

# Sepsis et biomarqueurs

Alain LEPAPE

Soins critiques

CHU Lyon Sud

# Qu'attendez vous d'un biomarqueur dans le sepsis ?

- Différencier une infection d'un état inflammatoire non septique ? **Marqueur diagnostique**
  - Enjeu : mettre sous antibiotiques ou non ?
- Identifier les états septiques graves ? **Marqueur pronostique**
  - Enjeu 1 : prise en charge précoce
  - Enjeu 2 : transférer le patient dans une structure adaptée (domicile, médecine/chirurgie, soins continus, réanimation?)
  - Enjeu 3 : détecter précocément une défaillance d'organe.

# Améliorer les traitements ATB...

- Inutiles → risque émergence de BMR

Problème du diagnostic d'infection bactérienne, trop tardif et aléatoire

- Trop tardifs → augmentation morbi/mortalité

Nécessité d'un diagnostic précoce

- Trop précoces → le fameux dogme des 4 h/ de l'heure

- Inadéquats → augmentation risque de décès

Prescription ATB large spectre → risque de BMR

# Sepsis biomarkers: A review

*Critical Care* 2010, **14**:R15 doi:10.1186/cc8872

Charalampos Pierrakos (charalampos\_p@hotmail.com)  
Jean-Louis Vincent (jlvincen@ulb.ac.be)

**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.

# Exigences devant un nouveau biomarqueur

- 1<sup>ère</sup> étape : cohorte isolée
- 2<sup>ième</sup> étape : cohorte prospective de validation
- 3<sup>ième</sup> étape : étude prospective d'impact.

# Les moyens classiques

- Ensemble de paramètres cliniques à l'entrée
- Les paramètres biologiques classiques
  - globules blancs
  - Lactates
- Regroupement dans le cadre d'un score
  - L'inévitable SIRS
  - L'exemple écossais.

# Le classique SIRS

---

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>Infection</b> | Réponse inflammatoire secondaire à la présence d'un microorganisme ou l'invasion d'un site normalement stérile par ce microorganisme   |
| <b>SIRS</b>      | 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"><li>-température &gt; 38° C ou &lt;36° C</li><li>-fréquence cardiaque &gt;90/mn</li><li>-fréquence respiratoire &gt; 20/mn ou PaCO<sub>2</sub>&lt;32 mmHg</li><li>-leucocytes &gt; 12.000/mm<sup>3</sup> ou &lt;4000 ou &gt;10% de formes immatures</li></ul> |
| <b>Sepsis</b>    | SIRS secondaire à une infection  |

---

# Que penser du SIRS ?

Dans une cohorte de choc septique de plus de 100 000 patients admis en réanimation, quelle est la proportion de patients qui ont moins de 2 critères de SIRS ?

1 - 1,7%

2 - 5,2%

3 - 12,1%



ORIGINAL ARTICLE

# Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis

Kirsi-Maija Kaukonen, M.D., Ph.D., Michael Bailey, Ph.D., David Pilcher, F.C.I.C.M.,  
D. Jamie Cooper, M.D., Ph.D., and Rinaldo Bellomo, M.D., Ph.D.

ABSTRACT

# Évaluer la gravité

- En complément de la nature infectieuse de l'épisode clinique
- NEWS : mis en place par les écossais
- Validé sur de grande cohorte
- Recommandé par le NICE



Royal College  
of Physicians

Setting higher standards

# National Early Warning Score (NEWS)

Standardising the assessment of  
acute-illness severity in the NHS

# Repérer les patients à risque : les études écossaises

Chart 1: National Early Warning Score (NEWS)\*

| PHYSIOLOGICAL PARAMETERS | 3     | 2        | 1           | 0           | 1           | 2         | 3          |
|--------------------------|-------|----------|-------------|-------------|-------------|-----------|------------|
| Respiration Rate         | ≤8    |          | 9 - 11      | 12 - 20     |             | 21 - 24   | ≥25        |
| Oxygen Saturations       | ≤91   | 92 - 93  | 94 - 95     | ≥96         |             |           |            |
| Any Supplemental Oxygen  |       | Yes      |             | No          |             |           |            |
| Temperature              | ≤35.0 |          | 35.1 - 36.0 | 36.1 - 38.0 | 38.1 - 39.0 | ≥39.1     |            |
| Systolic BP              | ≤90   | 91 - 100 | 101 - 110   | 111 - 219   |             |           | ≥220       |
| Heart Rate               | ≤40   |          | 41 - 50     | 51 - 90     | 91 - 110    | 111 - 130 | ≥131       |
| Level of Consciousness   |       |          |             | A           |             |           | V, P, or U |

\*The NEWS initiative flowed from the Royal College of Physicians' NEWSDIG, and was jointly developed and funded in collaboration with the Royal College of Physicians, Royal College of Nursing, National Outreach Forum and NHS Training for Innovation.

# Comment ça marche ?

Chart 2: NEWS thresholds and triggers

| NEWS scores   | Clinical risk |
|---|---------------|
| 0   | Low           |
| Aggregate 1–4   |               |
| <b>RED score*</b><br>(Individual parameter scoring 3) | Medium        |
| Aggregate 5–6   |               |
| Aggregate 7<br>or more                                | High          |

La question est donc :  
Améliore-t-on la prise en charge  
des patients en AJOUTANT un  
biomarqueur ?

# En jargon «méthodologique»

- Probabilité pré-test d'avoir une infection
- Réalisation du test
- Probabilité post-test

# Les biomarqueurs généralistes candidats

- Lactate
- CRP
- PCT
- Les autres
  - Proadénomédulline
  - Présepsine



# Le lactate

- Deux seuils
  - 2,5 mmoles/l
  - 4 mmoles/l
- Si  $> 4$ , refaire (délai de 6 heures)
- Tout à fait honorable en veineux (si conditions de prélèvement et de transport correct)
- Quelques pièges ...

# Que faites vous ?

**Mr X 49 ans, alcoolique « visible » arrive aux urgences pour troubles du comportement avec fièvre et toux.**

**Lactates à 5 mmol/l**

1 - J'appelle le réanimateur de garde

2 - Je l'hospitalise aux urgences

3 - Je le renvoie chez lui avec un traitement approprié

# La bonne vieille CRP (1930)

- Principal avantage : pas cher
- Marqueur de l'inflammation
- Valeur discriminante très discutée.
- Inutile chez le patient fébrile, puisque qu'on sait qu'elle va être augmentée ?
- Selon les études,
  - CRP > 60 à 80 mg/L suggère une infection bactérienne
  - Sensibilité 71 to 100% et spécificité 66 to 85% pour le diagnostic de sepsis, avec des seuils variant de 40 à 100 mg/L (selon les auteurs et les infections)

# CRP suite

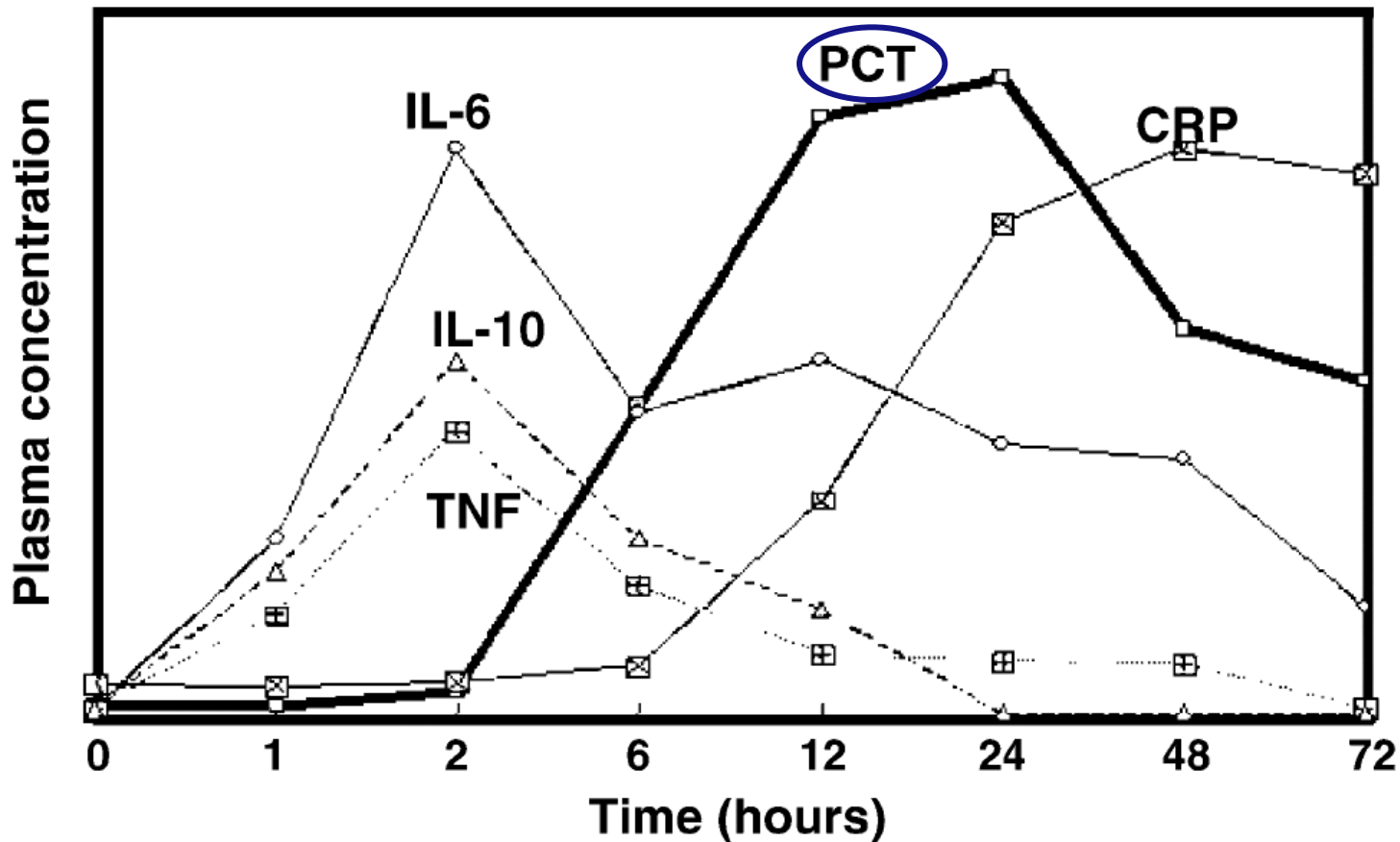
- Pas d'études interventionnelles (par exemple, on ne prescrit pas d'antibiotiques si la CRP est normale)
- Utilisé dans de nombreux contextes cliniques
  - Pneumopathie : pas très utile pour différencier pneumopathies virales et bactériennes
  - Méningites :

## High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection

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

- 116 acides aminés, précurseur de la calcitonine, par les cellules C de la thyroïde de façon physiologique en réponse à un stimulus hormonal
- Après un stimulus pro- inflammatoire : synthèse de PCT par d'autres cellules à concentration élevée
- Protéine de la phase aigüe de l'inflammation
- Taux plasmatique adulte sain < 0,05 ng/mL
- Spécifique de l'origine bactérienne du syndrome inflammatoire
  - PCT à H3-H4 ; T1/2 = 24 - 30h

# Cinétique plus rapide : Pic de PCT plus précoce que la CRP



Experimental endotoxemia

# PCT

## La PCT n'est pas un marqueur parfait

Table 2. Principal causes of hyperprocalcitonemia

---

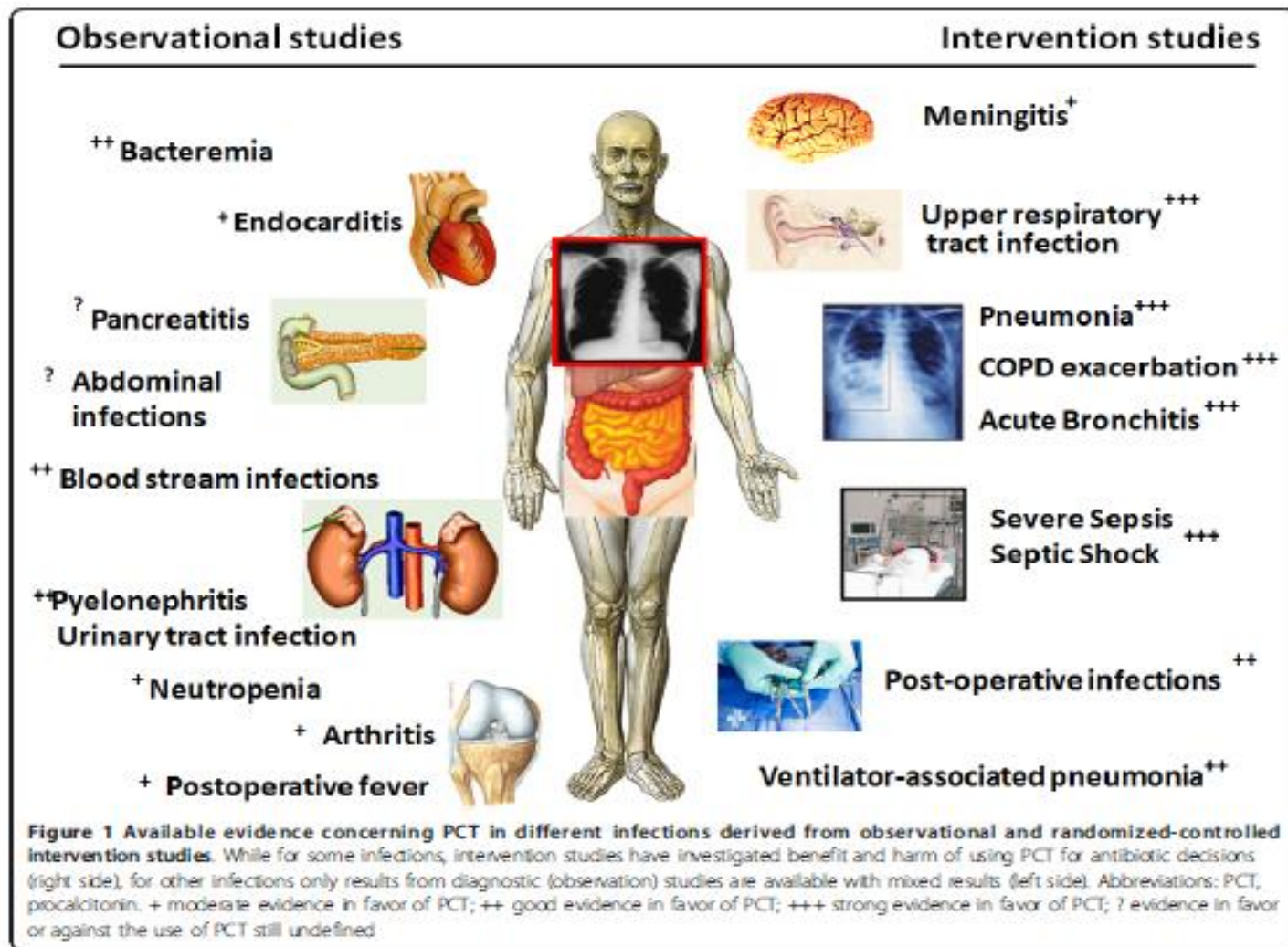
- A. Neuroendocrine tumors
  - Medullary thyroid cancer
  - Small cell lung cancer
  - Carcinoid syndrome
- B. Noninfectious systemic inflammation
  - Inhalational injury
  - Pulmonary aspiration
  - Pancreatitis
  - Heat stroke
  - Mesenteric infarction
- C. Severe infection
  - Bacterial
  - Viral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

## Nombreuses causes d'élévation

### FAUX NEGATIFS:

infections précoces (< 3h),  
compartimentalisées, décapitées

# PCT : pour quels sites infectés?





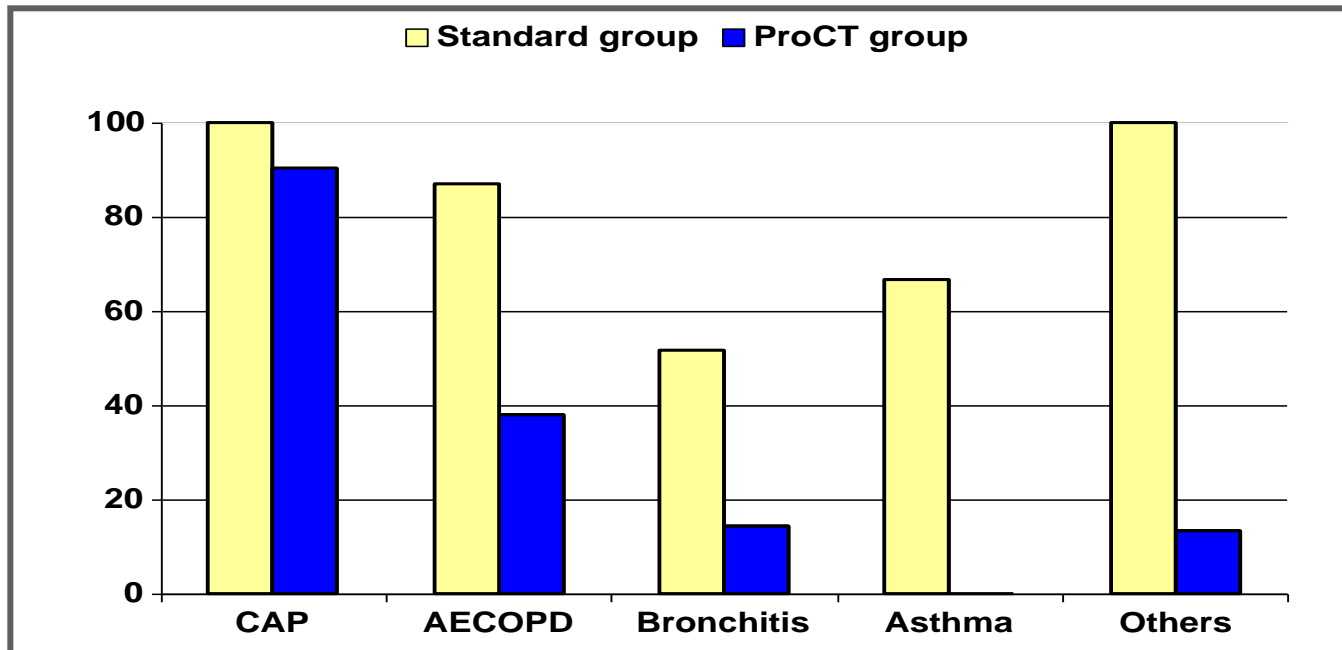
🌐 Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial

ProRESP

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

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

ProRESP



**Dans le groupe guidé par PCT, réduction de la prescription ATB de près de 50 %**

**Avec évolution et pronostic identique au groupe standard**

# Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia

A Randomized Trial

ProCAP

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

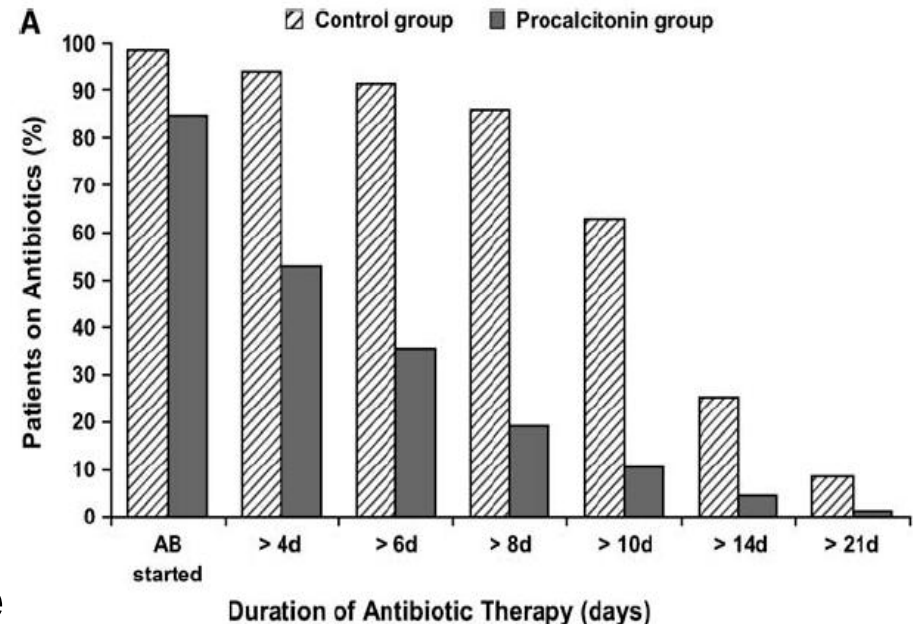
302 suspicion de PAC

## Randomisation

- Traitement standard
- Traitement guidé par PCT
- < 0.25 µg/L → ATB déconseillé
- > 0.25 → ATB conseillé

## Poursuite du traitement/PCT

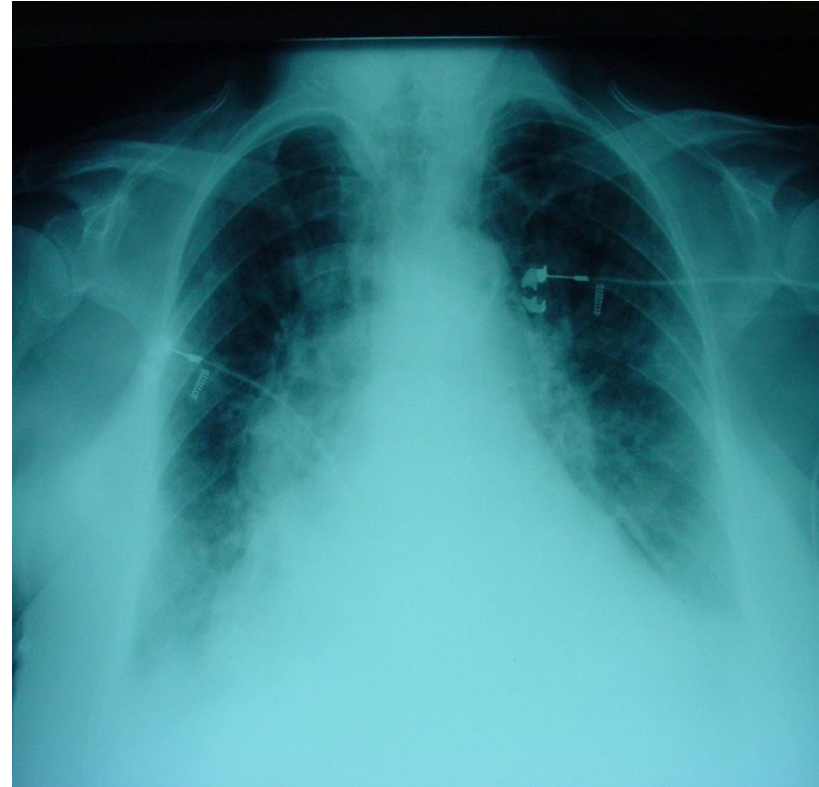
- < 0.25 µg/L ou ↘ > 90%  
→ arrêt ATB conseillé
- > 0.25 µg/L  
→ poursuite ATB conseillé



Dans le groupe PCT réduction de 65% de la durée de traitement (12,9 vs 5,8 jours)

# Femme de 86 ans, adressée pour dyspnée fébrile

- Atcd cardiopathie ischémique
- T° 38.5°C, crépitants 2 bases
- ECG : séquelle antérieure
- GB 13600, CRP 40, Tnlc 4.5, lactates 0.9 mmol/L, PaO<sub>2</sub> 54 mmHg



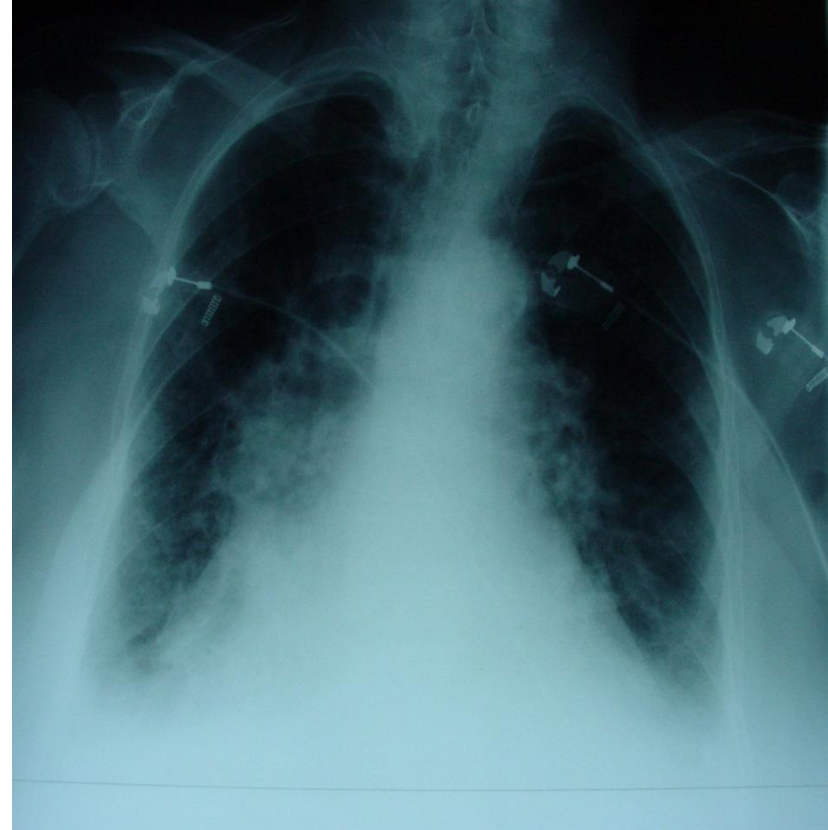
**PCT 0.89 ng/mL**

1 - Mettez vous la patiente sous ATB

**OUI**

# Femme de 78 ans, adressée pour dyspnée fébrile

- HTA traitée
- T° 38.6°C, crépitations bilatéraux
- ECG: HVG systolique
- GB 15 000, CRP 80, lactates 1.5 mmol/L, PaO<sub>2</sub> 60 mmHg



**PCT 0.08 ng/ml**

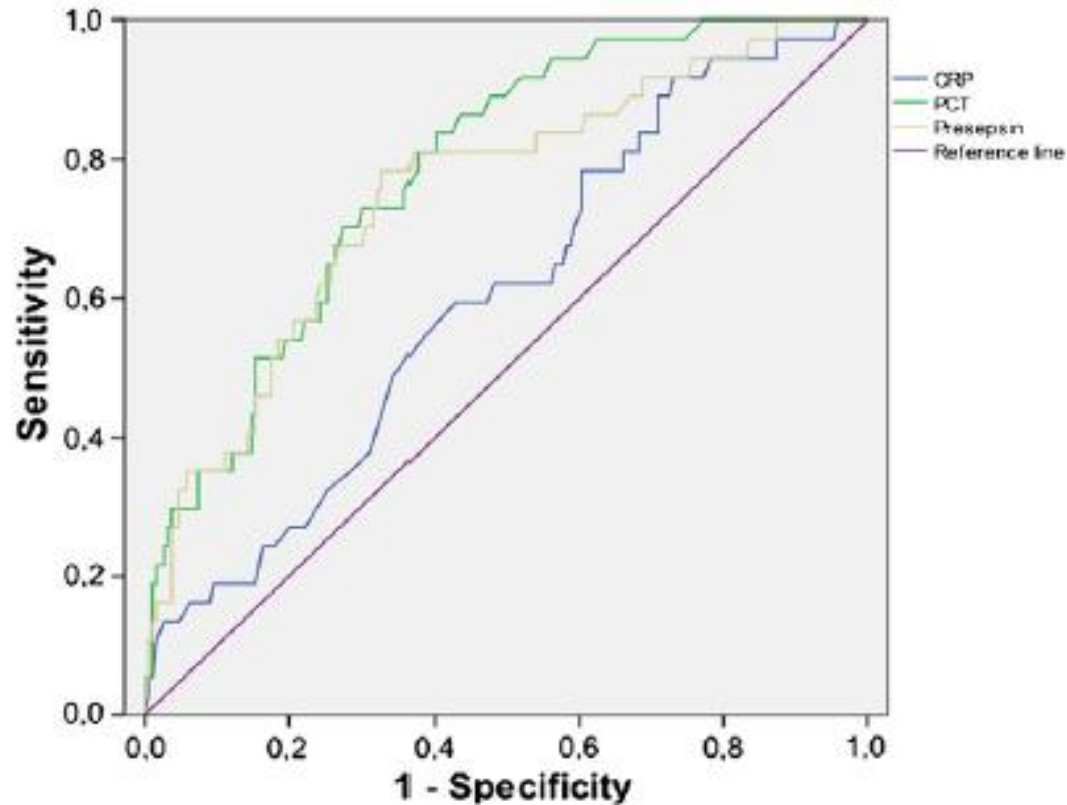
1 - Mettez vous la patiente sous ATB?

**NON**

# Présepsine : fragment N terminal du CD74 soluble

- Relargué dans le sang lors de l'activation des monocytes.
- Utilisation comme marqueur diagnostique et pronostique.

# Presepsin



**Fig. 1.** Receiver-operating characteristic (ROC) curve: CRP, PCT and presepsin for differentiation between positive and negative blood cultures in SIRS patients.

Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Emergency Department Luis García de Guadiana Romualdo *Clinical Biochemistry* 47 (2014) 505–508

# Proadénomédulline ProADM

Marqueur pronostique

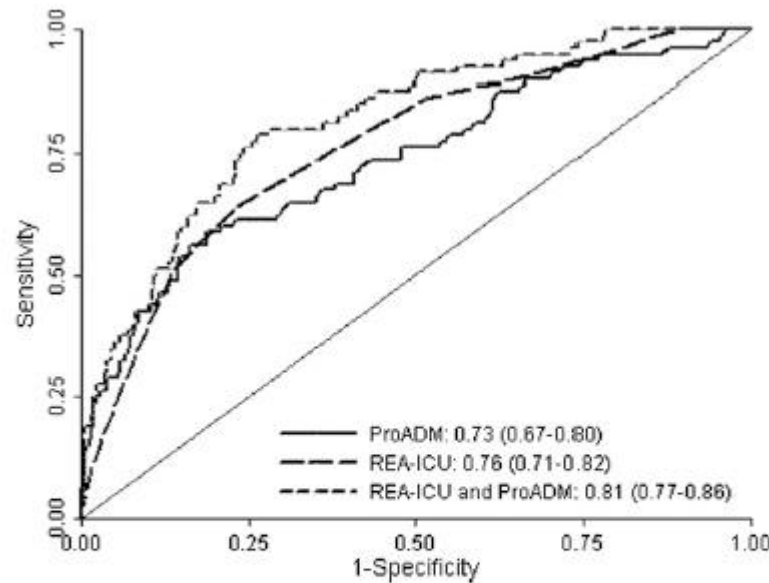


FIGURE 1. Receiver operating characteristic curves and area under the curve (95% CI) for ProADM, REA-ICU score, and combination of ProADM with REA-ICU score in predicting early, severe community-acquired pneumonia. ProADM = proadrenomedullin; REA-ICU = Risk of Early Admission to ICU.

**Proadenomedullin Improves Risk of Early Admission to ICU Score for Predicting Early Severe Community-Acquired Pneumonia** *B, Renaud et coll ...B Mueller, MD Chest 2012*



# Que conclure ?

- Probablement utiles dans certains cas
- Cher, surtout si on doit les refaire
- Intérêt :
  - diminuer l'utilisation des antibiotiques
  - Identifier les malades à risques : marqueur de sévérité.