



Actualités et guide pratique d'utilisation de la procalcitonine dans les bactériémies

Claire Alessandri, Nathalie Layios
Service de Soins Intensifs, CHU de Liège, ULg

La procalcitonine (PCT) est une pro-hormone de la calcitonine, sécrétée par les cellules C de la thyroïde, dont une concentration négligeable circule dans le sang en condition physiologique. Initialement utilisée comme marqueur diagnostique et pronostique de l'évolution d'un sepsis traité aux soins intensifs, la PCT est intéressante car plus spécifiquement corrélée à une infection bactérienne comparée à d'autres marqueurs déjà utilisés en pratique clinique comme la CRP ou le taux de globules blancs. La PCT est également dotée d'un profil cinétique plus favorable que la CRP dans l'évaluation de la réponse thérapeutique au sepsis. La PCT a des indications reconnues d'utilisation telles que la désescalade thérapeutique dans le traitement empirique du sepsis et du choc septique et l'initiation d'une antibiothérapie dans le cas d'une infection respiratoire basse en réanimation et en salle d'urgences. Des études plus récentes évaluent l'utilisation de la PCT dans les bactériémies. L'évidence actuelle est robuste en faveur d'une prédiction des Gram-négatifs (hors non-fermentants) et dans le contexte clinique des infections uro-génitales. La PCT s'est également avérée intéressante pour discriminer les bactériémies des contaminations. Enfin, comme tout biomarqueur, la PCT doit être utilisée comme un outil, parmi d'autres, dans une démarche diagnostique et thérapeutique multimodale, en tenant compte notamment du niveau de risque infectieux du patient considéré et du niveau de compliance au résultat de la PCT de la part du clinicien. C'est sa valeur prédictive négative qui s'avère en réalité la plus intéressante à utiliser.

Introduction

La procalcitonine (PCT) est la pro-hormone de la calcitonine qui est normalement sécrétée par les cellules C de la thyroïde en réponse à une hypercalcémie. Physiologiquement, seule une concentration négligeable de PCT circule dans le sang.

La production de PCT est induite par des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6 et IL-1 β notamment) médiées par l'activation des Toll-like-Récepteurs (TLR2 et TLR4) reconnaissant la surface cellulaire des micro-organismes (1). Initialement utilisée comme marqueur diagnostique et pronostique de l'évolution d'un sepsis traité aux soins intensifs, la PCT est intéressante car plus spécifiquement corrélée à une infection bactérienne comparée à d'autres marqueurs déjà utilisés en pratique clinique comme la CRP ou le taux de globules blancs. En effet, lors d'une infection virale, les lymphocytes

T Helper induisent la production d'IFN- γ entraînant un feedback négatif sur la synthèse d'IL-1 β (2, 3). La PCT est également dotée d'un profil cinétique plus favorable que la CRP dans l'évaluation de la réponse thérapeutique au sepsis: l'évidence d'une corrélation des taux de PCT au pronostic (mortalité, surinfection dans un contexte post-opératoire ou hyper-inflammatoire tel que celui de la pancréatite) est à présent forte (4). Les études réalisées sur la PCT ont essentiellement porté sur des patients critiques et de salle d'urgences avec des infections aiguës des voies respiratoires afin de limiter la prescription d'antibiotiques tant lors de l'initiation que dans la durée. Des études récentes suggèrent une utilité comparable de la PCT chez les patients bactériémiants, ce qui fait l'objet de cette revue de littérature.

État des lieux

Depuis la mise en évidence, en 1993, d'une majoration de la PCT chez les patients présentant un sepsis (5), on comptabilise plus de 500 études étayant l'intérêt de la PCT pour discriminer un état inflammatoire aigu d'une infection bactérienne nécessitant l'instauration ou le maintien d'une antibiothérapie systémique. Néanmoins, toutes les recommandations d'experts valident une démarche multimodale où il est impératif de tenir compte du contexte (patient immunodéprimé ou pas, sévérité, comorbidités, organe-cible, pathologie considérée) pour interpréter valablement l'aide au diagnostic, pronostic et/ou à la désescalade antibiotique que procure ce biomarqueur (6).

C'est en **médecine générale** que l'on met en évidence la plus grande surconsommation d'antibiotiques, notamment en cas d'infection respiratoire aiguë, en raison

de l'absence de spécificité des signes cliniques permettant de distinguer une étiologie bactérienne d'une étiologie virale. Avec un algorithme prônant l'abstention antibiotique en cas de valeur inférieure à 0,25 μ g/L, l'évidence disponible depuis 2012 montrait déjà une diminution substantielle de consommation (60-70%) dans le groupe des infections respiratoires hautes peu sévères (7). Ce résultat était confirmé dans une moindre mesure dans les pneumonies (moins 40%) et chez les patients critiques (moins 25%) tout en atteignant l'objectif de non-infériorité sur la résolution des symptômes et l'absence de récurrence infectieuse. La même stratégie, appliquée aux patients BPCO en **salle d'urgences**, avait par ailleurs abouti au même résultat dans cette population à haut risque (8).

Dans un service hospitalier, hors soins intensifs, l'utilisation de la PCT pour l'arrêt d'une antibiothérapie (*stewardship*) en cas de décroissance du taux de 80% de sa valeur initiale ou en cas de valeur unique inférieure à 0,25 μ g/L, entraîne une diminution des durées de traitement avec une réduction des effets secondaires médicamenteux et une augmentation de la survie (9). Concernant les patients **chirurgicaux**, on note un manque de données important car la PCT ne montre que peu d'utilité en pratique clinique en raison de sa majoration induite par le stress opératoire. Une étude souligne que le pic post-opératoire du biomarqueur est atteint au deuxième jour post-opératoire et que la persistance d'une PCT élevée doit faire suspecter une complication infectieuse (10).

L'utilisation de la PCT **aux soins intensifs** a, notamment, eu pour objectif de déterminer la réponse aux traitements, souvent empiriques, instaurés en cas de suspicion de sepsis ou choc septique (11). Les nom-

breuses études multicentriques entreprises dans ce contexte ont démontré qu'il était possible de réduire de façon significative l'exposition aux antibiotiques, notamment l'étude PRORATA et SAPS (*Stop Antibiotics on Procalcitonin Guidance Study*) (12, 13). Le protocole utilisé dans ces études est l'arrêt de l'antibiothérapie lorsque la PCT décroît de 80% de son pic ou lorsque le taux est inférieur à 0,5 μ g/L (le cut-off utilisé est plus élevé dans cette population) (**Figure 1**). À ce titre, les recommandations internationales, récemment revues, traitant de la prise en charge des sepsis et chocs septiques confirment la position de la PCT en tant qu'outil de *stewardship* (14). Une récente méta-analyse de 2018 confirme la sécurité d'emploi de la PCT pour stopper l'antibiothérapie couplée à une réduction de la mortalité chez les patients les plus sévères (15). Ces effets positifs pourraient être expliqués par la diminution des effets secondaires d'une durée prolongée d'antibiothérapie (émergence de résistance, toxicité médicamenteuse, apparition de *Clostridium difficile*) et par la recherche active d'un diagnostic alternatif en cas de persistance d'un taux élevé de PCT. En effet, il est important de rappeler que 40% des patients suspectés de sepsis aux soins intensifs se voient infirmer ce diagnostic a posteriori (16).

Patients immunodéprimés

C'est principalement dans la population hématologique, au début d'un épisode de neutropénie fébrile, que la PCT a fait la preuve d'être un marqueur infectieux et pronostique fiable (17). La plus large méta-analyse parue sur le sujet en 2015 et reprenant 1.960 épisodes de NF a mis en évidence une spécificité élevée (88%) de la PCT à distinguer une cause bactérienne d'une autre cause de fièvre (18). Malheureusement, ce fut au détriment

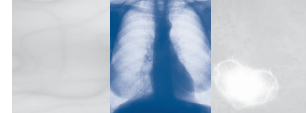
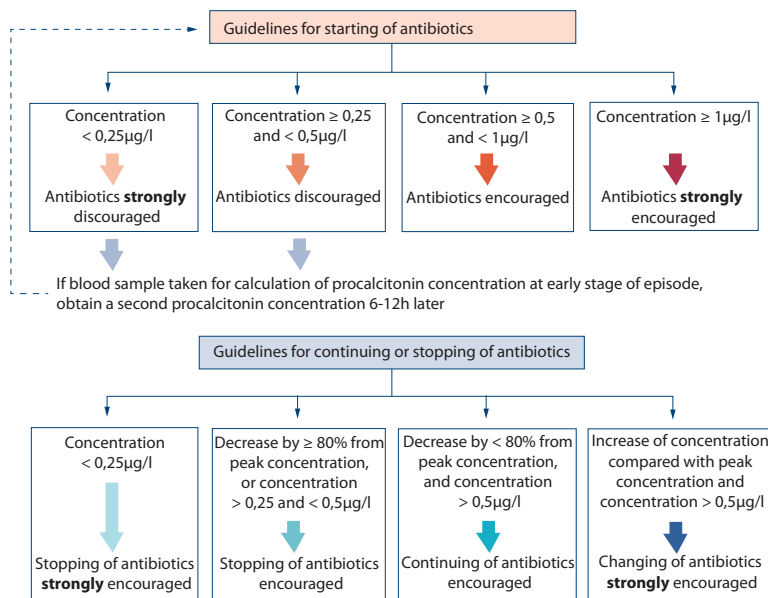


Figure 1:
Algorithmes pour l'initiation et l'interruption de l'antibiothérapie dans les unités de soins intensifs.



Reprinted from The Lancet, 375, Bouadma L et al, Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a randomised, controlled, open-label trial, pages 463-74, 2010, with permission from Elsevier.

d'une sensibilité jugée trop faible (65%), avec une valeur prédictive négative basse (40%) ne permettant pas d'utiliser la PCT avec sécurité dans une démarche de *stewardship* antibiotique dans ces indications et population. A contrario, sur le plan pronostique, une association significative entre le taux de PCT initiale (> 0,5 µg/l) et le risque d'admission aux soins intensifs d'une part (AUC 0,93) et la mortalité (AUC 0,86), d'autre part, a récemment été démontrée dans une population de patients souffrant de lymphome non-hodgkinien et présentant une neutropénie fébrile inaugurale (19).

La PCT dans les bactériémies

Malgré la controverse existant sur le timing optimal de prise en charge d'un patient septique à la fois dans et à l'extérieur de l'hôpital, la pratique clinique courante exige un diagnostic et un traitement

endéans minimum 3h (20-24). Or, il s'écoule 48 à 72h avant l'identification dans les hémocultures, le cas échéant, du germe incriminé puis l'obtention de son antibiogramme. La PCT a été étudiée dans 3 circonstances en ce qui concerne les bactériémies: pour prédire les hémocultures positives, pour permettre de différencier les cultures positives liées à une infection, des contaminations et pour tenter de prédire le type de pathogène incriminé lors d'un sepsis de même que la localisation de celui-ci.

Prédiction des bactériémies positives

Un nombre non négligeable d'hémocultures reviennent négatives (50-65%) (25). L'utilisation d'un marqueur précoce prédictif d'une bactériémie positive pourrait théoriquement améliorer le pronostic des patients et réduire le nombre d'hémocultures à réaliser.

Une méta-analyse de 2013 regroupant des patients de soins intensifs de 1996 à 2011 met en évidence une aptitude discriminatoire intéressante de la PCT à prédire une hémoculture positive (AUC à 0,85, sensibilité 77% et spécificité 79%) (26). Cette étude démontre que la PCT est un marqueur utile pour le diagnostic précoce d'une bactériémie chez les patients critiques mais ses auteurs soulignent, eux aussi, l'importance du contexte dans lequel le biomarqueur est prélevé pour interpréter valablement celui-ci. Par ailleurs, une étude observationnelle coréenne de 2012 regroupant 3.343 patients des soins intensifs, suspectés de présenter une bactériémie, a comparé la PCT à la CRP pour leur pouvoir prédictif (27). Il en résulte que la valeur de la PCT s'élève significativement plus haut dans les hémocultures positives que dans les hémocultures négatives (3,2 µg/l versus 0,4 µg/l: $p < 0,0001$) et qu'elle s'avère meilleure que la CRP (AUCs 0,76 et 0,64 respectivement). Une étude observationnelle de 2015 incluant 1.083 patients suspectés d'infection à leur admission aux urgences a combiné l'utilisation de 5 scores cliniques et de divers marqueurs biologiques (PCT, CRP, Lymphocytes, GB, neutrophiles) pour prédire la positivité des hémocultures (28). Seules 9,6% (N = 104) des hémocultures sont revenues positives dans cette étude. Le score Shapiro (29) (≥ 4) et la PCT initiale (> 0,1 µg/l) et, plus encore, leur combinaison, furent les facteurs les plus discriminants dans leur capacité de prédiction des hémocultures positives (AUCs 0,729; 0,803 et 0,827 respectivement). Cette démarche permet de diminuer de 20% le nombre d'hémocultures négatives tout en identifiant 100% des hémocultures positives. Ainsi la combinaison du score Shapiro et du taux de PCT pourrait permettre de réduire le nombre d'hémocultures demandées aux urgences avec un minimum de faux positif.

Une large étude rétrospective chinoise de 2016, ayant inclus 2.952 patients hospitalisés, établit un seuil de PCT de 1,46µg/l (AUC 0,71) permettant de distinguer les hémocultures positives des cultures stériles (30). Cette étude est intéressante à 2 égards: elle est la seule à avoir inclus des prélèvements de PCT dans des milieux autres que le sang (plèvre, ascite, bile, LCR) mais elle ne fournit aucune donnée démographique des patients inclus (unité de séjour, comorbidités, site infectieux...) permettant de discuter les résultats. De surcroît, le cut-off proposé est 10 fois supérieur à celui observé dans la littérature: la provenance et la description démographique inconnus des patients étudiés (les taux de PCT sont notoirement plus élevés chez les patients critiques et post-opératoires) sont un frein à la mise en perspective de ces données. Sur le collectif total, 357 patients ont en effet été catégorisés selon la vieille classification en «sepsis sévère» et «choc septique» avec des valeurs médianes de PCT de 5,63 et 11,06µg/l respectivement.

En revanche, une étude autrichienne réalisée en 2014 et ayant inclus 898 patients avec un taux d'hémocultures positives important (74,2%) conclut à une performance médiocre de la PCT (AUC 0,68) quant à sa capacité de prédire l'infection, même avec un seuil plus bas (0,1µg/l) (31).

On peut conclure de cette littérature contrastée qu'il sera nécessaire de recourir à des études supplémentaires avant de pouvoir conclure sur ce point précis.

Bactériémie vraie et contamination

La PCT s'est également avérée intéressante pour discriminer les bactériémies des contaminations avec une AUC à 0,86 (32). En particulier, c'est sa valeur prédictive négative très élevée (99% lorsque le taux est

< 0,37µg/l) qui s'est avérée très informative dans une autre étude où la technique de mise en évidence de germes dans les hémocultures de patients septiques était une RT-PCR (SeptiFast) (33).

Corrélation au type de micro-organisme et au site d'infection

L'intérêt de la PCT pour discriminer le type de pathogène a également été démontré, avec des valeurs significativement plus élevées du biomarqueur dans les bactériémies à Gram-négatifs (excluant les non-fermentants) par rapport aux Gram-positifs, aux anaérobies et aux levures (AUC 0,81 pour un cut-off 6,47µg/l) (34). Ceci pourrait être lié à un polymorphisme bactérien (*Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs)) donnant lieu à des profils cytokiniques différents expliquant des valeurs de PCT variables. Une récente méta-analyse, portant sur plus de 6.000 patients, confirme ces résultats (à un taux > 10µg/l) tout en allant plus loin dans la discrimination de groupes spécifiques de pathogènes et de sites infectieux (35). En effet, le taux de PCT est trois fois plus élevé chez les patients bactériémiques à *Streptocoque sp.*, *E. Coli* et entérobactéries et deux fois plus élevé dans les infections uro-génitales et intra-abdominales que dans les autres foyers. Encore une fois, les auteurs ne recommandent pas la prise de décision thérapeutique sur la valeur seule de la PCT en raison d'une AUC médiocre (0,72).

Enfin, en 2018, une autre étude est venue enrichir le débat (36). Il s'agit d'une méta-analyse ayant évalué 523 patients bactériémiques issus de 13 études randomisées contrôlées réalisées dans divers services hospitaliers (7 sur l'infection respiratoire aiguë et 6 sur le sepsis secondaire à des foyers aussi divers que le SNC, les cathéters, les tissus mous...) dans le but de détermi-

ner si une stratégie incluant la PCT avait permis de réduire la durée de l'antibiothérapie sans impact sur la mortalité. Ceci fut confirmé dans les groupes de patients avec une pneumonie pneumococcique ou une infection uro-génitale à *E. coli*. Il faut toutefois noter que ces pathologies étaient surreprésentées dans cette méta-analyse, que, d'autre part, dans certaines études incluses dans l'analyse, les investigateurs étaient aveugles au résultat de la PCT et, enfin, que dans ces 2 contextes cliniques particuliers, les recommandations scientifiques existantes préconisent déjà une durée courte de traitement. D'autre part, il faut souligner la compliance médiocre des cliniciens dans le groupe contrôle de ces études poolées dans la mesure où la durée médiane de traitement antibiotique fut de 16 jours.

Conclusion

La PCT a des indications reconnues d'utilisation qui sont: la désescalade thérapeutique dans le traitement empirique du sepsis et du choc septique et l'initiation d'une antibiothérapie dans le cas d'une infection respiratoire basse en réanimation et en salle d'urgences. En ce qui concerne les bactériémies, l'évidence actuelle est robuste en faveur d'une prédiction des Gram-négatifs (hors non-fermentants) et dans le contexte clinique des infections uro-génitales. Elle a toutefois une place limitée chez les patients immunodéprimés. Enfin, comme tout biomarqueur, la PCT doit être utilisée comme un outil, parmi d'autres, dans une démarche diagnostique et thérapeutique multimodale, en tenant compte notamment du niveau de risque infectieux du patient considéré et du niveau de compliance au résultat de la PCT de la part du clinicien. C'est sa valeur prédictive négative qui s'avère en réalité la plus intéressante à utiliser.



Références

1. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999;134(1):49-55.
2. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-Reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systemic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39(2):206-17.
3. Linscheid P, Seboek D, Nysten ES, et al. In Vitro and in Vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003; 144(12): 5578-84.
4. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring Sepsis (MOSES) Study. *Critical Care Med* 2017;45(5):781-89.
5. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-18.
6. Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med* 2017;15(1):15.
7. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10: CD007498.
8. 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(1):95-107.
9. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: The proHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302(10): 1059-66.
10. Hunziker S, Hügle T, Schuchardt K, et al. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from non infectious causes of fever after orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92(1):138-48.
11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-10.
12. 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(9713):463-74.
13. Assink-de Jong E, de Lange DW, van Oers JA, Nijsten MW, Twisk JW, Beishuizen A. Stop Antibiotics on guidance of Procalcitonin Study (SAPS): a randomised prospective multicenter investigator-initiated trial to analyse whether daily measurements of procalcitonin versus a standard-of-care approach can safely shorten antibiotic duration in intensive care unit patients - calculated sample size: 1816 patients. *BMC Infect Dis* 2013;13:178.
14. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43(3):304-77.
15. Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: A patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*. 2018; 22(1):191.
16. Klein Klouwenberg PM, Cremer OL, van Vught LA, et al. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Crit Care* 2015;19:319.
17. Fu Y, Jiang H, Li LX, Chen J, Zhang JL, Wang LL. Application value of procalcitonin and immune inflammatory factors for prediction of bacteraemia in patients with hematologic malignancy combined with febrile neutropenia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2013;21(5):1296-300.
18. Liu X, Wang DF, Fang Y, Ye WF, Liu S, Lou N. Initial procalcitonin level predicts infection and its outcome in patients with non-Hodgkin lymphoma with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma* 2015;56(1):85-91.
19. Wu CW, Wu JY, Chen CK, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2015;23(10):2863-72.
20. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34(6):1589-96.
21. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The impact of timing of antibiotics on outcomes in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2015;43(9):1907-15.
22. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 2017;376(23):2235-44.
23. Klompas M, Calandra T, Singer M. Antibiotics for sepsis-finding the equilibrium. *JAMA* 2018;320(14):1433-34.
24. IDSA Sepsis Task Force. Infectious Diseases Society of America (IDSA) POSITION STATEMENT: Why IDSA did not endorse the surviving sepsis campaign guidelines. *Clin Infect Dis* 2018;66(10):1631-35.
25. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34(2):344-53.
26. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):426-35.
27. Jeong S, Park Y, Cho Y, Kim HS. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. *Clin Chim Acta* 2012;413(21-22):1731-36.
28. Laekemann S, Kasper N, Kulkarni P, et al. Can we reduce negative blood cultures with clinical scores and blood markers? Results from an observational cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(49), e2264.
29. Jessen MK, Mackenhauer J, Hvass AM, et al. Prediction of bacteremia in the emergency department: an external validation of a clinical decision rule. *Eur J Emerg Med* 2016; 23(1):44-9.
30. Yu Y, Li XX, Jiang LX, et al. Procalcitonin levels in patients with positive blood culture, positive body fluid culture, sepsis, and severe sepsis: a cross-sectional study. *Infect Dis (Lond)* 2016;48(1):63-9.
31. Hoeningl M, Raggam RB, Wagner J, et al. Procalcitonin fails to predict bacteremia in SIRS patients: a cohort study. *Int J Clin Pract*. 2014;68(10): 1278-81.
32. Oksuz L, Somer A, Salman N, Erk O, Gurler N. Procalcitonin and C-reactive protein in differentiating to contamination from bacteremia. *Braz J Microbiol* 2015;45(4):1415-21.
33. Mencacci A, Leli C, Cardaccia A, et al. Procalcitonin predicts real-time PCR results in blood samples from patients with suspected sepsis. *PLoS One* 2012;7(12), e53279.
34. Guo SY, Zhou Y, Hu QF, Yao J, Wang H. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *Am J Med Sci* 2015; 349(6):499-504.
35. Thomas-Ruddel DO, Poidinger B, Kott M, et al. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. *Crit Care* 2018;22(1):128.
36. 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; doi: 10.1093/cid/ciy917.



Cliniques universitaires
SAINT-LUC
UCL BRUXELLES

Samedi 14 mars 2020

Journée de Cardiologie pour le médecin spécialiste

**Lieu : Louvain House – Aula Magna
à Louvain-la-Neuve**

THEME : « La maladie coronaire chronique en 2019 »

Une demande d'accréditation a été introduite

**Renseignements : 02/529.43.74
angela.dasilva@servier.com**

en collaboration avec

