

BIOMARQUEURS : UNE AIDE A LA DECISION ?

Philippe MONTRAVERS, E. KANTOR, C. de TYMOWSKY, A. YOUNES, S. YUNG

Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU Bichat-Claude Bernard –
Assistance Publique Hôpitaux de Paris - 46 Rue Henri Huchard, 75108
Paris Cedex. Université Paris Denis Diderot.

Courriel : philippe.montravers@aphp.fr

INTRODUCTION

Les biomarqueurs sont très largement utilisés en médecine et sont devenus en quelques décennies des outils indispensables dans de nombreux domaines de la prise en charge tant au plan de la prévention, de la décision thérapeutique que du pronostic. L'Organisation Mondiale de la Santé définit un biomarqueur comme une caractéristique objective utilisée comme indicateur d'un processus biologique normal, ou pathologique ou une réponse pharmacologique [1].

1. CE QU'ON ATTEND D'UN BIOMARQUEUR EFFICACE

Un biomarqueur doit être sensible et spécifique, disposant d'une bonne précision, avec des mesures reproductibles, disponible sur le champ, bon marché, répondant à des changements minimes et avec des résultats disponibles rapidement. Le biomarqueur idéal devrait s'affranchir des comorbidités telles les anomalies rénales ou hépatiques, ne pas être modifié par l'épuration extra-rénale ou d'autres traitements comme les anti-inflammatoires et ne pas montrer de phénomènes d'épuisement en cas d'infections prolongées ou à répétition. Enfin, un biomarqueur est considéré comme cliniquement utile s'il apporte une information en supplément de l'évaluation clinique, s'il raccourcit le délai du diagnostic ou de la décision thérapeutique, le tout avec une large amplitude de variation [2].

Chez les malades pris en charge en anesthésie-réanimation pour sepsis ou choc septique (sepsis/choc septique), la procalcitonine (PCT) et la C-Reactive Protein (CRP) sont des marqueurs très régulièrement cités mais de multiples autres ont été proposés tels que la leucocytose ou la lactacidémie avec les mêmes attentes. De nombreux biomarqueurs très prometteurs ont été décrits, certains auteurs évoquant plus de 150 biomarqueurs potentiels, mais leur

validité et leur utilité cliniques n'ont été évaluées que pour un nombre très limité d'entre eux [3].

2. COMMENT DÉFINIR LA PERFORMANCE D'UN BIOMARQUEUR

Les critères classiques évaluant la qualité d'un test sont bien connus [4]. Le test doit démontrer sa sensibilité (ici détecter la maladie chez les patients chez qui le diagnostic de sepsis/choc septique est présent) et sa spécificité (éliminer le diagnostic chez les patients chez lesquels il est réellement absent). L'incertitude fréquente du diagnostic de sepsis/choc septique est un handicap pour la validation du biomarqueur. Ce point est d'autant plus important que c'est dans ces situations d'incertitude que l'apport du biomarqueur est recherché [4]. Un point d'intérêt majeur des biomarqueurs est l'évaluation du likelihood ratio (LR traduisible en français comme le ratio de vraisemblance). Le LR positif représente la vraisemblance que le test indique la présence de sepsis/choc septique et qu'il soit vraiment présent (Sensibilité/(1-Spécificité)). Le LR négatif correspond à la situation où le test indique que le sepsis/choc septique est absent et que ce résultat corresponde effectivement à son absence ((1-Sensibilité)/Spécificité). Un LR avec une valeur de 1 indique que le test n'est pas très différent du hasard tandis que des valeurs nettement supérieures ou inférieures à 1 reflètent un LR positif ou négatif.

3. PROBLÈMES MÉTHODOLOGIQUES D'ÉVALUATION D'UN BIOMARQUEUR DANS LE SEPSIS/CHOC SEPTIQUE

Sur un plan méthodologique, la validation des biomarqueurs dans le cadre du sepsis/choc septique est difficile à réaliser.

La première difficulté est liée au caractère syndromique du sepsis/choc septique, la variabilité de la présentation et la difficulté d'une définition consensuelle. L'évolution au cours du temps des définitions traduit bien ce problème [5]. Cet élément conduit à s'interroger sur la sélection des populations évaluées et sur l'identification d'un « gold standard » diagnostique contre lequel le test doit être évalué [4]. Il n'y a toujours pas de standard pour établir un diagnostic de sepsis/choc. Les sepsis/chocs septiques reposent sur le concept d'une manifestation clinique émergeant de la rencontre de la réponse de l'hôte face à une infection plutôt que d'un processus mesurable. Le pronostic du sepsis est déterminé par l'interaction entre des agents pathogènes et les caractéristiques de l'hôte et sa réponse immune. Ces éléments largement débattus ont conduit à proposer des modèles de stratification comme le score PIRO (prédisposition, infection, réponse de l'hôte et défaillance d'organes) [5]. Cependant, la réponse est non spécifique, définie par des critères qui mettent en avant les modifications physiologiques des paramètres vitaux mais correspondent à des processus très disparates. En l'absence d'un gold standard, la définition du sepsis/choc septique ne dépend pas de critères cliniques arbitraires mais repose sur la décision thérapeutique qu'elle induit. Si la décision est de démarrer une antibiothérapie, la définition du sepsis/choc septique est basée sur les critères diagnostiques de présence ou

d'absence d'infection et du type de germe impliqué. La décision peut également être basée sur la stratégie de remplissage établie par la lactacidémie comme dans l'étude ANDROMEDA-SHOCK [6].

La seconde difficulté porte sur les groupes « contrôles » sans sepsis/choc septique sélectionnés pour évaluer l'activité du biomarqueur. Le groupe contrôle idéal serait un groupe similaire dans toutes les caractéristiques à la population ciblée par le biomarqueur mais dont l'évolution clinique sans intervention thérapeutique serait différente de la population sepsis/choc septique où le biomarqueur est évalué. Les populations étudiées devraient donc refléter l'incertitude diagnostique. L'utilité d'un biomarqueur ou d'un test diagnostique peut en effet être surestimée si le groupe contrôle est systématiquement différent de la population cible, une forme de biais que les auteurs anglo-saxons appellent « spectrum bias » [7]. A ce jour, aucune population contrôle n'a émergée sans susciter de débat.

Sur la base de ces interrogations, l'interprétation des évaluations de biomarqueurs chez les patients en sepsis/choc septique doit être prudente.

4. VALIDATION D'UN BIOMARQUEUR DANS LE SEPSIS/CHOC SEPTIQUE

Trois éléments de performance doivent être pris en compte :

- Le test doit effectivement mesurer une molécule spécifique ou une activité biologique particulière. La majorité des marqueurs utilisés en routine, tels que la PCT et la CRP, remplissent ces conditions même si leurs mécanismes physiopathologiques restent mal connus. A l'opposé, la lactacidémie n'est pas spécifique du sepsis/choc septique et reflète l'hypoperfusion tissulaire.
- Le test doit permettre de différencier les patients en sepsis/choc septique de ceux qui ne le sont pas et/ou de stratifier ces patients selon le risque de mauvais pronostic. Ce point est loin d'être satisfait avec les biomarqueurs actuellement disponibles. Ainsi, la CRP et la PCT ne permettent pas de différencier un sepsis/choc septique d'un syndrome inflammatoire sans infection. Le plus souvent, seule l'évolution du paramètre peut être un élément d'orientation. De même, la distinction entre sepsis et choc septique n'est pas faite par le dosage des biomarqueurs mais par la présentation clinique. Cette limite pourrait être attribuée au fait que les biomarqueurs sont tous centrés sur l'hôte et pas assez sur les pathogènes. Cependant, un ou des biomarqueurs centrés les pathogènes, comme les biomarqueurs fongiques [8], ne sont en aucun cas une garantie que le sepsis/choc septique soit lié à ces agents.
- Le test doit permettre de prendre une décision médicale avec l'objectif d'améliorer le pronostic du patient. A ce jour, et contrairement par exemple à la cardiologie où un dosage de troponine ou de NT-BNP modifie la prise en charge, les résultats des biomarqueurs utilisés en routine chez des patients atteints de sepsis/choc septique lorsqu'ils sont analysés isolément conduisent rarement à modifier une prise en charge.

5. QUEL RÔLE POUR LES BIOMARQUEURS

Depuis près d'une trentaine d'années, les biomarqueurs ont fait entrevoir la promesse d'une prise en charge personnalisée du sepsis/choc septique en fonction de la réponse de l'hôte et de ses variations génétiques à l'agression. Des espoirs ont également été placés dans une caractérisation par les biomarqueurs du type de germe, la résistance aux antibiotiques voire du site de l'infection. Les biomarqueurs ont également été proposés pour le triage des patients selon leurs facteurs de risque et de pronostic avec l'objectif de traitements plus actifs chez les sujets les plus vulnérables.

Chez les malades de réanimation suspects de sepsis/choc septique, plusieurs objectifs ont été fixés pour les biomarqueurs [4, 9].

5.1. SCREENING

Identifier les patients à risque de sepsis/choc septique avec l'objectif de mettre en place une action préventive ou d'utiliser des tests diagnostiques non prévus initialement. En routine, ce critère n'est pas honoré. Dans le passé, cette approche basée sur des concentrations d'interleukine-6 (IL-6) a été proposée pour sélectionner des patients susceptibles de recevoir un traitement par un anticorps anti-TNF dans le cadre du sepsis/choc septique [10]. Ce type de stratégie a été proposé avec la PCT pour démarrer le traitement antibiotique des pneumonies communautaires [11]. Cependant, cette approche ne fait pas partie de la routine et les recommandations récentes dans le domaine des pneumonies acquises sous ventilation mécanique ont bien précisé que les biomarqueurs (PCT et TREM-1) plasmatiques ou alvéolaires n'étaient pas conseillés pour établir le diagnostic de PAVM [12].

5.2. DIAGNOSTIC

Il s'agirait ici d'établir le diagnostic de sepsis/choc septique avec l'objectif de prendre une orientation thérapeutique d'une manière plus rapide et économiquement moins chère que les méthodes disponibles. Comme évoqué plus haut, à ce jour, aucun biomarqueur utilisé en routine et pris isolément n'a cette capacité d'établir le diagnostic de sepsis/choc septique. Ainsi, les concentrations de PCT ne sont pas corrélées avec la sévérité du sepsis/choc septique [13]. De plus, chez les patients chirurgicaux, le pic de biomarqueur reflet de l'inflammation comme la PCT ou la CRP brouille le message [14, 15].

5.3. STRATIFICATION

Identifier des sous-groupes de patients avec des diagnostics spécifiques pour lesquels une intervention thérapeutique pourrait être particulièrement bénéfique ou au contraire dangereuse ou identifier des patients chez lesquels la réponse thérapeutique pourrait être accrue ou altérée. La cortisolémie et l'activité de la Protéine C ont été, il y a une quinzaine d'années, proposées pour sélectionner des patients à risque accrus susceptibles de recevoir des traitements spécifiques. Par ailleurs, et comme mentionné précédemment, aucun

biomarqueur ne permet, pris isolément et en routine, de stratifier les patients en sepsis versus ceux en choc septique.

5.4. MONITORAGE

Mesurer de manière dynamique la réponse (ou son absence) à une thérapeutique pour adapter la dose ou la durée de cette action. Plusieurs biomarqueurs répondent à ce critère comme la lactacidémie, la PCT et même la CRP. C'est dans le domaine de la réduction de la durée de l'antibiothérapie que la valeur de ces deux derniers a été la plus largement étudiée [16, 17]. Cependant, la valeur des biomarqueurs dépend largement du site de l'infection. Dans le traitement antibiotique des pneumonies, ce monitoring par la PCT commence à être largement diffusé [18], tandis qu'il n'a pas fait ses preuves dans le cadre des infections intraabdominales [19].

5.5. CRITÈRE DE JUGEMENT

Permettre une mesure plus sensible des conséquences du traitement substituable à une mesure directe du pronostic.

La première approche de l'usage de biomarqueurs en matière de pronostic a été la prédiction de décès. Cependant, les résultats ont été décevants et disparates selon les biomarqueurs. Ainsi, les concentrations de PCT ne sont pas corrélées avec la mortalité du sepsis/choc septique tandis que suPAR (Soluble-urokinase-type-plasminogen-activator-receptor) semble un bon marqueur de mortalité dans une large variété de circonstances dont le sepsis/choc septique [13].

L'utilisation d'un biomarqueur comme critère de jugement ne peut se concevoir que si celui-ci peut être mesuré très tôt (voire en amont de l'épisode), facilement, fréquemment, avec une bonne précision et peu d'interférences avec d'autres risques ou d'autres traitements. Le biomarqueur doit prédire la progression de la maladie, il doit être modifié par le traitement et il doit répondre aux mêmes processus biologiques que ceux supposés gouverner le pronostic [20]. A ce jour, l'usage des biomarqueurs comme critères de jugement dans les essais cliniques a été abandonné du fait de multiples études rapportant une amélioration des critères de jugement associée à une surmortalité [4].

6. QUELLE AIDE ATTENDRE DES BIOMARQUEURS ?

A ce jour, et contrairement aux progrès spectaculaires réalisés dans d'autres domaines médicaux, aucun biomarqueur utilisé en routine chez des patients atteints de sepsis/choc septique ne permet de satisfaire à toutes les attentes placées dans ces médiateurs. Ces tests ne sont pas utilisés pour le screening des patients sauf pour leur valeur prédictive négative et lorsque le coût du test est acceptable, ce qui est le cas pour la CRP ou la lactacidémie. Le commentaire est le même pour établir un diagnostic. La stratification des patients sur les concentrations de biomarqueurs ne se pratique pas en routine. C'est dans le domaine du monitoring que l'aide apportée par les biomarqueurs paraît la mieux établie, plus spécifiquement pour la réduction des durées de traitements

antibiotiques [2, 16]. Enfin, le domaine des critères de jugement reste limité aux essais cliniques et n'a pas été élargi à la routine.

Parmi les solutions qui pourraient se profiler, les associations de plusieurs biomarqueurs pourraient être proposées. La conjonction de biomarqueurs et de mesures physiologiques comme lactacidémie et temps de recoloration cutanée pourrait peut-être améliorer le suivi dans la prise en charge des patients [21]. Dans le domaine des infections fongiques, où les biomarqueurs généralistes (CRP, PCT...) ont montré leur incapacité, certains auteurs ont proposé l'utilisation de bouquets de biomarqueurs pour accroître la reconnaissance du diagnostic [8]. La conjonction de l'utilisation de biomarqueurs avec des protocoles de soins est maintenant bien établie, tout particulièrement dans le domaine de l'utilisation des antibiotiques, pour tenter de concilier les seuils de détection des biomarqueurs et la réponse thérapeutique adaptée [9]. Enfin, l'utilisation de biomarqueurs adossée à des techniques de mesures cliniques pourrait également être proposée, comme des mesures conjointes de lactacidémie et du temps de recoloration cutané, comme évoqué récemment [21]. Cependant, tous ces éléments restent dans l'état actuel, des champs entiers à explorer.

CONCLUSION

La promesse d'amélioration de la prise en charge du sepsis/choc septique par l'utilisation en routine des biomarqueurs s'est révélée très décevante. Pour autant, des progrès sont constatés dans leur positionnement et dans la connaissance des limites de ces tests. Leur valeur prédictive négative reste l'élément le plus utilisé en routine. Chaque nouvelle approche, chaque nouveau test méritera d'être évalué, comparé aux autres biomarqueurs disponibles de manière à trouver sa place. Il est intéressant de noter que la PCT n'a pas aboli l'usage de la mesure de CRP, suggérant qu'il y a de la place pour plusieurs biomarqueurs tant que nous n'avons pas identifié le biomarqueur très spécifique et très sensible du choc septique sans chevauchement entre les populations saines et les patients effectivement en sepsis/choc septique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Shehabi Y, Seppelt I. Pro/Con debate: is procalcitonin useful for guiding antibiotic decision making in critically ill patients? *Crit Care* 2008;12:211
- [2] Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care* 2010;14:203
- [3] Liu Y, Hou JH, Li Q, et al. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. *SpringerPlus* 2016;5:2091
- [4] Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med* 2009;37:2290-8
- [5] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6
- [6] Hernandez G, Ospina-Tascon GA, Petri Damiani L, et al. Effect of resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-Day mortality among patients with septic shock - The ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:654-64
- [7] Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA* 1999;282:1061-6

- [8] Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. Value of beta-D-glucan and *Candida albicans* germ tube antibody for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in patients with severe abdominal conditions. *Intensive Care Med* 2012;38:1315-25
- [9] Albrich WC, Harbarth S. Pros and cons of using biomarkers versus clinical decisions in start and stop decisions for antibiotics in the critical care setting. *Intensive Care Med* 2015;41:1739-51
- [10] Panacek EA, Marshall JC, Albertson TE, et al. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit Care Med* 2004;32:2173-82
- [11] 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-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600-7
- [12] Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018;37:83-98
- [13] Larsen FF, Petersen JA. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review. *Eur J Intern Med* 2017;45:46-50
- [14] Desmard M, Benbara A, Boudinet S, et al. Post-operative kinetics of procalcitonin after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:189-94
- [15] Paugam-Burtz C, Dupont H, Marmuse JP et al. Daily organ-system failure for diagnosis of persistent intra-abdominal sepsis after peritonitis. *Intensive Care Med* 2002;28:594-8
- [16] Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, 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
- [17] Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med* 2013;41:2336-43
- [18] Meier MA, Branche A, Neeser OL, et al. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in patients with positive blood cultures: A patient-level meta-analysis of randomized trials. *Clin Infect Dis* 2018 ePub 25 octobre 2018
- [19] Jung B, Molinari N, Nasri M, et al. Procalcitonin biomarker kinetics fails to predict treatment response in perioperative abdominal infection with septic shock. *Crit Care* 2013;17:R255
- [20] Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989;8:431-40
- [21] Angus D. How best to resuscitate patients with septic shock? *JAMA* 2019;321:647-8