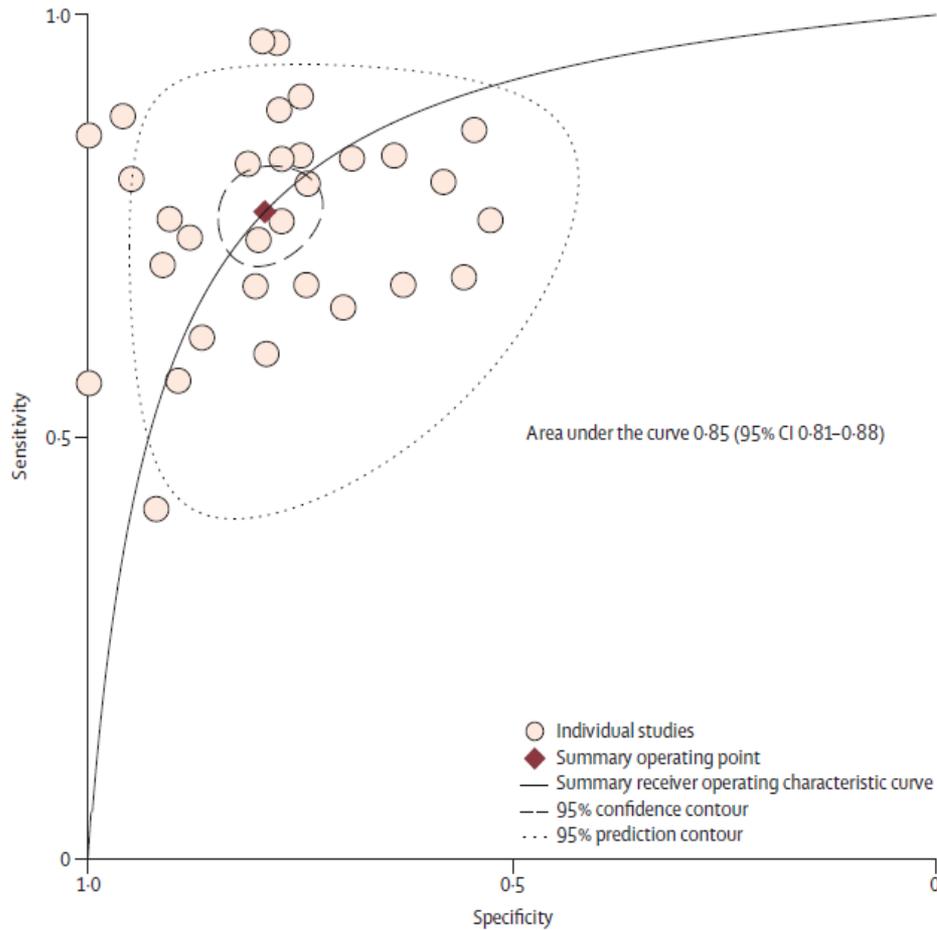


28-days mortality



PCT et diagnostic de sepsis en réanimation

Méta analyse: 30 études (3244 patients)



(Wacker, Lancet Inf Dis 2013)

Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: A systematic review and an economic evaluation*

Daren K. Heyland, MD, FRCPC, MSc; Ana P. Johnson, PhD; Steven C. Reynolds, MD, FRCPC;
John Muscedere, MD, FRCPC

Crit Care Med 2011; 39:1792–1799

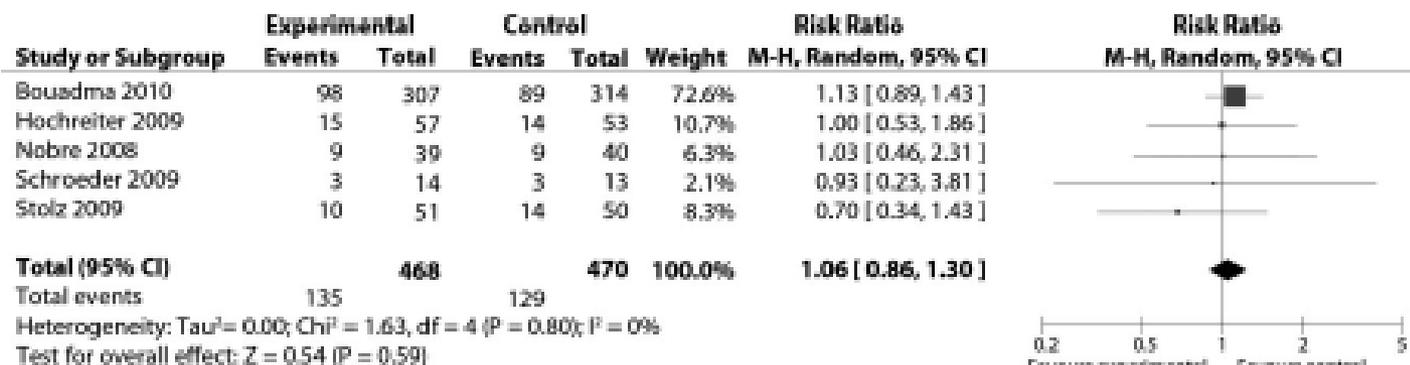
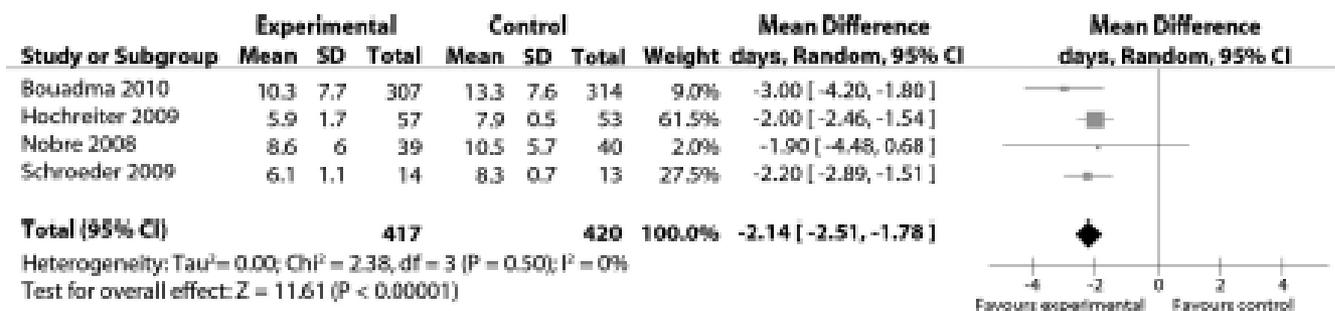


Table 5. Base case cost-minimization analyses

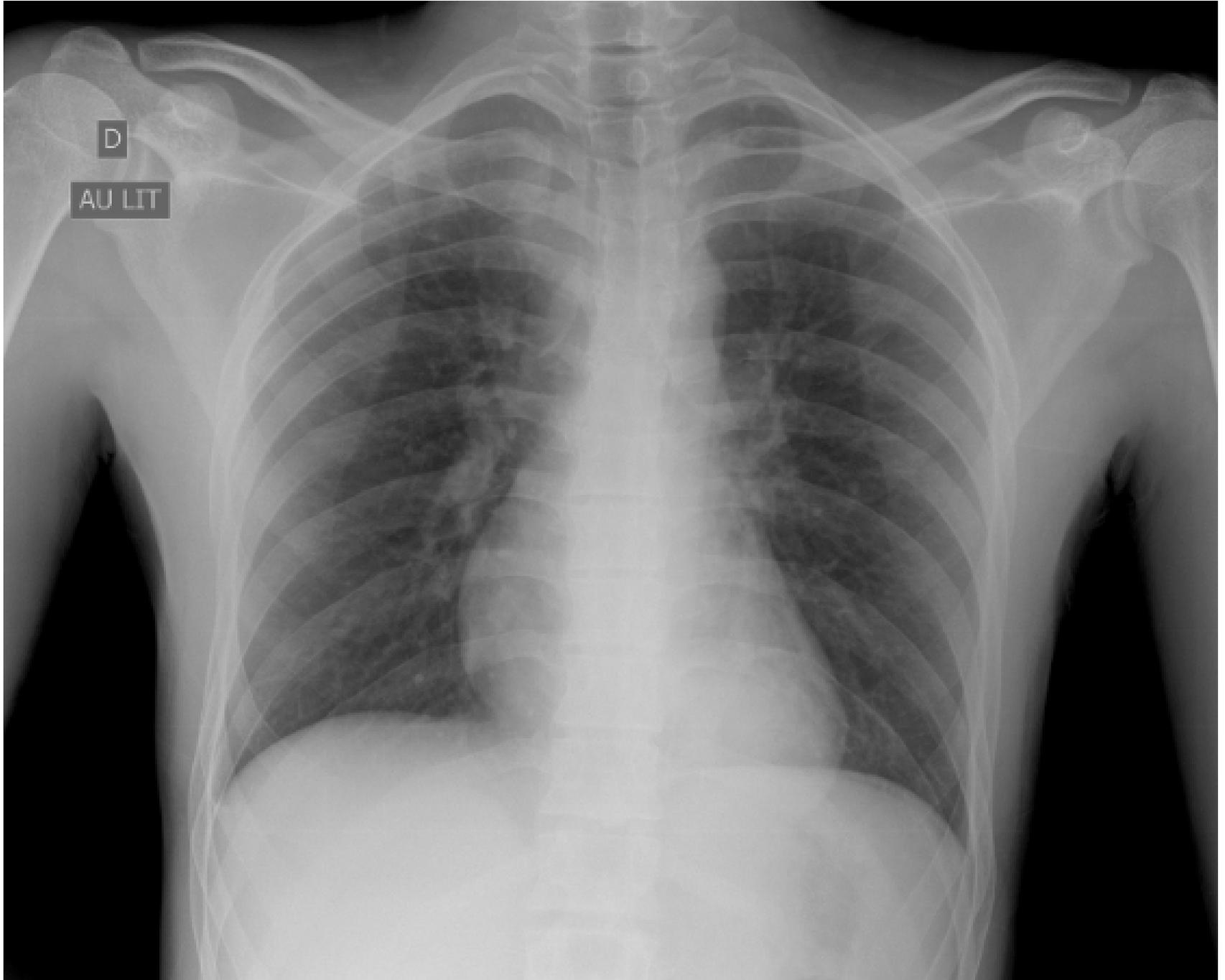
Treatment Strategy	Procalcitonin-Guided Therapy Costs ^a (Can\$)	Standard Therapy Costs ^b (Can\$)	Incremental Costs ^c (Can\$)
Average	2597.94	3068.56	-470.62
Cheap	605.16	411.52	193.64
Expensive	4590.66	5725.52	-1134.86

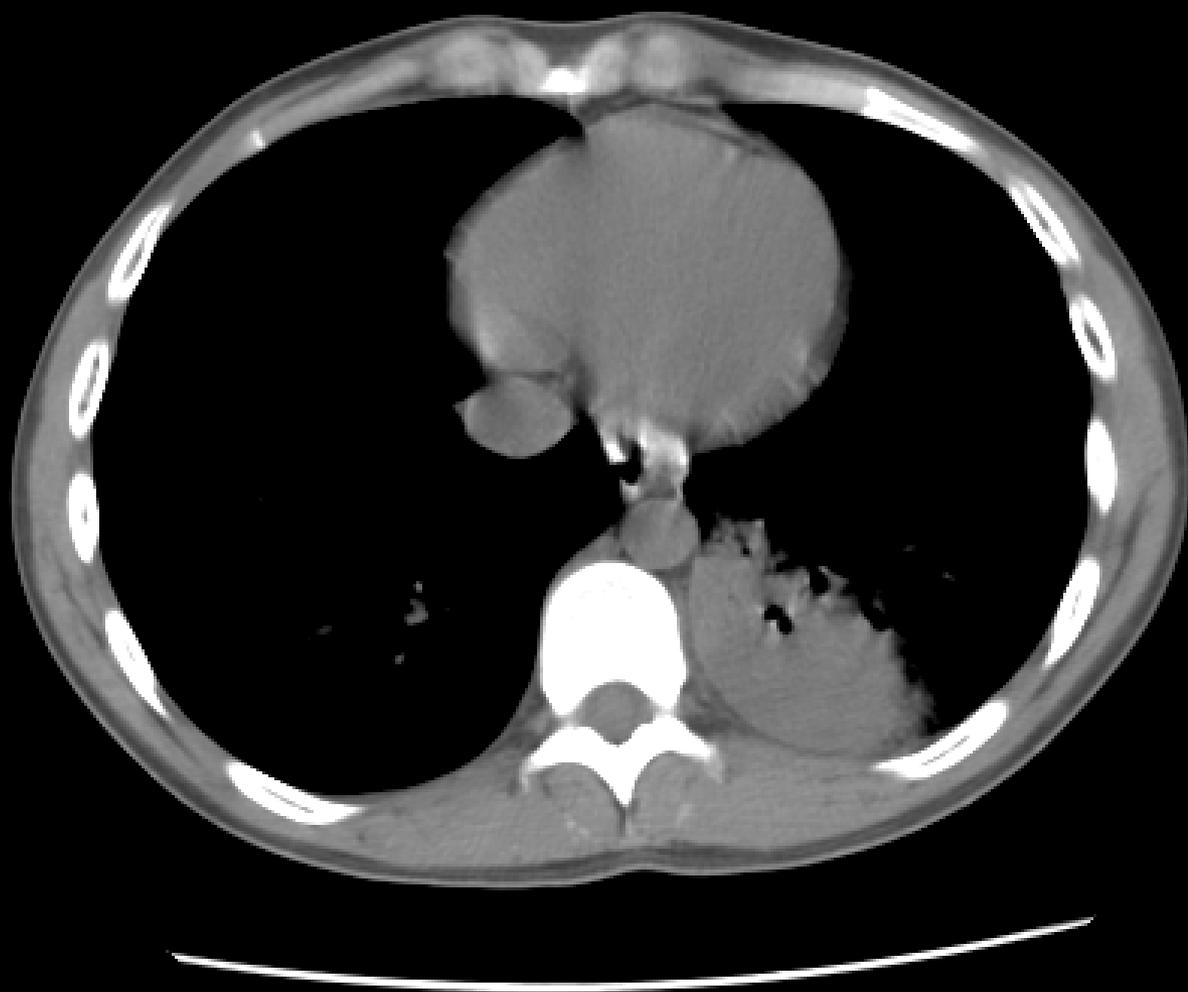
La PCT dans le bon usage des ATB

- **1^{er} biomarqueur validé** dans études impact pour monitorer traitement ATB des IRB
- **« révolutionne » et concrétise le concept :**
 - 1 site infectieux \neq 1 durée de traitement ATB
 - Traitement « à la carte »
- **INDICATIONS**
 - Suspicion d'infection respiratoire basse (0.1-0.25 $\mu\text{g/L}$)
 - Tt + contrôle à H12 si probabilité pré-test élevée et $\text{PCT} > 0.1$
 - Suspicion de sepsis sans point d'appel (0.25-0.5 $\mu\text{g/L}$)
 - Stratification pronostique d'un état septique (5 $\mu\text{g/L}$)

- Jeune H de 27 ans, sans ATCD, consulte pour fièvre, frissons
- PA 104/67 Fc: 123/mn Temp: 38,7° C
- Sat: 100%
- HDM: depuis 48h
 - fièvre, frissons
 - céphalées, vomissements, anorexie,
 - arthralgies genoux
- Automédication par Ibuprofène

- Pas de point d'appel infectieux clinique, discrète raideur de nuque
- 16.000 GB (14.000 PNN)
- BU et ECBU négatif
- PL:
 - 5 éléments, 5 GR
 - prot: 0,28 gr/l glyc: Nle
- PCT: 16 $\mu\text{g/ml}$ (nle<0,1)







J2

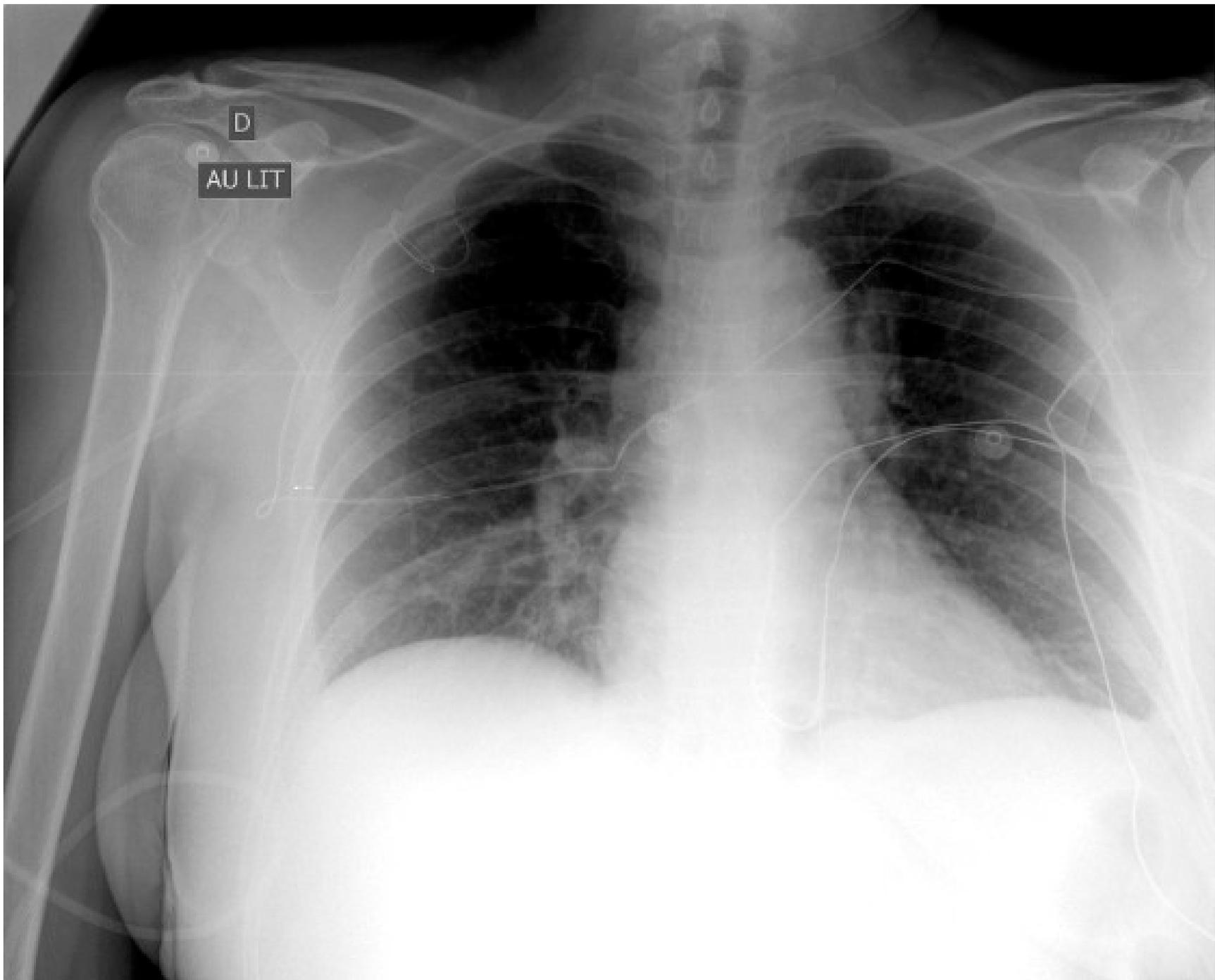
Message n° 2

- Syndrome fébrile sans point d'appel infectieux
- + PCT > 2-5 µg/L
- = poursuivre sans attendre les explorations morphologiques à la recherche d'un foyer infectieux (TDM TAP, PL, sinus)

- Femme de 60 ans
- HTA, dyslipidémie
- **HDM**: depuis plusieurs semaines, DT intermittente sans facteur déclenchant.
- Le jour de la cs: DT sous-mammellaire
G irradiant dans le dos + 38.5 ° C
- Appel SAMU: ECG normal, test TNT +

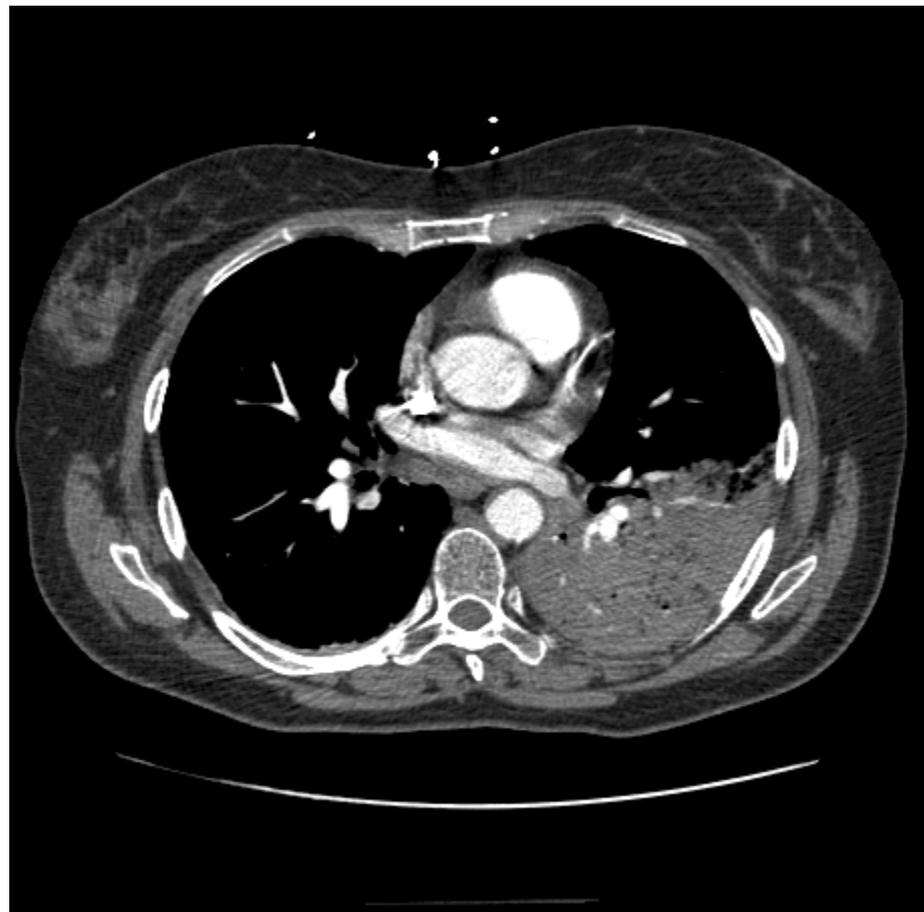
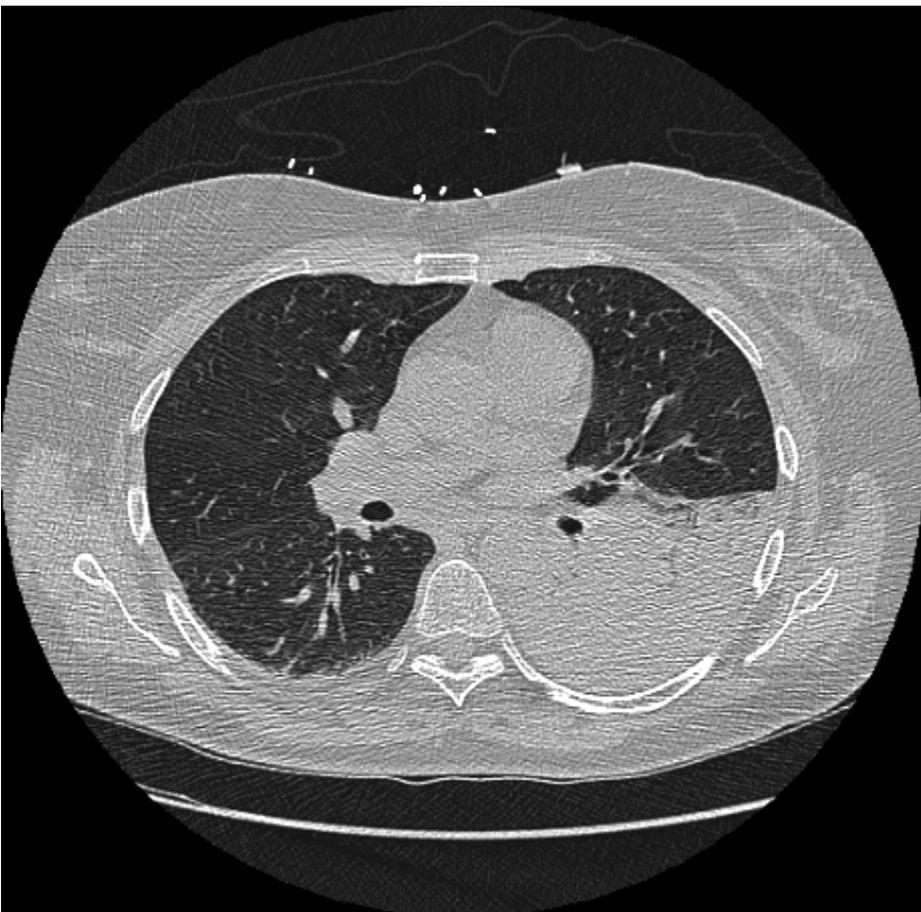
A l'arrivée au SAU

- 38.6 ° C 125/65 Fc: 98 FR: 25 Sat 94%
- Examen clinique normal, plus de DT, pas de dyspnée, auscultation normale
- ECG normal
- 19300 GB (16910 PNN) cytolysse 15 N
- Tropono <0.04
- PCT: 0.12 µg/L (N<0.25)
- Echo hépatobiliaire: Nle



En UHCD 12 h plus tard

- Toux sans expectoration
- Souffle tubaire base G entendu par interne
- AngioTDM thoracique
 - EP avec infarctus pulmonaire ?
 - PNP ?



PCT à H14: **2.93 $\mu\text{g/L}$** (N<0.25)

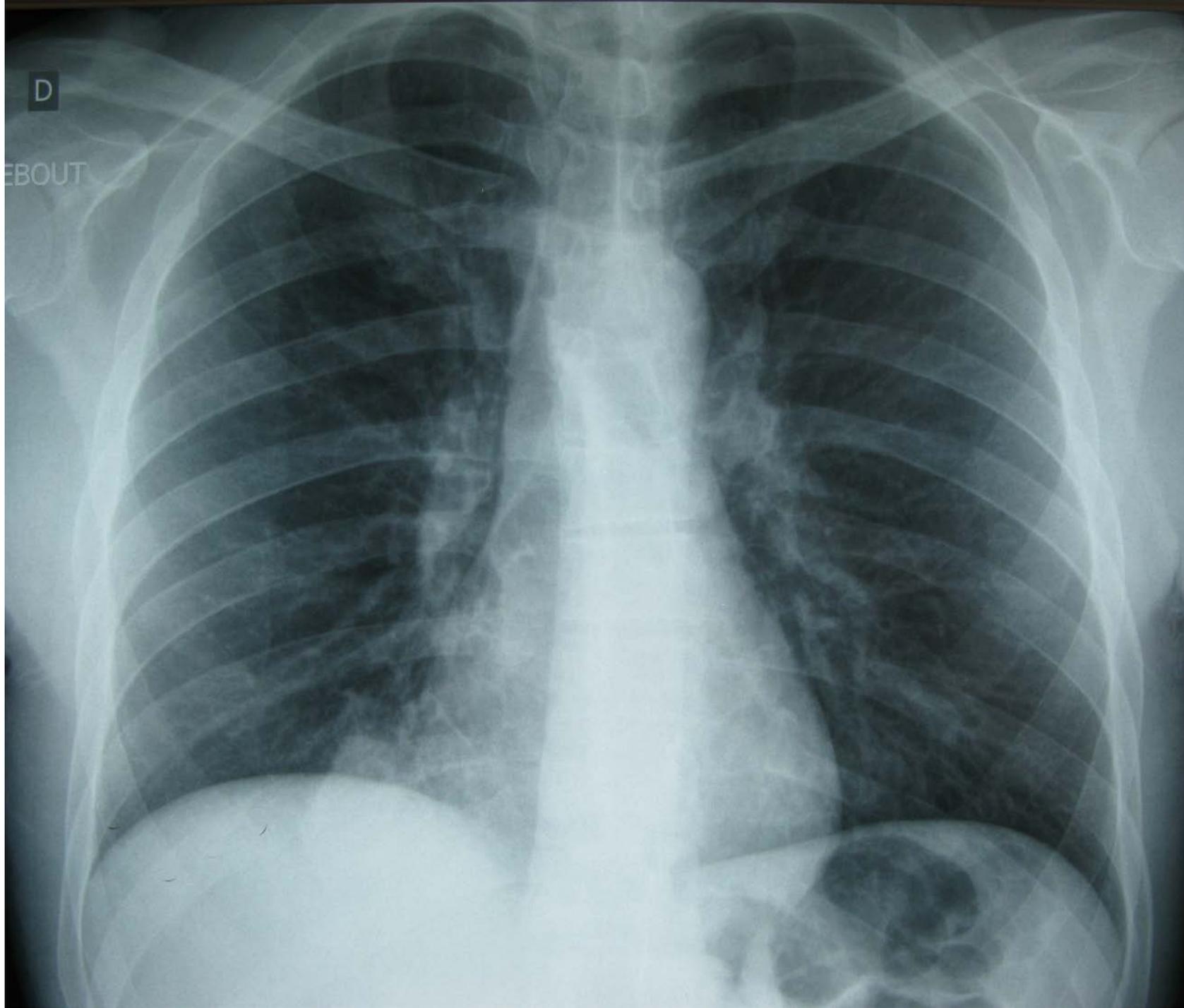
vs 0.12 à l'entrée

Message n° 3

- La clinique avant tout! La PCT est un outil diagnostique, pas un « gold standard »
- La cinétique du biomarqueur doit être prise en compte
- Si probabilité pré-test élevée
et PCT > 0.1 µg/L, contrôle à 12 h

- Homme de 39 ans ATCD: 0
- Retour de Venise 15 jours avant:
 - Fièvre, céphalées, asthénie, arthralgies
 - Amélioré par Aspirine pendant 1 semaine
- Cs au SAU pour DT
 - Irradiant à l'épaule droite, augmentée par l'inspiration profonde
- PA: 124/70 Fc: 101 Temp: 36,6° C sat: 99%
 - Après paracétamol/dextropropoxyphène
- ECG: sinusal à 100/mn, repolarisation Nle
- Pas de foyer à l'auscultation

- 14700 GB 11.000 PNN
- PO2: 81 PCO2: 37 pH 7,41
- RA: 23 Sat: 97% lactates: 0,40
- Créat: 70 Tropo: 0,05 BH: normal



DATA 33.8cm
LUNG/

R
175

L
175

kV 120
mA 100

Large



PCT: 0,14 $\mu\text{g/L}$

- CAT:
 - RAD sans ATB
 - Diagnostic de PNP virale
 - Suivi à J8: guérison sans ATB

Message n° 4

Une PAC documentée sur le plan clinique et radiologique n'est pas forcément d'origine bactérienne

Intérêt de la PCT dans les infections respiratoires pour différencier étiologie virale d'étiologie bactérienne