

Gestion de la durée de l'antibiothérapie selon les résultats des biomarqueurs

Optimal Duration of the Antibiotic Therapy Based on Biomarker Testing

J.-P. Quenot · A. Large · A. Dargent · P. Andreu · R. Bruyère · S.-D. Barbar · P.-E. Charles

Reçu le 2 décembre 2015 ; accepté le 19 janvier 2016
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

Résumé Les critères pour initier un traitement antibiotique et sa durée d'utilisation ont fait l'objet de nombreux débats d'experts et de recommandations ces dernières décennies. L'enjeu est en effet majeur en termes de santé publique pour éviter l'émergence de souches hautement résistantes. L'intérêt suscité pour les biomarqueurs est plus récent et est à mettre sur le compte, d'une part, des avancées biotechnologiques et, d'autre part, du faible niveau de preuves ayant amené à des *guidelines* auxquels s'ajoute le manque de standardisation de la réponse clinique. Parmi les nombreux biomarqueurs évalués, c'est surtout la procalcitonine (PCT) qui a fait l'objet de nombreuses publications pour la gestion de la durée de l'antibiothérapie avec des résultats très probants dans des groupes de patients très sélectionnés. L'utilisation d'un algorithme avec une valeur de référence à j1, puis à j2–j3 et ensuite toutes les 48 heures peut permettre d'arrêter le traitement antibiotique si la valeur est inférieure à 0,25 µg/l à j3 ou plus (ou une décroissance supérieure à

80 % par rapport au pic) chez les patients hospitalisés pour une infection des voies respiratoires et inférieure à 0,5 µg/l (ou décroissance supérieure à 80 % par rapport au pic) chez les patients admis en réanimation non bactériémiques et avec un site d'infection connu. Nous sommes actuellement en attente d'autres biomarqueurs probablement très prometteurs mais également d'une méthode disponible au lit du malade.

Mots clés Biomarqueurs · Procalcitonine · Pneumonie · Urgences · Réanimation

Abstract The criteria for initiating antibiotic therapy and its optimal duration have been the subject of considerable expert debate and recommendations in recent decades. The impact in terms of public health is major, in order to avoid the emergency of highly resistance strains. Recently, biomarkers have garnered substantial interest, firstly thanks to advances in biotechnology, and secondly, due to the low level of evidence underlying the guidelines, and the absence of a standardized definition of clinical response. Among the many biomarkers that have been evaluated, procalcitonin (PCT) has been the subject of numerous publications investigating the optimal duration of antibiotic therapy, with encouraging results in selected groups of patients. Using a decisional algorithm, with reference values for day 1, days 2–3, and every 48 hours thereafter could make it possible to discontinue antibiotic therapy if the PCT value is < 0.25 µg/l on day 3 or beyond (or a decrease of > 80% compared to the peak value) in patients hospitalized for respiratory tract infections, and < 0.5 µg/l (or a decrease of > 80% compared to the peak value) in patients admitted to the intensive care unit without bacteraemia and with a known site of infection. The medical community eagerly awaits new and promising biomarkers, but also a technology that can be made available at the bedside.

Keywords Biomarkers · Procalcitonin · Pneumonia · Emergency medicine · Intensive care unit

J.-P. Quenot (✉) · A. Large · A. Dargent · P. Andreu · P.-E. Charles
Service de réanimation médicale, CHU de Dijon,
F-21079 Dijon cedex, France
e-mail : jean-pierre.quenot@chu-dijon.fr

J.-P. Quenot · A. Dargent · P.-E. Charles
Équipe Lipness, Inserm, UMR866,
université de Bourgogne–Franche-Comté,
F-21079 Dijon cedex, France

J.-P. Quenot
Centre d'investigation clinique 1432,
Faculté de médecine de Dijon, F-21079 Dijon cedex, France

R. Bruyère
Service de réanimation polyvalente,
centre hospitalier Bourg-en-Bresse,
F-01012 Bourg-en-Bresse, France

S.-D. Barbar
Service de réanimation médicale,
CHU de Nîmes, F-30029 Nîmes cedex, France

Introduction

L'initiation précoce d'un traitement antibiotique est la pierre angulaire pour traiter une infection bactérienne et est associée à une amélioration du devenir clinique des patients [1–3]. En contrepartie, l'exposition aux antibiotiques entraîne, d'une part, une pression de sélection avec un risque d'émergence de résistance bactérienne et, d'autre part, des effets indésirables potentiels, et ce avec un coût parfois conséquent. L'enjeu en termes de santé publique est donc de diminuer l'utilisation des antibiotiques en réduisant notamment leur durée de prescription. Il faut d'emblée reconnaître que les niveaux de preuve des différentes recommandations pour traiter une infection bactérienne, quels que soient le site de l'infection et le type de germe, sont relativement faibles notamment en réanimation, et que l'interprétation de la réponse clinique manque de validation et de standardisation avec souvent une grande variabilité interobservateur [4].

Nous pouvons citer comme facteurs de réticence à l'arrêt d'un traitement antibiotique :

- l'âge et les comorbidités des patients (notamment le statut immunologique) [5,6] ;
- le site de l'infection [6–8] ;
- l'identification ou non d'un germe [6–8] ;
- les signes de gravité [8] ;
- la persistance de traitements de suppléance, notamment d'un support vasoactif, et probablement ;
- la culture de service [9].

Depuis plusieurs années, différentes stratégies ont été proposées pour réduire la consommation d'antibiotique telles que l'individualisation de la prescription en fonction de la réponse clinique [10], l'implication de référent en antibiothérapie, la présence d'alerte informatique mentionnant la réévaluation quotidienne et obligatoire du traitement antibiotique et la mise en place de « check-list » incluant des critères pour maintenir ou non l'antibiothérapie [11,12]. L'objectif de cet article est donc de faire le point sur l'état des connaissances concernant le rôle des biomarqueurs pour la gestion de la durée de l'antibiothérapie.

Définition d'un biomarqueur

Le biomarqueur a fait l'objet d'une définition maintenant couramment acceptée comme étant « une caractéristique biologique, mesurée de manière objective (avec une précision et une reproductibilité acceptables) et utilisée comme indicateur d'un processus physiologique ou pathologique d'une activité en médecine » [13].

Dans l'idéal, la mesure du biomarqueur devrait être indépendante des comorbidités du patient comme l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique mais également ne

pas être modifiée par l'épuration extrarénale ni les médicaments [14,15].

Biomarqueurs et pathologies infectieuses

Le biomarqueur doit permettre d'identifier des groupes de patients à risque d'infection mais également permettre une stratification des patients selon leurs facteurs de risque puis aider à la prise en charge thérapeutique. Le biomarqueur idéal devrait permettre de faire le diagnostic, établir le pronostic et suivre l'évolution du patient sous traitement. Il devrait aussi être facilement et rapidement disponible en routine clinique [16].

La détermination des performances des biomarqueurs (en termes de sensibilité et de spécificité) pose quelques problèmes méthodologiques, notamment dans le sepsis, où la catégorisation des groupes témoin et infecté peut être rendue difficile par l'absence de *gold standard* [17,18].

Une approche combinatoire de plusieurs biomarqueurs pourrait aider au diagnostic de sepsis en réanimation comme cela fut proposé récemment par Gibot et al. [19].

Limites d'interprétation des biomarqueurs

Il persiste des difficultés dans l'interprétation des dosages réalisés avec les biomarqueurs en raison notamment de l'absence de standardisation des tests, de facteurs biologiques (bilirubine, triglycéride...) pouvant interférer, mais également de la partie sans doute la plus importante qui concerne le préanalytique (tubes, transport, temps entre le prélèvement et l'analyse...) [20].

Par ailleurs, le dosage d'un biomarqueur n'a d'intérêt que guidé par la clinique et doit être intégré dans un algorithme décisionnel de prescription de l'antibiothérapie pouvant associer d'autres paramètres.

Biomarqueurs couramment utilisés

Au total, plus de 100 biomarqueurs ont été étudiés dans le sérum de patients septiques. Pour l'instant, aucun n'a de performance suffisante pour le diagnostic ou le pronostic des patients en raison d'un chevauchement entre l'infection et l'inflammation [21]. Ainsi, ce sont surtout des algorithmes décisionnels qui sont recommandés dans le sepsis, ce qui génère un coût supplémentaire et des difficultés d'interprétation en routine clinique.

À ce jour, seules la procalcitonine (PCT) et la protéine C réactive (CRP) remplissent les critères énumérés ci-dessus. Nous allons voir dans quelle mesure ils peuvent être utilisés pour guider la gestion de l'antibiothérapie.

CRP

La CRP a été testée dans de nombreuses conditions, mais seulement quelques études se sont intéressées à l'optimisation de l'antibiothérapie. Nous disposons notamment d'une étude randomisée, contrôlée chez l'enfant [22] et de quelques études interventionnelles se comparant avec des cohortes historiques [23,24]. La CRP est maintenant largement utilisée chez l'enfant pour ajuster la durée de l'antibiothérapie. Chez l'adulte, la CRP a été testée pour l'initiation d'un traitement antibiotique dans plusieurs pathologies (méningite, infection des voies respiratoires basses, pancréatite...) [25]. Une seule étude récente a évalué le rôle d'un algorithme fondé sur la CRP pour l'arrêt des traitements antibiotiques [26]. Dans cette étude randomisée contrôlée, les auteurs ont testé l'hypothèse d'une supériorité d'un protocole fondé sur le dosage de la PCT par rapport au dosage de la CRP pour réduire la durée de l'antibiothérapie chez des patients souffrant de sepsis sévère ou de choc septique. Il s'agissait d'une population très sélectionnée (exclusion si infection chronique, immunodépression au sens large, foyer infectieux profond et germes nécessitant un traitement prolongé comme la tuberculose, l'infection à *Pseudomonas*...) avec une randomisation soit dans le bras PCT (arrêt de l'antibiotique si $PCT < 0,1 \mu\text{g/l}$ à j1 puis j4 et si décroissance $\geq 90\%$ à j5, si $PCT > 0,1 \mu\text{g/l}$ à j1), soit dans le bras CRP (arrêt de l'antibiotique si CRP inférieure à 100 mg/l à j1 puis inférieure à 25 mg/l à j4 et si décroissance de la CRP supérieure ou égale à 50% à j5 si CRP à j1 supérieure ou égale à 100 mg/l). La durée médiane de l'antibiothérapie n'était pas significativement différente entre les deux groupes.

PCT

La PCT est une préhormone de la calcitonine sécrétée en réponse à une infection [27–29], notamment bactérienne. Elle a été évaluée dans de nombreux travaux pour optimiser le traitement antibiotique chez l'adulte et chez l'enfant. La PCT est normalement présente chez le sujet sain à des taux inférieurs à $0,1 \mu\text{g/l}$. Elle commence à augmenter dès la quatrième heure avec un pic entre 8 et 24 heures et une demi-vie de 22 à 35 heures dans un contexte d'endotoxémie [30]. Nous nous proposons de faire le point sur les différents aspects possibles de son utilisation développés dans la littérature médicale.

La PCT est-elle utilisable pour l'initiation d'un traitement antibiotique en réanimation ?

L'initiation d'un traitement antibiotique a été évaluée dans seulement deux études randomisées en ouvert chez des patients admis en réanimation avec une infection en se fon-

dant sur un algorithme de PCT [31,32]. Dans l'étude de Layios et al., la mise en route d'un traitement antibiotique était fortement découragée si la PCT était inférieure à $0,25 \mu\text{g/l}$, et fortement encouragée si la PCT était supérieure à $1 \mu\text{g/l}$ [32]. Il n'y avait pas de différence sur la fréquence d'initiation du traitement entre le groupe témoin et le groupe fondé sur la PCT. Dans l'étude multicentrique de Bouadma et al. [31] utilisant un algorithme similaire au précédent, la réduction du risque d'initiation d'un traitement antibiotique variait entre 5 et 13 % selon les centres. À noter une très faible observance de l'algorithme pour stopper l'antibiothérapie lorsque la PCT était basse (6 %).

Sur la base de ces études, une mesure unique de PCT ne semble pas efficace pour aider à la décision d'initiation d'un traitement antibiotique en réanimation [25].

La PCT est-elle utilisable pour l'arrêt d'un traitement antibiotique ? (Tableaux 1, 2)

Au total, 16 études, 14 randomisées contrôlées et 2 observationnelles, ont évalué l'impact clinique d'un algorithme de PCT sur la durée du traitement antibiotique. Elles incluent des patients en préhospitalier ou aux urgences pour six d'entre elles. Neuf se sont déroulées en réanimation et une en pneumologie. Parmi les études randomisées, deux ne permettent aucune conclusion en raison d'un recrutement insuffisant [33,34].

Toutes ces études présentaient comme principal biais d'avoir été réalisées en ouvert. Les principaux critères de non-inclusion retrouvés étaient : l'immunodépression, la présence d'un foyer profond (endocardite, infection ostéoarticulaire, abcès...), la nécessité d'un traitement antibiotique prolongé (tuberculose, légionellose...), mais également les patients considérés comme trop graves. La durée du traitement antibiotique dans le groupe témoin était fondée sur des recommandations. La réduction de la durée du traitement antibiotique observée dans la majorité de ces études n'a pas entraîné plus d'échecs de traitement par rapport au groupe témoin ni de différence significative en termes de mortalité, notamment chez les patients traités pour une infection des voies respiratoires [35]. À noter que l'adhésion à un algorithme de PCT variait dans ces études de 47 à 81 % [35].

Parmi toutes ces études, deux ne montraient pas de réduction de la durée d'antibiothérapie avec l'utilisation d'un algorithme de PCT [36,37]. Dans l'étude de Shehabi et al. [37], réalisée en Australie, le seuil de PCT utilisé était, pour décider d'un arrêt du traitement antibiotique, inférieur à $0,1 \mu\text{g/l}$. Il a été considéré par certains auteurs comme trop bas, ne permettant pas d'espérer une réduction de la durée du traitement antibiotique [38,39]. Dans l'étude multicentrique réalisée au Danemark [36] et ayant inclus 604 patients dans le groupe algorithme de PCT, les auteurs ont évalué l'intérêt d'un dosage quotidien de PCT pour la mise en route d'un

Tableau 1 Études randomisées, contrôlées évaluant l'arrêt d'un traitement antibiotique selon un algorithme de PCT				
Auteurs [réf] Acronyme	Lieu	Population	n patients/algorithme	Résultats
Christ-Crain et al. [41]	Urgences	PAC	302 151 (groupe PCT)/151 (groupe témoin) = arrêt de l'ATB si PCT < 0,25 µg/l ou décroissance ≥ 90 % (si PCT initiale > 10 µg/l)	Réduction de 14 % de la prescription initiale d'ATB et de 55 % de la durée d'ATB (médiane 12 vs 5 jrs) dans le groupe PCT
Briel et al. [46]	Urgences	Infection des voies respiratoires basses	458 232 (groupe PCT)/226 (groupe témoin) = arrêt des ATB si PCT < 0,25 µg/l à j3	Réduction de 72 % de la prescription initiale d'ATB et de 1 jr en moyenne de la durée du traitement ATB dans le groupe PCT
Schuetz et al. [35] PROHOSP	Urgences	Infection des voies respiratoires hautes et basses	1 359 671 (groupe PCT)/688 (groupe témoin) = arrêt des ATB si PCT ≤ 0,25 µg/l ou décroissance ≥ 80 % (si PCT initiale > 10 µg/l)	Réduction de 12 % de la prescription initiale d'ATB et de 35 % de la durée d'ATB (médiane 8,7 vs 5,7 jrs) dans le groupe PCT
Long [54]	Urgences	PAC	172 86 (groupe PCT)/86 (groupe témoin) = arrêt des ATB si PCT ≤ 0,25 µg/l	Réduction de 13 % de la prescription initiale d'ATB et de 45 % de la durée d'ATB (médiane 7 vs 5 jrs) dans le groupe PCT
Drozdoz [55]	Urgences	Sepsis urinaire	125 61 (groupe PCT)/64 (groupe témoin) = arrêt des ATB si PCT < 0,25 µg/l ou décroissance ≥ 80 %	Réduction de la durée d'ATB en médiane de 10 vs 6 jrs dans le groupe PCT
Nobre et al. [50]	Réanimation	Sepsis sévère et choc septique	119 79 (groupe guidé par la PCT)/40 (groupe témoin) = arrêt des ATB si PCT ≤ 0,25 µg/l ou décroissance > 90 % à j5 (si PCT j1 ≥ 1 µg/l). Arrêt des ATB si PCT j3 < 0,1 µg/l j3 ou décroissance > 90 % (si PCT j1 < 1 µg/l), mais pas avant j5 si bactériémie	Réduction de la durée d'ATB en médiane de 9,5 vs 6 jrs dans le groupe PCT
Hochreiter et al. [49]	Réanimation	Sepsis (infection + 2 critères de SRIS)	110 57 (groupe guidé par la PCT)/53 (groupe témoin) = arrêt des ATB si PCT < 1 µg/l ou décroissance de 25 à 35 % sur 3 jours si la PCT à l'admission était > 1 µg/l	Réduction de la durée d'ATB en moyenne de 7,9 vs 5,9 jrs dans le groupe PCT
Schroeder et al. [51]	Réanimation	Sepsis sévère après chirurgie abdominale	27 14 (groupe guidé par la PCT)/13 (groupe témoin) = arrêt des ATB si PCT < 1 µg/l ou décroissance de 25 à 35 % sur 3 jours si la PCT à l'admission était > 1 µg/l	Réduction de la durée d'ATB en moyenne de 8,3 vs 6,6 jrs dans le groupe PCT

(Suite page suivante)

Tableau 1 (suite)				
Auteurs [réf] Acronyme	Lieu	Population	n patients/algorithm	Résultats
Stolz et al. [40] ProVAP	Réanimation	PAVM	101 51 (groupe guidé par la PCT)/50 (groupe témoin) = arrêt des ATB si PCT < 0,5 µg/l ou décroissance ≥ 80 % à j3, mais arrêt non encouragé si PCT > 1 µg/l	Réduction de la durée d'ATB de 27 % (moyenne 15 vs 10) dans le groupe PCT
Bouadma et al. [31] PRORATA	Réanimation	Sepsis, sepsis sévère	621 307 (groupe guidé par la PCT)/314 (groupe témoin) = arrêt des ATB si PCT < 0,5 µg/l ou décroissance ≥ 80 %	Réduction de la durée d'ATB en moyenne de 9,9 vs 6,1 jrs dans le groupe PCT
Jensen et al. [36] PASS	Réanimation	Pas d'infection, sepsis, sepsis sévère, choc septique	1 200 604 (groupe guidé par la PCT)/596 (groupe témoin) = alerte du clinicien pour réévaluer le traitement ATB si PCT ≥ 1 µg/l ou si absence de décroissance de 10 %/jr précédent	Augmentation de la durée d'ATB dans le groupe PCT en médiane de 4 vs 6 jrs
Annane et al. [33]	Réanimation	Sepsis sévère sans infection retrouvée	58 30 (groupe guidé par la PCT)/28 (groupe témoin) = traitement des ATB non débuté si PCT < 0,5 µg/l	Arrêt prématuré de l'étude. Aucune réduction de la durée d'ATB entre les 2 groupes
Shehabi et al. [37]	Réanimation	Sepsis (infection + 2 critères de SRIS)	394 196 (groupe guidé par la PCT)/198 (groupe témoin) = arrêt des ATB si PCT < 0,1 µg/l ou si décroissance > 90 %	Aucune différence entre les 2 groupes en ce qui concerne la durée médiane d'ATB jusqu'à j28
Verduri et al. [34]	Pneumologie	Exacerbation de BPCO	178 88 (groupe guidé par la PCT)/90 (groupe témoin) = début des ATB si PCT > 0,25 µg/l et arrêt des ATB si PCT < 0,1 µg/l	Par manque de puissance, aucune conclusion possible sur la durée d'ATB selon le groupe

PCT : procalcitonine ; PAC : pneumonie aiguë communautaire ; ID : immunodépression ; EI : endocardite infectieuse ; SRIS : syndrome de réponse inflammatoire systémique ; PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; ATB : antibiotique ; jr : jour

traitement antibiotique ou d'une escalade thérapeutique (seuil de PCT à 1 µg/l ou absence de décroissance de 10 %/jour précédent). La consommation d'antibiotique était plus élevée dans le groupe PCT.

Un groupe d'experts français a émis des recommandations récentes sur l'utilisation de la PCT pour stopper l'antibiothérapie en réanimation [25] en préconisant d'utiliser un algorithme tel que proposé dans les études PRORATA [31] et ProVAP [40]. Un arrêt de l'antibiothérapie était encouragé pour une PCT inférieure à 0,5 ng/ml à j3 ou plus après ini-

tiation d'un traitement antibiotique, ou une décroissance supérieure à 80 % du pic maximal de PCT.

Le site de l'infection (connue, présumée ou inconnue) peut-il influencer l'utilité des biomarqueurs pour aider à l'arrêt de l'antibiothérapie ?

Le site de l'infection était très majoritairement connu, sans aucune influence sur la durée du traitement antibiotique (Tableaux 1, 2). À noter que les patients étaient très

Tableau 2 Études observationnelles (prospectives et rétrospectives) évaluant l'arrêt d'un traitement antibiotique selon un algorithme de PCT				
Auteurs [réf] Acronyme	Lieu	Population	n patients/algorithme	Résultats
Huang [56]	Urgences	Péritonite secondaire	90 30 (groupe guidé par la PCT)/60 (groupe témoin réalisé par score de propension) = arrêt des ATB si PCT < 0,10 µg/l ou décroissance > 80 % par rapport à j1	Réduction de 87 % de la durée d'ATB dans les 7 premiers jours (médiane 6,1 vs 3,4 jrs) dans le groupe PCT
Hohn [57]	Réanimation	Sepsis sévère et choc septique	141 Arrêt des ATB si PCT < 0,10 µg/l ou décroissance de la PCT de 25–35 % de la valeur initiale sur 3 jrs si PCT > 0,10 µg/l	Réduction de la durée d'ATB en moyenne de 14,3 vs 6,1 jrs par l'utilisation d'un algorithme de PCT entre 2005 à 2009
Albrich et al. [47] ProReal	Urgences	Infection des voies respiratoires basses	1 520 Arrêt des ATB si PCT < 0,25 µg/l ou décroissance > 80 % si PCT initiale > 5 µg/l	Réduction de la durée d'ATB en médiane de 6,7 vs 6 jrs par l'utilisation d'un algorithme de PCT

PCT : procalcitonine ; ATB : antibiotique.

sélectionnés avec de nombreux critères de non-inclusion (cf. ci-dessus), ce qui doit nous inciter à la prudence dans la généralisation des résultats de ces études pour les patients vus quotidiennement dans nos unités.

La documentation microbiologique influence-t-elle l'utilité clinique des biomarqueurs pour aider à la décision d'arrêt de l'antibiothérapie ?

La documentation d'une infection n'apparaît pas influencer l'arrêt d'une antibiothérapie guidée par la PCT chez des patients de réanimation ou en dehors de la réanimation. On s'aperçoit par contre dans le groupe témoin de l'étude de Christ-Crain et al. [41] que la durée de l'antibiothérapie passe d'une médiane de 12 à 17 jours en cas de documentation microbiologique de la pneumonie aiguë communautaire.

L'immunodépression influence-t-elle l'utilité clinique des biomarqueurs pour aider à la décision d'arrêt de l'antibiothérapie ?

Seule l'étude PRORATA [31] a inclus des patients immunodéprimés. La durée de l'antibiothérapie dans le bras PCT était significativement plus courte, sans impact sur la morbi-mortalité (sauf chez les patients neutropéniques ou avec une greffe de moelle osseuse qui étaient exclus de l'étude PRORATA).

La gravité du patient influence-t-elle l'utilité clinique des biomarqueurs pour aider à la décision d'arrêt de l'antibiothérapie ?

- Revue de la littérature médicale et méta-analyses

L'hétérogénéité des études incluses dans les méta-analyses de Tang et al. et Li et al. [28,42] évaluant majoritairement des patients avec infections des voies respiratoires basses ne permet pas de conclure sur l'impact de l'utilisation d'un algorithme de PCT pour l'arrêt d'un traitement antibiotique en l'absence de stratification, notamment sur la gravité de la maladie.

La méta-analyse de Schuetz et al. [43] sur l'infection des voies respiratoires basses incluant 14 études et 4 221 patients retrouvait une diminution de la fréquence d'initiation d'un traitement antibiotique et une réduction de la durée d'utilisation des antibiotiques chez les patients avec une pneumopathie communautaire ou acquise en réanimation malgré une observance à l'algorithme faible. À noter que l'observance semble décroître avec la sévérité des patients [31,43].

Dans la méta-analyse de Prkno et al. [44] évaluant l'efficacité et la sécurité d'utilisation d'un algorithme de PCT pour les gestions de l'antibiothérapie chez des patients souffrant de sepsis sévère ou de choc septique et incluant sept études randomisées, contrôlées ou des cohortes prospectives de patients, il est retrouvé une réduction significative de la durée du traitement antibiotique dans le groupe utilisant un algorithme de PCT, sans aucune différence sur la durée de séjour ni la mortalité.

- Études individuelles

Christ-Crain et al. [41] ont retrouvé dans une étude randomisée, contrôlée en ouvert que le taux de PCT était directement lié à la gravité de la maladie évaluée par l'index de sévérité de la pneumonie (ISP). De même, la durée de prescription de l'antibiothérapie diminuait de la même manière (médiane : 12 vs 5 jours dans le groupe PCT) quelle que soit la gravité de la pneumonie évaluée par l'ISP. La randomisation débutait aux urgences avec environ 15 % de patients admis dans les suites en réanimation. Dans l'étude PRO-HOSP [45], la réduction de la durée de l'antibiothérapie était plus marquée chez les patients avec une bronchite (-65 %) que chez ceux avec une décompensation de bronchopathie chronique obstructive (BPCO) [-50 %], mais encore significativement diminuée parmi les patients avec une pneumonie communautaire (-35 %).

Dans l'étude conduite par Briel et al. incluant toute forme d'infection des voies respiratoires (bronchite, exacerbation de BPCO, pneumonie...), la prescription d'antibiotique était réduite de 72 % dans le groupe PCT avec une réduction d'un jour de la durée d'antibiothérapie dans ce même groupe [46].

L'étude observationnelle proReal [47] a inclus 1 759 patients avec une bronchite, une exacerbation de BPCO ou une pneumonie. L'observance de l'algorithme était respectivement de 81, 70 et 64 %, avec une décroissance avec la gravité du patient. La durée du traitement antibiotique était significativement plus basse dans le groupe algorithme PCT (7,4 vs 5,9 jours).

Étude de coût-efficacité

Dans la revue systématique de la littérature médicale d'Heyland et al. [48] comprenant notamment une analyse économique et regroupant cinq études réalisées en réanimation [31,40,49-51], il est retrouvé qu'une mesure quotidienne de la PCT permet une réduction d'environ deux jours de la durée du traitement antibiotique sans effet sur le devenir du patient. Les auteurs estiment ainsi que 100 dollars canadiens sont gagnés par jour et par patient en tenant compte du coût de la PCT et du coût journalier d'un traitement antibiotique. Cela est confirmé dans une analyse médicoéconomique publiée récemment par Kip et al. [52]. Ces données ne sont probablement pas extrapolables d'un pays à l'autre, car cela dépend beaucoup des modalités de financement du système de santé.

Limites concernant l'utilisation d'un algorithme de PCT en réanimation

La PCT n'est pas le *gold standard* pour le diagnostic de sepsis. Elle ne permet pas d'évaluer les infections virales ou fongiques et n'augmente pas dans les infections à germes

intracellulaires (comme le mycoplasme) ou lors d'une infection localisée sans réponse systémique. En l'absence d'infection, on peut retrouver une augmentation très franche de la PCT dans un certain nombre de pathologies (brûlés, polytraumatisés, pancréatite aiguë, lors d'un acte chirurgical majeur...), ce qui doit nous rendre très prudents dans son interprétation.

Le meilleur seuil de PCT doit être clairement défini, notamment pour sa valeur prédictive négative selon le type d'infection. Le dosage de la PCT doit être quantitatif pour détecter avec une très bonne sensibilité des taux faibles de PCT. Un suivi régulier de la PCT peut permettre d'évaluer l'efficacité du traitement ou au contraire inciter à se poser la question du changement d'antibiotique ou d'un geste chirurgical.

À notre connaissance, l'utilisation de la PCT (ou d'un autre biomarqueur) n'a pas permis à ce jour de diminuer la pression de sélection de l'antibiothérapie au niveau d'un service ou d'une institution et pourrait même avoir les effets inverses en cas de mauvaise utilisation.

Autres biomarqueurs

D'autres biomarqueurs font l'objet d'une attention particulière pour la gestion du traitement antibiotique lors d'épisodes infectieux. Chez l'adulte, certains biomarqueurs apparaissent prometteurs : le soluble *triggering receptor expressed on myeloid cells-1* (sTREM-1), le soluble *urokinase-type plasminogen receptor* (suPAR), la proadrénomédulline (ProADM), la présepsine et les *micro-RNAs* (miR) [53].

Perspectives

Des avancées technologiques sont nécessaires pour :

- disposer d'appareils miniaturisés ou d'appareils portables au lit du patient permettant d'avoir un résultat plus rapide ;
- développer de nouvelles méthodes telles que l'analyse de l'expression des gènes (génomique), la synthèse d'ARN (transcriptome), la production de protéines (protéomique), de lipides (lipidomique) ou de métabolites (métabolomique).

Conclusions

Cette revue de la littérature médicale récente montre que la PCT est le seul biomarqueur largement utilisé pour aider à la gestion de l'antibiothérapie. Sous réserve d'une identification d'un profil de patients bien déterminé, un algorithme décisionnel de PCT pourrait être utilisé avec une valeur à j1 (valeur de référence), puis à j2-j3 et ensuite toutes les

48 heures jusqu'à l'arrêt du traitement antibiotique. L'intérêt de la PCT pour la gestion de la durée de l'antibiothérapie est surtout démontré chez les patients non immunodéprimés admis aux urgences pour une infection des voies respiratoires basses. Les critères validés sont alors l'arrêt de l'antibiothérapie si le taux de PCT à j3 est inférieur à 0,25 µg/l ou si sa diminution est de plus de 80–90 % par rapport à la valeur initiale maximale, qu'une documentation bactériologique ait été obtenue ou non.

Pour les patients admis en réanimation, les données de la littérature sont beaucoup plus pauvres. Les règles de décision chez les patients non bactériémiques avec un site d'infection connu (avec ou non une documentation bactériologique) et incluant les patients immunodéprimés (sauf les patients neutropéniques et ceux ayant reçu une greffe de moelle osseuse) sont : arrêt du traitement antibiotique si le taux de PCT à j3 est inférieur à 0,5 µg/l ou une décroissance de plus de 80 % de la plus haute valeur observée pour l'épisode infectieux en cours. Chez les patients bactériémiques, une durée minimale de cinq jours est recommandée.

Liens d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al (2013) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39:165–228
- Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al (2009) Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 136:1237–48
- Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, et al (1997) Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 278:2080–4
- Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, et al (2001) Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1371–5
- Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al (2004) Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 363:600–7
- Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, et al (2003) Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 37:1405–33
- File TM Jr (2004) Clinical efficacy of newer agents in short-duration therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 39:S159–S64
- Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al (2001) Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1730–54
- Corona A, Wilson AP, Grassi M, et al (2004) Prospective audit of bacteraemia management in a university hospital ICU using a general strategy of short-course monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 54:809–17
- Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al (2015) Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 372:1996–2005
- Bassetti M, De Waele JJ, Eggimann P, et al (2015) Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive Care Med* 41:776–95
- Paterson DL, Rice LB (2003) Empirical antibiotic choice for the seriously ill patient: are minimization of selection of resistant organisms and maximization of individual outcome mutually exclusive? *Clin Infect Dis* 36:1006–12
- 2001) Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 69:89–95
- Christ-Crain M, Opal SM (2010) Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care* 14:203
- Shehabi Y, Seppelt I (2008) Pro/Con debate: is procalcitonin useful for guiding antibiotic decision making in critically ill patients? *Crit Care* 12:211
- Barraud D, Gibot S (2009) Apport des marqueurs biologiques de l'infection aux urgences et en réanimation. In: Boles JM, Bollaert PE, Jaeger A, et al (eds) *Réanimation Médicale*. Masson, Paris, pp 988–92
- Kaplan JM, Wong HR (2011) Biomarker discovery and development in pediatric critical care medicine. *Pediatr Crit Care Med* 12:165–173
- Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B (2009) Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections—hope for hype? *Swiss Med Wkly* 139:318–26
- Gibot S, Bene MC, Noel R, et al (2012) Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med* 186:65–71
- Dupuy AM, Kuster N, Lizard G, et al (2013) Performance evaluation of human cytokines profiles obtained by various multiplexed-based technologies underlines a need for standardization. *Clin Chem Lab Med* 51:1385–93
- Pierrakos C, Vincent JL (2010) Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 14:R15
- Ehl S, Gering B, Bartmann P, et al (1997) C reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 99:216–21
- Bomela HN, Ballot DE, Cory BJ, et al (2000) Use of C reactive protein to guide duration of empiric antibiotic therapy in suspected early neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 19:531–5
- Jaswal RS, Kaushal RK, Goel A, et al (2003) Role of C reactive protein in deciding duration of antibiotic therapy in neonatal septicemia. *Indian Pediatr* 40:880–3
- Quenot JP, Luyt CE, Roche N, et al (2013) Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review II: clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy. *Ann Intensive Care* 3:21
- Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR, et al (2013) Procalcitonin versus C reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med* 41:2336–43
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al (2004) Serum procalcitonin and C reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 39:206–17
- Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al (2007) Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 7:210–7
- Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al (2006) 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* 34:1996–2003
- Reinhart K, Karzai W, Meisner M (2000) Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 26:1193–200

31. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al (2010) Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375:463–74
32. Layios N, Lambermont B, Canivet JL, et al (2012) Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 40:2304–9
33. Annane D, Maxime V, Faller JP, et al (2013) Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: a randomised controlled trial. *BMJ Open* pii: e002186
34. Verduri A, Luppi F, D'Amico R, et al (2015) Antibiotic treatment of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with procalcitonin: a randomized noninferiority trial. *PLoS One* 10:e0118241
35. Schuetz P, Briel M, Mueller B (2013) Clinical outcomes associated with procalcitonin algorithms to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections. *JAMA* 309:717–8
36. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al (2011) Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med* 39:2048–58
37. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al (2014) Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 190:1102–10
38. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al (2001) Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 164:396–402
39. Luyt CE, Combes A, Reynaud C, et al (2008) Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 34:1434–40
40. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, et al (2009) Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 34:1364–75
41. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al (2006) Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 174:84–93
42. Li H, Luo YF, Blackwell TS, et al (2011) Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided therapy in respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 55:5900–6
43. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al (2012) Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 55:651–62
44. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, et al (2013) Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock — a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 17:R291
45. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al (2009) Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 302:1059–66
46. Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al (2008) Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 168:2000–2007; discussion 2007–2008
47. Albrich WC, Dusemund F, Bucher B, et al (2012) Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in “real life”: an international, multicenter poststudy survey (ProREAL). *Arch Intern Med* 172:715–22
48. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, et al (2011) Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med* 39:1792–9
49. Hochreiter M, Kohler T, Schweiger AM, et al (2009) Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 13:R83
50. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al (2008) Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 177:498–505
51. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, et al (2009) 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* 394:221–6
52. Kip MM, Kusters R, IJzerman MJ, et al (2015) A PCT algorithm for discontinuation of antibiotic therapy is a cost-effective way to reduce antibiotic exposure in adult intensive care patients with sepsis. *J Med Econ* 18:944–53
53. Dupuy AM, Philippart F, Pean Y, et al (2013) Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review I: currently available biomarkers for clinical use in acute infections. *Ann Intensive Care* 3:22
54. Long W, Deng X, Zhang Y, et al (2011) Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia. *Respirology* 16:819–24
55. Drozdov D, Schwarz S, Kutz A, et al (2015) Procalcitonin and pyuria-based algorithm reduces antibiotic use in urinary tract infections: a randomized controlled trial. *BMC Med* 13:104
56. Huang TS, Huang SS, Shyu YC, et al (2014) A procalcitonin-based algorithm to guide antibiotic therapy in secondary peritonitis following emergency surgery: a prospective study with propensity score matching analysis. *PLoS One* 9:e90539
57. Hohn A, Schroeder S, Gehrt A, et al (2013) Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock. *BMC Infect Dis* 13:158