



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Intérêt de la procalcitonine dans la prise en charge des infections  
sévères des tissus mous en réanimation**

Présentée et soutenue publiquement le 15 JUIN 2017 à 18h  
au Pôle Recherche

**Par Olivier POULY**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Daniel MATHIEU**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Thierry BROUSSEAU**

**Madame le Docteur Erika PARMENTIER**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Julien POISSY**

## **AVERTISSEMENT**

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

## SOMMAIRE

<b>RESUME</b> .....	1
<b>ABSTRACT</b> .....	3
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	5
<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	6
<b>REVUE DE LA LITTERATURE</b> .....	7
I. LES INFECTIONS SEVERES DES PARTIES MOLLES.....	7
1. Classification, physiopathologie et présentation clinique .....	7
2. Historique .....	11
3. Epidémiologie .....	12
4. Traitement .....	13
II. LA PROCALCITONINE .....	15
1. Historique .....	15
2. Physiologie de la PCT .....	16
3. Intérêt de la procalcitonine en pratique clinique .....	20
<b>INTERET DE LA PROCALCITONINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS SEVERES DES TISSUS MOUS EN REANIMATION</b> .....	26
INTRODUCTION.....	26
MATERIELS ET METHODES .....	28
Population de l'étude et modalité de recueil des données .....	28
Données recueillies .....	28
Définitions .....	28
Dosage de la procalcitonine .....	30
Analyses statistiques .....	30
RESULTATS .....	31
Description de la cohorte .....	31
Intérêt du dosage de la procalcitonine .....	34
DISCUSSION.....	39
BIBLIOGRAPHIE .....	47

## RESUME

**Introduction** : La procalcitonine (PCT) est un biomarqueur utilisable pour rationaliser la durée de l'antibiothérapie dans certaines infections, notamment respiratoires. Il y a cependant très peu de données en ce qui concerne son intérêt éventuel dans la prise en charge des infections sévères des parties molles.

**Objectif** : Evaluer l'intérêt de la procalcitonine comme marqueur pronostique et comme outil pour guider la durée d'antibiothérapie dans les infections sévères des parties molles en réanimation.

**Méthode** : Etude de cohorte rétrospective monocentrique incluant tous les cas d'infections sévères des parties molles pris en charge en réanimation au CHRU de Lille du 01 janvier 2013 au 31 décembre 2015. Les données démographiques et clinico-biologiques ont été recueillies en utilisant un questionnaire standardisé. Les valeurs de PCT initiales ainsi que leur cinétique étaient analysées. La durée de traitement théorique basée sur un algorithme de décroissance de la PCT a été comparée à la durée effective.

**Résultats** : La cohorte était composée de 196 patients avec un score LRINEC médian à 6 [5-8,5] et un score SOFA à 6 [4-10]. La mortalité à J28 était de 19.4%. Les valeurs de PCT à l'entrée étaient significativement associées à la mortalité à J28 (valeur initiale 28,6 ng/ml [3,5-58,7] chez les patients décédés versus 3,1 ng/ml [0,7-11,8] chez les survivants,  $p=10^{-4}$ ). Une cinétique de décroissance défavorable sur les 10 premiers jours était également associée à un mauvais pronostic (12,2% des patients survivants avaient une cinétique défavorable versus 62,5% des patients décédés,  $p<10^{-5}$ ). La durée d'antibiothérapie médiane observée était de 12,5 jours [10-17]. Un algorithme d'arrêt de l'antibiothérapie en cas de décroissance de PCT

≥80% ou en cas de dosage de PCT <0,5 ng/ml aurait permis une réduction significative de la durée d'antibiothérapie de 6,5 jours [5-8] ( $p=10^{-5}$ ). Cette diminution de la durée de l'antibiothérapie était réalisable quel que soit le site. Par contre 17,9% des patients avaient une PCT initiale inférieure à 0,5 ng/ml, principalement dans le groupe des atteintes cervicales.

**Conclusion** : La procalcitonine pourrait être un bon marqueur pronostique ainsi qu'un outil pertinent pour raccourcir la durée d'antibiothérapie dans les infections sévères des parties molles. Il faudra cependant évaluer prospectivement l'impact d'une telle pratique en termes de reprise chirurgicale et de devenir des patients.

## ABSTRACT

### PROCALCITONIN IN NECROTIZING SOFT TISSUE INFECTION: AN INTERESTING PROGNOSTIC MARKER AND A POTENTIALLY USEFUL MARKER TO GUIDE THE ANTIMICROBIAL THERAPY DURATION

**Background** : Procalcitonine (PCT) is an useful biomarker to reduce antibiotic exposure in the intense care unit, especially for respiratory tract infection. Nevertheless, the usefulness of procalcitonin for necrotizing soft tissue infection (NSTI) has not yet been reported. We aimed to assess PCT as a prognostic biomarker and as an helpful marker to guide duration of antimicrobial therapy in NSTI.

**Methods** : We conducted a retrospective observational cohort study in a french intensive care unit of a teaching hospital. All the patients hospitalised for NSTI between January 1st 2013 and 31 December 2015 were included. Initial PCT value, PCT kinetics, demographic and clinical data were reported. We compared the duration of the antibiotic treatment in the cohort with a theoretic duration of the antimicrobial therapy if a PCT-based algorithm had been applied.

**Results** : We included 196 patients. Median LRINEC score was 6 [5-8,5] and median SOFA score was 6 [4-10]. On D28, mortality was 19.4% overall and significantly linked with initial PCT value (28,6 ng/ml [3,5-58,7] for the alive patients versus 3,1 ng/ml [0,7-11,8] for the survivor ones ( $p=10^{-4}$ ). There is no decreasing in PCT kinetic for 12,2% of the patients who survived versus 62,5% who died on D28 ( $p<10^{-5}$ ). The duration of the antimicrobial therapy was 12,5 days [10-17]. Stopping antimicrobial therapy in case of procalcitonin levels  $<0.5$  ng/ml or levels that decrease by  $\geq 80\%$  from the initial value would have reduced the antibiotic treatment by 6,5 days [5-8] ( $p=10^{-5}$ ). This reduction of the antibiotic therapy duration was

possible wherever the infection was localised. On the other hand, 17.9% of the patients had an initial PCT value  $<0.5$  ng/ml, especially in the cervical infected group.

**Conclusion** : Procalcitonin could be a good prognostic marker as well as a relevant tool to reduce the antibiotic therapy duration in the severe NSTI. We will nevertheless have to prospectively rate the impact of such a practice on patient becoming including mortality and reintervention.

## LISTE DES ABREVIATIONS

PCT	Procalcitonine
SARM	Staphylocoque Aureus Resistant à la Meticilline
LPS	Lipopolysaccharide
INF 1B	Interferon 1 $\beta$
TNF	Tumor Necrosis Factor
PNN	Polynucléaire Neutrophile
IL	Interleukine
CRP	C-Reactive Proteine
BPCO	Bronchopathie Chronique Obstructive
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
LCR	Liquide Céphalo Rachidien
PAVM	Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique
CPIS	Clinical Pulmonary Infection Score
SRLF	Société de Réanimation de Langue Française
IDSA	Infectious Diseases Society of America
BMI	Body Mass Index
LRINEC	Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
IGS II	Indice de Gravité Simplifié II
VM	Ventilation Mécanique
CPK	Créatine PhosphoKinase

## INTRODUCTION GENERALE

Les infections sévères des tissus mous sont des pathologies rares en réanimation (1) mais responsables d'une mortalité importante pouvant aller jusqu'à 20 à 30% selon les séries (2). Outre la prise en charge des conséquences systémiques de l'infection et des défaillances d'organes, le traitement requiert une antibiothérapie associée à une prise en charge chirurgicale sans délai à laquelle peut s'ajouter un traitement adjuvant par oxygénothérapie hyperbare (3).

Dans un contexte d'émergence des bactéries multi-résistantes et de rationalisation des soins, l'optimisation de la durée d'antibiothérapie est une des pistes de réduction de consommation d'antibiotiques (4). Plusieurs outils sont à disposition des cliniciens pour réduire l'exposition aux antibiotiques. La procalcitonine a déjà été étudiée dans cette indication et son utilisation est recommandée par les sociétés savantes pour guider la durée d'antibiothérapie notamment pour les infections respiratoires (5). Malgré l'utilisation en routine de la procalcitonine dans notre centre de réanimation comme marqueur de l'inflammation dans les infections sévères des parties molles, il n'y pas de données sur la pertinence de cette pratique et les éventuels apports de la procalcitonine dans la prise en charge de ces pathologies.

Nous présenterons d'abord une revue de la littérature concernant les deux sujets du travail que sont les infections sévères des parties molles et la procalcitonine. Au travers de la description d'une cohorte rétrospective de 196 cas, nous étudierons ensuite l'intérêt de la procalcitonine dans les infections sévères des parties molles en réanimation puis quel aurait pu être l'impact de son utilisation comme outil de réduction de la durée d'antibiothérapie dans cette cohorte.

# REVUE DE LA LITTERATURE

## I. LES INFECTIONS SEVERES DES PARTIES MOLLES

### 1. Classification, physiopathologie et présentation clinique :

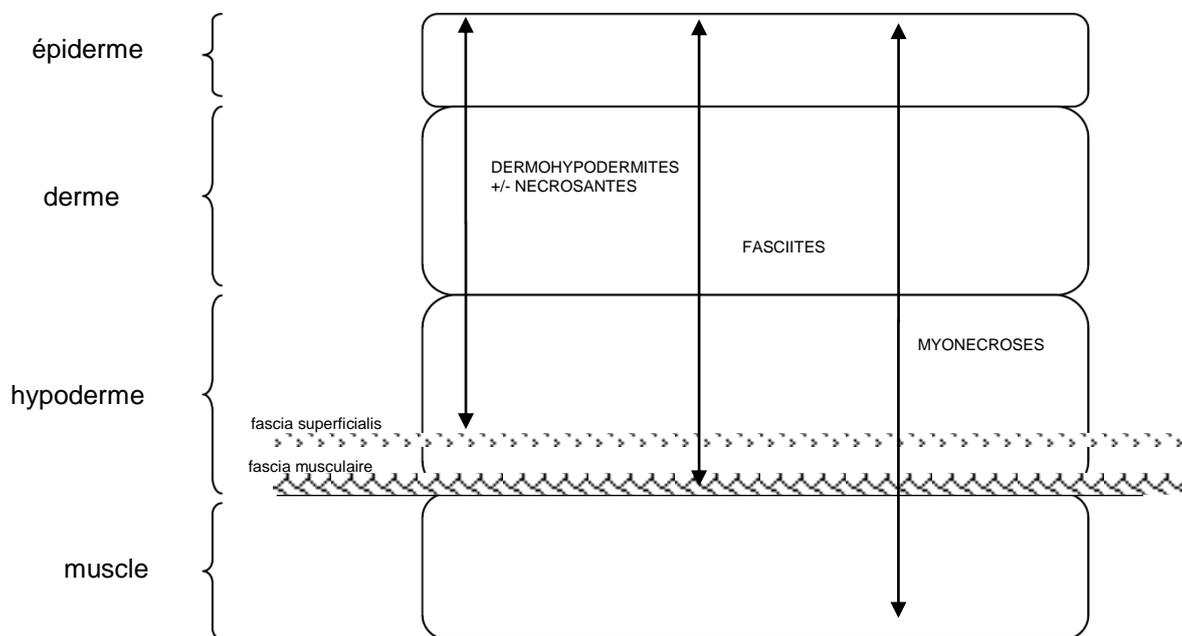
Les infections de la peau et des tissus mous sont habituellement classifiées selon la profondeur de l'atteinte. Alors que les infections cutanées se cantonnent aux couches superficielles de la peau, les infections des parties molles sont des atteintes bactériennes avec envahissement des couches profondes du tissu cutané à partir de l'hypoderme.

Dans les érysipèles, l'atteinte du derme et de l'hypoderme est qualifiée de non nécrosante alors qu'il existe une fonte de la graisse hypodermique dans les infections nécrosantes.

Parmi les infections nécrosantes des tissus mous, on distingue les dermohypodermes bactériennes nécrosantes et les fasciites dont la caractéristique est l'atteinte de l'aponévrose musculaire. L'invasion en profondeur peut aller jusqu'au muscle sous-jacent : on parle alors de myonécrose (6) (figure 1). Cette classification est celle qui figure dans les recommandations françaises datant de l'année 2000. Les recommandations américaines plus récentes distinguent les infections de la peau et des tissus mous d'abord en fonction de leur caractère purulent (abcès, furoncle) ou non (érysipèle, cellulite, fasciite), et de leur sévérité (7). La justification de la classification américaine tient en bonne partie à la forte prévalence d'infections à staphylocoques résistants à la méticilline (SARM) aux Etats-Unis. Celle-ci a un impact important sur la stratégie antibiotique qui est codifiée de façon différente entre les deux recommandations et qui fait une bonne part à la prise en compte des SARM pour ce qui est des recommandations américaines.

L'ensemble de ces infections est parfois regroupé sous le terme générique de « cellulite », traduction du « cellulitis » anglais. Il faut sans doute limiter l'utilisation de ce terme ambigu quant à la localisation exacte de l'atteinte. Cependant, pour certains sites anatomiques, il peut être difficile de distinguer précisément quels sont les espaces touchés malgré une indication chirurgicale pourtant formelle. Ceci est notamment le cas pour le cou ou la face, où le terme de cellulite cervico-faciale reste volontiers utilisé.

Par souci de clarté, nous regrouperons les entités nosologiques que sont les dermo-hypodermes nécrosantes, les fasciites et les cellulites de localisation cervico-faciales sous le terme d'infections sévères des parties molles pour la suite du travail.



**Figure 1. Classification des infections des parties molles.**

La plupart du temps, il existe une effraction de la peau ou de la muqueuse par laquelle se propage l'infection de manière verticale en envahissant les couches profondes de la peau (8).

La porte d'entrée peut être de plusieurs natures : ulcération, plaie accidentelle, plaie chirurgicale, piqûre ou tumeur. Parfois, la porte d'entrée n'est pas identifiée. L'extension se fait également dans le plan horizontal le long des zones de clivage anatomique, déterminées principalement par les fascias. La rapidité de propagation de l'infection est une des caractéristiques des infections sévères des tissus mous.

Les couches profondes du tissu cutané, riches en tissu conjonctif, sont la cible des facteurs de virulence bactériens. Ces facteurs sont représentés par les facteurs d'adhésion et l'équipement enzymatique des bactéries. On trouve ainsi les streptolysines streptococciques, les héparinases, les hyaluronidases, les collagénases ou encore les toxines clostridiales qui entraînent une destruction du tissu de soutien et une propagation de l'infection (9). Ainsi, l'aspect sain de la peau en surface peut contraster avec une atteinte profonde majeure et tromper le clinicien à la phase initiale. Outre les facteurs de virulence bactériens, l'inflammation locale est à l'origine de la formation de microthrombi qui font le lit de la fonte nécrotique des tissus. L'altération de la microcirculation favorise également le développement bactérien en empêchant la migration des cellules effectrices du système immunitaire vers leurs cibles. Elle crée également un environnement faible en oxygène propice au développement des bactéries anaérobies (10).

La susceptibilité de l'hôte fait également partie intégrante de la physiopathologie de ces infections avec des facteurs prédisposants identifiés comme l'obésité, le diabète et l'insuffisance rénale chronique (11).

La faiblesse des signes locaux à la phase initiale peut induire en erreur le clinicien, qui doit être interpellé par un retentissement général de l'infection important avec bien souvent un tableau de choc septique. Le premier signe, qui doit alerter à la phase initiale, est la douleur qui contraste avec des signes locaux peu abondants et non spécifiques : rougeur, chaleur, œdème, induration et apparition de phlyctènes (12). Cette douleur subjective peut contraster avec une analgésie relative à l'examen clinique objectif, phénomène décrit par le terme « anesthésie douloureuse ». Les autres éléments sémiologiques devant alerter le clinicien sont les suivants (13) :

- extension dite en carte de géographie des lésions cutanées, sans limite saine au contraire des dermo-hypodermes non nécrosantes.
- aspect liliacé violacé de ces lésions et non rouge franc.
- intervalles de peau saine séparant des plages de lésions cutanées (témoignant de l'extension en profondeur du processus infectieux)
- crépitation à la palpation, décollement gazeux de couleur verdâtre.

Enfin, rappelons que le sepsis et le choc septique ne sont pas l'apanage de ces infections nécrosantes. Les dermo-hypodermes non nécrosantes peuvent être à l'origine de formes sévères nécessitant une prise en charge en réanimation. La distinction des formes cliniques est cependant fondamentale à faire, pour porter à bon escient l'indication de prise en charge chirurgicale.

Sur le plan microbiologique, les atteintes sont le plus souvent polymicrobiennes associant bactéries anaérobies et aérobies. Les infections peuvent également être monobactériennes, notamment dans le cas des fasciites streptococciques des membres (14).

## 2. Historique :

Les premières formes historiquement décrites sont les myonécroses ou gangrènes clostridiales, communément appelées gangrènes gazeuses. L'expression « gangrène gazeuse » est employée pour la première fois en 1881 mais la maladie telle que décrite semble connue depuis l'antiquité (15). Hippocrate décrivait déjà l'érysipèle dans « Epidémies, livre III » et faisait une description d'une entité qui évoque nos dermo hypodermes nécrosantes et fasciites :

*« L'érysipèle se développait pour une cause occasionnelle quelconque, sur les lésions les plus vulgaires, sur de toutes petites plaies [...] pour peu qu'on négligeât le traitement de ces lésions, chez beaucoup aussi même pendant qu'on les soignait ; de grandes inflammations survenaient, et rapidement l'érysipèle étendait ses ravages dans tous les sens. Chez la plupart, le dépôt de la maladie aboutissait à des suppurations ; et les chairs, les tendons et les os étaient largement détruits. Le flux qui se formait, ne ressemblait pas à du pus, mais c'était une autre espèce de putrilage et un flux abondant et varié. » (16)*

Avec leurs nombreux blessés et leurs plaies souillées, les guerres sont à chaque fois l'occasion d'une recrudescence de la maladie et d'un regain d'intérêt scientifique pour celle-ci. Le Baron Jean Dominique Larrey (1766-1842), célèbre chirurgien militaire napoléonien, est un des premiers à théoriser la prise en charge précoce des plaies souillées en instaurant une prise en charge au plus près des

champs de bataille pour améliorer le pronostic des blessés (17). Avant l'avènement de l'antibiothérapie, la première guerre mondiale voit également les médecins se faire surprendre par cette complication des plaies militaires avec un taux de mortalité de près de 50% et une morbidité élevée. Une « commission permanente de la gangrène gazeuse » fut même créée le 21 août 1916 afin de mettre en œuvre des mesures prophylactiques et thérapeutiques pour endiguer le phénomène (18). Celle-ci permettra de mutualiser les connaissances scientifiques sur le sujet et d'homogénéiser les pratiques avec une meilleure prise en charge des blessés permettant une diminution de la mortalité et du recours aux amputations.

De nos jours, la maladie dans sa forme historique de gangrène gazeuse a quasiment disparu. Les effractions cutanées sont maintenant beaucoup moins le fait de plaies de guerre que d'actes chirurgicaux, tumeurs, accidents de la voie publique et de plaies domestiques mal soignées. L'immunodépression médicamenteuse ou secondaire aux pathologies chroniques de notre époque vient prendre en défaut les règles d'hygiène héritées de Semmelweis. Ainsi, les infections nécrosantes des tissus mous restent des pathologies graves avec une mortalité élevée autour de 30%. On distingue trois grandes atteintes régionales que sont les atteintes cervicales, les atteintes des membres et les atteintes abdomino-périnéales.

### **3. Epidémiologie :**

L'épidémiologie n'est pas facile à appréhender. Les données les plus précises concernent l'incidence des infections invasives à streptocoque A dont 10 à 20 % sont des infections des parties molles. Elles représentent une incidence de 3,5/100000 habitants, en augmentation ces dernières années (19). L'incidence des infections

nécrosantes des tissus mous est estimée à 4 pour 100 000 habitants aux États-Unis (20). Une étude épidémiologique française récente retrouve une incidence comparable à 3,64 pour 100 000 habitants (21).

#### **4. Traitement :**

Le traitement fait appel à une prise en charge médico-chirurgicale. La prise en charge chirurgicale doit être réalisée sans délai et tout retard grève le pronostic des patients (22). Elle consiste en une excision des tissus nécrosés avec réalisation d'incisions de décharge. Dans le cas d'atteintes périnéales, elle nécessite dans 50% des cas une dérivation des selles par réalisation d'une stomie. Bien souvent, la chirurgie initiale est incomplète et nécessite plusieurs reprises chirurgicales (23).

Le retentissement général de l'infection nécessite le plus souvent une surveillance en unité de soins intensifs pour prise en charge des défaillances d'organes (7). L'indication de l'oxygénothérapie hyperbare ne fait pas consensus. Son intérêt semble indiscutable dans le cas des myonécroses clostridiales (24) mais aucune étude prospective n'a évalué l'intérêt de l'oxygénothérapie hyperbare dans le cas de dermohypodermes nécrosantes et fasciites d'origine non clostridiale (25). Les arguments physiopathologiques robustes sont en faveur de l'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare comme traitement adjuvant (26). Plusieurs études rétrospectives montrent un intérêt sur la mortalité et plusieurs centres utilisent l'oxygénothérapie hyperbare en routine dans cette indication (27). Un traitement par immunoglobulines polyvalentes a également été proposé surtout dans les formes toxiques mais celui-ci n'a pas fait la preuve de son efficacité et n'est pas recommandé par les sociétés savantes (28).

L'antibiothérapie s'appuie sur des molécules à large spectre. La conférence de consensus française recommande l'association amoxicilline-acide clavulanique et clindamycine dans les formes cervicales et des membres avec un élargissement du spectre par piperacilline-tazobactam et metronidazole pour les formes abdomino-périnéales. Aux États-Unis, les experts recommandent d'emblée un traitement large spectre des infections sévères quelle que soit la localisation de l'atteinte par piperacilline-tazobactam associé à la vancomycine pour prendre en compte la forte prévalence de SARM dans leur population. La durée d'antibiothérapie n'est pas bien codifiée. Les recommandations de l'IDSA requièrent que "l'antibiothérapie soit administrée jusqu'à ce que plus aucun débridement ne soit nécessaire, après amélioration clinique du patient et absence de fièvre pendant 48-72h" (7). En pratique, il n'y a pas d'outil autre que la clinique pour guider la durée d'antibiothérapie. Une étude rétrospective récente sur 3 centres experts dans la prise en charge des infections sévères des parties molles (341 patients) retrouve une durée médiane d'antibiothérapie à 11 jours avec une variation significative entre les centres pouvant aller d'une durée médiane de 9 à 16 jours d'antibiothérapie (29).

Dans ce contexte, il faudrait trouver des outils pour guider la durée d'antibiothérapie et la procalcitonine pourrait avoir une bonne place dans cette indication.

## II. LA PROCALCITONINE

### 1. Historique :

La PCT est une pro hormone de la calcitonine connue depuis 1975 (30). Son intérêt dans le sepsis bactérien a été découvert de manière fortuite par l'équipe du Pr Claude Bohuon à l'institut Gustave Roussy dans les années 1980. L'équipe élaborait alors une méthode de détection par anticorps de la pro hormone de la calcitonine comme potentiel marqueur précoce de récurrence de cancer thyroïdien. Dans le cadre de ces travaux, les taux de PCT ont été mesurés dans de nombreuses pathologies cancéreuses ou non avec mise en évidence d'une sécrétion importante de PCT dans les cancers pulmonaires à petites cellules. En 1991, le Pr Bohuon a alors proposé l'étude de la PCT au Dr Carsin qui s'intéressait à un marqueur précoce d'agression pulmonaire chez les patients brûlés avec inhalation de fumées. Une corrélation entre les taux de PCT et la survenue de sepsis sévère et de choc septique chez ces patients a été mise en évidence. Ces premières données n'ont pas été publiées en raison de nombreux facteurs confondants mais elles ont poussé les investigateurs à étudier la PCT dans des modèles plus simples de sepsis (31). C'est ainsi que le Pr Bohuon et le Dr Carsin ont participé avec les docteurs Gendrel et Assicot à l'étude princeps sur une population pédiatrique et chez des adultes brûlés. Cette étude, publiée dans le Lancet en 1993, marque le début de la procalcitonine comme marqueur discriminant d'infection bactérienne (32). Les taux de PCT étaient étudiés chez 79 enfants hospitalisés et 9 adultes brûlés. Il a été montré que les enfants souffrant d'infections virales avaient des taux de PCT faibles (<1,5 ng/ml) comparativement aux enfants souffrant de sepsis sévères bactériens (6-53 ng/ml). Chez les 9 patients brûlés, des taux de PCT élevés étaient corrélés à la survenue de sepsis bactérien.

S'en suivent ensuite de nombreuses études qui ont permis de mieux cerner la physiopathologie et le rôle en pratique clinique de la procalcitonine.

## 2. Physiologie de la PCT :

### Synthèse :

La PCT est un polypeptide de 116 acides aminés. C'est un précurseur de la calcitonine, principale hormone hypocalcémiante de l'organisme. A l'état physiologique, elle est sécrétée par les cellules C de la thyroïde et à une moindre mesure par les cellules endocrines pulmonaires avec un taux sanguin inférieur à 0,05 ng/ml. Produit de l'expression du gène CALC-1 situé sur le bras court du chromosome 11, elle est d'abord synthétisée sous forme de pré-procalcitonine qui est ensuite clivée en procalcitonine. Sous l'action de protéases, la molécule de procalcitonine est secondairement scindée en trois fragments : la calcitonine, la catacalcine et la N-proCT (33).

Lors du sepsis bactérien, la sécrétion de procalcitonine n'est plus seulement le produit des cellules C de la thyroïde et des cellules endocrines pulmonaires mais devient ubiquitaire principalement par le foie et les adipocytes (34). Dans ce cas, l'augmentation de procalcitonine n'est pas associée à une augmentation des taux sanguins de calcitonine (35).

Chez des volontaires sains, la PCT est détectable à partir de la 4ème heure suivant une administration d'endotoxine d'*E Coli*. Son pic plasmatique est atteint entre la 6ème heure et la 24ème heure. Sa demi-vie est de 24h (36).

Il semblerait que sa synthèse soit induite par certaines cytokines pro inflammatoires et le LPS. L'INF 1B, le LPS, le TNF alpha ainsi que l'IL6 induisent une importante synthèse de PCT dans une étude sur des adipocytes humains ex-vivo. A l'inverse, l'interféron gamma, cytokine synthétisée en réponse à une stimulation virale, n'induit pas de synthèse de procalcitonine. L'interféron gamma semble également réaliser une régulation négative de la production de procalcitonine (37).

Ainsi, l'absence de sécrétion de PCT dans le sepsis viral résulterait d'un profil cytokinique différent entre l'infection bactérienne et l'infection virale.

Pour plusieurs auteurs, la PCT apparaît comme un médiateur de seconde ligne de la réponse inflammatoire. L'analyse de la cinétique de la réponse cytokinique permet de montrer que la production de TNF alpha et d'IL 6 est toujours plus précoce que la production de PCT (34). Chez l'animal, l'injection de PCT n'induit pas de synthèse cytokinique. En revanche, l'injection de TNF alpha induit une très forte production de PCT, y compris chez l'animal sain (38). La neutralisation du TNF alpha grâce à des anticorps inhibe la synthèse de PCT (39). Ces données suggèrent un rôle prépondérant des cytokines et notamment du TNF alpha dans la synthèse de la PCT qui n'apparaît que secondairement dans la réponse inflammatoire.

Ainsi, la PCT est produite en réponse à une stimulation bactérienne mais elle n'est qu'un médiateur de seconde ligne et nécessite des médiateurs intermédiaires comme le TNF alpha pour déclencher sa sécrétion.

### Rôle et mécanismes d'action :

Le rôle de la PCT et son mécanisme d'action ne sont pas encore complètement élucidés mais il existe plusieurs pistes dans la littérature.

Tout d'abord, la PCT pourrait avoir un rôle neutralisant sur le LPS. En effet, l'incubation d'une solution de LPS avec de la procalcitonine permet de diminuer l'activité endotoxinique de la solution. Aussi, des cellules monocytaires sanguines pré incubées avec de la procalcitonine voient leur sécrétion d'IL 10 et de TNF alpha diminuer suite à la stimulation par le LPS. Des auteurs suggèrent que cette activité pourrait être liée à une fixation du LPS sur la molécule de PCT, 3 potentiels sites de fixation ayant été identifiés (40).

Il a également été montré une altération du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des lymphocytes par la procalcitonine (41). Un des mécanismes moléculaires responsable pourrait être une régulation du récepteur CD11b à la surface des PNN impliqué dans le chimiotactisme et la diapédèse. En effet, la PCT diminue l'expression membranaire de CD11b des PNN en dehors de toute activité neutralisante du LPS par une augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire (42).

Ainsi, certains auteurs confèrent à la procalcitonine un rôle anti inflammatoire direct par neutralisation du LPS, et indirect entre autres par diminution de l'activation des PNN. La PCT pourrait avoir un rôle physiologique de freinateur de la réaction inflammatoire en réponse à la décharge cytokinique initiale.

Il existe également des arguments pour attribuer un rôle néfaste de la PCT sur l'organisme. Dans le sepsis en réanimation, le taux de PCT est corrélé à la mortalité (43). Ainsi, dans les pneumopathies communautaires, le taux de PCT à la prise en charge est corrélé à la mortalité et aux complications du sepsis (44). Les résultats des études expérimentales vont également dans le sens d'un rôle délétère de la procalcitonine. En effet, l'injection de PCT provoque un doublement de la mortalité dans un modèle de sepsis abdominal chez la souris (45). De même, l'administration d'anticorps anti-procalcitonine a montré une réduction de mortalité chez la souris et le porc dans des modèles de péritonite (46) (47).

Les mécanismes de toxicité de la procalcitonine sont encore mal connus. L'injection de procalcitonine amplifie la production de NO synthase et de NO. Ainsi, un des rôles délétères de la PCT dans le sepsis pourrait être lié à la majoration de la vasoplégie (48).

En conclusion, la PCT est qualifiée par certains auteurs d'hormokine (49) pour son rôle de précurseur hormonal à l'état physiologique qui se voit impliquer dans la réaction cytokinique en réponse à une stimulation bactérienne. Les données actuelles suggèrent que son rôle pourrait être un rôle de régulation et de freination de la cascade inflammatoire en réponse à un stimulus bactérien. Cela expliquerait également le caractère délétère de taux élevés de PCT avec une freination trop importante de la réaction inflammatoire nécessaire à la bactéricidie. Des données complémentaires sont cependant nécessaires pour cerner le rôle exact de la procalcitonine et son mécanisme d'action.

### 3. Intérêt de la procalcitonine en pratique clinique :

#### a. Marqueur d'infection bactérienne :

Sa sensibilité et sa spécificité pour distinguer un sepsis bactérien d'un sepsis viral sont respectivement de 92% et 73% avec des valeurs de vraisemblance positifs et négatifs de 6,05 et 0,1. Les performances statistiques de la PCT sont significativement supérieures à la CRP dans cette indication (50).

Des causes d'élévation de PCT d'étiologie non bactériennes sont identifiées dans la littérature (51) :

- Pathologies cancéreuses des principaux sites de synthèse de la PCT : cancers pulmonaires à petites cellules et certains cancers médullaires de la thyroïde.

- Autres agressions systémiques responsables de décharges cytokiniques : patients polytraumatisés sévères, réanimation prolongée d'un arrêt circulatoire, chirurgie cardiaque prolongée, grands brûlés, coup de chaleur.

- Traitements immuno-modulateurs responsables de dérégulation cytokinique : transplantation d'organes avec perfusion de serum anti-lymphocyte T, administration de cytokines pro-inflammatoires.

- Infections fongiques invasives.

- Autres cas de figure moins bien compris : nouveaux nés dans les premiers jours de vie, insuffisance hépatique sévère et quelques pathologies auto-immunes bien décrites (syndrome de Wegener et Goodpasture, vasculites à ANCA, syndrome de Kawasaki).

b. PCT en dehors de la réanimation :

La procalcitonine a d'abord été beaucoup étudiée en pédiatrie. Elle est largement utilisée en pratique courante aux urgences pédiatriques où elle permet d'éviter la prescription d'antibiotiques en cas de syndrome fébrile isolé, d'infection respiratoire et de syndrome méningé. L'aide à la distinction de l'origine bactérienne du sepsis est intéressante dans cette population où l'étiologie virale est prédominante. Elle a également un rôle prédictif de séquelles rénales et de reflux vésico-urétéral de haut grade au delà d'un seuil de 0,5 ng/ml en cas d'infection urinaire chez le nourrisson (52). Ainsi, elle est intégrée aux algorithmes de prise en charge et son utilisation dans ce cadre permet une diminution du recours à la cystographie de 40% (53).

En pneumologie, son intérêt a également été démontré dans le cadre de la prise en charge des infections respiratoires basses. En permettant de cibler les étiologies bactériennes, la PCT permet une réduction significative de l'exposition aux antibiotiques chez les patients hospitalisés pour pneumopathie (54). De même, son utilisation permet également une diminution du recours aux antibiotiques dans le cadre des exacerbations d'asthme et de BPCO (55,56).

La PCT semble intéressante dans le diagnostic de méningite bactérienne y compris chez l'adulte (57). Le dosage de la PCT est intégré dans les recommandations de la SPILF sur la prise en charge des méningites. Ainsi, un taux de PCT < 0,5 ng/ml ou de lactates dans LCR < 3 mmoles/L fait revoir le diagnostic de méningite bactérienne (58).

En gastro-entérologie, son utilisation permet de diagnostiquer précocement les infections de nécrose pancréatique et elle est également un marqueur de pancréatite sévère (59). Ainsi, une PCT > 1,8 ng/ml pendant 2 jours consécutifs permet de prédire une infection de coulée de nécrose avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 88% (60).

En conclusion, la PCT est un outil diagnostique intéressant dans les situations où la distinction clinique entre sepsis bactérien et viral est difficile notamment en pédiatrie en permettant une diminution du recours aux antibiotiques. C'est dans ce contexte également que son utilisation est validée en pneumologie dans les infections respiratoires basses et les exacerbations d'insuffisance respiratoire chronique.

c. PCT en réanimation :

De nombreuses études se sont intéressées à l'intérêt de la PCT dans le cadre de sepsis sévères et de chocs septiques en réanimation.

Initiation de l'antibiothérapie à l'admission :

La procalcitonine ne semble pas intéressante pour la décision d'initiation d'un traitement antibiotique à l'entrée en réanimation. Dans l'étude de Layios et al. (61) comparant l'initiation du traitement antibiotique à l'entrée en réanimation pour un seuil de PCT>0,5 ng/ml versus l'appréciation du clinicien, il n'y avait pas de différence en termes de mortalité ni en terme d'exposition aux antibiotiques.

### Diagnostic d'infection nosocomiale :

Concernant la suspicion d'infection nosocomiale, les données sont contradictoires. La valeur brute de PCT n'a aucun intérêt mais sa cinétique semble être intéressante. Une variation de plus 0,26 ng/ml sur 2 jours consécutifs permet de prédire la survenue de PAVM ou de bactériémie sur cathéter avec une valeur prédictive positive de 100%. En revanche, la sensibilité est faible à 65,2% et la valeur prédictive négative est de seulement 68%, ce qui en fait un mauvais test de dépistage (62).

Une étude s'est spécifiquement intéressée à la cinétique de la PCT dans les bactériémies sur cathéter. Une élévation de 0,20 ng/ml de la valeur de PCT le jour de la suspicion d'infection par rapport à une valeur de PCT dans les 4 jours précédents était un bon marqueur de bactériémie sur cathéter avec une sensibilité de 96% et une spécificité de 95% (63) .

Concernant les PAVM, la PCT semble intéressante lorsqu'on l'associe au score CPIS. Une étude a montré qu'un score CPIS supérieur ou égal à 6 associé à un taux de PCT > 2,99 ng/ml n'est pas plus sensible que le CPIS mais permet de diagnostiquer une PAVM avec une spécificité de 100%. Ainsi, l'intégration de la PCT au score CPIS semble prémunir contre les faux positifs du score CPIS (64).

Ainsi, la PCT seule semble avoir des performances faibles pour la preuve d'une infection nosocomiale mais elle peut être associée à d'autres outils (score CPIS) pour aider au diagnostic d'infection nosocomiale. D'autres données sont nécessaires pour inscrire la PCT dans ce cadre en réanimation.

### Outil d'incrémentation de l'antibiothérapie :

La cinétique de la PCT pourrait également être un indicateur d'efficacité de l'antibiothérapie initiale. Ainsi, en cas de non décroissance de la PCT dans les premières heures suivant le début de l'antibiothérapie, celle-ci pourrait être incrémentée. En effet, il existe bien une corrélation entre décroissance de la PCT, survie en réanimation et efficacité de l'antibiothérapie initiale (63,65). Une étude a montré que la cinétique de la PCT pourrait être intéressante dans le diagnostic de l'inadéquation de l'antibiothérapie : une élévation de plus de 73,5% de la valeur de PCT à 24h du début de l'antibiothérapie permettait de prédire une antibiothérapie inadaptée avec une aire sous la courbe de 0,86 [IC 0,77-0,94]. La sensibilité était alors de 79,6% et la spécificité de 87,8% (66). Cependant, un essai clinique a testé un algorithme d'incrémentation de l'antibiothérapie basé sur la cinétique de la PCT et n'a pas montré de bénéfice sur la mortalité. A l'inverse, l'exposition aux antibiotiques à larges spectres, la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour était significativement augmentée (67). Ainsi, la PCT ne semble pas être un marqueur assez précoce pour être inscrite dans ce cadre: la modification de l'antibiothérapie à 24 heures n'empêche pas les effets néfastes d'une antibiothérapie initiale inadaptée.

### Outil pour guider la durée d'antibiothérapie :

C'est le domaine où la PCT semble la plus intéressante en réanimation. De nombreuses études ont montré son intérêt comme outil de réduction de la durée d'antibiothérapie.

La SRLF a formulé des recommandations en 2014 nommées "Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation adulte et pédiatrique" où le dosage de la procalcitonine est cité comme outil de réduction d'utilisation des antibiotiques. Ainsi, il est recommandé de doser la procalcitonine toutes les 48-72h au-delà du 3ème jour d'antibiothérapie et d'arrêter l'antibiothérapie lorsque la PCT est inférieure à 0,5 ng/ml ou lorsque la procalcitonine plasmatique a diminué de plus de 80% par rapport à sa valeur maximale (5).

Dans l'étude proRata, les patients étaient principalement issus d'une population médicale (90%) avec des sepsis majoritairement pulmonaires et urinaires. 11 patients étaient atteints d'infection des parties molles. La durée d'antibiothérapie guidée par la PCT (arrêt si PCT < 0,5 ng/ml ou diminution de la valeur de 80% par rapport au pic) avec une réduction significative de l'exposition aux antibiotiques de 2,7 jours sans être délétère sur la mortalité ni sur la durée d'hospitalisation (68). Une autre étude a montré que l'arrêt de l'antibiothérapie à partir de J5 si la valeur de PCT est réduite de 90% par rapport à la valeur initiale permet de réduire la durée d'antibiotique de 4 jours et de réduire la durée de séjour en réanimation de 2 jours sans impact sur la mortalité ou la récurrence du sepsis. En revanche, le taux d'infections nosocomiales était identique (69). Une récente revue de la littérature portant sur 1075 patients retrouve une réduction significative de durée d'antibiothérapie de 2 jours sans impact sur la mortalité à J28 ni différence de durée de séjour (70).

C'est dans ce contexte que nous proposons d'étudier l'intérêt du dosage de la procalcitonine dans les infections sévères des parties molles en s'intéressant surtout à l'intérêt de ce biomarqueur pour guider la durée d'antibiothérapie.

# **INTERET DE LA PROCALCITONINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS SEVERES DES TISSUS MOUS EN REANIMATION**

## **INTRODUCTION**

Les infections sévères des parties molles sont des pathologies rares (1) mais marquées par un mauvais pronostic avec une mortalité de 20 à 30% selon les séries (2). Leur traitement fait appel à un débridement chirurgical sans délai associé à une antibiothérapie large spectre et une prise en charge des défaillances d'organes en réanimation à laquelle peut s'ajouter un traitement adjuvant par oxygénothérapie hyperbare selon les centres (28).

L'antibiothérapie fait l'objet de recommandations en fonction du terrain et de la localisation de l'infection mais sa durée n'est pas bien codifiée. En effet, les recommandations de l'IDSA, basées sur des avis d'experts, préconisent que l'antibiothérapie soit maintenue jusqu'à ce que plus aucun débridement ne soit nécessaire, après amélioration clinique du patient et absence de fièvre pendant 48-72h (7). Dans les faits, ces critères subjectifs sont peu suivis et ont pour conséquence une grande disparité de durée d'antibiothérapie. Une étude de cohorte multicentrique récente regroupant 341 patients retrouve une variation significative de la durée d'antibiothérapie pouvant aller de 9 à 16 jours de traitement selon les centres (29).

Actuellement, l'apport de la biologie est pauvre dans la prise en charge des infections nécrosantes des tissus mous. Le seul élément présent dans la littérature est le score LRINEC. Il s'agit d'un score biologique qui prend en compte notamment la leucocytose et la CRP (71). Celui-ci permet d'aider à la distinction parfois difficile en pratique clinique entre les formes nécrosantes et non-nécrosantes de dermo-

hypodermes pour ne pas méconnaître une indication chirurgicale.

La procalcitonine est un marqueur inflammatoire qui a émergé dans la dernière décennie. Précurseur de la calcitonine à l'état physiologique, elle voit sa sécrétion augmenter et quitte son rôle dans le métabolisme phosphocalcique pour participer à la réaction immunitaire secondairement à une stimulation bactérienne. Cette caractéristique lui confère un intérêt important dans la prise en charge des sepsis bactériens en réanimation (72). Sa valeur est discriminante pour distinguer les sepsis bactériens des infections virales et sa cinétique de décroissance est un marqueur d'éradication de l'infection (73). Elle est maintenant utilisée en pratique courante depuis plusieurs années en réanimation. Son utilisation est par exemple recommandée pour l'initiation d'un traitement antibiotique en cas d'infections respiratoires basses (74) et comme outil de réduction de la durée d'antibiothérapie en réanimation (5). La pertinence de la mesure de la PCT dans la prise en charge des infections nécrosantes des parties molles n'a pas encore été étudiée. Elle pourrait par exemple être un outil pour guider la durée d'antibiothérapie. En effet, de nombreuses études ont déjà montré son intérêt en réanimation dans cette indication mais aucune ne s'est intéressée spécifiquement aux infections des parties molles (70,74,75).

La PCT est utilisée en routine depuis 2010 dans notre centre de réanimation comme marqueur de l'inflammation dans cette pathologie mais il existe peu de données dans la littérature sur la pertinence de cette pratique. Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective regroupant 196 cas pour rechercher la pertinence de l'utilisation de la procalcitonine dans les infections sévères des parties molles et étudier son éventuel intérêt pour guider la durée d'antibiothérapie.

## MATERIELS ET METHODES

### **Population de l'étude et modalité de recueil des données :**

La totalité des patients hospitalisés pour infections sévères des parties molles dans les 5 unités de réanimation médicale du CHRU de Lille du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2015 étaient éligibles. Les patients étaient identifiés rétrospectivement selon les données du département d'information et d'évaluation médicale grâce aux codes CCAM suivants: N498, A480, L03, M726.

Les données étaient ensuite recueillies de manière rétrospective en consultant le dossier médical informatisé du CHRU de Lille (logiciel ICIP, Philips Healthcare®). Au besoin, les données étaient complétées par un appel téléphonique au patient et au médecin traitant.

### **Données recueillies :**

Les caractéristiques des patients à l'admission s'intéressaient à : l'âge, le sexe, la localisation anatomique de l'infection, les comorbidités et les données biologiques.

Les données concernant le séjour à l'hôpital s'intéressaient à : la mortalité, la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital, la microbiologie, le type et la durée d'antibiothérapie, la nécessité de recours à une reprise chirurgicale ainsi que les données biologiques, cliniques et microbiologiques.

### **Définitions :**

La procalcitonine initiale était définie comme la première valeur de PCT disponible pour le patient. Si aucun dosage de PCT n'avait eu lieu dans les 48 premières heures de l'admission, la valeur de PCT initiale était considérée comme

non interprétable. Une procalcitonine négative était définie comme un taux de PCT  $\leq$  0,5 ng/ml. La cinétique de PCT était considérée comme interprétable s'il existait au moins trois valeurs de PCT dans les dix premiers jours avec au moins deux valeurs dans les trois premiers jours de la prise en charge du patient. La cinétique était considérée comme défavorable si la courbe représentée par les valeurs de PCT avait au moins une fois une pente positive dans les dix premiers jours de l'admission.

La nécessité de prise en charge chirurgicale était définie comme une nécessité de débridement chirurgical au bloc opératoire. Les débridements réalisés lors des pansements en chambre n'étaient pas considérés comme des reprises chirurgicales.

Les critères d'arrêt théorique de l'antibiothérapie en fonction de la PCT étaient les suivants : baisse de la PCT  $\geq$ 80% par rapport au pic de PCT initial ou taux de PCT <0,5 ng/ml. Ces critères étaient les critères figurant dans les recommandations de la SRLF (5). Si plusieurs dosages de PCT avaient eu lieu pendant les 48 premières heures, la valeur la plus élevée de PCT était considérée (pic). Le jour d'arrêt théorique de l'antibiothérapie était le premier jour où les critères étaient atteints.

Les critères d'arrêt théorique de l'antibiothérapie selon les recommandations de l'IDSA étaient les suivants : la durée d'antibiothérapie était arrêtée après 3 jours d'apyrexie ou 3 jours après la dernière reprise chirurgicale (7).

### **Dosage de la procalcitonine :**

Le dosage de la procalcitonine s'effectuait dans le laboratoire de biochimie automatisée du CHRU de Lille à partir d'un échantillon de plasma prélevé sur tube hépariné. Le dosage était réalisé par électrochimiluminescence (ECLIA, Laboratoire Roche®).

### **Analyses statistiques :**

Les variables étaient exprimées en pourcentage pour les variables qualitatives et en médiane [25<sup>e</sup>, 75<sup>e</sup> percentile] pour les variables quantitatives (distribution ne répondant pas à la loi normale). Le test du Chi-deux exact de Fischer et les tests de Mann Whitney/Kruskall-Wallis ont été utilisés pour comparer respectivement les variables qualitatives et quantitatives, en fonction du nombre de catégories. La différence était considérée comme significative lorsque  $p < 0,05$ , les tests étant réalisés de manière bilatérale. Les logiciels utilisés étaient Epi-info V7 (CDC Atlanta) et GraphPad Prism V6.

Concernant l'étude de la durée théorique de l'antibiothérapie en fonction de la cinétique de PCT et selon les critères de l'IDSA, étaient exclus les patients morts avant que les critères cinétiques de la PCT soient atteints, les patients dont les données étaient insuffisantes et les patients dont aucun dosage initial de PCT était disponible.

# RESULTATS

## Description de la cohorte :

### Caractéristiques de la population :

Nous avons inclus 196 patients avec 72 atteintes abdomino-périnéales, 84 atteintes cervicales et 40 atteintes des membres. Tous les patients bénéficiaient d'une prise en charge chirurgicale avant l'admission ou le jour de l'admission en réanimation. Les principales caractéristiques démographiques sont reportées dans le Tableau 1.

L'âge médian était de 55 ans [40-65,5]. Les caractéristiques des patients diffèrent en fonction de la localisation de l'atteinte. De manière générale, les patients avec des atteintes abdomino-périnéales et des membres étaient plus graves que les patients présentant des atteintes cervicales. Les patients avec atteintes abdomino-périnéales et des membres étaient en effet plus âgés avec plus de comorbidités que les patients ayant des atteintes cervicales. Les scores de gravité SOFA et IGSII à l'admission étaient plus élevés. Il en est de même pour les taux de lactates à l'admission, la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital. La clairance urinaire de la créatinine était plus basse. La durée de ventilation mécanique était par contre plus longue chez les patients présentant une atteinte cervicale.

La mortalité était de 19,4% à J28 pour l'ensemble de la cohorte avec une mortalité à 1 an à 29,2%. Celle-ci était plus importante dans le groupe des atteintes abdomino-périnéales et des atteintes des membres (mortalité à J28 respectivement de 27,8 et 35%) par rapport aux atteintes cervicales (4,8% à J28).

Tableau 1. Caractéristiques de la population à l'admission et devenir des patients.

	Toutes n=196	Abdominales n=72	Cervicales n=84	Membres n=40
<b>Age années</b>	55 [40-65,5]	61 [52,5-69]	44 [32-57]	60,5 [49,5-69]
<b>Sexe ratio H/F</b>	1,68	1,57	2,11	1,22
<b>BMI kg/m<sup>2</sup></b>	28,5 [24-34]	31,3 [26-36]	25,4 [22,7-29,4]	31,6 [27,4-40,6]
<b>Comorbidités</b>				
Diabète	45 (23%)	23 (32%)	7 (8,3%)	15 (37,5%)
Obésité*	81 (41,3%)	38 (52,8%)	19 (22,6%)	24 (60%)
HTA	68 (34,7%)	38 (52,8%)	13 (15,5%)	17 (42,5%)
Insuff. cardiaque	15 (7,6%)	3 (4,2%)	5 (6%)	7 (17,5%)
Insuff. rénale	18 (9,2%)	5 (6,9%)	5 (6%)	8 (20%)
Insuff. respiratoire	13 (6,6%)	9 (12,5%)	3 (3,6%)	8 (20%)
Hémopathie	11 (5,6%)	6 (8,3%)	2 (2,4%)	3 (7,5%)
Néoplasie évolutive	12 (6,1%)	11 (15,3%)	1 (1,2%)	-
Cirrhose ≥ B	12 (6,1%)	6 (8,3%)	2 (2,4%)	4 (10%)
Immunodépression**	13 (6,6%)	6 (8,3%)	4 (4,8%)	3 (7,5%)
Intox. tabagique	55 (28,1%)	18 (25,3%)	29 (34,5%)	8 (20%)
Intox. alcoolique	40 (20,5%)	17 (23,9%)	14 (16,7%)	9 (22,5%)
Handicap moteur	12 (6,1%)	9 (12,5%)	1 (1,2%)	2 (5%)
Score RANKIN	0 [0-0]	0 [0-1]	0 [0-0]	0 [0-1]
<b>Caractéristiques à l'entrée</b>				
SOFA	6 [4-10]	8 [5-11]	5 [3-7]	9 [6-11]
IGSII	46 [32-59]	54 [42,5-71,5]	33 [26,5-47]	55 [41-64]
Score LRINEC	6 [5-8,5]	8 [5-9]	6 [4-7]	7 [6-9]
Recours VM	158 (81%)	49 (69%)	82 (97,6%)	27 (67,5%)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mmHg	303,5 [233,5-386,5]	288 [233-380]	323 [242-382,5]	323 [242-382,5]
Recours amines	87 (44,6%)	43 (59,7%)	14 (16,9%)	30 (75%)
UV/P créat ml/min	65,6 [20-143]	28,6 [13,5-73,1]	138 [71,7-204]	30,4 [10-63,2]
Anti-inflammatoire***	56 (28,7%)	9 (12,5%)	38 (44%)	9 (22,5%)
<b>Biologie à l'entrée</b>				
Leucocytose /mm <sup>3</sup>	14060 [9760-20290]	16290 [8520-21880]	13665 [9950-16950]	15155 [10645-23290]
Lactate mmol/L	1,4 [0,9-2,6]	1,85 [1-3]	0,9 [0,7-1,3]	2,5 [1,4-3,6]
CPK UI/L	156 [63-427]	148 [49-554]	116 [59-247]	355,5 [95-796]
CRP mg/L	203 [130-274]	227 [141-303]	185 [128-275]	191 [127-261]
PCT ng/ml	3,1 [0,7-16,3]	1,1 [0,2-7,9]	1,1 [0,2-7,9]	9,8 [2,2-32]
PCT<0,5 ng/ml	35 (17,9)	27 (32,1)	27 (32,1)	1 (2,5)
<b>Durée VM jours</b>				
	6 [6-11]	5 [1-10]	7 [5-11]	5 [1-12,5]
<b>Durée séjour jours</b>				
Réanimation	13 [9-20]	16,5 [10,5-24,5]	11 [9-14,5]	12 [7-25]
Hôpital	19 [12-35]	28 [18-47]	13 [10-19]	30 [16-54]
<b>Mortalité</b>				
Réa	38 (19,4%)	21 (29,2%)	4 (4,8%)	13 (32,5%)
J28	38 (19,4%)	20 (27,8%)	4 (4,8%)	14 (35%)
6 mois	53 (27,3%)	32 (44,4%)	5 (6%)	16 (41%)
1 an	56 (29,2%)	34 (48,6%)	6 (7,1%)	16 (41%)

Variables exprimées en effectif (pourcentage) pour les variables qualitatives et médiane [1<sup>er</sup>-3<sup>ème</sup> quartile] pour les variables quantitatives. \* BMI>30kgm<sup>2</sup>. \*\*Chimiothérapie ou corticothérapie au long court. \*\*\*avant l'admission.

Concernant les données microbiologiques, il existait une documentation bactériologique pour 108 patients (55,1%). Les atteintes cervicales avaient un plus faible taux de documentation (33 patients sur 84, 39%).

La répartition des différents microorganismes est représentée sur la figure 2. Les infections étaient principalement monomicrobiennes (60,2%) avec une majorité d'infections à *Streptococcus sp.* (50%).

Les micro-organismes identifiés dans les atteintes polymicrobiennes étaient majoritairement des entérobactéries et des entérocoques (39,8%). On retrouvait aussi 25% de bactéries anaérobies.

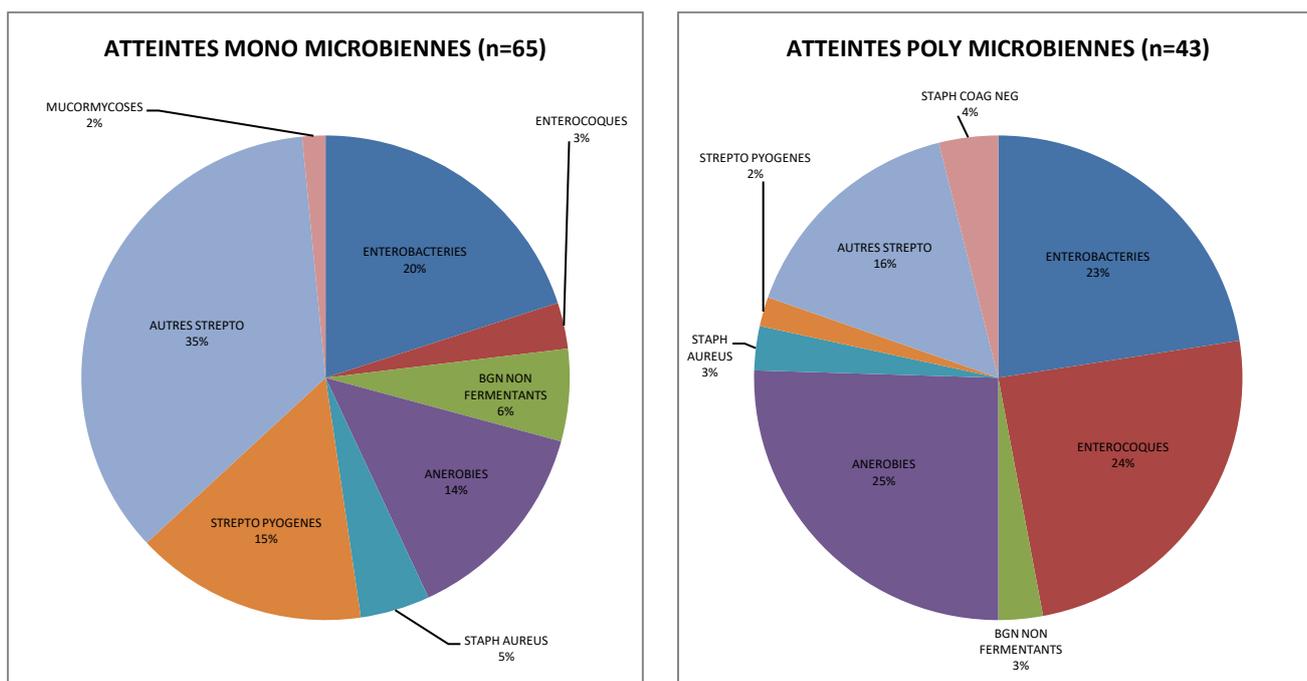


Figure 2. Données bactériologiques sur 108 patients. Données exprimées en pourcentage des micro-organismes identifiés.

Les antibiotiques les plus prescrits à la prise en charge initiale étaient majoritairement des  $\beta$ -lactamines+inhibiteur de  $\beta$ -lactamases anti-*Pseudomonas* dans les atteintes abdomino-périnéales et des membres (respectivement dans 79,2%

et 85% des cas).

Dans les atteintes cervicales, ce sont les  $\beta$ -lactamines+inhibiteur de  $\beta$ -lactamases non anti-*Pseudomonas* qui étaient principalement utilisées. Les aminosides étaient utilisés dans 70,8% des cas dans les atteintes abdominales, 52,5% des cas dans les atteintes des membres et seulement 14,3% des cas dans localisations cervico-faciales.

A noter que l'antibiothérapie initiale était inadaptée dans 13% des cas (14 patients). Les antibiothérapies inadaptées concernaient des entérobactéries et des bacilles Gram négatifs non fermentant avec principalement une résistance à l'association amoxicilline-acide clavulanique rattrapée par les céphalosporines de 3ème génération pour les localisations cervicales et une résistance à l'association pipéracilline-tazobactam pour les localisations abdomino périnéales et des membres.

Pour les patients dont l'antibiothérapie initiale était adaptée (87%), la décrémentation était possible dans 46,8% des cas, mais n'a été réalisée que dans 45,5% des cas.

### **Intérêt du dosage de la procalcitonine :**

L'intérêt de la PCT dans la prise en charge des infections sévères des parties molles peut être appréhendé selon deux modalités : analyse comme marqueur pronostique, et utilisation comme critère d'arrêt du traitement antibiotique.

### **PCT et pronostic :**

L'impact de la PCT sur le pronostic a été étudié en considérant son taux initial et sa cinétique de décroissance. Les données étaient exploitables pour 169 patients concernant l'étude de la valeur initiale et 162 patients concernant la cinétique de

décroissance sur les 10 premiers jours. Les résultats sont représentés dans le tableau 2. Les autres variables potentiellement associées à la mortalité sont également reportées dans le tableau 2.

La valeur de PCT d'entrée est significativement plus élevée dans le groupe de patients décédés à J28 par rapport aux survivants, et cette différence est retrouvée après stratification sur la localisation, excepté pour les membres. Le fait d'avoir une  $PCT < 0,5$  ng/ml à l'entrée est à l'inverse associé de façon significative à la survie. Le fait d'avoir une ascension de la PCT sur les 10 premiers jours de la prise en charge est significativement associée à la mortalité. La CRP est quant à elle significativement plus basse chez les patients décédés que chez les patients survivants. Cette significativité est conservée après stratification, sauf dans le groupe cervical. Sa cinétique n'est pas associée au pronostic. Un taux de lactates élevé est aussi significativement associé à la mortalité, ainsi que le taux de CPK. Cependant pour cette dernière variable, la significativité est perdue dans le groupe membres. Les leucocytes ne sont pas associés à la mortalité. La durée de ventilation mécanique est significativement plus longue pour les patients décédés. La prise d'AINS avant l'hospitalisation n'a aucun impact péjoratif sur la mortalité. Ils seraient même plutôt protecteurs, bien que de manière non significative.

L'âge  $\geq 65$  ans (OR 6,7 IC 95% 3,1-14,3), la présence de cirrhose  $\geq B$  selon le score de Child-Pugh (OR 6,9 IC95% 2,1-23,2), la présence d'une insuffisance rénale (OR 10,7 IC95% 3,4-33,7) ou d'une insuffisance respiratoire chronique (OR 4 IC 95% 1,3-12,8), la présence d'une hémopathie (OR 13,8 IC95% 3,4-54,9) et l'inadéquation de l'antibiothérapie initiale (OR 6,04, IC95% 1,85-19,7) étaient associées à une mortalité accrue.

Tableau 2. Variables biologiques et cliniques associées à la mortalité.

	Survie à J28	Décès à J28	P
<b>PCT ng/ml</b> (n=169)	3,1 [0,7-11,8]	28,6 [3,5-58,7]	1.10 <sup>-4</sup>
<b>-Abdo</b>	3 [0,9-13,2]	21,1 [4,5-114]	<1.10 <sup>-5</sup>
<b>-Cervicale</b>	1,6 [0,3-7,9]	35,9 [26,5-42,3]	0,00013
<b>-Membres</b>	10,1 [6,3-31,7]	25,2 [2,1-58,7]	0,6836
<b>PCT ≤ 0,5 ng/ml</b> (n=35)	34/140 (24,29%)	1/29 (3,45%)	OR=0,11 [0,01-0,84] p=0,01
<b>Ascension de PCT</b> (n=31)	16/131 (12,2%)	15/24 (62,5%)	11,98 [4,51-31,85] P<10 <sup>-5</sup>
<b>CRP mg/L</b> (n=174)	209 [133-284]	151 [115-222]	0,0078
<b>-Abdo</b>	249 [157-303]	152 [120-223]	0,0196
<b>-Cervicale</b>	185 [130-272]	236 [60-309]	0,92
<b>-Membres</b>	224 [128-273]	131 [71-181]	0,03
<b>Ascension de CRP</b> (n=172)	66/144 (45,83%)	16/28 (57,14%)	0,31
<b>Leucocytes /mm<sup>3</sup></b> (n=193)	14 060 [9 950-20 290]	13 975 [8 310-18 850]	0,44
<b>Lactate mmol/L</b> (n=157)	1,2 [0,8-1,8]	3,5 [2,2-7,8]	<10 <sup>-5</sup>
<b>-Abdo</b>	1,2 [0,8-1,8]	3,9 [2-7,8]	4.10 <sup>-4</sup>
<b>-Cervicale</b>	0,9 [0,7-1,3]	†	†
<b>-Membres</b>	1,7 [1,1-3,3]	2,8 [2,4-6,8]	0,03
<b>Lactate ≥2 mmol/L</b> (n=54)	33/131 (25,2%)	21/26 (80,8%)	OR 12,47 [4,35-35,72] p<1.10 <sup>-5</sup>
<b>Durée VM jours</b> (n=158)	5 [2-10]	11 [7-16]	<10 <sup>-5</sup>
<b>-Abdo</b>	2,5 [0-7]	10 [7-15]	1.10 <sup>-4</sup>
<b>-Cervicale</b>	7 [5-10]	16,5 [12,5-26]	0,005
<b>-Membres</b>	3 [0-10]	11 [6-18]	0,007
<b>Anti inflammatoires*</b> (n=104)	107/156 (68,6%)	7/38 (18,4%)	OR=0,49 [0,20-1,19] p=0,16
<b>CPK U/L</b> (n=159)	137 [58-336]	296 [84-796]	p=0,01
<b>-Abdo</b>	126 [41-382]	419,5 [84-1019]	0,03
<b>-Cervicale</b>	110 [59-243]	296 [28-658]	0,01
<b>-Membres</b>	422 [111-818]	197 [95-796]	0,66

Variables exprimées en effectif (pourcentage) pour les variables qualitatives et médiane [1<sup>er</sup>-3<sup>ème</sup> quartile] pour les variables quantitatives. † trop peu de patients décédés. \* avant l'admission.

Les valeurs de PCT n'étaient pas influencées par les bactéries isolées ( $p=0,36$ ) (Figure 4). Par ailleurs, une cinétique de PCT défavorable n'était pas associée de façon significative à une inadéquation de l'antibiothérapie, malgré une tendance (28,5% d'antibiothérapie inadaptée dans le groupe ayant une cinétique défavorable de la PCT, vs 11,86% dans le groupe ayant une cinétique favorable ;  $p=0,09$ ).

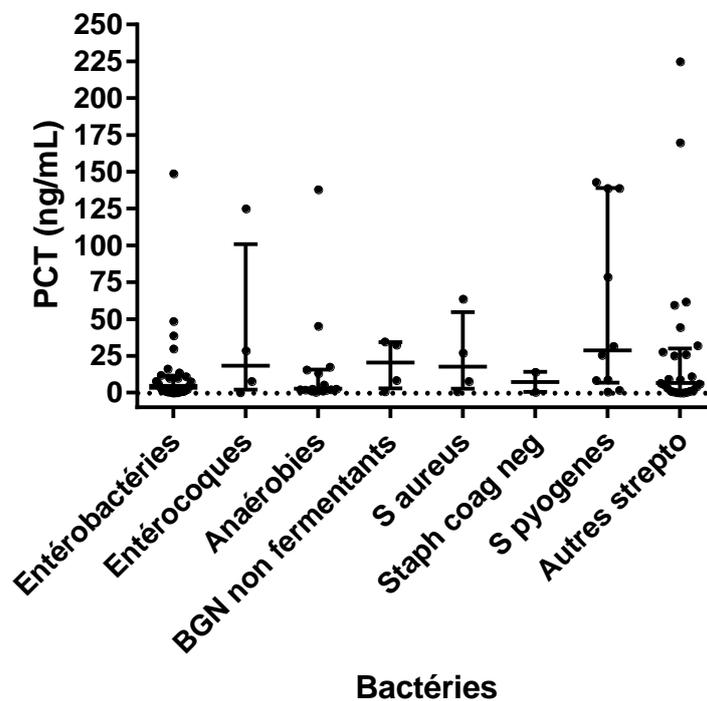


Figure 4. Valeurs de PCT en fonction de la bactérie incriminée. Représentation en box plot (médiane, 1er, 3ème quartile)

#### PCT et durée de traitement :

La durée de traitement effectivement réalisée a été comparée aux durées théoriques qui auraient été obtenues en appliquant la règle de décroissance de la PCT à 80% de sa valeur initiale/ou un taux inférieur à 0,5 ng/ml, ou en appliquant les recommandations de l'IDSA.

Les données étaient analysables pour 104 patients. Il y avait 92 patients exclus: 35 patients avaient une PCT négative à la prise en charge initiale, 27 patients n'avaient pas bénéficié de dosage de PCT dans les 48 premières heures, 15 patients étaient morts avant que les critères cinétiques ne soient obtenus et les mesures de PCT étaient insuffisantes pour 15 patients.

Les scores SOFA et IGS2 (p respectifs à 0,246 et 0,313) ainsi que les durées d'antibiothérapies constatées (p=0,053) étaient comparables chez les patient exclus par rapport aux patients participants à l'analyse.

Les durées d'antibiothérapie sont représentées dans le tableau 3. L'application des règles de l'IDSA aurait permis de diminuer significativement la durée médiane du traitement antibiotique (4 jours tout site confondu, 5 jours pour le site abdominal, 2 jours pour le site cervical et 5 jours pour les membres). Cette réduction aurait encore été plus marquée en appliquant la règle de décroissance de la PCT (6,5 jours de réduction tout site confondu, 7 jours pour l'atteinte abdominale, 5 jours pour l'atteinte cervicale, et 6 jours pour l'atteinte des membres). La différence de durée entre la règle IDSA et la règle PCT est significative ( $p=5.10^{-4}$  tout site confondu) mais ne demeure significative après stratification que pour le groupe cervical ( $p=8.10^{-3}$ , NS pour les atteintes abdominales et des membres).

Tableau 3. Comparaison des durées théoriques de traitement en fonction de l'utilisation des critères de l'IDSA ou de l'obtention d'une décroissance de PCT de 80% ou d'une PCT<0,5 g/L avec la durée de traitement effectivement prescrite.

	Durée effectivement réalisée	Durée selon IDSA	Durée selon PCT	P
<b>Tout site confondu (n=104)</b>	12,5 [10-17]	8,5 [5-13]	6 [5-9]	<1.10 <sup>-5</sup>
<b>Abdominales (n=43)</b>	14 [10-18]	9 [4-13]	7 [5-9]	<1.10 <sup>-5</sup>
<b>Cervicales (n=38)</b>	11 [10-14]	9 [6-12]	6 [4-7]	<1.10 <sup>-5</sup>
<b>Membres (n=23)</b>	13 [10-21]	8 [5-16]	7 [5-10]	1.10 <sup>-4</sup>

Données exprimées en médiane [1<sup>er</sup>-3<sup>e</sup> quartile].

## DISCUSSION

Notre étude s'appuie sur une cohorte rétrospective de patients atteints d'infections sévères des parties molles en réanimation. Elle suggère que la procalcitonine est un marqueur pronostique et qu'elle pourrait être un outil intéressant dans cette pathologie en permettant une réduction significative de la durée d'antibiothérapie.

La répartition anatomique des atteintes dans notre population est différente par rapport aux cohortes déjà publiées (76–79). Habituellement les atteintes abdomino-périnéales et des extrémités sont plus nombreuses que les atteintes cervico-faciales alors que l'atteinte cervicale est prédominante dans notre étude (42,9%). Ceci peut s'expliquer par le fait que notre centre est le centre de référence régional pour la prise en charge des infections des parties molles, du fait de l'organisation du réseau de soins, aboutissant à une centralisation de la très grande majorité de ces infections, pour un bassin de population de 4 millions d'habitants à l'échelle régionale. La mortalité des atteintes cervicales est faible et elle est en

accord avec les données de la littérature, puisque Wang et al. retrouvaient une mortalité de l'ordre de 7,7% (80).

Les scores LRINEC, similaires aux cohortes déjà publiées, valident également notre cohorte (72-75). Les facteurs de mauvais pronostic mis en évidence dans notre étude sont l'âge >65 ans, la présence d'une insuffisance rénale chronique, d'une insuffisance respiratoire chronique ou d'une cirrhose. Ceux-ci ont déjà été identifiés dans plusieurs publications (81). Notre cohorte est donc comparable en termes de gravité et de comorbidités aux données de la littérature.

Les taux de PCT à la prise en charge initiale sont corrélés à la gravité. En effet, les taux de procalcitonine sont significativement plus élevés chez les patients décédés. Il existe peu de données sur les taux de PCT à la prise en charge initiale dans la littérature. Al-Thani et al. retrouvaient des données similaires avec une stratification du risque de mortalité et du score SOFA en fonction des taux de PCT (77). Hansen et al. retrouvaient les mêmes résultats mais ceux-ci s'avéraient non significatifs en analyse multivariée (78). Dans notre étude, les patients avec un dosage de PCT négatif à la prise en charge initiale (<0,5 ng/ml) avaient un risque relatif de décès significativement plus faible par rapport aux autres patients. Ceci est un argument supplémentaire pour la valeur pronostique de la PCT.

Il est intéressant de signaler que la PCT a un comportement inverse à celui de la CRP en termes de valeur pronostique. En effet, contrairement à la PCT, les taux de CRP sont inversement liés à la mortalité dans notre cohorte, ce qui a déjà été décrit (79). Hansen et al. retrouvaient également une mortalité à 180 jours inversement liée aux valeurs de CRP mais les résultats devenaient non significatifs

en analyse multivariée (78).

La valeur diagnostique de la PCT n'a pas été étudiée compte tenu du fait que tous les patients inclus avaient par définition un diagnostic d'infection sévère des tissus mous. Il est tout de même à noter que 17,9% des patients avaient une PCT  $\leq$  0,5 ng/ml à la prise en charge initiale malgré une nécessité de prise en charge chirurgicale. Une seule étude s'est intéressée à notre connaissance à la valeur diagnostique de la PCT dans les infections des tissus mous. Celle-ci concernant uniquement des infections de localisation cervicale d'origine dentaire avec un recours à la chirurgie dans 68% des cas. La PCT était un mauvais indicateur d'indication chirurgicale avec une sensibilité de 33%. Cependant, seulement 2 patients sur les 68 inclus dans l'étude étaient hospitalisés en réanimation (82). Le diagnostic de telles infections reste clinique et le seul outil biologique d'aide au diagnostic connu dans la littérature est le score LRINEC qui n'est qu'une aide en cas de doute clinique et non un test diagnostique formel (71).

La cinétique de la PCT semble également intéressante. Une cinétique ascendante de la procalcitonine dans les 10 premiers jours de la prise en charge semble être un facteur de mauvaise évolution et est associée à une mortalité accrue. Il est tout de même à noter que des facteurs de mauvais pronostic autres que la procalcitonine comme la lactacidémie ont déjà été mis en évidence dans la littérature et sont retrouvés dans notre étude. On peut se poser la question de l'intérêt de mettre en évidence un nouveau facteur pronostique biologique. Ceci n'aurait de pertinence clinique uniquement si ce marqueur permettait de changer la prise en charge de façon à améliorer le pronostic des patients. Ainsi, une cinétique de PCT

défavorable pourrait inciter le clinicien à se poser la question d'une nécessité de reprise chirurgicale ou d'une incrémentation de l'antibiothérapie. Dans ce cadre, l'intérêt du dosage de la procalcitonine reste à démontrer. Friederichs et al. (83) se sont déjà intéressés à la décroissance de la PCT entre J1 et J2 comme marqueur de reprise chirurgicale dans les infections nécrosantes des tissus mous. Un ratio de décroissance inférieur à 1,14 était associé à une reprise chirurgicale avec une sensibilité de 83,3% et une spécificité de 71,4% et (VPP et VPN respectivement de 75,8 et 80%). Nous avons également analysé la relation entre la cinétique de PCT et l'inadéquation de l'antibiothérapie initiale. En effet, celle-ci est un facteur de mauvais pronostic habituel (84) qui est également retrouvé dans notre étude. Dans notre cohorte, il existe une tendance entre une cinétique de PCT défavorable dans les 10 premiers jours et l'inadéquation de l'antibiothérapie initiale, mais de manière non significative. Cependant, l'inadéquation de l'antibiothérapie ne concernant que 14 patients et la cinétique n'était analysable que pour 13 patients. Compte tenu de ce faible effectif, la puissance était peut-être insuffisante pour mettre en évidence une association significative. Plusieurs études ont déjà montré une association entre une cinétique défavorable de PCT et l'inadéquation de l'antibiothérapie en dehors des infections des parties molles (65,66). Une seule étude a testé un algorithme d'incrémentaire de l'antibiothérapie basé sur la procalcitonine en réanimation et n'a pas retrouvé d'avantage sur la mortalité. Celle-ci retrouvait même une augmentation significative de l'exposition aux antibiotiques à large spectre avec une augmentation de la durée de séjour (67): ces données ne permettent donc pas d'inscrire la PCT dans ce cadre.

En revanche, la cinétique de la PCT semble intéressante pour guider la durée d'antibiothérapie. Dans les infections des parties molles, les recommandations concernant la durée d'antibiothérapie ne sont pas claires (7) et il existe une forte disparité de durée d'antibiothérapie entre les équipes (29). L'incidence des bactéries multi-résistantes est en constante augmentation et elle est responsable d'une surmortalité importante (85). L'exposition aux antibiotiques est clairement identifiée comme un facteur d'émergence des bactéries multi-résistantes (86) et une réduction de la durée d'antibiothérapie est une des stratégies proposées pour lutter contre cette émergence (87).

Notre étude suggère que les recommandations de l'IDSA ne sont pas appliquées puisque les durées d'antibiothérapie effectivement réalisées sont significativement plus longues qu'en cas de suivi des recommandations de l'IDSA. Il est à noter que les études précédemment publiées font état d'une durée d'antibiothérapie comparable à la notre ce qui laisse suggérer que les recommandations de l'IDSA sont également peu appliquées dans les autres centres. En effet, Faraklas et al. (29) retrouvaient sur 335 patients répartis sur 3 centres une durée médiane d'antibiothérapie de 11 jours [7-19] là où la durée d'antibiothérapie pour la totalité de notre cohorte se trouve à 12 jours [10-15].

L'utilisation de la cinétique de la procalcitonine aurait permis une réduction significative de la durée d'antibiothérapie de 6,5 jours pour les 104 patients pour lesquels les données étaient exploitables. Cette réduction de la durée de traitement sur la PCT semble possible pour chacune des localisations, de manière significative. L'utilisation d'un algorithme utilisant la procalcitonine était significativement

supérieure au suivi des recommandations de l'IDSA en termes de réduction d'exposition aux antibiotiques. Cependant, cette significativité était perdue pour les atteintes abdomino-périnéales et des membres lors de l'analyse en sous groupe.

Plusieurs études positives s'intéressant à la PCT comme outil de réduction de la durée d'antibiothérapie en réanimation ont déjà inclus des patients atteints d'infections des parties molles. Ils représentaient 11 patients (2%) dans l'étude de Bouadma et al. (68) et 26 patients (2,3%) pour De Jong et al. (75). Cependant, aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement aux infections sévères des parties molles.

La réduction de durée d'antibiothérapie peut paraître importante dans notre étude. Cependant, une étude récente s'intéressant à des patients de réanimation chirurgicale dans le cadre de péritonites secondaires retrouvaient également une réduction de 50% de la durée d'antibiothérapie qui passait de 10,2 jours à 5,1 jours (88) sans impact négatif sur le devenir des patients.

Nous n'avons pas recherché quel aurait été l'impact économique d'une réduction de la durée du traitement antibiotiques mais les données de la littérature sont en faveur d'un impact important d'une stratégie antibiotique basée sur la PCT en termes de coût du séjour. Une revue de la littérature récente a montré une réduction du coût global du séjour en réanimation de 9,2% (89).

Concernant l'intérêt principal de la diminution de l'exposition aux antibiotiques qu'est la diminution de la pression de sélection, aucune étude n'a pour le moment mis en évidence de réduction du taux de bactéries multi-résistantes secondairement à un algorithme de gestion de la durée d'antibiothérapie basé sur la PCT. Les arguments physiopathologiques sont cependant forts (90) et aucun essai clinique sur la procalcitonine n'avait cet objectif comme critère de jugement principal. Plusieurs études ont déjà montré l'impact de stratégies restrictives d'utilisation des antibiotiques sur la survenue de bactéries multi-résistantes (87).

Cette étude n'est qu'une étude rétrospective et comporte de nombreux biais. Tout d'abord, il est impossible de déterminer l'impact qu'aurait eu un arrêt plus précoce théorique de l'antibiothérapie sur le devenir des patients: durée de séjour, mortalité, nécessité de reprise chirurgicale, développement de bactéries multi-résistantes. Ensuite, l'échantillon est faible et de nombreux patients ont été exclus, notamment 35 patients (17,9%) pour lesquels les taux de PCT étaient négatifs à la prise en charge initiale et pour lesquels la durée du traitement antibiothérapie n'aurait pas pu être guidée par la PCT. Ces patients sont majoritairement issus des atteintes cervicales avec un total de 32,5% des patients dans cette sous population pour lesquels la PCT n'aurait pas pu être utilisée.

## CONCLUSION

Cette étude s'appuie sur une cohorte importante de patients atteints d'infections nécrosantes des tissus mous en réanimation. La procalcitonine est un marqueur de l'inflammation pertinent dans la prise en charge de ces pathologies. La valeur initiale de procalcitonine semble un marqueur pronostique important et des valeurs élevées semblent associées à la mortalité. La cinétique de la PCT semble également intéressante et elle est le reflet de la bonne évolution clinique du patient. Cependant, la pertinence clinique de la PCT comme marqueur pronostique est probablement faible, d'autant plus qu'il existe déjà des facteurs pronostiques reconnus dans la littérature comme par exemple l'hyperlactacidémie qui est également retrouvée dans notre étude.

C'est dans la gestion de la durée de l'antibiothérapie que la procalcitonine semble la plus intéressante dans la prise en charge des infections sévères des tissus mous en réanimation. L'utilisation d'un algorithme d'arrêt de l'antibiothérapie en fonction de la décroissance de la procalcitonine avec un arrêt du traitement antibiotique en cas de décroissance de plus de 80% par rapport à la valeur initiale ou lorsque la PCT est  $<0,5$  ng/ml aurait permis une réduction significative de la durée d'antibiothérapie. Ces données méritent d'être confirmées par une étude prospective interventionnelle pour vérifier le bénéfice éventuel d'une telle pratique notamment sur le taux de reprise chirurgicale, la durée de séjour, l'émergence de bactéries résistantes, le coût, et la mortalité.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Das DK, Baker MG, Venugopal K. Increasing incidence of necrotizing fasciitis in New Zealand: a nationwide study over the period 1990 to 2006. *J Infect*. 2011 Dec;63(6):429–33.
2. May AK. Skin and Soft Tissue Infections. *Surg Clin North Am*. 2009 Apr;89(2):403–20.
3. Eckmann C. The importance of source control in the management of severe skin and soft tissue infections: *Curr Opin Infect Dis*. 2016 Apr;29(2):139–44.
4. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 15;44(2):159–77.
5. Société de réanimation de langue française (SRLF), Société française d'anesthésie-réanimation (Sfar), Bretonnière C. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). *Anesth Réanimation*. 2015 Jul;1(4):373–96.
6. Avril MF, Peyramond D. Érysipèle et fasciite nécrosante: prise en charge Texte court. *Médecine Mal Infect*. 2000;30(5):239–240.
7. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014 Jul 15;59(2):e10–52.
8. Salcido RS. Necrotizing fasciitis: reviewing the causes and treatment strategies. *Adv Skin Wound Care*. 2007 May;20(5):288-293; quiz 294-295.
9. Sarani B, Strong M, Pascual J, Schwab CW. Necrotizing Fasciitis: Current Concepts and Review of the Literature. *J Am Coll Surg*. 2009 Feb;208(2):279–88.
10. Olsen RJ, Musser JM. Molecular Pathogenesis of Necrotizing Fasciitis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2010 Jan;5(1):1–31.
11. Arif N, Yousfi S, Vinnard C. Deaths from necrotizing fasciitis in the United States, 2003–2013. *Epidemiol Infect*. 2016 Apr;144(06):1338–44.
12. Phan HH, Cocanour CS. Necrotizing soft tissue infections in the intensive care unit: *Crit Care Med*. 2010 Sep;38:S460–8.
13. Chosidow O, Bourgaultvillada I. Dermohypodermes bactériennes nécrosantes et fasciites nécrosantes Necrotizing cellulitis and necrotizing fasciitis. *Réanimation*. 2001 May;10(3):276–81.
14. Bouvet A. Dermo-hypodermes nécrosantes: données microbiologiques et pathogéniques. *Médecine Mal Infect*. 2000 Dec;30:406s–414s.

15. Wagschal D. Histoire et étymologie de l'érysipèle. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2015 Mar;142(3):210–9.
16. Hippocrate. Epidémies, livre III, chapitre 4.
17. Blair J. Jean Dominique, First Baron Larrey. *J R Army Med Corps*. 2005 Sep 1;151(3):207–8.
18. Debue-Barazer C. La gangrène gazeuse pendant la première guerre mondiale. Paris: Belin; 2002. 236 p. (Annales de démographie historique).
19. Watanabe S, Takemoto N, Ogura K, Miyoshi-Akiyama T. Severe invasive streptococcal infection by *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*: Severe invasive streptococcal infection. *Microbiol Immunol*. 2016 Jan;60(1):1–9.
20. Ellis Simonsen SM, Van Orman ER, Hatch BE, Jones SS, Gren LH, Hegmann KT, et al. Cellulitis incidence in a defined population. *Epidemiol Infect*. 2005 Sep 7;134(02):293.
21. Audureau E, Hua C, de Prost Nicolas N, Hemery F, Decousser JW, Bosc R, et al. Mortality of Necrotising Fasciitis: relative influence of individual and hospital-level factors, a Nationwide Multi-Level Study, France, 2007-2012. *Br J Dermatol*. 2017 Apr 27;
22. Boyer A, Vargas F, Coste F, Saubusse E, Castaing Y, Gbikpi-Benissan G, et al. Influence of surgical treatment timing on mortality from necrotizing soft tissue infections requiring intensive care management. *Intensive Care Med*. 2009 May;35(5):847–53.
23. Anaya DA, Dellinger EP. Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Mar 1;44(5):705–10.
24. Mathieu D, Nevière R, Chagnon J-L, Wattel F. Les infections anaérobies des tissus mous. *Réanimation Urgences*. 1994 Jan;3(4):435–49.
25. Willy C, Rieger H, Vogt D. Hyperbare Oxygenation bei nekrotisierenden Weichteilinfektionen: Kontra. *Chir*. 2012 Nov;83(11):960–72.
26. Mathieu D, Wattel F. Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygen on Microorganisms and Host Defences Against Infection. In: Mathieu D, editor. *Handbook on Hyperbaric Medicine* [Internet]. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 2006:103–19.
27. Devaney B, Frawley G, Frawley L, Pilcher DV. Necrotising soft tissue infections: the effect of hyperbaric oxygen on mortality. *Anaesth Intensive Care*. 2015 Nov;43(6):685–92.
28. Prost N de, Lipman J, Mimoz O. Therapeutic targets in necrotizing soft tissue infections. *Intensive Care Med*. 2017 May 4;1–3.

29. Faraklas I, Yang D, Eggerstedt M, Zhai Y, Liebel P, Graves G, et al. A Multi-Center Review of Care Patterns and Outcomes in Necrotizing Soft Tissue Infections. *Surg Infect*. 2016 Dec;17(6):773–8.
30. Moya F, Nieto A, R-Candela JL. Calcitonin Biosynthesis: Evidence for a Precursor. *Eur J Biochem*. 1975 Jul;55(2):407–13.
31. Bohuon C. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med*. 2000 Feb;26(2):S146–7.
32. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet Lond Engl*. 1993 Feb 27;341(8844):515–8.
33. Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000;49 Suppl 1:S57-61.
34. Müller 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<sup>1</sup>. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan;86(1):396–404.
35. Nylén ES, O'Neill W, Jordan MH, Snider RH, Moore CF, Lewis M, et al. Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. 1992 Sep;24(9):439–43.
36. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Dec;79(6):1605–8.
37. Linscheid P, Seboek D, Nylén ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology*. 2003 Dec;144(12):5578–84.
38. Whang KT, Vath SD, Becker KL, Snider RH, Nylén ES, Muller B, et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis: *Shock*. 2000 Jul;14(1):73–8.
39. Balog A, Ocsóvszki I, Mándi Y. Flow cytometric analysis of procalcitonin expression in human monocytes and granulocytes. *Immunol Lett*. 2002 Dec 3;84(3):199–203.
40. Matera G, Quirino A, Giancotti A, Pulicari M, Rametti L, Rodríguez M, et al. Procalcitonin neutralizes bacterial LPS and reduces LPS-induced cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *BMC Microbiol*. 2012;12(1):68.
41. Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, Tiefenthaler W, Wiedermann CJ, Lindner KH, et al. Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Crit Care Med*. 2002 May;30(5):1112–7.

42. Monneret G, Arpin M, Venet F, Maghni K, Debard A-L, Pachot A, et al. Calcitonin gene related peptide and N-procalcitonin modulate CD11b upregulation in lipopolysaccharide activated monocytes and neutrophils. *Intensive Care Med.* 2003 Jun;29(6):923–8.
43. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004 May;32(5):1166–9.
44. Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escrivan T, Guery B. Diagnostic and Prognostic Values of Admission Procalcitonin Levels in Community–Acquired Pneumonia in an Intensive Care Unit. *Infection.* 2005 Aug;33(4):257–63.
45. Nylén ES, Whang KT, Snider RH, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med.* 1998 Jun;26(6):1001–6.
46. Becker KL, Nylén ES, Snider RH, Müller B, White JC. Immunoneutralization of procalcitonin as therapy of sepsis. *J Endotoxin Res.* 2003;9(6):367–74.
47. Tavares E, Miñano FJ. Immunoneutralization of the aminoprocitonin peptide of procalcitonin protects rats from lethal endotoxaemia: neuroendocrine and systemic studies. *Clin Sci.* 2010 Dec 1;119(12):519–34.
48. Hoffmann G, Czechowski M, Schloesser M, Schobersberger W. Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Crit Care Med.* 2002 Sep;30(9):2091–5.
49. Dahaba AA, Metzler H. Procalcitonin's role in the sepsis cascade. Is procalcitonin a sepsis marker or mediator? *Minerva Anesthesiol.* 2009 Aug;75(7–8):447–52.
50. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2004 Jul 15;39(2):206–17.
51. Meisner M. Procalcitonin: biochemistry and clinical diagnosis. Bremen, Germany: UNI-MED Verlag AG; 2010.
52. Leroy S, Adamsbaum C, Marc E, Moulin F, Raymond J, Gendrel D, et al. Procalcitonin as a Predictor of Vesicoureteral Reflux in Children With a First Febrile Urinary Tract Infection. *J Urol.* 2006 Feb;175(2):728–9.
53. Caillaud C, Abély M, Pons A, Brunel D, Viprey M, Pietrement C. Évaluation d'un protocole de limitation des indications de cystographie dans les infections urinaires fébriles. *Arch Pédiatrie.* 2013 May;20(5):476–83.
54. Stannard D. Procalcitonin to Initiate or Discontinue Antibiotics in Acute Respiratory Tract Infections. *Crit Care Nurse.* 2014 Apr 1;34(2):75–6.

55. Hankey B, Riley B. BET 1: use of a procalcitonin algorithm to guide antimicrobial therapy in COPD exacerbations can reduce antibiotic consumption with no increase in rates of treatment failure or mortality: Table 1. *Emerg Med J*. 2015 Jun;32(6):493.2-495.
56. Long W, Li L, Huang G, Zhang X, Zhang Y, Tang J, et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: a randomized controlled study with 12-month follow-up. *Crit Care [Internet]*. 2014 Oct;18(5):471.
57. Viallon A, Desseigne N, Marjollet O, Biryńczyk A, Belin M, Guyomarch S, et al. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Crit Care*. 2011;15(3):R136.
58. Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Practice guidelines for acute bacterial meningitidis (except newborn and nosocomial meningitis). *Med Mal Infect*. 2009 Jun;39(6):356–67.
59. 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.
60. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Beger HG. The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Intensive Care Med*. 2000 Feb;26(2):S159–64.
61. Layios N, Lambermont B, Canivet J-L, Morimont P, Preiser J-C, Garweg C, et al. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients\*: *Crit Care Med*. 2012 Aug;40(8):2304–9.
62. Charles PE, Kus E, Aho S, Prin S, Doise J-M, Olsson N-O, et al. Serum procalcitonin for the early recognition of nosocomial infection in the critically ill patients: a preliminary report. *BMC Infect Dis [Internet]*. 2009 Dec;9(1):249.
63. Theodorou VP, Papaioannou VE, Tripsianis GA, Panopoulou MK, Christophoridis EK, Kouliatsis GA, et al. Procalcitonin and procalcitonin kinetics for diagnosis and prognosis of intravascular catheter-related bloodstream infections in selected critically ill patients: a prospective observational study. *BMC Infect Dis [Internet]*. 2012 Dec;12(1):247.
64. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo JM, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2008 Feb 1;31(2):356–62.
65. Georgopoulou A-P, Savva A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Georgitsi M, Raftogiannis M, Antonakos N, et al. Early changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis. *J Crit Care*. 2011 Jun;26(3):331.e1-331.e7.

66. Trásy D, Tánčzos K, Németh M, Hankovszky P, Lovas A, Mikor A, et al. Early procalcitonin kinetics and appropriateness of empirical antimicrobial therapy in critically ill patients: A prospective observational study. *J Crit Care*. 2016 Aug;34:50–5.
67. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr TT, Andersen MH, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med*. 2011 Sep;39(9):2048–58.
68. 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.
69. 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.
70. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock – a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17(6):R291.
71. Wong C-H, Khin L-W, Heng K-S, Tan K-C, Low C-O. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med*. 2004 Jul;32(7):1535–41.
72. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med*. 2008 Mar;36(3):941–52.
73. Rhee C. Using Procalcitonin to Guide Antibiotic Therapy. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2016 Dec 7;4(1): ofw249.
74. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, 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 Sep 9;302(10):1059–66.
75. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jul;16(7):819–27.
76. Hua C, Sbidian E, Hemery F, Decousser JW, Bosc R, Amathieu R, et al. Prognostic factors in necrotizing soft-tissue infections (NSTI): A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Dec;73(6):1006–1012.e8.
77. Al-Thani H, El-Menyar A, Shaikh N, Mudali IN, Mekkodathil A, Asim M, et al. Risk Stratification of Necrotizing Fasciitis Based on the Initial Procalcitonin Concentration: A Single Center Observational Study. *Surg Infect*. 2015 Dec;16(6):806–12.

78. Hansen MB, Rasmussen LS, Garred P, Bidstrup D, Madsen MB, Hyldegaard O. Pentraxin-3 as a marker of disease severity and risk of death in patients with necrotizing soft tissue infections: a nationwide, prospective, observational study. *Crit Care Lond Engl*. 2016 Feb 15;20:40.
79. Moore SA, Levy BH, Prematilake C, Dissanaikie S. The Prediction Predicament: Rethinking Necrotizing Soft Tissue Infections Mortality. *Surg Infect*. 2015 Dec;16(6):813–21.
80. Wang L-F, Kuo W-R, Tsai S-M, Huang K-J. Characterizations of life-threatening deep cervical space infections: a review of one hundred ninety-six cases. *Am J Otolaryngol*. 2003 Apr;24(2):111–7.
81. Jabbour G, El-Menyar A, Peralta R, Shaikh N, Abdelrahman H, Mudali IN, et al. Pattern and predictors of mortality in necrotizing fasciitis patients in a single tertiary hospital. *World J Emerg Surg WJES [Internet]*. 2016 Aug 8;11:40.
82. Bertolus C, Schouman T, Aubry A, Hausfater P. Is procalcitonin a useful biomarker for the risk stratification of facial cellulitis? *J Cranio-Maxillofac Surg*. 2016 Aug;44(8):995–7.
83. Friederichs J, Hutter M, Hierholzer C, Novotny A, Friess H, Bühren V, et al. Procalcitonin ratio as a predictor of successful surgical treatment of severe necrotizing soft tissue infections. *Am J Surg*. 2013 Sep;206(3):368–73.
84. Davey PG, Marwick C. Appropriate vs. inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Apr;14 Suppl 3:15–21.
85. Colomb-Cotin M, Lacoste J, Brun-Buisson C, Jarlier V, Coignard B, Vaux S. Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, 2012. *Antimicrob Resist Infect Control [Internet]*. 2016 Dec 12;5:56.
86. Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N, Kearney MP, Scott MG, Darwish Elhajji FW, et al. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Jul;74(1):171–9.
87. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Jun 1;66(6):1223–30.
88. Maseda E, Suarez-de-la-Rica A, Anillo V, Tamayo E, García-Bernedo CA, Ramasco F, et al. Procalcitonin-guided therapy may reduce length of antibiotic treatment in intensive care unit patients with secondary peritonitis: A multicenter retrospective study. *J Crit Care*. 2015 Jun;30(3):537–42.
89. Kip MMA, Kusters R, IJzerman MJ, Steuten LMG. A PCT algorithm for discontinuation of antibiotic therapy is a cost-effective way to reduce antibiotic exposure in adult intensive care patients with sepsis. *J Med Econ*. 2015 Nov 2;18(11):944–53.

90. Baquero F, Negri MC, Morosini MI, Blázquez J. Antibiotic-selective environments. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1998 Aug;27 Suppl 1:S5-11.

**AUTEUR :** POULY Olivier

**Date de Soutenance :** 15 JUIN 2017

**Titre de la Thèse :** Intérêt de la procalcitonine dans la prise en charge des infections sévères des tissus mous en réanimation.

**Thèse - Médecine - Lille 2017**

**Cadre de classement :** *Réanimation*

**DES + spécialité :** *Anesthésie-réanimation*

**Mots-clés :** procalcitonine - infections des tissus mous - réanimation

**Résumé :**

**Introduction** : La procalcitonine (PCT) est un biomarqueur utilisable pour rationaliser la durée de l'antibiothérapie dans certaines infections, notamment respiratoires. Il y a cependant très peu de données en ce qui concerne son intérêt éventuel dans la prise en charge des infections sévères des parties molles.

**Objectif** : Evaluer l'intérêt de la procalcitonine comme marqueur pronostique et comme outil pour guider la durée d'antibiothérapie dans les infections sévères des parties molles en réanimation.

**Méthode** : Etude de cohorte rétrospective monocentrique incluant tous les cas d'infections sévères des parties molles pris en charge en réanimation au CHRU de Lille du 01 janvier 2013 au 31 décembre 2015. Les données démographiques et clinico-biologiques ont été recueillies en utilisant un questionnaire standardisé. Les valeurs de PCT initiales ainsi que leur cinétique étaient analysées. La durée de traitement théorique basée sur un algorithme de décroissance de la PCT a été comparée à la durée effective.

**Résultats** : La cohorte était composée de 196 patients avec un score LRINEC médian à 6 [5-8,5] et un score SOFA à 6 [4-10]. La mortalité à J28 était de 19.4%. Les valeurs de PCT à l'entrée étaient significativement associées à la mortalité à J28 (valeur initiale 28,6 ng/ml [3,5-58,7] chez les patients décédés versus 3,1 ng/ml [0,7-11,8] chez les survivants,  $p=10^{-4}$ ). Une cinétique de décroissance défavorable sur les 10 premiers jours était également associée à un mauvais pronostic (12,2% des patients survivants avaient une cinétique défavorable versus 62,5% des patients décédés,  $p<10^{-5}$ ). La durée d'antibiothérapie médiane observée était de 12,5 jours [10-17]. Un algorithme d'arrêt de l'antibiothérapie en cas de décroissance de PCT >80% ou en cas de dosage de PCT <0,5 ng/ml aurait permis une réduction significative de la durée d'antibiothérapie de 6,5 jours [5-8] ( $p=10^{-5}$ ). Cette diminution de la durée de l'antibiothérapie était réalisable quel que soit le site. Par contre 17,9% des patients avaient une PCT initiale inférieure à 0,5 ng/ml, principalement dans le groupe des atteintes cervicales.

**Conclusion** : La procalcitonine pourrait être un bon marqueur pronostique ainsi qu'un outil pertinent pour raccourcir la durée d'antibiothérapie dans les infections sévères des parties molles. Il faudra cependant évaluer prospectivement l'impact d'une telle pratique en termes de reprise chirurgicale et de devenir des patients.

**Composition du Jury :**

**Président :** Pr MATHIEU

**Assesseurs :** Pr BROUSSEAU, Dr POISSY, Dr PARMENTIER