



JNI 13^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie
Tours et le GÉRICCO

Du mercredi 13 au
vendredi 15 juin 2012
VINCI - Centre International
de Congrès



Biomarqueurs en pathologie infectieuse

B. Castan, CH Ajaccio
F. Roblot, CHU Poitiers

et par diapos interposées JP. Bedos, C. Dahyot – Fizelier and co ...

Déclaration de liens d'intérêts de 2010 à 2012

F. Roblot



- Intervenant au titre d'orateur : laboratoires Novartis et Sanofi
- Participation à des groupes de travail : antibiotiques en EHPAD
- Invitations à des congrès ou des journées scientifiques : ICAAC (Abbott, Pfizer), ESCMID (Pfizer)

Déclaration de liens d'intérêts de 2010 à 2012 Dr Bernard Castan

- Intervenant au titre de consultant : BMS, Gilead
- Intervenant au titre d'orateur : BMS, Gilead, Novartis, Sanofi Aventis
- Invitations à des congrès ou des journées scientifiques: JINI, ICAAC, CROI, ECCMID

Questions abordées

- Qu'est ce qui distingue la PCT des autres bio-marqueurs de l'inflammation aiguë?
- Que faut-il attendre de la mesure de la PCT?
- A partir de quelles données, ont été élaborés les algorithmes de décision thérapeutique?
- De quels algorithmes s'agit-il?
- Quels sont les limites de la PCT?

Pour quoi faire ?

- Prescriptions d'antibiotiques sont
 - inutiles
 - inadaptées
 - trop longues
- Améliorer le bon usage = moindre usage
 - indication de l'antibiothérapie ?
 - efficacité = pertinence de l'antibiothérapie ?
 - prolongation de l'antibiothérapie ?

Background

- Objectif primaire:
 - Réduction de la consommation des antibiotiques à partir d'algorithmes guidant l'indication thérapeutique et la durée des prescriptions sans augmentation de la mortalité ou de la morbidité , dans des situations cliniques clairement définies;
 - Ces algorithmes doivent être conçus et validés à partir d'études contrôlées randomisées.

- Objectifs secondaires:
 - Diminuer la prévalence des résistances bactériennes
 - Diminuer le coût imputable à l'antibiothérapie
 - Diminuer les événements indésirables associés au traitement antibiotique (colite pseudomembraneuse)
 - Diminuer la durée d'hospitalisation en unité de soins intensifs

Le marqueur idéal

■ Intérêt diagnostique :

- cinétique rapide : délai court après stimulation de l'inflammation
- sensible : augmentation significative de la concentration en cas de réaction inflammatoire / concentration plasmatique basale
- spécifique vis à vis de la réaction inflammatoire et l'étiologie infectieuse
- évaluation de la gravité : corrélation entre concentration plasmatique et intensité de la réaction inflammatoire

Le marqueur idéal

■ Evaluation de l'efficacité

- « effet concentration dépendant »
- production non influencée par les défaillances d'organes

■ Arrêt de traitement

- cinétique, décroissance rapide / régression de la réaction inflammatoire

■ Faisabilité

- rapidité et simplicité, urgence (disponible en 1 à 2h)
- coût acceptable (PCT B80; B= 0,27\$, 21,6\$)

Parmi les marqueurs suivants quels sont ceux qui peuvent être utilisés comme biomarqueurs de l'inflammation ?

- CRP ?
- IL-6 ?
- Il-2 ?
- Fas recepteur ?
- Proteine C
- Toll-like recepteurs 2 et 4

De quoi parlons nous ??

RESEARCH

Open Access

Sepsis biomarkers: a review

Charalampos Pierrakos, Jean-Louis Vincent*

Abstract

Introduction: Biomarkers can be useful for identifying or ruling out sepsis, identifying patients who may benefit from specific therapies or assessing the response to therapy.

Methods: We used an electronic search of the PubMed database using the key words "sepsis" and "biomarker" to identify clinical and experimental studies which evaluated a biomarker in sepsis.

Results: The search retrieved 3370 references covering 178 different biomarkers.

Conclusions: Many biomarkers have been evaluated for use in sepsis. Most of the biomarkers had been tested clinically, primarily as prognostic markers in sepsis; relatively few have been used for diagnosis. None has sufficient specificity or sensitivity to be routinely employed in clinical practice. PCT and CRP have been most widely used, but even these have limited ability to distinguish sepsis from other inflammatory conditions or to predict outcome.

Dont la PCT...

Table 8 Acute phase protein biomarkers identified in the literature search (with some selected references)

Sepsis Marker	Evaluated in experimental studies	Evaluated in clinical studies	Evaluated as a prognostic factor	Comment
Serum amyloid A (SAA) [194,195]	√	B(s)	√	Correlated with CRP in patients with septic shock
Ceruloplasmin [196,197]		A	√	Predicted liver dysfunction in patients with sepsis
C-reactive protein (CRP) [11,198,199]		C	√*	Predicted response to therapy
Ferritin [200]		B(m)	√	Distinguished between survivors and non-survivors at 28 days, correlated with SOFA score
Alpha1-acid glycoprotein [201,202]	√	B	√	Distinguished between survivors and non-survivors at 28 days, correlated with SOFA score
Hepcidin [203]		B		Increased in sepsis compared with healthy controls and patients with chronic renal failure
Lipopolysaccharide binding protein (LBP) [39,204]	√	C(s)	√	Higher in sepsis compared with no sepsis, no prognostic value
Procalcitonin [21,134,205]	√	C	√*	Increased in infected compared with non-infected patients
Pentraxin 3 [206,207]		C	√	Distinguished between survivors and non-survivors at 28 days, correlated with APACHE II score

*sensitivity and specificity of less than 90%; A, Clinical study with less than 20 patients; B, Clinical study with 20 to 50 patients; C, Clinical study with more than 50 patients; (s), surgical patients only; (m), medical patients only.

APACHE: acute physiology and chronic health evaluation; SOFA: sequential organ failure assessment.

De quoi parlons nous ??

- **La C-réactive protéine (CRP)**
 - identifiée en 1930
 - référence historique dans l'infection bactérienne (diagnostic et suivi), Se et Sp
 - limites : demi-vie longue $\Rightarrow$ $\uparrow$ décalée , $\uparrow$ en cas de Sd inflammatoire
- **La forme soluble du *triggering receptor expressed on myeloid cells-1* (sTREM-1)**
 - Ig exprimée à la surface des neutrophiles, monocytes et macrophages
 - amplifie la réaction inflammatoire au contact des bactéries et champignons
 - meilleur marqueur actuellement MAIS... pas de dosage en routine !
 - étudié pour le diagnostic (sepsis vs SIRS), au cours des pneumonies
 - pas étudié pour le suivi d'une antibiothérapie
- **IL6 et IL 8**: moins sensibles et spécifiques que la PCT, pas en routine ...

Pro hormone de la calcitonine et
cytokine inflammatoire « hormokine »

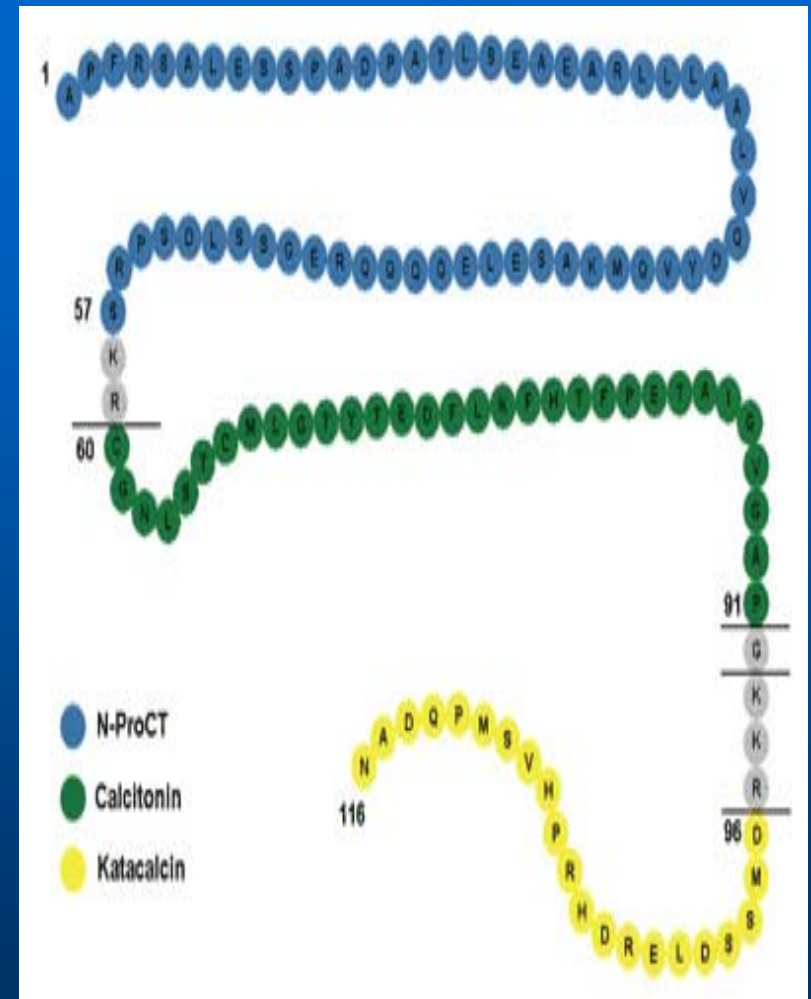
Proteine de 116 AA

Synthèse par les cellules C de la
thyroïde

Protéolyse spécifique inhibée au
cours du sepsis

Excrétion régulée par toxines
bactériennes et certains médiateurs
pro-inflammatoires (IL1- β , TNF α , IL6)

Down régulation par INF δ au cours
des infections virales



Caractéristiques de la procalcitonine

- Augmentation précoce 6-12h
- Demi-vie courte 24h
- Stabilité in vitro
- Corrélation concentration plasmatique et sévérité du sepsis: prédictif du risque de mortalité (CAP, sepsis sévères et VAP)
- Concentration non diminuée par AIS ou AINS:
De Kruif. Intensive Care Med.518-522. 2008
- Non corrélée à la leucocytose (neutropénies fébriles)

Démonstration du rôle délétère de la PCT:

- Expérimentations animales : forte corrélation entre PCT, sévérité du sepsis et mortalité associée.
- PCT IV dans un modèle de péritonite du hamster
Nylen et al. Crit Care Med;26(6).100-1006. 1998
- Ig anti-PCT dans un modèle de sepsis mono ou plurimicrobien de hamsters et porcs:
survie précoce 1h après Ig 80 % vs 0%
Martinez et al. Surg Infect.193-202. 2001

Parmi les marqueurs suivants quels sont ceux qui peuvent être utilisés comme biomarqueurs de l'inflammation ?

- CRP ?
- IL-6 ?
- IL-2 ?
- Fas recepteur ?
- Proteine C
- Toll-like recepteurs 2 et 4

6 parmi les 178, évalués dans des études cliniques

Procalcitonine (PCT)

- 116 acides aminés, précurseur de la calcitonine, par les cellules C de la thyroïde de façon physiologique en réponse à un stimulus hormonal, connu depuis 1993

VOL 341: FEB 27, 1993

THE LANCET

515

High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection

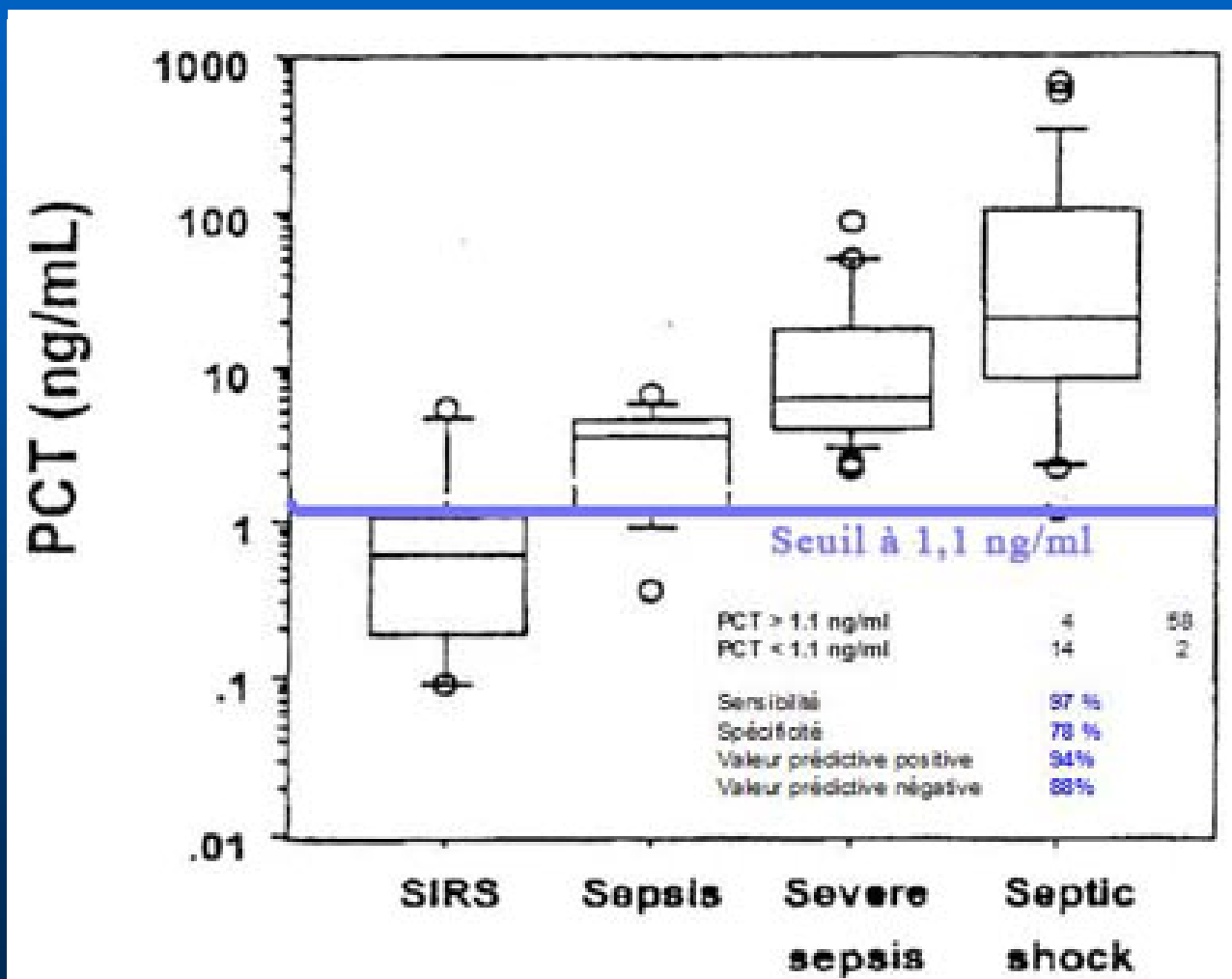
MARCEL ASSICOT DOMINIQUE GENDREL HERVÉ CARLIN
JOSETTE RAYMOND JEAN GUILBAUD CLAUDE BOHUON

- Après un stimulus pro- inflammatoire synthèse de PCT :
 - par d'autres cellules
 - réponse aux endotoxines ou médiateurs libérés en cas d'infection bactérienne : $IL-1\beta$, $IL-6$, $TNF\alpha$
 - régulation « négative » par $IFN\gamma$ (infection virale)
- Protéine de la phase aigue de l'inflammation

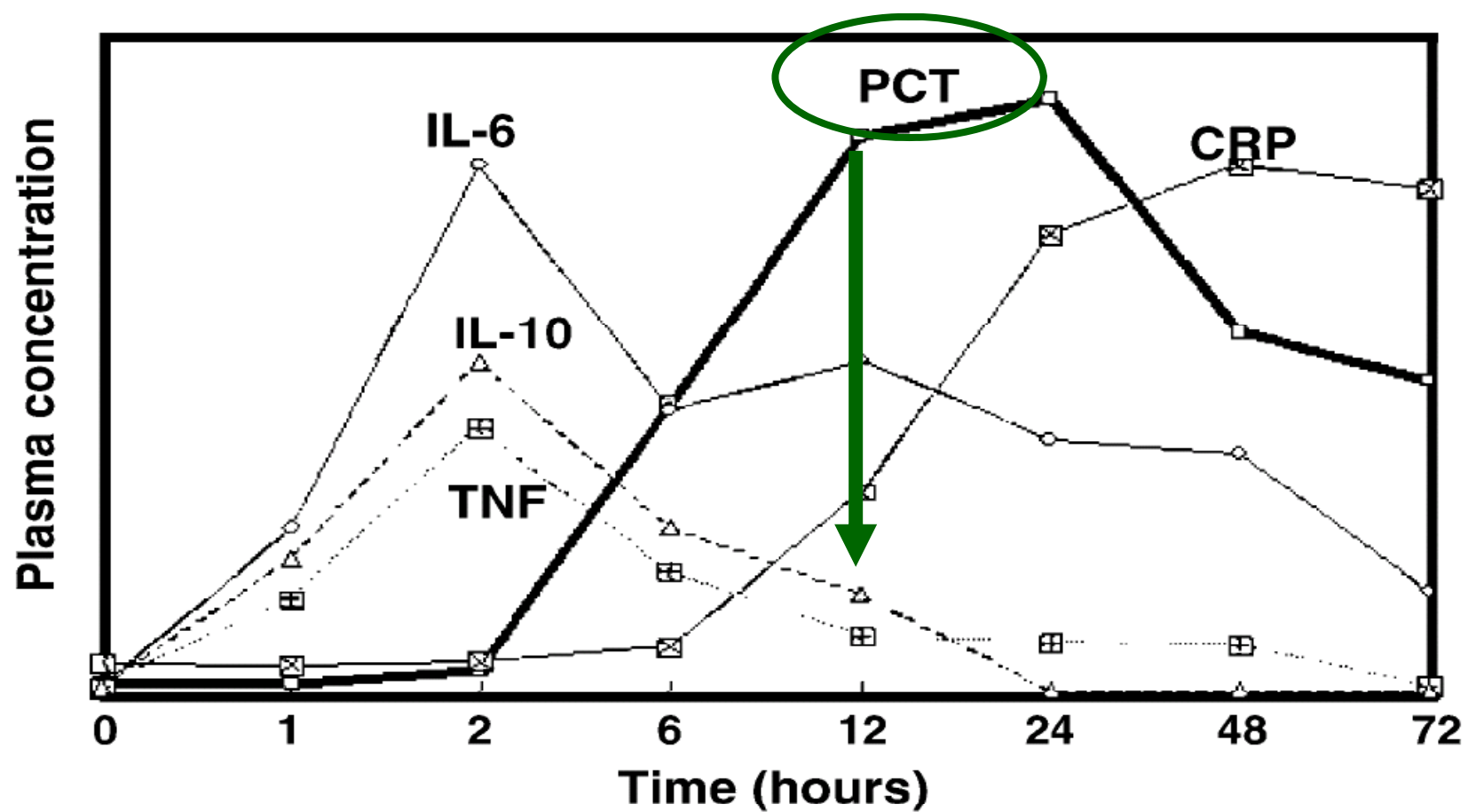
Procalcitonine (PCT)

- Taux plasmatique adulte sain $< 0,05$ ng/mL
 - concentration corrélée à la gravité
- Spécifique de l'origine bactérienne du syndrome inflammatoire
 - spécificité 96% pour différencier infection bactérienne / autres processus inflammatoires
 - VPN: 98% (seuil: 0,4 ng/ml) ou 92 % (seuil: 0,2 ng/ml)
- Rôle dans le sepsis mal connu

Corrélation à la sévérité de l'infection



Cinétique de PCT



Méthodes de dosage

↪ Méthode quantitative, très sensible, rapide, automatisée: **Kryptor, technologie TRACE (B.R.A.H.M.S)**

↪ *Sensibilité fonctionnelle: 0,06 ng/ml* *50 µl*

↪ Méthode quantitative :

↪ **LUMI®-test immunoluminométrie**

↪ *Sensibilité fonctionnelle: 0,3 ng/ml* *20 µl*

↪ Méthode semi-quantitative : **PCT® -Q**

↪ *immunochromatographie* *200 µl*

↪ BioMérieux: **VIDAS® B.R.A.H.M.S PCT** *200 µl*

↪ Immunoenzymatique sandwich et détection en fluorescence (ELFA)

Parmi les situations suivantes quelles sont celles qui peuvent s'accompagner d'une élévation de la PCT ?

- Chirurgie cardiaque ?
- Pancréatite ?
- Paludisme ?
- Brûlure ?
- Cancer pulmonaire à petites cellules ?

Les limites

La PCT n'est pas un marqueur parfait

Table 2. Principal causes of hyperprocalcitonemia

-
- A. Neuroendocrine tumors
 - Medullary thyroid cancer
 - Small cell lung cancer
 - Carcinoid syndrome
 - B. Noninfectious systemic inflammation
 - Inhalational injury
 - Pulmonary aspiration
 - Pancreatitis
 - Heat stroke
 - Mesenteric infarction
 - C. Severe infection
 - Bacterial
 - Viral
 - Parasitic
 - D. Sepsis
 - E. Trauma
 - Mechanical injury
 - Burns
 - Surgery

Nombreuses causes d'élévation

CEC, AC, SIRS post-op, paludisme, SAM, I rénale sévère

FAUX NEGATIFS: infections précoces (< 3h), compartimentalisées, décapitées

Becker, Crit Care Med 2008; 36: 941–52.

Les limites

- Ce n'est pas le gold standard pour le diagnostic de sepsis
 - Infections virales
 - Infections fongiques
 - Infections à germes intra cellulaires (*M. pneumoniae*)
 - Infections « collectées »
- Le seuil n'est pas clairement défini pour toutes les situations
- Il existe plusieurs types de tests
- Dosages répétés ??

Parmi les situations suivantes quelles sont celles qui peuvent s'accompagner d'une élévation de la PCT ?

- Chirurgie cardiaque ?
- Pancréatite ?
- Paludisme ?
- Brûlure ?
- Cancer pulmonaire à petites cellules ?

Toutes ces situations !!

Les autres « limites »

**PCT = pas pour infections avec
antibiothérapie de longue durée ??**

- Osteite/ostéomyélite
- Abscesses profonds
- Endocardites
- Médiastinites
- Tuberculose
- Pneumocystose
- Toxoplasmose
- *L.pneumophila*

Les autres « limites »

PCT = pas chez les immunodéprimés...

- **Les neutropéniques ...**
 - intérêt diagnostic ?
 - populations très variables
- **Greffes d'organes**
- **Corticothérapie au long cours...**
 - *a priori* pas d'impact des AINS ou corticoïdes
 - contrairement à CRP et IL-6
- **Augmentation de la PCT :**
 - administration d'antithymoglobuline
 - Ac anti-cellules T, IL2 ...
 - transfusion de granocytes
 - GVH
 - métastases hépatiques

Faux positifs

- Syndrome d'activation macrophagique
- Maladie de Kawasaki
- Coup de chaleur
- Polytraumatisés (premiers jours)
- Grands brûlés (premiers jours)
- Nouveau-né dans le premier jour de vie
- Hépatites virales (cytolyse importante)
- Thyroïdite de De Quervain
- Fièvre dans les GVH
- Carcinomes bronchiques à petites cellules
- Foie multimétastatique
- Cancers médullaires de la thyroïde

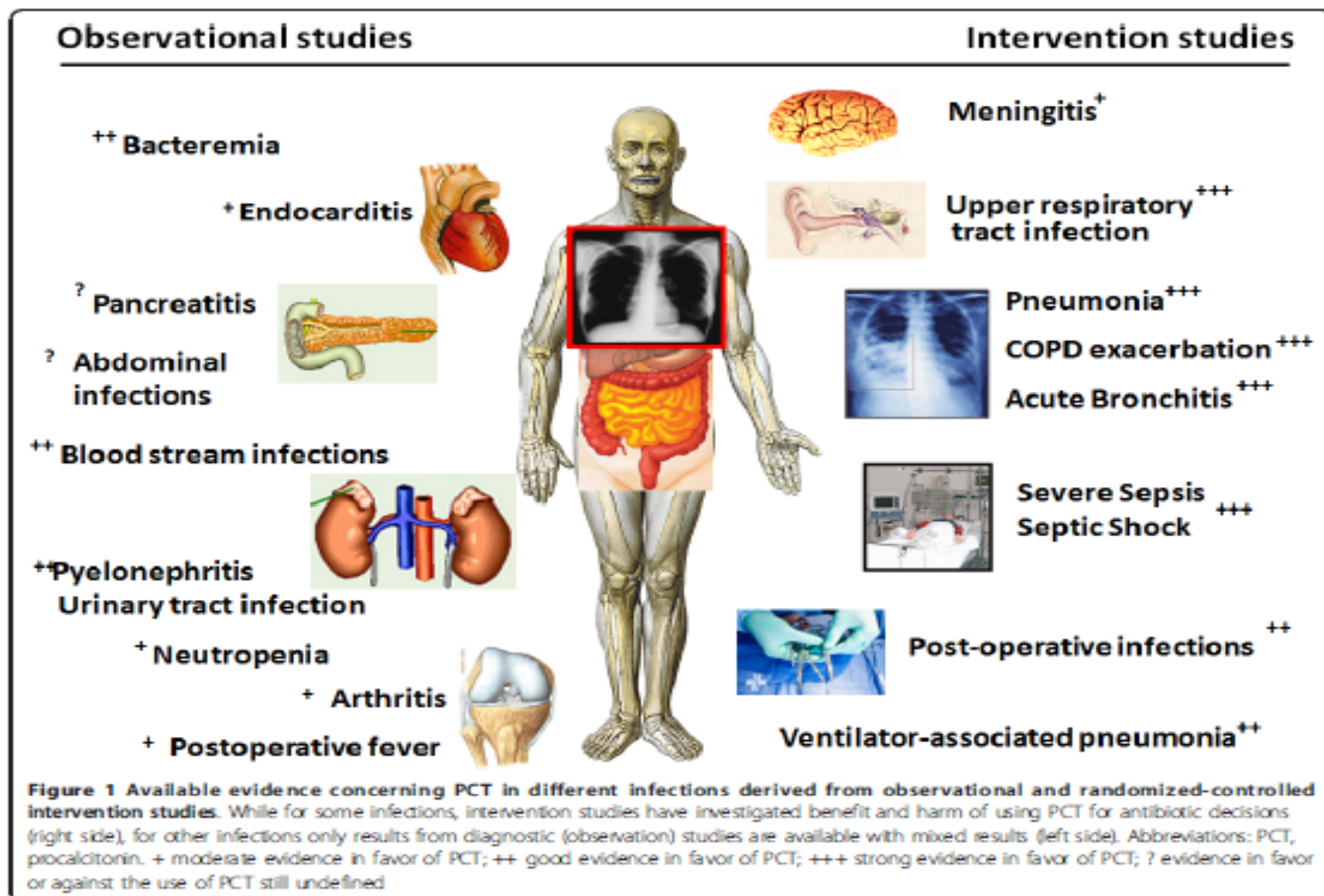
Faux négatifs

- Malades prélevés à la phase très précoce d'une infection
- Pneumonies à germes atypiques
- Tuberculose
- Brucellose
- Maladie de Lyme
- Infections localisées (abcès des parties molles)

Quelles indications / sites ?

Intérêt diagnostique ?

Stratégie thérapeutique ?



Avons nous toujours besoin de marqueurs?



PCT : aucun intérêt diagnostique

- Choc septique
- Tableau évident d'infection :
pneumonie, pyélonéphrite,
angiocholite, péritonite....
- « Screening » car le résultat d'un test
diagnostique s'interprète en fonction de la
prévalence de la maladie dans la
population étudiée et de la probabilité
pré-test d'être infecté

Alors quand et pour quoi ??

- Instauration d'une antibiothérapie
 - aux urgences
 - en réanimation
 - en médecine
- Evaluation de la gravité
- Surveillance de pertinence de l'antibiothérapie
- Arrêt d'une antibiothérapie
 - «infections respiratoires »
 - «sepsis » et « infections post-op »

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

Comparison of patients with or without bacterial/parasitic infection (univariate analysis) and identification of variables predictive of bacterial/parasitic infection after stepwise logistic regression analysis (multivariate analysis)

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis	
	Nonbacterial/parasitic (n = 76)	Bacterial/parasitic (n = 167)	P	Odds ratio [95% CI]	P
Emergency physician diagnosis	70 (29%)	173 (71%)	< 0.001	7.54 [3.60–15.82]	< 0.001
Haemoglobin level (mg/l)	128 ± 19	125 ± 23	NS		
White blood cell count (/mm ³)	8060 ± 3777	11688 ± 8039	< 0.001		
Neutrophil leukocytes ≥ 7,500/mm ³	21 (28%)	88 (54%)	< 0.001	3.17 [1.52–6.62]	0.002
Platelet count (10 ³ /mm ³)	198 ± 90	204 ± 99	NS		
Creatinine (μmol/l)	97 ± 39	118 ± 97	NS		
PCT (μg/l)	0.7 ± 2.2	11.1 ± 39.0	< 0.001		
PCT ≥ 0.2 μg/l	31 (41%)	128 (77%)	< 0.001	4.54 [2.19–9.39]	< 0.001
CRP (mg/l)	39 ± 48	150 ± 128	< 0.001		
CRP ≥ 40 mg/l	28 (38%)	122 (76%)	< 0.001	3.67 [1.79–7.53]	< 0.001

Cas clinique N1

- Un jeune homme de 17 ans est admis aux urgences en Juin 2012 pour un syndrome méningé fébrile évoluant depuis 4 heures environ. Il est en classe de terminale et vous apprenez que dans la classe un autre élève est également hospitalisé depuis 24H pour un tableau identique.
- Le bilan biologique est le suivant :
 - NFS : 9800 leucocytes / mm³ dont 75% de PNN, plaquettes 225 000/mm³, Hb 125 g/l
 - CRP 22 mg/l
 - PL :
 - Liquide clair
 - Leucocytes 145 / mm³ dont 58% de PNN
 - Pas d'hématie
 - Glycorachie 0,52 g/l (glycémie 0,85 g/l), protéinorachie 0,90 g/l, chlore 120 mmol/l

1- Quels sont les autres éléments dont vous avez besoin pour prendre votre décision thérapeutique ?

1- Quels sont les autres éléments dont vous avez besoin pour prendre votre décision thérapeutique ?

- syndrome méningé fébrile chez un adulte jeune
- cas groupés ?
- liquide avec formule « panachée »
- examen direct + coloration de Gram
- Binax* ...
- PCR HSV et *Enterovirus*...
- lactates

2- et la PCT ??



Texte court☆

17^e Conférence de Consensus
en Thérapeutique Anti-infectieuse

Prise en charge des méningites
bactériennes aiguës communautaires
(à l'exclusion du nouveau-né)

1.2. Quels sont les examens biologiques à visée diagnostique qui doivent être réalisés pour déterminer l'étiologie bactérienne ?

5. dosage du lactate dans le LCR : une valeur au-dessous de 3,2 mmol/l rend très peu probable le diagnostic de méningite bactérienne ;
6. dosage de la procalcitonine sérique : une valeur au-dessous de 0,5 ng/ml rend très peu probable le diagnostic de méningite bactérienne.

Le jury recommande d'utiliser l'une ou l'autre des trois règles d'aide à la décision clinique aidant à différencier méningite bactérienne et virale : la règle de Hoen chez l'adulte et l'enfant, le Bacterial Meningitis Score ou le Meningitest® chez l'enfant.

Biomarqueurs et diagnostic des méningites

RESEARCH

Open Access

Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis

Alain Viallon^{1*}, Nicolas Desseigne¹, Olivier Marjollet¹, Albert Biryńczyk¹, Mathieu Belin¹, Stephane Guyomarch¹, Jacques Borg², Bruno Pozetto³, Jean Claude Bertrand¹ and Fabrice Zeni¹

- Étude prospective 1997 – 2009
- méningites + examen direct négatif : 35 MB / 218 MV

Table 2 Mean values ($\pm$ standard deviation) of biochemical serum parameters

	Bacterial meningitis <i>n</i> = 35	Viral meningitis <i>n</i> = 218	<i>P</i>
Glucose level (mmol/L) (min - max)	8.4 $\pm$ 2.7 (4.9-14.6)	6.1 $\pm$ 1.8 (4-18)	0.03
Lactate (mmol/L) (min - max)	3 $\pm$ 1.8 (1-8)	1.8 $\pm$ 1.7 (1-7)	0.0001
Procalcitonin (ng/ml) (min - max)	17 $\pm$ 45 (0.2-257)	0.09 $\pm$ 0.03 (0.07-0.1)	0.0001
C-reactive protein (mg/L) (min - max)	159 $\pm$ 148 (19-660)	42 $\pm$ 39 (3-152)	0.0001

Biomarqueurs et diagnostic des méningites

Table 3 Mean values ($\pm$ standard deviation) of cytologic and biochemical cerebrospinal fluid parameters

	Bacterial meningitis <i>n</i> = 35	Viral meningitis <i>n</i> = 218	<i>P</i>
Leucocyte count/mm ³ (min - max)	1,515 $\pm$ 2,000 (25-10,320)	257 $\pm$ 520 (23-6,500)	0.0001
Neutrophil count/mm ³ (min - max)	1,003 $\pm$ 2,000 (22-10,000)	75 $\pm$ 160 (15-1,188)	0.0001
Glucose level (mmol/L) (min - max)	2.5 $\pm$ 1.5 (0.1-5)	3.4 $\pm$ 1 (2.1-14)	0.0001
CSF/serum glucose ratio (min - max)	0.24 $\pm$ 0.3 (0.1-0.5)	0.51 $\pm$ 0.15 (0.3-1.8)	0.01
Lactate (mmol/L) (min - max)	9 $\pm$ 5 (3.2-25)	2.6 $\pm$ 1.6 (0.5-3.7)	0.0001
CSF/serum lactate ratio (min - max)	3.7 $\pm$ 2.7 (1.5-8.4)	1.5 $\pm$ 1.4 (1-1.9)	0.0001
Protein level (g/L) (min - max)	4.9 $\pm$ 4.6 0.5-24	1 $\pm$ 0.6 0.3-4	0.0001

Biomarqueurs et diagnostic des méningites

Cut-off = 3,8 mmol/l

Table 4 Diagnostic value of the various parameters studied

	CSF parameters				Serum parameters		CSF/serum ratio	
	Neutrophil/ mm ³	Protein g/L	Glucose mmol/L	Lactate mmol/L	PCT ng/ ml	CRP mg/l	Glucose CSF/ serum	Lactate CSF/ serum
AUC	0.86	0.93	0.69	0.96	0.99	0.92	0.87	0.84
[CI 95%]	[0.86-0.94]	[0.92-0.98]	[0.69-0.76]	[0.95-1]	[0.99-1]	[0.92-0.98]	[0.86-0.91]	[0.84-0.93]
Optimal cut-point	118	1.88	2.2	3.8	0.28	37	0.48	2.22
Sensitivity	0.80	0.89	0.97	0.94	0.97	0.86	0.84	0.79
Specificity	0.85	0.93	0.49	0.97	1	0.84	0.89	0.89
Positive predictive value	0.47	0.67	0.92	0.82	0.97	0.46	0.98	0.52
Negative predictive value	0.96	0.98	0.71	0.99	1	0.97	0.66	0.97
Global value	0.84	0.92	0.90	0.96	0.99	0.84	0.76	0.87

AUC, area under a curve; CI, confidence interval; CSF, cerebrospinal fluid.

Cut-off = 0,28 ng/ml

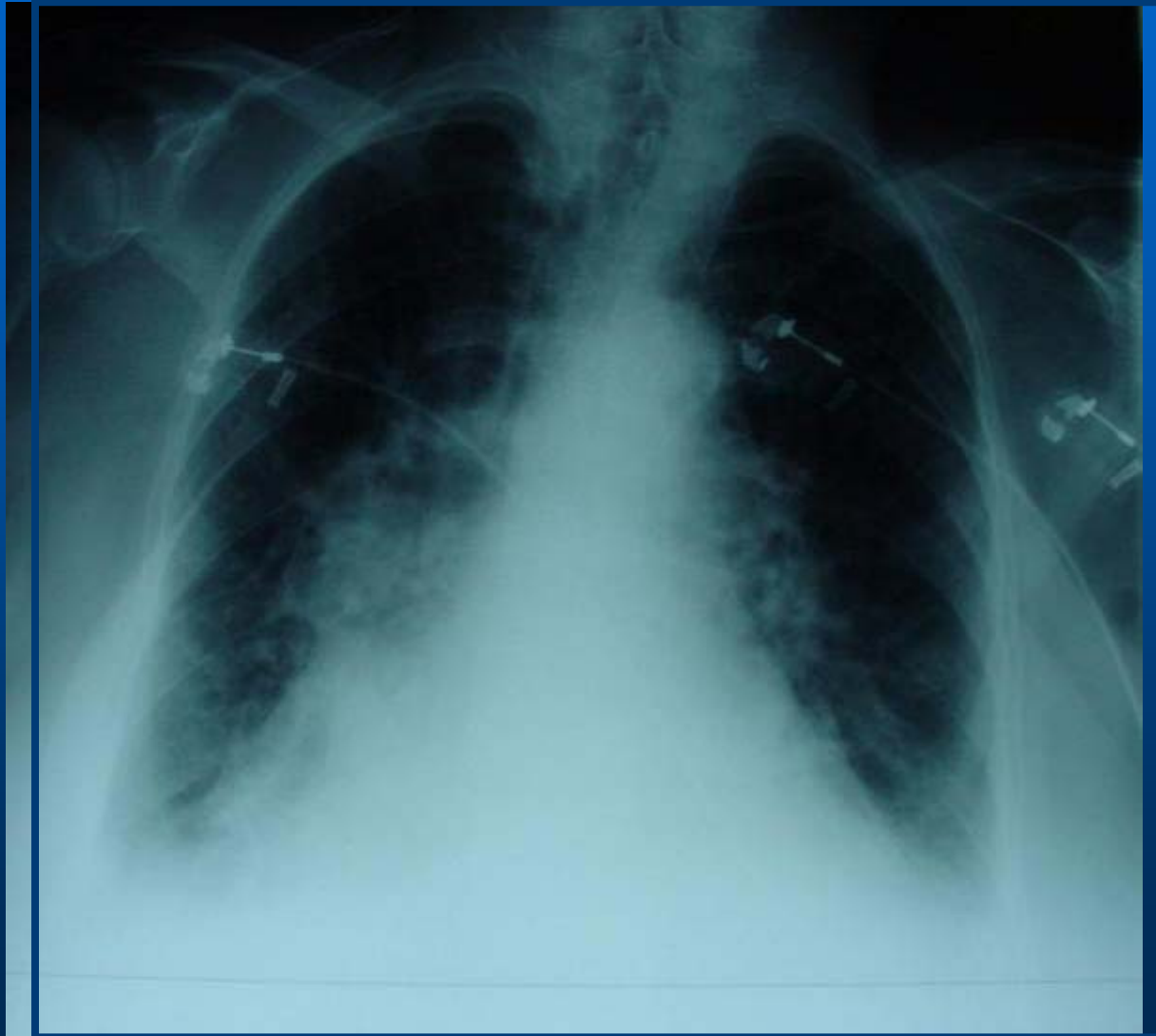
PCT et méningites

- Intérêt diagnostic
 - Si le tableau clinique n'est pas « évident »
 - Examen direct négatif
 - PCR « en cours »...
- Diminuer la prescription d'antibiotiques en cas de méningite virale

Cas clinique N2

- Femme de 82 ans, HTA traitée par IEC, hospitalisée pour fièvre , expectoration purulente et dyspnée depuis 24H
- Examen clinique :
 - température 38°5C, FR 19 cycles/mn, présence de râles crépitants aux 2 bases.
- Bilan biologique
 - NFS : 10200 leucocytes / mm³ dont 75% de PNN
 - créatinine 85 µmol/l, ASAT 120 UI/l, ALAT 45 UI/l
 - GDS : PaO₂ 68 mmHg, PaCO₂ 35 mmHG, sat 91%, bicarbonates 35, PH 7,45

et la Rx pulmonaire



1- Quel diagnostic retenir ?

- Pneumonie ou EABPC ±
décompensation cardiaque ?
- Intérêt de la PCT pour le diagnostic ?

Intérêt diagnostique de PCT (+ Rx thoracique)

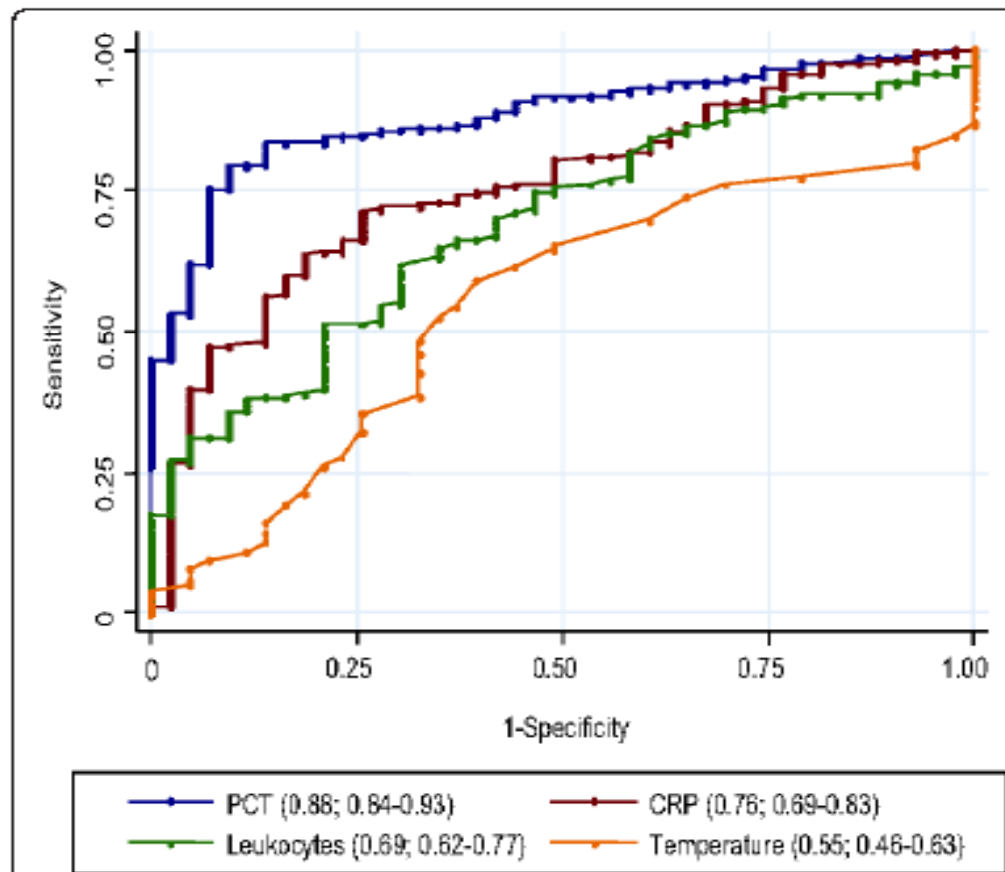
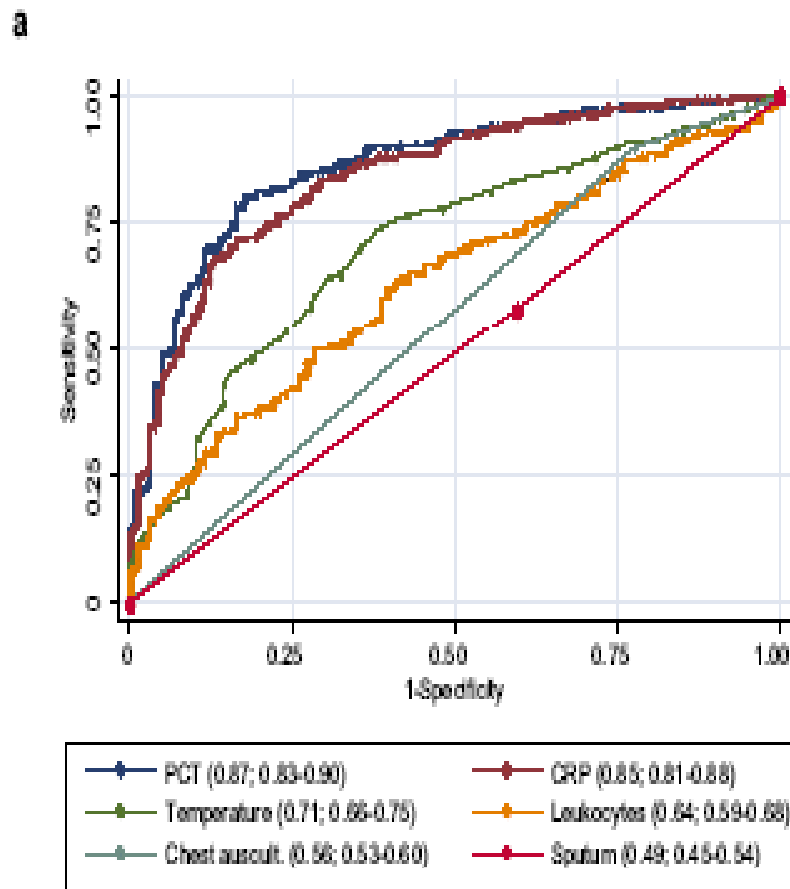


Figure 1. Diagnostic accuracy of different biomarkers for community-acquired pneumonia. Receiver operating characteristics (ROC) curves for diagnostic accuracy to predict radiographically suspected community-acquired pneumonia (CAP) including other non-infectious diagnoses initially diagnosed as CAP plus patients without a clinically relevant bacterial etiology of CAP. Values show areas under the ROC curve with 95% confidence intervals. CRP, C-reactive protein; PCT, procalcitonin.

- analyse post hoc PAC
- 545 patients + IRB au SAU, 373 PAC
- fièvre + toux + expectoration + râles + dyspnée :
 - AUC = 0.79
- + PCT et CRP :
 - AUC = 0.92

(Muller B et al BMC Infect Dis 2007)

Intérêt diagnostique de PCT (sans Rx thoracique)



PCT et CRP comparables

Figure 1
Receiver operating characteristics curves (ROC) of different parameters for the diagnosis of pneumonia. a diagnostic accuracy to predict CAP without chest radiography: Primary care approach.

Cas clinique N2

- Bilan biologique :
- CRP 42 mg/l
- PCT 0,80 ng/l
- NT proBNP : 3295 ng/l

2- Quelle est votre attitude thérapeutique ?

Antibiotique ou pas ?

🌐® 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 + IRB vus au SAU
- Indication de l'antibiothérapie selon PCT :
 - $PCT \leq 0.1 \mu\text{g/l}$: Pas d'infection bactérienne, pas ATBT
 - $0.1 \mu\text{g/l} < PCT < 0.25 \mu\text{g/l}$: Infection bactérienne peu probable , d'ATBT « déconseillée»
 - $PCT \geq 0.25 \mu\text{g/l}$: infection bactérienne probable, ATBT recommandée
- Re évaluation 6 – 24 H: PCT
- Paramètres :
 - Prescription d'antibiotiques
 - Rechutes EABPC / 4 – 6 mois
 - mortalité

Effect of PCT-guided treatment on antibiotic use and outcome in LRTI

(Christ – Crain M et al Lancet 2004)

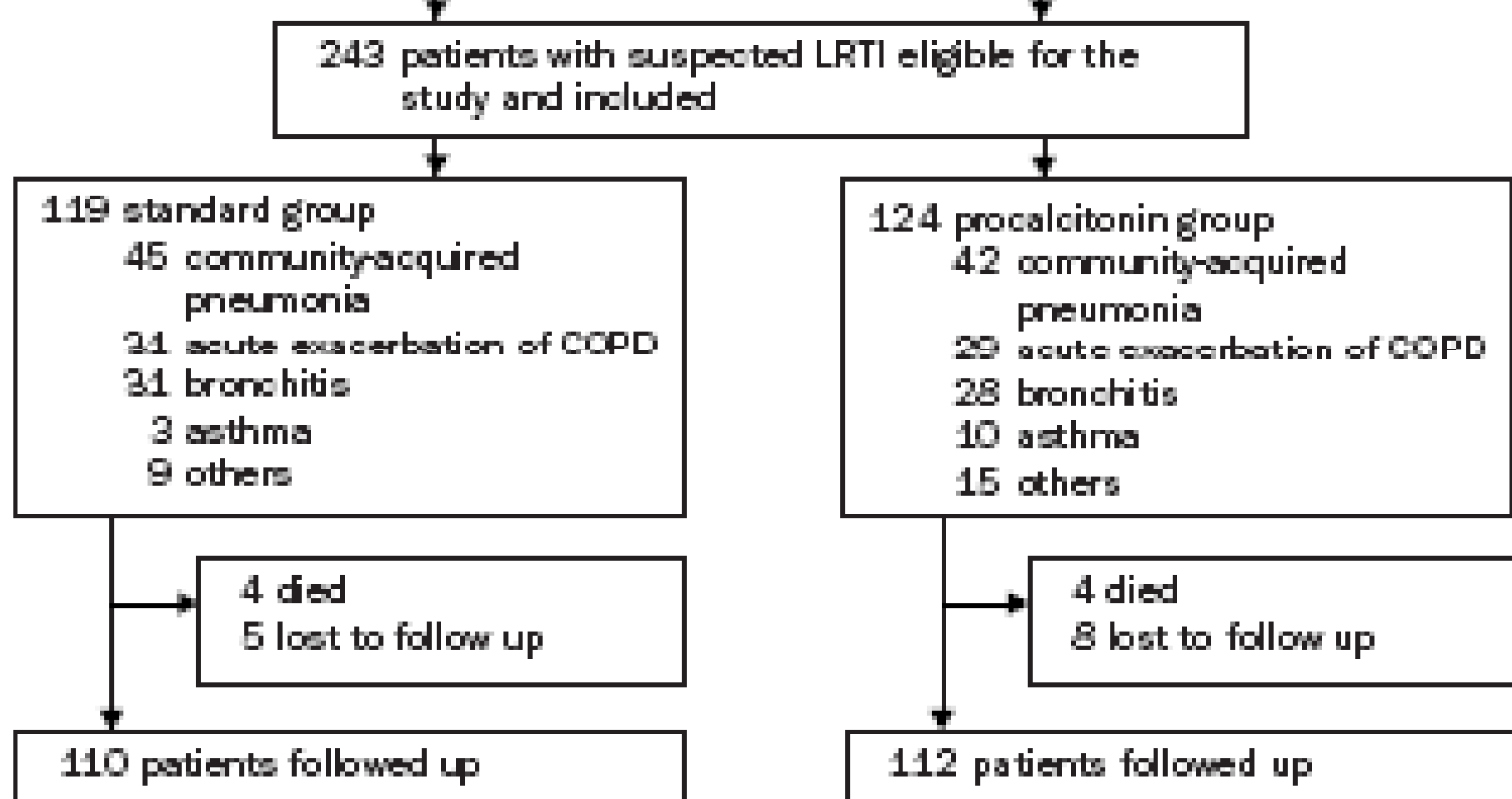


Figure 1: Trial profile

URTI=upper respiratory tract infection. LRTI=lower respiratory tract infection.

Effect of PCT-guided treatment on antibiotic use and outcome in LRTI

(Christ – Crain M et al Lancet 2004)

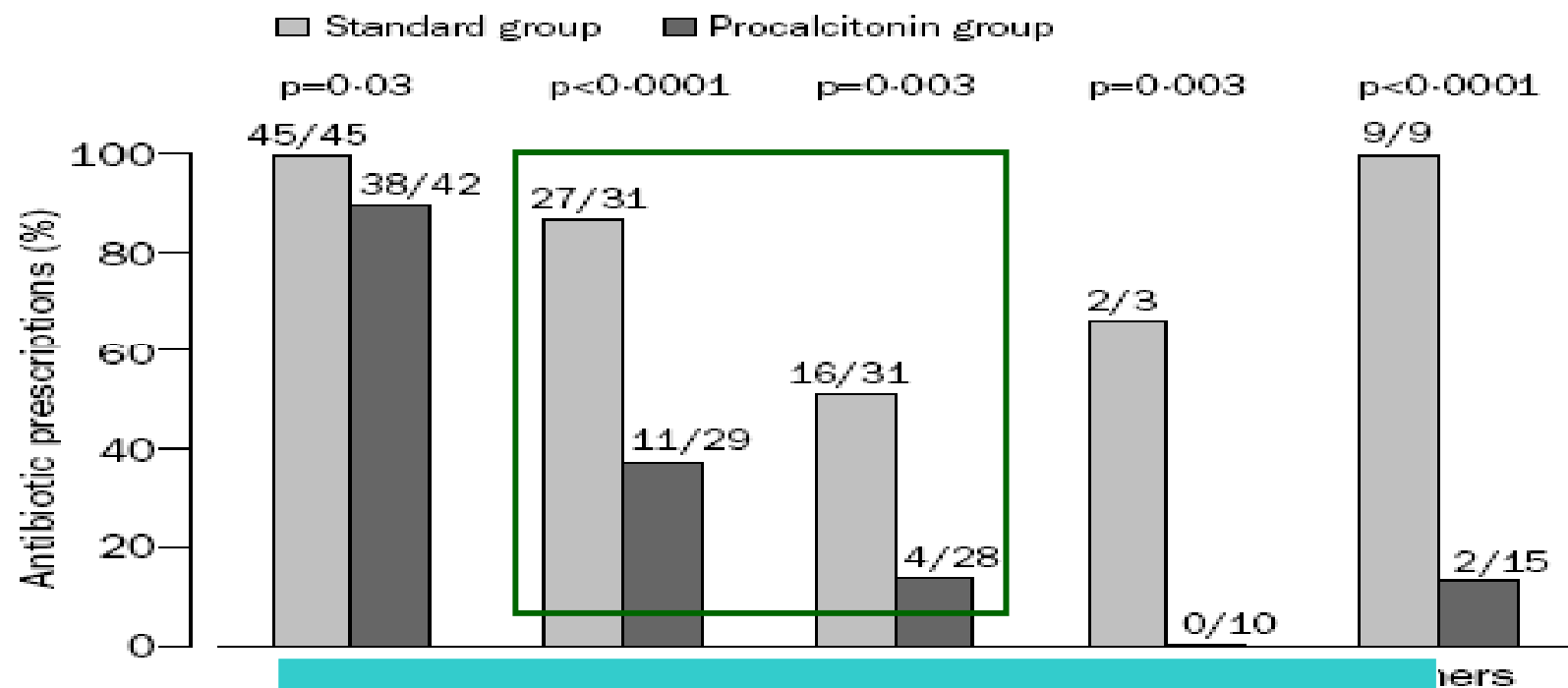


Figure 2: A lower respiratory tract infection (LRTI) trial comparing standard treatment with procalcitonin-guided treatment. CAP=community-acquired pneumonia; COPD=chronic obstructive pulmonary disease.

groupe guidé par PCT,
réduction de la prescription ATB (50 %)
évolution et pronostic
identiques au groupe standard

Cas clinique N2

Prescription

amoxicilline – acide clavulanique 1 g x 3 / j
aérosols, kinésithérapie

3- Quelle durée ?

**La surveillance de la PCT permet elle
d'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 PAC
- Traitement standard (n=151)
- Traitement selon PCT (n=151)
 - PCT < 0.25 ng/l pas d'ATBT
 - PCT ≥ 0.25 ng/l ATBT
- Re évaluation + dosages PCT à H6-24, J4, J6, J8
 - PCT < 0.25 ng/l ou ▼ de 90% arrêt ATBT
 - PCT ≥ 0.25 ng/l poursuite ATBT

Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia

A Randomized Trial

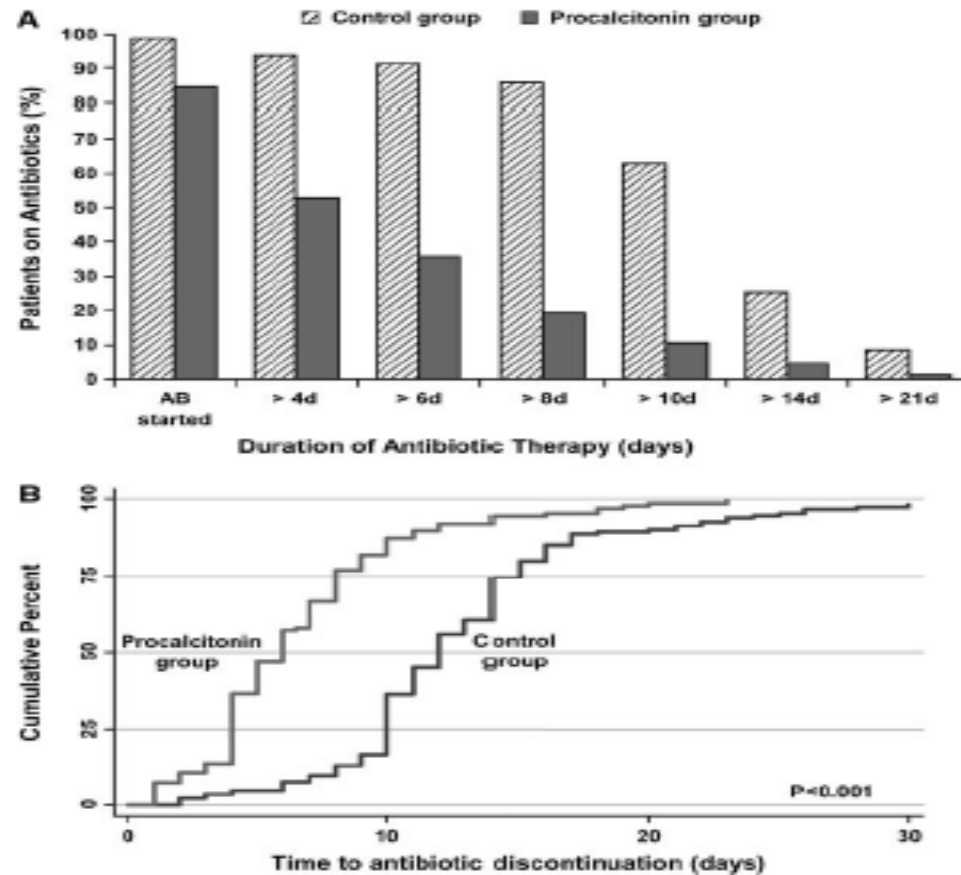
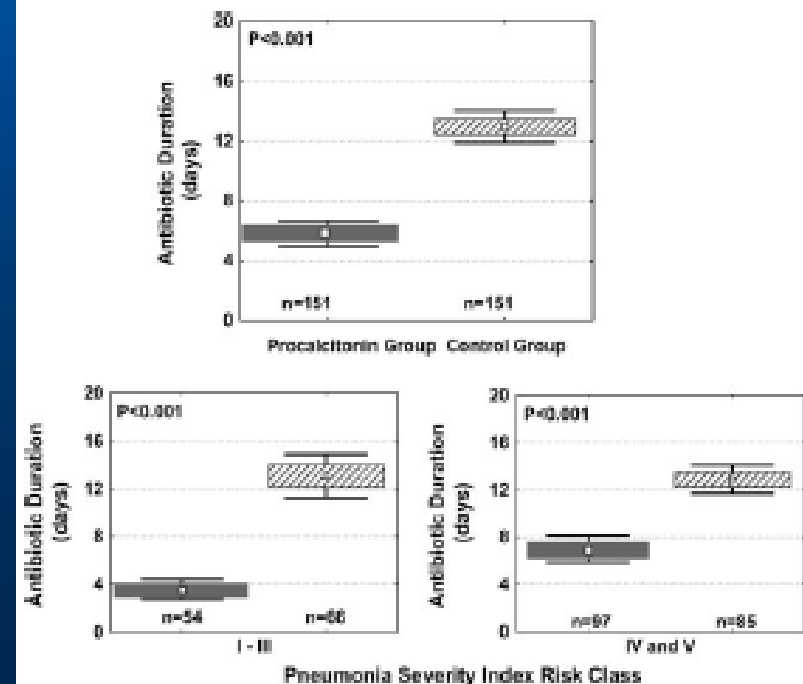


Figure 2. (A) Percentage of patients receiving antibiotic therapy in the control group and the procalcitonin group on admission and during the course of the disease. AB = antibiotics. (B) Cumulative frequency distribution curve for the time to discontinuation in patients for whom antibiotic therapy was prescribed. Patients in the procalcitonin group were compared with those in the control group.

- 15 % (PCT) vs 1 % des patients n'ont pas reçu d'ATBT
- Diminution de la durée de ATBT (12,9 vs 5,8 j)
- quelque soit le PSI



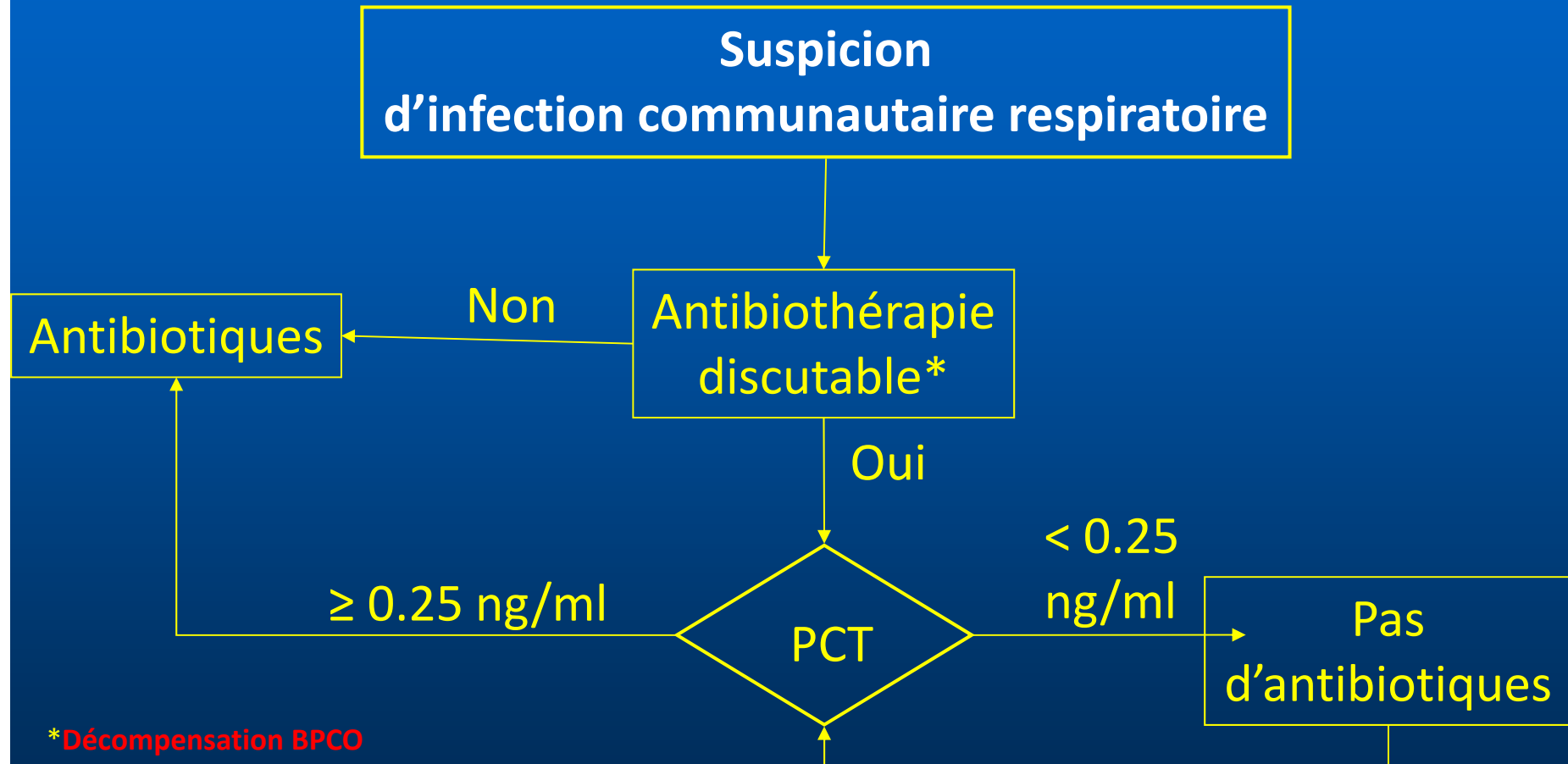
IRB aux urgences ...

Source	Diagnoses	Total No.	Mortality, Control vs PCT Groups, No. Dead/Total (%)	Abx Use, Control vs PCT	Relative Reduction, %	Key Findings
Stolz et al, ²⁴ 2007	AECOPD	208	9/106 (8.5) vs 5/102 (4.9)	Prescription: 72% vs 40%	Prescription: -44	Reduced Abx exposure without adverse outcome
Long et al, ²⁵ 2009	CAP	127	0/64 (0) vs 0/63 (0)	Prescription: 97% vs 86% Duration (median): 10 vs 6 d	Prescription: -11 Duration: -40	Reduction of Abx use and shorter Abx duration
Kristoffersen et al, ²⁶ 2009	Lower RTI	210	1/107 (0.9) vs 2/103 (1.9)	Prescription: 79% vs 85% Duration (mean): 6.8 vs 5.1 d	Prescription: 8 Duration: -25	Reduction of duration of Abx use
Schuetz et al, ¹⁵ 2009	CAP, AECOPD, bronchitis	1359	33/688 (4.8) vs 34/671 (5.1)	Prescription: 87.7% vs 75.4% Duration (median): 8.7 vs 5.7 d	Prescription: -14 Duration: -34	Noninferiority for clinical outcomes and decreased Abx use

→ Pas d'antibiotique ou arrêt antibiotique si PCT < 0,25 ng/mL

Seule l'étude de Schuetz et al est assez puissante pour démontrer une non-infériorité clinique

En pratique à l'admission



*Décompensation BPCO
Attaque d'asthme
Décompensation « cardio-respiratoire » du sujet âgé
Tableaux atypiques sans signes de gravité
Pneumonie d'inhalation « PCT inhal »

Refaire 6-12 h plus tard

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% (90%) de la valeur initiale à J3
 - Au minimum 5 jours pour septicémie
- PCT augmente sous traitement: ré-évaluer

REVIEW

Open Access

Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future

Philipp Schuetz^{1*}, Werner Albrich² and Beat Mueller²

PCT algorithm for patients with respiratory tract infection

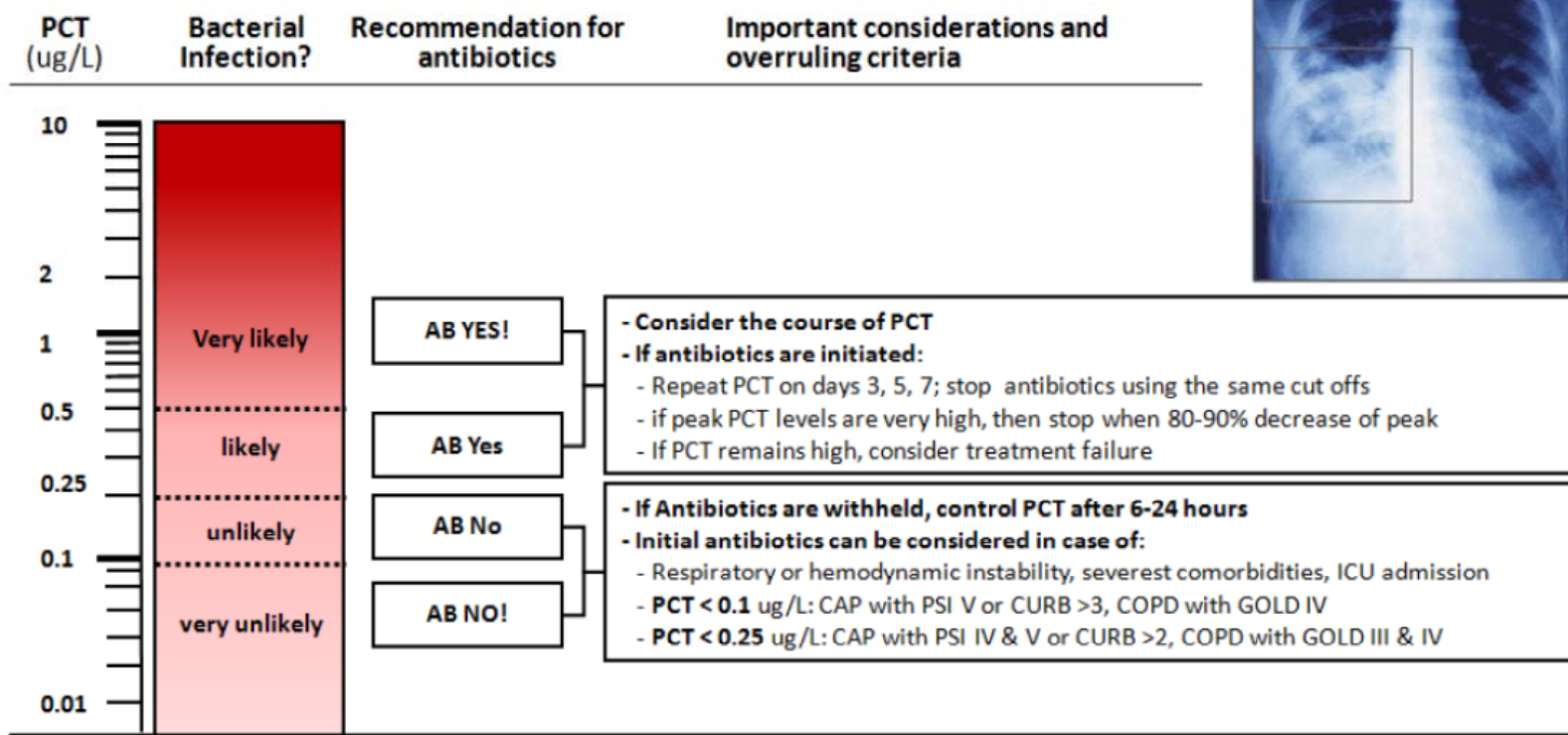


Figure 2 PCT algorithm in patients with respiratory tract infections in the Emergency Department. The clinical algorithm for antibiotic stewardship in patients with respiratory tract infections in the Emergency Department encourages (>0.5 µg/l or >0.25 µg/l) or discourages (<0.1 µg/l or <0.25 µg/l) initiation or continuation of antibiotic therapy more or less based on PCT specific cut-off ranges. Abbreviations: AB, antibiotic; LRTI, lower respiratory tract infection; PCT, procalcitonin; PSI, Pneumonia Severity Score.

En pratique pour IRB

- Intérêt à l'admission si doute clinique
 - Pour ne pas prescrire d'antibiothérapie
- Intérêt pendant le suivi pour ne pas prolonger inutilement
- Durée de traitement d'une pneumonie ?

Cas clinique 3: sepsis sévère

- Patient de 56 ans
- Admission en réanimation pour choc septique
- T° = 39°; TA: 60/30; P: 120/mn; FR: 35
- Cirrhose Child-Pugh B
- Ascite modérée
- Cliché thoracique normal
- Leucocytose: 25000/mm³; CRP: 300 mg/l, lactatémie: 5 mmol/l

Prescrivez vous un dosage de calcitonine?

1. Non, aucun intérêt dans ce cas
2. Non car ininterprétable chez un patient cirrhotique
3. Oui, mais uniquement si le résultat est disponible en 1H
4. Oui pour choisir le traitement ATB le plus adapté
5. Oui pour disposer d'une valeur initiale
6. Oui car le taux est corrélé au pronostic

Traitement ATB par Piperilline/Tazobactam et Ciprofloxacine

- Dosage initial de PCT= 10 µg/l
 1. Nouveau contrôle dans 6 heures
 2. Contrôle programmé dans 72 H
 3. C'est un indicateur de gravité. Pas de contrôle.
 4. Modification du traitement antibiotique probabiliste
 5. Nous voilà bien avancé...

Evolution à 72 heures

- Amélioration clinique franche.
- Apyrexie, TA contrôlée sous drogues vasopréssives
- Hémocultures , ECBU, ponction ascite, stériles
- TDM thoracique normal
- Leuco: 18000/mm³ CRP: 180 mg/l, PCT: 3 µg/l : (-70%)
 1. Arrêt de l'antibiothérapie
 2. Nouveau contrôle PCT le lendemain
 3. Contrôle dans 3 jours
 4. Poursuite ATB inchangée pendant au moins 15 jours
 5. Arrêt ATB lorsque PCT < 0,25 ng/ml

Etudes observationnelles

Méta-analyses

Essais randomisés

Infection
Brief Report

Sonderdruck

Infection

A Journal of Infectious Disease

5 Vol. 35 - 2007

An Official Publication of the German Society for Infectious Diseases,
the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases,
the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy and
the German Sepsis Society

Serum Procalcitonin for Discrimination of Blood Contamination from Bloodstream Infection due to Coagulase-Negative Staphylococci

P. Schuetz, B. Mueller, A. Trampuz

CHEST

Original Research

COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Procalcitonin Levels Predict Bacteremia in Patients With Community-Acquired Pneumonia

A Prospective Cohort Trial

*Fabian Müller, MD; Mirjam Christ-Crain, MD; Thomas Bregenzer, MD; Martin Krause, MD; Werner Zimmerli, MD; Beat Mueller, MD; and Philipp Schuetz, MD; for the ProHOSP Study Group**

The Usefulness of Procalcitonin and C-Reactive Protein as Early Diagnostic Markers of Bacteremia in Cancer Patients with Febrile Neutropenia

Reprint

④[†] Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial

Lila Bouadma, Charles-Edouard Luyt, Florence Tubach, Christophe Cracco, Antonio Alvarez, Carole Schwebel, Frédérique Schortgen, Sigismond Lasocki, Benoît Veber, Monique Dehoux, Maguy Bernard, Blandine Pasquet, Bernard Régnier, Christian Brun-Buisson, Jean Chastre, Michel Wolff and for the PRORATA trial group

Lancet 2010; **375**:463–474



NIH Public Access

Author Manuscript

Expert Rev Anti Infect Ther. Author manuscript; available in PMC 2011 November 1.

Published in final edited form as:

Expert Rev Anti Infect Ther. 2011 January; 9(1): 71–79. doi:10.1586/eri.10.154.

Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock

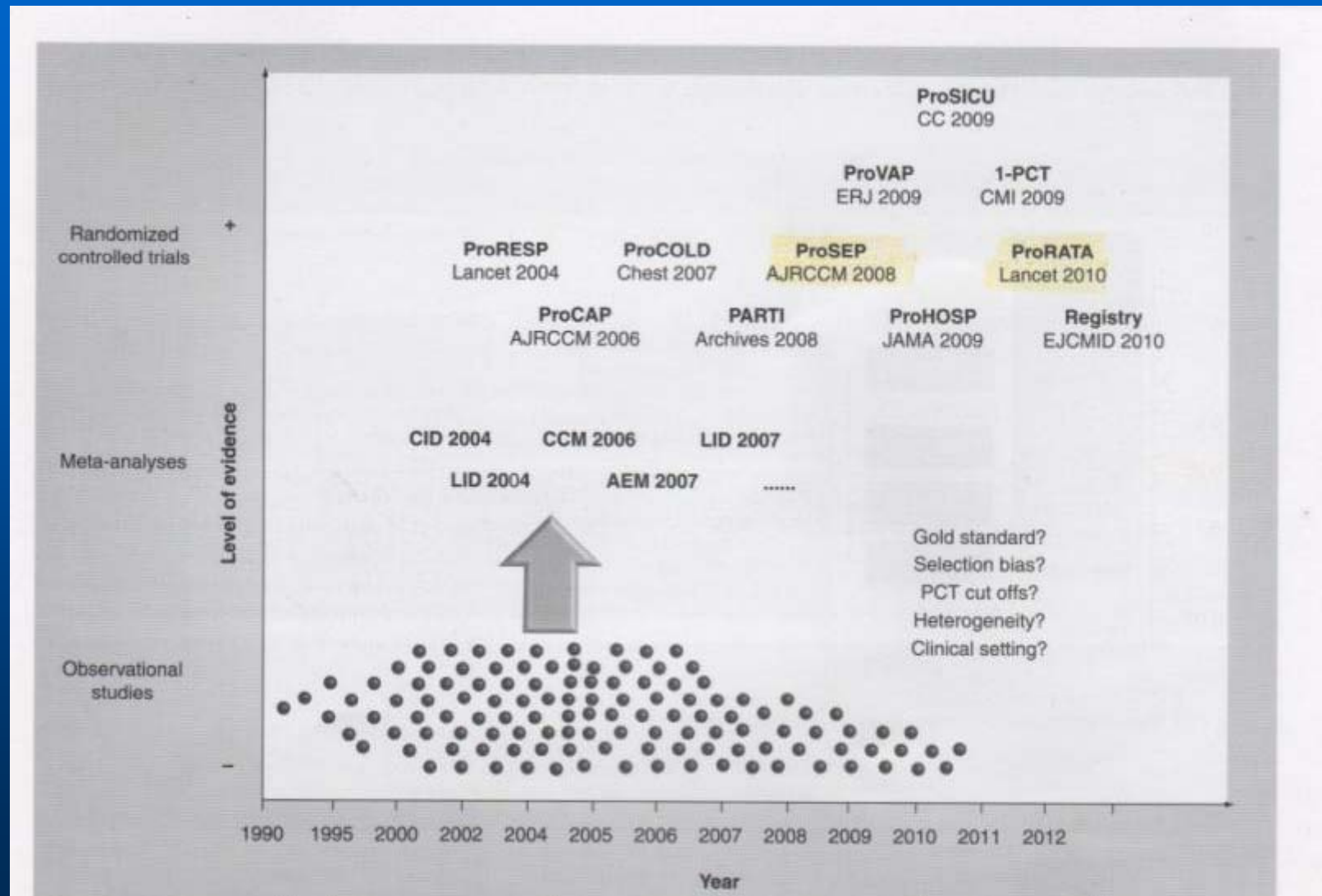
Stephen W Standage¹ and Hector R Wong^{1,†}

¹ Division of Critical Care Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center and Cincinnati Children's Research Foundation, Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH, USA

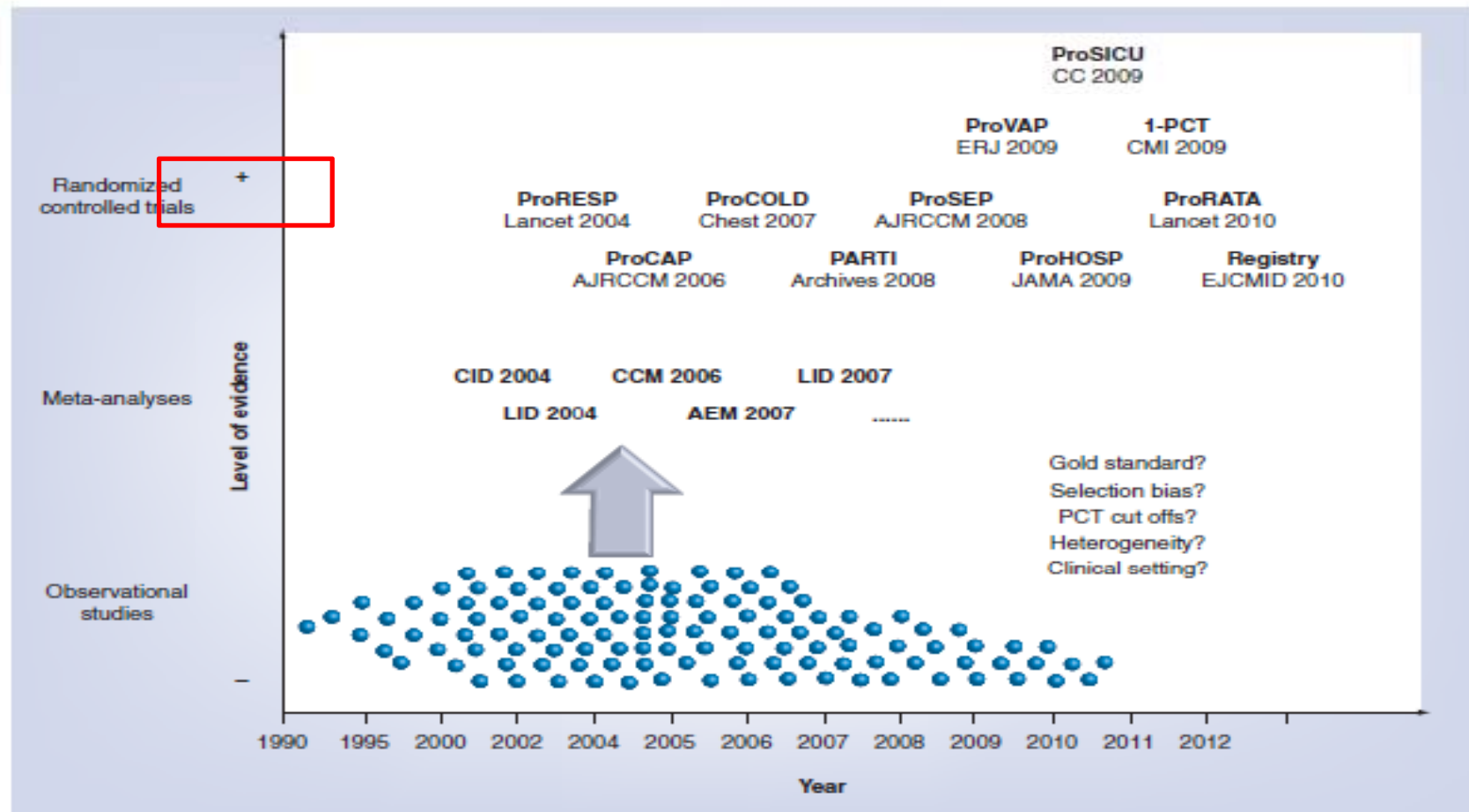
Table 1 Overview of studies investigating the use of PCT in different types and sites of infection

Type of infection	Study designs	PCT cut-off (ug/L)	Benefit of using PCT?	Main conclusions	Selected References
Abdominal Infections	observational	0.25	?	PCT may help to exclude ischemia and necrosis in bowel obstruction	[29-32]
Arthritis	observational	0.1-0.25	+	PCT differentiates non-infectious (gout) arthritis from true infection	[37,38,73]
Bacteremic infections	observational	0.25	++	Low PCT levels help to rule out bacteremic infections	[14,15,74]
Blood stream infection (primary)	observational	0.1	++	PCT differentiates contamination from true infection	[13]
Bronchitis	RCT	0.1-0.5	+++	PCT reduces antibiotic exposure in the ED without adverse outcomes	[50,52]
COPD exacerbation	RCT	0.1-0.5	+++	PCT reduces antibiotic exposure in the ED and hospital without adverse outcomes	[50-52]
Endocarditis	observational	2.3	+	PCT is an independent predictor for acute endocarditis with high diagnostic accuracy	[27,28]
Meningitis	before-after	0.5	+	PCT reduces antibiotic exposure during outbreak of viral meningitis	[75-77]
Neutropenia	observational	0.1-0.5	+	PCT is helpful at identifying neutropenic patients with systemic bacterial infection	[39-41]
Pancreatitis	observational	0.25-0.5	?	PCT correlates with severity and extend of infected pancreatitis	[33,36]
Pneumonia	RCT	0.1-0.5; 80-90% ↓	+++	PCT reduces antibiotic exposure in the hospital without adverse outcomes	[16,50,52-55]
Postoperative fever	observational	0.1-0.5	+	PCT differentiates non-infectious fever from post-operative infections	[78]
Postoperative Infections	RCT	0.5-1.0; 75-85% ↓	++	PCT reduces antibiotic exposure in the surgical ICU without adverse outcomes	[64,65]
Severe sepsis/Shock	RCT	0.25-0.5; 80-90% ↓	+++	PCT reduces antibiotic exposure in the ICU without adverse outcomes	[61,62]
Upper respiratory tract infections	RCT	0.1-0.25	++	PCT reduces antibiotic exposure in primary care without adverse outcomes	[58]
Urinary tract infections	observational	0.25	+	PCT correlates with severity of urinary tract infections	[15,26]
Ventilator-associated pneumonia	RCT	0.1-0.25	++	PCT reduces antibiotic exposure without adverse outcomes	[62,63]

Schuetz et al. Expert Rev. Anti Infect Ther. 8(5),575-587 (2010)



Beaucoup d'études !!!!



→ 14 études randomisées « **Abpie selon ou non PCT algorithm** → **outcome clinique** » : 2 « Primary care », 6 « ED », 6 « ICU », 2 sepsis sévère/ choc septique et infections respiratoires = **4467 patients**

Schuetz et al. Expert Rev. Anti Infect Ther. 8(5),575-587 (2010)

Table 1. Overview of intervention studies using procalcitonin for guiding antibiotic therapy.

Authors	Study name	Research question	Setting	n	Mortality (n; control versus PCT group)	Overall AB exposure (control versus PCT group)	Relative antibiotic reduction (%)	Ref.
Christ-Crain <i>et al.</i>	ProRESP	Reduction of antibiotic prescription for LRTI in the ED?	ED, single center	243	4 vs 4	10.7 vs 4.8 [†]	55.1	[41]
Christ-Crain <i>et al.</i>	ProCAP	Reduction of antibiotic exposure in CAP in ED and hospital?	ED and hospital, single center	302	20 vs 18	12.9 vs 5.7 [†]	55.8	[42]
Stolz <i>et al.</i>	ProCOLD	Reduction of antibiotic exposure in COPD exacerbation over 6 months?	ED, single center	208	9 vs 5	7.0 vs 3.7 [†]	47.1	[48]
Briel <i>et al.</i>	PARTI	Safety and reduction of antibiotic exposure in upper and lower RTI?	Primary care, multicenter	458	1 vs 0	6.8 vs 1.5 [†]	77.9	[59]
Nobre <i>et al.</i>	ProSEP	Reduction of antibiotic exposure in sepsis in the ICU?	ICU, single center	79	8 vs 8	9.5 vs 6 [*]	36.8	[44]
Schuetz <i>et al.</i>	ProHOSP	Safety and feasibility in LRTI in a multicenter setting?	ED and hospital, multicenter	1359	33 vs 34	8.7 vs 5.7 [†]	34.5	[49]
Stolz <i>et al.</i>	ProVAP	Reduction of antibiotic exposure in VAP in different ICUs?	ICU, multicenter	101	12 vs 8	9.5 vs 13 [‡]	27	[62]
Kristoffersen <i>et al.</i>	1-PCT	Reduction of antibiotic exposure for LRTI in Denmark?	ED and hospital, single center	210	1 vs 2	6.8 vs 5.1 [†]	25.0	[52]
Hochreiter <i>et al.</i>	ProSICU	Guiding antibiotic therapy with PCT in a surgical ICU?	Surgical ICU, single center	110	14 vs 15	7.9 vs 5.9 [†]	25.3	[46]
Bouadma <i>et al.</i>	ProRATA	Reduction of antibiotic exposure for sepsis in different French ICUs?	ICU, multicenter	621	64 vs 65 [‡]	11.6 vs 14.3 [‡]	23	[45]
Total				3691	166 vs 159			

[†]Mean.

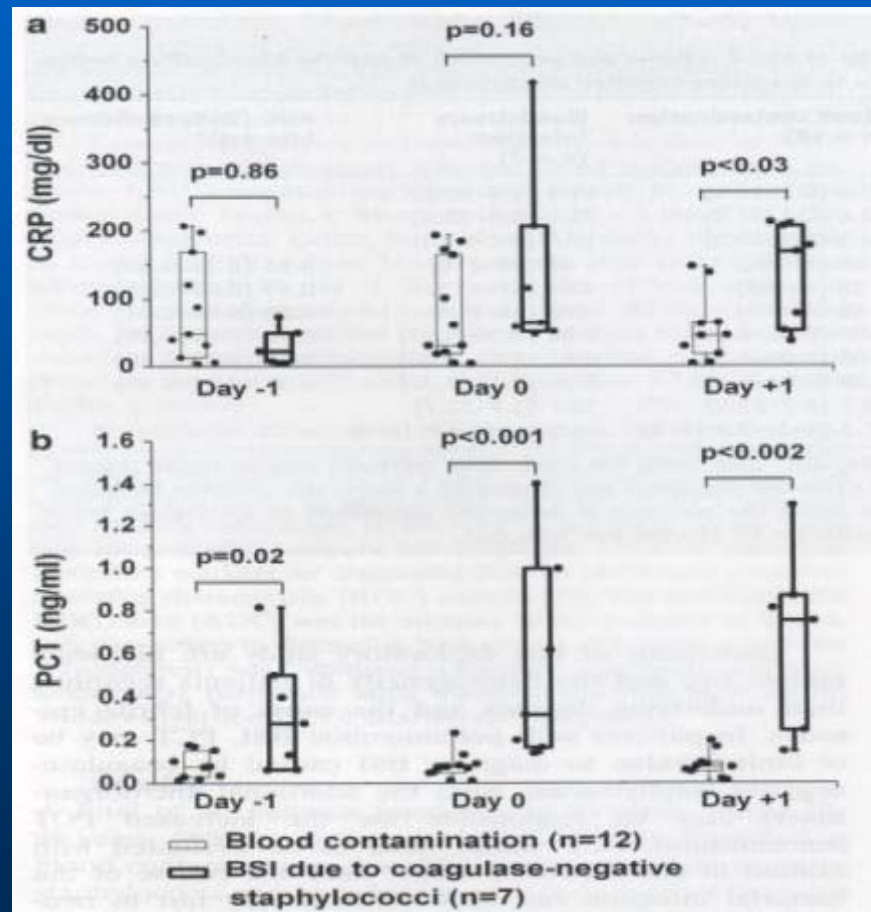
^{*}Median.

[‡]Antibiotic-free days.

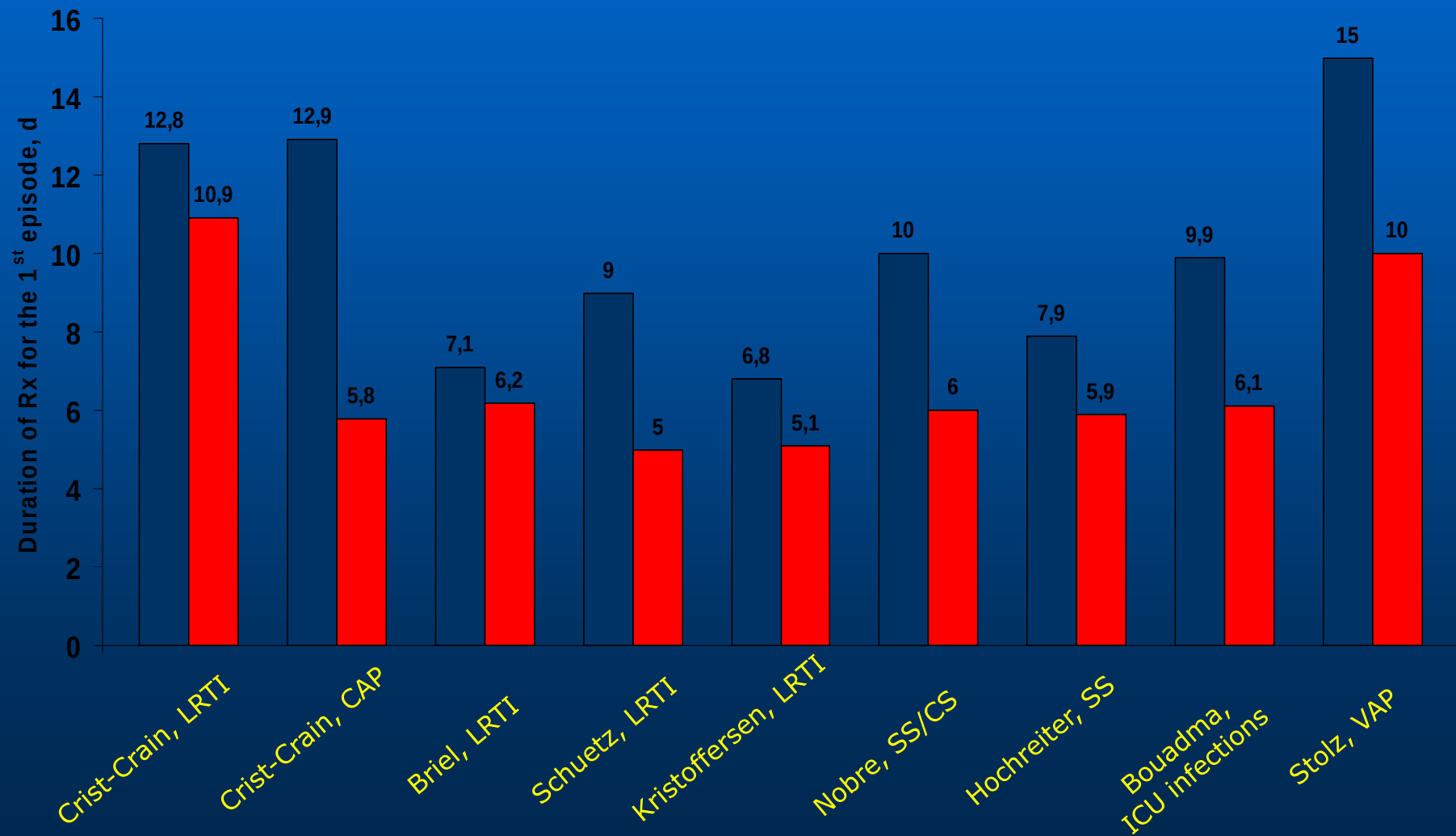
[§]30 days mortality rate.

AB: Antibiotic; ED: Emergency department; ICU: Intensive care unit; CAP: Community-acquired pneumonia; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; LRTI: Lower respiratory tract infection; PCT: Procalcitonin; RTI: Respiratory tract infection; VAP: Ventilator associated pneumonia.

Serum Procalcitonin for Discrimination of Blood Contamination from Bloodstream Infection due to Coagulase-Negative Staphylococci

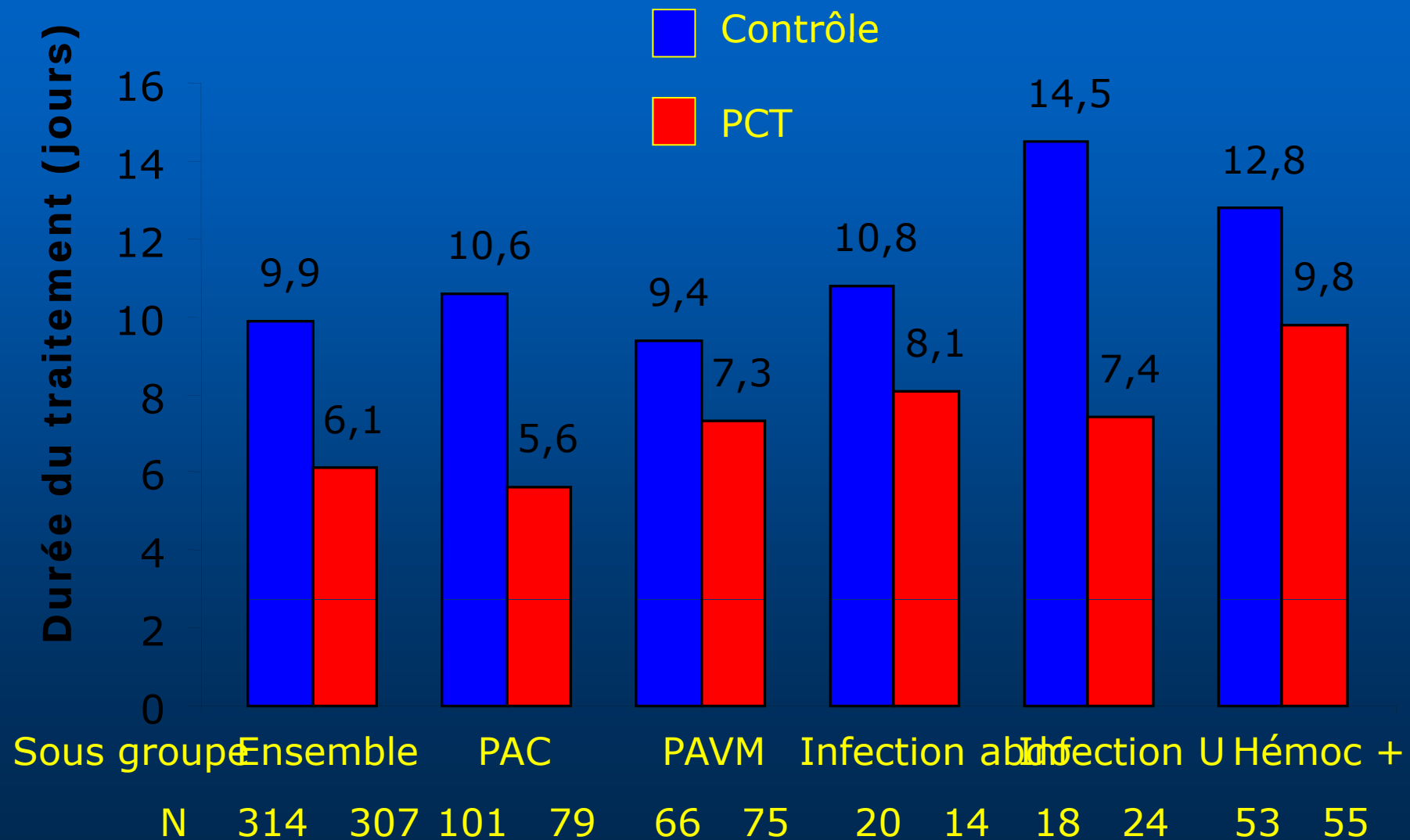


Etudes cliniques



Durée traitement du premier épisode

Bouadma , Lancet



ProSEP: Nobre et al. Sepsis in ICU.

- ICU single center. N=79.
- Primary end point: Reduction of antibiotic exposure in sepsis in the ICU
- 4 days reduction in the duration of ATB therapy in patients with severe sepsis and septic shock
- 2 days shorter ICU stay in patients assigned in PCT-guided group.
- ProRATA

ProRATA: Bouadma et al. Sepsis in ICU

- Multicenter study in France. N=600;
- Similar 30-days mortality rates (21.2% vs 20.4%)
- Similar rates of relapsing infections (6.5% vs 5.1%)
- Similar evolution of the sequential organ failure assessment score
- Antibiotic free-days: 14,. vs 11.6.
- Duration of ATB: CAP= - 5.0; UTI= - 7.1; BSI= -3.0; VAP= -2.1 days

ProVAP:Stoltz et al.

- Multinational ICU study focused on VAP.
- N= 101
- PCT determination significantly increased the number of antibiotic free-days after VAP onset (13 vs 9.5 days)
- Reduction in the overall duration of antibiotic therapy of 27% without increasing the risk of adverse events.

REVIEW

Open Access

Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future

Philipp Schuetz^{1*}, Werner Albrich² and Beat Mueller²

PCT algorithm for stopping antibiotics in patients with sepsis in the ICU

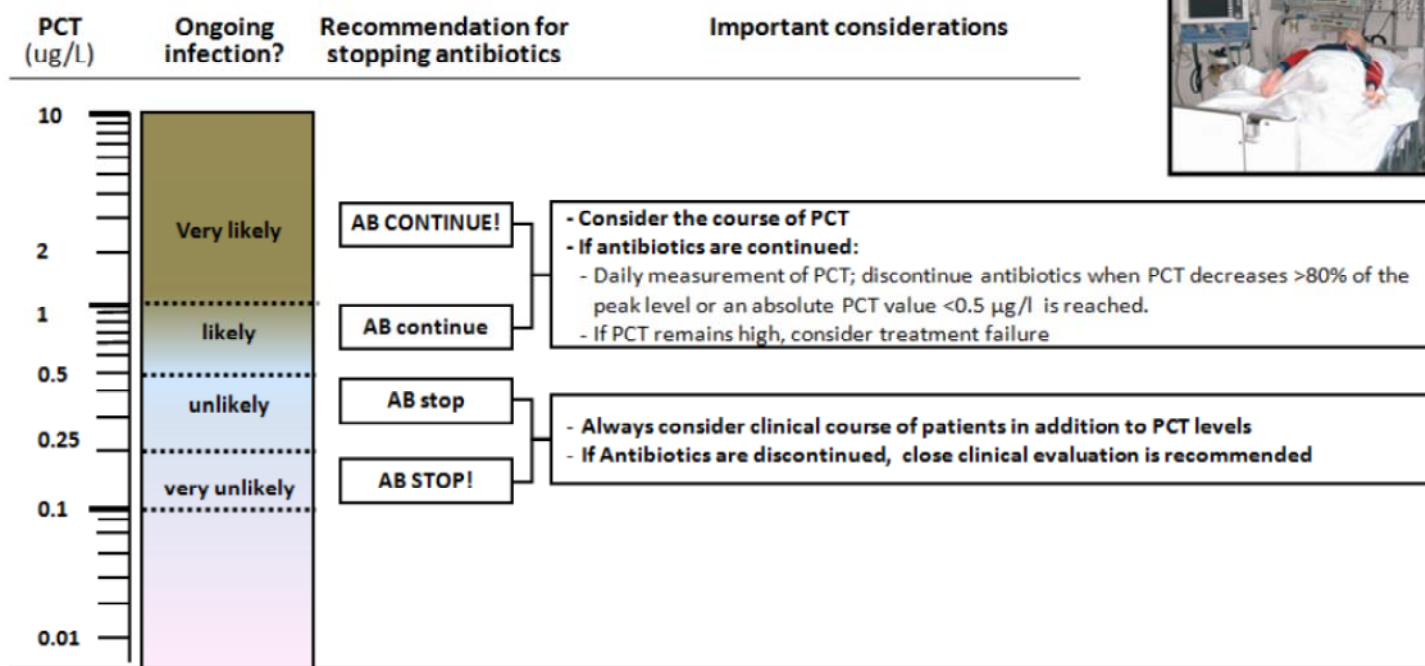


Figure 3 PCT algorithm in patients with sepsis in the ICU. In critically ill patients in the ICU, cut-offs are higher and initial empiric antibiotic therapy should be encouraged in all patients with suspicion of sepsis. PCT cut-offs are helpful in the subsequent days after admission to shorten the courses of antibiotic therapy in patients with clinical improvement. Abbreviations: AB, antibiotic; PCT, procalcitonin.

Instauration 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)

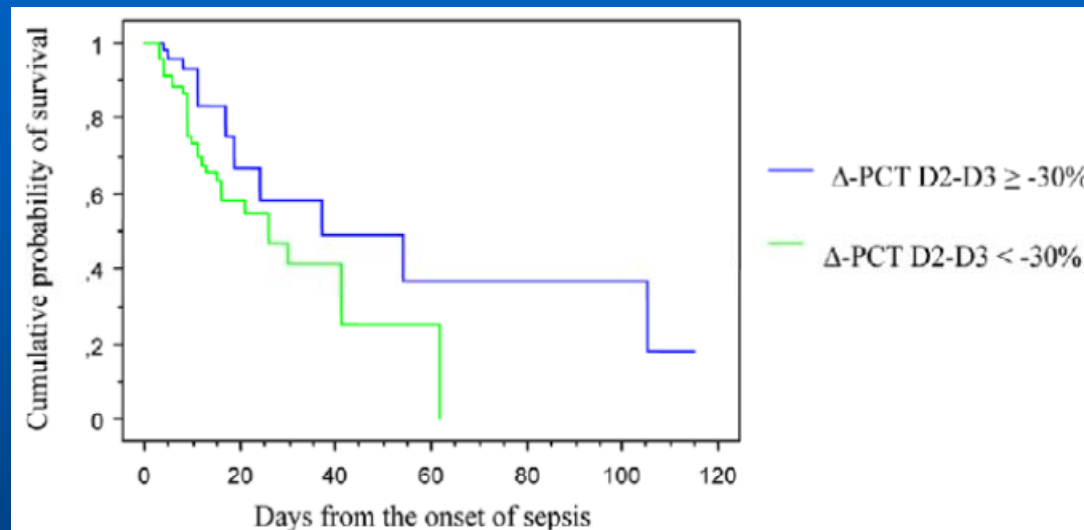
→ Utilisation en cinétique

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

Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome

Pierre Emmanuel Charles¹, Claire Tinel¹, Saber Barbar¹, Serge Aho², Sébastien Prin¹, Jean Marc Doise¹, Nils Olivier Olsson³, Bernard Blettery¹ and Jean Pierre Quenot¹



Multivar

La diminution de la PCT entre J2 et J3 d'un sepsis est prédictive

- d'une antibiothérapie adaptée
- de la survie des patients à 3 mois

Age (ye

SOFA s

ΔPCT D

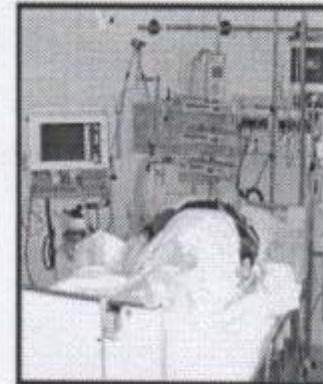
Lung so

SOFA, Sepsis related Organ Failure Assessment; D1, day sepsis is diagnosed; ΔPCT D2-D3, procalcitonin decrease between day 2 and day 3 after the onset of sepsis.

Elargir précocement le spectre si ΔPCT J2-J3 < 30 %

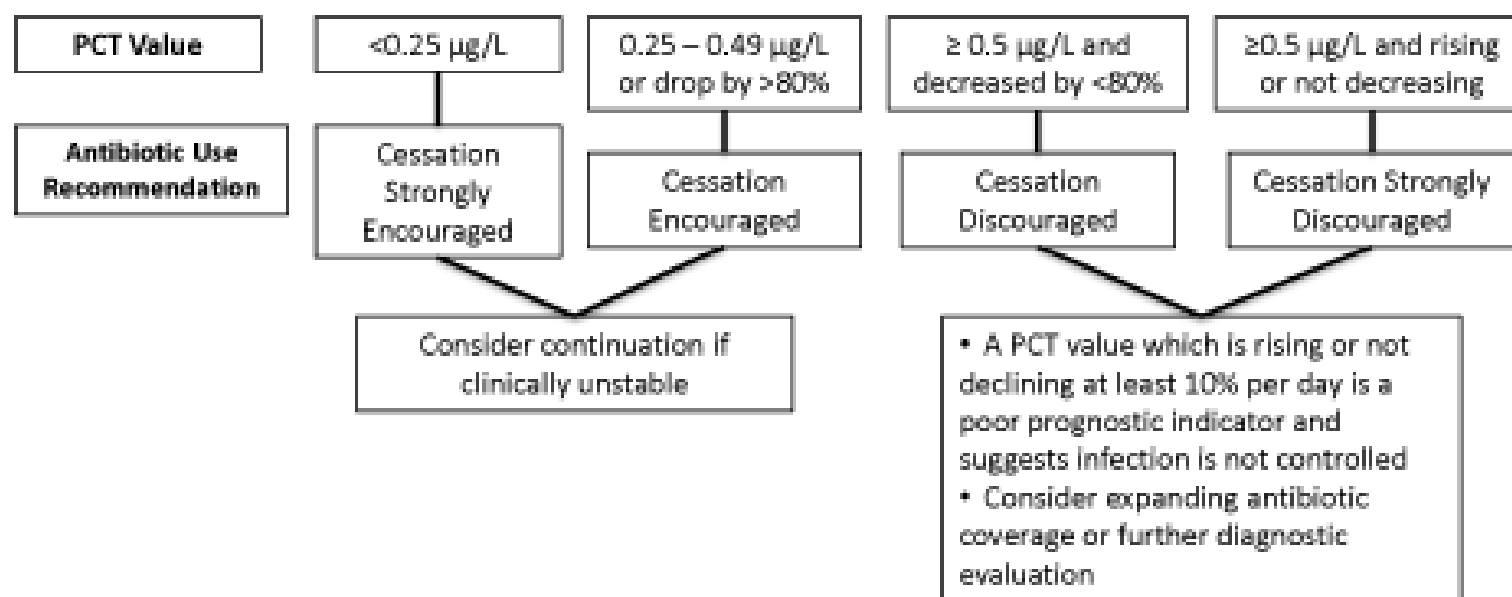
Schuetz et al. BMC Medicine 2011,9:107: Emergency department

PCT algorithm for stopping antibiotics in patients with sepsis in the ICU



PCT (ug/L)	Ongoing infection?	Recommendation for stopping antibiotics	Important considerations
10		AB CONTINUE!	- Consider the course of PCT - If antibiotics are continued: - Daily measurement of PCT; discontinue antibiotics when PCT decreases >80% of the peak level or an absolute PCT value <0.5 µg/l is reached. - If PCT remains high, consider treatment failure
2		AB continue	
1		AB stop	- Always consider clinical course of patients in addition to PCT levels - If Antibiotics are discontinued, close clinical evaluation is recommended
0.5		AB STOP!	
0.25			
0.1			
0.01			

Sepsis Follow PCT Antibiotic Use Algorithm



Cas clinique 4

- Patient âgé de 64 ans
- Consulte aux urgences pour exacerbation de BPCO
- Pas de comorbidités associées
- Pas d'insuffisance respiratoire VEMS base 80% théorique , Tiffeneau 75%
- Pas de majoration de la dyspnée
- Expectations purulentes depuis 3 jours
- T°:38°, FR: 24/mn

- Le médecin urgentiste a prescrit un bilan sanguin (en attente) et a déjà préconisé une ATB par Augmentin pendant 7 jours, mais il profite de votre présence aux urgences pour vous demander votre avis
 - L'auscultation retrouve des ronchis bilatéraux sans crépitants.
 - Le cliché thoracique ne montre pas de foyer parenchymateux.
- La parole est à vous!

- Vous avez demandé de rajouter une dosage de PCT au bilan en cours
- Traitement symptomatique de la BPCO
- 1 h plus tard:
- Leuco: 9 000/mm³, CRP:50 mg/l, PCT: 0,03 ng/ml
- Que proposez vous?

ProCOLD study: Stolz et al.

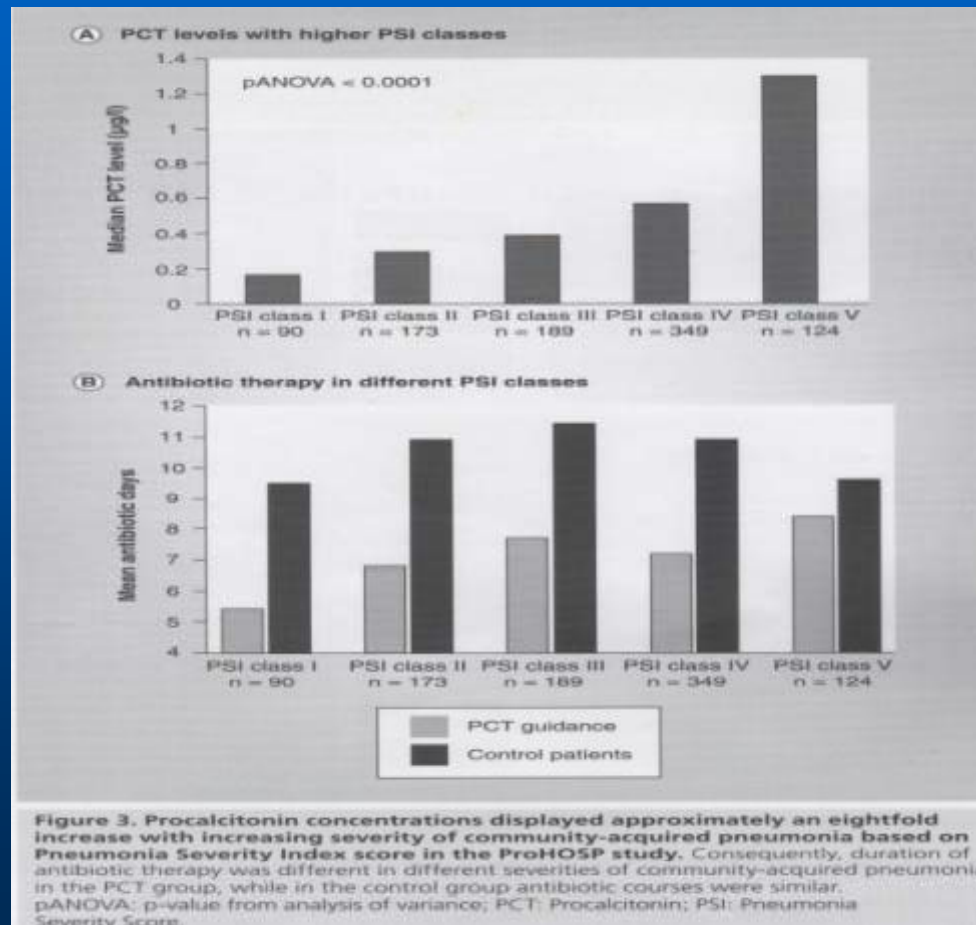
- N=208
- ECOPD, ED, single center. Following 6 months.
- PCT guidance reduce antibiotic prescription from 72% to 40%
- Clinical outcome, improvement in FEV (VEMS) and exacerbation rates over 6 months were similar in both groups.
- But remaining limitations....
- So ProHosp trial

ProHosp trial: Schuetz et al.

- N=1381 in 6 swiss hospitals
- Powered for non inferiority of serious adverse outcome of patients
- Optimization of adherence to guidelines in control group (web-based guidelines for every patient included)
- Antibiotic exposure reduction: CAP=32,4% (reduction in duration); ECOPD=50,4%; AB=65% (nontreatment).
- Reduction on antibiotic-associated side effects of 30% in PCT group.
- Similar mortality in both group (33vs34)
- Patients with bactériemic CAP had markedly increased PCT concentrations resulting in longer treatment.
- Rapid sensitive assay and assay time: 20 mn.

ProHOSP study.

Schuetz et al. Expert Rev. Anti Infect Ther. 8(5),575-587 (2010)



PARTI: Briel et al. PCT-guided therapy in primary care

- Most important (over)use of ATB in upper and LRTI
- As much as 75% of patients with RTI receive antibiotics despite mostly viral origin conditions
- Multicenter primary care trial
- N= 450
- ATB prescriptions 25% vs 97% without differences in the number of days with restricted activities caused by infection.
- In German CAPNETZ: 42% of reduction of ATB (n=550)

Schuetz et al. BMC Medicine 2011,9:107: Emergency department

PCT algorithm for patients with respiratory tract infection

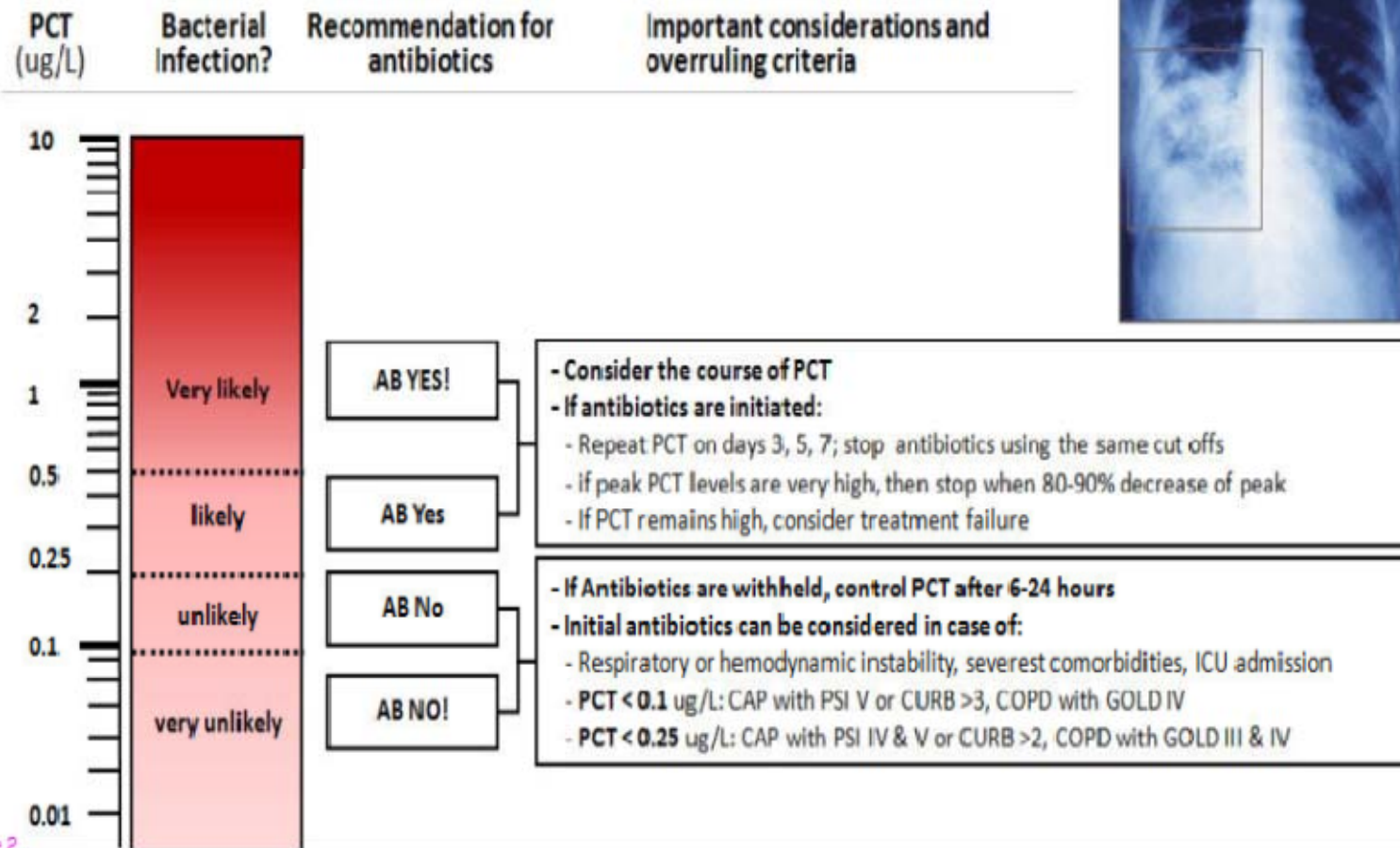
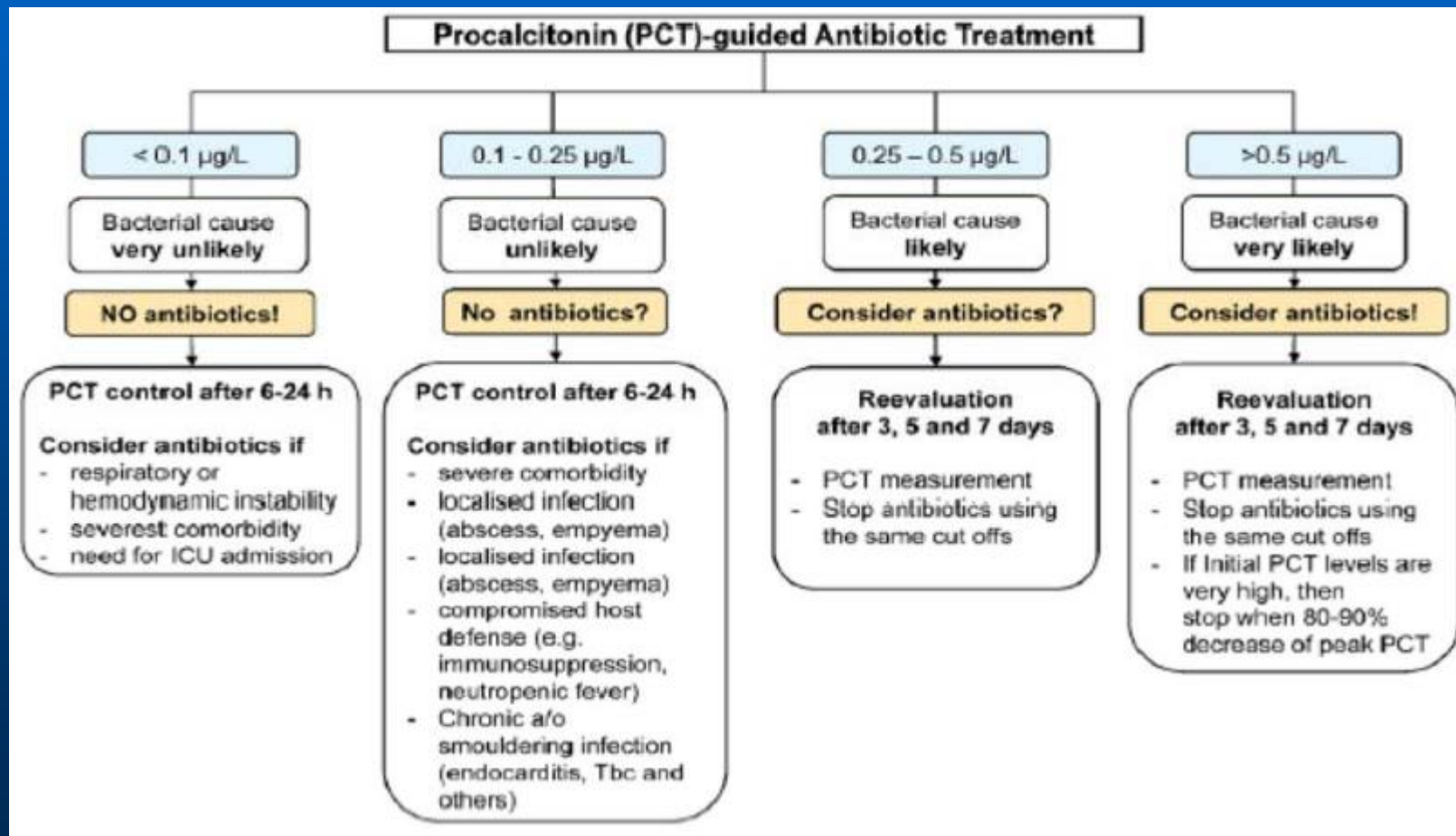


Figure 2

Algorithm for patients with respiratory tract infections in the Emergency Department

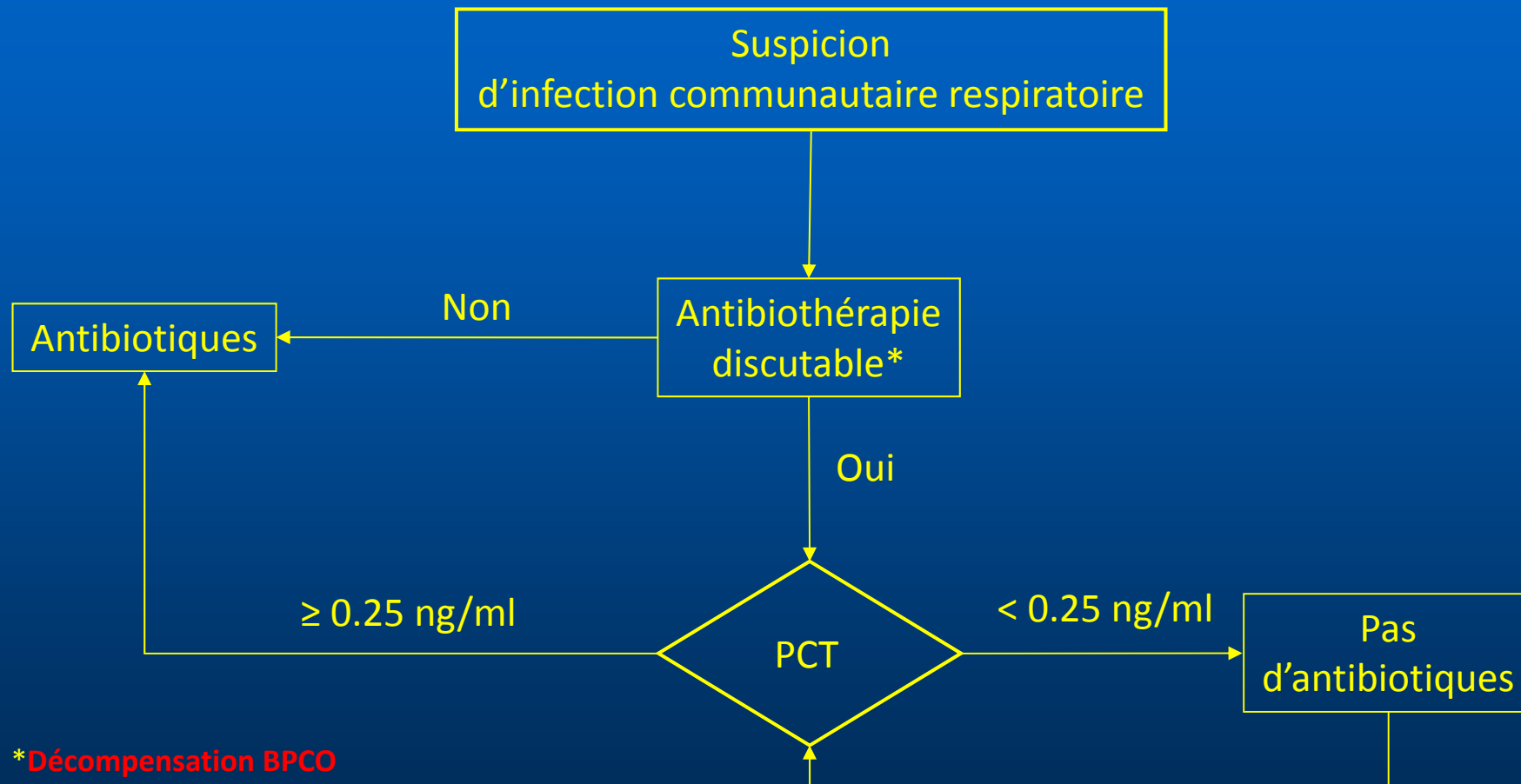


Emergency department

Source	Diagnoses	Total No.	Mortality, Control vs PCT Groups, No. Dead/Total (%)	Abx Use, Control vs PCT	Relative Reduction, %	Key Findings
Stolz et al, ²⁴ 2007	AECOPD	208	9/106 (8.5) vs 5/102 (4.9)	Prescription: 72% vs 40%	Prescription: -44	Reduced Abx exposure without adverse outcome
Long et al, ²⁵ 2009	CAP	127	0/64 (0) vs 0/63 (0)	Prescription: 97% vs 86% Duration (median): 10 vs 6 d	Prescription: -11 Duration: -40	Reduction of Abx use and shorter Abx duration
Kristoffersen et al, ²⁶ 2009	Lower RTI	210	1/107 (0.9) vs 2/103 (1.9)	Prescription: 79% vs 85% Duration (mean): 6.8 vs 5.1 d	Prescription: 8 Duration: -25	Reduction of duration of Abx use
Schuetz et al, ¹⁵ 2009	CAP, AECOPD, bronchitis	1359	33/688 (4.8) vs 34/671 (5.1)	Prescription: 87.7% vs 75.4% Duration (median): 8.7 vs 5.7 d	Prescription: -14 Duration: -34	Noninferiority for clinical outcomes and decreased Abx use

→ Pas d'antibiotique ou arrêt antibiotique si PCT < 0,25 ng/mL (même algorithme)
Seule l'étude de Schuetz et al est assez puissante pour démontrer une non-infériorité clinique

En pratique au SAU/admission REA



*Décompensation BPCO
Attaque d'asthme
Décompensation « cardio-respiratoire » du sujet âgé
Tableaux atypiques sans signes de gravité
Pneumonie d'inhalation « PCT inhal »

Refaire 6-12 h plus tard

CONCLUSION

En pratique?

- Commencer par faire de la **bonne médecine** ... appliquer les recommandations locales+++ : **REGARDER LE MALADE AVANT LES MARQUEURS**
- PCT = **outil à utiliser sans dogme**
- **Au SAU**: **oui** à visée diagnostic dans les tableaux frustres ou douteux d'allure septique avec un seuil de 0,25 ng/ml (Pt naif)
- **En REA**: **non** si suspicion d'infection nosocomiale sauf si augmentation vs une valeur récente; **oui** comme marqueur pronostique; **oui** pour diminuer la durée de traitement AB = **intérêt cinétique**
 - Suspicion d'infection sévère / nosocomiale
 - Prélèvements bactériologiques
 - Mise sous antibiothérapie
 - Dosage de PCT à J1, J3 puis J5-J6
 - Si diagnostic douteux au bout de 48 h, un dosage de PCT <0.5 ng/ml à J3 permet d'arrêter le traitement antibiotique
 - Sinon permet de diminuer la durée de l'antibiothérapie selon l'évolution

- **Rien ne remplace l'examen et le bon sens clinique**
- Toutes les stratégies visant à réduire la consommation des ATB méritent notre attention (Streptatest) dès lors:
 1. quelles sont évaluées par des études fiables
 2. Quelles reposent sur des indicateurs reproductibles
 3. Quelles n'exposent pas les patients à une augmentation de la morbi-mortalité (Risque/bénéfice)
 4. Quelles sont économiquement pertinentes (cout/efficacité)

- Limiter l'usage de la PCT aux situations étudiées par des études randomisées:
 1. Méningites à liquide clair = **Instauration ATB**
 2. Infections respiratoires hautes et basses = **Instauration ATB**
 3. Sepsis sévères = **Interruption ATB**

En 2012

- On peut faire sans la PCT...ou
- On peut l'intégrer à la décision thérapeutique dans certaines situations mais:
 - Protocole rédigé, et intégré par les équipes (réa, pneumo, SAU)
 - Procédures encadrés et réévaluées(EPP)