

## Laboratoire, médecine de ville et dosage de la Procalcitonine sur VIDAS® dans les infections respiratoires basses. Une collaboration réussie !



Pascal Banel, biologiste (à gauche) et le Dr Éric Carré, médecin généraliste (à droite) collaborent, grâce au dosage de la procalcitonine, pour limiter le recours à l'antibiothérapie dans les infections respiratoires basses.

**Le dosage de la Procalcitonine (PCT) en cas d'infection respiratoire basse (IRB) diagnostiquée en médecine de ville permet de limiter le recours à une antibiothérapie, ou d'adapter sa durée. Il s'inscrit donc dans la lutte contre les résistances aux antibiotiques et contribue aux économies de santé. L'usage de la plateforme d'immunoessais VIDAS® de bioMérieux en laboratoire permet d'obtenir rapidement et de façon fiable le résultat de ce dosage.**

*D'après une rencontre avec Pascal Banel (biologiste au laboratoire d'analyses de Baume-les-Dames) et le Dr Éric Carré (médecin généraliste à Roulans), exerçant tous deux dans le Doubs.*

### > Pouvez-vous nous présenter vos structures et vos relations respectives ?

**Pascal Banel :** Le laboratoire de biologie médicale de Baume-les-Dames a été créé en 1986, et s'est regroupé avec d'autres laboratoires du secteur trois ans plus tard dans le cadre d'une société de moyens. La fusion définitive a eu lieu fin 2011, pour constituer le groupe LPA (Laboratoires de Proximité Associés). Nos dix structures couvrent deux départements de Franche-Comté (Doubs, Haute-Saône), comptent 13 biologistes et traitent 1.200 dossiers par jour. Le site de Baume-les-Dames traite 130 dossiers par jour, pour un territoire de

quatre cantons comptant 25 000 personnes, en zone rurale et semi-rurale. Nous faisons partie de l'ALPS (association libérale des professions de santé du secteur de Baume-les-Dames et des cantons alentour), association de type loi 1901 créée en 1984, regroupant médecins, biologistes, infirmières, kinésithérapeutes, radiologues, vétérinaires... Éric Carré en est le président.

**Dr Éric Carré :** Le centre de santé de Roulans, qui regroupe deux médecins généralistes, des infirmières et des kinésithérapeutes, a été ouvert fin 2009. Nous faisons partie de l'ALPS et travaillons avec le laboratoire de Baume-les-Dames pour la prise en charge de nos analyses biologiques.

### > Qu'est-ce que la Procalcitonine (PCT) ?

É. C. : La procalcitonine est un marqueur diagnostique (prédictif) précoce, sensible et spécifique d'une infection bactérienne évolutive. Elle peut aussi être un marqueur pronostique car elle est corrélée à la sévérité et à l'étendue de l'infection bactérienne.

### > Quel usage faites-vous de la PCT dans votre pratique quotidienne ?

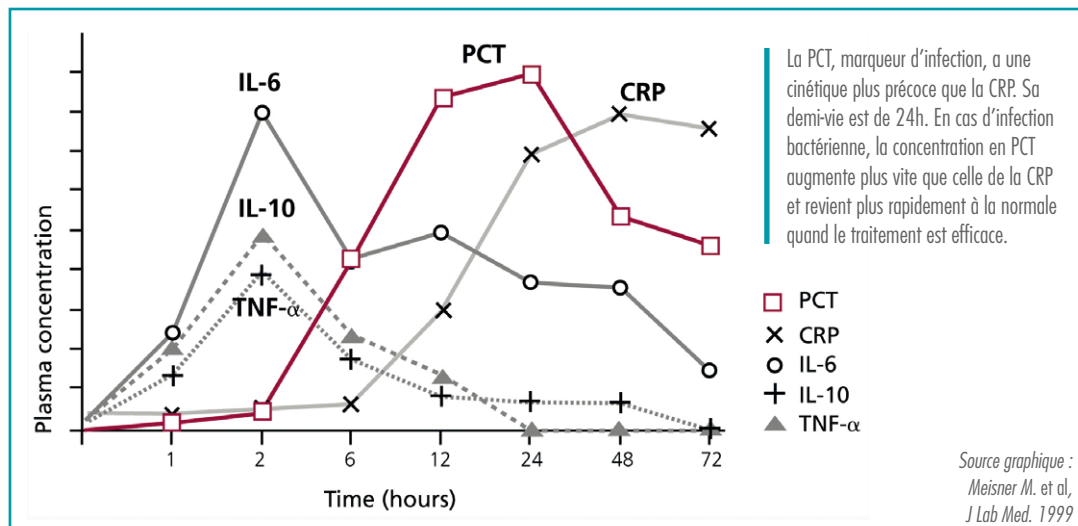
É. C. : J'ai commencé à utiliser la PCT en 2007-2008, d'abord occasionnellement, chez les enfants. L'étude ProREAL (encadré p27) m'a permis d'élargir son utilisation aux Infections Respiratoires Basses (IRB). Les signes d'appel d'une infection respiratoire basse sont des symptômes auscultatoires, des expectorations purulentes, de la fièvre (mais pas forcément, surtout chez les patients âgés, et chez ceux qui ont déjà pris du paracétamol), une dyspnée... face à ces signes, je prescris le dosage de la PCT. Je l'emploie aussi dans toutes les infections sérieuses (suspicion de pyélonéphrite par exemple).

P. B. : Aujourd'hui, nous traitons 2 à 3 PCT par jour sur le site de Baume-les-Dames, principalement sur demande des médecins généralistes, mais aussi de l'hôpital local (qui compte 15 lits de médecine et 15 de convalescence). Il s'agit pour nous, non pas d'un marqueur de routine mais, d'un marqueur d'urgence, spécifique à des situations bien déterminées : IRB, enfants fébriles, recherche de pyélonéphrite en cas de cystite accompagnée de fièvre... Nous en traitons donc toute l'année, mais plus particulièrement en hiver, du fait des IRB saisonnières. Les médecins qui l'utilisent le font de façon ciblée, et l'associent presque systématiquement avec une NF (Numération Formule sanguine) et une CRP (Protéine C-Réactive).

### > Le dosage de ces trois éléments (NF, CRP, PCT) en même temps est-il nécessaire ?

É. C. : Nous demandons la CRP en plus de la PCT, car c'est le marqueur que nous connaissons le mieux, depuis plus longtemps.

P. B. : Pourra-t-on à terme, dans un cadre d'économies, cesser d'utiliser l'un de ces paramètres ? Pourquoi pas, comme cela a été le cas avec la vitesse de sédimentation (VS) (en effet, quand l'IRB démarre, la VS reste normale car elle constitue un marqueur inflammatoire tardif). La CRP est un marqueur d'inflammation, pas d'infection, contrairement à la PCT. Sa cinétique est aussi plus tardive (cf. encadré ci-dessus). La demi-vie de la PCT est courte, de l'ordre de 20 à 24 heures. Ce marqueur commence à monter quatre à six heures après l'infection, et atteint son



pic en six à douze heures. La CRP commence à monter environ deux heures plus tard, et décroît moins rapidement lorsque l'infection est traitée efficacement.

### > À quoi sert le dosage de la PCT ?

P. B. : La PCT permet de faire le tri dans les pathologies, pour savoir si un traitement antibiotique doit être initié ou pas, et pour quelle durée. Dans le cadre du plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016, la PCT participe à réduire l'usage de ces médicaments. Ce marqueur, très fiable, s'inscrit dans le bilan sanguin. À l'hôpital, face à des pathologies graves (pneumonie par exemple), un suivi tous les 2-3 jours est préconisé, permettant l'arrêt du traitement avant la date prévue en cas de nette diminution du taux de PCT. En ville, un taux élevé permettra de choisir l'hospitalisation rapide du patient (identification de sepsis). La PCT n'est d'aucune utilité en cas d'infection localisée (pas d'élévation généralement dans ce dernier cas). La PCT est un excellent marqueur qui constitue une aide à la décision, vient conforter le diagnostic, mais ne doit pas remplacer la clinique. C'est un très bon outil, qu'il faut savoir s'approprier.

Ce marqueur est très comparable dans son fonctionnement à la troponine en cas de suspicion de syndrome coronarien aigu. Il s'agit d'un marqueur d'urgence, qui doit être traité rapidement, dont le délai de rendu est court, et qui rend un service important dans l'aide au diagnostic et au choix de la prise en charge.

É. C. : Grâce à l'algorithme fourni lors de l'étude ProREAL (cf algorithme page 26) et correspondant à la pratique d'un médecin de ville confronté à une IRB, on peut choisir de prescrire ou non des antibiotiques, en fonction du taux mesuré. On peut aussi utiliser la PCT pour suivre l'efficacité de l'antibiothérapie initiée, en contrôlant ce taux après le début du traitement, ce que l'on fait en cas de non amélioration de l'état du patient. Il s'agit donc d'un outil pratique – utile pour le diagnostic,

le choix du traitement et de sa durée.

En médecine de ville, nous disposons de moins d'outils qu'à l'hôpital pour notre diagnostic. La PCT constitue une aide à la décision, permettant de nous rassurer en tant que médecins, et d'expliquer aux patients nos choix. Concrètement, elle m'a aidé dans de nombreux cas :

- elle m'a permis d'expliquer à des sujets à risque, ayant déjà fait des infections respiratoires ou ayant été hospitalisés, et dont l'état clinique ne présentait pas de différence majeure avec leur état habituel, qu'une PCT basse nous permettait d'éviter une antibiothérapie, et de conserver les antibiotiques en cas de besoin réel.
- l'absence d'amélioration de la PCT chez un patient traité par antibiothérapie m'a permis de changer son traitement.

L'équipe technique et M. Banel devant le laboratoire de Baume-Les-Dames.



• une PCT vraiment élevée (6 ng/ml) chez un patient fébrile présentant une plaie nécrotique m'a poussé à demander une consultation en urgence au CHU, où il a été hospitalisé. Dans le cadre de l'étude ProREAL, où j'ai inclus onze patients, quatre ont suivi une antibiothérapie, dont un à sa demande. Ce chiffre aurait été plus élevé sans le dosage de la PCT.

Comme le disait Pascal Banel, la PCT présente des points communs avec la troponine : si nous disposons de ce type de marqueurs pour de nombreuses pathologies, cela nous faciliterait beaucoup la vie !

### > Quels sont les avantages du système VIDAS® dans le traitement de la PCT ?

**P. B. :** Il s'agit d'un instrument véritablement adapté à l'urgence. Grâce au format unitaire du test, et au fait que l'automate reste tout le temps allumé (ne nécessitant pas de délai de mise en route), le résultat peut être rendu très rapidement. Le volume à prélever est peu élevé (200 µl), ce qui ne pose aucun problème, même chez les enfants. Si besoin, il est même possible de prélever encore moins (50 µl), on dilue alors l'échantillon pour le test, et ce, sans altérer ses performances. Tous les réactifs nécessaires à l'analyse (dont les contrôles et calibrateurs) sont présents dans le coffret, ce qui facilite la gestion des commandes.

L'appareil est très robuste, simple d'utilisation et d'entretien. De plus, nous avons qualifié nos analyses VIDAS à l'aide du « pack accréditation » (cf *Biologiste Infos* 55) : produits et services de bioMérieux pour l'accompagnement à l'accréditation.

### > Quels sont les délais de rendu du résultat ?

**P. B. :** Le résultat est rendu dans l'heure qui suit la prise en charge du prélèvement. En effet, le test en lui-même dure environ 20 minutes, et il faut compter le délai du pré et du post-analytique.

### > Vous avez fait partie tous les deux de l'étude ProREAL (antibiothérapie guidée par la PCT dans les infections respiratoires basses), pouvez-vous nous en dire plus ?

**P. B. et É. C. :** Nous avons commencé à parler de la PCT en 2008 dans le cadre de l'ALPS. Nous avons donc été très motivés pour participer à

MÉDECINE DE VILLE				
PROCALCITONINE (PCT) ALGORITHME D'AIDE À LA GESTION DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE CHEZ LES PATIENTS AVEC IRB <small>Adapté de Schuetz P. et al. BMC Health Serv Res. 2007;7:102</small>				
Note: la PCT ne peut pas se substituer à un examen clinique				
< 0,1	0,1 - 0,25	> 0,25 - 0,5	> 0,5	
<b>TRES PEU PROBABLE</b>	<b>PEU PROBABLE</b>	<b>PROBABLE</b>	<b>TRES PROBABLE</b>	
<b>ATB FORTEMENT déconseillée</b>	<b>ATB déconseillée</b>	<b>ATB recommandée</b> 3 jours (voir note 3)	<b>ATB FORTEMENT recommandée</b> >0,5 - <1 ng/mL : 5 jours ≥1 ng/mL : 7 jours (voir note 3)	
Contrôler la PCT après 6-24 h si persistance ou aggravation des symptômes (voir note 2 au dos)	Contrôler la PCT après 6-24 h si persistance ou aggravation des symptômes (voir note 2 au dos)	Contrôler la PCT si persistance ou aggravation des symptômes (voir note 2 au dos)	Contrôler la PCT si persistance ou aggravation des symptômes (voir note 2 au dos)	



Algorithme d'aide à la gestion de l'antibiothérapie chez les patients avec IRB en fonction de la concentration en PCT. (extrait de l'outil utilisé dans le cadre de l'étude ProREAL)

l'étude ProREAL et avons inclus des patients pendant l'hiver 2009. Dans notre région, une dizaine de médecins généralistes ont participé. Certains utilisaient déjà ce marqueur avant leur entrée dans ProREAL, et ont facilement adhéré au principe. ProREAL est une étude multicentrique (France, Suisse, USA) réalisée dans des conditions de routine clinique impliquant des hôpitaux et des médecins de ville, 1.800 patients ont été inclus ! Cet essai fait suite à des études de recherche qui ont montré la possibilité d'utiliser la PCT pour guider l'antibiothérapie dans les IRB. L'objectif de ProREAL était de montrer que nous obtenions des résultats équivalents mais dans une pratique de routine de médecine de ville (cf encadré page 27).

### > Quel était l'algorithme d'utilisation des antibiotiques dans les IRB ?

**É. C. :** Si le dosage initial de PCT est inférieur à 0,25 ng/ml, on ne prescrit pas d'antibiotiques sauf en cas de symptômes cliniques aggravants. Entre 0,25 et 0,5 ng/ml, une antibiothérapie de 3 jours est préconisée ; de 5 jours entre 0,5 et 1 ng/ml ; et de 7 jours quand la PCT dépasse 1 ng/ml. Pour des valeurs très élevées, une hospitalisation peut être décidée (cf algorithme ci-dessus).

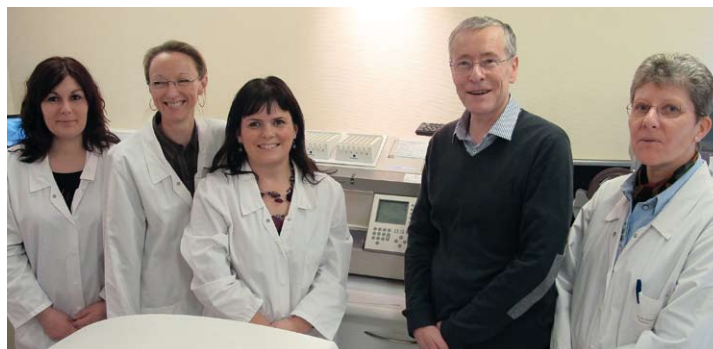
### > Quels sont les cas où l'on peut rencontrer des « faux négatifs » et des « faux positifs » avec le test de la PCT ?

**P. B. :** Des « non élévations de concentration » sont possibles quand la prise de sang est effectuée trop tôt par rapport au début de l'infection, quand la PCT est encore basse. Mais ces « faux négatifs » sont plutôt observés en milieu hospitalier, quand on recherche une infection nosocomiale. En effet, le patient en ambulatoire consulte rarement dans les trois heures qui suivent le début de l'infection ! Les infections très localisées (appendicite, abcès...) ne donnent pas d'élévation de la PCT ou à des valeurs très faibles.

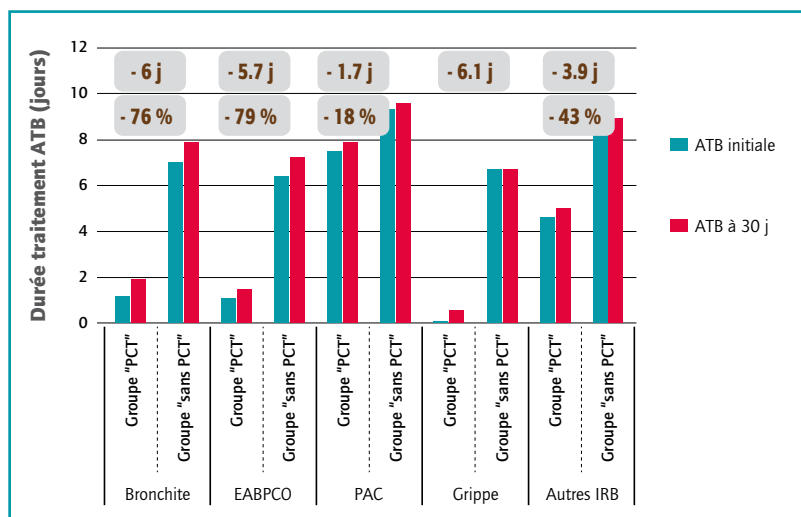
**É. C. :** On observe des « augmentations non spécifiques » à une infection bactérienne dans différents cas : juste après une intervention chirurgicale, dans les 48 premières heures de la vie d'un nouveau-né, chez les hémodialysés, en cas d'infection fongique ou parasitaire (paludisme), ou quand le patient suit un traitement à base de TNF (transplantation). Là encore, ces cas concernent très peu la médecine de ville.

### > Comment s'organise concrètement la prise en charge des IRB, quand on choisit de doser la PCT ?

**É. C. :** Quand je diagnostique une IRB chez un patient, je commence par lui expliquer le fonctionnement du marqueur, pourquoi je choisis de le faire doser dans son cas, et quel est l'intérêt de ne pas lui prescrire d'antibiotiques (si cela est possible), par rapport aux résistances aux antibiotiques et à l'écologie bactérienne. Je lui fais une première ordonnance comportant le traitement symptomatique, et une autre avec l'antibiotique. Il se rend alors au laboratoire d'analyses (ou bien est prélevé par une infirmière et son prélèvement transporté par coursier).



L'équipe du laboratoire d'analyse de Baume-les-Dames travaille avec Vidas depuis 2004.



Étude ProREAL : la durée de l'antibiothérapie diminue grâce au dosage de la PCT.

EABPCO : Exacerbation Aiguë de Broncho Pneumopathie Obstructive, PAC : Pneumonie Aiguë Communautaire.

En fonction du résultat, qui m'est communiqué par le laboratoire, je l'appelle pour lui dire de se faire délivrer ou non son traitement antibiotique à la pharmacie.

### > Comment est accueillie cette façon de procéder par le patient ?

**É. C. :** Les patients sont généralement demandeurs d'explications car ils apprécient de comprendre notre diagnostic. Le fait de rappeler le patient complique un peu la logistique car ils doivent passer au laboratoire, et parfois retourner à la pharmacie chercher leurs antibiotiques si le test est positif. Cependant, ils sont satisfaits de bénéficier d'un moyen diagnostique permettant de préserver une écologie bactérienne correcte, car ils sont conscients de la problématique des résistances aux antibiotiques.

### > Quel est l'intérêt de la collaboration entre professionnels de santé, en général et dans le cadre particulier de la PCT ?

**P. B. :** Les associations de professionnels de santé libéraux regroupant - entre autres - des biologistes et des médecins constituent l'avenir de nos professions médicales. Ce qu'a d'ailleurs récemment prouvé l'inscription, dans l'ordonnance du 13 janvier 2010, de la biologie comme spécialité médicale. Concernant la PCT, celle-ci n'est « qu'un marqueur », un outil diagnostique, elle ne fait pas le diagnostic seule, et c'est la clinique qui prime sur le reste. D'où l'intérêt d'une collaboration étroite entre nous. Concrètement, quand les médecins décident de prescrire une PCT, ils nous appellent pour limiter le délai pré-analytique. De notre côté, nous leur communiquons le résultat dès que nous le connaissons, par téléphone ou fax, ce qui les aide dans leur prise de décision.

**É. C. :** Notre association nous permet de nous rencontrer, dans un cadre pluridisciplinaire, de nous former ensemble et de faire passer des messages communs. En travaillant ainsi, chacun

prend conscience des contraintes des autres. Par exemple, l'infirmière qui prélève pour le dosage de la PCT met en place les conditions permettant d'obtenir au plus tôt le résultat du test.

### > La PCT est-elle aujourd'hui très employée ?

**P. B. :** Sur les dix sites des LPA, nous sommes trois sites à ce jour à réaliser cette analyse quotidiennement.

L'étude ProREAL a permis de sensibiliser les médecins généralistes du secteur à ce marqueur. Des freins existent encore, par manque d'information principalement, et la PCT reste sous-utilisée en médecine de ville.

**É. C. :** Il n'existe pas encore de recommandations françaises concernant l'usage de la PCT, ce qui explique cette utilisation encore trop faible. Pourtant, à ce jour, elle a prouvé son utilité pour plus de 3.500 patients (Schuetz *et al.* 2010) et il existe des recommandations chez nos confrères allemands (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/11/082-001.html>). Une information à destination du grand public serait aussi nécessaire.

### > Que diriez-vous à vos confrères respectifs concernant ce biomarqueur et son utilisation ?

**P. B. :** C'est un bon marqueur, qui constitue un outil diagnostique précieux. Il doit être laissé, comme la troponine, sur tous les sites périphériques des laboratoires, et non sur le plateau technique central, pour rester un outil d'urgence fiable.

**É. C. :** J'ai adopté ce marqueur, particulièrement intéressant en médecine de ville, où l'on pratique une médecine probabiliste et où l'on a besoin d'outils pour nous aider au diagnostic. Sensible et spécifique, la PCT me permet et peut vous permettre de confirmer ou d'adapter un choix de traitement antibiotique dans un objectif de santé publique. Ainsi, elle m'apporte plus de sérénité dans mon travail.

## À propos de l'étude ProREAL, «Procalcitonin in REAL life»

### La Procalcitonine (PCT) dans la « vraie vie »...

Suite aux essais cliniques interventionnels ProRESP, ProCAP, ProCOLD, ProHOSP, l'étude ProREAL s'est intéressée à valider l'antibiothérapie guidée par l'utilisation du biomarqueur PCT des patients souffrant d'Infections Respiratoires Basses (IRB) en conditions réelles d'utilisation. Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique (France n=3, Suisse n=10, USA n=1). 1.800 patients adultes souffrant d'IRB, se présentant à l'hôpital ou chez le médecin généraliste, ont été inclus de septembre 2009 à février 2011. En France, deux sites hospitaliers ont participé : le CHU de La Pitié Salpêtrière (Paris), le CH d'Annecy ainsi qu'un site en ville : le LBM LPA à Baume-les-Dames qui a travaillé avec une dizaine de médecins généralistes de la région.

Le critère principal a été la durée du traitement antibiotique (ATB). Un suivi à 30 jours a permis de déterminer l'efficacité de l'algorithme.

Le critère secondaire évalué a été l'adhérence à l'algorithme et les effets indésirables (sécurité de l'algorithme).

68,2 % des praticiens ont adhéré à l'algorithme. C'est en ambulatoire qu'il a été le mieux suivi (85.1 % en France et 87.6 % en Suisse, p=0,63). Les gains en durée d'ATB sont les suivants :

- bronchites -6 j,
- EABPCO\* -5.7 j,
- PAC\* -1.7 j,
- grippe -6.1 j,
- autres IRB -3.9 j.

Cette étude confirme les recherches précédentes de l'antibiothérapie guidée par la PCT dans les conditions de routine clinique. L'adhérence à l'algorithme est élevée notamment en médecine ambulatoire ce qui indique que son usage s'inscrit dans cette pratique.

L'utilisation de la Procalcitonine permet de réduire significativement la durée des traitements ATB dans les IRB sans risque pour le patient. Le développement de ce marqueur en médecine de ville permet une meilleure qualité de prescription d'ATB et participe à la lutte contre les résistances bactériennes.

Un article sera prochainement publié dans la revue *Archives of Internal Medicine*.

\* EABPCO : Exacerbation Aiguë de Broncho Pneumopathie Obstructive, PAC : Pneumonie Aiguë Communautaire.

Contact société :  
Koren Wolman-Tardy / [media@biomerieux.com](mailto:media@biomerieux.com)

Contact Produit :  
Anne-Claire Larçon / [anne-claire.larcon@biomerieux.com](mailto:anne-claire.larcon@biomerieux.com)

Sites internet :  
[www.biomerieux.fr](http://www.biomerieux.fr)  
[www.myvidas.com](http://www.myvidas.com)