



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Intérêt du dosage sanguin de la procalcitonine dans le diagnostic des infections bactériennes chez le patient porteur d'hémopathie maligne admis en soins intensifs et réanimation. Etude monocentrique Lilloise.

Présentée et soutenue publiquement le 19 avril 2016 à 18h
au Pôle Recherche
Par Céline DUPRE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur TAVERNIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur FAVORY

Monsieur le Professeur NSEIR

Monsieur le Docteur ALFANDARI

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur MOREAU

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

CRP	C Reactive Protein
PCT	Procalcitonine
VIH	Virus de l'Immunodéficience Acquise
ROC	Receiver Operating Characteristic
SRLF	Société de Réanimation de Langue Française
LA	Leucémie Aiguë
LAL	Leucémie Aiguë Lymphoblastique
LAM	Leucémie Aiguë Myéloïde
LNH	Lymphome Non Hodgkinien
HL	Hémopathies Lymphoïdes
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
IGS2	Indice de Gravité Simplifié 2
PNN	Polynucléaires Neutrophiles
SRIS	Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique
PCR	Polymerase Chain Reaction
ECBT	Examen Cytobactériologique Trachéal
ECBU	Examen Cytobactériologique Urinaire
ECCT	Examen Cytobactériologique des Crachats
LBA	Lavage Broncho-Alvéolaire
LROP	Liquide de Rinçage Oropharyngé
CGP	Cocci Gram Positif
BGN	Cocci Gram Négatif
EER	Epuration Extra Rénale
VM	Ventilation Mécanique
IOT	Intubation Orotrachéale
VNI	Ventilation Non Invasive
ACR	Arrêt Cardio-Respiratoire
PAVM	Pneumopathie Acquise sous Ventilation Mécanique

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
Matériels et méthodes.....	7
I. Type d'étude.	7
II. Ethique.	7
III. Population de l'étude.	7
IV. Technique de dosage sanguin de la PCT.....	8
V. Recueil de données.....	8
VI. Statut infectieux.	10
VII. Analyses statistiques.....	10
Résultats	12
I. Patients inclus.....	12
II. Caractéristiques de la population.....	15
A. Caractéristiques démographiques.....	15
B. Caractéristiques hématologiques.	15
C. Gravité des patients.	15
D. Motifs d'admission.....	16
E. Statut infectieux.....	16
F. Antibiothérapie.	18
III. Valeur diagnostique de la PCT.....	21
IV. Valeurs diagnostiques de la CRP.....	25
V. Critères de jugement secondaires.	29
A. Comparaison des valeurs diagnostiques de la CRP et de la PCT.	29
B. Les valeurs de la PCT sont-elles différentes selon l'existence d'une leucopénie (PNN < 500/mm ³) ? Faut-il utiliser une autre valeur seuil ?	30
C. Est-ce que la PCT est différente si la maladie est au diagnostic ou si elle est contrôlée ?	31
D. La valeur initiale et la cinétique de la PCT sont-elles corrélées au décès en réa et à J90 ?	32
E. Est-ce que les taux de PCT varient selon la gravité des patients ?	36
Discussion	37
Conclusion.....	43
Références bibliographiques	44
Annexes	49
Annexe 1 : Demande d'avis du comité d'éthique de la SRLF.....	49

RESUME

Contexte : En réanimation, le dosage de la procalcitonine (PCT) pour le diagnostic et le suivi des infections chez le patient immunodéprimé n'a pas encore été validé.

L'objectif de cette étude était d'évaluer les performances diagnostiques du dosage de PCT chez des patients porteurs d'hémopathie maligne agressive.

Matériel et Méthodes : Etude rétrospective monocentrique portant sur les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LA) ou d'hémopathies lymphoïdes (HL) agressives hospitalisés en réanimation. Les patients étaient classés en trois groupes selon des données clinico-microbiologiques : « non infectés », « infectés » et « indéterminé ». La valeur de la PCT initiale était analysée dans ces trois groupes.

Résultats : Cinquante-quatre patients ont été inclus (24 HL et 30 LA). Le dosage de PCT initiale, pour des seuils de négativité de 0,5ng/mL et de positivité de 2 ng/mL, avait une sensibilité de 97,3% et une spécificité de 92,9%. L'aire sous la courbe (AUC) ROC était de 0,929 [IC 95% = 0,855-1]. Les valeurs de PCT n'étaient pas significativement différentes selon la présence d'une aplasie, ni selon le statut au diagnostic l'hémopathie maligne. La valeur initiale de la PCT ne variait pas avec le score IGS2 mais avec le score SOFA ($p=0,027$), et n'était pas corrélée à la mortalité.

La cinétique décroissance de la PCT (diminution de 25% à J3 et/ou de 50% à J5) était associée à une diminution de la mortalité en réanimation ($p < 0,001$) et à J90 ($p < 0,001$).

Conclusion : La PCT est un marqueur diagnostique fiable des infections chez les patients porteurs d'hémopathies malignes agressives avec défaillance vitale, en utilisant les seuils usuels. L'étude de sa cinétique semble être une piste intéressante pour le suivi de l'efficacité des traitements antibiotiques.

INTRODUCTION

Les hémopathies malignes sont des pathologies rencontrées de plus en plus fréquemment en réanimation. Dans les années 80-90, le pronostic de ces patients à court et moyen terme était tel que leur admission en réanimation était très controversée (1). Depuis les années 2000, grâce à l'évolution des traitements en hématologie et des pratiques en réanimation, leur pronostic s'est nettement amélioré (2–7) et leur admission précoce en réanimation semble être une attitude raisonnable (3,4,8,9). La politique d'admission large des patients porteurs d'hémopathies malignes et l'amélioration de leur survie grâce aux progrès des chimiothérapies sont à l'origine d'une augmentation de la prévalence de ces patients en réanimation (10). Leurs principales causes d'admission en réanimation sont le sepsis sévère, le choc septique et la détresse respiratoire aiguë (2). Leur pronostic en réanimation et à court terme (J90) ne dépend pas de la pathologie hématologique sous-jacente, mais du nombre de défaillances d'organes à l'admission, des comorbidités et de l'état général (2,6,11,12). Enfin, l'existence d'une neutropénie à l'admission n'est pas un facteur de risque de mortalité, à l'inverse de la ventilation mécanique et de l'épuration extra rénale. (13).

Le diagnostic d'infection chez les patients porteurs d'hémopathie maligne peut être délicat. En effet, la fièvre ne témoigne pas systématiquement d'une infection chez ces patients souvent atteints de fièvre spécifique. Les marqueurs biologiques usuels, la leucocytose et la C-Réactive Protéine (CRP) (14), sont faussés par la pathologie sous-jacente et/ou les traitements aplasants (15). La documentation bactériologique nécessite plusieurs jours, et même en cas d'infection avérée, une documentation microbiologique n'est obtenue que dans un cas sur deux (13).

Les infections chez ces patients peuvent évoluer rapidement vers le sepsis sévère et le choc septique du fait de l'immunodépression (11). C'est pourquoi des antibiothérapies à large spectre sont rapidement prescrites en cas d'hyperthermie, puis rapidement incrémentées en cas de persistance de la fièvre. Selon notre expérience clinique, ces antibiothérapies sont souvent maintenues dès lors qu'elles ont été initiées, et, devant l'absence d'élément fiable permettant le suivi, même lorsqu'il existe documentation microbiologique, la désescalade des anti-infectieux semble peu pratiquée. Ceci amène à une surconsommation d'antibiotiques à large spectre et donc à la sélection de germes multi-résistants, chez des patients à haut risque d'infection et de décès (16). Les bactériémies à germes multi-résistants sont par ailleurs, chez les patients d'hématologie, associées à une surmortalité (17,18). Dans ce contexte, un marqueur pouvant permettre le diagnostic et le suivi d'une infection bactérienne, serait utile.

La Procalcitonine (PCT) est un précurseur de la Calcitonine, hormone utile dans le métabolisme du calcium (19). Elle est sécrétée en temps normal uniquement par les cellules thyroïdiennes et les cellules neuroendocrines du poumon (19). En cas de sepsis bactérien, la PCT est alors sécrétée par tous les tissus de l'organisme (20), y compris les globules blancs, et son taux tissulaire peut être multiplié par 100 à 1000 selon les organes. Le pic sérique est observé 12 heures après le début de l'infection (19). La PCT peut, dans certains cas, augmenter en l'absence de processus infectieux bactérien, comme dans le cas d'un choc cardiogénique sévère ou prolongé, de brûlures étendues, après un arrêt cardiaque, lors d'un cancer médullaire de la thyroïde ou d'un cancer pulmonaire à petites cellules, d'un syndrome d'activation macrophagique, de la phase précoce d'un traumatisme majeur, d'une intervention chirurgicale majeure, ou encore de traitements stimulant la libération de cytokines pro-inflammatoires (19). Le dosage de PCT a été largement

étudié et validé chez les patients immunocompétents pour le diagnostic de méningite bactérienne (21), de pneumopathie bactérienne (22), d'infection du liquide d'ascite (23) et d'infection de coulées de nécrose en cas de pancréatite aiguë (24).

De plus, plusieurs études récentes ont démontré l'innocuité d'une politique d'instauration et d'arrêt précoce d'une antibiothérapie basée sur la cinétique de la PCT, y compris chez des patients de réanimation (22,25–30). L'étude PRORATA (25) incluait même des patients immunodéprimés, tout en excluant les patients en aplasie. Cette étude a montré qu'une décision d'introduction et d'arrêt d'une antibiothérapie basée sur les valeurs du dosage de PCT n'était pas inférieure à une gestion habituelle en termes de mortalité à J28 et J60. Les antibiotiques étaient arrêtés en cas de décroissance de plus de 80% par rapport à la valeur maximale de PCT, ou lorsque le taux de PCT devenait inférieur à 0,25ng/mL. Dans le groupe « PCT », la durée moyenne des antibiotiques était par ailleurs significativement plus courte de 2,7 jours ($p < 0,0001$).

En ce qui concerne les patients d'oncohématologie en service conventionnel, plusieurs études ont analysé la PCT comme marqueur diagnostique d'infection bactérienne (15,31–33). Ces études tendent à montrer que la PCT serait un marqueur intéressant, y compris chez les patients neutropéniques. Toutefois, la PCT semble s'élever à des taux moindres en cas de neutropénie. C'est pourquoi une réflexion autour des seuils diagnostiques peut être intéressante. De plus, la majorité de ces études ne différencie pas les patients porteurs d'hémopathie maligne des patients porteurs d'une tumeur solide. Or ces deux populations ne sont pas comparables en termes de gravité, de pronostic, et de degré d'immunodépression.

Enfin, concernant les patients porteurs d'hémopathie maligne agressive admis en réanimation ou soins intensifs, il existe encore moins de données.

Une étude sur des patients immunodéprimés admis en réanimation (34) retrouve une bonne valeur diagnostique de sepsis bactérien de la PCT. Pour un seuil de 0,5ng/mL à J1, la sensibilité retrouvée était de 100%, avec une spécificité de 63%. L'aire sous la courbe ROC était de 0,851 [0,78-0,92]. Cette étude regroupait des patients porteurs d'hémopathie maligne, de néoplasie solide, de syndrome d'immunodéficience acquise, et de corticothérapie au long cours. Or, les mécanismes ainsi que les degrés d'immunodépression ne sont pas les mêmes entre ces différents groupes de patients. De plus, dans cette étude, les auteurs incluaient finalement peu de patients neutropéniques.

Les données actuelles de la littérature ne permettent donc pas d'utiliser le dosage de la PCT chez des patients porteurs d'hémopathie maligne de haut grade avec défaillance d'organe.

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer les performances diagnostiques du dosage de PCT dans la détection et le suivi des états septiques, chez des patients porteurs d'hémopathie maligne de haut grade admis en soins intensifs et réanimation. Les objectifs secondaires sont de déterminer le seuil diagnostique de la PCT chez les patients en aplasie, de comparer les valeurs diagnostiques de la PCT et de la CRP, et d'étudier la valeur de la PCT et de sa cinétique comme marqueur pronostique.

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude.

Il s'agit d'une analyse rétrospective réalisée sur tous les dossiers des patients atteints d'hémopathie maligne de haut grade hospitalisés dans le service de réanimation, de surveillance continue ou de soins intensifs de l'hôpital Roger Salengro du CHRU de Lille du 1^{er} Novembre 2014 au 1^{er} Novembre 2015. Le centre de réanimation du CHRU de Lille comporte 50 lits de réanimation, 24 lits de surveillance continue, et 8 lits de soins intensifs.

II. Ethique.

Le protocole de cette étude rétrospective a été soumis au comité d'éthique de la SRLF. Nous sommes dans l'attente de leur validation (Annexe 1).

III. Population de l'étude.

Les patients de plus de 18 ans, atteints d'une leucémie aiguë lymphoïde (LAL) ou myéloïde (LAM), ou d'un lymphome non Hodgkinien agressif (LNH), admis en soins intensifs ou service de réanimation de l'hôpital Roger Salengro du CHRU de Lille entre le 1^{er} novembre 2014 et le 1^{er} novembre 2015, pour défaillance vitale aiguë, et ayant eu au moins un dosage de PCT à l'admission ou dans les 24h ayant suivi, ont été inclus.

Les patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques (autogreffe

ou allogreffe) ont été exclus. Les patients réalisant plusieurs séjours au cours de la période d'inclusion n'ont été analysés qu'une seule fois.

IV. Technique de dosage sanguin de la PCT.

Le dosage de PCT était réalisé à partir d'un échantillon de 4,5 mL de plasma prélevé sur tube hépariné. Le prélèvement était acheminé sans délai et de manière automatique au laboratoire.

Le prélèvement, conservé entre 2 et 8°C, et était par la suite analysé aux heures ouvrables (8h à 17h) dans le laboratoire de médecine nucléaire du CHRU de Lille. Le dosage la PCT est réalisé par un test Electrochimiluminescence (ECLIA) produit par le laboratoire ROCHE. Ce test se décompose en trois étapes : premièrement, le sérum est mis en contact avec des anticorps marqués anti-PCT. Dans un second temps, le mélange sérum-anticorps est mis en contact avec une particule chargée qui se fixe sur les anticorps. Enfin, un courant est appliqué sur les complexes immuns, permettant de déclencher une réaction de photoluminescence, mesurée par photomultiplicateur.

Le seuil de positivité utilisé habituellement par le laboratoire du CHRU de Lille est de 2ng/mL, et le seuil de négativité de 0,5ng/mL. Il existe une zone d'incertitude diagnostique entre 0,5 et 2 ng/mL.

V. Recueil de données.

Les données suivantes ont été recueillies :

- Données démographiques : âge, sexe
- Date d'admission, date de sortie

- Motif d'admission : respiratoire, sepsis, hématologique, neurologique, hémodynamique, métabolique, arrêt cardiaque récupéré.
- Décès, date de décès, cause et lieu de décès si décès, statut vivant ou décédé à 3 mois
- Gravité initiale : Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA), Indice de Gravité Simplifié II (IGS II). Les patients ont été divisés en sous-groupes de gravités selon les valeurs médianes des scores SOFA et IGS II (SOFA inférieur ou égal à 5, IGS II inférieur ou égal à 48).
- Nécessité de soins de supports lors du séjour : Catécholamines, Epuration Extra Rénale, Ventilation mécanique (Invasive ou Non Invasive)
- Type de maladie hématologique (Leucémie Aiguë (LA) ou Hémopathie Lymphoïde (HL)), date de diagnostic, chimiothérapie, numéro de ligne et de cure
- Maladie « au diagnostic » ou non : absence de chimiothérapie ou première ligne de chimiothérapie administrée depuis moins de 10 jours.
- Nombre de Polynucléaires Neutrophiles (PNN) à l'admission
- Neutropénie ($\text{PNN} < 500/\text{mm}^3$) ou non
- Durée d'aplasie lors de l'admission
- Présence de Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (Nombre de globules blancs $> 12000/\text{mm}^3$ ou $< 4000/\text{mm}^3$, Température corporelle $> 38^\circ\text{C}$ ou $< 36^\circ$, Fréquence cardiaque > 90 bpm, Fréquence respiratoire > 20 par minute ou $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg)
- PCT à l'admission ou dans les 24h suivant celle-ci
- PCT entre J2 et J4
- PCT entre J4 et J6

- PCT à la sortie ou dernière PCT mesurée
- Décroissance de la PCT à J5 : diminution de 25% à J3 et 50% à J5
- CRP à l'admission
- Documentation infectieuse, (PCR virales, β 1,3D-glucanes, galactomannanes, prélèvement multisite candida, hémocultures, Examen Cytobactériologique Trachéal, Examen Cytobactériologique des Crachats, Examen Cytobactériologique Urinaire, cultures de cathéter central, coproculture, Lavage Broncho-Alvéolaire, Liquide de Rinçage Oropharyngé), type de germe, type de bactérie (Cocci gram positif (CGP), bacille gram négatif (BGN), poly-bactérien)
- Diagnostic final retenu

VI. Statut infectieux.

Le statut infecté ou non a été déterminé de manière rétrospective sur la présence d'un Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS), d'un foyer clinique et/ou paraclinique et/ou la présence d'une documentation microbiologique. Il a été validé par deux lectures différentes. Il a été réalisé sans tenir compte des valeurs de CRP et PCT.

Les patients étaient classés dans le groupe « infectés » s'ils présentaient un foyer certain, « non infectés » s'ils ne présentaient pas de critère d'infection, ou « indéterminés » si le statut infectieux n'a pu être affirmé ou infirmé.

VII. Analyses statistiques.

Les données ont été recueillies à partir de la base de données informatisée du

CHRU de Lille et des dossiers informatisés des patients (logiciel ICIP, Philips Healthcare).

Les données ont été recueillies dans un tableur (EXCEL®, Microsoft corporation) et ont été analysées par le logiciel SPSS (IBM, SPSS Statistics, version 22).

Les valeurs de p inférieures à 0.05 ont été considérées comme statistiquement significatives. Les variables continues étaient décrites par leur médiane et leur intervalle dispersion (min – max). Les variables qualitatives étaient décrites en fréquence (n) et en pourcentage (%). Des tableaux croisés avec test de Khi deux ont été réalisés pour vérifier l'indépendance de certaines variables.

Des courbes Receiver Operating Characteristic (ROC) ont été réalisées pour la PCT et la CRP, avec calcul de leurs aires sous la courbe. Les distributions entre deux groupes étaient comparées par un test U de Mann et Whitney, et les médianes par un test de Kruskal-Wallis.

Enfin, l'analyse de la survie a été réalisée en utilisant la méthode de Kaplan Meier et le test du log-rank.

RESULTATS

I. Patients inclus.

Il y a eu 4557 admissions dans le centre de réanimation du CHRU de Lille entre le 1^{er} novembre 2014 et le 1^{er} novembre 2015. Les patients d'onco-hématologie (cancers solides et hémopathies malignes) représentaient 401 admissions, soit 8,8% des patients admis. Cent quatre-vingt-dix des 401 patients étaient porteurs d'une hémopathie maligne. Sur les 190 patients, 21 n'avaient pas bénéficié de dosage de PCT à l'admission ou durant les 24 premières heures, 61 étaient allogreffés ou autogreffés, 47 patients étaient porteurs d'une autre hémopathie, et enfin 7 patients avaient eu des séjours multiples (Figure 1).

Cinquante-quatre patients ont donc été inclus dans les analyses. Les caractéristiques des patients figurent dans le Tableau 1.

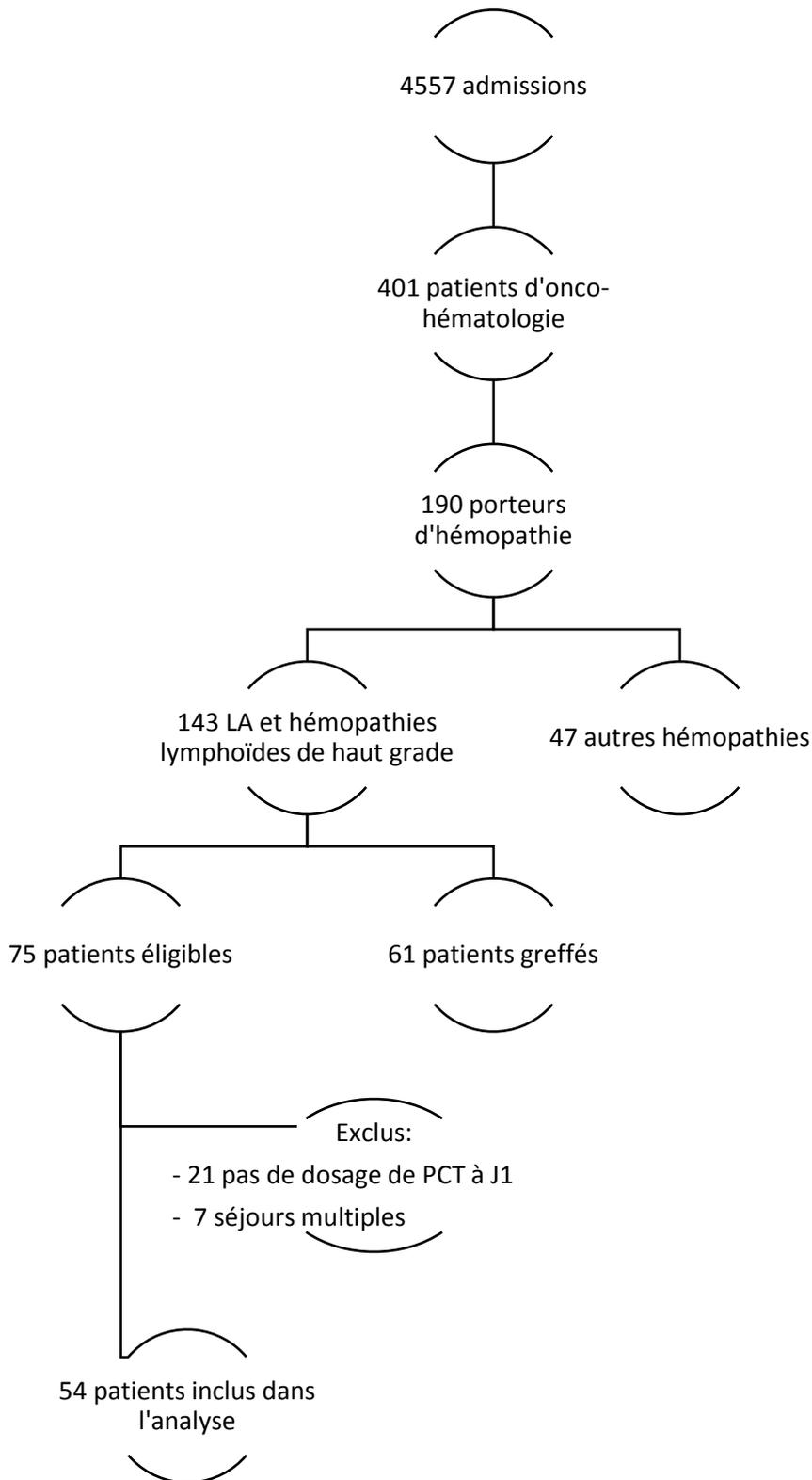


Figure 1 : Diagramme des flux

Tableau 1: Description de la population

Sexe		N (%)	
Homme		31	(57,4)
Femme		23	(42,6)
Age (ans, médiane [min-max])			
		64,5	[20 - 82]
Hémopathie			
LA		30	(55,6)
Hémopathie lymphoïde agressive		24	(44,4)
Durée de séjour (jours)			
		3	[0 - 42]
Gravité			
<u>IGS2</u>			
		48	[22 - 86]
<u>SOFA</u>			
		5	[0 - 18]
<u>Suppléance d'organes</u>			
• Amines		26	(48,1)
• EER		6	(11)
• VM		27	(50)
	IOT		19 (70,4)
	VNI		8 (29,6)
Motif d'admission (défaillance)			
Choc septique		26	(48,2)
Respiratoire		20	(37)
Hématologique		5	(9,3)
Neurologique		2	(3,7)
ACR		1	(1,9)
Statut hématologique			
Taux de globules blancs (/mm ³)			
		6095	[10 - 616770]
Maladie au diagnostic		21	(38,9)
PNN < 500/mm ³		15	(27,8)
Mortalité			
• En réanimation		13	(24)
• A trois mois (J90)		21	(39)

II. Caractéristiques de la population.

A. Caractéristiques démographiques.

Sur les 54 patients inclus, 31 étaient des hommes (57,4%) et 23 étaient des femmes (42,6%). La médiane de l'âge des patients était de 64,5 ans [19-82].

B. Caractéristiques hématologiques.

Trente patients étaient porteurs d'une leucémie aiguë (soit 55,6%) et 24 d'une hémopathie lymphoïde agressive (soit 44,4%).

Les patients neutropéniques (PNN < 500/mm³) représentaient 27,8% des patients inclus. La maladie était «au diagnostic», c'est-à-dire avant 10 jours de chimiothérapie, dans 38,9% des cas.

C. Gravité des patients.

La médiane de durée de séjour était de 3 jours [0-42], l'IGS2 de 48 [22-86], le SOFA de 5 [0-18].

Vingt-sept patients nécessitaient une ventilation mécanique pendant leur séjour, soit 50%. Parmi les patients ventilés, 19 étaient intubés (70 %) et 8 étaient sous ventilation non invasive (30 %). Vingt-six patients, soit 48%, bénéficiaient lors de leur séjour d'amines vasopressives. Six patients (11%) nécessitaient une épuration extra rénale.

La mortalité en réanimation était de 24%, et la mortalité à 3 mois était de 39% (Tableau 2).

Tableau 2 : Mortalité globale, selon le statut infectieux et selon le type d'hémopathie.

Mortalité globale (%)		
	En réa	24
	A J90	39
Mortalité selon le statut infectieux (%)		
Infectés		
	En réa	28
	A J90	38,5
Non infectés		
	En réa	10
	A J90	30
Indéterminés		
	En réa	20
	A J90	60
Mortalité à J90 selon le type d'hémopathie (%)		
	LA	30
	LNH	50

D. Motifs d'admission.

Les motifs d'admission étaient le sepsis sévère ou choc septique dans 48% des cas, la détresse respiratoire aiguë dans 37% des cas, une cause hématologique (leucostase, découverte de leucémie hyperleucocytaire, syndrome de lyse tumorale) dans 9% des cas, une cause neurologique dans 3,7% des cas et enfin un arrêt cardiaque récupéré dans 2% des cas.

E. Statut infectieux.

D'après les critères clinico-biologiques prédéfinis, les patients ont été classés en trois groupes selon leur statut infectieux : 39 patients (72,2%) ont été considérés « infectés », 10 patients (18,5%) ont été considérés « non infectés », et 5 patients (9,3%) ont été classés dans le groupe « indéterminés » (Figure 2).

Quarante-neuf patients (soit 90,7%) ont reçu des antibiotiques : 39 patients du

groupe « infectés » (100%), 5 patients du groupe « indéterminés » (100%), et 5 patients du groupe « non infectés » (50%).

La répartition des hémopathies lymphoïdes agressives et des leucémies aiguës étaient les mêmes dans les différents groupes.

1. Groupe Infecté.

Parmi les patients classés dans le groupe « infectés », 100% avaient un SRIS et 25 patients (64,1%) ont présenté une documentation microbiologique. Trente-six patients (92%) présentaient un foyer infectieux clinique ou paraclinique et/ou une porte d'entrée infectieuse identifiée ou supposée.

En ce qui concerne les documentations microbiologiques, 92% des germes incriminés étaient des bactéries, 8% des éléments fongiques et 4% des virus. (Tableau 3).

Parmi les bactéries retrouvées, il s'agissait de BGN dans 18 cas (78,26%) et de CGP dans 8 cas (34,78%). Quatre patients présentaient des infections poly microbiennes.

Tableau 3: Description du statut infectieux des patients

Statut infectieux	
<u>"Infecté"</u>	39 (72,2%)
	<u>Documentation</u> 25 (64,1%)
	• <i>Bactérie</i> 23 (92%)
	◦ BGN 18 (78,26%)
	◦ CGP 8 (34,78%)
	• <i>Virus</i> 1 (4%)
	• <i>Fongique</i> 2 (8%)
<u>"Non infecté"</u>	10 (18,5%)
<u>"Douteux"</u>	5 (9,3%)
Antibiothérapie	49 (90,7%)

2. Groupe indéterminé.

Tous les patients du groupe « indéterminé » présentaient un SRIS et consultaient pour détresse respiratoire aiguë. Ils présentaient pour la majorité des images pulmonaires radiographiques dont l'étiologie cardiogénique (œdème aigu pulmonaire) ou hématologique (leucostase) était fortement suspectée, sans pouvoir éliminer une participation infectieuse.

Ils ont tous bénéficié d'une antibiothérapie.

3. Groupe non infecté.

Les patients « non infectés » présentaient un SRIS dans 4 cas sur 10. Les patients présentant un SRIS étaient admis pour œdème aigu pulmonaire, encéphalopathie postérieure réversible (PRES syndrome), découverte de lymphome et insuffisance respiratoire aiguë restrictive sur ascite.

Les 6 autres patients consultaient pour découverte de leucémie aiguë hyperleucocytaire, syndrome de lyse tumorale, syndrome de leucostase ou hémoptysie.

Un patient sur deux a bénéficié d'une antibiothérapie.

F. Antibiothérapie.

Quarante-neuf patients (91%) ont bénéficié d'une antibiothérapie, dont 40 patients (81,6%) à large spectre type « nosocomial » et 9 patients (18,4%) type « communautaire ».

Cinq patients n'ont pas bénéficié d'antibiothérapie.

Tous les patients du groupe « infecté » et de groupe « indéterminé » ont bénéficié d'une antibiothérapie.

La désescalade a été pratiquée chez 5 des 40 patients bénéficiant d'une antibiothérapie à large spectre (12,5%).

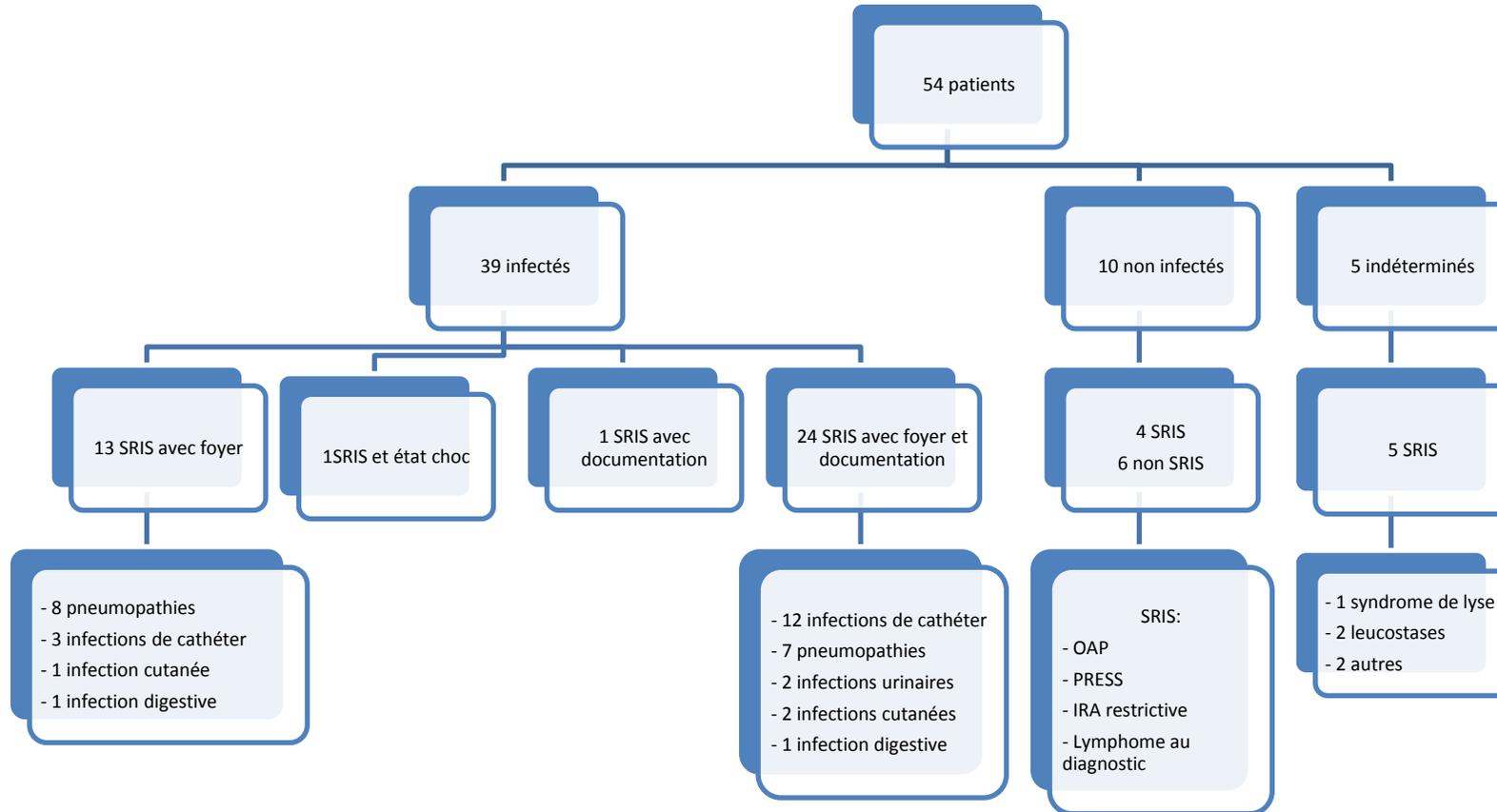


Figure 2 : Classement des patients selon leur statut infectieux

III. Valeur diagnostique de la PCT.

La PCT était de 5.21 [0,13 -83] ng/ml dans le sous-groupe des patients « infectés », de 0,26 [0,1-0,61] ng/ml dans le sous-groupe des patients « non infectés », de 1,3 [0,2-3] ng/mL dans le sous-groupe « indéterminés » (Tableau 4).

TABLEAU 4: Description des valeurs de PCT selon le statut infectieux

PCT (ng/mL) (Médiane, [Min-Max])	
	2,15 <0,10 - 83
Groupe "infectés"	5,21 0,13 – 83
Groupe "non infectés"	0,26 <0,10 - 0,61
Groupe "indéterminé"	1,3 0,20 – 3

Les valeurs de PCT étaient significativement différentes entre le groupe « infectés » et le groupe « non infectés » ($p=0,003$) (Figure 3). Par contre, on ne mettait pas en évidence de différence significative entre les groupes « infectés » et « indéterminés » ($p=0,53$), et entre les groupes « indéterminés » et « non infectés » ($p=0,283$). Il existait une différence globale significative entre les 3 groupes ($p=0,001$).

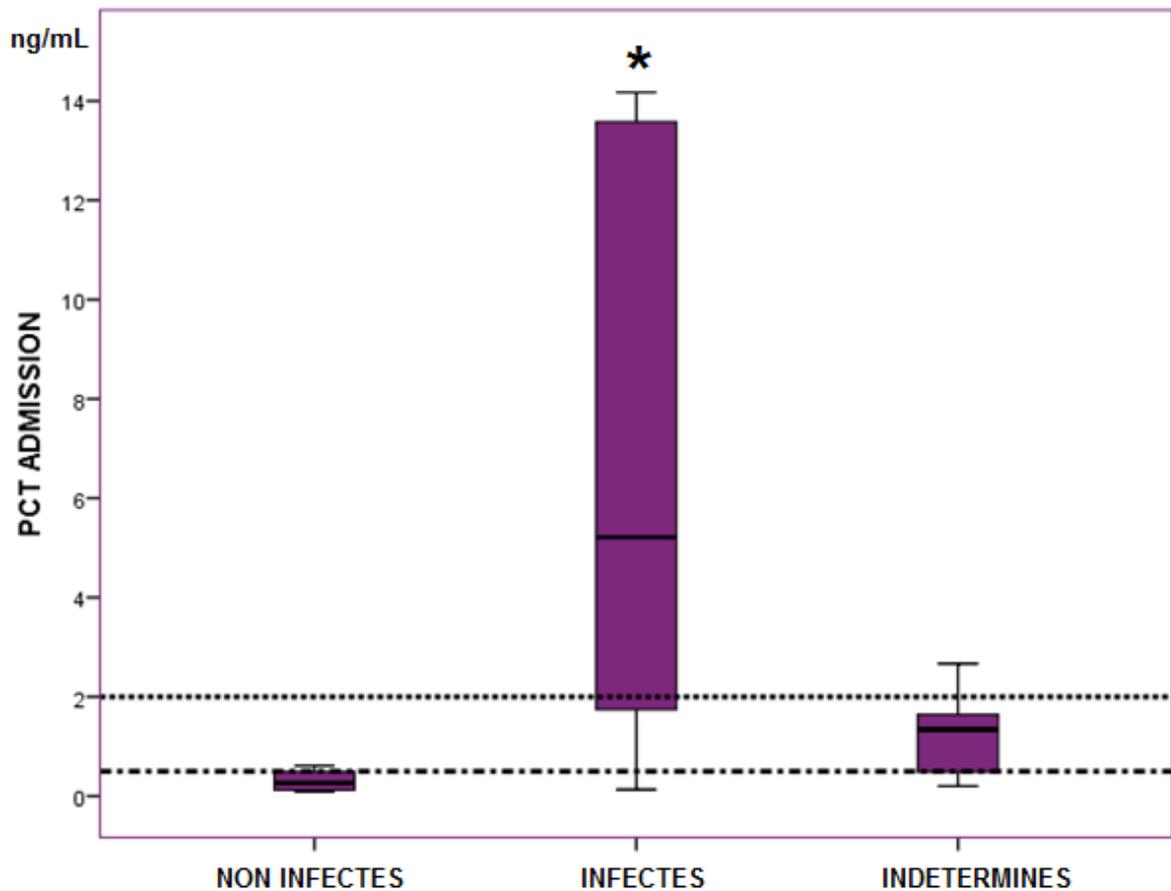


Figure 3: Représentation en boîte à moustache des valeurs de PCT selon le statut infectieux des patients.

* Différence significative ($p < 0,001$) entre les groupes NON INFECTES et INFECTES

..... Seuil classique du laboratoire de positivité du dosage de PCT : 2ng/mL

___ Seuil classique du laboratoire de négativité du dosage de PCT : 0,5ng/mL

L'analyse de la courbe ROC a permis de retrouver une aire sous la courbe égale à 0,899 [IC95% = 0,809 – 0,984]. (Figure 4). Un seuil de 0,51 ng/mL permettait d'avoir une sensibilité de 92,3 % et une spécificité de 64,3%. Un seuil de 1,96 ng/mL permettait d'avoir une sensibilité de 69,2% et une spécificité de 92,9%.

Si l'on combine les deux seuils, en utilisant les seuils usuels de 0,5ng/mL pour seuil de négativité et de 2ng/mL pour seuil de positivité, cela permet d'obtenir une spécificité de 92,9% et une sensibilité de 92,3% avec une zone grise entre 0,5 et 2 ng/mL.

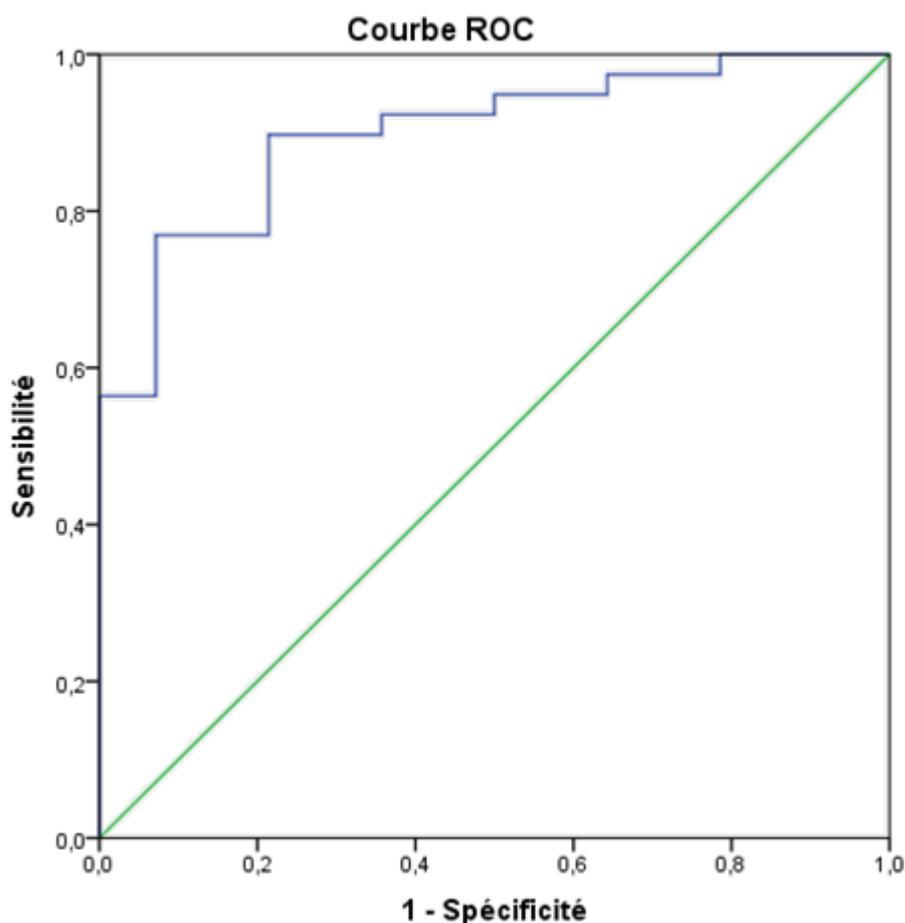


Figure 4 : Courbe ROC représentant la validité diagnostique du dosage de la PCT à l'admission.

Tableau 5 : Tableau de contingence

	Infecté	Non infecté	Indéterminé	Total
PCT < 0,5	3	7	2	12
0,5 < PCT < 2	9	3	2	14
PCT > 2	27	0	1	28
Total	39	9	5	54

En utilisant les seuils usuels, il y a 3 faux négatifs et 0 faux positif. Parmi les faux négatifs, c'est-à-dire les patients « infectés » avec une PCT initiale inférieure à 0,5ng/mL, on retrouve deux patients avec une infection non bactérienne (grippe A et aspergillose pulmonaire). Le troisième patient n'a bénéficié que d'un seul dosage précoce de PCT, qui n'a jamais été contrôlé par la suite.

Dans le groupe des patients présentant une PCT en zone indéterminée et classés dans le groupe « infectés », 4 ont vu leur taux de PCT entre J2 et J4 passer au-dessus du seuil de positivité.

Si l'on refait les analyses en supprimant les deux patients présentant un sepsis d'origine non bactérienne (Figure 3 bis) (Tableau 5 bis), on obtient une aire sous la courbe de 0,929 [IC 95% = 0,855-1] et une spécificité de 92,9% et sensibilité de 97,3% en utilisant les seuils de 0,5 et 2 ng/mL.

Tableau 5 bis: Tableau de contingence

	Infecté	Non infecté	Indéterminé	Total
PCT < 0,5	1	7	2	10
0,5 < PCT < 2	9	3	2	14
PCT > 2	27	0	1	28
Total	37	9	5	52

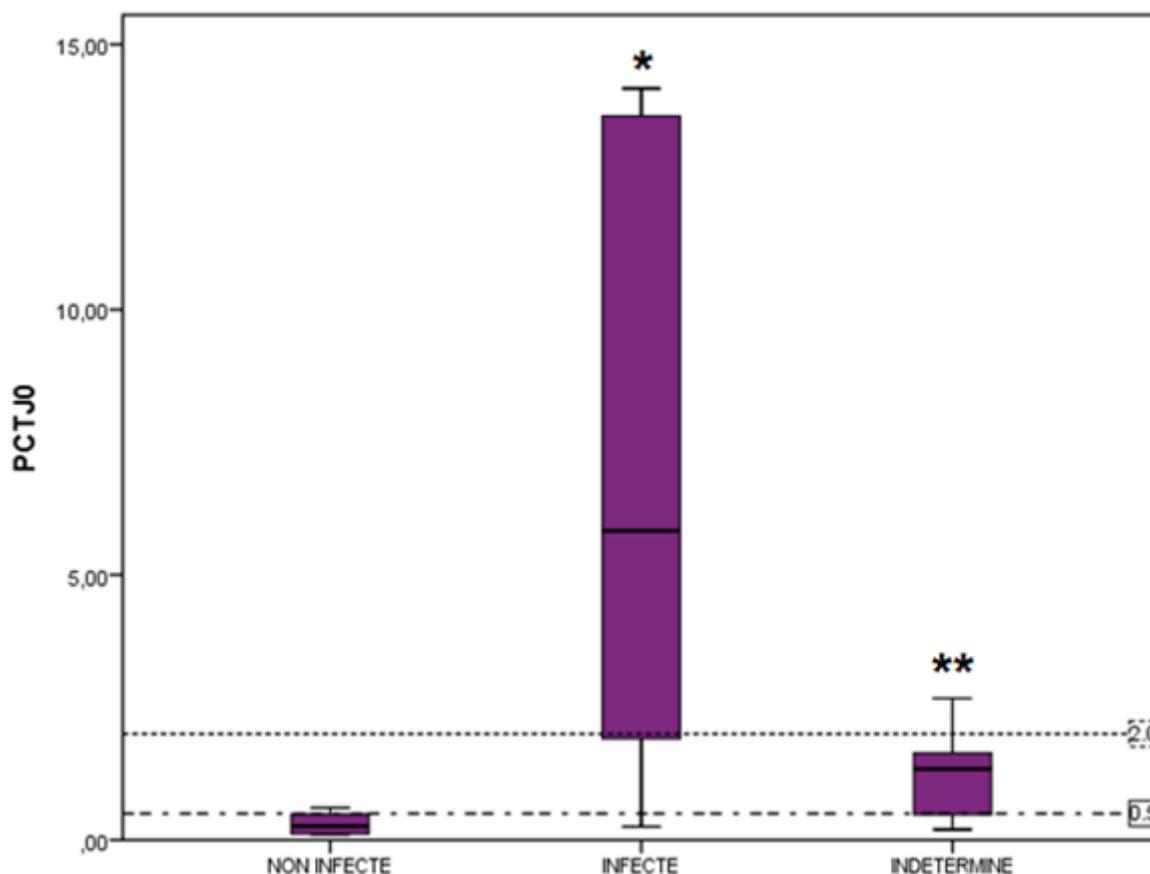


Figure 3 bis : Représentation en boîte à moustache des valeurs de PCT selon le statut infectieux bactérien des patients.

* Différence significative ($p=0,002$) entre les groupes NON INFECTES et INFECTES

** Différence non significative ($p=0,052$) entre les groupes INDETERMINE et INFECTES.

..... Seuil classique du laboratoire de positivité du dosage de PCT : 2ng/mL

.... Seuil classique du laboratoire de négativité du dosage de PCT : 0,5ng/mL

IV. Valeurs diagnostiques de la CRP.

La valeur médiane de la CRP dans le sous-groupe des patients « infectés » était de

133,50 [17 – 349] mg/L.

Dans le sous-groupe des patients « non infectés », la CRP variait de 5 à 272 mg/L, avec une médiane à 44mg/L.

Enfin, dans le sous-groupe « indéterminés », la médiane de la CRP était de 148 [70 – 237] mg/L (Tableau 6).

Tableau 6 : Description des valeurs de CRP selon le statut infectieux.

CRP (mg/L) (Médiane, Min-Max)	
97	5 – 349
Groupe "infectés"	
133,5	17 – 349
Groupe "non infectés"	
44	5 – 272
Groupe "indéterminé"	
148	70 – 237

Les valeurs de CRP étaient significativement différentes entre le groupe « infectés » et le groupe « non infectés » ($p=0,013$), ainsi qu'entre les groupes « indéterminés » et « non infectés » ($p=0,10$). On ne mettait pas en évidence de différence significative entre les groupes « infectés » et « indéterminés » ($p=1$). Il existait une différence globale significative entre les 3 groupes ($p=0,023$) (Figure 5).

L'aire sous la courbe ROC était mesurée à 0,696 [IC 95% = 0,522 ; 0,856] (Figure 6).

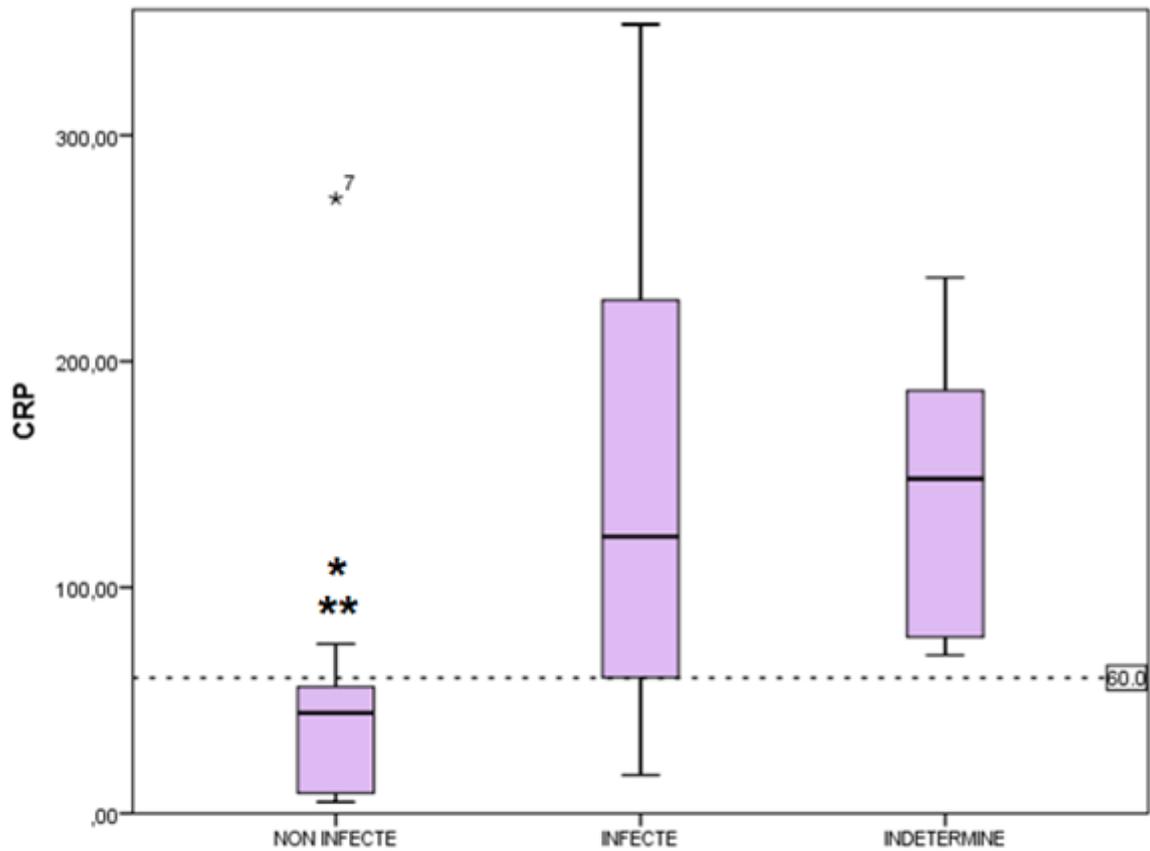


Figure 5 : Représentation en boîte à moustache des valeurs de CRP selon le statut infectieux des patients.

* Différence significative ($p=0,013$) entre les groupes NON INFECTES et INFECTES

** Différence significative ($p=0,010$) entre les groupes INDETERMINEES et NON INFECTES.

..... Seuil de CRP à 60mg/L.

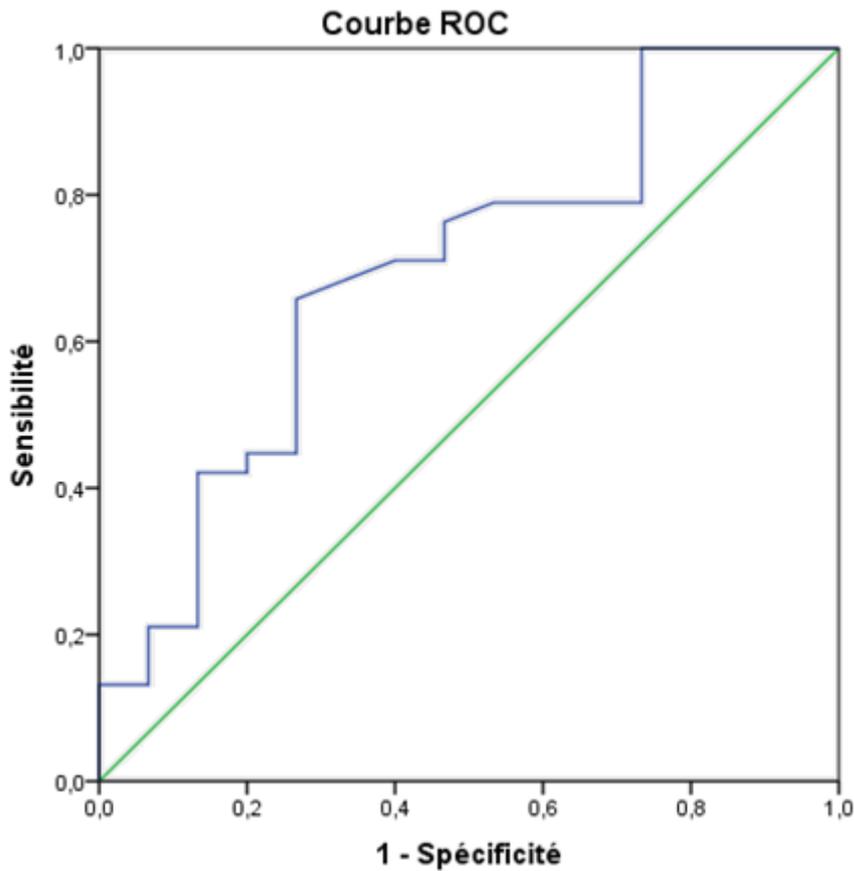


Figure 6 : Courbe ROC représentant la validité diagnostique pour le sepsis du dosage de la CRP.

Si l'on exclut les deux patients présentant un sepsis d'origine non bactérienne, et qui présentaient tous deux une CRP élevée, l'aire sous la courbe ROC de la CRP devient alors égale à 0,680 [IC 95% = 0,510-0, 849]. Pour un seuil de positivité à 60mg/L, la sensibilité est de 75% et la spécificité de 53%.

V. Critères de jugement secondaires.

A. Comparaison des valeurs diagnostiques de la CRP et de la PCT.

L'aire sous la courbe ROC de la PCT est de 0,897 [IC 95% = 0,809-0,984] alors que l'aire sous la courbe ROC de la CRP est de 0,689 [IC 95% = 0,522-0,856] (Figure 7).

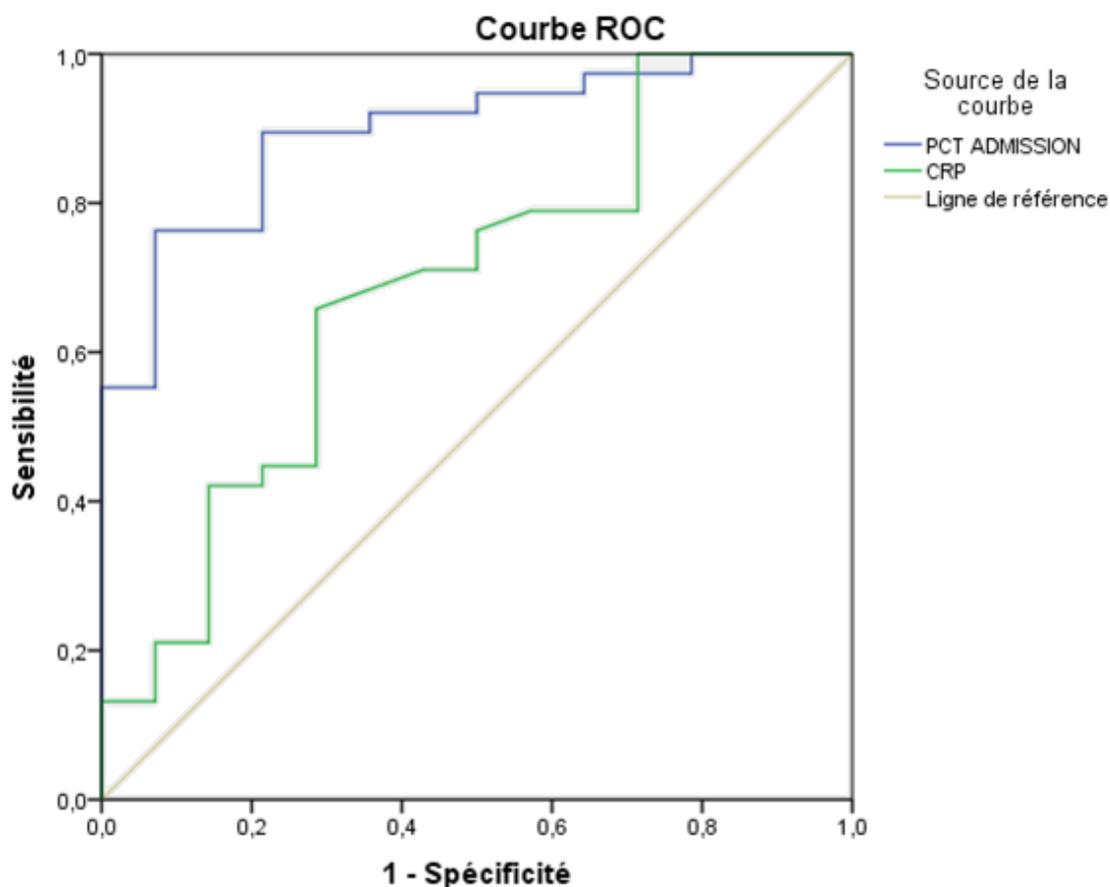


Figure 7 : Courbe ROC représentant la validité diagnostique pour le sepsis du dosage de la CRP et de la PCT à l'admission en réanimation.

Les courbes ROC ont été refaites pour la CRP et la PCT après exclusion des données pour les deux patients présentant un sepsis non bactérien (Figure 7 bis).

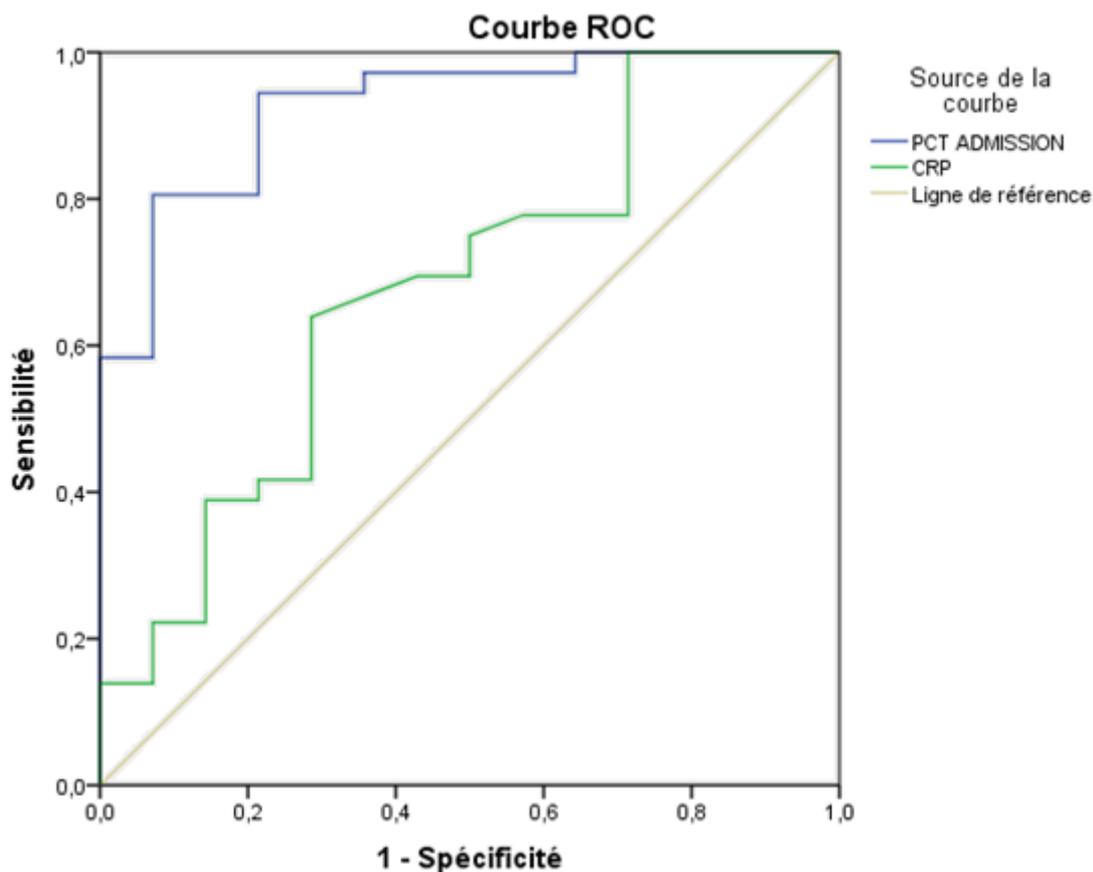


Figure 7 bis : Courbe ROC représentant la validité du dosage de la CRP et de la PCT pour le diagnostic de sepsis bactérien.

L'aire sous la courbe ROC de la PCT est de 0,927 [IC 95% = 0,851-1] alors que l'aire sous la courbe ROC de la CRP est de 0,680 [IC 95% = 0,510-0,849].

Les deux intervalles de confiance s'excluant mutuellement, les performances diagnostiques de la PCT en tant que marqueur diagnostique du sepsis d'origine bactérienne sont meilleures que celles de la CRP.

B. Les valeurs de la PCT sont-elles différentes selon l'existence d'une leucopénie (PNN < 500/mm³) ? Faut-il utiliser une autre valeur seuil ?

Quinze patients étaient porteurs d'une neutropénie à l'admission. Sur ces 15 patients, 14 étaient infectés et 1 était non infecté. Sur les 14 patients infectés, 13

avaient une PCT supérieure à 2ng/mL. Un seul patient avait une PCT en zone indéterminée à l'admission, et qui, contrôlée entre J2 et J4, devenait positive. Devant l'absence de patients non infectés dans le groupe en aplasie, il ne nous a pas été possible de déterminer une valeur seuil de PCT dans ce sous-groupe.

Parmi le sous-groupe des patients infectés, la médiane de PCT des patients en aplasie était de 9,49 [1,33 – 74,55] ng/ml, contre 2,33 [0,25 – 82,55] ng/ml pour les patients sans aplasie. Cette différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,262$).

C. Est-ce que la PCT est différente si la maladie est au diagnostic ou si elle est contrôlée ?

Vingt-et-un patients présentaient une maladie hématologique non contrôlée à l'admission. Sur ces 21 patients, 13 présentaient une infection (soit 62%), 4 étaient non infectés (19%) et 4 de statut infectieux indéterminé (19%).

Les 33 autres patients arrivaient à plus de 10 jours du début de chimiothérapie. Vingt-quatre étaient considérés « infectés » (soit 73%), 3 de statut indéterminé (9%), et 6 non infectés (soit 18%).

Tableau 7 : Statut infectieux selon le contrôle de la maladie hématologique

	Maladie contrôlée Chimio > J10		Maladie non contrôlée Chimio < J10	
Total	32	100%	20	100%
Infectés	23	72%	12	60%
Non infectés	6	19%	4	20%
Indéterminé	3	9%	4	20%

Le statut « infecté » et la variable « contrôle de la maladie » étaient indépendantes selon un test de Khi deux.

La médiane de la PCT était de 2,67 [0,1-121] ng/mL pour les patients avec une

maladie contrôlée et de 2,08 [0,1-82,55] ng/mL pour les patients avec une maladie non contrôlée. On ne mettait pas en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0,737$).

Dans le sous-groupe des patients infectés, 16 patients avaient une maladie au diagnostic et 21 patients avaient une maladie contrôlée. La médiane de la PCT initiale était de 6,69 ng/mL [0,25-121] pour les patients avec une maladie contrôlée, et de 2,47 ng/mL [0,1-82,55] pour les patients avec une maladie non contrôlée. Cette différence n'était pas significative ($p=0,514$).

D. La valeur initiale et la cinétique de la PCT sont-elles corrélées au décès en réa et à J90 ?

1. Valeur initiale de la PCT

a) Valeur initiale de la PCT et décès en réanimation

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en terme de médiane et de distribution de la PCT selon le statut vivant ou décédé à la sortie de réanimation.

b) Valeur initiale de la PCT et décès à 3 mois.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en termes de médiane et de distribution de la PCT selon le statut vivant ou décédé à 3 mois.

2. Cinétique de la PCT.

Parmi les patients avec une PCT initiale supérieure à 0,5ng/mL, 24 patients avaient un contrôle de PCT à J3 et 17 patients avaient un contrôle de PCT à J5.

Dix-sept patients avaient une cinétique de PCT décroissante de plus de 25% à J3 et/ou de plus de 50% à J5. Parmi ces 17 patients, 6 (35,8%) avaient une LA et 11

(64,7%) un LNH₂

Sept patients avaient une cinétique de PCT autre (stable, croissante ou décroissance insuffisante). Parmi ces 7 patients, 4 (57%) avaient une LA et 3 (43%) avaient un LNH.

a) *Cinétique de la PCT et décès en réanimation.*

La cinétique décroissante de la PCT entre J1 et J3 et/ou J5 est associée de manière significative à une diminution de la mortalité en réanimation ($p < 0.001$) (Figure 7).

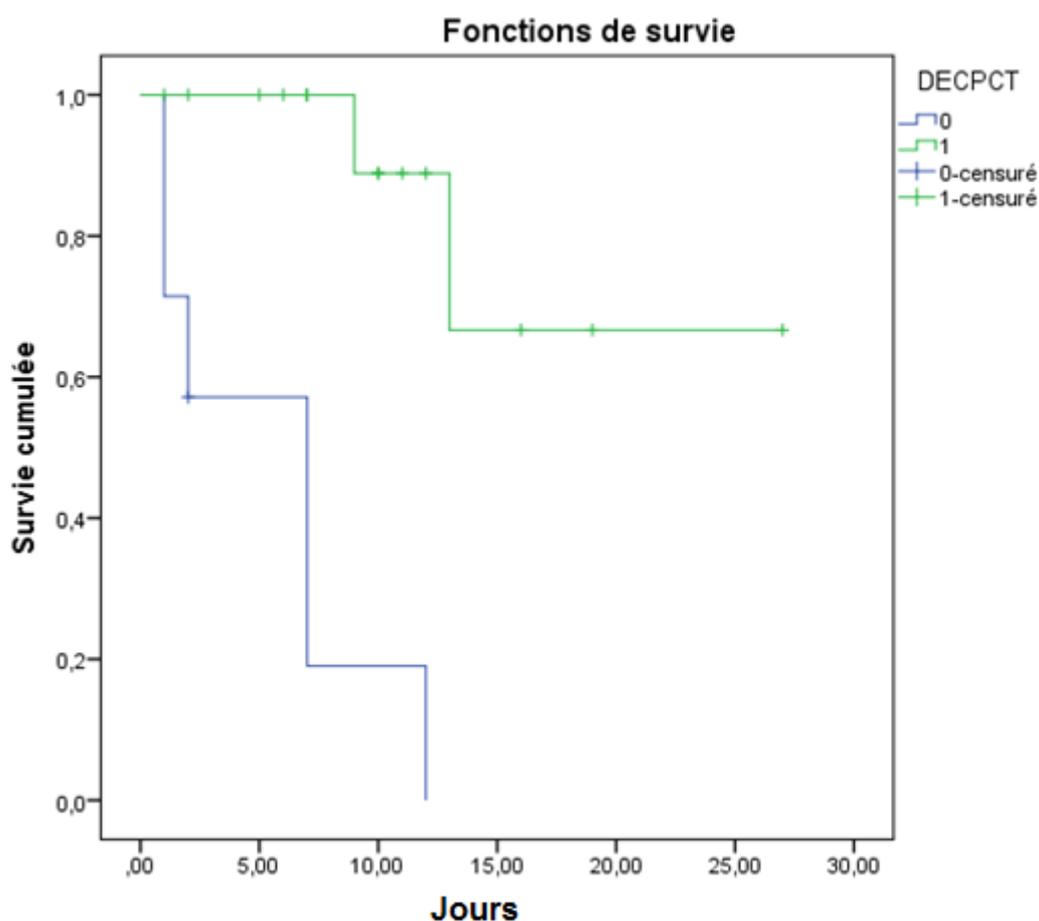


Figure 7 : Courbe de survie en réanimation selon le statut décroissant de la PCT entre J1 et J5.

Statut « 0 » : Décroissance de la PCT par rapport au dosage de J1 inférieur à 25% à J3 et inférieur à 50% à J5.

Statut « 1 » : Décroissance de la PCT par rapport au dosage de J1 supérieur ou égal à 25% à J3 et/ou supérieur ou égal à 50% à J5.

b) Cinétique de la PCT et décès à 3 mois.

La cinétique décroissante de la PCT entre J1 et J3 et/ou J5 est associée de manière significative à une diminution de la mortalité à trois mois ($p < 0.001$) (Figure 8).

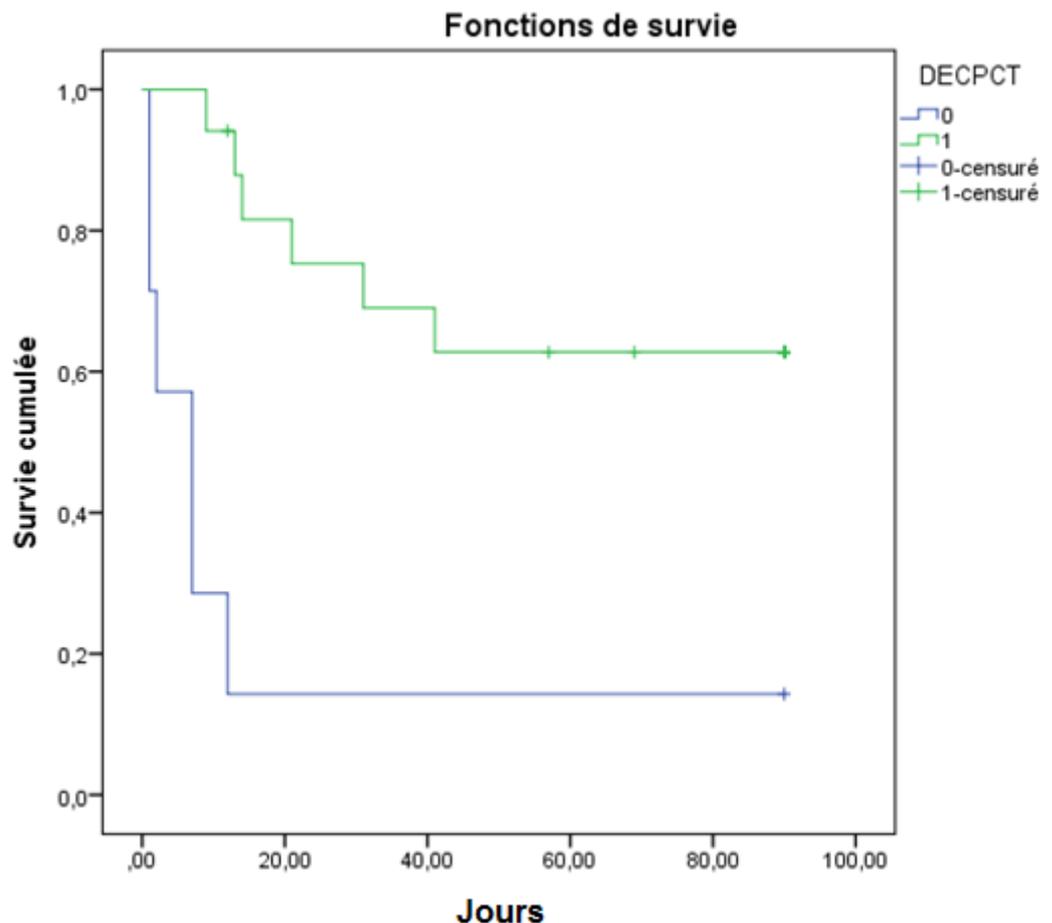


Figure 8 : Courbe de survie à trois mois selon le statut décroissant de la PCT entre J1 et J5.

Statut « 0 » : Décroissance de la PCT par rapport au dosage de J1 inférieur à 25% à J3 et inférieur à 50% à J5.

Statut « 1 » : Décroissance de la PCT par rapport au dosage de J1 supérieur ou égal

à 25% à J3 et/ou supérieur ou égal à 50% à J5.

E. Est-ce que les taux de PCT varient selon la gravité des patients ?

1. Valeur initiale de PCT et score IGS 2.

La distribution de la PCT ainsi que la médiane des valeurs de PCT (1,75 [0,1-121] ng/mL pour les patients avec IGS II inférieur ou égal à 48, contre 4,61 [0,1-82,55] ng/mL pour les patients avec IGS II supérieur à 48) n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes de gravité. Les deux groupes présentaient la même proportion de patients infectés (71,4% versus 73%).

2. Valeur initiale de PCT et score SOFA.

La distribution de la PCT entre les deux groupes de gravité étaient différentes : en effet, les valeurs de PCT étaient statistiquement plus élevées dans le groupe SOFA > 5 (p = 0,027).

Par contre, la médiane dans le groupe SOFA \leq 5 était de 1,74 [0,1-44,28] ng/mL, contre 3,64 ng/mL [0,48-121] dans le groupe SOFA > 5. Cette différence n'était pas statistiquement significative (p = 0,125).

Ces résultats sont à pondérer par le fait que les patients présentant un SOFA supérieur à 5 étaient plus souvent infectés que les patients avec un SOFA inférieur ou égal à 5 (83% versus 63%, p= NS). Toutefois, cette différence n'était pas statistiquement significative.

DISCUSSION

Notre étude montre que la valeur diagnostique de la PCT pour le sepsis bactérien chez les patients porteurs d'hémopathies malignes agressives et avec défaillance vitale est bonne. Nous retrouvons les mêmes seuils que ceux utilisés par le laboratoire du CHRU de Lille, à savoir 0,5ng/mL pour seuil de négativité et 2ng/mL pour seuil de positivité, avec une sensibilité de 97,3% et une spécificité de 92,9%.

Nos résultats concordent avec la seule étude antérieure portant sur les patients immunodéprimés admis en réanimation (30). Dans cette étude, pour un seuil de 0,5ng/mL à J1, la sensibilité retrouvée était de 100%, avec une spécificité de 63%. L'aire sous la courbe ROC était de 0,851 [0,78-0,92]. La population de l'étude était par contre hétérogène, et mélangeait différents types d'immunodépression (VIH, patients sous corticoïdes au long cours, tumeurs solides et hémopathies malignes) alors que la nôtre ne porte que sur des patients atteints d'hémopathie maligne agressive.

Nos résultats retrouvent les mêmes valeurs que précédemment publié chez le patient porteur d'hémopathie maligne sans défaillance d'organe. Une méta analyse regroupe les résultats de plus de 30 études réalisées (29). Les auteurs concluaient qu'un taux de PCT inférieur à 0,5ng/mL était en faveur d'une absence d'infection bactérienne, qu'un taux entre 0,5 et 1 ng/mL était en faveur d'une infection localisée, qu'un taux entre 1 et 2ng/mL d'une bactériémie, et qu'un taux supérieur à 2ng/mL était en faveur d'un choc septique d'origine bactérienne.

Dans notre étude, la PCT semble s'élever au-delà du seuil de positivité chez les patients neutropéniques. L'hypothèse initiale était que la PCT s'élèverait moins chez les patients en aplasie car elle est en partie synthétisée, en cas de sepsis bactérien, par les globules blancs. Or tous les patients « infectés » et neutropéniques à l'admission ont, lors des trois premiers jours, un dosage de PCT supérieur au seuil de 2ng/mL. De plus, les valeurs de PCT ne sont pas statistiquement différentes entre les patients infectés neutropéniques et non neutropéniques. Toutefois, nous n'avons pu valider de seuils dans cette sous-population, faute de patient « non infecté » parmi le sous-groupe.

Nos résultats retrouvent les mêmes valeurs que précédemment publié chez le patient porteur d'hémopathie maligne sans défaillance d'organe. Une méta analyse regroupe les résultats de plus de 30 études réalisées (29). Les auteurs concluaient qu'un taux de PCT inférieur à 0,5ng/mL était en faveur d'une absence d'infection bactérienne, qu'un taux entre 0,5 et 1 ng/mL était en faveur d'une infection localisée, qu'un taux entre 1 et 2ng/mL d'une bactériémie, et qu'un taux supérieur à 2ng/mL était en faveur d'un choc septique d'origine bactérienne.

En ce qui concerne le pronostic, dans notre étude, la valeur initiale de la PCT n'est pas corrélée au pronostic des patients en réanimation et à 3 mois. Par contre, une cinétique décroissante de 25% à J3 et/ou 50% à J5 est associée à une augmentation significative de la survie en réanimation et à trois mois. La valeur pronostique de la clairance de la PCT, plutôt que sa valeur initiale, a été déjà largement retrouvée dans la littérature. (31–33). Lipińska-Gedig *et al.* (33) ont montré, sur une cohorte de 50 patients de réanimation en état de choc septique et sepsis sévère, que les valeurs isolées des dosages de PCT n'étaient pas corrélées au pronostic des patients. Par contre, la valeur de PCT au cinquième jour, ainsi que la cinétique de la PCT étaient

des marqueurs pronostiques pour la survie en réanimation. Toutefois, aucune information n'est disponible quant à la présence de patients porteurs d'hémopathies malignes dans leur cohorte. Yan Shi *et al.* (31) ont démontré, sur une cohorte prospective de 112 patients porteurs de maladies auto immunes admis en réanimation, qu'une diminution de moins de 50 % entre le pic de PCT et la valeur de PCT du cinquième jour était un facteur prédictif indépendant de mortalité (OR= 5,1 ; [IC95% = 3,5-7,5]). Leur étude incluait 7% de patients neutropéniques.

Enfin, Luyt *et al.* (32) ont étudié la cinétique de la PCT comme marqueur pronostique des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM). Ils ont inclus prospectivement 63 patients porteurs de PAVM prouvée et documentée microbiologiquement. La PCT a été mesurée à J1, J3 et J7. Un taux de PCT supérieur à 1ng/mL à J1, un rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 210 mmHg et un taux de PCT supérieur à 1,5ng/mL à J3, et enfin un taux de PCT supérieur à 0,5ng/mL à J7 étaient des facteurs indépendants de mauvaise évolution (décès, récurrence de PAVM ou apparition d'une infection extra pulmonaire). Le taux de PCT à J7 supérieur à 0,5ng/mL était associé à un rapport de risque d'évolution défavorable de 64,2 [IC 95% = 11,1 – 375,5]. Aucune étude à ce jour et selon nos connaissances ne s'est intéressée à la valeur pronostique de la cinétique des valeurs de PCT chez les patients porteurs d'hémopathie maligne, de surcroît avec défaillance(s) d'organe(s).

Les valeurs de PCT ne semblent pas influencées par le statut initial ou contrôlé de l'hémopathie sous-jacente. Nous n'avons pas trouvé d'étude analysant les valeurs diagnostiques de la PCT selon le stade inaugural ou contrôlé de l'hémopathie dans la littérature.

Enfin, les valeurs initiales de PCT semblent influencées par la gravité des patients et varient avec le score SOFA, mais pas avec le score IGS II. Le score IGS II étant un

score prédictif de mortalité et non de défaillances d'organes, ce résultat corrobore le fait que la valeur initiale de PCT ne semble pas être corrélée à la mortalité des patients.

Les limites de notre étude sont multiples :

- Il s'agit d'une étude rétrospective, sur un petit échantillon de patients. Nos résultats devront donc être validés sur une plus grande population et ce de manière prospective.
- Les patients n'étaient inclus que s'ils avaient bénéficié d'un dosage de PCT durant les 24 premières heures de prise en charge. Or, s'agissant d'une étude rétrospective, les patients ayant bénéficié d'un dosage de PCT étaient probablement ceux pour lesquels la question d'un sepsis se posait. Il existe probablement un biais de sélection dans la constitution de la population d'étude avec sous inclusion des patients non infectés. Ceci pourrait avoir comme conséquence d'ignorer des potentiels faux positifs et donc de surestimer la spécificité de la PCT.
- Plusieurs patients ne bénéficiaient que d'un dosage initial de PCT, sans contrôle avant le troisième jour, et parfois même sans contrôle ultérieur. Le premier dosage était effectué entre la première et la vingt-quatrième heure après l'admission au déchoquage médical. Or, la PCT ne commence à s'élever qu'à partir de la quatrième heure, pour atteindre son pic sérique vers la douzième heure. Il est probable que des dosages trop précoces de PCT, sans contrôle à la douzième heure, aient entraîné des faux négatifs. Toutefois, en cas de sepsis sévère ou de choc septique, il n'est pas possible d'attendre

12 heures avant d'introduire une antibiothérapie. La cinétique « lente » de la PCT ne permet pas d'en faire un marqueur utile dans la décision thérapeutique initiale en cas d'infection sévère.

- Certains patients présentant un état de sepsis sévère étaient « temporisés » en hématologie stérile. Ils bénéficiaient d'une antibiothérapie précoce dès apparition de l'hyperthermie. L'antibiothérapie était appliquée selon les protocoles du service. Un remplissage vasculaire était initié dès les premiers signes de sepsis sévère. Aucun patient n'a bénéficié d'un dosage de PCT en hématologie. Leur transfert en réanimation était parfois réalisé 12 à 24 heures après le début de la prise en charge. Le dosage de PCT n'ayant pas forcément été réalisé à l'admission immédiate du patient en réanimation, mais durant les 24 premières heures de prise en charge, il est possible qu'on ait sous-évalué l'élévation de la PCT chez certains patients, entraînant ainsi des faux négatifs. Une étude prospective avec un protocole de dosage de la PCT (initialement, à la douzième et à la vingt-quatrième heure du début des symptômes, et ce quel que soit le service où se trouve le patient à ce moment-là) nous permettrait de mieux évaluer les valeurs diagnostiques de la PCT.
- Enfin, nous n'avons pu déterminer le statut infectieux de manière formelle pour cinq patients. Ces patients étaient admis pour détresse respiratoire aiguë. Une cause non infectieuse était suspectée, mais une participation infectieuse ne pouvait être éliminée, ni n'a pu être prouvée. Si l'on tient compte de la valeur initiale de la PCT chez ces patients, un patient aurait été considéré comme infecté, deux patients avaient une PCT entre 0,5 et 2 ng/mL, et deux patients auraient été considérés comme « non infectés ». Le dosage de la PCT aurait pu affiner le diagnostic dans 3 cas sur 5.

Une des perspectives intéressantes du dosage de la PCT pourrait être, dans les situations cliniques douteuses, de limiter l'antibiothérapie en cas de PCT restant négative 12 heures après le début du sepsis. Dans les sepsis avérés avec PCT inférieure au seuil, il pourrait sembler logique de porter une attention particulière sur le bilan étiologique, à la recherche d'une cause virale, fongique ou parasitaire. En effet, il a été démontré dans plusieurs études l'absence d'augmentation de la PCT en cas d'infection fongique ou virale.

La cinétique de la PCT étant un facteur pronostique de décès en réanimation et à 3 mois, il semble intéressant de surveiller, lorsque le dosage initial de la PCT est supérieur à 2ng/mL, la clairance de celle-ci, et d'optimiser le traitement anti-infectieux en cas de non amélioration. A l'avenir, on imagine également que la PCT puisse être utilisée pour surveiller la bonne évolution après décrémentation des antibiotiques et, rassurant ainsi le clinicien, permettre de pérenniser la désescalade des anti-infectieux, loin d'être universellement appliquée.

CONCLUSION

La PCT est un marqueur diagnostique spécifique et sensible des infections bactériennes chez les patients porteurs d'hémopathies malignes agressives admis en soins intensifs et réanimation. Les seuils diagnostiques appliqués dans la population générale peuvent être appliqués dans cette sous population.

La cinétique décroissante de la PCT avec diminution de 25% à J3 et/ou 50% à J5 est associée à une meilleure survie en réanimation et à 3 mois.

Des études ultérieures sont nécessaires pour confirmer nos données et notamment évaluer l'intérêt du suivi de la PCT pour la décroissance des antibiotiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Carlon GC. Admitting cancer patients to the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 1988 Jan;4(1):183–91.
2. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of Critically Ill Patients With Hematologic Malignancies: Prospective Multicenter Data From France and Belgium--A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. *J Clin Oncol.* 2013 Aug 1;31(22):2810–8.
3. Raouf ND, Groeger JS. You never know—One of your patients with cancer might surprise you*: *Crit Care Med.* 2007 Mar;35(3):965–6.
4. Pène F, Soares M. Can we still refuse ICU admission of patients with hematological malignancies? *Intensive Care Med.* 2008 May;34(5):790–2.
5. Van Vliet M, Verburg IWM, van den Boogaard M, de Keizer NF, Peek N, Blijlevens NMA, et al. Trends in admission prevalence, illness severity and survival of haematological patients treated in Dutch intensive care units. *Intensive Care Med.* 2014 Sep;40(9):1275–84.
6. Blot F. Pronostic des infections en oncohématologie. Prognosis of infections in patients with solid tumors and hematologic malignancies. *Réanimation.* 2003 May;12(3):235–47.
7. Larché J, Azoulay Elie, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thiery G, et al. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2003 Oct 1;29(10):1688–95.
8. Azoulay É, Afessa B. The intensive care support of patients with malignancy: do everything that can be done. *Intensive Care Med.* 2006 Jan;32(1):3–5.

9. Mokart D, Lambert J, Schnell D, Fouché L, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Delayed intensive care unit admission is associated with increased mortality in patients with cancer with acute respiratory failure. *Leuk Lymphoma*. 2013 Aug;54(8):1724–9.
10. La commission d'éthique de la société de réanimation en langue française, le groupe francophone de réanimat. Aspects cliniques et éthiques du transfert en réanimation des patients porteurs d'hémopathies malignes. *Réanimation*. 2010 Dec;19(8):699–705.
11. Blot F, Guiguet M, Nitenberg G, Leclercq B, Gachot B, Escudier B. Prognostic factors for neutropenic patients in an intensive care unit: Respective roles of underlying malignancies and acute organ failures. *Eur J Cancer*. 1997 Jun;33(7):1031–7.
12. Lecuyer L, Chevret S, Thiery G, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay E. The ICU trial: a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2007 Mar;35(3):808–14.
13. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock*: *Crit Care Med*. 2012 Jan;40(1):43–9.
14. Yonemori K, Kanda Y, Yamamoto R, Hamaki T, Suguro M, Chizuka A, et al. Clinical Value of Serial Measurement of Serum C-Reactive Protein Level in Neutropenic Patients. *Leuk Lymphoma*. 2001 Jan;41(5-6):607–14.
15. Stolz D, Stulz A, Muller B, Gratwohl A, Tamm M. BAL neutrophils, serum procalcitonin, and C-reactive protein to predict bacterial infection in the immunocompromised host. *CHEST J*. 2007;132(2):504–14.
16. Tolsma V, Schwebel C, Azoulay E, Darmon M, Souweine B, Vesin A, et al. Sepsis Severe or Septic Shock. *Chest*. 2014 Nov;146(5):1205–13.

17. Cattaneo C, Antoniazzi F, Tumbarello M, Skert C, Borlenghi E, Schieppati F, et al. Relapsing bloodstream infections during treatment of acute leukemia. *Ann Hematol.* 2014 May;93(5):785–90.
18. Trecarichi EM, Pagano L, Candoni A, Pastore D, Cattaneo C, Fanci R, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Apr;21(4):337–43.
19. Meisner M. Procalcitonin - biochemistry and clinical diagnosis. 1st ed. Bremen: UNI-MED Verl; 2010. 125 p. (UNI-MED Science).
20. Muller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous Expression of the Calcitonin-I Gene in Multiple Tissues in Response to Sepsis 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):396–404.
21. Vikse J, Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Tomaszewski KA, Walocha JA. The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2015 Sep;38:68–76.
22. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *The Lancet.* 2004 Feb;363(9409):600–7.
23. Su D-H, Zhuo C, Liao K, Cheng W-B, Cheng H, Zhao X-F. Value of serum procalcitonin levels in predicting spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatogastroenterology.* 2013 Jun;60(124):641–6.
24. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: Systematic review. *Surgery.* 2009 Jul;146(1):72–81.

25. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010 Feb;375(9713):463–74.
26. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J*. 2009 Dec 1;34(6):1364–75.
27. Nobre V, Harbarth S, Graf J-D, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Mar 1;177(5):498–505.
28. 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(1):178.
29. Bréchet N, Hékimian G, Chastre J, Luyt C-E. Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Dec;46:S19–24.
30. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, Schweiger A-M, Bein B, Keck FS, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg*. 2009 Mar;394(2):221–6.
31. Bernard L, Ferrière F, Casassus P, Malas F, Lévêque S, Guillemin L, et al. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis*. 1998;27(4):914–5.
32. Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P, Galani L, Anagnostopoulos N, Grecka P, et al. Potential use of procalcitonin as a

- diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2004 Jul;10(7):628–33.
33. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The Role of Procalcitonin in Febrile Neutropenic Patients: Review of the Literature. *Infection.* 2008 Oct;36(5):396–407.
34. Bele N, Darmon M, Coquet I, Feugeas J-P, Legriél S, Adaoui N, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin in critically ill immunocompromised patients. *BMC Infect Dis.* 2011;11(1):1.
35. Shi Y, Peng J, Hu X, Wang Y. The utility of initial procalcitonin and procalcitonin clearance for prediction of bacterial infection and outcome in critically ill patients with autoimmune diseases: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2015 Dec [cited 2016 Mar 31];15(1). Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2253/15/137>
36. Luyt C-E, Guérin V, Combes A, Trouillet J-L, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin Kinetics as a Prognostic Marker of Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Jan;171(1):48–53.
37. Lipińska-Gediga M, Mierzchała-Pasierb M, Durek G. Procalcitonin kinetics – prognostic and diagnostic significance in septic patients. *Arch Med Sci.* 2016;1:112–9.

ANNEXES

Annexe 1 : Demande d'avis du comité d'éthique de la SRLF

Intérêt du dosage sérique de la Procalcitonine dans le diagnostic des infections bactériennes chez le patient porteur d'hémopathie maligne admis en soins intensifs et réanimation. Etude monocentrique Lilloise.

Céline Dupré, interne, Dr Anne Sophie Moreau, PH, Univ. Lille, CHU Lille, Centre de réanimation, Hôpital Roger Salengro, F-59000 Lille, France

Contexte : Le diagnostic d'infection chez les patients porteurs d'hémopathies malignes au diagnostic reste délicat. En effet, la fièvre ne témoigne pas systématiquement d'une infection chez ces patients souvent atteint de fièvre néoplasique. Les marqueurs biologiques usuels, la leucocytose et la C-RéactiveProtéine [1], sont faussés par la pathologie sous-jacente et/ou les traitements aplasants. La documentation bactériologique nécessite plusieurs jours, et même en cas d'infection avérée, une documentation microbiologique n'est obtenue que dans un cas sur deux [2].

Les infections chez ces patients peuvent évoluer rapidement vers le sepsis sévère et le choc septique du fait de l'immunodépression. C'est pourquoi des antibiothérapies à large spectre sont rapidement prescrites en cas d'hyperthermie, puis rapidement incrémentées en cas de persistance de la fièvre. Faute de moyen diagnostique fiable et rapide, ces antibiothérapies sont souvent maintenues dès lors qu'elles ont été initiées. De plus, devant l'absence d'élément fiable permettant le suivi de l'efficacité de l'antibiothérapie, et même s'il existe une documentation microbiologique, la

désescalade des anti-infectieux reste peu pratiquée. Ceci amène à une surconsommation d'antibiotiques à large spectre et donc à la sélection de germes multi-résistants, chez des patients à haut risque d'infection et de décès [3]. Dans ce contexte, un marqueur pouvant permettre le diagnostic et le suivi d'une infection bactérienne, serait utile.

La Procalcitonine (PCT) est un précurseur de la Calcitonine, hormone utile dans le métabolisme du calcium. Elle est sécrétée en temps normal uniquement par les cellules thyroïdiennes et les cellules neuroendocrines du poumon. En cas de sepsis bactérien, la PCT est alors sécrétée par tous les tissus de l'organisme [4], y compris les globules blancs, et son taux tissulaire peut être multiplié par 100 à 1000 selon les organes, avec un pic sérique 12h après le début de l'infection. Cette propriété en fait un marqueur utile dans le diagnostic des infections bactériennes. Ainsi le dosage de PCT a été largement étudié chez les patients immunocompétents pour le diagnostic de méningite bactérienne [5], de pneumopathie bactérienne [6], d'infection du liquide d'ascite [7]. Plusieurs études ont démontré l'innocuité d'une politique d'arrêt précoce d'une antibiothérapie basée sur la cinétique de la PCT, y compris chez des patients de réanimation [8, 9, 10, 11, 12]. L'étude PRORATA [8] incluait même des patients immunodéprimés, tout en excluant les patients en aplasie.

En ce qui concerne les patients d'oncohématologie en service conventionnel, plusieurs études ont analysé la PCT comme marqueur diagnostique d'infection bactérienne. Ces études tendent à montrer que la PCT serait un marqueur intéressant, y compris chez les patients neutropéniques [13, 14, 15]. Toutefois, la PCT semble s'élever à des taux moindres en cas de neutropénie. C'est pourquoi il est utile de redéfinir les seuils. De plus, la majorité de ces études ne différencie pas les patients porteurs d'hémopathie maligne des patients porteurs d'une tumeur

solide. Or ces deux populations ne sont pas comparables en termes de gravité, de pronostic, et de degré d'immunodépression. Enfin, concernant les patients porteurs d'hémopathie maligne agressive admis en réanimation ou soins intensifs, il existe encore moins de données. Une étude sur des patients immunodéprimés admis en réanimation retrouve une bonne valeur diagnostique de sepsis bactérien de la PCT. Pour un seuil de 0,5ng/mL à J1, la sensibilité retrouvée était de 100%, avec une spécificité de 63%. L'aire sous la courbe ROC était de 0,851 [0,78-0,92]. Cette étude mélangeait différents types de patients immunodéprimés (tumeur solide, VIH, hémopathie maligne) et n'incluait que peu de patients neutropéniques.

Les données de la littérature ne permettent pas d'utiliser le dosage de la PCT chez des patients porteurs d'hémopathie maligne de haut grade avec défaillance d'organe.

Objectif : L'objectif principal de notre étude est d'étudier les performances diagnostiques du dosage de PCT dans la détection et le suivi des états septiques graves, comparativement à un diagnostic rétrospectif clinico-biologique d'infection bactérienne, chez des patients porteurs d'hémopathie maligne de haut grade avec défaillance vitale. Les objectifs secondaires sont de déterminer le seuil diagnostique de la PCT chez les patients en aplasie, de comparer les valeurs diagnostiques de la PCT et de la CRP, et d'étudier la valeur de la cinétique de la PCT comme marqueur pronostique.

Méthodes : Il s'agira d'une analyse rétrospective réalisée sur les dossiers des patients atteints d'hémopathie maligne de haut grade hospitalisés dans le service de

réanimation, de surveillance continue ou de soins intensifs de l'hôpital Roger Salengro du CHRU de Lille du 1^{er} Novembre 2014 au 1^{er} Novembre 2015.

Le centre de réanimation du CHRU de Lille comporte 50 lits de réanimation, 24 lits de surveillance continue, et 8 lits de soins intensifs.

La prise en charge des patients atteints d'hémopathies malignes est réalisée en collaboration avec l'hématologue référent du patient. Les données seront recueillies à partir de la base de données informatisée du CHRU de Lille et des dossiers des patients.

Les données recueillies seront démographiques (dates de naissance et de décès, sexe, âge à l'entrée en réanimation, d'admission en réanimation, de sortie de réanimation), des données d'anamnèse (diagnostic hématologique, date de diagnostic, nombre de lignes de traitement antérieures à l'admission en réanimation, type et date de la dernière chimiothérapie, motif d'admission en réanimation). Nous étudierons par ailleurs des données cliniques (score IGS II à l'entrée, diagnostic retenu, site d'une éventuelle infection), paracliniques (nombre de polynucléaires neutrophiles à l'entrée, CRP, PCT, résultats bactériologiques), thérapeutiques (chimiothérapie réalisée en réanimation, type d'antibiothérapie, nécessité d'épuration extra-rénale (EER), nécessité de ventilation mécanique (invasive ou non invasive), nécessité d'amines vasopressives ou de drogues inotropes positives) et l'évolution des patients au cours du séjour en réanimation et après sortie de réanimation (statut vivant ou décédé à la sortie de réanimation, et à 3 mois après sortie de réanimation).

Les hémopathies malignes prises en compte seront les leucémies aiguës myéloblastiques et les hémopathies lymphoïdes agressives. Les patients allogreffés ou autogreffés seront exclus.

Les données recueillies seront analysées dans l'objectif d'évaluer le dosage la PCT en tant que marqueur biologique d'une infection sévère chez les patients porteurs d'hémopathie maligne de haut grade admis en centre de réanimation, et de déterminer son seuil diagnostique optimal.

Cette étude sera uniquement rétrospective et l'analyse ne portera que sur les dossiers médicaux des patients. Ces dossiers seront consultés directement dans le service d'hospitalisation. Aucun appel téléphonique aux patients ou à leur famille ne sera effectué. Les patients et leur famille sont informés de la possibilité de recueil d'informations médicales à leur admission (livret d'accueil) et lors de leur sortie du service de réanimation. Les données seront colligées de manière anonyme. Lors de la présentation des résultats de cette étude, nous veillerons à ce qu'aucun élément ne permette d'identifier les patients.

Références :

- [1] Kan Yonemori, Yoshinobu Kanda, Rie Yamamoto, Tamae Hamaki, Miyuki Suguro, Aki Chizuka, Tomohiro Matsuyama, Naoki Takezako, Akiyoshi Miwa & Atsushi Togawa, Clinical Value of Serial Measurement of Serum C-Reactive Protein Level in Neutropenic Patients, *Leukemia & Lymphoma*, Volume 41, Issue 5-6, 2001
- [2] Legrand, Matthieu MD; Max, Adeline MD; Peigne, Vincent MD; Mariotte, Eric MD; Canet, Emmanuel MD; Debrumetz, Alexandre MD; Lemiale, Virginie MD; Seguin, Amelie MD; Darmon, Michael MD; Schlemmer, Benoit MD; Azoulay, Elie MD, PhD, Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock, *Critical Care Medicine*. 40(1):43-49, January 2012.
- [3] Tolsma V, Schwebel C, Azoulay E, et al. Sepsis severe or septic shock, *Chest*, 2014;146(5):1205-1213. doi:10.1378/chest.13-2618.
- [4] B. Muller, J.C. White, E.S. Nyle, N. Richard, H. Snider, K.L. Beckern J.F.Habene, Ubiquitous Expression of the Calcitonin-I Gene in Multiple Tissues in Response to Sepsis, *J Clin Endocrinol Metab* 86: 396–404, 2001
- [5] Vikse J, Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Tomaszewski KA, Walocha JA, The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis, *Int J Infect Dis* 2015, Sep;38:68-76
- [6] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B, Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial, *Lancet*. 2004 Feb 21;363(9409):600-7.

- [7] Su DH¹, Zhuo C, Liao K, Cheng WB, Cheng H, Zhao XF, Value of serum procalcitonin levels in predicting spontaneous bacterial peritonitis, *Hepatogastroenterology*. 2013 Jun;60(124):641-6.
- [8] L. Bouadma, C.E. Luyt, F. Tubach, C. Cracco, A. Alvarez, C. Schwebel, et al., Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial, *Lancet*, 375 (2010), pp. 463–474
- [9] D. Stolz, N. Smyrniotis, P. Eggimann, H. Pargger, N. Thakkar, M. Siegemund, et al., Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study, *Eur Respir J*, 34 (2009), pp. 1364–1375
- [10] V. Nobre, S. Harbarth, J.D. Graf, P. Rohner, J. Pugin, Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial, *Am J Respir Crit Care Med*, 177 (2008), pp. 498–505
- [11] M. Hochreiter, T. Kohler, A.M. Schweiger, F.S. Keck, B. Bein, T. von Spiegel, et al., Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial, *Crit Care*, 13 (2009), p. R83
- [12] S. Schroeder, M. Hochreiter, T. Koehler, A.M. Schweiger, B. Bein, F.S. Keck, et al., Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study, *Langenbecks Arch Surg*, 394 (2009), pp. 221–226
- [13] Bernard L, Ferrière F, Casassus P, Malas F, Lévêque S, Guillevin L, Lortholary O: Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis* 1998, 27:914-915.

- [14] Stolz D, Stulz A, Muller B, Gratwohl A, Tamm M: BAL Neutrophils, Serum Procalcitonin, and C-Reactive Protein To Predict Bacterial Infection in the Immunocompromised Host. *Chest* 2007, 132:504-514.
- [15] Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P, Galani L, Anagnostopoulos N, Grecka P, Lubos D, Aoun M, Athanassiou K, Bouza E, Devigili E, Krçmery V, Menichetti F, Panaretou E, Papageorgiou E, Plachouras D: Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2004, 10:628-633.
- [16] Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K: The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the Literature. *Infection* 2008, 36:396-407.
- [17] Nicolas Bele, Michael Darmon, Isaline Coquet¹, Jean-Paul Feugeas, Stéphane Legriel, Nadir Adaoui, Benoît Schlemmer and Élie Azoulay, Diagnostic accuracy of procalcitonin in critically ill immunocompromised patients, *BMC Infectious Diseases* 2011, 11:224

AUTEUR : DUPRE Céline

Date de Soutenance : Mardi 19 avril 2016

Titre de la Thèse : Intérêt du dosage sanguin de la procalcitonine dans le diagnostic des infections bactériennes chez le patient porteur d'hémopathie maligne admis en soins intensifs et réanimation. Etude monocentrique Lilloise.

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Réanimation

DES + spécialité : Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : Procalcitonine, Diagnostic, Infection, Hémopathie maligne, Réanimation

Résumé :

Contexte : En réanimation, le dosage de la procalcitonine (PCT) pour le diagnostic et le suivi des infections chez le patient immunodéprimé n'a pas encore été validé.

L'objectif de cette étude était d'évaluer les performances diagnostiques du dosage de PCT chez des patients porteurs d'hémopathie maligne agressive.

Matériel et Méthodes : Etude rétrospective monocentrique portant sur les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LA) ou d'hémopathies lymphoïdes (HL) agressives hospitalisés en réanimation. Les patients étaient classés en trois groupes selon des données clinico-microbiologiques : « non infectés », « infectés » et « indéterminé ». La valeur de la PCT initiale était analysée dans ces trois groupes.

Résultats : Cinquante-quatre patients ont été inclus (24 HL et 30 LA). Le dosage de PCT initiale, pour des seuils de négativité de 0,5ng/mL et de positivité de 2 ng/mL, avait une sensibilité de 97,3% et une spécificité de 92,9%. L'aire sous la courbe (AUC) ROC était de 0,929 [IC 95% = 0,855-1]. Les valeurs de PCT n'étaient pas significativement différentes selon la présence d'une aplasie, ni selon le statut au diagnostic l'hémopathie maligne. La valeur initiale de la PCT ne variait pas avec le score IGS2 mais avec le score SOFA ($p=0,027$), et n'était pas corrélée à la mortalité. La cinétique décroissance de la PCT (diminution de 25% à J3 et/ou de 50% à J5) était associée à une diminution de la mortalité en réanimation ($p<0,001$) et à J90 ($p<0,001$).

Conclusion : La PCT est un marqueur diagnostique fiable des infections chez les patients porteurs d'hémopathies malignes agressives avec défaillance vitale, en utilisant les seuils usuels. L'étude de sa cinétique semble être une piste intéressante pour le suivi de l'efficacité des traitements antibiotiques.

Composition du Jury :

Président : Pr TAVERNIER

Assesseurs : Pr FAVORY, Pr NSEIR, Dr ALFANDARI, Dr MOREAU