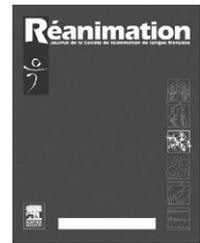




Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



Page d'accueil : <http://france.elsevier.com/direct/reaurg>



# Procalcitonine et autres « hormokines » pour monitorer la stratégie thérapeutique au cours des infections respiratoires

D'après la communication de B. Müller

*Université de Bâle, Suisse.*

Deux questions majeures se posent au médecin face à un patient manifestant des signes d'infection respiratoire (toux, dyspnée, expectoration, fièvre...) : l'une, diagnostique, sur l'origine possible, bactérienne ou virale, de cette infection, qui soulève donc le problème de l'opportunité d'un traitement antibiotique, et l'autre, pronostique, qui pose le problème de l'opportunité d'une hospitalisation. Nous avons pu démontrer [1] que les « hormokines », ou hormones exprimées comme des cytokines, sont produites chez les sujets sains par des cellules endocriniennes, les C-Cells, principalement dans la thyroïde mais aussi les poumons. Par contre au cours du sepsis et de l'inflammation, dans un but de protection ubiquitaire des précurseurs de la calcitonine, et notamment la PCT, sont produits en très large excès dans le plasma ( $\times 1000$ ) et dans tous les tissus, en réponse aux infections bactériennes, par l'intermédiaire de l'endotoxémie et des toxines émises par les bactéries et également de cytokines pro-inflammatoires comme IL-1 $\beta$  et TNF $\alpha$ , contrairement à ce que l'on observe dans les infections virales dans lesquelles interviennent plutôt les interférons.

## Valeur diagnostique de la PCT

Il est notoire que 75 % des infections respiratoires sont traitées aux antibiotiques alors que 75 % d'entre elles sont d'origine virale, et ce spécialement en France. Il est donc

particulièrement intéressant de déterminer si des tests diagnostiques fiables sont susceptibles de guider l'antibiothérapie dans les infections respiratoires, du simple rhume, à la bronchite, à la pneumonie communautaire et au sepsis. Cinq études ont ainsi été menées chez plus de 1300 patients, dans différents types d'infections respiratoires, l'étude PARTI, dans le but d'évaluer la capacité de la PCT à guider la prescription d'antibiotiques chez le médecin de famille [2] : le dosage de la PCT chez 243 patients de ce type admis aux urgences (ProRESP study) a ainsi permis de déterminer des seuils de concentration de PCT plasmatique au dessous desquels l'usage d'antibiotiques n'est pas ou peu conseillé ( $< 0,1 \mu\text{g/l}$  et  $0,1-0,25 \mu\text{g/l}$ ) et au-dessus desquels leur usage est recommandable ou recommandé ( $0,25-0,5 \mu\text{g/l}$  et  $> 0,5 \mu\text{g/l}$ ). Dans la première situation, la PCT doit être à nouveau contrôlée dans les 6 à 24 heures et des antibiotiques prescrits en cas d'élévation de la PCT et/ou de conditions respiratoires ou hémodynamiques instables ou encore de sévères co-morbidités. Dans la seconde situation, une réévaluation de la PCT doit être effectuée à J3, J5, J7, de manière à pouvoir arrêter le traitement antibiotique dès que les seuils de PCT ne requérant pas l'usage d'antibiotiques sont à nouveau franchis. Bien que la PCT ne soit pas augmentée spécifiquement dans les infections bactériennes mais, potentiellement aussi, dans des situations post-traumatiques ou post-opératoires, la probabilité d'infection bactérienne augmente avec les valeurs plasmatiques de la PCT. Les résultats de la ProRESP Study ont mis en évidence que le dosage de la PCT permettait de réduire

Auteur correspondant.  
Adresse e-mail : [happy.mueller@unibas.ch](mailto:happy.mueller@unibas.ch)

de façon très significative la prescription d'antibiotiques dans les infections respiratoires basses (de 83 % à 44 %) par rapport à un groupe traité de façon conventionnelle, principalement dans des bronchites, des exacerbations aiguës de bronchite chronique obstructive (BPCO) et/ou des affections pulmonaires diverses, mais aussi dans les pneumonies aiguës communautaires qui dans cette étude concernaient 36 % des patients (Fig. 1)

Dans la partie de l'étude concernant spécifiquement les pneumonies communautaires (ProCAP Study), le dosage de la PCT a en outre permis de réduire, de façon très significative ( $p < 0,001$ ), la durée moyenne du traitement antibiotique (6 jours vs 13 jours) avec des bénéfices potentiels en termes d'incidence de résistances et de coût [3]. Dans la ProCOLD Study [4] comparant, chez des patients hospitalisés pour des exacerbations de BPCO, le traitement antibiotique standard et le traitement antibiotique guidé par la PCT, on a pu observer, de même, dans le groupe PCT, une réduction très significative de la prescription d'antibiotiques (40 % vs 72 % ;  $p < 0,0001$ ) ainsi que du temps d'exposition aux antibiotiques (RR 0,56, 95 % CI : 0,43-0,73 ;  $p < 0,0001$ ). De plus, la prescription d'antibiotiques guidée par la PCT, lors des exacerbations aiguës de BPCO, a permis de réduire de façon significative la durée d'exposition totale à d'autres antibiothérapies durant les 6 mois suivants (RR 0,76 ; 95 % CI : 0,64-0,92 ;  $p = 0,004$ ) sans que la fréquence de récurrence des exacerbations aiguës diffère d'un groupe à l'autre. La PCT apparaît ainsi comme un guide valable de l'antibiothérapie en médecine générale, en n'allongeant pas la durée de la maladie et en réduisant significativement le pourcentage des effets secondaires liés au traitement, mais surtout, en permettant de réduire très significativement l'usage global des antibiotiques en termes de prescription (- 72 %) et d'exposition (- 77 %). ProDOC [5], ProCOLD, ProRESP et ProCAP, en tout chez environ 1300 patients, atteints, respectivement, de rhume banal, d'exacerbation de BPCO, de bronchite et de pneumonie, apportent donc des évidences de grade A sur la capacité des dosages de la PCT à guider efficacement la prescription des antibiotiques : réduction de prescription de 75 % pour une PCT  $< 0,1 \mu\text{g/l}$ , de 40 % pour une PCT à  $0,1 \mu\text{g/l}$ , de 44 % pour une PCT à  $0,25 \mu\text{g/l}$  et de 14 % pour une PCT à  $0,5 \mu\text{g/l}$ , avec une

réduction moyenne, de 13 à 5 jours, de la durée totale du traitement.

## Valeur pronostique de la PCT

La valeur pronostique de biomarqueurs comme la PCT a également été évaluée dans les différentes formes d'infections respiratoires déjà évoquées, et plus particulièrement dans le sepsis (PEDCRIP Study) [6]. Cette étude chez 101 patients admis de façon consécutive en USI pour un sepsis, comparés à 160 sujets en bonne santé appariés pour l'âge, n'a pas reconnu de valeur pronostique au taux plasmatique de PCT à l'admission mais, en revanche, elle a démontré la valeur pronostique des valeurs sériques d'un autre biomarqueur appartenant aussi à la famille du gène calcitonine, la proADM, ou proadrénomédulline, lors de l'admission en réanimation. Ce biomarqueur permet en effet de prédire la mortalité des patients avec une efficacité comparable à celle du score APACHE II (Fig. 2) :

Les patients admis en USI avec un sepsis, un sepsis sévère ou un choc septique, n'ayant pas survécu, avaient en effet, lors de leur admission, des niveaux de proADM sérique significativement plus élevés (8,5 pmol/l ; 95 % CI 0,8-21,0) que ceux qui ont survécu (1,7 pmol/l ; 0,4-17,6) ( $p < 0,001$ ). Une autre étude [7] concernant la valeur pronostique de la PCT au cours du sepsis, chez des patients en USI, concluait, pour sa part, à une valeur prédictive indépendante de décès, dans les 90 jours, d'un pic très élevé de PCT à l'admission et/ou d'une élévation progressive de la PCT au cours des jours suivants, avec un HR de 1,8 (95 % CE 1,3-2,7) à J1, de 2,2 (95 % CI 1,6-3,0) à J2 et de 2,8 (95 % CI 2,0-3,8) à J3 (Fig. 3).

L'évaluation de différents biomarqueurs pronostiques par rapport au score PSI (*Pneumonia Severity Index*) montre une équivalence entre la proADM et le PSI, avec une aire sous la courbe de 0,73, vs respectivement, 0,65 pour la PCT et 0,59 pour la CRP (C reactive protein). L'utilisation conjointe du PSI et de la proADM augmente la sensibilité

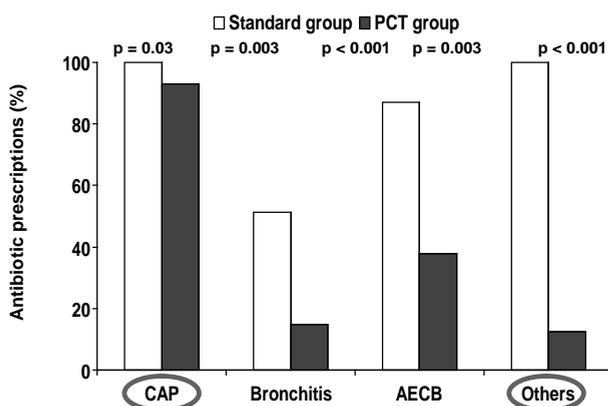


Figure 1 The ProRESP-Study Prescription AB dans les LRTI 83 % → 44 % (d'après réf. [2])

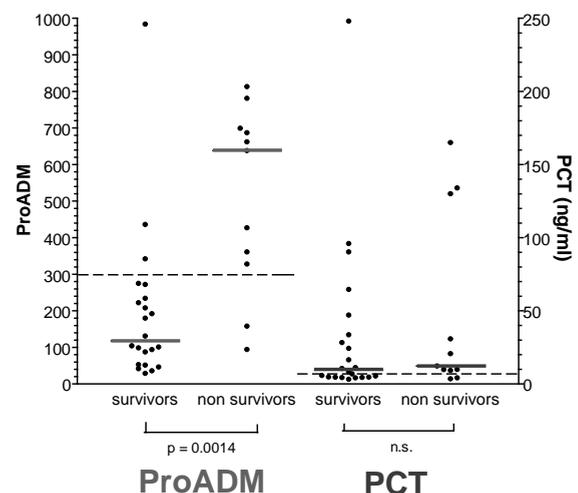


Figure 2 Valeur Prognostique des Biomarqueurs à l'admission en REA (Sepsis) (d'après réf. [6])

et la spécificité pronostiques avec une aire sous la courbe de 0,77. Il existe en outre une corrélation significative ( $p < 0,001$ ) entre le niveau sérique de proADM et la classe PSI (de I à V) et entre le niveau plasmatique de PCT et le PSI, particulièrement avec la classe V (Fig. 4).

La régulation de ces deux « hormokines », PCT et proADM, qui, par leur action autocrine/paracrine, contribuent à l'inflammation, se fait différemment dans le tissu adipeux : l'expression de PCT est en effet significativement augmentée sous l'action de l'IL-1 $\beta$  ou du LPS dans des adipocytes dérivés de cellules souches mésenchymateuses, mais non dans des cellules souches mésenchymateuses indifférenciées, alors que l'expression de proADM se produit avant et après la différenciation de ces cellules souches en adipocytes ; par ailleurs, la co-administration d'IFN  $\gamma$  inhibe (de 78 %) la sécrétion de PCT médiée par l'IL-1 $\beta$  et augmente (de 50 %) la sécrétion de proADM médiée par l'IL-1 $\beta$  [8].

Une nouvelle étude est en cours de réalisation à Bâle et dans cinq autres hôpitaux suisses, la ProHOSP Study, dans l'objectif d'évaluer un nouveau concept d'optimisation de la répartition des ressources de soins, utilisant la PCT et la proADM, pour le diagnostic, le traitement et le pronostic des infections respiratoires basses, selon le schéma reproduit (Fig. 5).

Le PSI qui permet d'évaluer avec précision le pronostic d'une pneumonie communautaire n'est en effet pas valable dans les infections respiratoires basses ; il est par ailleurs de réalisation complexe et chronophage, donc difficilement utilisable en routine, et il se montre trop statique (ne tenant pas compte de l'évolution de la maladie) et dépendant de l'âge du patient. Un autre score d'évaluation de la sévérité d'une infection respiratoire développé à l'échelle européenne, le CURB65 Score, a également été validé,

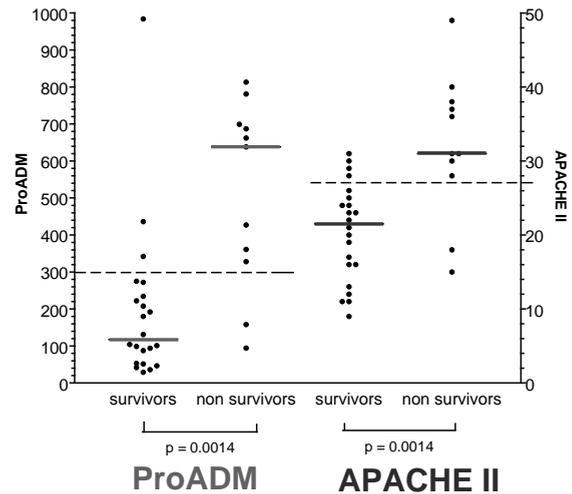


Figure 3 Valeur Prognostique de proADM vs APACHE à l'admission en REA (Sepsis) (d'après réf. [6])

permettant de classer, en termes de risque de mortalité, en 3 catégories principales (risque bas, intermédiaire ou élevé), les patients souffrant d'une infection respiratoire, selon l'existence ou non d'un état confusionnel, d'une urée sanguine élevée (> 7mmol/l), d'une fréquence respiratoire accélérée ( $\geq 30$ /min), d'une PA abaissée (PAS < 90 mmHg ou PAD  $\leq 60$  mmHg) et de l'âge ( $\geq 65$  ans), et ainsi, de prendre les options thérapeutiques nécessaires. Dans une analyse préliminaire des études ProCAP et ProHOSP, l'évaluation du niveau sérique de proADM se montre efficace pour améliorer l'évaluation pronostique des patients, par rapport aux 2 scores cliniques précédemment décrits, plus particulièrement dans les catégories classées à haut risque, lorsque

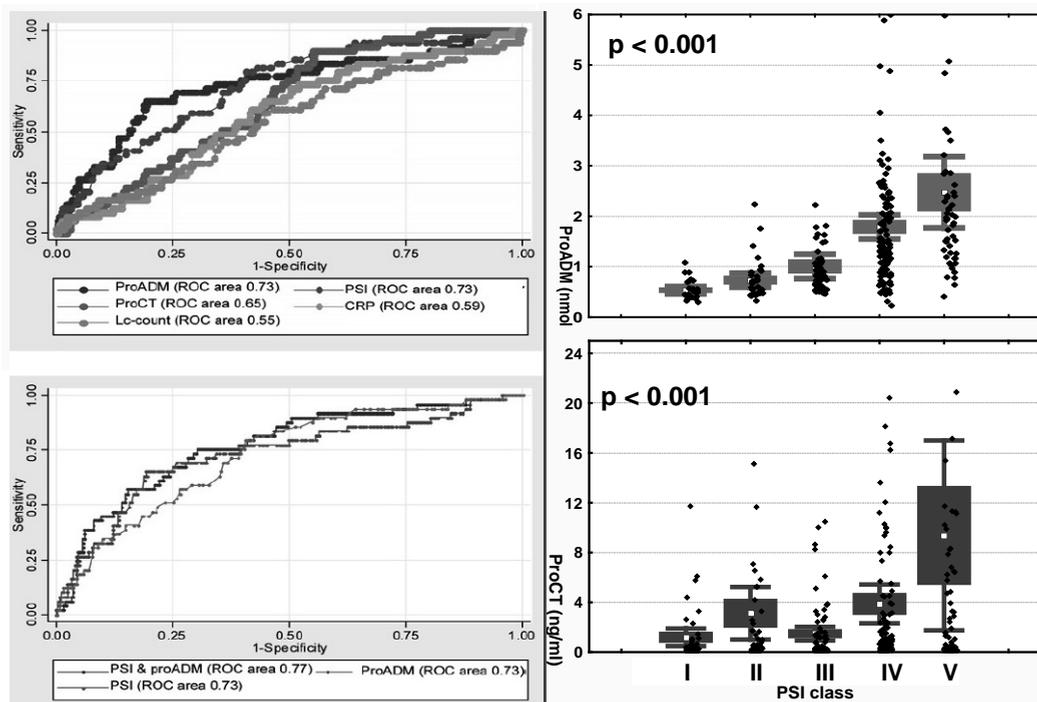


Figure 4 Nouveaux Marqueurs PROGNOSTICS pour améliorer l'Evaluation de la Sévérité ? (d'après réf. [6])

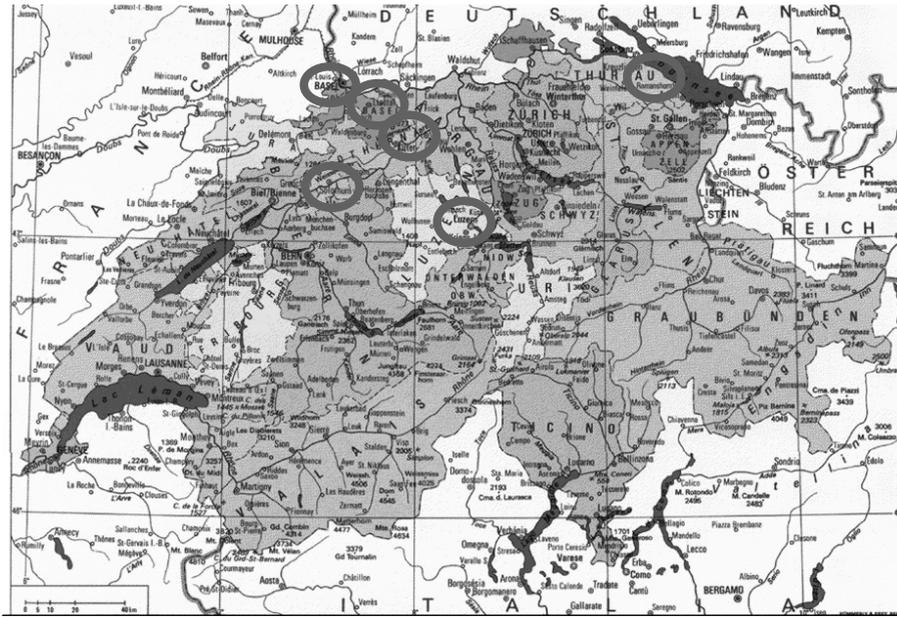


Figure 5 The ProHosp study : étude multicentrique suisse de validation d'un nouveau concept pour optimiser la Répartition des Ressources de Soins >1100 patients inclus...fin des inclusions : Avril 08

la proADM est supérieure à 1,7 nmol/l. A partir de cette même analyse préliminaire il semble possible de suggérer un score nouveau, dit « Tripple »-A Score, combinant le degré d'altération de l'état général du patient, son âge et la valeur sérique de proADM, pour évaluer avec une plus grande précision le risque léthal des patients (AUC 0,76) et orienter la stratégie thérapeutique en conséquence.

**En conclusion**

En pratique, l'utilisation du biomarqueur proADM peut permettre de mieux prendre en charge les infections respiratoires basses, bactériennes et non bactériennes, dans leur ensemble, en déterminant avec plus de précision et d'objectivité que les scores cliniques usuels (PSI, CURB65) les risques réels encourus par les patients (Fig. 6).

En effet, la PCT, dans la prise en charge des infections respiratoires, a principalement un intérêt diagnostique et permet une meilleure gestion de l'utilisation des antibiotiques, alors que la proADM, biomarqueur pronostique, devrait permettre d'allouer avec une plus grande pertinence les ressources de soins aux patients les plus à risque.

**Références**

[1] Müller B, White JC, Nylen ES, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:396-404.  
 [2] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomized, single-blinded intervention trial. Lancet 2004;363:600-7.

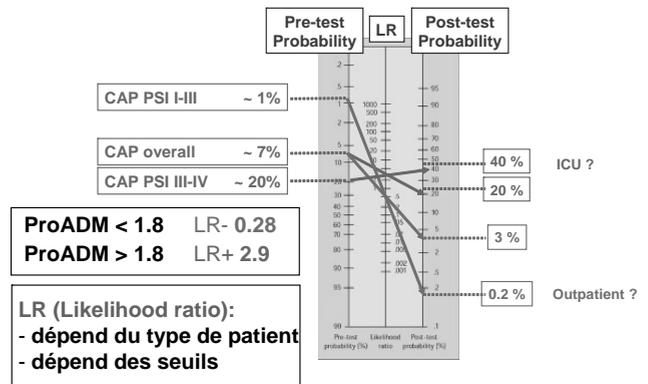


Figure 6 ProADM améliore la valeur diagnostique posttest du Score PSI (d'après Fagan TJ, New England Journal of Medicine, 75; 293: 257)

[3] Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:84-93.  
 [4] Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD : a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. Chest 2007; 131:9-19.  
 [5] ProDOC study. Arch Int Med 2008; in press.  
 [6] Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. Crit Care 2005;9:R816-24.  
 [7] Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, et al. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. Crit Care Med 2006;34:2596-602.  
 [8] Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, Keller U, Müller B. Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin expression in human adipose tissue. Endocrinology 2005;146:2699-708.