

Usage de la procalcitonine pour guider l'utilisation des antibiotiques en cas de sepsis

Lucie Tran^{1,2}, Catherine Ferland³, B.Pharm., M.Sc., Anita Ang³, B.Pharm., M.Sc.

¹Assistante de recherche en Gérance des antimicrobiens au moment de la rédaction, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Pharmacienne, Université Paris-Sud XI, Paris, France;

³Pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 29 octobre 2015; Accepté après révision par les pairs le 10 février 2016

Résumé

Objectif : L'objectif est de discuter de l'intérêt de la procalcitonine comme biomarqueur de l'infection bactérienne dans les situations de sepsis.

Sources des données : Les données proviennent d'une recherche effectuée dans la base de données PubMed, sans limites de dates. Les études prospectives à répartition aléatoire contrôlées et les référentiels internationaux publiés entre 2005 et 2015 ont été sélectionnés pour cet article à l'aide des mots anglais *antibiotic, procalcitonin, sepsis, septic shock*.

Sélection des études et extraction des données : Les études comparatives prospectives à répartition aléatoire et les référentiels internationaux ont été sélectionnés pour cet article.

Analyse des données : La procalcitonine est un marqueur spécifique et précoce de l'infection bactérienne. Sa supériorité, en matière de sensibilité et de spécificité, face à d'autres marqueurs tels que la protéine C-réactive a été démontrée. Certaines études ont montré que l'utilisation du dosage de la procalcitonine comme facteur décisionnel dans la stratégie thérapeutique pour les patients septiques – en présence ou non de choc – hospitalisés dans une unité de soins intensifs, a entraîné une diminution de la durée de l'antibiothérapie et de l'hospitalisation, sans répercussion délétère sur l'évolution clinique des patients. Une telle utilisation pourrait être associée à des coûts de santé moindres. Cependant, les protocoles et les seuils d'intervention utilisés dans les différentes études sont hétérogènes et le taux de non-adhésion au protocole varie de 16 à 84 %, ce qui pourrait entraîner un biais de résultats.

Conclusion : La procalcitonine semble être un marqueur pronostic intéressant pour la prise en charge du sepsis. Cependant, d'autres études s'avèrent nécessaires pour valider cet outil. L'outil s'interprète en concordance avec les autres résultats de laboratoire et l'évaluation clinique du patient reste l'élément prédominant dans la décision thérapeutique.

Mots clés : Antibiotique, choc septique, procalcitonine, sepsis

Introduction

Les infections bactériennes, en présence d'un sepsis, sont en grande partie responsables des décès et des maladies associées observées dans les unités de soins intensifs¹. Les antibiotiques, pierre angulaire du traitement des infections bactériennes, sont largement utilisés dans nos établissements.

Le sepsis est une complication grave de l'infection, qui peut évoluer en sepsis grave et en choc septique, augmentant davantage le risque de décès. Le sepsis est défini par la présence (probable ou documentée) d'une infection, associée à des critères de syndrome de réponse inflammatoire généralisée (SRIG)². Le SRIG est un état inflammatoire qui affecte l'organisme dans son ensemble et qui peut être d'origine infectieuse ou non (p. ex. d'origine hémorragique,

traumatique ou inflammatoire). Il est souvent difficile de distinguer rapidement l'origine infectieuse ou non d'un SRIG. Or, il est primordial de traiter le plus rapidement possible un sepsis grave ou un choc septique, puisque chaque heure supplémentaire sans traitement antibiotique entraîne une diminution de 7 % des chances de survie du patient³. L'étude de Ferrer et coll., portant sur une cohorte de 17 990 patients en sepsis grave ou choc septique, montre également que le raccourcissement du délai d'administration de l'antibiotique est important pour améliorer la survie des patients⁴. Enfin, le risque de décès augmente de façon linéaire avec chaque heure écoulée avant le début du traitement⁴.

L'utilisation croissante des antibiotiques a entraîné une augmentation de la résistance bactérienne, qui représente maintenant un sérieux enjeu de santé publique. En Europe,

Pour toute correspondance : Anita Ang, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 1058, rue Saint-Denis, Montréal (Québec) H2X 3J4, CANADA; Téléphone : 514 890-8000, poste 36163; Télécopieur : 514 412-7381; Courriel : anita.ang.chum@sss.gouv.qc.ca

on rapporte annuellement plus de 25 000 décès associés à la résistance bactérienne⁵. Les solutions à ce problème sont diverses et complexes, mais incluent notamment la diminution de la consommation inappropriée d'antibiotiques. Ce défi s'avère périlleux pour le clinicien. Ce dernier doit en effet traiter des patients précaires, chez qui la présence d'une infection bactérienne est parfois difficile à diagnostiquer rapidement, mais pour lesquels la décision d'administrer un antibiotique pourrait avoir une répercussion sur la survie. Le clinicien est également contraint d'utiliser son arsenal thérapeutique antibactérien avec prudence afin d'éviter la survenue de résistances bactériennes, de super-infections et d'infections nosocomiales, comme les infections à *Clostridium difficile* (*C. difficile*).

Des outils d'aide à la décision sont donc à l'étude pour déterminer s'ils peuvent assister le clinicien dans le diagnostic et le suivi de l'état infectieux des patients. Les différents marqueurs connus de l'infection bactérienne sont le taux de globules blancs (GB) – en particulier celui des neutrophiles –, le taux de protéine C-réactive (CRP) et la vitesse de sédimentation. Les taux de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et d'interleukine 6 (IL-6) sont peu utilisés en clinique. Cependant, tous ces marqueurs connus sont peu spécifiques de l'infection bactérienne. Un biomarqueur spécifique et détectable de façon précoce s'avère donc nécessaire pour aider le clinicien dans sa démarche diagnostique et thérapeutique face à un patient septique. Cet article traite du dosage de la procalcitonine, un marqueur de l'infection bactérienne. Nous présentons d'abord la molécule, les circonstances de l'augmentation du taux de cette protéine dans l'organisme et les avantages qu'elle présente par rapport aux autres marqueurs. Nous exposons ensuite une revue de la documentation scientifique sur l'utilisation du dosage de la procalcitonine et ses répercussions dans la prise en charge du sepsis. Enfin, nous discutons des différents algorithmes décisionnels utilisés, de l'adhésion au protocole d'étude et des avantages que ce dosage apporte en matière de coûts de santé.

Sources des données et sélection des études

Nous avons effectué une recherche dans la base de données PubMed, sans limites de dates. Les données proviennent de revues scientifiques, d'études prospectives, de lignes directrices et de référentiels internationaux publiés entre 2005 et 2015. Les termes utilisés sont les mots anglais *antibiotic*, *procalcitonin*, *sepsis*, *septic shock*.

Revue du sujet traité

Marqueurs de l'inflammation et sepsis

Le taux de GB, plus spécifiquement celui des neutrophiles, augmente en présence d'une infection bactérienne. Cependant, cette augmentation peut également résulter de plusieurs facteurs non infectieux, tels qu'un infarctus du myocarde, la prise de corticostéroïdes, une augmentation du taux des catécholamines ou des saignements abondants⁶⁻¹². Le taux de GB pourrait présenter des variations atypiques dans diverses situations cliniques, comme en présence de patients immunosupprimés ou de personnes âgées¹³.

La CRP est synthétisée par le foie après une atteinte inflammatoire. Sa concentration double toutes les huit heures et atteint son maximum après 36 à 50 h. Après la disparition de l'agression, le taux de CRP diminue rapidement (demi-vie : 19 h). Le taux de CRP varie avec l'intensité du stimulus inflammatoire, mais non avec le type de maladie ou d'intervention (p. ex. neutropénie, dialyse ou prise de corticostéroïdes)^{14,15}. La CRP est synthétisée en réponse à divers stimuli, entre autres la production de TNF- α et d'IL-6¹⁶. Les traumatismes, les chirurgies, les brûlures, la nécrose tissulaire, les maladies auto-immunes ou inflammatoires, et les cancers à un stade avancé peuvent entraîner une augmentation du taux de CRP^{14,16,17}.

La vitesse de sédimentation est un bon marqueur inflammatoire, sensible et simple à interpréter. Cependant, elle est peu spécifique d'une infection et plusieurs situations inflammatoires peuvent provoquer des faux positifs et entraîner un diagnostic erroné d'infection¹⁸.

La procalcitonine

La procalcitonine est une protéine sans rôle physiologique établi, initialement décrite comme un marqueur spécifique d'infection bactérienne. Il s'agit d'un polypeptide précurseur de la calcitonine, une hormone qui joue un rôle dans l'homéostasie du calcium. La procalcitonine est confinée dans les cellules C de la thyroïde. Lors d'états septiques, les cellules parenchymateuses de tissus extra-thyroïdaux (foie, poumons, rein, adipocytes et muscles) vont stimuler l'expression de l'acide ribonucléique messager (ARNm) de la calcitonine et sécréter le précurseur de cette dernière, la procalcitonine, dans le plasma. La procalcitonine pourrait donc être un bon marqueur sérique d'une infection bactérienne généralisée. Après un stimulus septique, le taux de procalcitonine est détectable en trois à quatre heures et atteint un pic entre 14 et 24 h; la demi-vie d'élimination de la procalcitonine est de 22 à 35 h, ce qui signifie que le taux de cette protéine retourne aux valeurs de base en deux à trois jours^{19,20}. L'augmentation rapide de ce taux en cas de sepsis permettrait alors la détection précoce d'une infection bactérienne.

Le taux de procalcitonine est peu détectable dans le sang en cas d'inflammation généralisée ou de sepsis d'origine non bactérienne. Le taux seuil de 0,5 $\mu\text{g/l}$ permet de distinguer le sepsis d'une affection non bactérienne avec une sensibilité de 60 % et une spécificité de 79 %²¹. Toutefois, des faux positifs ont été observés en cas de brûlures étendues, de traumatismes, de chirurgies majeures et de dysfonctionnement d'organes. Le taux de procalcitonine peut également augmenter dans certaines situations cliniques, telles que l'hypothermie induite en post-arrêt cardiaque sans infection sous-jacente. Des résultats faussement négatifs sont possibles en présence d'infections localisées (p. ex. abcès) et d'infections très précoces. De plus, le taux de procalcitonine varie en fonction du type et de la gravité de l'atteinte. Le taux de procalcitonine était plus élevé en cas d'infections à Gram négatif plutôt qu'à Gram positif, et plus faible en présence d'infections dues à des bactéries atypiques, telles que celles de la famille de *Mycoplasma*. Ce taux plus faible s'apparentait à celui observé en cas d'infection virale. Les infections à *Legionella pneumophila* entraînent de plus grands pics de procalcitonine²².

Le taux de procalcitonine est mesuré à l'aide de techniques d'immuno-essai. La technique la plus utilisée dans les études clés est un essai par BRAHMS Kryptor® (BRAHMS Aktiengesellschaft) qui utilise un anticorps polyclonal anti-calcitonine et qui offre un seuil de détection de 0,06 µg/l. Le moment idéal du prélèvement pour le dosage de la procalcitonine n'est pas précisé. Les tests les plus performants permettent de connaître le taux de procalcitonine en une heure. Dans un contexte d'infection, il est important que le résultat soit rapidement disponible²².

La procalcitonine par rapport à la protéine C-réactive

De nombreuses études ont porté sur l'utilité du dosage de la procalcitonine plutôt que de la CRP pour différencier un sepsis d'un SRIG^{15,23}. Le dosage de la procalcitonine s'est révélé plus sensible et plus spécifique que celui de la CRP pour détecter les infections bactériennes. En 2003, la définition du sepsis a été mise à jour et l'élévation du taux de procalcitonine y a été ajoutée²⁴. Dans une méta-analyse, Uzzan et coll. se sont intéressés aux adultes hospitalisés dans des unités de soins intensifs et ont confirmé que le dosage de la procalcitonine faisait preuve d'une performance supérieure à celui de la CRP pour diagnostiquer un sepsis (meilleure courbe de sensibilité et de spécificité)²³. Dans une étude comparative ouverte, à répartition aléatoire, Oliveira et coll. ont évalué si le dosage de la procalcitonine est supérieur à celui de la CRP pour orienter le traitement des patients des unités de soins intensifs²⁵. Les résultats de cette étude montrent que la durée du traitement antibiotique (procalcitonine = 6 jours contre CRP = 7 jours) et le taux de mortalité sont similaires dans les deux groupes ($p=0,13$). Cependant, la procalcitonine montre certains avantages par rapport à la CRP : son taux varie avec la gravité de l'infection et son dosage fait preuve d'une meilleure sensibilité et spécificité pour diagnostiquer le sepsis.

La procalcitonine et les infections respiratoires

L'utilisation du dosage de la procalcitonine a été la mieux établie dans le contexte du traitement des infections respiratoires. En effet, dans plusieurs études contrôlées à répartition aléatoire portant sur les infections des voies respiratoires inférieures (IVRI), l'utilisation du dosage de la procalcitonine comme facteur décisionnel a permis de réduire l'usage d'antibiotiques (aussi bien du nombre de traitements antibiotiques que de la durée du traitement) de façon sûre et sans répercussion sur la résolution de l'infection²⁶⁻²⁸. L'interprétation des taux de procalcitonine et la conduite thérapeutique recommandée en présence d'une IVRI sont les suivantes : taux de procalcitonine $\leq 0,25$ µg/l : antibiotique non conseillé; $0,25 <$ taux de procalcitonine $< 0,50$ µg/l : antibiotique conseillé en fonction du tableau clinique; taux de procalcitonine $\geq 0,5$ µg/l : antibiotique fortement conseillé.

La procalcitonine et le sepsis

Plusieurs études se sont intéressées à l'utilisation du dosage de la procalcitonine pour orienter la conduite thérapeutique en cas de sepsis.

Dans l'étude ProSEP, Nobre et son équipe ont mené une étude monocentrique sur 79 patients hospitalisés dans une unité de soins intensifs pour un sepsis grave ou un choc septique²⁹. Cette étude évaluait les répercussions d'un arrêt de la prise d'antibiotiques en fonction du taux de procalcitonine. Le dosage de la procalcitonine ne servait donc pas à décider du

moment auquel il faut commencer le traitement antibiotique, mais à déterminer le meilleur moment pour supprimer les antibiotiques. Les patients étaient répartis dans le groupe témoin, qui recevait un traitement classique, ou dans le groupe « procalcitonine » qui recevait un traitement en fonction du taux de procalcitonine; une réduction de 90 % du taux de procalcitonine par rapport à la valeur initiale permettait d'arrêter la prise de l'antibiotique au troisième ou cinquième jour selon la valeur initiale de procalcitonine (seuil décisionnel de 0,1 µg/l). La durée d'antibiothérapie était significativement réduite quand la conduite suivait la valeur de procalcitonine avec six jours de traitement contre dix dans le groupe contrôle ($p=0,003$). Le nombre total de jours d'exposition aux antibiotiques était également réduit ($p=0,0002$). Le taux de guérison n'était pas différent de celui du groupe témoin (83,8 % contre 90,3 %, $p=0,48$). Le taux de mortalité à 28 jours était de 16,2 % dans les deux groupes ($p=0,74$). Enfin, la durée d'hospitalisation dans une unité de soins intensifs était réduite (3 jours contre 5 jours, $p=0,03$) et la durée de séjour totale avait également diminué (14 jours contre 21 jours, $p=0,16$). Cette étude a donc montré que l'utilisation du dosage de la procalcitonine permettait de réduire la durée de l'antibiothérapie pour le patient en sepsis grave ou en choc septique, sans effet néfaste pour le patient. Cependant, la non-adhésion au protocole était de 19 % et certains patients étaient exclus (p. ex. en cas d'immunosuppression, d'infections nécessitant un traitement antibiotique prolongé [abcès profonds] et d'infections chroniques [ostéite]).

Hochreiter et coll. ont mené l'étude ProSICU³⁰. Cette étude monocentrique a inclus 110 patients d'unités de soins intensifs chirurgicaux, que l'on soupçonne fortement de présenter une infection bactérienne et qui possèdent au moins deux critères d'un SRIG. Cette étude prospective comparative à répartition aléatoire avait pour objectif d'apprécier l'utilité de la mesure du taux de procalcitonine pour guider la durée de l'antibiothérapie. Les patients étaient répartis dans le groupe témoin (traitement classique de huit jours) ou le groupe « procalcitonine » (traitement en fonction du taux de procalcitonine). Le seuil décisionnel utilisé était de 1 µg/l. Les résultats de l'étude ont montré une durée d'antibiothérapie significativement réduite dans le groupe « procalcitonine » comparativement au groupe témoin ($5,9 \pm 1,7$ jour contre $7,9 \pm 0,5$ jour; $p < 0,001$) sans que cela n'affecte la résolution de l'infection ou n'entraîne d'effets délétères sur le plan clinique. De plus, la durée de séjour dans l'unité de soins intensifs était également réduite ($15,5 \pm 12,5$ jours contre $17,7 \pm 10,1$ jours; $p=0,046$).

Schroeder et coll. ont mené une étude monocentrique comparative, prospective, à répartition aléatoire, auprès de 27 patients admis dans une unité de soins intensifs après une chirurgie abdominale et après le début d'un traitement antibiotique en raison d'un diagnostic de sepsis grave³¹. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'intérêt du dosage de la procalcitonine pour guider la durée de l'antibiothérapie. Le taux de procalcitonine utilisé pour autoriser la suppression de l'antibiotique correspondait à un seuil de 1 µg/l ou à une diminution de 25 à 35 % de la valeur initiale pendant trois jours consécutifs.

Les résultats ont montré que l'utilisation du dosage de la procalcitonine permettait une diminution significative de

la durée de l'antibiothérapie ($6,6 \pm 1,1$ jours contre $8,3 \pm 0,7$ jours; $p < 0,001$) sans effets négatifs sur la résolution de l'infection. Le coût du traitement antibiotique était significativement réduit de 17,8 % ($p < 0,01$).

L'étude PRORATA est une étude multicentrique comparative, prospective, à répartition aléatoire³². Elle a inclus 621 patients adultes admis dans une unité de soins intensifs et que l'on soupçonnait d'avoir une infection bactérienne. L'objectif de l'étude était d'évaluer les répercussions du dosage de la procalcitonine sur le taux de mortalité et sur la durée de l'antibiothérapie en cas d'infection bactérienne. Pour le groupe « procalcitonine », le traitement par antibiotiques était entamé ou interrompu en fonction du taux de procalcitonine; le taux utilisé pour supprimer l'antibiotique correspondait à un seuil de 0,5 µg/l ou à une diminution de 80 % du taux maximal de procalcitonine. Si le taux de procalcitonine était inférieur au seuil de détection fixé et que l'antibiothérapie n'avait pas commencé, le dosage de la procalcitonine était répété six à 12 heures plus tard pour détecter tout pic tardif. Pour le groupe témoin, l'approche clinique et thérapeutique était classique et suivait les recommandations internationales ou locales. Les résultats de l'étude ont montré que l'utilisation d'un algorithme décisionnel basé sur le taux de procalcitonine diminuait significativement la durée de l'antibiothérapie. Ceci se traduit par une réduction de 23 % de l'exposition aux antibiotiques par patient (14,3 jours contre 11,6 jours; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,4-4,1; $p < 0,0001$), sans augmenter le taux de mortalité à 28 jours et à 60 jours (étude de non-infériorité, respectivement 21,2 % et 30 % pour le groupe procalcitonine, contre 20,4 % et 26,1 % pour le groupe témoin). Cependant, la non-adhésion au protocole était très importante (53 %), ayant pour conséquence une possible surestimation de la durée d'antibiothérapie et les patients ayant subi une chirurgie étaient sous représentés (10 % de la population étudiée), ce qui rend difficile la généralisation à cette sous-population.

L'étude PASS, une étude multicentrique comparative à répartition aléatoire, s'est également intéressée aux patients des unités de soins intensifs³³. L'objectif de cette étude était de déterminer si une stratégie d'ajustement du traitement antibiotique en fonction de mesures journalières du taux de procalcitonine pouvait améliorer la survie du patient. Mille deux cents patients ont été répartis aléatoirement, soit dans le groupe témoin (approche thérapeutique et durée de traitement classiques), soit dans le groupe « procalcitonine » (approche thérapeutique en fonction du taux de procalcitonine). Le dosage de la procalcitonine était quotidien et le seuil décisionnel utilisé était de 1 µg/l. Les résultats de l'étude ont montré que le taux de mortalité à 28 jours n'était pas significativement différent entre les deux groupes (31,5 % contre 32 %; IC 95 %: -4,7 à 5,9; $p = 0,83$). L'étude a également montré que le recours au dosage de la procalcitonine pour orienter le traitement augmentait la durée de séjour dans les unités de soins intensifs de 1 jour ($p = 0,004$) ainsi que la durée de la ventilation mécanique de 5,91 jours par patient du groupe procalcitonine comparativement à 3,96 jours par patient du groupe témoin (3 569 jours [65,5 %] comparativement à 2 861 jours [60,7 %], IC 95 %: -6,7 à -3,0; $p < 0,001$). De plus, le risque relatif (RR) de jours avec une défaillance rénale (débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min) était de 1,21 dans le groupe procalcitonine; les patients du groupe procalcitonine subissaient également

plus de jours de dialyse, bien que ce résultat ne soit pas statistiquement significatif. Les auteurs concluaient alors que cette stratégie de diagnostic et d'approche thérapeutique basée sur la mesure quotidienne du taux de procalcitonine n'était pas recommandée, bien que des taux élevés permettent d'établir correctement les patients qui sont très susceptibles de présenter des complications.

Une étude multicentrique comparative à répartition aléatoire a inclus 62 patients d'unités de soins intensifs hospitalisés pour un sepsis grave³⁴. L'hypothèse de départ des auteurs de l'étude est qu'un algorithme basé sur le taux de procalcitonine serait utile pour guider l'antibiothérapie des patients atteints d'un sepsis grave sans source claire d'infection. L'algorithme utilisé était le suivant : taux de procalcitonine $< 0,25$ µg/l = antibiotique non conseillé; $0,25$ µg/l $<$ taux de procalcitonine $< 0,50$ µg/l = antibiotique conseillé; taux de procalcitonine $> 0,50$ µg/l = antibiotique fortement conseillé. L'algorithme était appliqué six heures après la répartition aléatoire, puis au troisième et au cinquième jour. Pour les patients inclus dans l'étude dans les 48 h suivant une opération chirurgicale, les seuils appliqués étaient plus élevés (4 et 9 µg/l); en effet, la chirurgie est connue pour entraîner une élévation du taux de procalcitonine³⁵. Les résultats de l'étude montraient que cinq jours après la répartition aléatoire, 67 % des patients du groupe expérimental étaient sous antibiotique contre 81 % des patients du groupe témoin (RR:0,83; IC 95 %: 0,60-1,94; $p = 0,24$). La durée médiane de l'antibiothérapie était de cinq jours dans les deux groupes ($p = 0,52$). Le taux de mortalité était également similaire dans les deux groupes (10 %, $p = 1,0$). Cette étude n'a donc pas montré que le dosage de la procalcitonine pour orienter le traitement antibiotique offrait un avantage pour les cas de suspicion de sepsis grave sans preuve microbiologique. Un taux élevé et persistant de procalcitonine, en rapport avec le degré de dysfonctionnement d'organes, peut expliquer qu'il n'y ait pas de différence en ce qui concerne le nombre de traitements antibiotique et la durée de traitement. Ceci s'applique à la plupart des patients des deux groupes. Le taux de non-adhésion au protocole était de 19 % à la sixième heure, de 17 % au troisième jour et de 37 % au cinquième jour.

Une équipe australienne a évalué les répercussions du dosage de la procalcitonine sur l'exposition aux antibiotiques des patients des unités de soins intensifs chez qui on soupçonnait une infection bactérienne, un sepsis ou un choc septique, en utilisant un seuil plus bas pour le taux de procalcitonine, soit 0,1 µg/l³⁶. Cette étude prospective comparative, à répartition aléatoire, à simple insu, s'est déroulée dans 11 services de soins intensifs australiens. Au total, l'étude a inclus 394 patients traités par antibiotiques en raison d'une infection bactérienne soupçonnée et susceptibles de rester plus de 24 h dans une unité de soins intensifs. L'algorithme utilisé préconisait de cesser l'antibiothérapie si le taux de procalcitonine était inférieur à 0,1 µg/l, ou s'il était compris entre 0,1 et 0,25 µg/l et que l'état clinique du patient ne laissait plus supposer la présence d'une infection, ou encore si le taux subséquent de procalcitonine diminuait de 90 % par rapport à la valeur initiale. Il était également demandé de réévaluer le traitement si après 24 h le taux de procalcitonine restait supérieur à 70 % de la valeur initiale. Les résultats de l'étude n'ont montré aucune différence quant à la durée d'antibiothérapie (9 jours pour le groupe expérimental

comparativement à 11 jours pour le groupe témoin, $p=0,58$), aussi bien pour la population totale étudiée que pour les différents sous-groupes. Il n'existait aucune différence significative de taux de mortalité à 90 jours (18 % contre 16 %, $p=0,54$). Un taux seuil de procalcitonine de 0,1 µg/l ne semble donc pas apporter les mêmes avantages que les taux seuils utilisés dans les algorithmes des autres études.

Les méta-analyses et revues systématiques d'études menées auprès de la population des unités de soins intensifs abondent dans le même sens, à savoir que la mesure du taux de procalcitonine pour guider l'antibiothérapie permet de diminuer significativement la consommation d'antibiotiques sans affecter l'évolution clinique ou la survie du patient. Cependant, il est recommandé d'utiliser le dosage de la procalcitonine en concordance avec l'évolution clinique du patient.

La méta-analyse de Heyland et coll. a inclus cinq études comparatives à répartition aléatoire³⁷. Elle comprend 947 patients d'unités de soins intensifs. Les taux seuils de procalcitonine utilisés sont de 0,1 ou 0,25 µg/l. Les résultats montrent que la durée de l'antibiothérapie pour les patients du groupe procalcitonine est réduite de 2,14 jours en moyenne (IC 95 %: -2,51 à -1,78; $p<0,0001$), sans effet sur la durée d'hospitalisation ou sur le taux de mortalité à 28 jours. Cette méta-analyse a également effectué une évaluation économique de l'utilisation du dosage de la procalcitonine et a montré que le coût par patient en antibiotiques était moindre lorsque la stratégie thérapeutique était guidée par le taux de procalcitonine (économie de 470,62 \$ CA par traitement antibiotique).

La méta-analyse de Matthaïou et coll. a inclus sept études comparatives à répartition aléatoire³⁸. Elle comprend 2 199 patients d'unités de soins intensifs, dont 1 098 dans le groupe expérimental (approche thérapeutique en fonction du taux de procalcitonine) et 1 101 dans le groupe témoin (traitement classique). Les taux seuils de procalcitonine utilisés sont de 0,5 ou 1 µg/l. Les résultats de la méta-analyse montrent que la durée d'antibiothérapie dans le groupe expérimental est réduite de 3,15 jours en moyenne (IC 95 %: -4,36 à -1,95; $p<0,001$). Le nombre de jours sans antibiotique est augmenté de 3,08 jours (IC 95 %: 2,06-4,10; $p<0,001$). Il n'y a pas de différence significative de taux de mortalité à 28 jours entre les deux groupes (rapport de cotes : 0,96; IC 95 %: 0,79-1,15; $p=0,63$).

Enfin, la méta-analyse de Prkno et coll. a inclus sept études à répartition aléatoire³⁹. Elle comprend 1 075 patients atteints d'un sepsis grave ou d'un choc septique. Les taux seuils de procalcitonine utilisés varient de 0,25 à 2 µg/l. Les résultats de l'analyse montrent que le taux de mortalité à l'hôpital, le taux de mortalité à 28 jours et la durée d'hospitalisation ne diffèrent pas entre le groupe procalcitonine et le groupe témoin. La durée de l'antibiothérapie est significativement réduite dans le groupe procalcitonine (rapport des risques instantanés : 1,27).

Discussion

L'examen de la documentation scientifique que nous avons effectué permet de montrer que l'utilisation du taux de procalcitonine comme biomarqueur pour guider

l'antibiothérapie en cas de sepsis est utile pour diminuer la durée de traitement, sans répercussion délétère pour le patient²⁹⁻³². Cet examen a également mis en évidence que le recours au dosage de la procalcitonine permet de diminuer la durée de séjour des patients dans les unités de soins intensifs ainsi que le coût de l'antibiothérapie, et aurait tendance à entraîner une diminution de la durée d'hospitalisation²⁹⁻³². Ces résultats étaient également retrouvés dans les études portant sur les IVRI. Le taux de procalcitonine s'avère être un bon marqueur pronostique en cas de sepsis. Il faut toutefois souligner que tous les protocoles n'étaient pas équivalents en matière de stratégie thérapeutique ou de seuil décisionnel, et que certains étaient même associés à des résultats délétères^{33,34,36}. Enfin, le taux de procalcitonine ne doit pas s'interpréter de manière isolée, mais en complément de l'évolution clinique du patient, des autres marqueurs biologiques disponibles et du jugement clinique du médecin.

Seuils décisionnels utilisés en cas de sepsis

La majorité des protocoles utilisés étaient similaires, à savoir qu'ils consistaient à poursuivre ou à arrêter l'antibiothérapie selon une valeur seuil du taux de procalcitonine. Le sepsis est un syndrome infectieux dont la physiopathologie pourrait être très hétérogène d'un patient à l'autre en raison des maladies associées présentes et de l'étiologie de l'infection. L'algorithme thérapeutique en fonction du taux de procalcitonine est semblable à celui utilisé en IVRI, mais le seuil d'intervention est plus élevé. Un sepsis est respectivement très peu probable et peu probable lorsque le taux de procalcitonine est inférieur ou égal à 0,25 µg/l, et inférieur ou égal à 0,5 µg/l. Dans ces deux cas, l'antibiothérapie n'est pas conseillée. Il est alors recommandé de répéter le dosage de la procalcitonine six à 24 heures après le premier dosage, puis éventuellement tous les deux jours. Un sepsis est respectivement probable ou très probable lorsque le taux de procalcitonine est supérieur à 0,5 µg/l ou supérieur à 1 µg/l. On recommande alors une antibiothérapie et un dosage quotidien de la procalcitonine. On peut cesser l'antibiothérapie lorsque le taux de procalcitonine est réduit de 80 à 90 % par rapport à la valeur de base ou lorsqu'il est inférieur à 0,25 ou 0,5 µg/l. Toutefois, si le taux de procalcitonine reste élevé, on doit supposer un échec de traitement et réévaluer ce dernier. Pour les patients qui viennent de subir une opération chirurgicale et malgré une antibioprofylaxie, les taux seuils de procalcitonine utilisés sont différents et certaines références proposent qu'une diminution du taux de procalcitonine en deçà de 1 µg/l pourrait permettre un arrêt de l'antibiothérapie³¹. L'étude Annane et coll. a appliqué des taux seuils plus élevés (4 et 9 µg/l) pendant les 48 h suivant une opération chirurgicale, la chirurgie étant connue pour entraîner une élévation du taux de procalcitonine³⁴. Ces taux seuils proviennent d'une étude de Clec'h et coll., qui comparait des groupes de patients d'unités de soins intensifs chirurgicaux et médicaux ayant ou non un sepsis³⁵. Les auteurs de cette étude ont constaté que les patients ayant subi une chirurgie avaient des taux de procalcitonine plus élevés, qu'ils soient ou non atteints d'un choc septique. Le taux seuil pour déceler les patients en choc septique après une chirurgie s'est avéré être de 9,7 µg/l, avec une sensibilité de 91,7 % et une spécificité de 74,2 %. Celui permettant de reconnaître les patients en choc septique qui n'ont pas subi d'opération chirurgicale était situé à 1,0 µg/l (sensibilité de 80 % et spécificité de 94 %). Ces taux seuils restaient particulièrement élevés dans les 48 à 72 h après

la chirurgie. Cette hausse du taux de procalcitonine chez les patients opérés pourrait être due à une contamination bactérienne transitoire, à une translocation d'endotoxines lors de chirurgies abdominales ou à une ischémie. Des cytokines pourraient également être libérées physiologiquement lors de la guérison de la plaie chirurgicale. Dans cette étude, la majorité des patients avaient subi une chirurgie gastro-intestinale, le type de chirurgie associé à la plus grande hausse rapportée du taux de procalcitonine. En effet, une hausse du taux de procalcitonine a été observée pour 95 % des patients ayant subi une chirurgie digestive, tandis que la hausse était respectivement de 32 et 59 % pour les patients ayant subi des chirurgies mineures ou une chirurgie cardiaque⁴⁰. Enfin, Clec'h et coll. ont noté que l'insuffisance hépatique à un stade avancé pourrait être une cause des résultats faussement négatifs obtenus avec ces seuils. En effet, trois patients ayant subi une opération chirurgicale (9,7 %) avaient un taux de procalcitonine inférieur à 9,7 µg/l tout en étant en choc septique. De plus, parmi les patients qui n'ont pas subi d'opération chirurgicale, cinq patients (13,9 %) sur les sept en choc septique et ayant un taux de procalcitonine inférieur à 1,0 µg/l étaient des patients présentant un dysfonctionnement hépatique.

Dans tous les cas, une antibiothérapie empirique doit être administrée en présence d'un tableau clinique d'infection. L'attente des résultats du dosage de la procalcitonine ne doit pas retarder le début de l'antibiothérapie.

Non-adhésion au protocole

Les protocoles étudiés permettaient aux cliniciens de passer outre l'algorithme si l'évolution clinique du patient le justifiait. Les taux de non-respect de l'algorithme varient alors entre 16 et 84 % (8 à 41 % dans les études portant sur les IVRI) et ce constat est critiquable, puisqu'il ne fait aucun doute qu'un fort taux de non-adhésion au protocole influence les résultats obtenus²⁶⁻²⁸. Le respect de l'algorithme est important pour mesurer les effets de son utilisation. Les chercheurs des études en ont possiblement sous-estimé les avantages. Toutefois, le fait de pouvoir outrepasser l'algorithme permet également de pallier aux faiblesses du test et de mieux refléter la réalité, car n'utiliser qu'une valeur de laboratoire pour guider un traitement entraînerait des risques. L'utilité du dosage de la procalcitonine pour les patients des unités de soins intensifs reste alors à confirmer, et d'autres données sont nécessaires pour renforcer les études effectuées et garantir le succès de l'approche thérapeutique tout en garantissant la sécurité du patient et une utilisation rationnelle des antibiotiques.

Coûts et avantages

L'usage du dosage de la procalcitonine pour guider l'antibiothérapie a des répercussions économiques non négligeables. Une réduction de la durée d'antibiothérapie a bien sûr des effets sur les coûts directs du traitement médicamenteux, mais également sur les coûts indirects (p. ex. développement de résistance bactérienne ou d'infections nosocomiales à *C. difficile*). Dans la plupart des études, l'utilisation du dosage de la procalcitonine ne

semble ni allonger la durée de séjour dans les unités de soins intensifs ou la durée d'hospitalisation, ni augmenter les complications. Il convient cependant de noter qu'une étude a démontré que le recours à un tel dosage pour orienter le traitement entraînait une augmentation du nombre de jours sous dialyse et sous ventilation mécanique ainsi qu'une augmentation des coûts³³. Heyland et coll. ont estimé à 420 \$ CA l'économie réalisée par traitement lorsque la stratégie thérapeutique était guidée par le dosage de la procalcitonine³⁷. Cependant, le coût du dosage de la procalcitonine n'a pas été pris en compte dans les études; or il peut fortement influencer le coût total, notamment dans les protocoles prévoyant plusieurs dosages successifs. Le coût du test varie selon les établissements (entre 6 et 30 \$ au Québec). Enfin, rappelons que l'attente du résultat du dosage de la procalcitonine ne doit pas retarder l'administration de l'antibiotique, puisque chaque heure supplémentaire sans traitement antibiotique efficace entraîne une diminution de 7 % de survie pour le patient atteint d'un sepsis³.

Conclusion

Le dosage de la procalcitonine pourrait aider les cliniciens dans leur décision de poursuivre ou d'arrêter une antibiothérapie, et permettrait donc de réduire la durée de traitement le cas échéant. Par exemple, un tel dosage peut être un outil pour aider à la gérance des antimicrobiens, en permettant de confirmer l'indication de l'antibiotique et d'optimiser la durée de l'antibiothérapie. Son utilisation comme facteur décisionnel n'affecte pas l'évolution clinique ou la survie des patients. Ceci est particulièrement bien documenté pour les patients présentant une maladie pulmonaire infectieuse. Pour les patients des unités de soins intensifs et atteints de sepsis, ce protocole reste à valider en ce qui concerne les facteurs pouvant faire varier les taux seuils de procalcitonine ainsi que la fréquence adéquate de suivi. Par ailleurs, l'utilité et la sécurité de l'utilisation du dosage de la procalcitonine dans d'autres contextes cliniques restent à démontrer. Le jugement clinique est l'élément prédominant de la décision de poursuivre ou d'arrêter une antibiothérapie et le dosage de la procalcitonine ne demeure qu'un outil pour guider le clinicien vers une utilisation potentiellement plus appropriée des antimicrobiens.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Anita Ang a été consultante pour Hospira et elle a donné des conférences pour Hospira et Sonovion. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H et coll. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et coll. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.
3. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S et coll. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
4. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP et coll. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014;42:1749-55.
5. European Centre for Disease prevention and Control/European Medicines Agency. Technical Report. The bacterial challenge: time to react. 2009. EMEA/576176/2009. [en ligne] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf (site visité le 7 octobre 2015).
6. Green SM, Vowels J, Waterman B, Rothrock SG, Kuniyoshi G. Leukocytosis: a new look at an old marker for acute myocardial infarction. *Acad Emerg Med* 1996;3:1034-41.
7. Kyne L, Hausdorff JM, Knight E, Dukas L, Azhar G, Wei JY. Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2000;139:94-100.
8. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. *Circulation* 2000;102:2329-34.
9. Liles WC, Dale DC, Klebanoff SJ. Glucocorticoids inhibit apoptosis of human neutrophils. *Blood* 1995;86:3181-8.
10. Shoenfeld Y, Gurewich Y, Gallant LA, Pinkhas J. Prednisone-induced leukocytosis. Influence of dosage, method and duration of administration on the degree of leukocytosis. *Am J Med* 1981;71:773-8.
11. Benschop RJ, Rodriguez-Feuerhahn M, Schedlowski M. Catecholamine-induced leukocytosis: early observations, current research, and future directions. *Brain Behav Immun* 1996;10:77-91.
12. Chalasani N, Patel K, Clark WS, Wilcox CM. The prevalence and significance of leukocytosis in upper gastrointestinal bleeding. *Am J Med Sci* 1998;315:233-6.
13. Bovill EG, Bild DE, Heiss G, Kuller LH, Lee MH, Rock R et coll. White blood cell counts in persons aged 65 years or more from the Cardiovascular Health Study. Correlations with baseline clinical and demographic characteristics. *Am J Epidemiol* 1996;143:1107-15.
14. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002;28:235-43.
15. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17.
16. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
17. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993;91:1351-7.
18. Fincher RM, Page MI. Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med* 1986;146:1581-3.
19. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
20. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M et coll. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-8.
21. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996;1:331-3.
22. Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:575-87.
23. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006;34:1996-2003.
24. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J et coll. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
25. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR, Silva CB, Pereira HA, Serufo JC et coll. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med* 2013;41:2336-43.
26. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M et coll. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600-7.
27. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconier C, Wolbers M, Widmer I et coll. Effect of procalcitonin-based guidelines vs. standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1059-66.
28. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR et coll. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84-93.
29. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:498-505.
30. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, von Spiegel T et coll. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 2009;13:R83.
31. Schroeder S, Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, Bein B, Keck FS et coll. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:221-6.
32. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C et coll. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:463-74.
33. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr TT, Andersen MH et coll. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med* 2011;39:2048-58.
34. Annane D, Maxime V, Faller JP, Mezher C, Clec'h C, Martel P et coll. Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2013;3:pii:e002186.
35. Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, Vincent F, Chouahri I, Hamza L et coll. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:102-7.
36. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, Rachakonda KS, Stephens D, Harrigan P et coll. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1102-10.
37. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, Muscedere J. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med* 2011;39:1792-9.
38. Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, Poulakou G, Armaganidis A, Dimopoulos G. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012;38:940-9.
39. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013;17:R291.
40. Meisner M, Tschakowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998;24:680-4.

Abstract

Objective: The objective is to discuss the value of procalcitonin as a biomarker of bacterial infection in cases of sepsis.

Data sources and study selection: The PubMed database was searched without date restrictions. Randomized, prospective, controlled trials and international guidelines published between 2005 and 2015 were selected for this article using the following English words: antibiotic, procalcitonin, sepsis, septic shock.

Data analysis: Procalcitonin is an early specific marker of bacterial infection. In terms of sensitivity and specificity, it has been shown to be superior to other markers, such as C-reactive protein. In septic patients—with or without shock—hospitalized in an intensive care unit, the use of procalcitonin as a decision-making factor in the treatment strategy has, in some studies, led to a decrease in the duration of antibiotic therapy and a shorter duration of hospital stay, with no negative impact on the patients' clinical course. This tool may be associated with lower health-care costs. However, the protocols and intervention thresholds used in the different studies were heterogeneous, and the protocol noncompliance rates varied from 16 to 84%, which adds a potential bias to the results obtained.

Conclusion: Procalcitonin seems to be a useful prognostic marker in sepsis management. Nevertheless, further studies are necessary to validate this usage. This tool should be interpreted in the context of other laboratory results, and the clinical evaluation of the patient remains the key component in therapeutic decision-making.

Keywords: Antibiotic, procalcitonin, sepsis, septic shock