

La Biologie a-t-elle un intérêt à dans les syndromes septiques ?

RDVU janvier 2011



Dr P Bilbault
Pôle Urgences, Réanimations
Médicales et CAP
Hôpital de Hautepierre
Strasbourg

Biologie au sens Biomarqueurs

- Intérêts des biomarqueurs:
 - Test diagnostic
 - Evaluation gravité et du risque
 - Prédiction effet thérapeutique (génomique permet de prédire l'efficacité/résistance chimiothérapie)
 - Monitoring thérapeutique
- Problème validation statistique du biomarqueur
- Pb aussi du seuil ou des seuils (zone grise):
 - Seuil inférieur: d'exclusion
 - Seuil supérieur: de positivité
 - Entre: zone grise, non discriminant (exemple: BNP)
- Biomarqueur aux Urgences doit répondre à 1 des 3 questions:
 - Diagnostic
 - Sévérité
 - Orientation

Riou B, 1^{ère} Journée Biomarqueurs, Paris, avril 2010

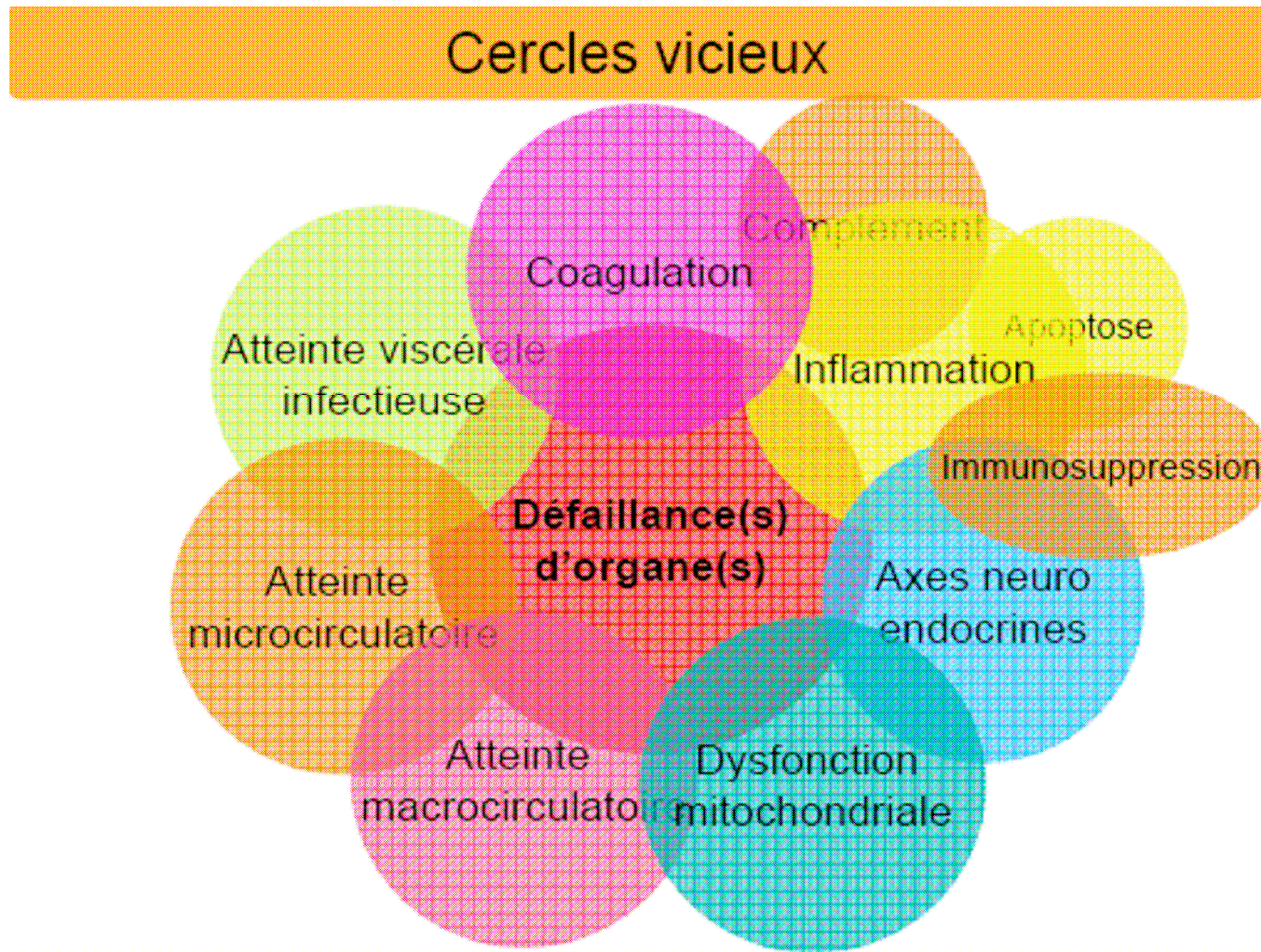
Quels biomarqueurs dans sepsis?

- 178 marqueurs évalués sur 3370 études
- 101 évalués cliniquement
- A comparer avec:
 - 14 biomarqueurs dans l'ischémie myocardique
 - Et les 8 de la maladie d'Alzheimer

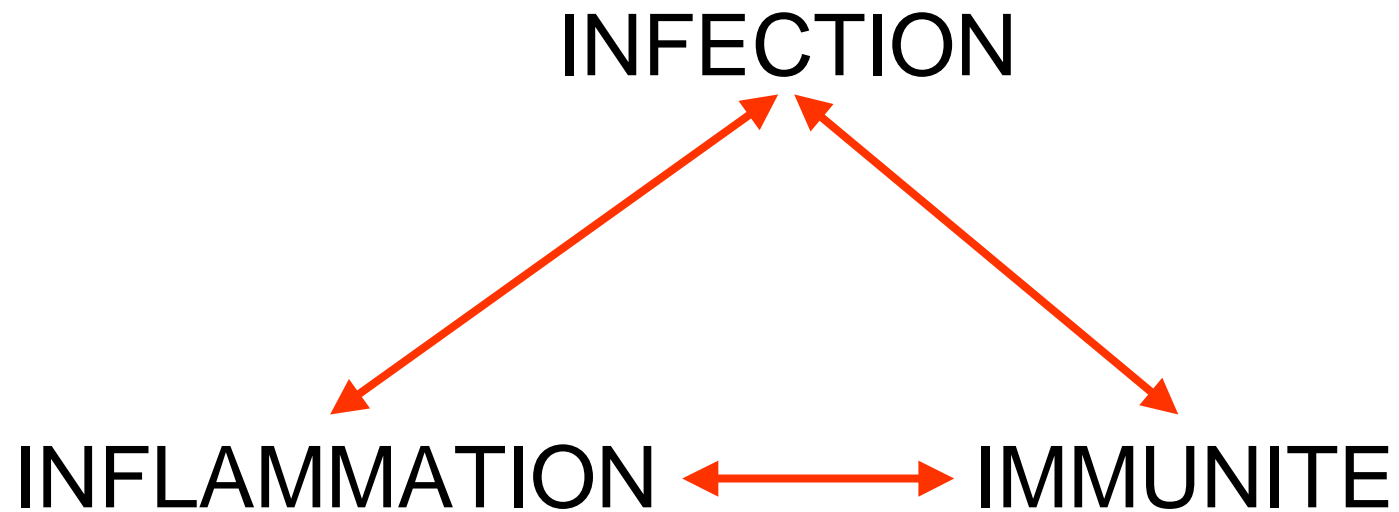
Pierrakos C, Crit Care 2010

- Pourquoi cette différence ?

Sepsis: physiopathologie complexe



Sepsis: simplification



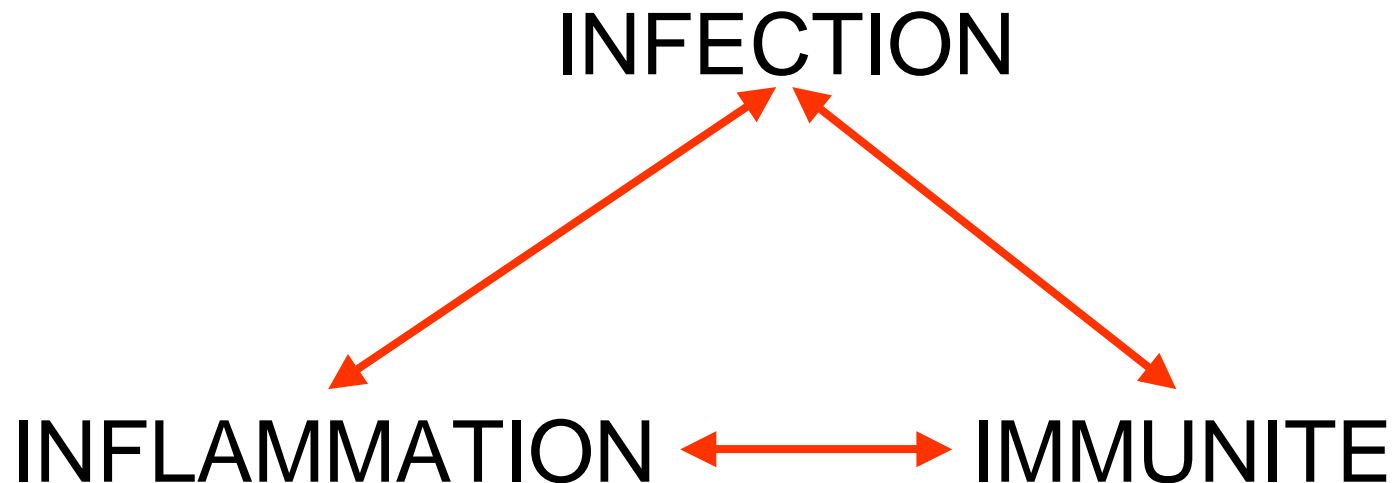
Biologie comme marqueur
d'atteintes organiques ?

Catégorisation par systèmes

- Cytokines/chemokines
- Protéines inflammatoires de la phase aigue
- Marqueurs cellulaires
- Récepteurs membranaires/solubles
- Coagulation
- Marqueurs endothélieaux/réactivité vasculaire
- Marqueurs de dysfonction organique
- Divers

Pierrakos C, Crit Care 2010

Biologie comme marqueur d'atteinte de systèmes biologiques ?



Biomarqueurs: Infection (I)

A sa prise en charge le patient est il infecté ?

- NFP: hyperleucocytose
 - Sur les PN Neutrophiles si infect. bactérienne
 - Sur la lymphocytose si infect. Virale
- Mais attention: une leucocytose normale voir une leucopénie n'exclue pas l'infection!
⇒ Leucopénie: marqueur de gravité (mortalité)

Biomarqueurs: Infection (II)

- CRP: oui mais par défaut (d'autre chose)

- Seuil d'infection:

- Population générale: >80mg/L

Shapiro NI, Crit Care Med 2009

- Population gériatrique: > 60mg/L

Liu A, Age Ageing 2010

- PCT:

- Valeur diagnostique d'inf. bactérienne: >2ng/mL

- Rôle pronostic: >5ng/mL

- Haute Valeur Prédictive Négative: <0.5ng/mL

Schuetz Ph, Current Opinion Crit Care 2007

- «guidance» du ttt antibiotique lors d'infection respiratoire

Schuetz Ph, JAMA 2009

- Mais + spécifique d'organe: poumon, méninge

- Élevée inflammation: trauma, brûlure, Xie cardiaque

Becker KL, Br J pharmacol 2010

Biomarqueur: Inflammation (I)

A sa prise en charge le patient est il au stade pro- ou anti-inflammatoire?

- CRP: pro-inflammatoire car stimulée par IL-6, -1 et TNF α , (mais mauvais marqueur)
- Cytokines:
 - Pro-inflam.: TNF α , IL-1 β , -1ra, -2, -2r, -6, -8, -12, -18, IFN γ ...
 - Anti-inflam.: IL-10, -4, TGF β
 - Rapport TNF α / IL-10

Van Dissel JT, Lancet 1998

Biomarqueur: Inflammation (II)

- Coagulation

- PTT

Zakariah AN, Crit Care Med 2008

- Protein C

*Esmon CT, Thromb Haemost 1991;
Liaw PCY, Blood 2004*

- chemokines:

- MCP-1 et 2

Jansen PM, J Infec Dis 1995

- MIF

Bacher M, Am J Pathol 1997

Biomarqueur: Immunité

A la prise en charge du patient, son immunité est elle activée ou désactivée (immunoparalysie) ?

- Lymphopénie (<1000 él/mL) *Ayala S, Shock 1996*
- Apoptose: annexin V, Bcl-2, Caspase 3
Adrie C, Am J Respir Crit Care Med 2001
- C5a receptor *Hubert-Lang M, J Immunol 2005*
- GM-CSF *Williams MA, J Infect Dis 1998*
- Immunité innée:
 - HLA-DR expression (monocytes) *Monneret G, Immunol lett 2004*
 - sTREM-1 *Gibot S, Ann Intern Med 2004*

Avenir

- Une seule certitude: un seul biomarqueur n'est satisfaisant/possible dans le sepsis
⇒ *combinaison de marqueurs* Bauer M, *Int J Med Microb* 2010
- Mais lesquels ?
 - Un « melting pot » après analyse statistique ?
 - Un pour le diagnostic ? Un autre pour le pc?
 - Un mix des deux?
- A ce jour une seule étude (aux Urgences)
Sepsis score: IL-1ra, protein C et NGAL
qui explore: inflammation, coagulation et défaillance d'organe score prédictif de sepsis sévère, choc septique et mortalité (> aux lactates)
Shapiro NI, Crit Care Med 2009

Conclusion

- Oui il y a bien une place pour la biologie (biomarqueurs) dans le sepsis:
 - Diagnostic, car patients arrivent plus tôt, en phase d'invasion
 - Pronostic, pour orientation, par ex. sécuriser le retour à domicile
- Janvier 2011, biomarqueurs validés:
(GB), CRP, PCT, lactates
- Mais il n'y a pas de biomarqueurs sans conduite clinique initiale, claire et rigoureuse