



Place des biomarqueurs dans la prise en charge des infections pulmonaires

M. Neuville, C. Vincclair, R. Cally, L. Bouadma

► To cite this version:

M. Neuville, C. Vincclair, R. Cally, L. Bouadma. Place des biomarqueurs dans la prise en charge des infections pulmonaires. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2019, 36, pp.405 - 414. <10.1016/j.rmr.2018.09.003>. <hal-03486077>

HAL Id: hal-03486077

<https://hal.science/hal-03486077v1>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

rmr160168_R1

Fascicule rouge

Série « Microbiologie et Pathologie Respiratoire Infectieuse »

Coordonnée par C. Godet et Ch. Girault

Place des biomarqueurs dans la prise en charge des infections pulmonaires

Place of biomarkers in the management of pulmonary infections.

M Neuville¹, C Vincclair¹, R Cally¹, L Bouadma^{1,2}

1 - Service de Réanimation Médicale et des Maladies infectieuses, Hôpital Bichat Claude Bernard, HUPNVS, AP-HP, Paris, France.

2 - UMR 1137, IAME Team 5, DeSCID: Decision Sciences in Infectious Diseases, Control and Care, Sorbonne Paris Cité, Inserm/Paris Diderot University, Paris, France.

Titre court :

Biomarqueurs et infections pulmonaires

Auteur correspondant :

Pr Lila Bouadma

Hôpital Bichat Claude Bernard

Service de Réanimation Médicale et des Maladies infectieuses

46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France

Mail : lila.bouadma@aphp.fr

Téléphone : 0140258122-Fax : 0140258782

Reçu le : 17.07.16

Accepté : 06.09.18

Déclaration de liens d'intérêt :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt

RESUME

Introduction : La prise en charge des infections respiratoires basses aiguës, et notamment la décision de débiter ou non une antibiothérapie, reste difficile à ce jour en l'absence de critère clinique ou radiologique fiable permettant de distinguer aisément les infections bactériennes et virales. De nombreux biomarqueurs ont été développés pour aider le clinicien dans sa démarche diagnostique et thérapeutique, mais le rôle et l'intérêt de chacun ne sont pas clairement définis.

État des connaissances : Alors que la PCT ou la CRP semblent équivalentes pour aider le clinicien à débiter ou non une antibiothérapie au cours des exacerbations d'asthme ou de BPCO, la PCT est à ce jour le biomarqueur le plus utile pour distinguer un sepsis d'une autre cause d'inflammation, et pour déterminer l'origine bactérienne d'une pneumonie plutôt que virale.

Perspectives : Son efficacité pour réduire l'exposition globale aux antibiotiques est encore incertaine, les résultats d'essais randomisés étant contradictoires.

Conclusions : Des algorithmes d'aide à la prescription intégrant la PCT peuvent être utilisés sans sur-risque pour les patients, même si la prise en compte des signes de gravité cliniques reste nécessaire. Les variations de la PCT semblent avoir également un intérêt pronostique pour dépister les malades dont l'évolution sera défavorable.

Mots-clés : Protéine C-réactive, Biomarqueurs, Bronchite aiguë, Pneumopathie infectieuse, Procalcitonine

Place of biomarkers in the management of pulmonary infections.

Summary

Introduction : The management of acute lower respiratory tract infections and, in particular, the decision whether or not to commence antibiotic therapy, still remains difficult in the absence of reliable clinical or radiological criteria allowing confident distinction between bacterial and viral infections. Numerous biomarkers have been developed to help the clinician in his diagnostic and therapeutic approach, but the role and significance of each has not been clearly defined.

Background : Though procalcitonin (PCT) or c-reactive protein (CRP) seem equal in helping the clinician to decide whether to commence antibiotic therapy or not during the course of an exacerbation of asthma or COPD, PCT is currently the most useful biomarker to distinguish sepsis from other causes of inflammation and to determine the bacterial or viral origin of a pneumonia.

Outlook : Its ability to reduce the global exposure to antibiotics remains uncertain and the results of randomised trials are contradictory.

Conclusions : Prescription algorithms involving PCT may be used without increased risk for patients even though clinical signs of severity remain important. Changes in PCT also have a prognostic value in identifying those patients whose outlook is grave.

Key words : C-reactive protein, biomarkers, acute bronchitis, pulmonary infection, procalcitonin.

Les infections respiratoires basses aiguës (IRB) représentent un enjeu majeur de santé publique, à la fois en termes de morbidité, de mortalité et de coût socio-économique. Le rapport 'Global Burden of disease Study' montre que IRB sont encore la deuxième cause de mortalité dans le monde en 2013, soit 2.7 millions de morts [1]. Les situations cliniques observées sont très variées, et comprennent à la fois des bronchites aiguës, des pneumonies aiguës communautaires (PAC) ou nosocomiales. Elles sont à l'origine d'une très grande part des prescriptions d'antibiotiques en médecine générale et aux urgences. Cependant, l'antibiothérapie n'est pas recommandée au cours des infections bronchiques, et les infections virales (notamment les virus influenzae, respiratoire syncytial ou adénovirus) représentent jusqu'à 30% des pneumonies [2,3]. L'utilisation inappropriée d'antibiotiques a non seulement un coût, mais expose aussi le patient à des effets secondaires potentiels sans accélérer sa guérison. De plus, il existe un lien de causalité entre l'utilisation massive des antibiotiques et l'apparition de résistances bactériennes, avec le risque majeur de faire émerger des bactéries contre lesquelles aucun traitement ne serait efficace. La réduction de la prescription inutile d'antibiotiques est donc un facteur clé dans le contrôle de ce problème. Jusqu'à récemment, la décision de prescrire des antibiotiques pour une IRB était principalement fondée sur des symptômes cliniques. Cette approche est connue pour avoir à la fois une faible sensibilité et une spécificité insuffisante [4]. L'analyse radiologique et le bilan biologique standard permettent d'étayer le diagnostic de PAC, mais sont insuffisants pour en déterminer l'étiologie bactérienne ou virale. Dans ce contexte se sont développés différents biomarqueurs ayant pour vocation d'aider le clinicien à déterminer l'origine bactérienne ou virale d'une infection respiratoire aiguë et, ce faisant, d'éviter l'administration induue d'antibiotiques ou tout du moins de réduire la durée de leur administration. Selon le National Institutes of Health, un biomarqueur est un indicateur d'un processus biologique, qu'il soit normal ou

pathologique [5]. Ceux qui nous intéressent sont des protéines ou des composants du système immunitaire qui participent à la réponse aiguë de l'organisme à une infection. Dans un idéal - pour le moment non atteint -, le dosage quantitatif de ces molécules, et éventuellement leur suivi, pourrait également témoigner de la gravité de l'infection, et du contrôle de celle-ci par les traitements mis en œuvre. Aucun d'entre eux n'est actuellement assez précis pour permettre de définir de manière certaine l'origine virale ou bactérienne d'une infection, mais des progrès notables ont été faits ces dernières années. A ce jour, plus de 150 marqueurs ont fait l'objet de publications dans le sepsis [6]. Nous traiterons des principaux utilisés au cours des infections respiratoires, notamment la Protéine C Réactive (CRP), la procalcitonine (PCT) et la forme soluble du Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 (sTREM-1).

Les infections respiratoires basses aiguës (IRB) comportent les bronchites aiguës et les pneumonies aiguës communautaires (PAC) ou nosocomiales.

Les principaux biomarqueurs utilisés au cours des IRB sont la Protéine C Réactive (CRP), la procalcitonine (PCT) et la forme soluble du Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 (sTREM-1).

Les biomarqueurs ont pour but d'aider le clinicien à déterminer l'origine bactérienne ou virale d'une infection respiratoire aiguë et d'éviter ainsi l'administration inutile d'antibiotiques ou tout du moins de réduire la durée de leur administration.

Principaux biomarqueurs

La Protéine C- Réactive (CRP)

La CRP a été identifiée en 1930 et est depuis considérée comme un marqueur non spécifique mais sensible du début de l'inflammation ; référence historique dans l'infection bactérienne, elle est ainsi appelée « protéine de la phase aiguë ». Il est intéressant de noter qu'elle a été nommée en raison de son interaction avec le polysaccharide C de *Streptococcus pneumoniae* dans le plasma des patients au cours de la phase aiguë de la pneumonie à pneumocoque [7]. Elle est en grande partie produite par le foie en réponse à l'interleukine-6, une cytokine libérée non seulement au cours des infections mais aussi de nombreuses situations inflammatoires [8]. Elle active le complément en se liant aux polysaccharides présents sur les agents

pathogènes. Sa sécrétion débute entre la 6ème et la 12ème heure, mais son pic n'est pas atteint avant la 48ème heure (*fig. 1*). Sa demi-vie est longue, et elle reste positive de manière prolongée même lorsque le sepsis est contrôlé [9].

La ProCalciTonine (PCT)

La PCT est une protéine de 116 acides aminés synthétisée principalement dans les cellules neuroendocrines de la thyroïde (cellules C) à l'état physiologique. Elle est ensuite clivée dans ces cellules C pour former plusieurs molécules distinctes, dont la plus connue est la calcitonine [10,11]. Elle n'est généralement pas détectable dans le sérum de sujets sains (<0,1 ng/ml). Les premiers travaux publiés à son sujet dans le contexte du sepsis datent des années 1990 [12]. Ce médiateur appartient au groupe des « hormokines », c'est-à-dire qu'il est capable d'agir comme une hormone dans les cellules neuroendocrines, ou comme une cytokine à expression ubiquitaire en cas d'activation de la réaction inflammatoire [13]. Lors d'une infection, la plupart des tissus de l'organisme sont capables de sécréter de la PCT. Les cellules rénales et hépatiques semblent en devenir les principales sources de production, mais le poumon, l'estomac, et le cœur sont également capables de synthétiser cette protéine ; le rôle des cellules mononucléées dans la production de PCT au cours du sepsis est, lui, encore débattu [14]. Son excrétion peut être directement induite par des toxines bactériennes de type lipopolysaccharides (LPS), mais aussi par certains médiateurs pro-inflammatoires (interleukine (IL) 1, TNF α , IL6). A l'inverse, sa production est inhibée au cours des infections virales, et les données actuelles pointent le rôle probablement clé de l'interféron γ (IFN γ) dans ce phénomène. En effet, des expériences ont montré que l'ajout d'IFN γ à des milieux de cultures cellulaires inhibait totalement la production de PCT par ces cellules [15], et l'on sait par ailleurs que sa concentration augmente au cours de la plupart des infections virales, notamment respiratoires, qu'elles soient dues au virus respiratoire syncytial, au métapneumovirus ou à la grippe [16].

L'augmentation de la PCT au cours du sepsis est précoce (2 à 6h), son pic est atteint entre 12 et 24h, et sa demi-vie est courte [9]. Les tests commercialisés disponibles ont des seuils de détection très bas (jusqu'à 0.06 microgrammes/L), et les résultats peuvent être obtenus dans l'heure avec 20 à 50 µl de plasma ou de sérum. Cependant, de nombreuses situations non infectieuses sont également à l'origine d'une élévation de ce marqueur, notamment les chirurgies lourdes (cardiaque, colique), la pancréatite aiguë, le paludisme, l'hémolyse, les tumeurs neuroendocrines ou les brûlures étendues [17]. Son rôle propre au cours du sepsis reste inconnu.

Le soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 (sTREM-1)

La forme soluble du Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 (sTREM-1) fait partie de la superfamille des immunoglobulines, et est exprimée à la surface des polynucléaires neutrophiles, des monocytes et des macrophages [18]. La présence de bactéries extracellulaires stimule sa production, ce qui induit la sécrétion de cytokines pro inflammatoires. Elle permet donc d'amplifier la réaction inflammatoire au contact des bactéries.

Autres biomarqueurs

De nombreuses cytokines sont libérées par les macrophages, les monocytes, les lymphocytes et les cellules endothéliales de l'hôte au cours d'une infection ou lors d'une réaction inflammatoire, liée à une chirurgie par exemple ou une maladie auto-immune. L'interleukine 6 a été étudiée dans plusieurs travaux, mettant en évidence une corrélation entre son taux et la présence d'une infection ainsi que la sévérité de celle-ci [19]. Cependant, sa demi-vie très courte, de l'ordre de quelques minutes, et la baisse très rapide de son taux circulant en raison de sa liaison à des récepteurs, rend son utilisation anecdotique en pratique clinique [9]. L'interleukine 8 a fait l'objet de recherches au cours des pleuropneumonies, mais l'utilité de son dosage dans le liquide pleural pour rechercher les épanchements compliqués reste

controversée [20,21]. Dans l'état actuel des connaissances, le coût élevé, la disponibilité limitée, et l'absence de standardisation des techniques de dosage rendent inappropriée l'utilisation des cytokines dans la pratique clinique [22].

La sécrétion de la CRP débute entre la 6ème et la 12ème heure, mais son pic n'est pas atteint avant la 48ème heure. Sa demi-vie étant longue, elle reste positive de manière prolongée même lorsque l'infection est contrôlée.

L'augmentation de la PCT au cours d'une infection est précoce (2 à 6h) et son pic est atteint entre 12 et 24h. Sa demi-vie est courte.

Aide au bon usage des antibiotiques

Diagnostic d'infection bactérienne et initiation de l'antibiothérapie au cours des IRB

Intérêt chez l'adulte

La CRP est un des premiers marqueurs utilisé à une large échelle dans le contexte d'IRB, notamment depuis la commercialisation de tests automatisés plus sensibles au cours des années 1990 [22]. Une étude cas-témoins en 2004 montrait l'utilité de la CRP pour différencier 201 sujets atteints de pneumonie versus une population saine ou des sujets suspects d'IRB non confirmée au cours du suivi. Le niveau médian de CRP était significativement différent entre les groupes, avec un seuil de 11 mg/L pour la différenciation avec les sujets sains, et de 33 mg/L pour les sujets suspects de PAC non confirmée [23]. Cependant, ce marqueur s'est fait dépasser dans les travaux ultérieurs par la PCT. En 2007, Müller et al ont démontré dans un travail regroupant 545 patients que l'apport diagnostique de ce biomarqueur était supérieur à celui de la CRP, de la numération leucocytaire, de la température, de l'auscultation pulmonaire, et de la présence d'expectorations pour prédire le diagnostic de PAC chez des patients consultant pour des symptômes respiratoires compatibles mais dont l'évolution a infirmé ce diagnostic [24]. La figure 2 illustre par des courbes ROC la valeur diagnostique des éléments testés. Harbarth et al ont également démontré que l'association de la PCT à un modèle basé uniquement sur des indicateurs standard permettait

d'en améliorer la valeur diagnostique de 0,77 à 0,94 [25]. Les travaux les plus convaincants pour démontrer l'intérêt de la PCT dans la prédiction de l'origine bactérienne plutôt que virale d'une pneumonie sont des études interventionnelles chez l'adulte, utilisant la valeur de la PCT pour guider le clinicien dans sa prescription d'antibiotiques. Plusieurs essais randomisés ont ainsi comparé deux groupes de patients présentant une infection respiratoire aiguë, et pour lesquels la mise en route de l'antibiothérapie était soit conditionnée par la valeur de la PCT, soit laissée à la libre appréciation du clinicien [26–29]. Dans ces études, la consommation d'antibiotiques avait été réduite sans altérer le pronostic des patients, notamment au cours des exacerbations de BPCO et des bronchites aiguës. En 2009, une étude suisse randomisée multicentrique de grande ampleur, concernant 1359 patients atteints pour la plupart d'infections respiratoires sévères, a permis de valider l'emploi d'un algorithme d'aide à la prescription d'antibiotiques en fonction de la valeur de la PCT [29]. Concernant le critère de jugement composite associant survenue du décès, admission en réanimation, complications de la maladie ou rechute nécessitant la reprise des antibiotiques, aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes. En 2012, une méta-analyse regroupant 4221 participants de 14 essais randomisés [30] n'avait pas trouvé de différence de mortalité selon que les patients avaient reçu des antibiotiques en fonction d'un algorithme basé sur la PCT ou fondé sur les recommandations standard (5.7% versus 6.3%, odds ratio (OR) ajusté 0.94). Le risque d'échec du traitement était moins élevé de façon significative dans le groupe PCT-guidé (19.1% versus 21.9%, OR ajusté 0.82). Ces données ont été confirmées l'année suivante par Müller *et al* dans leur travail regroupant 545 patients suspects d'infection des voies aériennes inférieures et consultant aux urgences [24]. De plus, la cinétique d'augmentation de la PCT est plus précoce que celle de la CRP, ce qui rend son utilisation plus pertinente dans le but d'éliminer un sepsis d'origine bactérienne à la phase précoce. Sa valeur prédictive négative élevée a été mise en évidence lors de travaux concernant des patients adultes suspects

d'infection bactérienne [8]. En cas de prise en charge très précoce d'une infection, une seule mesure de la PCT peut cependant être insuffisante dans la mesure où son élévation commence à la 6^{ème} heure ; une deuxième mesure plus tardive permettrait de s'affranchir de ce problème en cas de forte suspicion. On trouve ainsi dans la littérature des algorithmes d'aide à la décision de mise en route d'une antibiothérapie aux urgences, dont un exemple est fourni en figure 3 [31].

Au total, la PCT semble être un biomarqueur plus pertinent et plus précis que la CRP pour aider le clinicien, tant pour différencier un sepsis d'une autre cause d'inflammation que pour déterminer l'origine bactérienne d'une pneumonie plutôt que virale. Utilisée notamment dans le cadre d'un service d'accueil des urgences [31], elle peut conforter le médecin dans sa décision de débiter ou non une antibiothérapie. Il faut cependant noter que dans une population de PAC non sélectionnées, la distinction entre pneumonies virales et à germes atypiques par la PCT reste difficile. Des études publiées dans les années 2000 ont montré de façon intéressante que la valeur de la PCT était corrélée à l'agent étiologique de l'infection respiratoire, à l'inverse des autres biomarqueurs classiques comme la CRP ou l'hyperleucytose. En 2006, Jereb et al avaient trouvé chez 30 patients admis pour la prise en charge d'une PAC que la PCT moyenne était de 7.64 ng/ml en cas de pneumonie à germes typiques, et de 0.80 ng/ml au cours des pneumonies atypiques [32]. Hedlund et al ont également montré que le niveau de la PCT était différent selon l'agent causal de la pneumonie : huit des neuf patients atteints de pneumonie causées par des bactéries atypiques avaient une PCT < 0,5 microgramme/L, contre seulement 6/27 patients atteints de pneumonie provoquée par des agents pathogènes bactériens classiques, principalement le pneumocoque ($p=0,03$) [33]. A l'inverse, l'élévation de la CRP à l'admission n'était corrélée ni à la sévérité clinique du patient, ni à des étiologies particulières [33]. Une étude de plus grande ampleur publiée en 2017, portant sur 1735 patients hospitalisés pour PAC, a trouvé des niveaux de

PCT au cours des infections à *Mycoplasma* ou *Chlamydophila* plutôt comparables aux valeurs observées lors d'infections virales que de pneumonies à pyogènes [34]. Les légionelloses, elles, étaient plutôt similaires aux infections bactériennes typiques, bien qu'un petit nombre d'entre elles aient une PCT inférieure à 0,25 g/L. Les signes de gravité cliniques, et la répétition de la PCT, associés au bilan étiologique standard des PAC (notamment les antigénuries) doivent donc être pris en compte pour décider de l'attitude thérapeutique à adopter.

Dans les années 2000 sont apparus les premiers travaux concernant le marqueur sTREM1 et son utilisation au cours des pneumonies. En 2004, Gibot et al ont évalué si la présence de TREM1 dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA) de 141 patients sous ventilation mécanique était un bon indicateur de pneumonie infectieuse [35]. Les niveaux de sTREM1 étaient significativement plus élevés dans le LBA des patients atteints de pneumonie, qu'elle soit communautaire ou acquise sous ventilation mécanique, comparativement aux patients sans pneumonie ($p < 0,001$ pour les deux). Avec une valeur-seuil de 5 pg par millilitre (qui représentait le seuil de détection de la technique), la sensibilité était évaluée à 98 % et la spécificité à 90%. La rapidité de l'obtention du dosage permettrait, selon les auteurs, de ne pas introduire d'antibiotiques en attendant le résultat des prélèvements microbiologiques, contrairement à l'utilisation de la PCT ou de la CRP. Il est d'ailleurs intéressant de noter que, dans leur population, ces deux dernières n'étaient pas significativement plus élevées en cas de pneumonie. Cependant, en dehors de ce contexte particulier du malade ventilé, l'utilisation en routine de ce marqueur ne semble pas effective. Des travaux ultérieurs utilisant le taux circulant de ce marqueur au cours des PAC n'ont pas montré de valeur ajoutée comparativement à la PCT ou la CRP [36]. Enfin, le dosage dans le LBA est très coûteux, ce qui le rend inutilisable pour le moment dans la pratique.

Chez l'adulte :

- La PCT est un biomarqueur plus pertinent et plus précis que la CRP pour déterminer

l'origine bactérienne (PCT élevée) plutôt que virale (PCT basse) d'une pneumonie.

- Les valeurs de PCT au cours des infections à *Mycoplasma* ou *Chlamydia* sont plutôt comparables à celles observées lors d'infections virales que lors des pneumonies à pyogènes.

- Au cours des légionelloses, les valeurs de PCT sont plutôt similaires à celles observées aux cours des infections bactériennes typiques.

Intérêt chez l'enfant

Les résultats des travaux concernant la capacité de la CRP à prédire une étiologie bactérienne au cours des PAC sont contradictoires. Chez l'enfant, une méta-analyse publiée en 2008, et rassemblant les données de 8 études et plus de 1200 enfants, a constaté que des valeurs de CRP supérieures à 40-60 mg/L était un prédicteur faible d'une l'étiologie bactérienne chez des enfants atteints de PAC [37]. Malgré l'hétérogénéité significative des travaux colligés, en particulier autour des définitions de la pneumonie bactérienne, la valeur prédictive positive d'une CRP > 40-60 mg/L était faible, évaluée à 64 %. Compte tenu de ces limitations, la CRP ne devrait pas être utilisée pour prédire l'origine bactérienne d'une pneumonie chez l'enfant.

Concernant la PCT, les résultats sont plus discordants chez l'enfant que chez l'adulte. Alors que la PCT a fait ses preuves dans la détermination de l'origine bactérienne des fièvres d'origine indéterminée ou des méningites [38,39], sa fiabilité dans les pneumonies communautaires est discutée. En effet, l'analyse de la littérature à ce sujet ne permet pas de répondre à la question suivante : peut-on utiliser la PCT pour éliminer une pneumonie bactérienne chez l'enfant, et affirmer une étiologie virale ? Malgré des résultats contradictoires et des méthodologies non homogènes [40,41], on peut noter que deux travaux récents semblent corroborer l'hypothèse qu'une PCT < 0,05 ng/mL élimine une pneumonie bactérienne dans 90% des cas, et que si elle est élevée, supérieure à 2 ng/mL, elle permettrait de prédire l'origine bactérienne de la PAC dans 90 à 95% des cas [42].

Chez l'enfant :

- La CRP ne permet pas de prédire l'origine bactérienne d'une pneumonie.

- Une PCT < 0,05 ng/mL éliminerait une pneumonie bactérienne dans 90% des cas alors qu'une PCT élevée (> 2 ng/mL) prédirait l'origine bactérienne de la PAC dans 90 à 95% des

cas.

Intérêt au cours des exacerbations de maladies respiratoires chroniques

Les infections virales sont responsables de la très grande majorité des exacerbations d'asthme ou de BPCO. Alors que les recommandations d'expert ne préconisent pas d'antibiothérapie au cours des exacerbations d'asthme, elle est souvent prescrite. De même, des revues de la littérature suggèrent que l'antibiothérapie serait utile lors d'exacerbations sévères de BPCO, afin de réduire le taux de ventilation mécanique ou de mortalité [43]. Pour les patients présentant des exacerbations légères ou modérées, les antibiotiques ne sont généralement pas indiqués. Dans ces situations, l'intérêt des biomarqueurs devient majeur. Comment cibler les malades qui vont bénéficier de l'antibiothérapie, ou chez lesquels l'absence de traitement antibiotique sera délétère ?

Stolz et al ont tenté de répondre à cette question par un essai randomisé monocentrique concernant 208 patients. L'utilisation d'un algorithme d'initiation de l'antibiothérapie guidé par la PCT au cours d'exacerbations de BPCO a permis de réduire significativement les prescriptions d'antibiotiques de 72 à 40% [28]. Le taux de nouvelle exacerbation, de réhospitalisation, et le délai avant l'exacerbation suivante n'était pas différents entre les 2 groupes. De même, la CRP utilisée avec un seuil > 48 mg/L pour débiter le traitement antibiotique permettait d'en réduire la prescription de 76% à 18%.

Les résultats dans l'asthme sont du même ordre. L'élévation de la PCT peut également aider à différencier une pneumonie d'une exacerbation d'asthme chez des adultes présentant des signes cliniques d'atteinte des voies respiratoires inférieures. Tang et al ont inclus 225 patients consultant pour crise d'asthme dans un service d'urgences dans un travail comparant de façon randomisée deux groupes de malades recevant une antibiothérapie selon le choix du clinicien ou guidée par la valeur de la PCT [44]. La valeur prédictive d'une infection bactérienne était bonne pour la PCT ($r = 0,705$), et a permis de réduire la prescription

d'antibiotiques de 74.8% à 46.1% sans retentissement négatif sur le pronostic. De même, le travail de Bafadhel et al avait montré qu'une valeur de CRP > 48 mg/L permettait de distinguer une pneumonie d'une exacerbations d'asthme avec 91 % de sensibilité et 93 % de spécificité [45]. En utilisant un seuil de 0,25 ng/mL pour débiter une antibiothérapie, leur prescription diminuerait de 57 à 4%.

La PCT et la CRP semblent donc de valeur équivalente pour distinguer les pneumonies des exacerbations simples d'asthme ou de BPCO, pour lesquelles aucune antibiothérapie n'est recommandée. Enfin, une étude portant sur 78 malades a porté sur l'utilisation d'algorithme de prescription antibiotique guidée par la PCT au cours d'exacerbation aiguës de fibrose pulmonaire idiopathique [46]. La durée médiane d'antibiothérapie était diminuée de 5,8 jours dans le groupe PCT, sans retentissement sur le taux de ventilation mécanique ou la mortalité à J30. Des travaux de plus grande ampleur sont nécessaires afin de conclure sur la valeur des biomarqueurs dans ce contexte.

La PCT et la CRP permettent de réduire les prescriptions d'antibiotiques au cours des exacerbations de BPCO non sévères, en dehors de la réanimation.

La PCT et la CRP semblent de valeur équivalente pour distinguer les pneumonies des exacerbations simples d'asthme ou de BPCO, pour lesquelles aucune antibiothérapie n'est recommandée.

Réduction de la durée de l'antibiothérapie

Nous avons vu plus haut que les biomarqueurs pouvaient aider le clinicien à différencier une PAC d'une autre atteinte respiratoire, et à distinguer de manière plus aisée les PAC d'origine bactérienne. En ce sens, l'utilisation des biomarqueurs permet de réduire le nombre d'initiation de traitements antibiotiques. Certains auteurs se sont également intéressés aux biomarqueurs, et plus précisément à leur évolution, pour définir à quel moment l'antibiothérapie pouvait être interrompue sans risque pour le patient, et donc réduire les durées de traitement préconisées. Plusieurs essais cliniques, réalisés notamment en réanimation, proposaient des algorithmes d'instauration mais aussi d'arrêt des traitements

antibiotiques en fonction de la valeur de la PCT [26,47,48]. Dans l'essai PRORATA par exemple, qui concernait 630 patients suspects d'infection et hospitalisés en réanimation, l'arrêt de l'antibiothérapie était encouragé lorsque la PCT avait chuté de plus de 80%, ou lorsqu'elle était inférieure à 0,25 µg/L [47]. L'exposition aux antibiotiques a été réduite de 2,7 jours dans le groupe PCT-guidé, sans augmentation du taux de rechutes, de surinfection ou de mortalité.

Dans la méta-analyse de Schuetz et al regroupant 14 essais randomisés et 4221 patients atteints d'infection des voies aériennes, le groupe dont l'antibiothérapie était guidée par la PCT était exposé aux antibiotiques moins longtemps (différence ajustée -3.47 jours, 95% CI - 3.78 to -3.17) [30]. Dans le contexte de « soins primaires », la réduction de l'exposition aux antibiotiques était principalement liée à une réduction de l'initiation des traitements (OR ajusté 0,1). Lorsqu'il s'agissait de patients consultant aux urgences ou hospitalisés en réanimation, la durée du traitement était significativement réduite, respectivement de 3,7 et de 3,17 jours, que l'on prenne en considération les PAC (-3,34 jours) ou les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (-2,23 jours). Cependant, il faut noter que ce travail ne permettait pas de répondre de façon absolument formelle sur l'absence d'augmentation du risque de mortalité en réanimation, même si aucune des tendances n'allait en ce sens. L'utilisation de biomarqueurs semble donc être un moyen de réduire la prescription d'antibiotiques, sans effet délétère sur le pronostic des patients.

L'utilisation des biomarqueurs permet de réduire la durée de l'antibiothérapie au cours des infections des voies aériennes, sans effet délétère sur le pronostic des patients.

Evaluation pronostique

A court terme

La disponibilité de la CRP et de la PCT dans la pratique courante a étendu leur champ d'utilisation. L'apport diagnostique de leur valeur initiale a fait l'objet de très nombreuses

études, mais plusieurs auteurs ont tenté d'évaluer leur intérêt pronostique, en utilisant notamment des mesures répétées de ces biomarqueurs. Les résultats de la majorité des travaux concernant la valeur pronostique initiale de la CRP sont assez peu convaincants. On peut noter que Almiral et al, dans leur population de patients consultant pour une PAC et d'âge moyen inférieur à 60 ans, proposaient une valeur-seuil de 106 mg/L pour prédire la sévérité de l'infection, et donc suggérer l'hospitalisation du malade [23]. Par contre, le suivi de la CRP pourrait être utile à la détection de complications. Dans un travail de Hohenthal et al, en effet, un taux de CRP > 100 mg/L quatre jours après l'admission était significativement associé à des complications ($p < 0,01$). Il y avait une tendance à une association entre le niveau de CRP à l'admission et le temps pour atteindre la stabilité clinique ($p < 0,01$) [49]. Coelho et al ont montré des résultats de même ordre dans leur cohorte de 53 patients hospitalisés en réanimation pour une PAC sévère. Alors que la CRP à l'admission était la même chez tous les patients, une diminution significativement moins importante à J3 était retrouvée chez les patients ultérieurement décédés par rapport aux survivants (baisse de 29 vs 51%) [50]. Une diminution de 30% de la CRP entre J2 et J3 était un marqueur de bon pronostic (sensibilité 75%, spécificité 85%). Les recommandations britanniques du National Institute for Health and Care Excellence proposent en 2014 de réaliser un dosage de la CRP à l'arrivée du patient, et de le répéter après 48 à 72h si l'évolution clinique n'est pas favorable. Les travaux utilisant la PCT comme marqueur pronostique sont également nombreux. La corrélation entre la concentration plasmatique de la PCT et la sévérité du sepsis a été montrée au cours de plusieurs études [17,51,52]. Les données concernant spécifiquement les infections respiratoires semblent étayer la valeur de la PCT comme marqueur pronostique. Hedlund et al ont ainsi montré sur 96 patients hospitalisés pour une PAC qu'il existait une corrélation entre la PCT à l'admission et le score de gravité APACHE II, fréquemment utilisé en réanimation ($p = 0,006$) [33]. Jensen *et al* ont montré dans une population de patients admis en

réanimation que le pic de PCT et l'augmentation de celle-ci au cours du séjour étaient corrélées à la mortalité toutes causes à J90, contrairement à la CRP ou l'hyperleucocytose [53]. Boussekey et al ont enfin mis en évidence chez 100 patients hospitalisés en réanimation pour une PAC que la valeur de la PCT à J1 et à J3 était plus élevée chez ceux ultérieurement décédés, et que l'augmentation de la PCT entre J1 et J3 était associée à un pronostic défavorable [54]. Une valeur-seuil de 0,95 ng/mL à J3 de la PCT chez les malades sous ventilation mécanique permettait de séparer deux groupes de patients dont la mortalité augmentait de 5% à 57%. Dans cette même étude, les variations de la CRP n'avaient pas cette valeur pronostique. Au total, le suivi des biomarqueurs au cours de l'hospitalisation d'un patient paraît intéressant pour dépister ceux dont l'évolution sera défavorable. Leur utilisation pour déterminer si un malade de gravité faible ou modéré doit être traité en ville ou en hospitalisation n'est pas encore validée, mais pourrait probablement aider le clinicien à définir des groupes à risque parmi ceux dont le score de gravité est intermédiaire.

A moyen et long terme

Les données épidémiologiques montrent que les patients guéris d'une pneumonie gardent un sur-risque de mortalité à long terme par rapport à la population générale, en raison notamment de la survenue de complications cardio-vasculaires [55,56]. Le fait d'avoir été hospitalisé pour une pneumonie augmente non seulement le risque cardio-vasculaire à court terme, mais également à long, voire très long terme ; dans l'étude de Corrales-Medina et al, la probabilité de survenue d'un événement cardio-vasculaire était 1,5 fois plus élevé jusqu'à 10 ans après l'épisode initial [57]. On sait que l'augmentation de la CRP dans la population générale est corrélée au risque de maladie coronarienne, mais son intérêt pour le pronostic cardio-vasculaire au cours des pneumonies n'est pas connu [58]. La persistance d'une inflammation systémique malgré la résolution clinique de l'épisode est probablement responsable du développement accru d'athérosclérose, mais aucune prise en charge spécifique des patients en fonction des

marqueurs de l'inflammation à la fin d'un épisode de pneumonie n'a été mise en place pour le moment [59].

Le suivi des biomarqueurs au cours de l'hospitalisation d'un patient pourrait être intéressant pour dépister ceux dont l'évolution sera défavorable.

Impact en sante publique

Une revue de la Cochrane publiée en 2017 a évalué l'impact de multiples interventions visant à réduire les prescriptions inutiles d'antibiotiques [60]. Dans le contexte de médecine de ville, le fait de discuter la prescription avec un collègue ou d'utiliser un biomarqueur (PCT ou CRP) permet probablement de réduire leur utilisation. Dans les services d'urgence, seule la PCT semble être efficace. Comme une revue plus ancienne l'avait déjà montré [61], les campagnes médiatiques, la diffusion de recommandations de prescription, ou la formation des praticiens, sont inefficaces. Dans ce contexte, l'intérêt pour les biomarqueurs s'est encore accentué, notamment dans leur rôle d'aide au diagnostic au plus près du patient. Une méta-analyse publiée en 2014 a évalué l'impact de la réalisation d'un dosage de la CRP au niveau d'un 'Point-of-Care' (soit un service d'accueil des urgences ou une maison médicale) pour guider la mise en route d'un traitement antibiotique au cours d'une IRB. Dans le groupe avec mesure de la CRP, l'utilisation de traitements antibiotiques a été réduite (631 patients sur 1685) par rapport au groupe sans biomarqueur (785 patients sur 1599). Cependant, l'hétérogénéité des études analysées (avec un score I² à 78%) ne permettait pas de conclure de façon formelle sur l'importance de réduction de la prescription d'antibiotiques (RR évalué à 0.78, intervalle de confiance 0.66 à 0.92). On peut tout de même noter que la réduction de l'utilisation des antibiotiques n'était pas associée à une durée prolongée de la maladie ou une récupération plus longue [62]. Dans la méta-analyse concernant les algorithmes de prescription antibiotique guidés par la PCT dans des essais principalement européens, la durée médiane de l'exposition aux antibiotiques était réduite (5,7 vs 8,7 jours) et les effets indésirables

secondaires à l'antibiothérapie étaient moins fréquents (19,5 vs 28,1 %) dans le groupe PCT par rapport aux témoins [30]. Ces résultats sont cependant à tempérer après la publication d'un essai randomisé américain en 2018, où l'utilisation de la PCT lorsque le clinicien était hésitant à prescrire une antibiothérapie, dans des hôpitaux principalement universitaires, n'a pas permis de diminuer l'exposition aux antibiotiques [63]. Cependant, le bénéfice en termes de coût socio-économique et l'impact sur la santé publique n'était pas évalué. Un travail publié en 2015 a tenté d'appliquer au système américain les modifications de prescription d'antibiotiques induites par les biomarqueurs. Parmi les patients hospitalisés, le coût des soins PCT-guidés représenteraient 2,083,545 dollars, versus 2,780,322 dollars dans le groupe de soins standard ; soit une économie de 700,000 dollars pour l'année 2014. Les économies réalisées en réanimation et dans les soins hors hôpital représentaient respectivement 73,326 et 5,329,824 dollars. Pour la population américaine dans son ensemble, l'économie annuelle pourrait représenter 1,6 milliards de dollars [64].

Michaelidis et al ont analysé le rapport coût-efficacité de l'utilisation de la PCT au cours de consultations de patients présentant des symptômes évocateurs d'IRB [65]. Les données issues de deux essais randomisés sur la prescription PCT-guidée ont été utilisées [48,66]. Les auteurs concluent que le rapport coût-efficacité de la PCT sera favorable si elle est mesurée uniquement lorsque le clinicien souhaite débiter une antibiothérapie.

L'impact sur les résistances bactériennes reste pour le moment non évalué, mais des enquêtes épidémiologiques ultérieures pourront peut-être répondre à la question.

L'utilisation des biomarqueurs (PCT ou CRP) permet de guider la mise en route d'un traitement antibiotique au cours d'une IRB et de réduire les prescriptions inutiles d'antibiotiques en médecine de ville, dans les services d'accueil des urgences et les maisons médicales.

Conclusion

La supériorité de la PCT sur la CRP semble suffisamment démontrée pour justifier son

utilisation dans la pratique courante, bien que son coût soit plus élevé. A l'arrivée du patient suspect d'infection des voies aériennes inférieures, elle peut être utilisée non seulement pour aider le clinicien à déterminer l'origine infectieuse des symptômes, mais aussi à différencier une infection bactérienne d'une infection virale (tableau I). La mise en œuvre d'algorithmes décisionnels dans les services d'urgence ou en médecine générale permettrait de réduire considérablement les prescriptions d'antibiotiques devant un patient présentant des signes de PAC ou de bronchite aiguë. Le suivi au cours du traitement de la valeur du biomarqueur employé initialement, PCT ou CRP, permettrait par ailleurs de juger de l'efficacité des thérapeutiques engagées, et de réduire la durée de l'antibiothérapie. Cependant, il est indispensable de rappeler que le dosage d'un biomarqueur doit être utilisé comme un complément à l'examen clinique et faire partie d'un faisceau d'arguments permettant d'aider le clinicien à prendre une décision adaptée à chaque malade. L'ensemble des travaux publiés incite à adapter la valeur accordée au dosage de la PCT en fonction de la gravité clinique du patient et de son risque estimé de mortalité. Si les algorithmes d'aide à l'initiation de l'antibiothérapie semblent suffisamment sûrs pour prendre en charge des patients à faible risque d'infection bactérienne sévère (en consultation par exemple, ou au cours des bronchites aiguës), ils ne doivent probablement pas être utilisés en réanimation dans l'attente d'essais de plus grande ampleur. La décroissance ou l'absence d'élévation ultérieure de la PCT peut par contre, dans ce contexte, aider à déterminer le moment où l'antibiothérapie peut être interrompue sans risque. La PCT semble être également un marqueur pronostique intéressant. Plus que la valeur initiale de la PCT, son évolution au cours du temps semble nettement corrélée au pronostic des patients et notamment à la mortalité. Des mesures répétées de la PCT au fil du temps pourraient permettre de dépister les patients ayant un pronostic plus défavorable, et éventuellement d'inciter le clinicien à rechercher des complications afin d'optimiser plus précocement la prise en charge du malade. Les raisons de cette association

entre l'élévation de la PCT et la mortalité ne sont cependant pas totalement élucidées. Témoigne-t-elle d'un échec thérapeutique ? D'une complication ? Ou est-elle le reflet d'une activation délétère du système immunitaire ? D'autres travaux devront venir éclairer ces différentes hypothèses. Enfin, l'efficacité de la PCT sur la réduction des coûts liés aux infections des voies aériennes semble prometteuse ; son impact sur le contrôle de l'émergence de bactéries multi-résistantes reste pour le moment à évaluer. La Food and Drug Administration a validé en 2017 aux Etats-Unis l'utilisation de la PCT au cours des infections respiratoires basses, à la fois pour initier et pour interrompre le traitement antibiotique. Son intégration aux prochaines recommandations européennes ou françaises sera très certainement l'objet de nombreuses discussions entre experts.

Points forts

- Les principaux biomarqueurs utilisés au cours des infections respiratoires basses (IRB) sont la Protéine C Réactive (CRP) et la procalcitonine (PCT).
- La PCT est un biomarqueur plus pertinent et plus précis que la CRP pour déterminer l'origine bactérienne (PCT élevée) plutôt que virale (PCT basse) d'une IRB.
- Les biomarqueurs aident le clinicien à déterminer l'origine bactérienne ou virale d'une IRB aiguë et à éviter ainsi l'administration inutile d'antibiotiques ou tout du moins à réduire la durée de leur administration.
- La PCT et la CRP permettent de réduire les prescriptions d'antibiotiques au cours des exacerbations de BPCO non sévères.
- L'évolution de la PCT au cours du temps semble corrélée au pronostic des patients et à la mortalité.

Références

- 1 GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray CJL, Barber RM, Foreman KJ, Abbasoglu Ozgoren A, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015;386:2145–91
- 2 Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2015;386:1097–108
- 3 Niederman MS. In the Clinic: Community-Acquired Pneumonia. *Ann Intern Med* 2015;163:ITC1-17
- 4 Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 2:S27-72
- 5 Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS* 2010;5:463–6.
- 6 Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14:R15.
- 7 Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930;52:561–71.
- 8 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
- 9 Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for Sepsis Diagnosis: What is Useful? *Crit Care Clin* 2006;22:503–19
- 10 Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:1–9
- 11 Gilbert DN. Use of Plasma Procalcitonin Levels as an Adjunct to Clinical Microbiology. *J Clin Microbiol* 2010;48:2325–9
- 12 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
- 13 Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections : diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007;30:556–73
- 14 Matwiyoff GN, Prah JD, Miller RJ, Carmichael JJ, Amundson DE, Seda G, et al. Immune regulation of procalcitonin: a biomarker and mediator of infection. *Inflamm Res* 2012;61:401–9.
- 15 Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clin Infect Dis* 2011;52 Suppl 4:S346-350.
- 16 Melendi GA, Laham FR, Monsalvo AC, Casellas JM, Israele V, Polack NR, et al. Cytokine Profiles in the Respiratory Tract During Primary Infection With Human Metapneumovirus, Respiratory Syncytial Virus, or Influenza Virus in Infants. *Pediatrics* 2007;120:e410–5.
- 17 Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008;36:941–52.
- 18 Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol Baltim Md* 1950 2000;164:4991–5.

- 19 Antunes G, Evans SA, Lordan JL, Frew AJ. Systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia and their association with disease severity. *Eur Respir J* 2002;20:990–5.
- 20 Porcel JM, Galindo C, Esquerda A, Trujillano J, Ruiz-González A, Falguera M, et al. Pleural fluid interleukin-8 and C-reactive protein for discriminating complicated non-purulent from uncomplicated parapneumonic effusions. *Respirol* 2008;13:58–62.
- 21 San José ME, Ferreiro L, Soneira ME, González-Barcala FJ, Vázquez MC, Golpe A, et al. Utility of measurement of interleukin-1 β and interleukin-8 in the diagnosis of complicated parapneumonic pleural effusions. *Am J Clin Pathol* 2014;142:467–73.
- 22 Luna CM. C-reactive protein in pneumonia : Let me try again. *Chest* 2004;125:1192–5.
- 23 Almirall J, Bolívar I, Toran P, Pera G, Boquet X, Balanzó X, et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004;125:1335–42.
- 24 Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007;7:10.
- 25 Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:396–402.
- 26 Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. 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 Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84–93.
- 28 Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131:9–19.
- 29 Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. 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.
- 30 Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007498.
- 31 Florin TA, Ambroggio L. Biomarkers for community-acquired pneumonia in the emergency department. *Curr Infect Dis Rep* 2014;16:451.
- 32 Jereb M, Kotar T. Usefulness of procalcitonin to differentiate typical from atypical community-acquired pneumonia. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:170–4
- 33 Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000;28:68–73.
- 34 Self WH, Balk RA, Grijalva CG, Williams DJ, Zhu Y, Anderson EJ, et al. Procalcitonin as a Marker of Etiology in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2017;65:183–90.
- 35 Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene M-C, Faure G, Bollaert P-E. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:451–8.

- 36 Müller B, Gencay MM, Gibot S, Stolz D, Hunziker L, Tamm M, et al. Circulating levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM)-1 in community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2007;35:990–1.
- 37 Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:95–9.
- 38 Yo C-H, Hsieh P-S, Lee S-H, Wu J-Y, Chang S-S, Tasi K-C, et al. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2012;60:591–600.
- 39 Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervaix A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics* 2003;112:1054–60.
- 40 Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, Jiménez O, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:963–8.
- 41 Korppi M, Remes S, Heiskanen-Kosma T. Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: a negative result in primary healthcare settings. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:56–61.
- 42 Galetto-Lacour A, Alcoba G, Posfay-Barbe KM, Cevey-Macherel M, Gehri M, Ochs MM, et al. Elevated inflammatory markers combined with positive pneumococcal urinary antigen are a good predictor of pneumococcal community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1175–9.
- 43 Puhan MA, Vollenweider D, Latshang T, Steurer J, Steurer-Stey C. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease : when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respir Res* 2007;8:30.
- 44 Tang J, Long W, Yan L, Zhang Y, Xie J, Lu G, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy of acute exacerbations of asthma: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis* 2013;13:596.
- 45 Bafadhel M, Clark TW, Reid C, Medina M, Batham S, Barer MR, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest* 2011;139:1410–8.
- 46 Ding J, Chen Z, Feng K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Med Sci* 2013;10:903–7.
- 47 Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. 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.
- 48 Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008;168:2000–7; discussion 2007-2008.
- 49 Hohenthal U, Hurme S, Helenius H, Heiro M, Meurman O, Nikoskelainen J, et al. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:1026–32.
- 50 Coelho L, Póvoa P, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care* 2007;11:R92.
- 51 Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret G-Y. 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.

- 52 Tang BMP, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210–7.
- 53 Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006;34:2596–602.
- 54 Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, Devos P, Georges H, Guery B. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2006;32:469–72.
- 55 Johnstone J, Eurich DT, Majumdar SR, Jin Y, Marrie TJ. Long-term morbidity and mortality after hospitalization with community-acquired pneumonia: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:329–34.
- 56 Mortensen E, Metersky M. Long-Term Mortality after Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:319–24.
- 57 Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang C-CH, et al. Association Between Hospitalization for Pneumonia and Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA* 2015;313:264–74.
- 58 Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshupura K, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;351:2599–610.
- 59 Singanayagam A, Singanayagam A, Elder DHJ, Chalmers JD. Is community-acquired pneumonia an independent risk factor for cardiovascular disease? *Eur Respir J* 2012;39:187–96.
- 60 Tonkin-Crine SK, Tan PS, van Hecke O, Wang K, Roberts NW, McCullough A, et al. Clinician-targeted interventions to influence antibiotic prescribing behaviour for acute respiratory infections in primary care: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD012252.
- 61 Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003539.
- 62 Aabenhus R, Jensen J-US, Jørgensen KJ, Hróbjartsson A, Bjerrum L. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD010130.
- 63 Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, Brown AM, Chang C-CH, Doi Y, et al. Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection. *N Engl J Med* 2018;379:236–49.
- 64 Schuetz P, Balk R, Briel M, Kutz A, Christ-Crain M, Stolz D, et al. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a US health system perspective. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:583–92.
- 65 Michaelidis CI, Zimmerman RK, Nowalk MP, Fine MJ, Smith KJ. Cost-effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy for outpatient management of acute respiratory tract infections in adults. *J Gen Intern Med* 2014;29:579–86.
- 66 Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, Giersdorf S, Hartmann O, Wegscheider K, et al. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J* 2010;36:601–7.

Tableau I:
Indications du dosage de la PCT : en résumé.

Quand utiliser la PCT lors d'un diagnostic d'IRB ?

- Aux urgences
- En consultation de médecine générale

Pourquoi?

- Pour déterminer si la fièvre est liée à un sepsis ou à une cause inflammatoire
- Pour orienter vers l'origine bactérienne d'une pneumonie plutôt que virale

Quand la répéter?

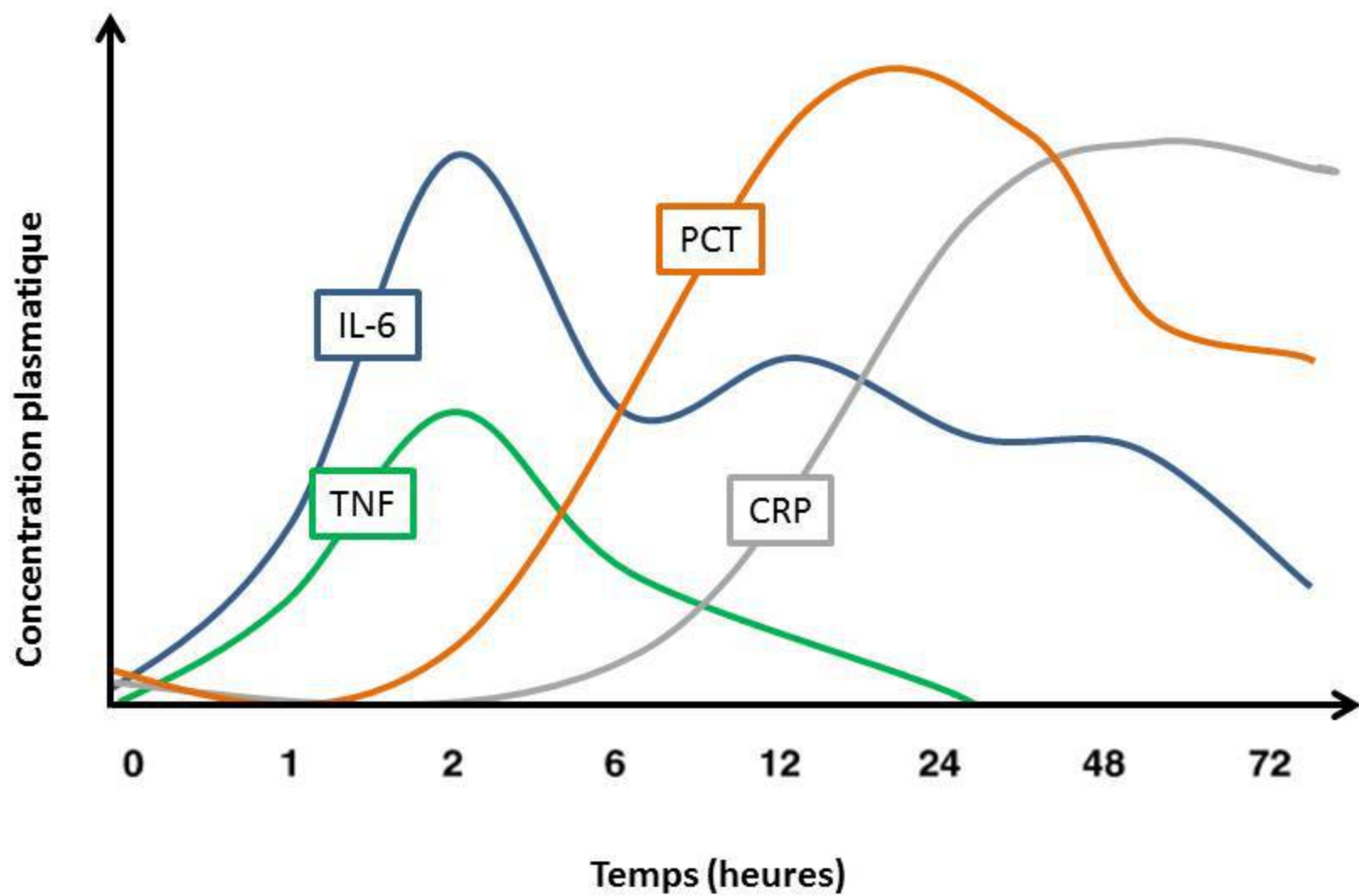
- Quand le résultat initial est bas, et que le patient n'a pas reçu d'antibiotiques
- Au cours de l'évolution clinique
 - Pour dépister les patients dont l'évolution risque d'être défavorable
 - Pour réduire la durée de l'antibiothérapie quand l'évolution est favorable

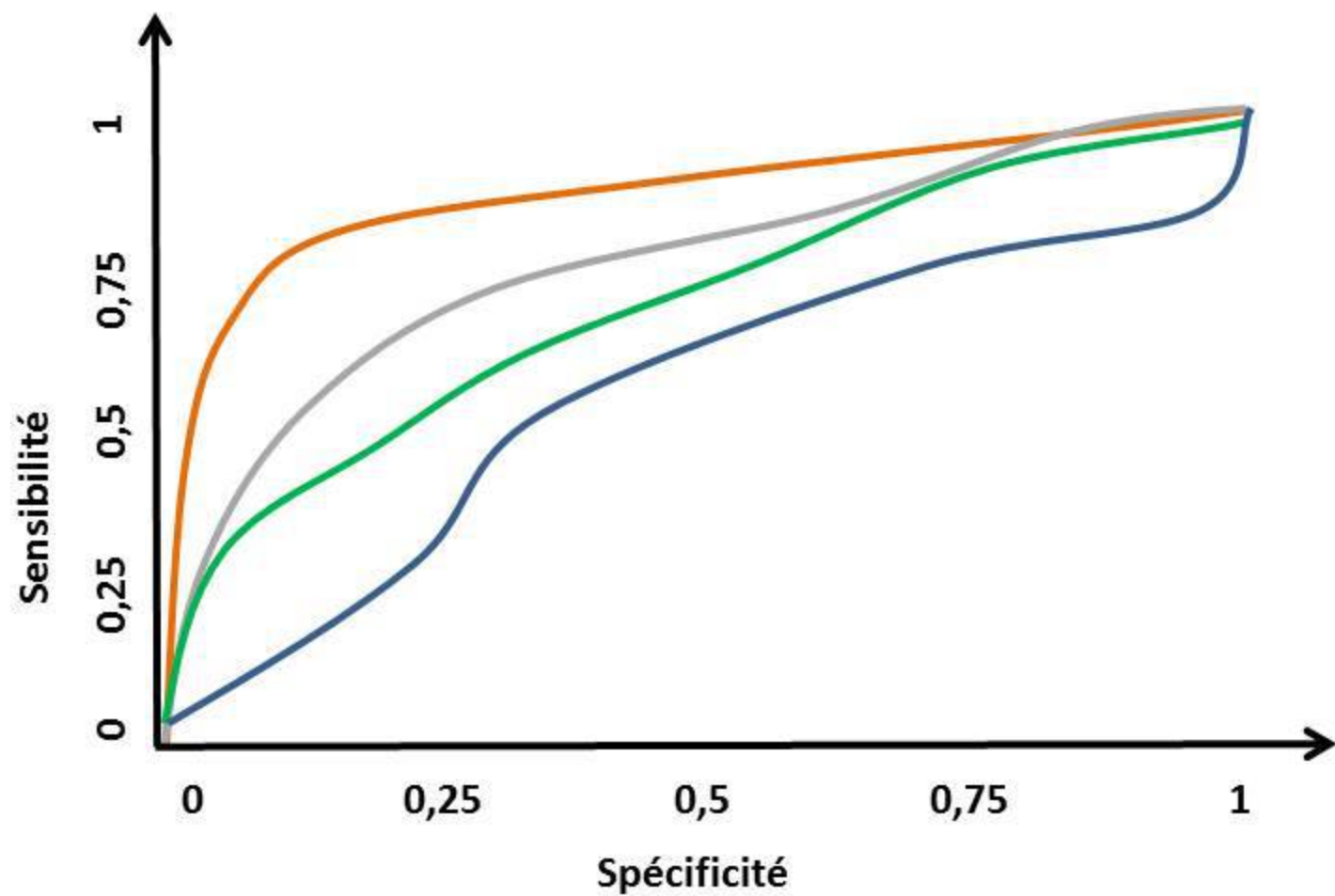
Légendes des figures

Figure 1 : Cinétique des marqueurs de l'inflammation après administration d'endotoxine à des volontaires sains. CRP : protéine C-réactive; IL : interleukine; PCT : procalcitonine; TNF : tumor necrosis factor. D'après Reinhart et al [9].

Figure 2 : Courbes ROC (Receiver Operating Characteristics) estimant la valeur diagnostique de différents marqueurs au cours d'une suspicion de pneumonie communautaire. D'après Muller et al [24].

Figure 3 : Exemple d'algorithme guidé par la PCT pour la mise en route d'une antibiothérapie au cours d'une infection respiratoire basse.





PCT
CRP

Leucocytes
Fièvre

