

Administrer des antibiotiques selon le dosage de procalcitonine : stratégie sûre ?

Référence

Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:95-107. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30592-3

Analyse de

Jan Verbakel, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven; Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford (UK)

Question clinique

Quel est l'effet de l'administration des antibiotiques guidée selon le dosage de procalcitonine sur la mortalité chez les patients atteints d'infection aiguë des voies respiratoires ?

Contexte

La procalcitonine, un précurseur de la calcitonine, est libérée par les cellules épithéliales humaines en réaction à une infection bactérienne (1,2). La concentration en procalcitonine diminue rapidement lorsque l'infection guérit (3). Ce biomarqueur pourrait donc avoir un rôle complémentaire dans le diagnostic des infections bactériennes et dans la décision de prescrire ou non des antibiotiques (4). Les infections aiguës des voies respiratoires comptent parmi les causes les plus fréquentes d'hospitalisation et de mortalité, et elles sont en outre associées à une utilisation excessive d'antibiotiques (5). Les méta-analyses effectuées antérieurement ont pu montrer que le dosage de la procalcitonine était efficace pour limiter la prise d'antibiotiques, mais n'ont pas trouvé de faits probants suffisants de l'efficacité de l'administration d'antibiotiques guidée selon la procalcitonine sur des résultats cliniques, tels que la mortalité (6). De plus, ces méta-analyses n'ont pas utilisé de données de patients individuels, elles n'ont donc pas pu faire de distinction quant à l'effet dans les différents milieux de soins (première ligne, service des urgences, soins intensifs) ni selon les différents types d'infections.

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse sur la base des données individuelles de patients

Sources consultées

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE et Embase (jusqu'au 10 février 2017)
- pas de restriction de langue et de status de publication.

Études sélectionnées

- critères d'inclusion : études randomisées, contrôlées chez des adultes présentant une infection aiguë des voies respiratoires supérieures ou inférieures, telle qu'une pneumonie, hors de l'hôpital ou en milieu hospitalier, une pneumonie associée à la ventilation mécanique, une exacerbation de BPCO ou une bronchite
- critères d'exclusion : études pédiatriques et études qui n'utilisaient pas la procalcitonine pour déterminer le début ou la durée du traitement antibiotique
- sélection finale de 26 études, dont 2 en première ligne, 11 au service des urgences et 13 en unité de soins intensifs.

Population étudiée

- 6708 patients dont l'âge moyen était de 61 ans (ET 18 ans), 57% d'hommes, et 40% ayant une pneumonie communautaire (community acquired pneumonia).

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires : mortalité globale et échecs thérapeutiques dans les 30 jours après la randomisation ; la définition de l'échec thérapeutique était variable : décès, hospitalisation, survenue de complications, symptômes persistants, aggravation de l'infection ou infection récidivante (nouvelle cure d'antibiotiques ou augmentation de la posologie de la cure d'antibiotiques en cours) en première ligne, décès et aggravation de l'infection ou infection récidivante en unité de soins intensifs
- critères de jugement secondaires : début des antibiotiques, durée du traitement antibiotique (en jours), exposition totale aux antibiotiques (nombre total de jours d'antibiotiques, divisé par le nombre de patients), durée de l'hospitalisation, (durée du) séjour en soins intensifs, effets indésirables des antibiotiques, nombre de jours avec diminution des activités quotidiennes
- analyse en intention de traiter
- analyse selon le modèle d'effets aléatoires.

Résultats

- diminution statistiquement significative de la mortalité dans les 30 jours après la randomisation, chez les patients qui étaient traités en fonction du dosage de la procalcitonine versus groupe témoin sans dosage de la procalcitonine (9% versus 10%) ; entre les deux groupes, il n'y avait pas de différence quant aux échecs thérapeutiques dans les 30 jours après la randomisation (*voir tableau*)
- dans le groupe avec dosage de la procalcitonine, versus groupe témoin, on a instauré moins souvent des antibiotiques (70% vs 86%), les antibiotiques ont été administrés moins longtemps (8,0 jours vs 9,4 jours), les patients étaient moins longtemps exposés aux antibiotiques (5,7 jours vs 8,1 jours), et il y avait moins d'effets indésirables dus à l'utilisation des antibiotiques (16% vs 22%) ; il n'y avait pas de différence quant à la durée de l'hospitalisation ou la durée du séjour en soins intensifs (*voir tableau*).

Tableau. Différence quant aux critères de jugement primaires et secondaires entre le groupe avec dosage de la procalcitonine et le groupe témoin, exprimée en rapport de cotes avec intervalle de confiance à 95% et valeur de p.

Critères de jugement primaires	Rapport de cotes	Intervalle de confiance à 95%	Valeur p
• mortalité dans les 30 jours	0,83	0,70 à 0,99	0,037
• échec thérapeutique	0,90	0,80 à 1,01	0,068
Critères de jugement secondaires			
• instauration d'antibiotiques	0,27	0,24 à 0,32	< 0,0001
• durée des antibiotiques	-1,83	-2,15 à -1,5	< 0,0001
• exposition totale aux antibiotiques	-2,43	-2,71 à -2,15	< 0,0001
• durée de l'hospitalisation	-0,19	-0,96 à 0,58	0,626
• durée du séjour en soins intensifs	0,39	-0,81 à 1,58	0,524
• effets indésirables des antibiotiques	0,68	0,57 à 0,82	< 0,0001

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'administration des antibiotiques guidée selon le dosage de procalcitonine chez les patients présentant une infection aiguë des voies respiratoires réduit l'exposition totale aux antibiotiques, réduit le nombre d'effets indésirables dus aux antibiotiques et accroît la survie globale. Une mise en œuvre élargie des protocoles basés sur la procalcitonine chez les patients atteints d'infection aiguë des voies respiratoires peut donc, selon eux, améliorer l'administration des antibiotiques guidée, avec des effets positifs sur les critères de jugement cliniques et sur la menace actuelle d'une augmentation de la résistance aux antibiotiques.

Financement de l'étude

Bourse de recherche du National Institute for Health Research (NIHR).

Conflits d'intérêts des auteurs

19 auteurs ont reçu, de manière plus ou moins importante, un soutien financier pour une prestation de services, des réunions, des conférences ou un financement pour la recherche de Thermo-Fisher, bioMérieux, Brahms, Merck Sharp & Dohme-Chibret, Pfizer, Wyeth, Johnson & Johnson, Nektar-Bayer, Arpida, Janssen Cilag, Gilead, Astellas, Orion Pharma, Novavax, Hologic, Gilead, and MedImmune, AstraZeneca, Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline, ADMA Biologics ou Roche Pharmaceuticals.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

La plus-value d'une synthèse méthodique et méta-analyse sur la base de données de patients individuels par rapport à une méta-analyse classique est notamment le fait qu'elle permet d'effectuer une analyse de sous-groupe plus poussée et de contourner le problème de l'**hétérogénéité** entre les études quant au milieu de soins (première ligne, service des urgences, soins intensifs) et quant à la population de patients (7). Des 32 études initiales, les auteurs ont cependant dû exclure 4 qui ne fournissaient pas de données de patients individuels. Il existe pourtant des techniques méthodologiques pour combiner l'analyse des données de patients individuels et les résultats à partir des données sommées, afin de limiter le risque de **biais de sélection** (8).

La qualité méthodologique des différentes études était moyenne à grande. Le degré du suivi du protocole relatif à la procalcitonine variait d'une étude à l'autre, allant de 44 à 100%. Une **analyse de sensibilité** n'a toutefois pas permis de constater de différence dans les critères de jugement entre un suivi étroit et un suivi peu poussé. Dans la moitié des études, la vérification des critères de jugement n'a pas été effectuée en aveugle, et les critères de jugement ont donc été interprétés, toutes les informations disponibles étant connues au sujet du patient, y compris le résultat du dosage de la procalcitonine. Dans ces études, cela peut avoir entraîné un **biais** important. Enfin, il n'y a pas suffisamment d'uniformité concernant le type de soins (qu'ils soient ou non suboptimaux) prodigués aux patients dans le groupe témoin des différentes études incluses. Il est donc difficile d'évaluer correctement l'effet de l'intervention.

Interprétation des résultats

Sur la base des résultats de leur méta-analyse avec données de patients individuels, les chercheurs concluent qu'une administration des antibiotiques guidée selon le dosage de procalcitonine chez les patients atteints d'infection aiguë des voies respiratoires améliore la survie globale de manière statistiquement significative. Après inclusion de toutes les études (donc aussi les études sans données de patients individuels) dans une méta-analyse classique (que l'on peut donc considérer comme une analyse de sensibilité), il est apparu que le gain sur la mortalité n'était plus statistiquement significatif. Cela relativise fortement les résultats de cette méta-analyse. La diminution de la mortalité s'est cependant avérée constante dans les différents sous-groupes en ce qui concerne le milieu et le type d'infection, mais n'était plus statistiquement significative en raison d'un manque de puissance dans les différents sous-groupes. Pour la première ligne de soins, ce critère de jugement n'a d'ailleurs pas pu être analysé parce qu'il n'y a eu qu'un seul décès. L'effet sur la mortalité était le plus important dans le service des soins intensifs. L'étude à grande échelle de 2016 menée chez des patients en soins intensifs a montré une diminution de la mortalité lorsque l'administration des antibiotiques était guidée par le dosage de la procalcitonine. La réduction absolue de la mortalité atteignait 5,4% (IC à 95% de 1,2 à 9,5%) (9).

Dans le groupe avec administration des antibiotiques guidée selon le dosage de procalcitonine, on a observé une diminution statistiquement significative de l'exposition totale aux antibiotiques. En première ligne de soins et en cas de bronchite, cela était surtout lié à une réduction de l'instauration des antibiotiques. Aux soins intensifs et en cas de pneumonie communautaire, cela était surtout dû à

une durée plus courte du traitement antibiotique. L'expression rapide de la procalcitonine en cas d'infection bactérienne (lorsque les symptômes sont encore relativement aspécifiques) conduit probablement à une identification précoce des patients qui développent une infection bactérienne et à une plus grande efficacité de l'administration des antibiotiques guidée en première ligne de soins. Pour le moment, on ne sait toutefois pas dans quelle mesure un algorithme avec la procalcitonine donne de meilleurs résultats qu'un algorithme avec la CRP. Une méta-analyse de 2011 n'a en tout cas pas pu montrer de différence dans la valeur diagnostique des deux tests de laboratoire pour le diagnostic des infections graves chez les enfants en première ligne de soins (10).

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse sur la base de données de patients individuels montre de manière peu convaincante qu'une administration des antibiotiques guidée selon le dosage de procalcitonine entraîne une diminution de la mortalité et une diminution de l'exposition aux antibiotiques dans différents milieux de soins et pour différents types d'infections. Il est nécessaire de poursuivre la recherche sur la pertinence clinique de la procalcitonine en première ligne de soins pour le diagnostic et l'administration des antibiotiques guidée en cas d'infection aiguë des voies respiratoires.

Pour la pratique

La démarche diagnostique chez les adultes présentant des symptômes respiratoires aigus, comporte un examen clinique approfondi (tachypnée, tachycardie, anomalies auscultatoires pulmonaires, saturation en oxygène < 92%), l'utilisation de la CRP est recommandée en première ligne de soins pour confirmer ou exclure une pneumonie (11,12). La mesure de la CRP serait surtout utile chez les patients modérément malades présentant des symptômes suggestifs d'une pneumonie (12). On ne sait cependant toujours pas quelle est la pertinence clinique de la mesure de la CRP pour exclure une pneumonie en première ligne de soins (13). Il a toutefois été montré que la mesure complémentaire de la CRP réduit le recours aux antibiotiques en première ligne de soins (14,15). La procalcitonine n'est actuellement pas utilisée en première ligne pour le diagnostic des infections des voies respiratoires. Il est nécessaire de poursuivre la recherche en première ligne de soins sur l'efficacité des règles de décision cliniques en fonction des signes cliniques et des symptômes, en ajoutant ou non la mesure de la CRP et/ou de la procalcitonine, sur les critères de jugement cliniquement pertinents et en association avec une analyse approfondie du rapport coût-bénéfice.

Références voir site web