

ThermoFisher
SCIENTIFIC

B·R·A·H·M·S PCT
et
étiologie d'une dyspnée

The world leader in serving science

- Introduction
 - Problématique de l'antibiorésistance
 - Généralités sur la B·R·A·H·M·S PCT
- La B·R·A·H·M·S PCT en pratique
 - Aide au diagnostic de l'infection bactérienne sévère
 - Limiter le recours inutile aux antibiotiques avec la B·R·A·H·M·S PCT
 - Cas particulier : patient de gériatrie
 - Recommandations
- Pour conclure

- Introduction

 - Problématique de l'antibiorésistance

 - Généralités sur la B·R·A·H·M·S PCT

- La B·R·A·H·M·S PCT en pratique

 - Aide au diagnostic de l'infection bactérienne sévère

 - Limiter le recours inutile aux antibiotiques avec la B·R·A·H·M·S PCT

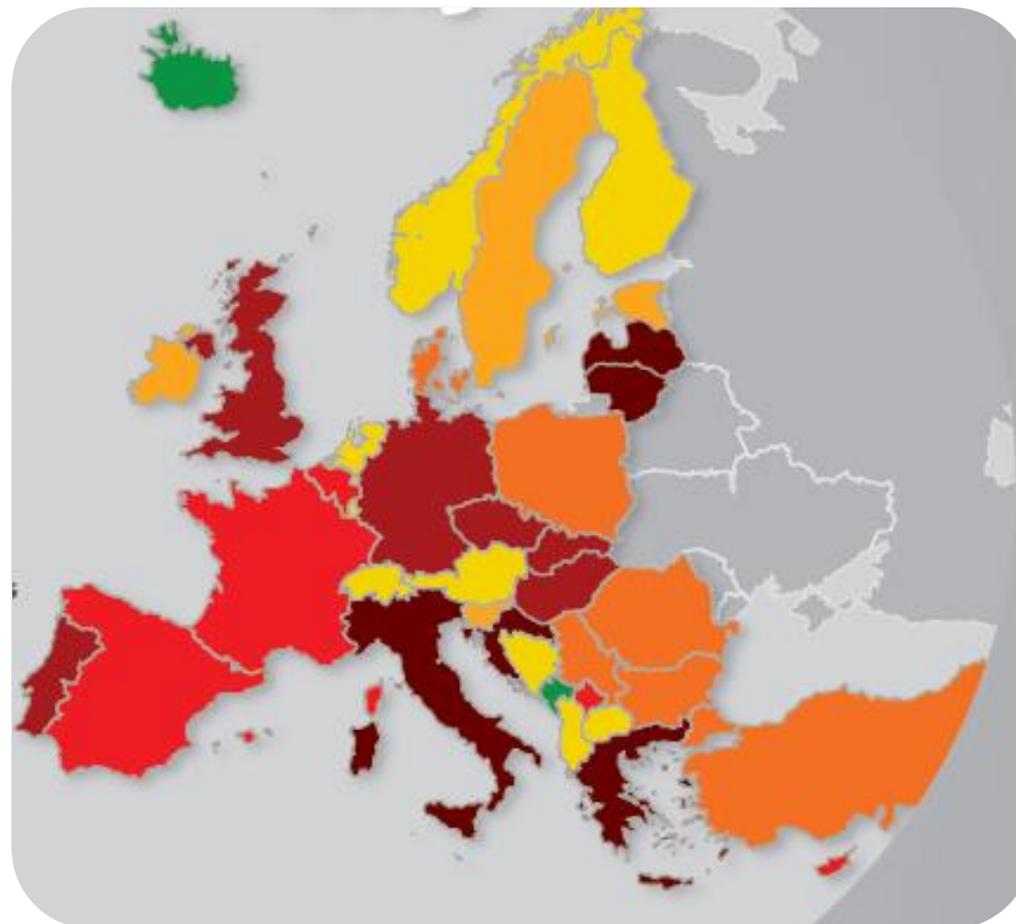
 - Cas particulier : patient de gériatrie

 - Recommandations

- Pour conclure

Selon vous, que représente cette carte?

Epidémie d'infection à *Acinetobacter baumannii* productrice de carbapénémases (CRAb)

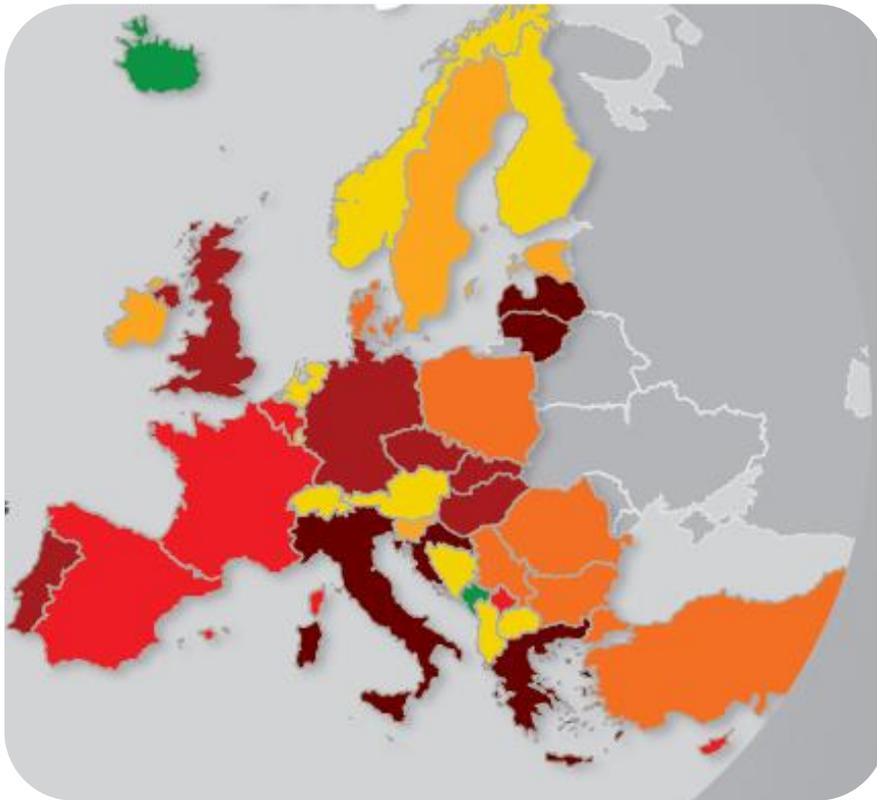


- Pas de cas
- Apparition sporadique
- Un seul foyer hospitalier
- Foyers hospitaliers sporadiques
- Diffusion régionale
- Diffusion inter-régionale
- Situation Endémique

ECDC 2014

Antibiorésistance, nous sommes tous socialement responsables

- En Europe, l'antibiorésistance tue 25000 patients par an et coûte 1,5 milliards d'€ par an
- Avec **12500 décès /an**, la France fait partie des pays européens les plus touchés



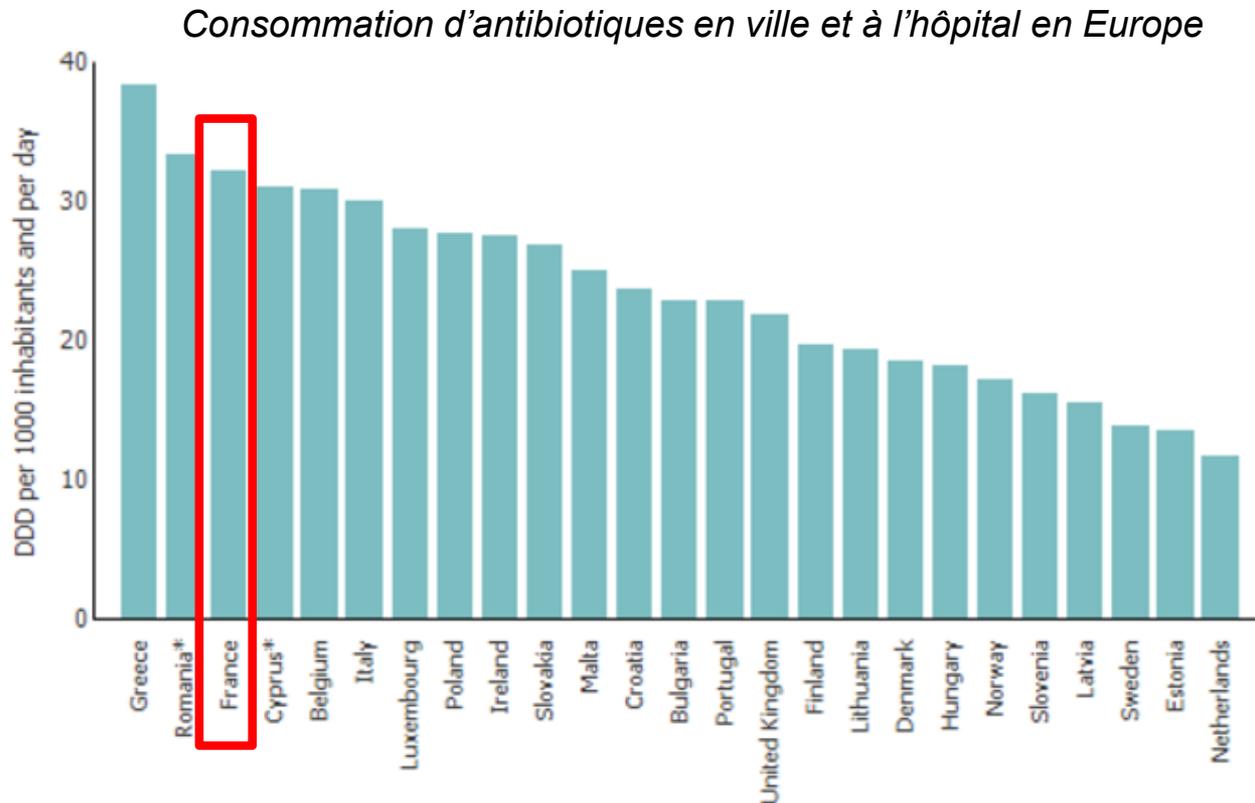
Epidémie d'infection à *Acinetobacter baumannii* productrice de carbapénémases (CRAb)

- Pas de cas
- Apparition sporadique
- Un seul foyer hospitalier
- Foyers hospitaliers sporadiques
- Diffusion régionale
- Diffusion inter-régionale
- Situation Endémique

ECDC 2014- Rapport du Pr Carlet 2015

La France, 3^{ème} plus gros consommateur d'antibiotiques en Europe

- 71 M€ de dépense injustifiée par rapport à la moyenne européenne selon rapport INVS 2015



ECDC 2015

Mobilisation nationale et internationale pour préserver les antibiotiques et limiter l'émergence des BMR

La résistance aux antibiotiques est une « menace fondamentale », avertit l'ONU

LE MONDE | 21.09.2016 à 19h25 • Mis à jour le 22.09.2016 à 06h37 |

PARTICIPEZ À LA PREMIÈRE
SEMAINE MONDIALE POUR UN
BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES

16-22 novembre 2015



**Organisation
mondiale de la Santé**



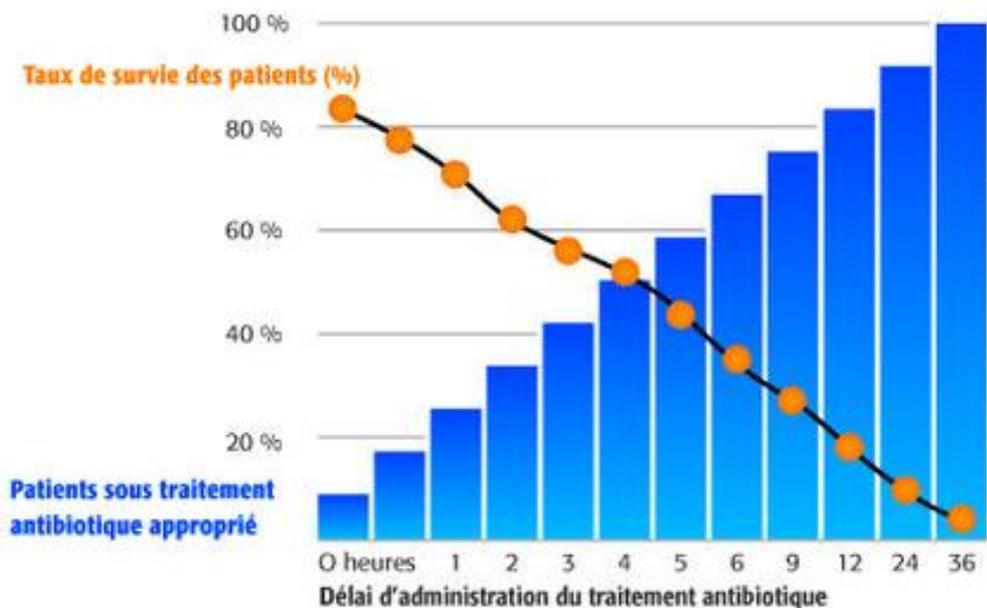
PRÉSERVER

Le Sepsis, une urgence médicale

- **Définition :**

« Dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital et causée par une réaction inappropriée de l'hôte à une infection. »

- **En absence de traitement, le risque de décès augmente de 6 à 8% chaque heure**



consensus sepsis et choc septique JAMA 23 février 2016. World Sepsis Day 2013

- **Le double challenge des équipes de soins:**
 - > **Etablir un diagnostic précoce du sepsis bactérien**
 - > **favoriser le bon usage des antibiotiques**

Quel marqueur biologique d'infection permet de répondre à cette double problématique?

La B·R·A·H·M·S PCT™, une découverte française



- Découverte par le Pr Claude Bohuon de l'Institut Gustave Roussy en 1993
- La procalcitonine est un marqueur spécifique de l'infection bactérienne systémique.

- Peptide de 116 acides aminés, 13kDa
- B·R·A·H·M·S PCT™ : Une technique de détection breveté basée sur le fragment 3-116
- « **Gold Standard** », tous les seuils de décision clinique ont été validés avec B·R·A·H·M·S PCT

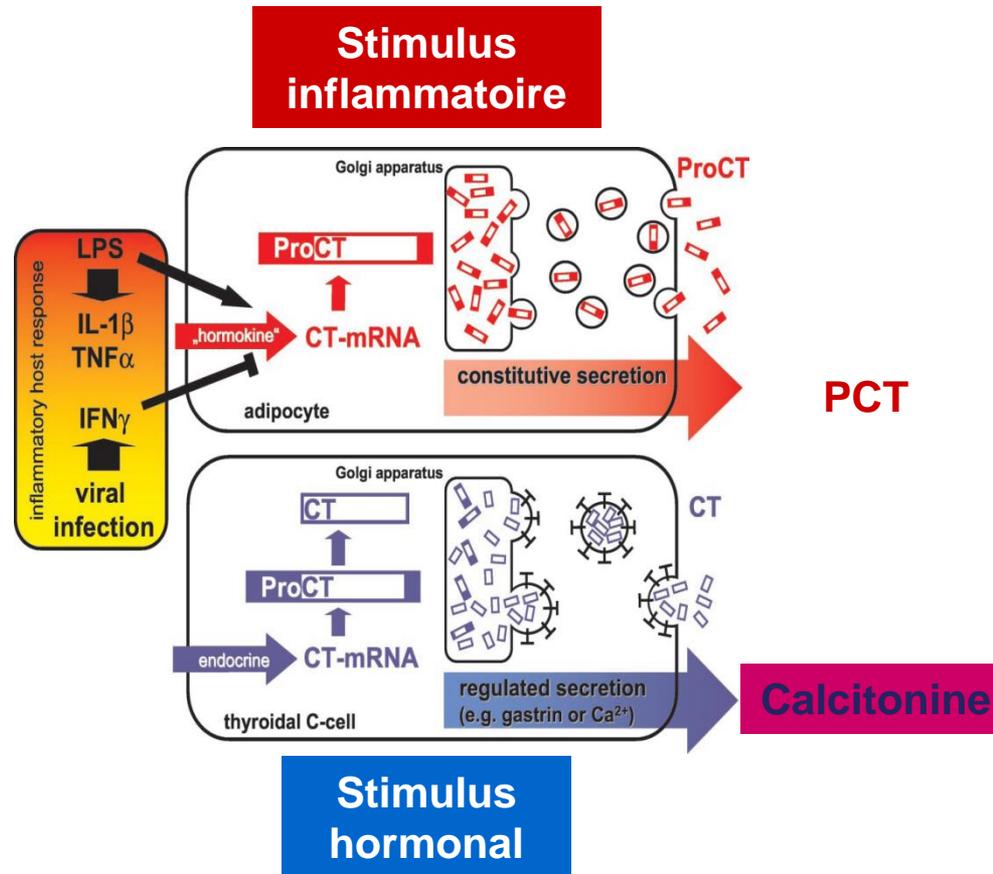
Amino-PCT



Calcitonine

Katacalcine

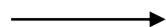
La procalcitonine, une pro-hormone de la calcitonine



Morgenthaler, Clin Lab 2002 - Linscheid, Endocrinology 2003

Induction de Procalcitonine par stimulation bactérienne

Expression
Procalcitonine
chez le
patient sain



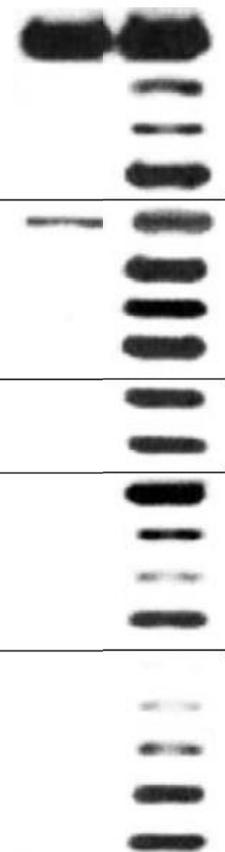
Thyroid
White Blood Cells
Perit. Macrophage
Spleen

Lung
Liver
Kidney
Adrenal

Brain
Spine

Pancreas
Stomach
Small Intestine
Colon

Heart
Muscle
Skin
Visceral Fat
Testes

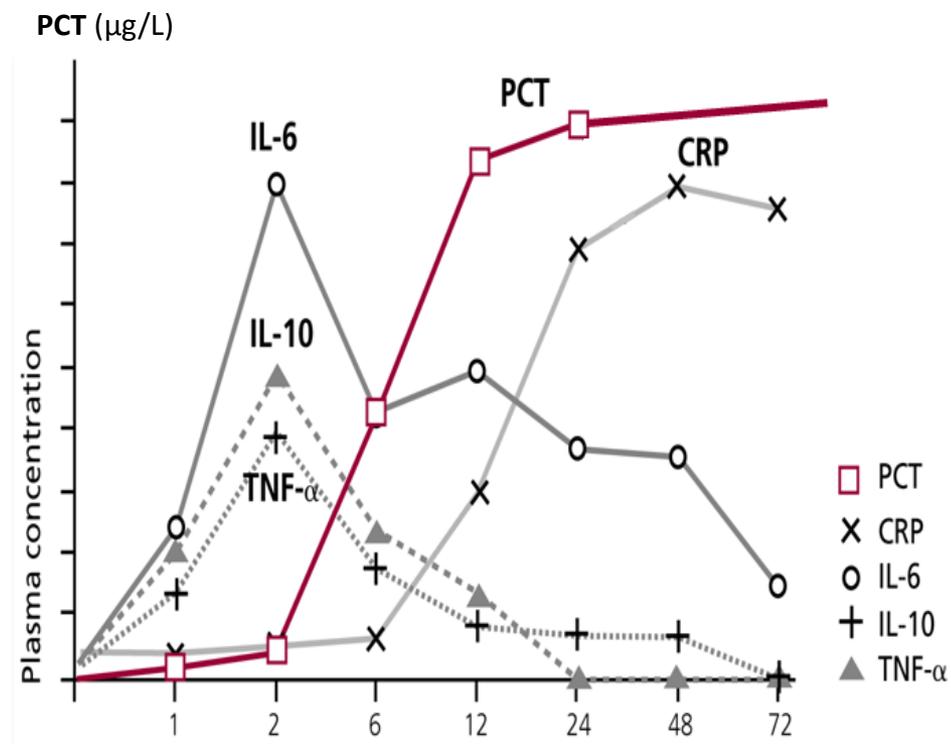


Expression
ubiquitaire de la
Procalcitonine,
spécifique
de l'infection
bactérienne

Müller, JCEM 2001

Précoce, la B.R.A.H.M.S PCT permet un diagnostic rapide de l'infection bactérienne

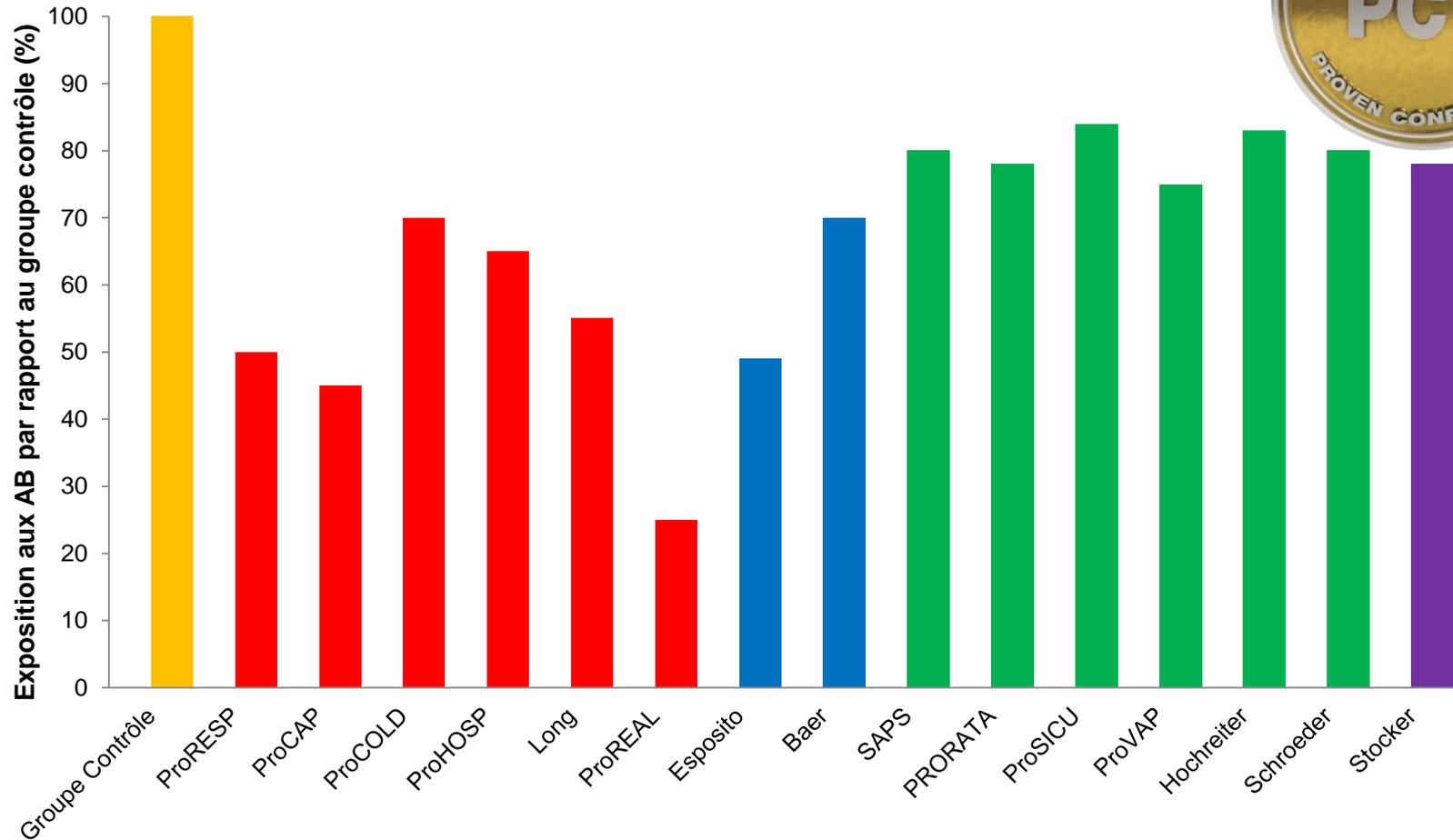
- Un marqueur précoce adapté à la routine
- élévation 3 heures après le début de l'infection, pic entre 6-12 h
- Aucune contrainte de prélèvement
- Demi-vie \approx 24 h



Sa cinétique reflète la réponse de l'hôte au traitement antibiotique

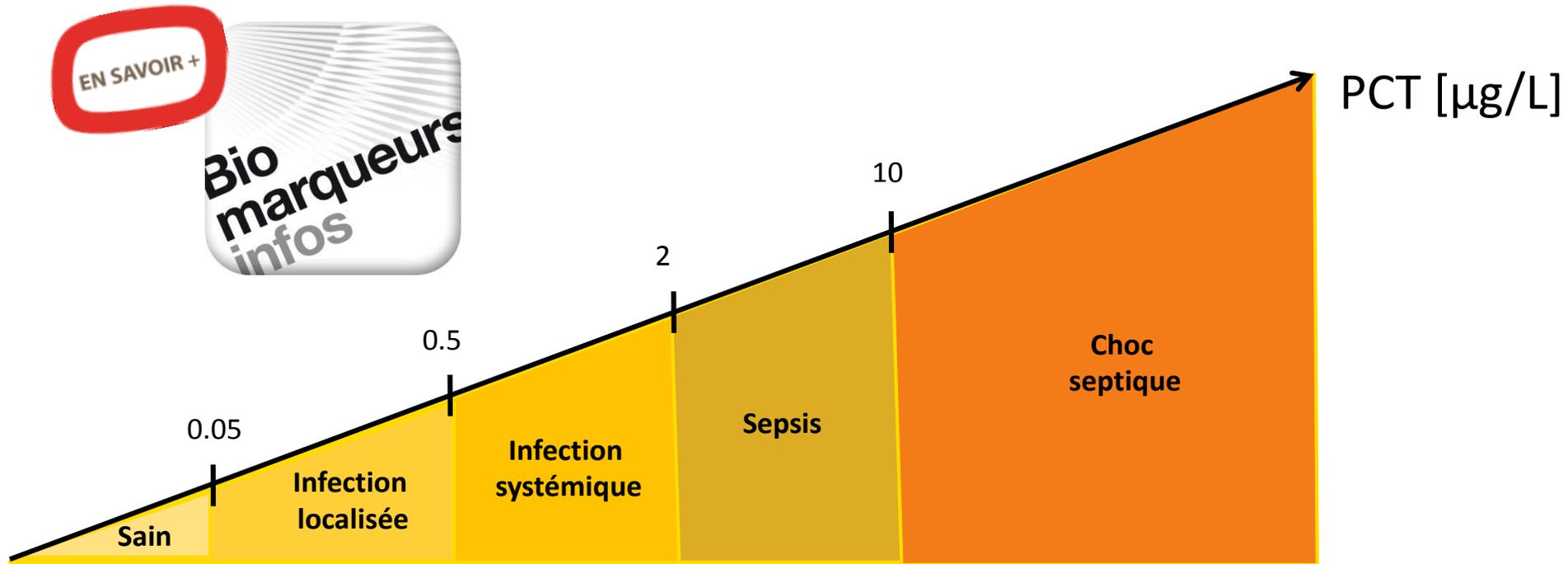
Adapté de Meisner, J.Lab. Med., 1999 - Dandona, J Clin Endocrinol Metab, 1994

Généralités sur B·R·A·H·M·S PCT



Un impact validé dans plusieurs études interventionnelles.

Généralités sur B·R·A·H·M·S PCT

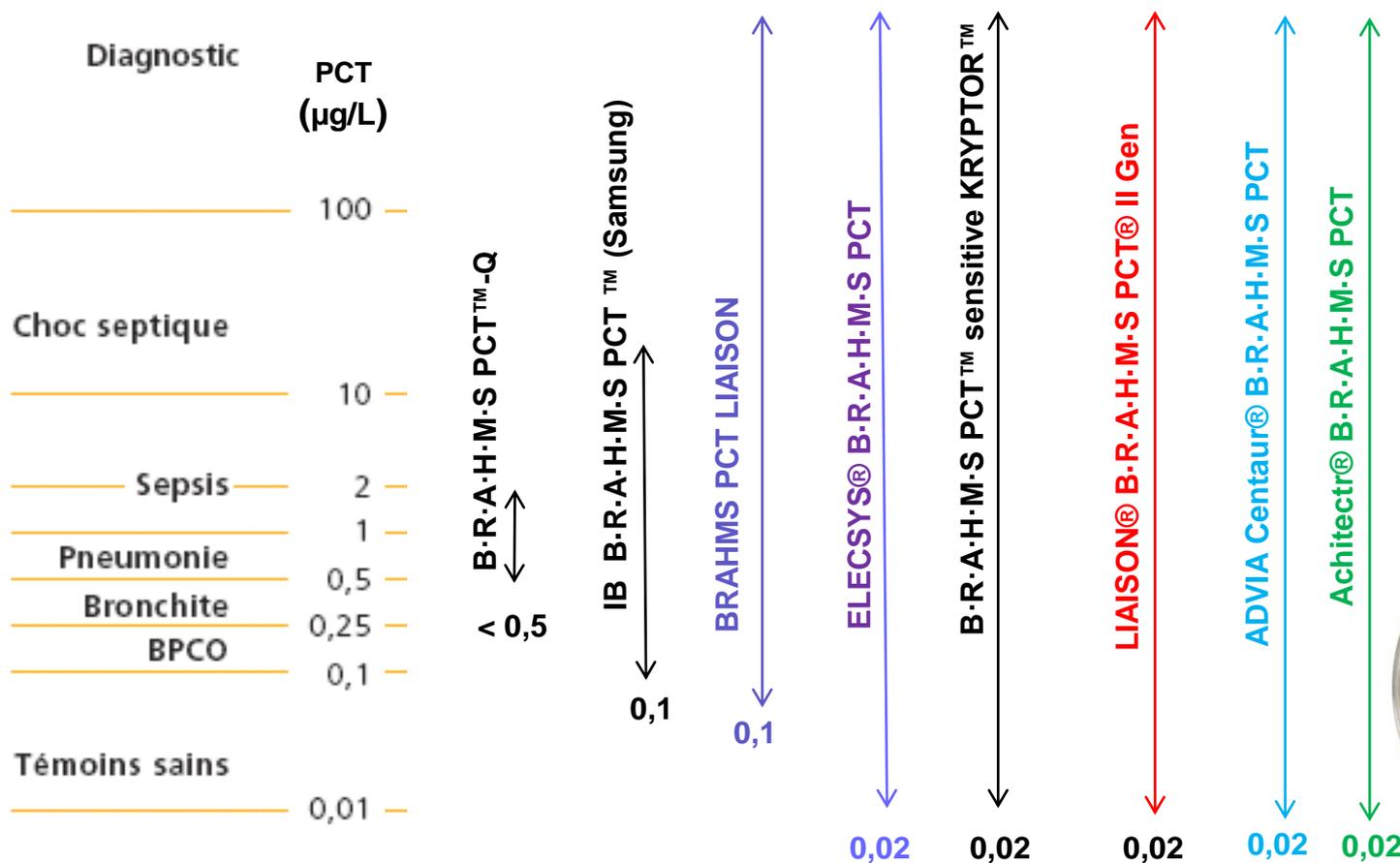


Les Taux de B·R·A·H·M·S PCT sont corrélés à l'étendue de l'infection et à la sévérité de la réponse inflammatoire de l'hôte

Les seuils de décision dépendent du contexte clinique

Généralités sur B·R·A·H·M·S PCT

Seuls les formats B·R·A·H·M·S PCT garantissent une utilisation sûre et fiable des seuils de décision clinique.



B·R·A·H·M·S PCT: un outil pour guider la stratégie antibiotique



- Traiter ou ne pas traiter?
- Prise en charge précoce?
- Limiter le recours aux examens complémentaires?



- Combien de temps?
- Effets secondaires?

Adapté de Roger, IVe journée des référents 2009

- Introduction

 - Problématique de l'antibiorésistance

 - Généralités sur la B·R·A·H·M·S PCT

- La B·R·A·H·M·S PCT en pratique

 - Aide au diagnostic de l'infection bactérienne sévère

 - Limiter le recours inutile aux antibiotiques avec la B·R·A·H·M·S PCT

 - Cas particulier : patient de gériatrie

 - Recommandations

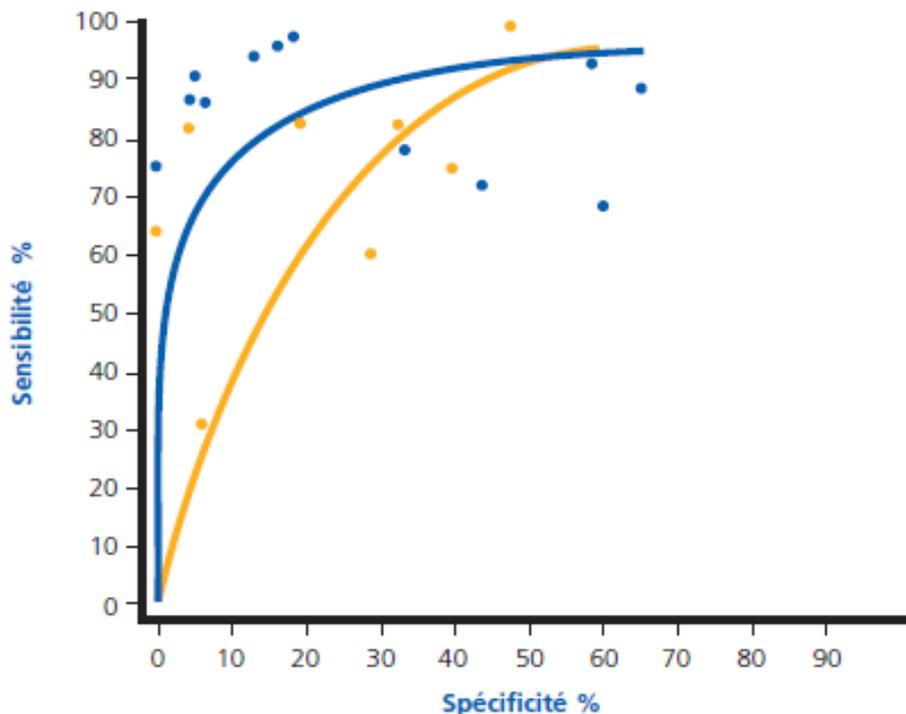
- Pour conclure

Le docteur m'a dit que la clinique,
c'est automatique!



Aide au diagnostic de l'infection bactérienne sévère

En cas de fièvre, un dosage de B·R·A·H·M·S PCT permet de distinguer les infections bactériennes invasives et de démarrer une antibiothérapie précocément.



Méta analyse

N =12 articles (SAU – REA)

	PCT	CRP
Sensibilité cumulée	88%	75%
Spécificité cumulée	81%	67%

Simon, CID 2004

B·R·A·H·M·S PCT et fièvres aux urgences

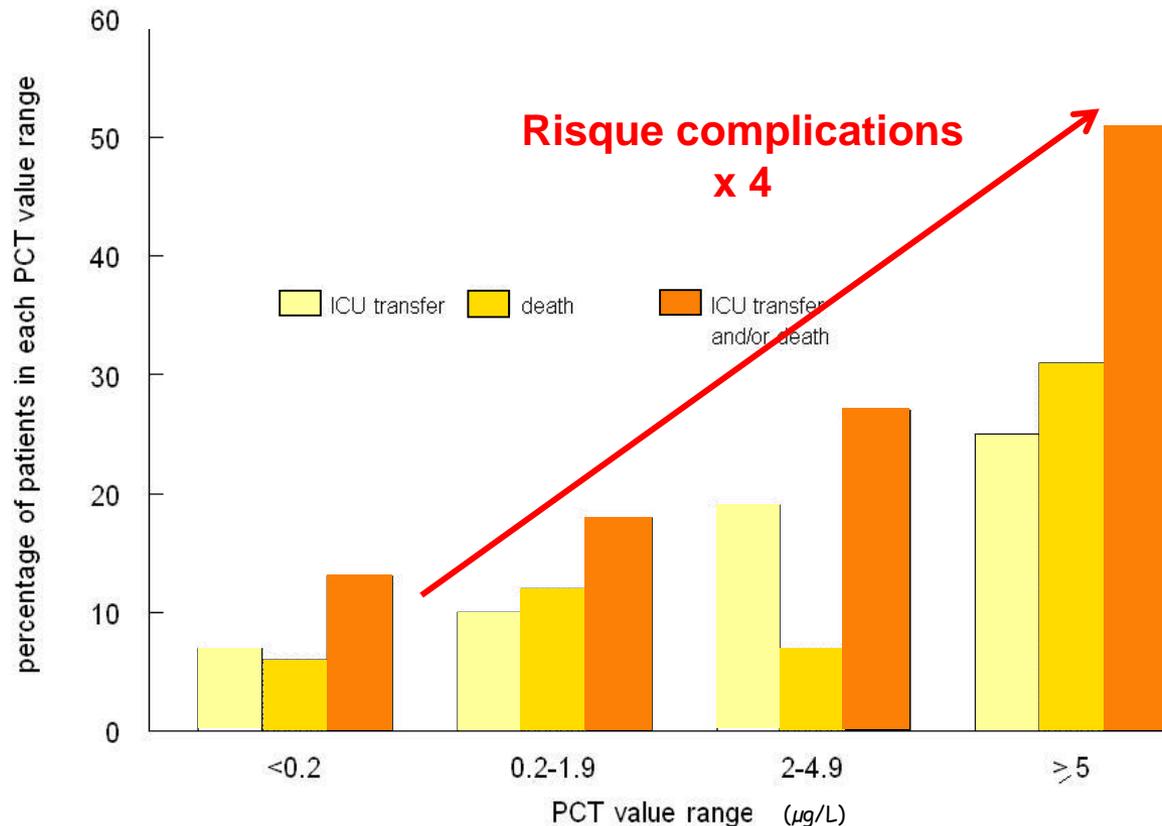
N= 243 épisodes fébriles

Variable	Odds ratio [95% CI]	P value
Neutrophil leukocytes $\geq 7500/\text{mm}^3$	3,17 [1,52- 6,62]	0.002
PCT $\geq 0,2 \text{ ng/mL}$	4,54 [2,19- 9,39]	< 0.001

B·R·A·H·M·S PCT $\geq 0,2 \mu\text{g/L}$ = infection bactérienne (ou parasitaire)

Adapté de Hausfater, CID 2002

B·R·A·H·M·S PCT et orientation des patients fébriles au SAU



PCT > 2-5 µg/L: maintien en observation!

Hausfater, Crit Care 2007

- Introduction

 - Problématique de l'antibiorésistance

 - Généralités sur la B·R·A·H·M·S PCT

- La B·R·A·H·M·S PCT en pratique

 - Aide au diagnostic de l'infection bactérienne sévère

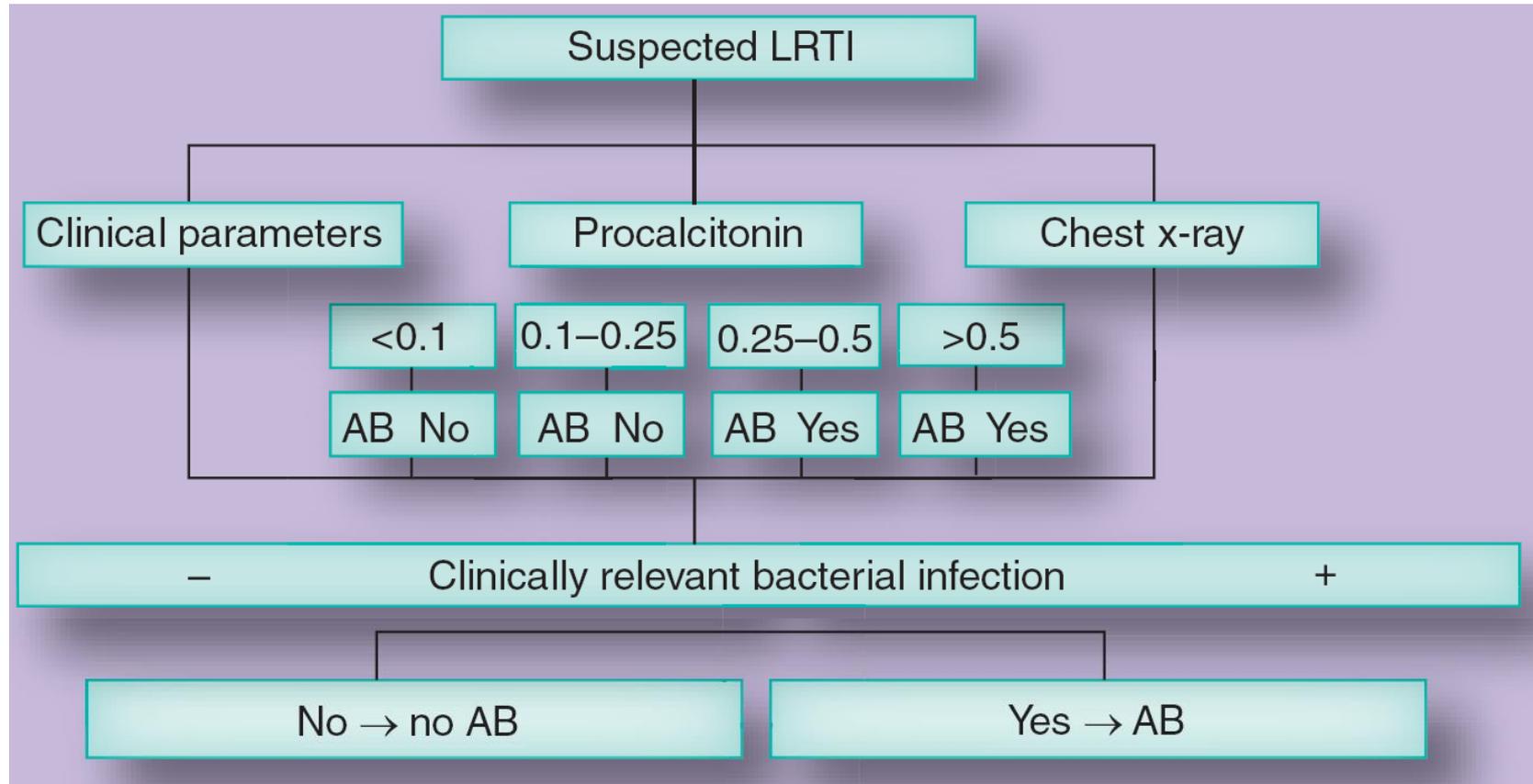
 - limiter le recours inutile aux antibiotiques avec la B·R·A·H·M·S PCT**

 - Cas particulier : patient de gériatrie

 - Recommandations

- Pour conclure

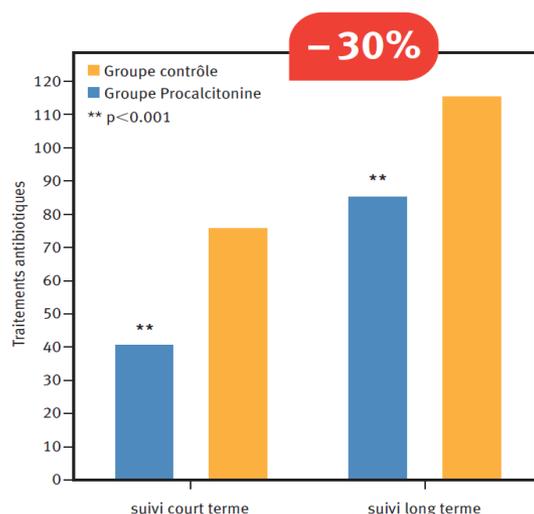
Règle de décision clinique intégrant la B·R·A·H·M·S PCT



Kruger, Expert Rev. Respir. Med.2012

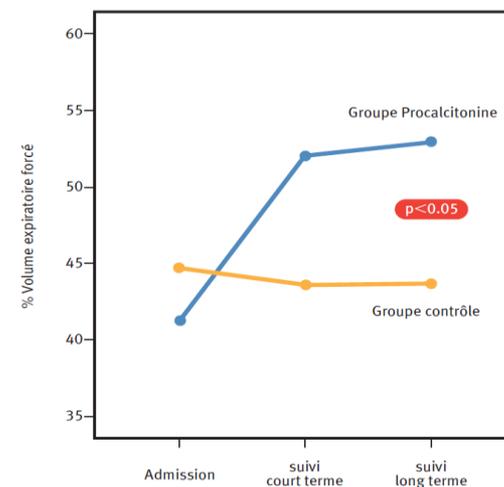
Exemple des exacerbations de BPCO

- Des patients fragiles souvent colonisés
- Environ 80% de patients traités quand seulement 30 à 50% sont réellement infectés
- **Si B·R·A·H·M·S PCT < 0,1 µg/L -> Antibiotique déconseillé**



PCT < 0,1 µg/L : - 30% ATB sans risque pour le patient

OUTCOMES	PCT group (n=102)	Standard group (n=106)	P value
exacerbation rate	0,62	0,64	ns
rehospitalization rate	0,21	0,24	ns
mean time to the next exacerbation (days)	70±46,1	70,4±51,9	p=0,523



Stolz et al., chest 2007

Received: 22 March 2016 | Revised: 18 May 2016 | Accepted: 18 June 2016
 DOI 10.1111/crj.12519

REVIEW ARTICLE

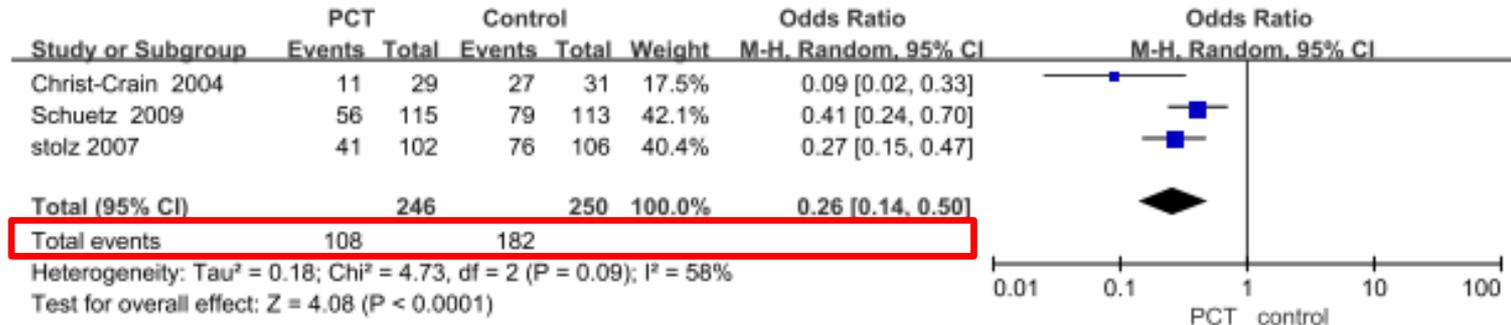
WILEY



Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided treatment in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Changyang Lin | Qiyuan Pang

Prescriptions d'antibiotiques dans le groupe PCT



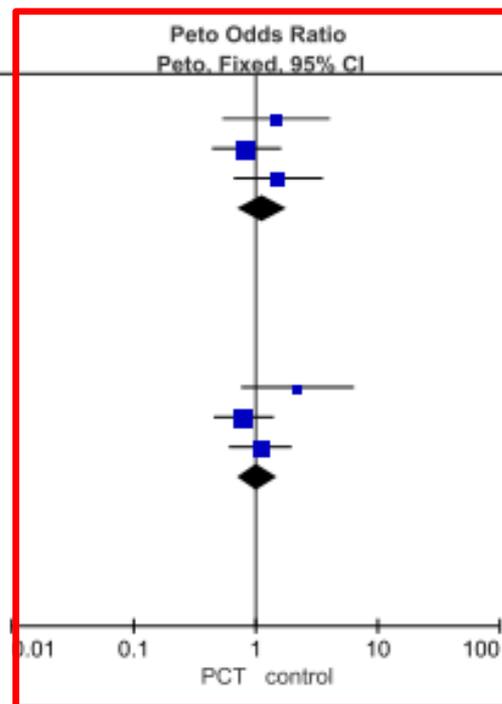
B·R·A·H·M·S PCT < 0,1 µg/L permet de limiter le recours aux antibiotiques chez le patient BPCO

Lin, clinical respiratory journal 2016

Limiter le recours aux antibiotiques grâce à la B·R·A·H·M·S PCT

Evénements indésirables dans le groupe PCT

Study or Subgroup	PCT		Control		Weight	Peto Odds Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		Peto, Fixed, 95% CI	Year	
2.4.1 readmission								
Christ-Crain 2004	14	29	12	31	20.6%	1.47	[0.53, 4.04]	2004
stolz 2007	21	102	25	106	49.5%	0.84	[0.44, 1.62]	2007
Verduri 2015	15	93	10	90	29.9%	1.53	[0.66, 3.54]	2015
Subtotal (95% CI)		224		227	100.0%	1.13	[0.71, 1.78]	
Total events	50		47					
Heterogeneity: Chi ² = 1.53, df = 2 (P = 0.47); I ² = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.51 (P = 0.61)								
2.4.2 exacerbation								
Christ-Crain 2004	22	29	18	31	12.9%	2.20	[0.76, 6.38]	2004
stolz 2007	63	102	71	106	45.6%	0.80	[0.45, 1.40]	2007
Verduri 2015	37	93	34	90	41.6%	1.09	[0.60, 1.97]	2015
Subtotal (95% CI)		224		227	100.0%	1.03	[0.71, 1.52]	
Total events	122		123					
Heterogeneity: Chi ² = 2.76, df = 2 (P = 0.25); I ² = 28%								
Test for overall effect: Z = 0.17 (P = 0.86)								
Test for subgroup differences: Chi ² = 0.08, df = 1 (P = 0.78), I ² = 0%								



En cas d'EABPCO, Antibiothérapie guidée par la B·R·A·H·M·S PCT est une stratégie efficace et sûre

Lin , clinical respiratory journal 2016



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Perspective

Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial



Jin-Xiang Wang^a, Shu-Ming Zhang^a, Xiao-Hui Li^a, Yao Zhang^b, Zhen-Yang Xu^a, Bin Cao^{c,d,e,*}

- Etude interventionnelle, randomisée
- n=194 Exacerbation de BPCO avec B·R·A·H·M·S PCT <0,1µg/l
- Groupe Antibiotique vs groupe Placébo
- Suivi pendant 30 jours

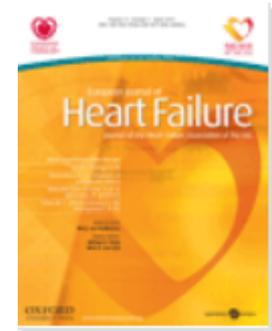
-> Antibiothérapie n'a pas d'intérêt chez les EABPCO avec niveau de B·R·A·H·M·S PCT <0,1µg/L

Wang, *Int j Inf Dis.* 2016

Limiter le recours aux antibiotiques grâce à la B·R·A·H·M·S PCT



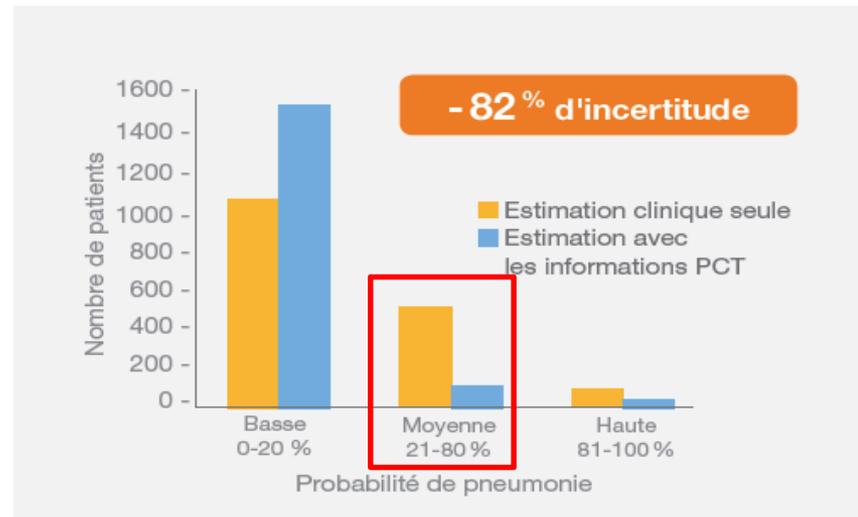
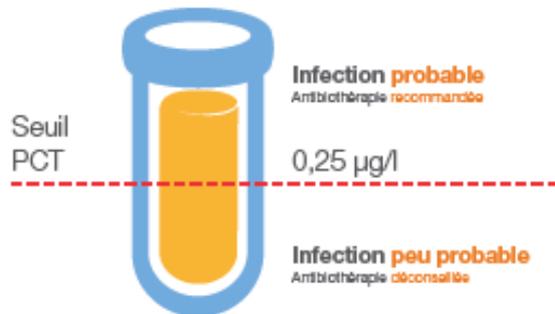
European Journal of Heart Failure (2012) 14, 278–286
doi:10.1093/eurjhf/hfr177



Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial

Alan Maisel^{1,2*}, Sean-Xavier Neath², Judd Landsberg^{1,2}, Christian Mueller³,

N= 1641 patients dyspnéiques au SAU (568 IC dont 29 IC+PAC)

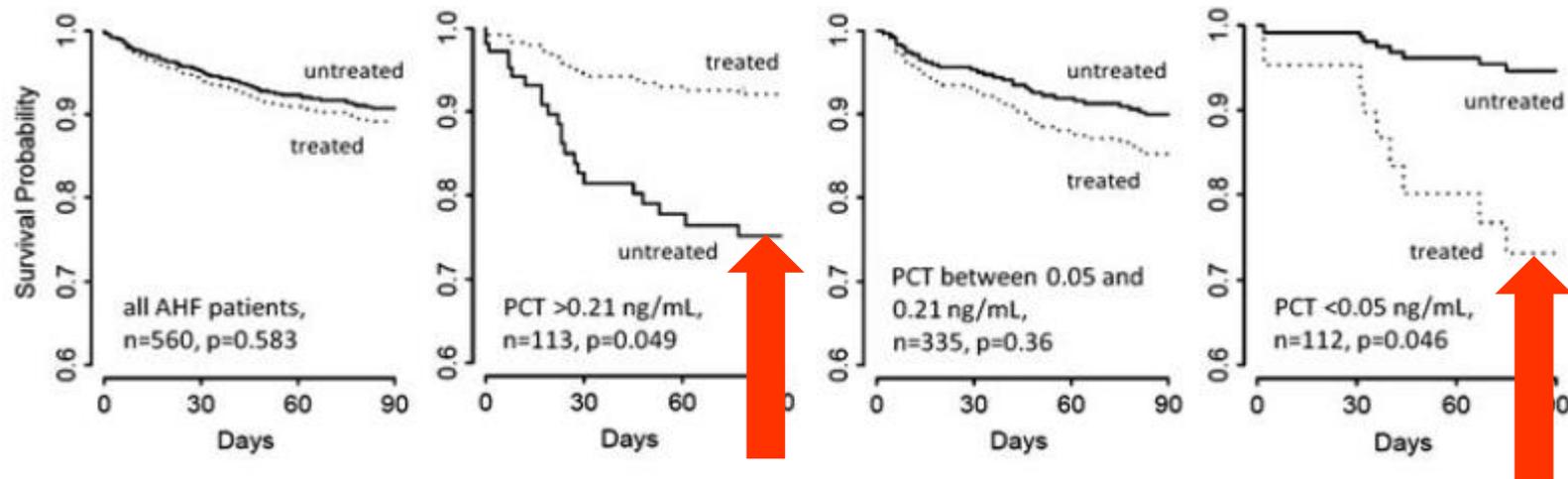


B·R·A·H·M·S PCT permet de réduire l'incertitude diagnostique

Maisel, European J of heart failure 2012

Limiter le recours aux antibiotiques grâce à la B·R·A·H·M·S PCT

N= 1641 patients dyspnéiques au SAU (568 IC dont 29 IC+PAC)

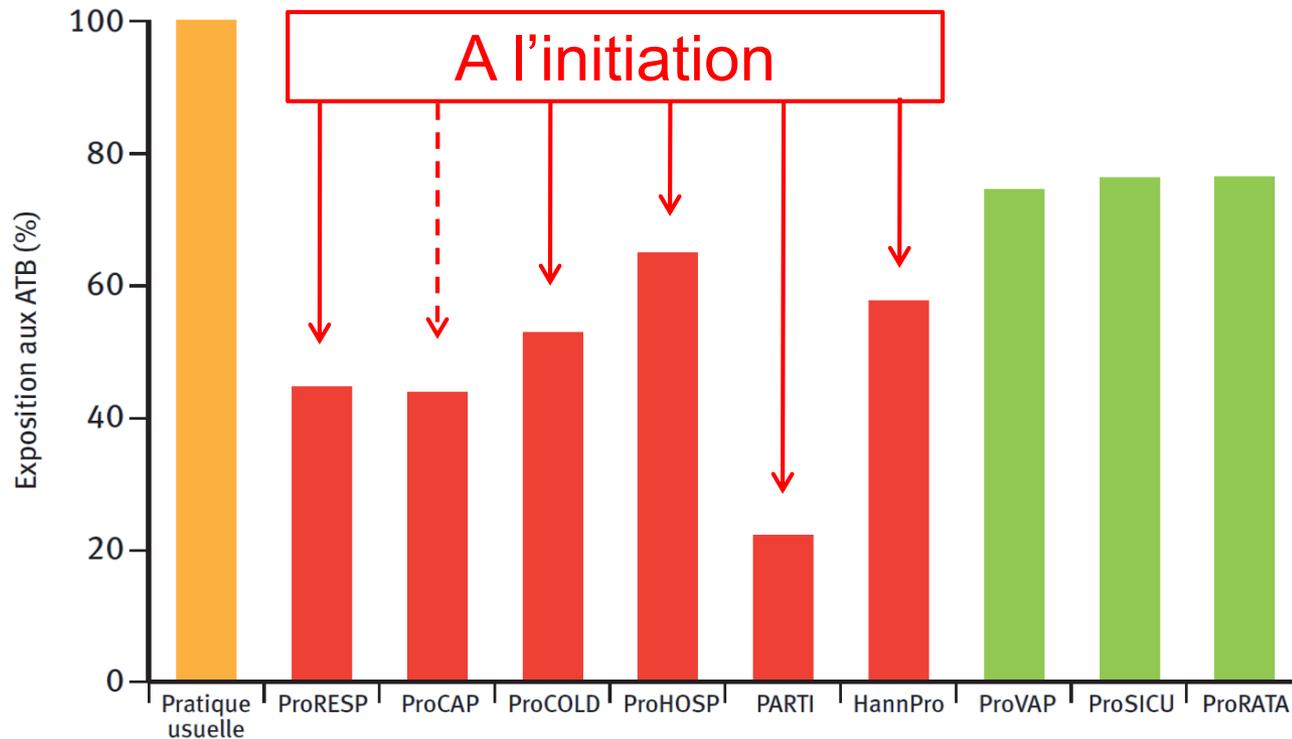


Mortalité patient non infecté traité = patient infecté non traité !!

Maisel, *European J of heart failure* 2012

Limiter le recours aux antibiotiques grâce à la B·R·A·H·M·S PCT

Stratégie AB guidée par la B·R·A·H·M·S PCT en ville et à l'hôpital

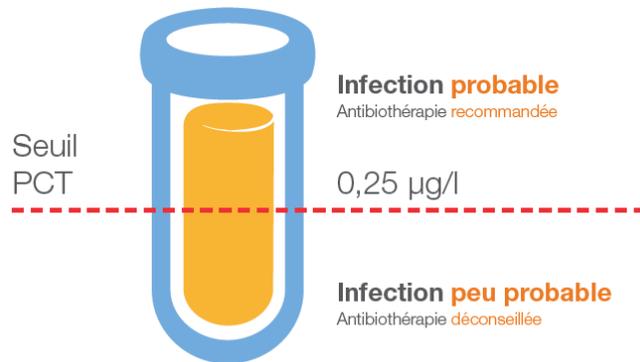


Initiation ATB guidée par PCT = **-30 à -70 % d'initiation de traitements antibiotiques**
(plus particulièrement **BPCO – bronchites aiguës**)

Schuetz, Expert Rev Anti Infect Ther 2010

The PROHOSP Randomized controlled Trial, Schuetz JAMA 2009

- Etude interventionnelle multicentrique, randomisée
- N= 1359 Infections Respiratoires Basses admises aux urgences

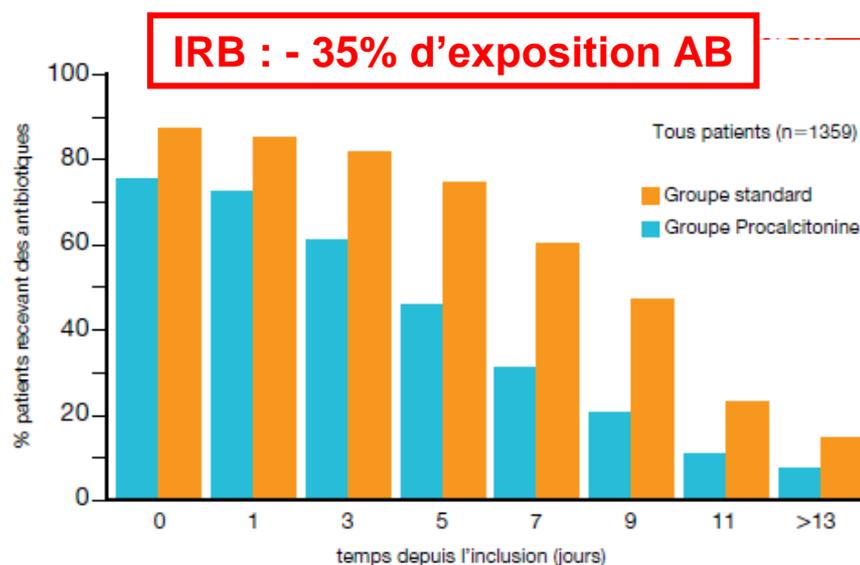


- B·R·A·H·M·S PCT **<0,25 µg/L** ou **Δ PCT \geq -90%** (vs PCT adm) conforte décision de non initiation/arrêt d'ATB

Schuetz, JAMA 2009

Personnaliser la durée de traitement antibiotique

The PROHOSP Randomized controlled Trial, Schuetz JAMA 2009



n = 1359 patients

Adverse effect rate from antibiotics, No. (%)	108 (23.5)	154 (33.1)	-0.6 (-15.4 to -3.8)
Overall adverse outcome	103 (15.4)	130 (18.9)	-3.5 (-7.6 to 0.4)
Death	34 (5.1)	33 (4.8)	0.3 (-2.1 to 2.5)
ICU admission	43 (6.4)	60 (8.7)	-2.3 (-5.2 to 0.4)
Recurrence/rehospitalization	25 (3.7)	45 (6.5)	-2.8 (-5.1 to -0.4)

-30%
d'effets
indésirables
liés aux AB'

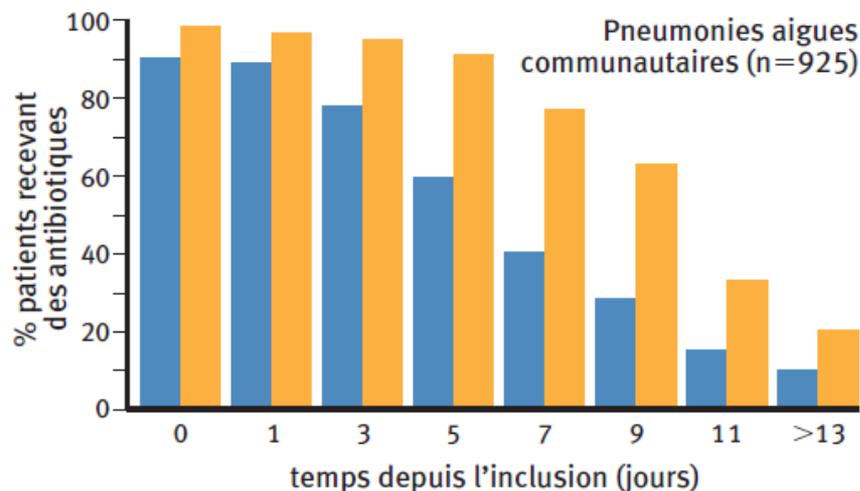
Antibiothérapie guidée la B·R·A·H·M·S PCT permet de réduire sans risque la durée du traitement

Schuetz, JAMA 2009

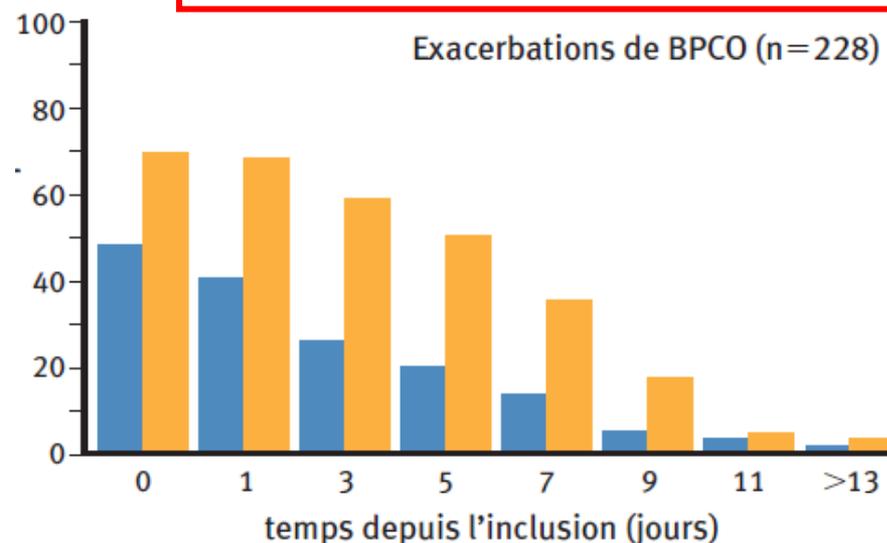
Personnaliser la durée de traitement antibiotique

The PROHOSP Randomized controlled Trial, Schuetz JAMA 2009

PAC : - 32% d'exposition AB



EABPCO : - 50% d'exposition AB



la B·R·A·H·M·S PCT permet de réduire l'exposition aux antibiotiques sans risque pour le patient

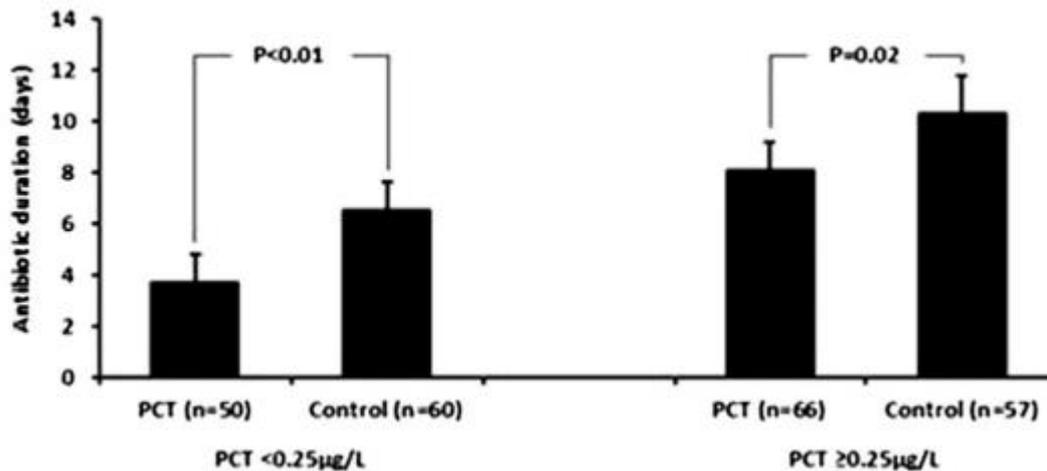
Schuetz, JAMA 2009

Personnaliser la durée de traitement antibiotique

Excluding infection through procalcitonin testing improves outcomes of congestive heart failure patients presenting with acute respiratory symptoms: Results from the randomized ProHOSP trial



N=233 insuffisants cardiaques



En suivant l'algorithme :

• Réduction significative de la durée de traitement AB

Moins 2,1 jours d'AB ($p < 0,01$)

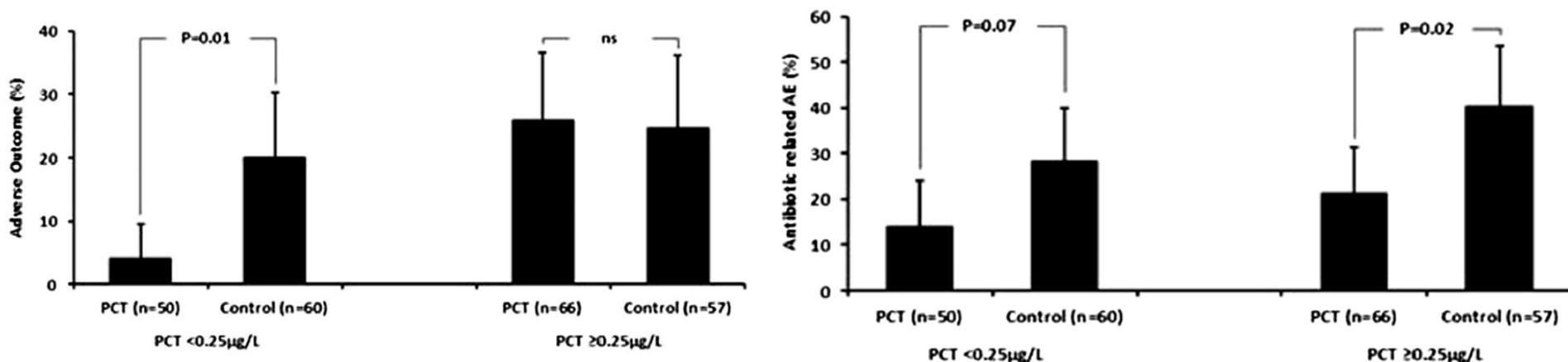
Schuetz, *Journal of international cardiology* 2014

Personnaliser la durée de traitement antibiotique

Excluding infection through procalcitonin testing improves outcomes of congestive heart failure patients presenting with acute respiratory symptoms: Results from the randomized ProHOSP trial



N=233 insuffisants cardiaques



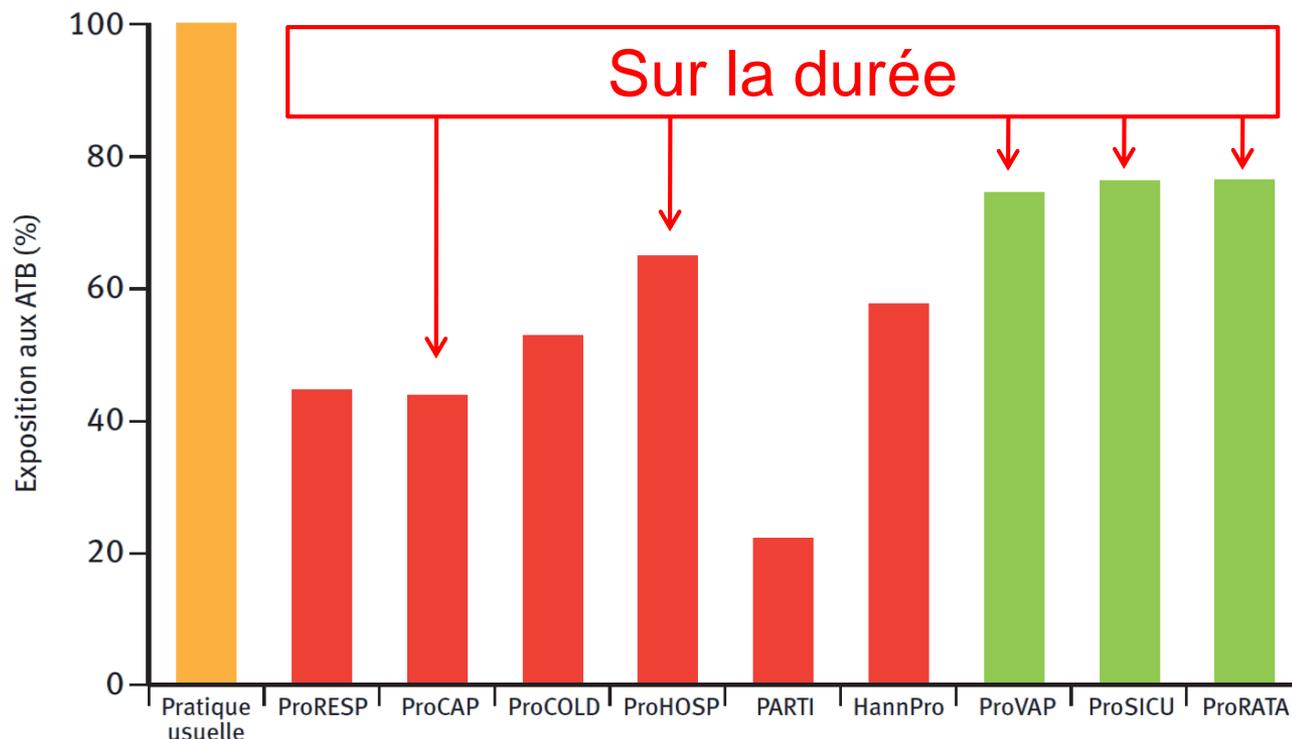
En suivant l'algorithme, diminution significative des effets indésirables et des complications liées aux AB

Moins 16% d'effets secondaires liés aux AB ou de complications ($p < 0,01$)

Schuetz, *Journal of international cardiology* 2014

Personnaliser la durée de traitement antibiotique

Stratégie ATB guidée par la PCT en ville et à l'hôpital
(Schuetz, Expert Rev Anti Infect Ther 2010)



Durée ATB guidée par PCT = **- 25 % d'exposition aux ATB** en moyenne
(IRB et sepsis, notamment PAC)

- Introduction

 - Problématique de l'antibiorésistance

 - Généralités sur la B·R·A·H·M·S PCT

- La B·R·A·H·M·S PCT en pratique

 - Aide au diagnostic de l'infection bactérienne sévère

 - Limiter le recours inutile aux antibiotiques avec la B·R·A·H·M·S PCT

 - Cas particulier : patient de gériatrie

 - Recommandations

- Pour conclure

Problématique de l'infection chez le sujet âgé

- Infection 1^{ère} cause de mortalité après 75 ans
- Indications d'antibiothérapie plus nombreuses
 - Infections urinaires : 10-20% femmes de 65 à 70 ans
50% des femmes en institution
 - Infections pulmonaires : incidence 33 à 115 ‰
- Diagnostic souvent retardé (tableau atypique, absence de fièvre, problèmes de communication)
- BMR fréquentes

=> Bon Usage des antibiotiques encore plus important chez le sujet âgé

Méta-analyse de Lee, *int Journal of clinical practice 2013*

Chez le sujet âgé , la B-R-A-H-M-S PCT a les mêmes spécificités et sensibilités que chez l'adulte jeune

- Sensibilité cumulée =83%, Spécificité cumulée = 83%, AUC = 0,89
- > doit être intégrée dans une règle de décision clinique
- > Les seuils doivent être adaptés en fonction du contexte clinique, comme chez le jeune

Table 2 Summary of subgroup analysis of the included studies by different study characteristics

Variables	Number of studies	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Likelihood ratio+	Likelihood ratio–	AUROC (95% CI)	Diagnostic OR (95% CI)	I ² (95% CI)	Publication bias (Egger's test p)
Procalcitonin									
Overall (17–20)	4	0.83 (0.38–0.98)	0.83 (0.60–0.94)	4.77 (2.49–9.13)	0.20 (0.04–0.97)	0.89 (0.86–0.92)	18.11 (5.32–61.6)	68.0 (67.95–6.86)	0.572
Cut-off = 0.5 (17,19,20)	3	0.48 (0.37–0.59)	0.89 (0.85–0.92)	4.33 (1.51–12.38)	0.58 (0.32–1.05)	0.78 (0.56–0.91)	7.90 (2.16–29.0)	78.7 (31.6–93.4)	0.480
CRP									
Overall analysis (19–21)	3	0.91 (0.39–0.94)	0.36 (0.31–0.96)	1.43 (1.28–1.60)	0.60 (0.47–0.76)	0.80 (0.61–0.91)	9.52 (4.45–20.4)	0.0 (0.0–89.6)	0.706
WBC									
Overall analysis (17,19,20)	3	0.26 (0.19–0.35)	0.86 (0.82–0.89)	2.05 (1.40–3.01)	0.86 (0.74–1.00)	0.70 (0.55–0.85)	2.48 (1.48–4.15)	0.0 (0.0–89.6)	0.805

PCT, procalcitonin; CRP, C-reactive protein.

Chez le sujet âgé, les taux de procalcitonine reflètent la sévérité de la PAC

n=155 Pneumonies communautaires admises aux urgences
âge>65 ans n=99 , âge <65 ans n= 56

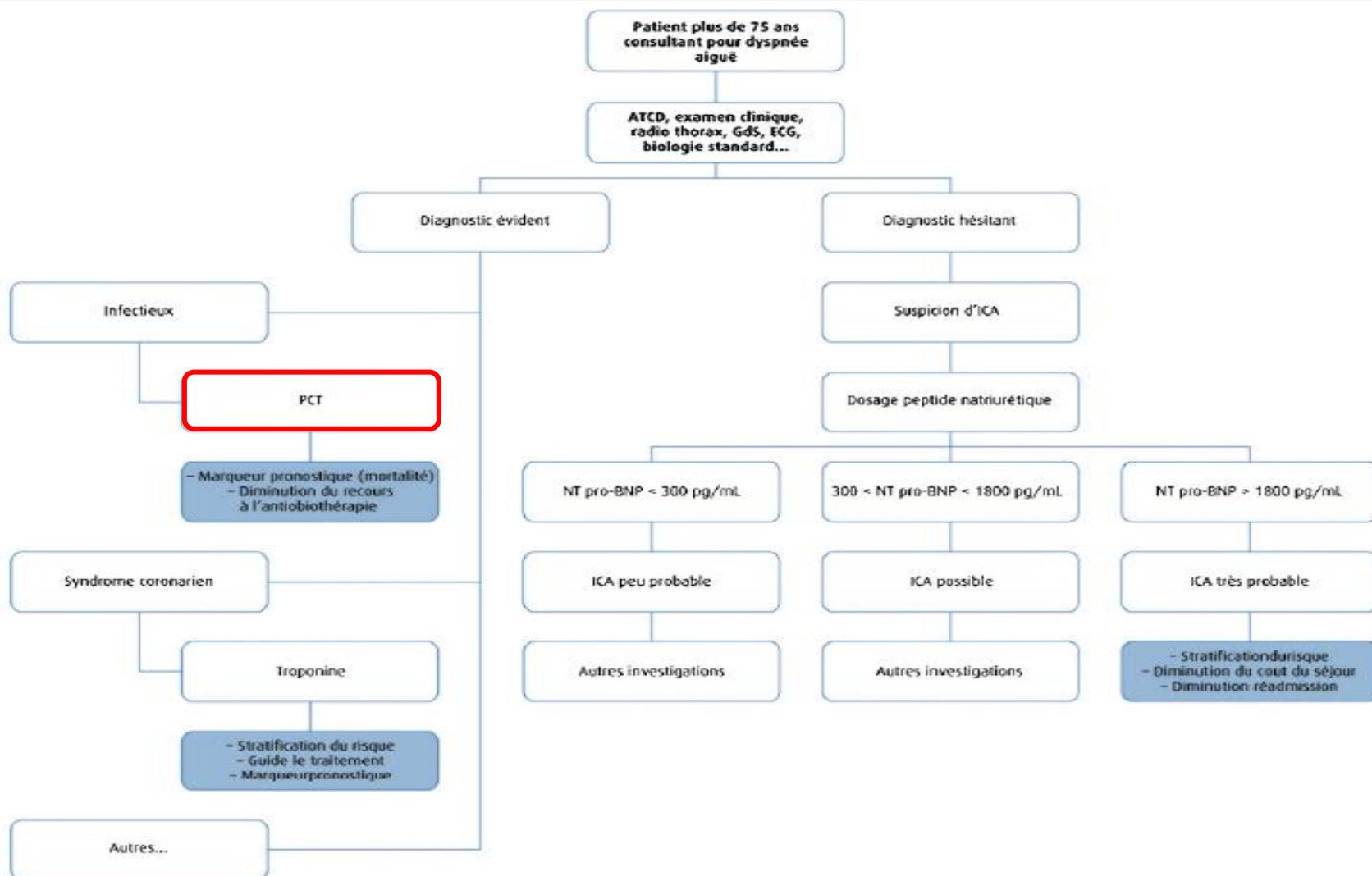
Table 4. Logistic regression result for predicting severe pneumonia: ≥ 65 years

Procalcitonin (ng/mL)	No. (%)	PSI \geq IV		CURB-65 \geq 2	
		OR	95% CI	OR	95% CI
<0,05	18 (18,2)	1,0	-	1,0	-
0,05-0,49	33 (33,3)	1,11	0,24-5,09	1,2	0,38-3,79
0,5-1,99	20 (20,2)	5,0	1,09-22,82	1,86	0,50-6,83
2,00-9,99	17 (17,2)	7,14	1,48-34,38	7,50	1,32-42,76
≥ 10	11 (11,1)	8,75	1,53-50,11	4,50	0,75-26,93

PSI: pneumonia severity index; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

B·R·A·H·M·S PCT est corrélée au CURB 65 et PSI.

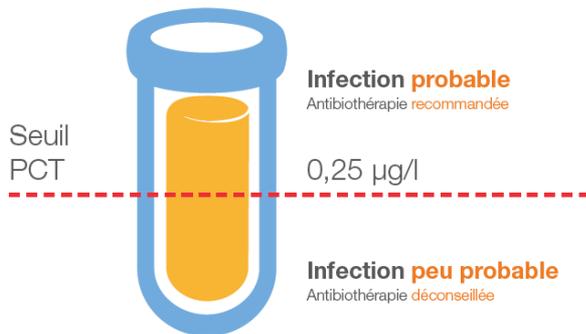
Cas particulier : patient de gériatrie



Algorithme de prise en charge de la dyspnée aiguë du sujet âgé

Teixeira, mise au point, la presse med.2009

Etude interventionnelle randomisée, N= 164 PAC chez sujets âgés >70 ans



Algorithme du groupe PCT:

- Initiation AB si B·R·A·H·M·S PCT >0,25µg/l
- Arrêt si B·R·A·H·M·S PCT <0,25µg/l ou si décroissance > 90%

Antibiothérapie guidée par la B·R·A·H·M·S PCT permet de réduire l'exposition aux antibiotiques chez le sujet âgé

- **À l'initiation** : - 7 % de traitements AB prescrits ($p < 0,05$)
- **Durée de traitement plus courte de 3 ,4 jours** ($p < 0,05$)
- **Aucune différence significative en terme de mortalité à 6 mois**

Roh, abstract, Chest infections 2013

Procalcitonin to individualize antibiotic therapy duration for pneumonia in very old hospitalized patients

- Etude prospective interventionnelle randomisée, multicentriques (6 centres en France)
- N = 107 pneumonies en EHPAD , patient > 80 ans, sous Abie < 3 jours
- Sévérité des pneumonies : 86% CURB 65 = 2 ou 3 et 78% FINE PSI = IV ou V

Algorithme du groupe PCT:

Arrêt AB conseillé si B·R·A·H·M·S PCT <0,25µg/L ou si décroissance > 90%

⇒ En suivant l'algorithme, dans le bras PCT :

- **Durée de traitement 7 jours VS 10,7 dans le gp ctrl (p<0,001, per protocole)***
- **Aucune différence significative en terme de survie, de rechute à 90 jours**

*48% overruling

- Introduction

 - Problématique de l'antibiorésistance

 - Généralités sur la B·R·A·H·M·S PCT

- La B·R·A·H·M·S PCT en pratique

 - Aide au diagnostic de l'infection bactérienne sévère

 - Limiter le recours inutile aux antibiotiques avec la B·R·A·H·M·S PCT

 - Cas particulier : patient de gériatrie

 - Recommandations

- Pour conclure



Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent[☆]

Texte court

Mercredi 15 mars 2006

Les examens biologiques sont d'un apport mal évalué dans le diagnostic des PAC. Une franche hyperleucocytose, des valeurs de CRP et de procalcitonine élevées, sont en faveur d'une PAC d'origine bactérienne. À l'inverse, des valeurs basses de CRP et de procalcitonine confirmées à j2 s'inscrivent contre l'infection bactérienne.

17e conf.de consensus en thérapie anti-infectieuse SPILF ,2006



Le dosage de procalcitonine dans les recommandations pour la prise en charge des méningites communautaires

Examens diagnostiques optionnels (p11):

6. Dosage de la procalcitonine sérique : une valeur au-dessous de 0,5 ng/ml rend très peu probable le diagnostic de méningite bactérienne.

PCT et prise en charge des IRB
(ERS ESCMID, 2011)

Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version

M. Woodhead¹, F. Blasi², S. Ewig³, J. Garau⁴, G. Huchon⁵, M. Ieven⁶, A. Ortqvist⁷, T. Schaberg⁸, A. Torres⁹, G. van der Heijden¹⁰, R. Read¹¹ and T. J. M. Verheij¹² Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Management Inside Hospital

Community-acquired pneumonia

What should be the duration of treatment?

Recommendation: The duration of treatment should generally not exceed 8 days in a responding patient [C2].

Biomarkers, particularly PCT, may guide shorter treatment duration.

ERS ESCMID, 2011

Revue d'experts (Institut Maurice Rapin part II) sur le rôle des biomarqueurs dans la gestion de l'antibiothérapie

Indications où le dosage de PCT est reconnu utile dans la stratégie AB :

à l'initiation :

- **pancréatite** : PCT > 0,5-1 µg/L = aide à la prédiction d'infection de nécrose
- **IRB communautaires de l'adulte** : PCT < 0,25 µg/L = conforte la levée de l'ATB
NB: si forte suspicion clinique d'inf bact. : renouveler PCT dans les 6 hr + réévaluer clinique.
- **méningite de l'enfant** : PCT au seuil de 0,5 µg/L, non pas seule mais au sein d'une règle de décision clinique, comme le BMS : ex Méningitest® (incluant la PCT)

dans l'arrêt du traitement :

- **en ville ou à l'hôpital** : chez l'adulte souffrant d'IR documentée ou non : arrêt de l'ATB si PCT à J3 < 0,25 ou si \searrow > 80-90% par rapport à PCT max
- **en réanimation : patients infectés, immunodéprimés inclus** (sauf neutropénique et post greffe de moelle) : arrêt ATB si PCT à J3 < 0,5 µg/L ou si \searrow > 80% vs PCT max.
nb : minimum 5 jours ATB en cas de bactériémie +.

Quenot, *Annals of Int Care* 2013



European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200
doi:10.1093/eurheartj/ehw128

ESC GUIDELINES



2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

Assessment of procalcitonin levels may be considered in patients with AHF with suspected coexisting infection, particularly for the differential diagnosis of pneumonia and to guide antibiotic therapy,⁵²⁷ if considered.

ESC, guidelines 2016

- Introduction

 - Problématique de l'antibiorésistance

 - Généralités sur la B·R·A·H·M·S PCT

- La B·R·A·H·M·S PCT en pratique

 - Aide au diagnostic de l'infection bactérienne sévère

 - Limiter le recours inutile aux antibiotiques avec la B·R·A·H·M·S PCT

 - Cas particulier : patient de gériatrie

 - Recommandations

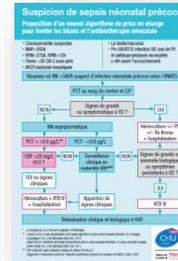
- Pour conclure



- La **B·R·A·H·M·S PCT** est le marqueur biologique le plus performant pour diagnostiquer l'infection bactérienne.
- En complément de la clinique, elle permet **de favoriser le bon usage des antibiotiques**.
- Une stratégie antibiotique guidée par la **B·R·A·H·M·S PCT** permet **d'écourter le traitement ATB sans risque pour le patient, immunodéprimés inclus**.
- En favorisant la juste prescription des antibiotiques, **B·R·A·H·M·S PCT** **permet d'optimiser la prise en charge globale du patient** (effets secondaires, mortalité).

B·R·A·H·M·S PCT c'est aussi des projets innovants sur mesure:

- Des services personnalisés (Pocket card et poster avec algorithmes et logo du service)



- Soutien à la recherche clinique, aide à la rédaction d'article scientifique ou de cas cliniques, support statistique...



Pour en savoir plus...

www.biomarqueursinfos.fr

SEMAINE MONDIALE POUR UN BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES
Du 14 au 20 novembre 2016

#AntibioticResistance

Organisation mondiale de la Santé

SEMAINE MONDIALE POUR UN BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES 2016
Agents de santé, décideurs, grand public, monde agricole... nous pouvons tous faire quelque chose pour lutter contre l'antibiorésistance et préserver leur efficacité le plus longtemps possible. Et vous, que pouvez-vous faire ?
Voir aussi : [procalcitonine pour limiter la résistance aux antibiotiques](#)

[Pour en savoir plus](#)

Nos biomarqueurs innovants



Suivez-nous sur twitter
[@Procalcitonine](https://twitter.com/Procalcitonine)

Appli iPCT



Annexes

Cas particuliers d'interprétation

Élévation de PCT indépendantes d'une cause bactérienne :

Maladies et syndromes systémiques :

- syndrome d'activation macrophagique,
- maladie de Kawasaki
- coup de chaleur,
- syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse [DRESS],
- syndrome hyper IgD,
- défaillance circulatoire prolongée & arrêt cardiaque

Phases aiguës de situations circonstancielles

- premiers jours du polytraumatisé / du grand brûlé
- nouveau né dans les 72H après naissance
- hépatites virales [en cas de cytolysse importante],
- thyroïdite de De Quervain

Cancérologie et hématologie

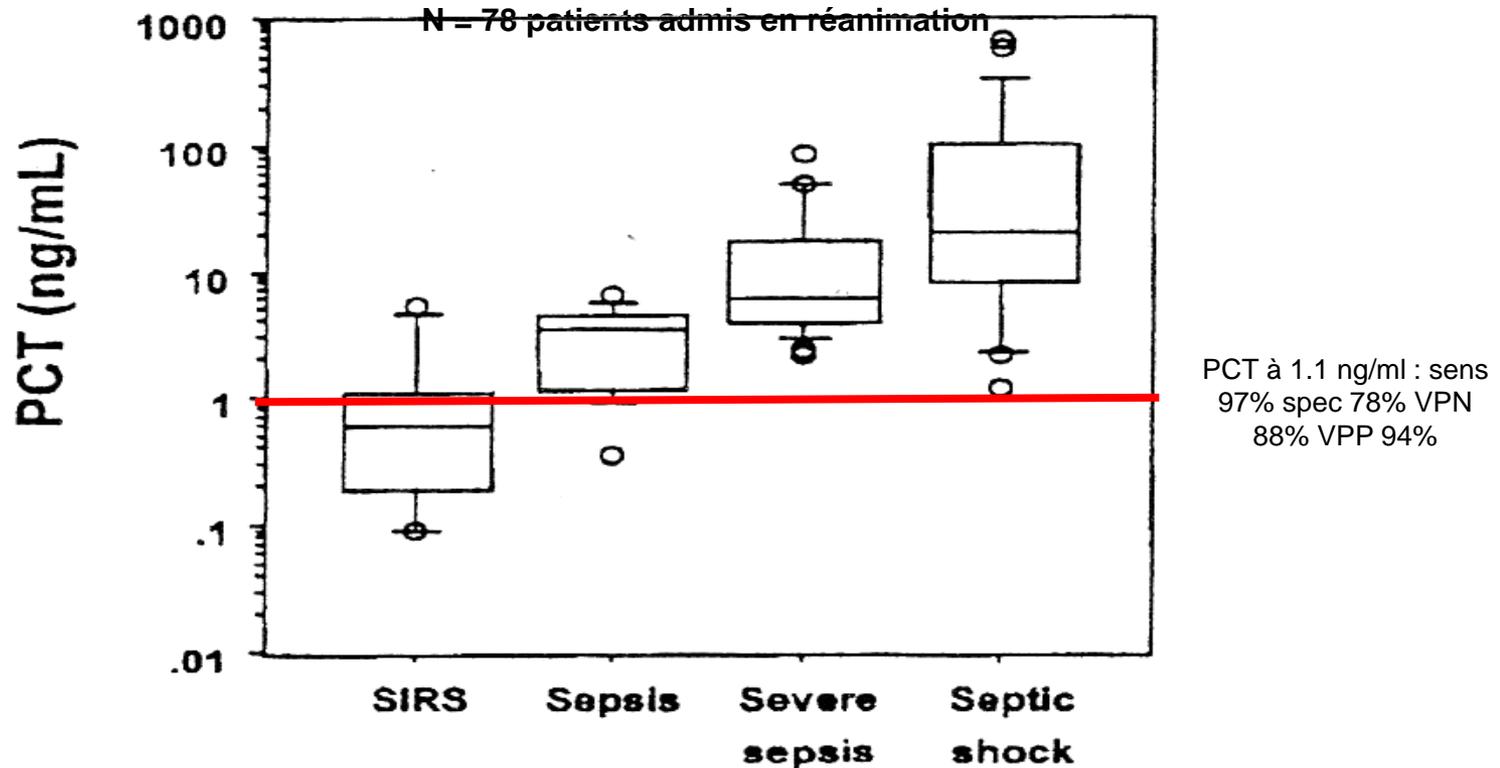
- injection d'OKT3 en post-tranplantation d'organe,
- post-injection d'acide zolédronique,
- carcinomes bronchiques à petites cellules,
- cancers médullaires de la thyroïde,
- tumeur carcinoïde, foie multi-métastatique

Infection fongique systémique, ou accès pernecieux palustre

Non élévation de la PCT malgré une infection bactérienne :

- A la phase la plus précoce de l'infection (<6 hr), notamment certaines pneumonies communautaires vues précocement
- Patient préalablement traité par AB efficace
- Pneumonies à germes atypiques
- Tuberculose
- Brucellose
- Maladie de Lyme
- Infections très localisées : abcès des parties molles, médiastinites...
- Technique de dosage et/ou **seuil non adaptés au contexte clinique**

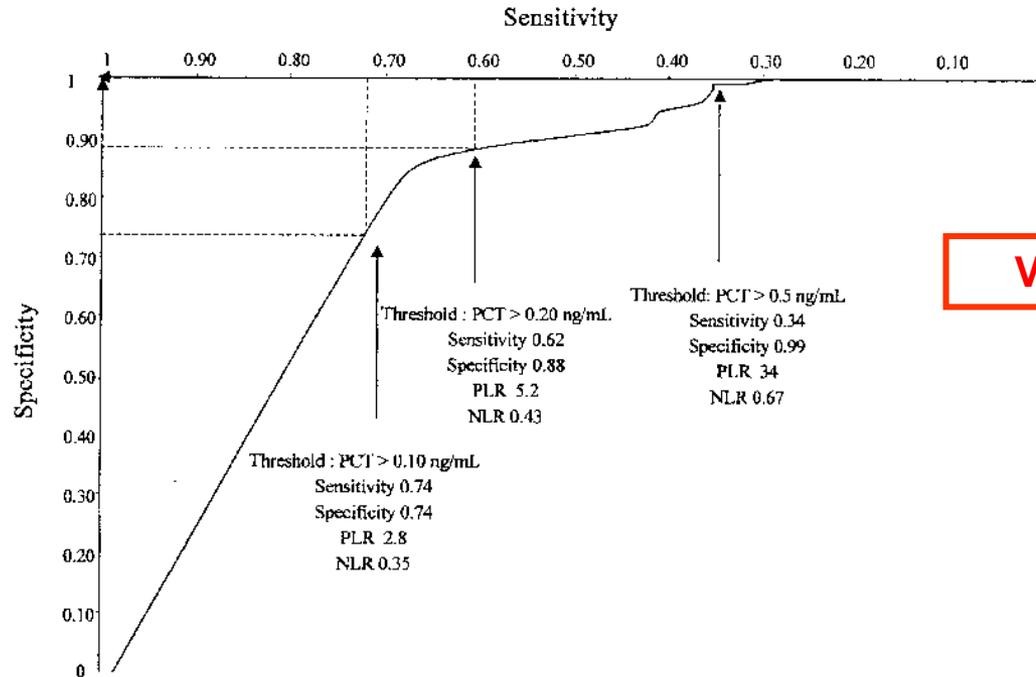
B·R·A·H·M·S PCT et gravité de l'infection : marqueur de l'infection systémique



B·R·A·H·M·S PCT est corrélée à la sévérité de l'infection

Harbarth, Am J Respir Crit Care Med 2001

B·R·A·H·M·S PCT et gravité de l'infection : marqueur de l'infection systémique



VPP 96%, RV+ 34

B·R·A·H·M·S PCT > 0.5 µg/L = infection systémique

-> PAS de RAD
(jusqu'à preuve du contraire)

Hausfater, CID 2002

B·R·A·H·M·S PCT et méningites à examen direct négatif

30% à 40% des MB = examen direct négatif

151 méningites aiguës avec examen direct négatif

Table 3 Comparison of the efficiency of the emergency physician and various biological results

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	PLR	NLR	Accuracy
→ Emergency physician	0.89	0.77	0.31	0.96	3.86	0.14	0.79
CSF leukocyte count	0.50*	0.94	0.53	0.94	8.33*	0.53	0.71
% CSF leukocyte	0.78	0.75	0.30	0.96	3.12	0.29	0.71
CSF/blood glucose ratio	0.33*	0.42*	0.07	0.82	0.57*	1.60*	0.11*
CSF protein	0.63*	0.94	0.58	0.96	10.50*	0.39	0.75
Serum CRP	0.78	0.74	0.28	0.96	3.00	0.30	0.75
→ Serum PCT	0.87	1.00*	1.00*	0.99	>100*	0.23	0.99*

PPV indicates positive predictive value; NPV, negative predictive value; PLR, positive likelihood ratio; NLR, negative likelihood ratio.

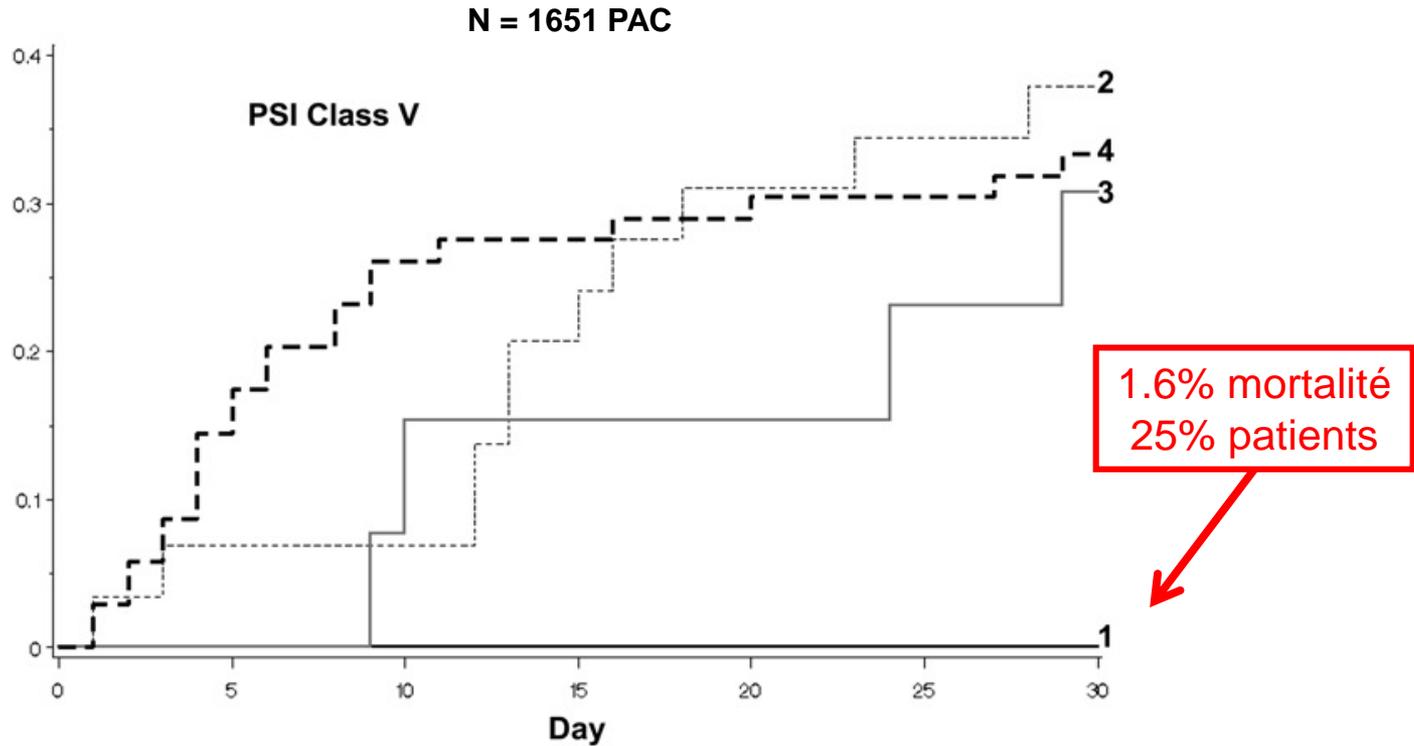
* $P < .05$ vs emergency physician; the threshold value for each variable was determined by the ROC curve (Table 4).

B·R·A·H·M·S PCT = meilleur outil d'aide au diagnostic face à une méningite à examen direct négatif

(RV+>100)

Ray, Am J Emerg Med 2007

B·R·A·H·M·S PCT et stratification du risque des PAC

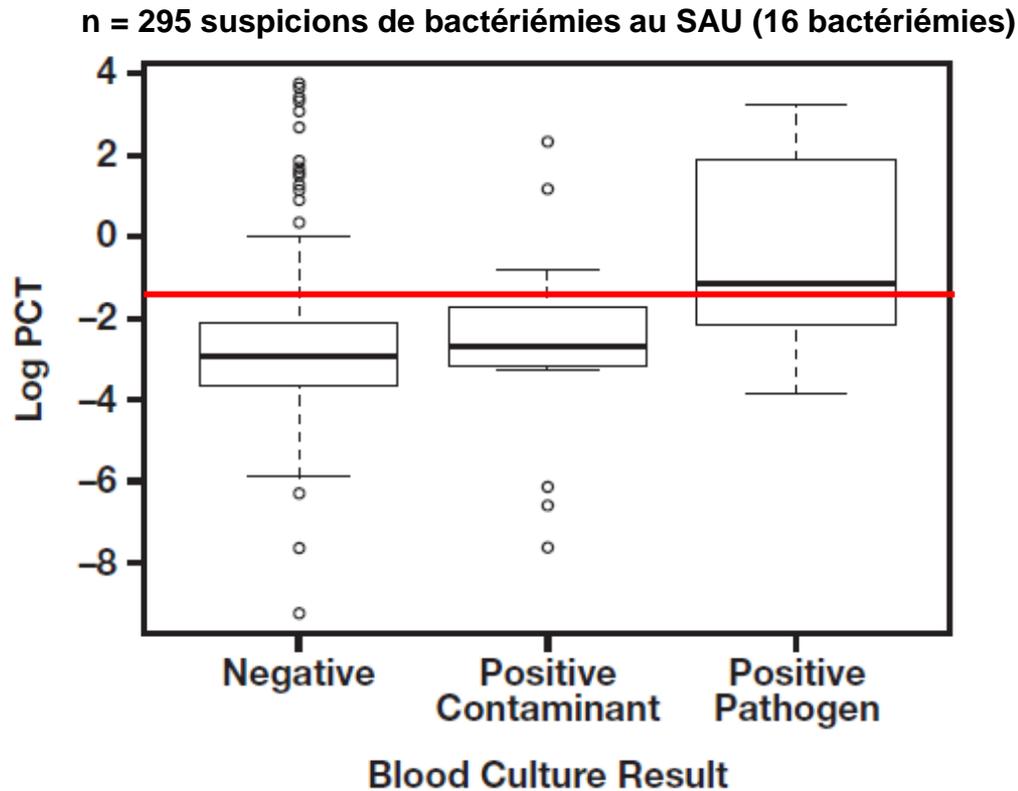


Mortalité (PSI IV-V; CURB 3) + **B·R·A·H·M·S PCT <0.1 µg/L** = mortalité (PSI I-III; CURB 1-2)

Haug, annals Em Med 2008

Limiter le recours aux hémocultures

B·R·A·H·M·S PCT et bactériémie



B·R·A·H·M·S PCT < 0.14 µg/L = 98% VPN pour exclure les hémocultures inutiles

Riedel, am J clin Pathol 2011

Limiter le recours aux hémocultures

B·R·A·H·M·S PCT et bactériémie

N = 581 urosepsis en médecine générale ou au SAU (23% bactériémies)

PCT cutoff value, µg/l	No. of cases under the cutoff value, (%)	Sensitivity, %	Specificity, %	NPV, %	PPV, %	LR+	LR-	Hc
0.10	108 (19)	99	24	98	27	1.29	0.06	- 40%
0.25	234 (40)	95	50	97	36	1.91	0.11	- 20%
0.50	319 (55)	82	66	93	41	2.37	0.28	
2.00	448 (77)	53	86	86	53	3.82	0.54	
10.0	531 (91)	22	95	81	58	4.74	0.82	

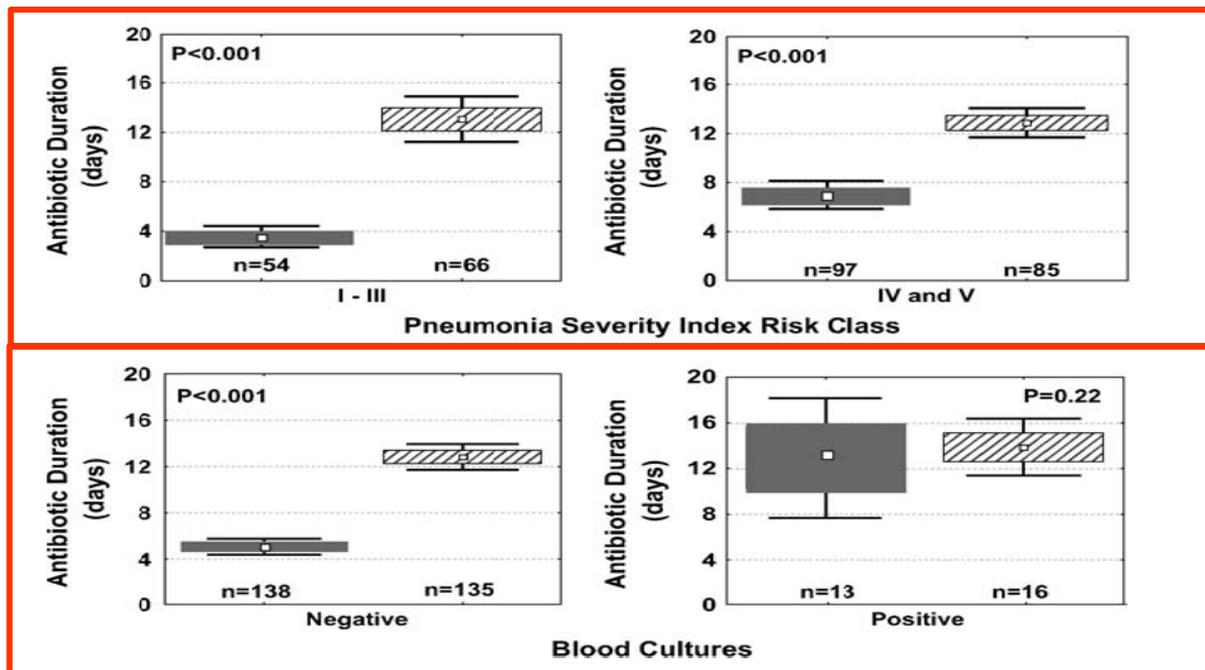
B·R·A·H·M·S PCT faible = limiter les hémocultures inutiles

Economies de 26€ par patient (test PCT inclu)

Van Newkoop, Critical Care 2010

Limiter le recours aux hémocultures

B·R·A·H·M·S PCT et stratification du risque des PAC



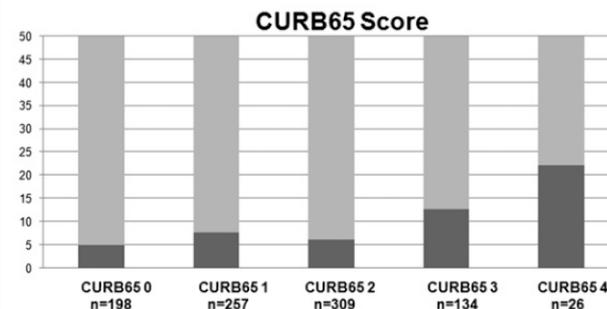
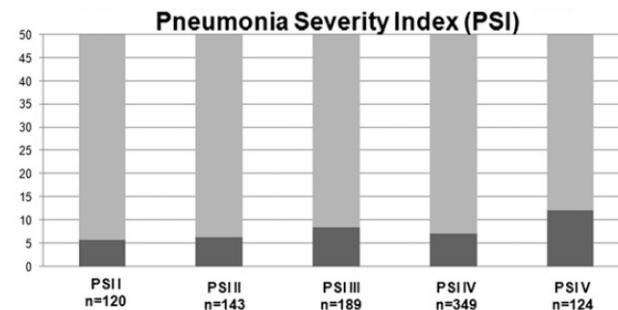
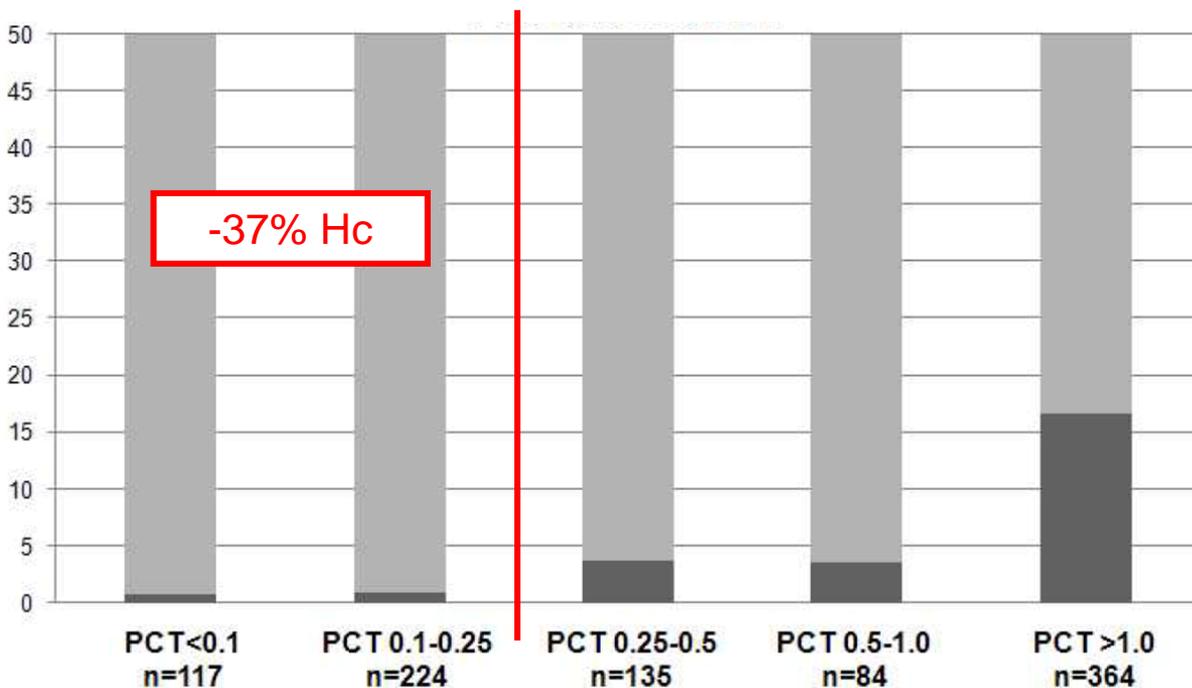
B·R·A·H·M·S PCT : durée de traitement ATB adaptée à chaque patient

Christ-Crain, am J Respir Crit Care Med 2006

Limiter le recours aux hémocultures

B·R·A·H·M·S PCT et prédiction de bactériémie dans les PAC

N = 925 PAC (73 Hc+)



B·R·A·H·M·S PCT < 0.25 µg/L = 96% VPN pour exclure les hémocultures inutiles

Economies de 18€ par patient (test PCT inclu)

Muller, Chest 2010

Limiter le recours aux hémocultures

B·R·A·H·M·S PCT et prédiction de bactériémie dans les PAC

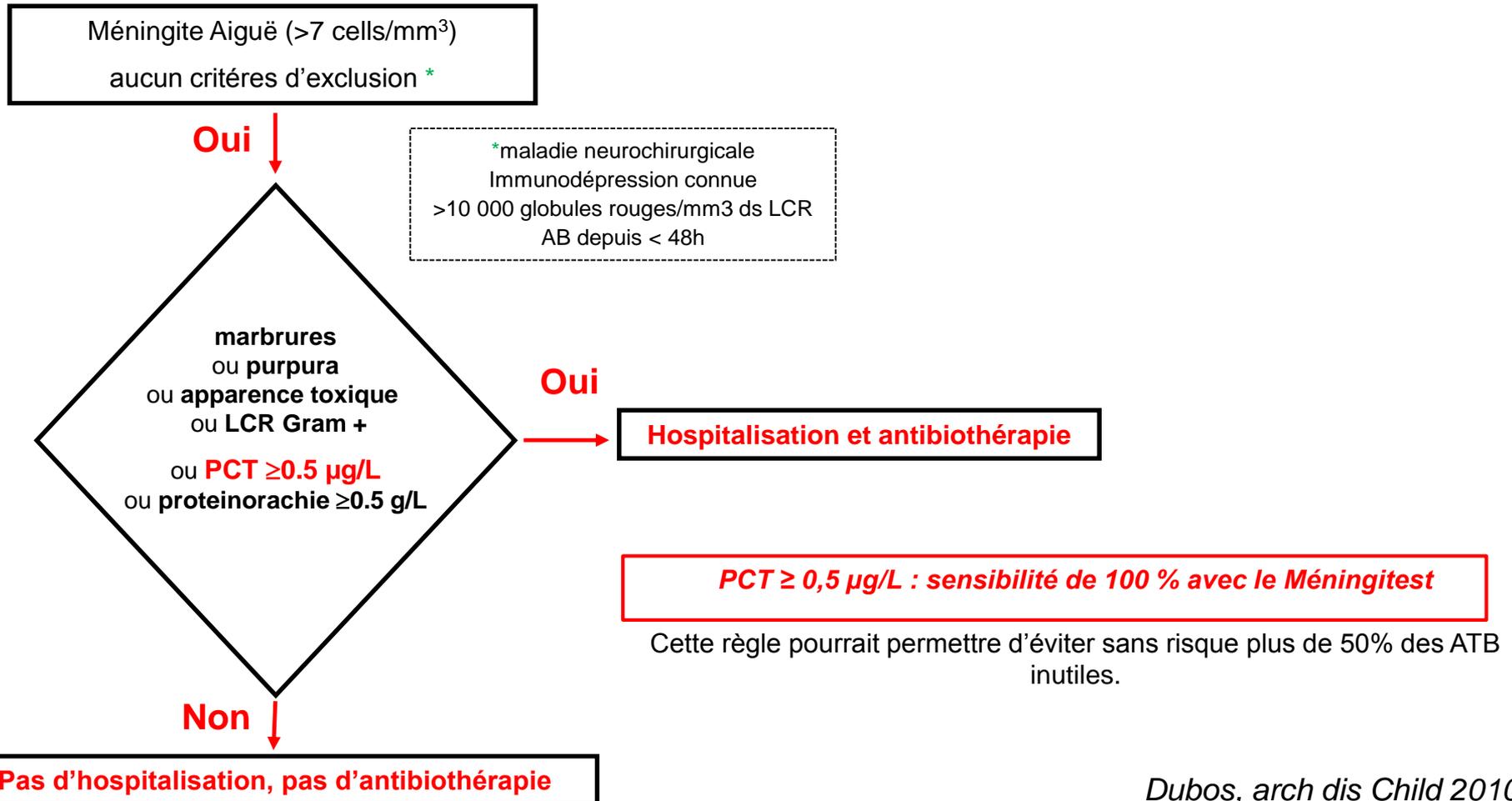
Variable	No PCT Measurement, Blood Culture in All Patients	PCT Cutoff				
		0.1 µg/L	0.25 µg/L	0.5 µg/L	1.0 µg/L	1.5 µg/L
Reduction in blood culture collection, %	...	12.6	36.9	51.5	60.5	67.5
Total costs for blood culture collection, USD	134,125	117,225	84,633	65,051	52,979	43,591
Total costs for initial PCT measurement, USD	...	27,750	27,750	27,750	27,750	27,750
Total costs per patient, USD	145	157	121	100	87	77

For cost calculations, 145 USD per two blood cultures and 30 USD per PCT measurement was assumed. USD = US dollars.

B·R·A·H·M·S PCT < 0.25 µg/L = 96% VPN pour exclure les hémocultures inutiles
Economies de 18€ par patient (est. PCT inclu)

Muller, Chest 2010

Meningitest: règle de décision en pédiatrie

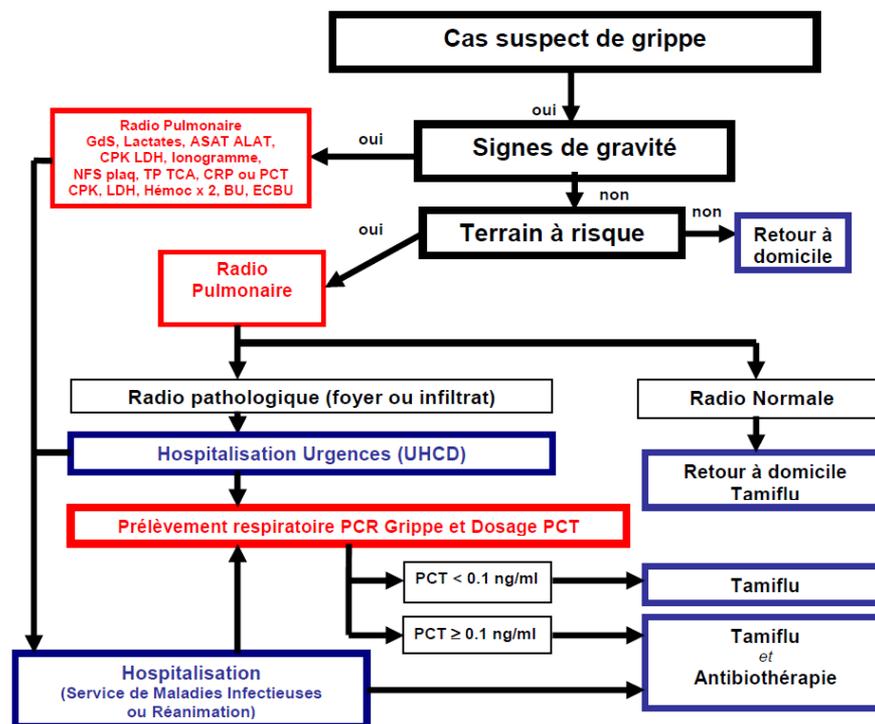


Dubos, arch dis Child 2010

B·R·A·H·M·S PCT et surinfections de grippe sévères

Prise en charge diagnostique et thérapeutique des cas suspects de grippe en période d'épidémie de grippe saisonnière aux urgences et au cours des premières heures d'hospitalisation.

Recommandations pour la saison 2010-2011.



Rapport COREB 2010

Procalcitonine et prise en charge des patients peu sévères



Low acuity patients

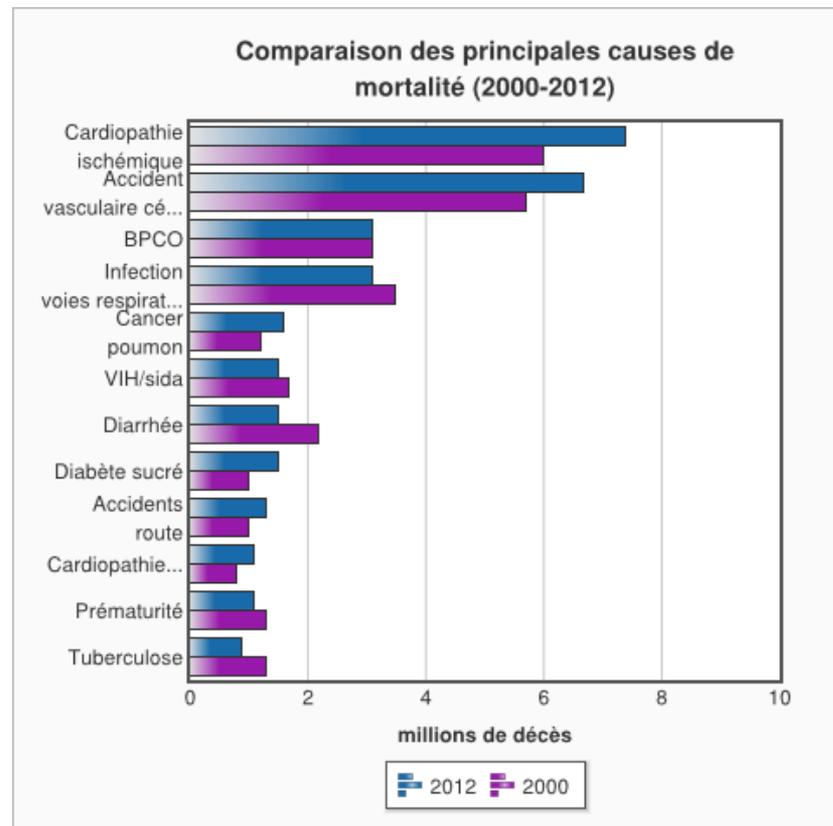
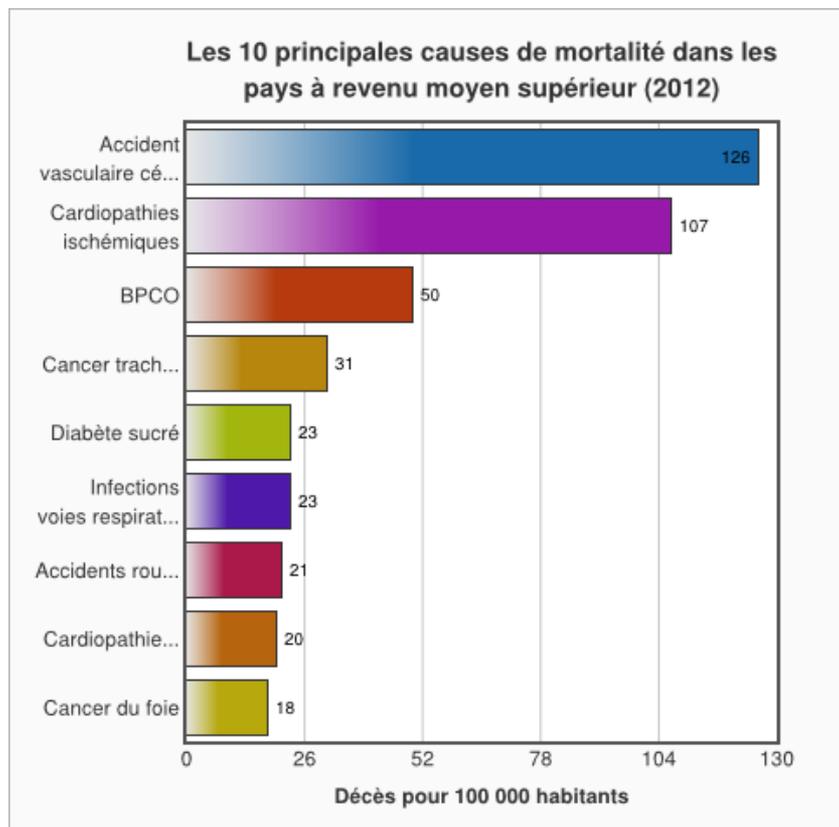
(upper respiratory infection, bronchitis, primary care)

	Procalcitonin ($\mu\text{g/L}$)			
	$<0.1\mu\text{g/L}$	$<0.25\mu\text{g/L}$	$\geq 0.25\mu\text{g/L}$	$>0.5\mu\text{g/L}$
Diagnosis	Bacterial infection highly unlikely → consider alternative diagnosis	Bacterial infection unlikely → consider alternative diagnosis	Bacterial infection likely	Bacterial infection highly likely
Prognosis	Very low risk for sepsis related complication	Low risk for sepsis related complication	High risk for bacteremic infection	High risk for adverse outcome
Therapy	Withhold initial AB	Consider withholding AB → recheck PCT	Start AB → monitor PCT for stopping AB treatment if PCT $<0.25\mu\text{g/L}$	Start AB → monitor PCT for stopping AB treatment if PCT $<0.25\mu\text{g/L}$

Schuetz, Chest 2012

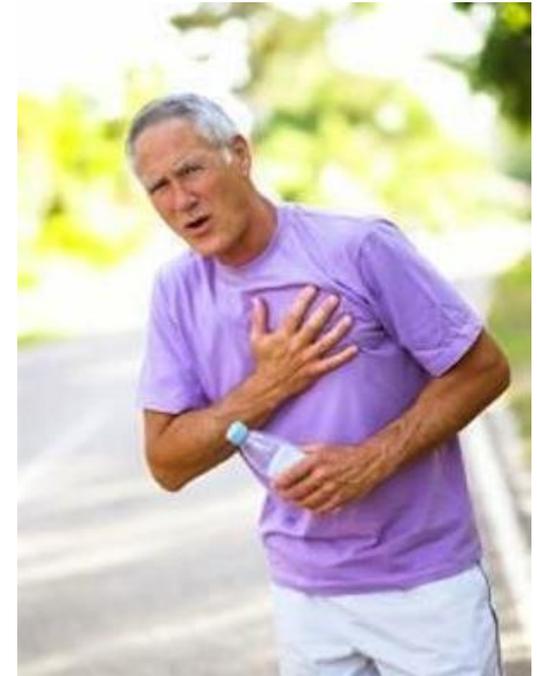
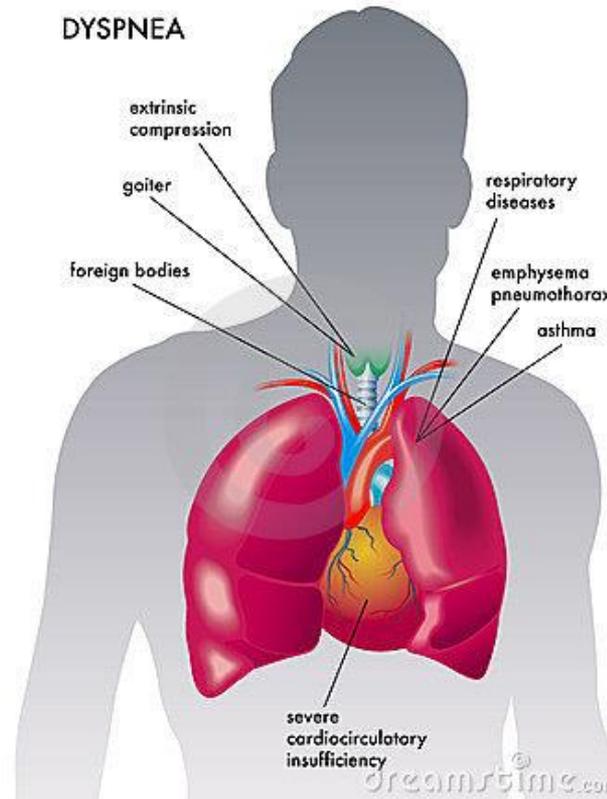
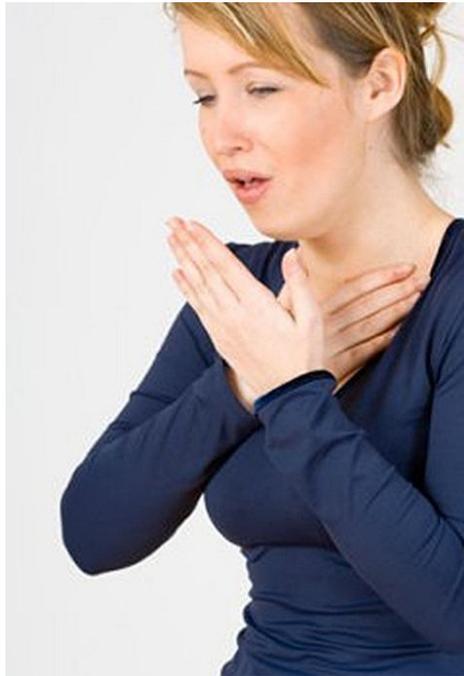
La prise en charge des dyspnées

Principales causes de mortalité dans le monde



OMS, données internet 2012

La prise en charge des dyspnées



La dyspnée peut impliquer des processus pathologiques divers, notamment respiratoires ou cardiaques

La prise en charge des dyspnées

Diagnostic différentiel de la dyspnée			
	Causes respiratoires	Causes cardiaques	Autres
Dyspnée aiguë	Bronchospasme	Ischémie myocardique	
	Embolie pulmonaire	Insuffisance cardiaque	
	Pneumothorax	Tamponade cardiaque	
	(Broncho)-pneumonie		
	Obstruction des voies aériennes		
	Aspiration		
	Anaphylaxie		
Dyspnée chronique	BPCO, asthme, bronchiectasies	Insuffisance cardiaque	Déconditionnement physique
	Pathologie tumorale primaire ou secondaire	Insuffisance coronarienne	Causes psychogéniques
	Obstruction des voies aériennes	Arythmie cardiaque	Anémie
	Epanchement pleural	Maladies péricardiques	Reflux gastro-œsophagien
	Maladies restrictives : <ul style="list-style-type: none">• obésité morbide• maladies neuromusculaires (cypho-scolioses, myopathies, myasthénie, SLA)• séquelles chirurgie, TBC• maladies infiltratives diffuses	Valvulopathies	Acidose métabolique
	Hypertension artérielle pulmonaire		Cirrhoses Maladies thyroïdiennes

La dyspnée peut impliquer des processus pathologiques divers, notamment respiratoires ou cardiaques

La prise en charge des dyspnées

Un traitement pharmacologique?



Antibiotiques

et/ou?

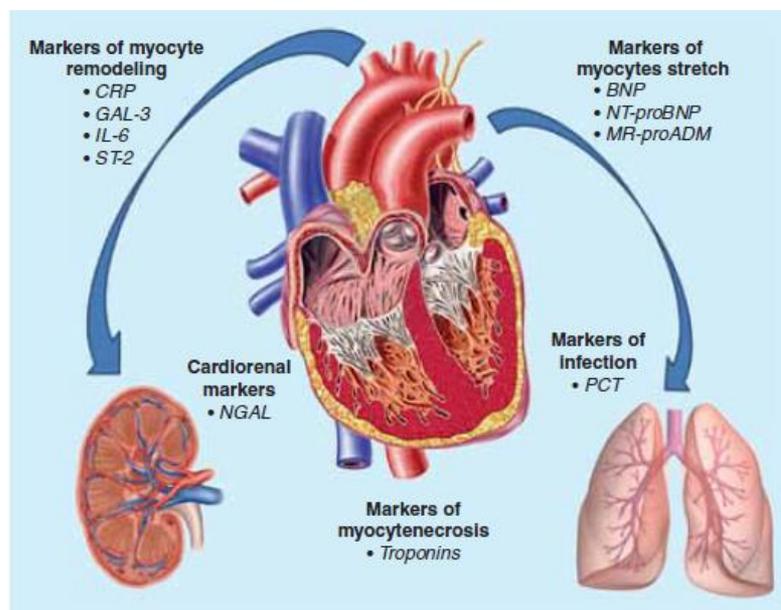


Diurétiques de l'anse

Le traitement de la dyspnée tient compte de son origine

La prise en charge des dyspnées

La Procalcitonine comme marqueur d'infection chez l'insuffisant cardiaque



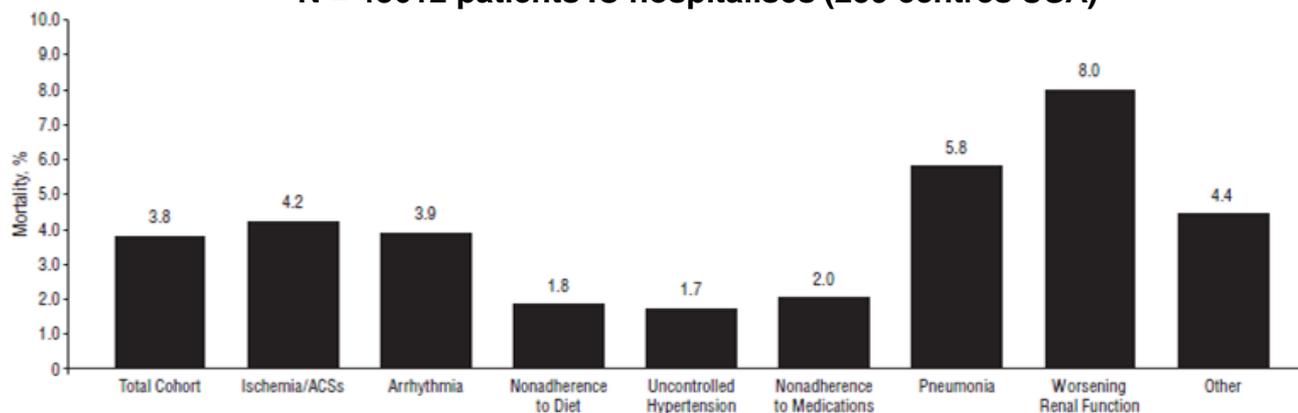
“The clinical utility of PCT in regards to HF lies in its ability to distinguish between cardiac and non-cardiac dyspnea.... Respiratory tract infections can significantly increase the risk of mortality and morbidity in patients with HF, and can further complicate cardiac symptoms and worsen cardiac events”

Iqbal, Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2013

Dyspnée de l'insuffisant cardiaque

Facteurs aggravant l'IC hospitalisé

N = 48612 patients IC hospitalisés (259 centres USA)



Factor	No. of Patients	Adjusted Length of Stay Ratio	P Value	In-Hospital Mortality	
				Adjusted Odds Ratio (95% Confidence Interval)	P Value
Ischemia/acute coronary syndrome	7155	0.99	.22	1.20 (1.03-1.40)	.02
Arrhythmia	6552	1.04	<.001	0.85 (0.71-1.01)	.07
Nonadherence to diet	2504	0.96	.01	0.69 (0.48-1.00)	.05
Uncontrolled hypertension	5220	0.96	<.001	0.74 (0.55-0.99)	.04
Nonadherence to medications	4309	0.96	<.001	0.88 (0.67-1.17)	.39
Pneumonia/respiratory process	7426	1.08	<.001	1.60 (1.38-1.85)	<.001
Worsening renal function	3304	1.09	<.001	1.48 (1.23-1.79)	<.001
Other	6171	0.99	.23	1.15 (0.97-1.36)	.10

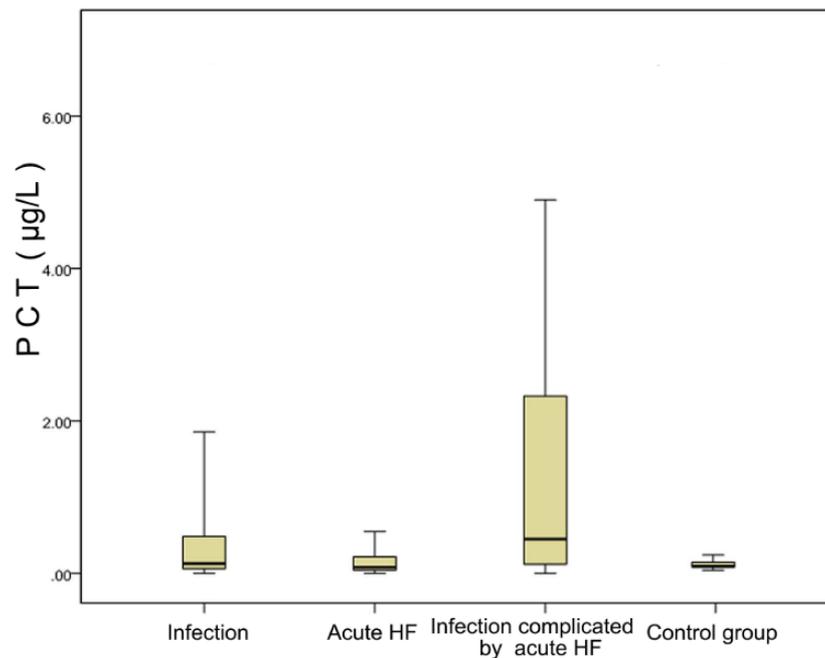
15% des patients hospitalisés pour une IC présentent également une pneumonie, facteur de gravité

Fonarrow, Arch Intern Med 2008

Dyspnée de l'insuffisant cardiaque

Les antibiotiques ne doivent pas être automatiques chez les patients cardiaques

N = 4698 patients (dont 1183 IC infectés et 1364 IC non infectés)



B·R·A·H·M·S PCT augmente en cas d'infection chez l'insuffisant cardiaque

Wang, Critical care 2014

Dyspnée de l'insuffisant cardiaque

N = 4698 patients (dont 1183 IC infectés et 1364 IC non infectés)

Class	Cutoff ($\mu\text{g/L}$)	Sensitivity	Youden index	Positive predicative value	Negative predicative value	Accuracy	Z	P
Simple infection	0.1	56.3	0.284	95.1	14.7	57.8	11.345	<0.05
Infection complicated by class II heart failure	0.1	76.6	0.487	90.9	45.7	75.6	20.232	<0.05
Infection complicated by class III heart failure	0.1	78.4	0.505	87.6	57.1	76.6	20.168	<0.05
Infection complicated by class IV heart failure	0.1	87.2	0.593	68.6	89.0	78.3	16.518	<0.05

NYHA II et III: B·R·A·H·M·S PCT > 0.1 $\mu\text{g/L}$ infection probable (VPP 87-91%)

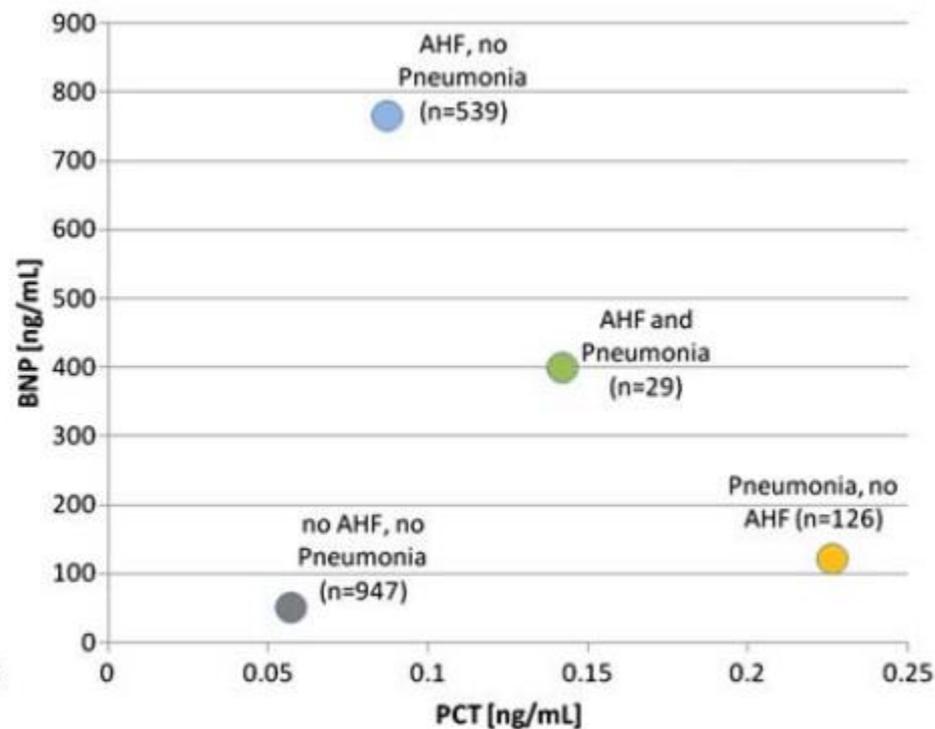
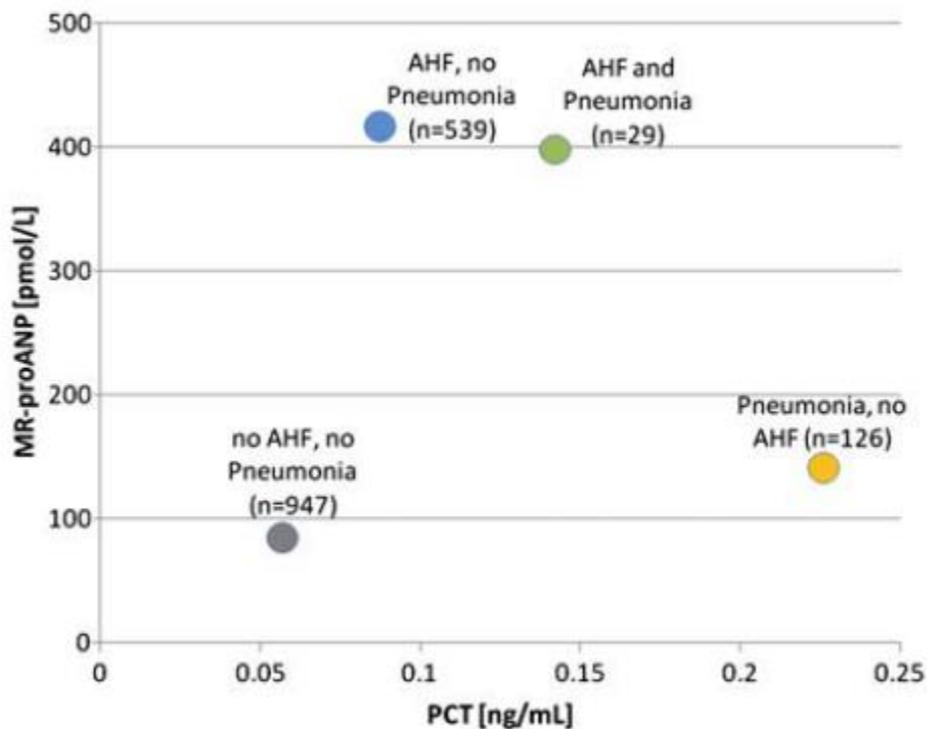
NYHA IV: B·R·A·H·M·S PCT < 0.1 $\mu\text{g/L}$ infection improbable (VPN 89%)

Wang , critical care 2014

Dyspnée de l'insuffisant cardiaque

B·R·A·H·M·S PCT et insuffisance cardiaque au SAU

N= 1641 patients dyspnéiques au SAU



B·R·A·H·M·S PCT > 0.21 µg/L: pneumonie probable chez l'IC, traitement ATB conseillé

Maisel, Eur J Heart Fail 2012