

UNIVERSITÉ DE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Intérêt diagnostique et pronostique de la procalcitonine dans le sepsis et les infections bactériennes chez le patient porteur d'hémopathie maligne admis en soins intensifs et réanimation : analyse post-hoc d'une cohorte multicentrique prospective du Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie.**

Présentée et soutenue publiquement le 8 Octobre 2020 à 14h00  
au Pôle Recherche  
par **Margot VASSEUR**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Raphael FAVORY**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Saadalla NSEIR**

**Monsieur le Professeur Julien POISSY**

**Madame le Docteur Virginie LEMIALE**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Anne-Sophie MOREAU**

---

## **AVERTISSEMENT**

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

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>CSH</b> : Cellules souches hématopoïétiques	<b>LA</b> : Leucémie aigue
<b>SOFA</b> : Sepsis-Related Organ Failure	<b>LNH</b> : Lymphome non hodgkinien
<b>ICU</b> : Intensive care unit	<b>SAM</b> : Syndrome d'activation macrophagique
<b>IL10</b> : Interleukine 10	<b>PNN</b> : Polynucléaires neutrophiles
<b>PCT</b> : Procalcitonine	<b>PaO<sub>2</sub></b> : Pression partielle en oxygène
<b>CALC-I</b> : Calcitonine-I	<b>IRA</b> : Insuffisance rénale aigue
<b>IL1(β)</b> : Interleukine 1 (beta)	<b>AKI</b> : Acute kidney injury
<b>TNFα</b> : Tumor necrosis factor alpha	<b>KDIGO</b> : Kidney Disease : Improving Global Outcome
<b>IL6</b> : Interleukine 6	<b>PaCO<sub>2</sub></b> : Pression partielle en dioxyde de carbone
<b>IFNγ</b> : Interféron gamma	<b>PAM</b> : Pression artérielle moyenne
<b>CRP</b> : Protéine C réactive	<b>RVP</b> : Rapport de vraisemblance positif
<b>CT</b> : Calcitonine	<b>RVN</b> : Rapport de vraisemblance négatif
<b>GVH</b> : Graft versus host (maladie du greffon contre l'hôte)	<b>EER</b> : Epuration extra-rénale
<b>SIRS</b> : Syndrome de réponse inflammatoire systémique	<b>VI</b> : Ventilation invasive
<b>ASC</b> : Aire sous la courbe	<b>VNI</b> : Ventilation non invasive
<b>ROC</b> : Receiver operating characteristics	<b>IWG</b> : Imaging working group
<b>ICU</b> : Intensive care unit	<b>TEP-TDM-FDG</b> : Tomographie à émission de positons au 2-(18)-Fluoro-2-désoxy-D-glucose couplée à la tomodensitométrie.
<b>Se</b> : Sensibilité	<b>SDRA</b> : Syndrome de détresse respiratoire aigue
<b>Sp</b> : Spécificité	<b>ACR</b> : Arrêt cardio-respiratoire
<b>VPP</b> : Valeur prédictive positive	<b>SDMV</b> : Syndrome de défaillance multiviscéral
<b>VPN</b> : Valeur prédictive négative	<b>SP</b> : Sans précision
<b>ProHOSP</b> : Procalcitonin Guided Antibiotic Therapy and Hospitalisation in Patients With Lower Respiratory Tract Infections	<b>BGN</b> : Bacille Gram négatif
<b>ProREAL</b> : Effectiveness and Safety of Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy in Lower Respiratory Tract Infections in "Real Life": An International, Multicenter Poststudy Survey	<b>BGP</b> : Bacille Gram positif
<b>PRORATA</b> : Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units	<b>CGP</b> : Cocci Gram Positif
<b>SAPS</b> : The Stop Antibiotics on Procalcitonin guidance Study	<b>CMV</b> : Cytomégalovirus
<b>MASCC</b> : Multinational Association of Supportive Care in Cancer	<b>HHV6</b> : Herpèsvirus humain type 6

---

## TABLES DES MATIERES

<b>RESUME</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>4</b>
<b>A. LE PATIENT D'ONCO-HÉMATOLOGIE EN RÉANIMATION : NOUVEAUX PARADIGMES</b>	<b>4</b>
<b>B. SEPSIS ET ANTIBIOTHÉRAPIE CHEZ LE PATIENT D'ONCO-HÉMATOLOGIE EN RÉANIMATION : ETATS DES LIEUX ET ENJEUX</b>	<b>5</b>
<b>C. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PROCALCITONINE ET INTÉRÊT DANS LE DIAGNOSTIC DES INFECTIONS BACTÉRIENNES</b>	<b>8</b>
<b>D. INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE DE LA PCT</b>	<b>12</b>
Intérêt de la PCT chez le patient admis en réanimation .....	14
Intérêt de la PCT chez le patient d'onco-hématologie .....	15
<b>E. PCT ET STRATEGIE ANTIBIOTIQUE</b>	<b>16</b>
PCT et stratégie antibiotique chez le patient admis en réanimation .....	17
PCT et stratégie antibiotique chez le patient d'onco-hématologie .....	19
<b>F. VALEUR PRONOSTIQUE DE LA PCT</b>	<b>20</b>
Chez le patient de réanimation .....	20
Chez le patient d'oncohématologie .....	21
<b>INTÉRÊT ET OBJECTIFS DE NOTRE ÉTUDE</b>	<b>23</b>
<b>MATERIELS ET METHODE</b>	<b>25</b>
Population à l'étude .....	25
Définitions et caractéristiques d'intérêt .....	26
Analyses statistiques .....	30
<b>RÉSULTATS</b>	<b>32</b>
<b>A. DONNEES ET RESULTATS GENERAUX</b>	<b>32</b>
Caractéristiques des patients .....	32
Description du statut infectieux .....	34
Caractéristiques des patients selon leur statut infectieux. ....	36
Comparaison des concentrations sériques de PCT à J1 entre les 3 groupes.....	38
Potentiels facteurs de variabilité de la PCT à l'admission. ....	40
<b>B. VALIDITÉ DE LA PCT DANS LE SEPSIS TOUTE CAUSE CONFONDUE.</b>	<b>42</b>
<b>C. VALIDITÉ DIAGNOSTIQUE DE LA PCT DANS LE SEPSIS BACTÉRIEN ET INTERET DANS LA STRATEGIE D'EPARGNE ANTIBIOTIQUE</b>	<b>43</b>
Comparaison des concentrations de PCT entre les patients atteints d'infections bactériennes et les patients non atteints d'infections bactériennes. ....	43
Pouvoir discriminant de la PCT dans le sepsis bactérien .....	45
Seuil diagnostique optimal et performances diagnostiques de la PCT dans le sepsis bactérien.....	46
Performances diagnostiques testées aux seuils usuels issus de la littérature. ....	46
<b>D. VALEUR PRONOSTIQUE DE LA PCT</b>	<b>48</b>
PCT à l'admission, nombre de suppléances d'organe au cours du séjour en réanimation et durée d'hospitalisation en réanimation. ....	48
Valeur de la PCT à J1 et J3 et mortalité en réanimation .....	48
Cinétique de la PCT entre J1 et J3 et mortalité en réanimation .....	49
<b>DISCUSSION</b>	<b>51</b>
Niveaux de PCT dans le sepsis et les infections bactériennes.....	52
Pouvoir discriminant et performances diagnostiques de la PCT. ....	53
Impact de la neutropénie et des caractéristiques de la maladie hématologique sous-jacente. ....	55
Valeur pronostique de la PCT .....	56
Limites de notre étude .....	56
<b>CONCLUSION</b>	<b>60</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>61</b>
<b>ANNEXE 1 : VALIDITE DE LA PCT DANS LE SEPSIS</b>	<b>78</b>
Comparaison des concentrations sériques de PCT selon la gravité de l'infection .....	78
Pouvoir discriminant de la PCT dans le sepsis selon la gravité de l'infection .....	80
Seuil diagnostique optimal et performances diagnostiques de la PCT dans le sepsis. ....	82
Niveaux de PCT selon la documentation microbiologique. ....	82

## RESUME

**Contexte :** Peu de données existent sur l'intérêt de la procalcitonine (PCT) chez les patients atteints d'hémopathies agressives avec défaillances d'organes. L'objectif de notre étude était d'évaluer les performances diagnostiques et pronostiques de la PCT dans le sepsis et les infections bactériennes chez ces patients.

**Matériels et méthodes :** Analyse post-hoc d'une cohorte multicentrique prospective de patients atteints de leucémies aiguës myéloïdes ou lymphoïdes et de lymphomes non-hodgkiniens admis en réanimation et ayant bénéficié d'un dosage de PCT dans les 24 heures suivant l'admission.

**Résultats :** 200 patients étaient inclus dans l'analyse. Les performances diagnostiques de la PCT dans le sepsis étaient fonction du type d'infection et de sa gravité. Malgré une spécificité limitée, la PCT restait discriminante dans le sepsis bactérien (ASC=0.845 [IC95%: 0.769–0.922]) avec une VPN permettant d'exclure une bactériémie ou une infection localisée aux seuils respectifs de 0.5 ng/ml et 0.25 ng/ml. Chez les patients infectés, une cinétique croissante de J1 à J3 était associée à une diminution de la survie ( $p=0.025$ ).

**Conclusion :** Un dosage de PCT inférieur aux seuils retenus permet d'exclure une infection bactérienne et pourrait permettre une épargne antibiotique chez les patients atteints d'hémopathies avec défaillances d'organes.

## **INTRODUCTION**

### **A. LE PATIENT D'ONCO-HÉMATOLOGIE EN RÉANIMATION : NOUVEAUX PARADIGMES**

L'incidence des hémopathies malignes a augmenté au cours des dernières années.<sup>1</sup> Dans le même temps, le développement des protocoles de traitements et le recours à des thérapeutiques modernes comme l'immuno-chimiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ont conduit à une nette amélioration du pronostic de ces patients.<sup>2,3</sup> En parallèle l'amélioration des techniques de prise en charge du patient en soins critiques a conduit à reconsidérer les indications ainsi que le bénéfice du transfert et de la prise en charge des patients d'onco-hématologie en réanimation.<sup>2,3,4</sup> Les multiples complications liées aux hémopathies malignes et à leur prise en charge rendent cruciale la détection précoce de défaillances d'organes. Le transfert anticipé en réanimation associé à une prise en charge spécifique entre médecins hématologues et médecins intensivistes sont en effet corrélés à une meilleure survie, un meilleur contrôle de la maladie et à une meilleure qualité de vie<sup>1-4</sup>.

Plusieurs études ont par ailleurs souligné que le pronostic des patients d'onco-hématologie admis en réanimation était indépendant de la pathologie hématologique sous-jacente.<sup>2,4,5</sup> Selon Massion P, le taux de mortalité des patients atteints d'hémopathie maligne admis en réanimation se situe entre 30 et 40% que l'hémopathie soit de bon ou de mauvais pronostic.<sup>5</sup> Les facteurs de mauvais pronostic identifiés par Azoulay E et al. sont : un mauvais performant status, un score de comorbidité Charlson élevé, une greffe allo-génique de cellules souches hématopoïétiques, le score SOFA (Sepsis-Related Organ Failure) initial, l'admission pour arrêt cardiaque ou défaillance respiratoire, une infiltration tumorale d'organe ainsi que la survenue d'une aspergillose pulmonaire invasive. Le pronostic en réanimation est par ailleurs grevé en cas de recours aux techniques de suppléance d'organe (ventilation mécanique

particulièrement, amines vasopressives, épuration extra-rénale) et s'aggrave avec la durée de celles-ci. Tout comme l'admission précoce en réanimation, la rémission partielle ou totale de l'hémopathie sous-jacente à l'admission est un facteur de bon pronostic.<sup>4</sup>

Pour Al-Zubaidi N et al. cependant les scores de sévérité à l'admission en réanimation sont peu prédictifs de la mortalité chez le patient d'onco-hématologie.<sup>2</sup> En effet les thérapeutiques utilisées chez ces patients altèrent les paramètres hématologiques ainsi que la fonction rénale et hépatique. Le score SOFA semble donc peu adapté à l'évaluation de la sévérité à l'admission en réanimation.<sup>6</sup> Certains auteurs ont ainsi proposé la réévaluation des défaillances d'organes après trois à cinq jours de prise en charge maximale (ICU-trials) comme meilleur indicateur pronostique.<sup>7</sup>

## **B. SEPSIS ET ANTIBIOTHÉRAPIE CHEZ LE PATIENT D'ONCO-HÉMATOLOGIE EN RÉANIMATION : ETATS DES LIEUX ET ENJEUX**

Le sepsis est le motif d'admission le plus fréquent en réanimation et l'une des causes majeures de mortalité allant de 20 à 50%. Cette mortalité élevée s'explique souvent par un retard diagnostique ou thérapeutique.<sup>8-10</sup> Chez les patients atteints d'hémopathies malignes, le sepsis représente plus de 25% des causes d'admission en réanimation. Il est le plus souvent associé à une défaillance respiratoire ou rénale. Le pronostic de ces patients reste péjoratif, la mortalité en réanimation, hospitalière et à 6 mois varient selon les études de 25% à 40%, 45% à 61% et 55% à 75%. En cas de sepsis, la mortalité en réanimation peut atteindre 30 à 50%.<sup>2,5,11</sup> Les infections sont donc la principale cause de morbi-mortalité chez les patients atteints d'hémopathies malignes. Leurs facteurs de risque sont multiples : immunosuppression liée à la maladie hématologique sous-jacente ou à ses thérapeutiques, altération des barrières

muqueuses liée à la toxicité des traitements ainsi qu'à l'utilisation fréquente de cathéters veineux centraux.<sup>11,12</sup>

L'immunosuppression liée aux hémopathies partage certains mécanismes physiopathologiques du sepsis pouvant aggraver celui-ci: augmentation de la production d'interleukine 10 (IL-10) immunosuppressive, mécanismes d'extinction cellulaire T.<sup>13</sup> Si les nouvelles thérapeutiques telles que les immunothérapies ont l'avantage d'être moins cytotoxiques, elles modifient cependant la réponse immunitaire de l'hôte vis à vis de l'agent infectieux.<sup>6</sup> Du fait de réserves fonctionnelles limitées, il existe par ailleurs un risque augmenté d'évolution péjorative vers un syndrome de défaillance multiviscérale. En effet la masse tumorale contribue à l'augmentation des besoins en oxygène de l'organisme avec pour conséquence de faibles réserves adaptatives en cas d'agression surajoutée.<sup>11,14,15</sup> Le risque infectieux est par ailleurs aggravé par la profondeur de la neutropénie, sa rapidité d'installation et sa durée. Dans 80% des cas la neutropénie fébrile est liée à une cause infectieuse sous-jacente.<sup>11,12</sup> Le patient neutropénique est notamment à haut risque de survenue d'infections fongiques invasives ou de bactériémies. Ces dernières surviennent chez 20 à 25% des patients en neutropénie fébrile et leur taux de mortalité peut atteindre 40%.<sup>12,14</sup> Chez le patient atteint d'hémopathie maligne, toute fièvre est donc une urgence et doit faire évoquer une infection sous-jacente.

Le diagnostic précoce de l'infection et la rapidité d'administration des antibiotiques sont des facteurs pronostiques majeurs au cours du sepsis. En effet pour chaque heure de retard dans les six premières heures de prise en charge du patient septique, le taux de survie est diminué de 7% en moyenne.<sup>9,10,16</sup> En cas de défaillance d'organe et particulièrement chez les patients immunodéprimés, la clinique est cependant peu contributive. L'utilité des examens microbiologiques de routine est quant à elle amputée par le délai d'obtention des

résultats ainsi qu'une sensibilité et spécificité imparfaites aggravées en cas d'immunodépression. Ces écueils peuvent conduire à l'absence ou au retard d'initiation de l'antibiothérapie.<sup>17-19</sup> Par ailleurs il est nécessaire de détecter les patients avec un pronostic péjoratif ou un risque de mortalité augmenté afin de tenter de prévenir l'apparition ou l'aggravation de dysfonctions d'organes liée au sepsis.<sup>9,10</sup>

Cependant chez les patients atteints d'hémopathie en particulier, les causes de fièvre d'origine non infectieuses sont multiples : paranéoplasiques, toxiques ou liées à syndrome de lyse tumorale par exemple.<sup>12,14</sup> Les limites de la clinique et des examens microbiologiques peuvent à l'inverse conduire à une utilisation inappropriée des antibiotiques.<sup>17-19</sup> Au cours des dernières années il a été montré que l'administration d'antibiotiques, dans la population générale, était en réalité inutile ou inappropriée dans 30 à 50% des cas. De plus, en l'absence de documentation, dans 40% des cas la désescalade de l'antibiothérapie n'est par ailleurs pas effectuée.<sup>20</sup> Chez les patients d'onco-hématologie des délais d'hospitalisation souvent longs et le recours rapide à une antibiothérapie à large spectre augmentent en conséquence le risque de colonisation et d'infection à germes résistants (notamment entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* multirésistants).<sup>12,14</sup> Cette modification du profil microbiologique en faveur des BGN est associée à un pronostic péjoratif avec un taux de mortalité de 40% en cas de bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa* et atteignant les 80% en cas de bactériémie à germes multirésistants.<sup>14,21</sup>

L'utilisation inappropriée des antibiotiques, leurs effets indésirables et l'émergence de germes résistants posent donc un problème épidémiologique, pronostique mais aussi économique par l'augmentation des durées et du coût d'hospitalisation.<sup>22,23</sup> La stratégie actuelle est donc celle de l'épargne antibiotique, acutisée par le spectre de l'impasse

thérapeutique en l'absence de développement de nouveaux agents anti-infectieux.<sup>24</sup> Par ailleurs la nécessité de réduire les « dommages collatéraux » des antibiotiques a été soulignée dans les dernières recommandations sur la prise en charge du sepsis et du choc septique.<sup>9</sup> En effet le pronostic du sepsis et du choc septique est lié au délais mais surtout au caractère approprié et à la durée de l'antibiothérapie. L'administration inappropriée d'antibiotiques pouvant aggraver les dysfonctions d'organes par aggravation du stress cellulaire et interactions complexes avec les autres thérapeutiques initiées.<sup>12</sup> D'autres études ont montré par ailleurs que l'altération du microbiote intestinal liée à l'utilisation d'antibiothérapie à large spectre était associée un risque accru de mortalité.<sup>25</sup> Ainsi un des enjeux majeurs dans l'amélioration du pronostic au cours du sepsis et du choc septique semble être l'administration d'une antibiothérapie ciblée et d'une durée la plus courte possible.<sup>12</sup>

Dans ce contexte l'attention s'est portée, au cours des dernières années, sur l'intérêt des biomarqueurs dans le diagnostic des infections bactériennes ainsi que dans la stratégie thérapeutique et l'évaluation pronostique.<sup>26</sup> Parmi l'ensemble des biomarqueurs étudiés, la procalcitonine est celui ayant montré le plus d'intérêt au cours des trente dernières années.

## **C. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PROCALCITONINE ET INTÉRÊT DANS LE DIAGNOSTIC DES INFECTIONS BACTÉRIENNES**

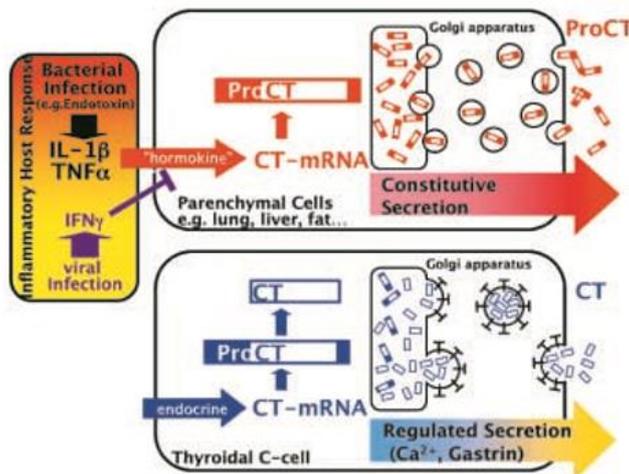
La procalcitonine (PCT), précurseur de la calcitonine, principale hormone hypocalcémiant de l'organisme, est produite en conditions normales par les cellules C de la glande thyroïde. La PCT est un peptide de 116 acides aminés, clivé par une protéase spécifique des cellules thyroïdiennes. Sa sécrétion est régulée par le gène CALC-I, localisé sur le chromosome 11. A l'état physiologique, la transcription du gène CALC-I dans les

autres types cellulaires et inhibée et les concentrations circulantes de PCT sont indétectables (inférieures à 0.1 ng/ml).<sup>27,28</sup>

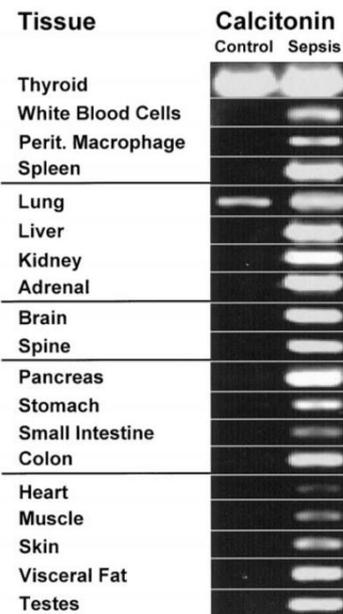
Dans les années 70 à 90 une sécrétion calcitonine-like (présence d'isoformes ou de précurseurs circulants) était rapportée dans des affections extra-thyroïdiennes notamment néoplasiques.<sup>28</sup> En 1989, Ghillani P et al montrent qu'en cas de néoplasie extra-thyroïdienne, seules les formes précurseurs de la calcitonine sont sécrétées. L'absence de clivage en hormone mature étant potentiellement liée à l'absence de protéase spécifique au sein des tissus atteints ou à des variantes biochimiques empêchant le clivage de celle-ci.<sup>29</sup> L'élévation de la PCT dans le sepsis d'origine bactérienne est quant à elle mise en évidence par Assicot M en 1993.<sup>30</sup> En cas de sepsis, les concentrations de PCT peuvent être plusieurs milliers de fois supérieures aux concentrations physiologiques.<sup>27,30</sup> Si la sécrétion thyroïdienne de calcitonine est liée aux réserves calciques de l'organisme, l'élévation des concentrations de PCT au cours du sepsis est liée à un stimulus inflammatoire ainsi qu'à la présence d'endotoxines bactériennes. Dandona P et al. ont notamment montré que l'injection de ces dernières chez le volontaire sain est suivie d'une élévation franche de la PCT dès la 2<sup>ème</sup> heure, avec une concentration maximale atteinte entre 6 et 12h et une évolution en plateau de la 12<sup>ème</sup> à la 24<sup>ème</sup> heure.<sup>27,30,31</sup> Sa demi-vie longue (25 à 30 heures) peut être expliquée par l'absence d'enzyme plasmatique capable de cliver la PCT circulante.<sup>32</sup>

L'élévation massive des concentrations de PCT au cours du sepsis bactérien est liée à une dérégulation du gène CALC-I au sein de l'ensemble des cellules parenchymateuses de l'organisme, la production de PCT devenant ubiquitaire (Figure 1 et 2).<sup>32,33,34</sup> Le rôle des granulocytes ne semble en revanche pas prépondérant dans la sécrétion de PCT. En effet, aucune expression du gène CAC-I n'y est détectée chez le patient septique et des taux de procalcitonine parfois très élevés sont retrouvés chez le patient en aplasie fébrile.<sup>35</sup> Les taux

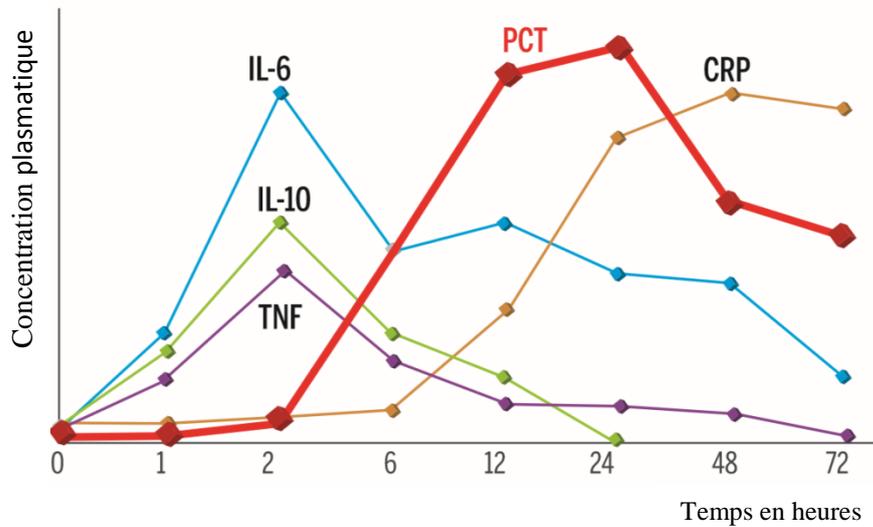
de PCT ont par ailleurs été corrélés à la sécrétion d'interleukine 1 (IL1), de facteur de nécrose tumoral alpha (TNF $\alpha$ ) et d'interleukine 6 (IL6), leur pic sérique précédant celui de la PCT, l'élévation des concentrations de PCT étant notamment reproductible après injection de TNF $\alpha$  dans des modèles animaux. A l'inverse, dans les infections virales, la sécrétion d'interféron gamma (IFN $\gamma$ ) inhibe l'expression chromosomique du gène CALC-I (Figure1).<sup>32,36</sup> Dans les infections fongiques l'élévation de la PCT semble quant à elle modérée. A la différence des marqueurs inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL1, IL6) la production de PCT est par ailleurs systémique, persistante et d'intensité corrélée à la gravité du sepsis (Figure3).<sup>33,37-39</sup> Ce mécanisme sélectif fait de la PCT un marqueur plus spécifique d'infection bactérienne comparé à la protéine C réactive (CRP) par exemple. Elle permet d'un point de vue physiopathologique de distinguer une infection d'origine bactérienne d'une infection non bactérienne ou d'un syndrome inflammatoire systémique d'origine non infectieux.



**Figure 1 : Régulation cytokinique de la sécrétion de PCT**  
 Issue de Christ-Crain M et al. Swiss Med Wkly 2005<sup>32</sup>  
 IL-1 $\beta$ , Interleukine 1 beta ; IFN $\gamma$ , Interféron gamma ; TNF $\alpha$  facteur de nécrose tumoral alpha, PCT, procalcitonine ; CT, calcitonine



**Figure 2 : Sécrétion ubiquitaire de PCT dans le sepsis**  
 Issue de Müller B et al. JCEM 2001<sup>33</sup>



**Figure 3 : Cinétique de la PCT, de la CRP et des cytokines pro-inflammatoires dans le sepsis**  
 Adapté de Meisner *et al*, 1999<sup>38</sup>; issu de VIDAS® B.R.A.H.M.S PCT [Internet] bioMérieux Clinical Diagnostics<sup>39</sup>  
 IL-6, Interleukine 6 ; IL-10, Interleukine 10 ; TNF, Facteur de nécrose tumorale ; PCT, Procalcitonine ; CRP, Protéine C réactive.

La place de la PCT dans la cascade inflammatoire et son rôle physiopathologique ne sont cependant pas clairement élucidés. Si son injection chez l'individu sain n'est liée à aucun effet adverse, l'augmentation de celle-ci en cas de sepsis induit dans les modèles animaux est associée à une augmentation de mortalité. La PCT semble avoir un rôle modulateur dans la cascade inflammatoire du sepsis, et notamment sur la fonction et le chimiotactisme des cellules mononucléées. Sa production serait dépendante de la réponse de l'hôte à l'infection et aggraverait à son tour le processus inflammatoire. La PCT, hormone physiologique à l'état basal aurait donc une action cytokine-like au cours du sepsis. Son immunoneutralisation permettrait quant à elle une réduction de mortalité dans les modèles animaux sur le sepsis.<sup>30-</sup>

33,36,37

## D. INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE DE LA PCT

L'intérêt diagnostique de la PCT au cours du sepsis a été évalué pour la première fois par Assicot M chez l'enfant. Dans cette étude les niveaux de concentration de PCT étaient majeurs en cas de sepsis, modérés à faibles en cas d'infection bactérienne localisée ou d'infection virale et indétectables en l'absence d'infection sous-jacente.<sup>30</sup> Par la suite certaines études ont montré que la PCT était prédictive du sepsis avec une sensibilité (Se) et une spécificité (Sp) supérieure à 80%, permettant notamment de différencier un syndrome inflammatoire systémique infectieux d'une cause non infectieuse.<sup>40,41</sup> Pour Simon L et al. la sensibilité et la spécificité de la PCT pour différencier une infection bactérienne d'une étiologie inflammatoire non infectieuse étaient respectivement de 88% et 81%. Pour différencier une infection bactérienne d'une infection virale elles étaient par ailleurs respectivement de 92% et 73%.<sup>40</sup>

L'intérêt diagnostique de la PCT a été souligné dans de nombreuses infections notamment dans les atteintes du tractus respiratoire, les méningites, l'endocardite aiguë, les infections de coulées de nécrose pancréatiques et de liquide d'ascite ainsi que dans les infections urinaires et les infections de sites post-opératoires.<sup>32,42-47</sup> Elle semblerait aussi avoir un intérêt dans le diagnostic des complications infectieuses au cours des maladies inflammatoires systémiques.<sup>48</sup> La PCT serait par ailleurs plus élevée en cas d'infection invasive et donc prédictive du risque de bactériémie.<sup>49,50</sup> Selon certains auteurs la hausse de concentration serait par ailleurs différente selon la charge bactérienne, le site infectieux et le type de bactérie.<sup>49,51,52</sup>

Schuetz P et al. soulignent cependant l'hétérogénéité des études ayant évalué l'intérêt de la PCT dans le sepsis expliquant l'absence de « gold standard ». En effet de nombreuses études observationnelles ont évalué la validité diagnostique de la PCT dans différents

contextes cliniques et pour différents types d'infections conduisant à des seuils et des performances diagnostiques différents. Pour les auteurs, cela reflète les multiples entités du sepsis lié notamment à l'histoire clinique, au site d'infection, aux facteurs pathogènes en cause et à l'intensité de la réponse de l'hôte à l'infection.<sup>42</sup> Il existe par ailleurs certaines limites et conditions à l'interprétation des dosages de PCT que le clinicien doit garder à l'esprit. Celles-ci sont présentées dans le tableau ci-après adapté des travaux de Christ-Crain M et al.<sup>32</sup>

**Tableau 1 : Limites du dosage de la PCT et conditions d'interprétation** - Inspiré de Christ-Crain M et al. Swiss Medical Weekly 2005;135(31-32):451-460<sup>32</sup>

**Les seuils diagnostiques de PCT sont variables et dépendent de :**

- contexte clinique: patient ambulatoire, population des urgences, prise en charge post-opératoire, post-traumatique ou en soins intensifs et réanimation
- co-morbidités notamment immunodépression sous-jacente, insuffisance respiratoire
- site infectieux, atteinte systémique associée ou non
- objectif du dosage de PCT : diagnostique, pronostic, stratégie antibiotique

**Causes de faux positifs (PCT faussement augmentée en l'absence d'infection bactérienne sous-jacente)**

- nouveau né dans les premiers jours de vie (physiologique)
- syndrome de détresse respiratoire aiguë, atteinte lésionnelle d'origine chimique
- infection fongique ou parasitaire grave : corrélation à la gravité de l'infection (aspergillose ou candidose invasive par exemple), niveau de parasitémie (accès palustre)
- accès palustre avec parasitémie élevée
- traumatisme sévère, chirurgie, brûlure étendue, coups de chaleur
- néoplasie médullaire thyroïdienne, carcinome pulmonaire à petites cellules, carcinomes neuro-endocrines
- maladie auto-inflammatoire (par exemple: fièvre méditerranéenne familiale)
- sérum anti-lymphocytaire (traitement de la GVH<sup>†</sup>), TNF $\alpha$ <sup>†</sup> (traitement du mélanome)

**Faux négatifs (Concentration de PCT faussement basses malgré la présence d'une infection bactérienne)**

- dosage précoce : importance de contrôle répété en cas de suspicion d'infection sous-jacente
- technique de dosage non adaptée au contexte clinique et défaut de sensibilité du test
- infection localisée
- endocardite subaiguë
- bactériémie à Staphylocoques à coagulase négative.

<sup>†</sup> GVH, maladie du greffon contre l'hôte ; TNF $\alpha$ , facteur de nécrose tumoral alpha

## Intérêt de la PCT chez le patient admis en réanimation

De nombreuses études ont par ailleurs montré l'intérêt diagnostique de la PCT chez le patient de réanimation et notamment sa supériorité par rapport à d'autres marqueurs inflammatoires tels que la CRP ou l'IL-6 avec une sensibilité et spécificité qui approchent ou dépassent 80 %.<sup>19,41,53,54</sup> Muller B et al. ont notamment montré que les concentrations sériques de PCT étaient significativement augmentées chez les patients infectés et fonction de la gravité de l'infection.<sup>19</sup> Pour Harbarth S et al. les valeurs moyennes de PCT chez les patients admis en unités de soins intensifs étaient de 0.6 ng/ml pour un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), 3.5 ng/ml pour un sepsis, 6.2 ng/ml pour un sepsis sévère et 21.3 ng/ml pour un choc septique ( $p < 0.001$ ).<sup>54</sup> Cependant les seuils fixés sont soumis à variation selon le terrain et l'histoire clinique du patient rendant son interprétation complexe et son utilité débattue. En 2007, Tang BMP et al. concluaient par exemple à l'absence de fiabilité de la PCT dans le sepsis devant une sensibilité et une spécificité de 71% retenues dans cette méta-analyse.<sup>55</sup> Son intérêt est par ailleurs souvent remis en cause par son faible pouvoir discriminant en cas d'infection non documentée ou localisée.<sup>20</sup> En 2013 une méta-analyse portant sur 3244 patients soulignait par ailleurs l'importance du terrain, de la clinique et du reste des examens biologiques dans l'interprétation des concentrations de PCT.<sup>56</sup> Enfin, une méta-analyse récente portant sur 19 études observationnelles comprenant 3012 patients soulignait l'hétérogénéité ou l'absence de seuil diagnostique dans les dernières études évaluant la valeur diagnostique de la PCT dans le sepsis bactérien, rendant son interprétation difficile et sa pratique optionnelle dans l'attente d'analyses plus homogènes. Avec une sensibilité de 80%, une spécificité de 75% et une aire sous la courbe ROC (ASC) égale à 0.840 retrouvées dans cette étude, la PCT semble cependant rester un outil utile d'aide au diagnostic précoce et à l'évaluation pronostique.<sup>57</sup>

## Intérêt de la PCT chez le patient d'onco-hématologie

L'intérêt de la PCT chez les patients d'onco-hématologie reste débattu. En effet les concentrations basales de PCT chez les patients atteints d'hémopathies ou de cancer solides seraient plus élevées que celles la population générale notamment en cas de forte masse tumorale et particulièrement en cas de tumeurs neuroendocrines ou hépatiques.<sup>26,58-63</sup> Elles seraient plus élevées encore chez les patients atteints d'hémopathies.<sup>59</sup> Certains auteurs ont quant à eux relié l'immunosuppression et notamment la neutropénie à une diminution des concentrations de PCT et de ses performances diagnostiques en cas de sepsis.<sup>64,65</sup>

De nombreuses études ont cependant souligné l'intérêt de la PCT chez le patient d'onco-hématologie y compris chez le patient neutropénique.<sup>66,67</sup> Schuttrumpf S et al. ont notamment montré, lors de deux études successives réalisées chez 95 et 111 patients atteints d'hémopathies ou de tumeurs solides, que les taux de PCT étaient significativement plus élevés en cas de fièvre ou de syndrome inflammatoire d'origine infectieuse avec une valeur prédictive positive atteignant 100% au seuil de 0.5 ng/ml.<sup>66</sup> Liu X et al. ont de plus montré qu'au cours de 212 épisodes de neutropénies fébriles chez 199 patients atteints de lymphome non-Hodgkinien, des concentrations de PCT supérieures à 0.5 ng/ml étaient prédictives d'une étiologie infectieuse avec un pouvoir discriminant non négligeable (ASC=0.829 [IC95%: 0.772-0.877]). À ce seuil, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 83.5% et de 77.2% avec une valeur prédictive positive et négative (VPP et VPN) de 86.0% et de 73.5% respectivement.<sup>67</sup>

D'autres auteurs soulignent la corrélation entre les niveaux de PCT, la sévérité du sepsis sous-jacent et le risque d'infections invasives mais retrouvent une validité altérée dans le diagnostic des infections non graves ou localisées.<sup>68-73</sup> Giamarellou H et al. notent par exemple des niveaux de PCT allant de 0.5 à 1 ng/ml en cas d'infections localisées, de 1.0 à

5.0 ng/ml en cas de bactériémies et supérieurs à 5.0 ng/ml en cas de sepsis sévère.<sup>73</sup> La plupart de ces études ainsi que d'autres auteurs appuient quant eux l'intérêt de la PCT sur sa très bonne valeur prédictive négative allant de 82% à 100% à des seuils diagnostiques allant cependant de 0.13 à 0.5 ng/ml selon les études.<sup>70-72,74,75</sup>

## **E. PCT ET STRATEGIE ANTIBIOTIQUE**

Devant les difficultés à affirmer la validité de la PCT dans le diagnostic des infections bactériennes, l'intérêt s'est porté sur son utilité dans la stratégie d'épargne antibiotique par son intégration au sein d'algorithmes thérapeutiques. Malgré une certaine hétérogénéité des études observationnelles princeps, l'ensemble des données de la littérature suggèrent que chez le patient ambulatoire ou hospitalisé, sans signe de gravité, des taux de PCT inférieurs à 0.1 voire 0.25 ng/ml rendent peu probable la présence d'une infection bactérienne sous-jacente avec une très bonne valeur prédictive négative. Des niveaux supérieurs à 0.5 ng/ml rendent le diagnostic d'infection sous-jacente probable voire très probable en cas de PCT supérieure à 1 ng/ml.<sup>40,42</sup> La première étude sur la PCT comme outil décisionnel dans la prescription antibiotique a été réalisée en 2004 chez 243 patients consultant aux urgences et suspects d'infection des voies aériennes inférieures. Le dosage de la PCT à l'admission (seuil fixé à 0.25 ng/ml) permettait une diminution de 47% de la proportion de patients ayant reçu une antibiothérapie ( $p < 0.001$ ) sans augmentation des événements indésirables à quatorze jours.<sup>76</sup> Dans les études suivantes, réalisées dans le même hôpital, l'utilisation d'algorithmes similaires basés sur le dosage de la PCT chez les patients suspects de pneumopathies communautaires ou d'exacerbation de bronchopneumopathie obstructive permettait de réduire la durée d'exposition aux antibiotiques sans effets délétères.<sup>43</sup> L'étude ProHOSP réalisée dans six centres suisses chez 1359 patients admis aux urgences pour suspicion d'infection

respiratoire permettait une réduction significative de la durée d'exposition aux antibiotiques (5.7 jours contre 8.7 jours) sans effet adverse retrouvé.<sup>77</sup>

Dans une revue Cochrane publiée en septembre 2012, comprenant quatorze études randomisées contrôlées soit 4221 patients (soins ambulatoires, services d'urgence ou de réanimation) suspects d'affections des voies respiratoires diverses, on retrouvait là encore une réduction significative de la durée d'exposition aux antibiotiques (4 jours contre 8 jours) ainsi qu'une réduction de l'utilisation d'antibiotiques de 40% sans différence significative sur la mortalité ou l'échec de traitement. Cela permettait de suggérer l'absence d'initiation d'une antibiothérapie en cas de PCT inférieure à 0.25 ng/ml chez le patient non grave avec un dosage de PCT disponible dans les premières heures de prise en charge. L'arrêt de l'antibiothérapie pouvait être envisagé en cas de diminution de la PCT inférieure à 0.25 ng/ml ou de plus de 80% par rapport à la valeur initiale.<sup>78</sup> L'étude ProREAL incluant 1820 patients confirmait la réduction significative des durées d'antibiothérapie sans augmentation des effets adverses.<sup>79</sup>

### **PCT et stratégie antibiotique chez le patient admis en réanimation**

En réanimation de nombreuses études interventionnelles ont elles aussi montré l'intérêt de la PCT dans la stratégie thérapeutique avec une réduction significative de la durée d'exposition aux antibiotiques sans impact sur la rechute infectieuse et la morbi-mortalité.<sup>23,80-</sup>

<sup>82</sup> En 2010 une méta-analyse incluant 1131 patients de réanimations dont 121 nouveau-nés concluait une diminution significative du nombre de jours d'exposition aux antibiotiques, sans effet sur la mortalité ou sur la durée d'hospitalisation. Le taux d'infections persistantes, de rechute ou de surinfection étant similaires.<sup>82</sup> L'étude PRORATA, multicentrique et

randomisée, retrouvait notamment une réduction de 23% du nombre total de jours d'exposition. Au cours de cette étude, en cas de PCT initiale inférieures à 0.5 ng/L l'abstention thérapeutique était conseillée avec un contrôle de la PCT dans les 6 à 12h. Après initiation de l'antibiothérapie une diminution de la PCT de plus de 80% par rapport à sa valeur initiale ou une concentration inférieure à 0.5 ng/ml devait faire considérer l'arrêt de l'antibiothérapie. Cependant le taux de prescription initiale n'était pas différent selon que la stratégie antibiotique soit basée ou non sur la PCT. L'effet sur la durée d'exposition aux antibiotiques étant probablement lié à un arrêt précoce de l'antibiothérapie selon la cinétique de PCT mais non sur sa valeur initiale.<sup>23</sup>

En 2011 une revue des différentes études randomisées menées sur l'intérêt de la PCT dans l'épargne antibiotique permet d'établir un algorithme décisionnel stratifié sur le niveau de risque des patients. Chez les patients à haut risque notamment (*ie* terrain de débilite, patients instables ou admis en réanimation) et suspects d'infection, l'antibiothérapie probabiliste reste recommandée mais un dosage de PCT inférieur à 0.5 ng/ml doit faire considérer une étiologie inflammatoire non infectieuse et l'antibiothérapie peut être arrêtée si la PCT reste inférieure à ce seuil après un contrôle précoce (entre 6 et 12h). En cas de doute sur un sepsis sous-jacent, une PCT inférieure à 0.5 ng/ml rend celui-ci peu probable et l'antibiothérapie est découragée. Une PCT supérieure à 0.5 ng/ml doit au contraire faire initier une antibiothérapie. Chez les patients infectés ou très fortement suspects de sepsis (PCT supérieure à 2 ng/ml) une diminution du pic de PCT de plus de 80% ou concentration inférieure à 0.5 ng/ml doit faire considérer l'arrêt des antibiotiques.<sup>83,84</sup>

L'étude SAPS publiée en 2016 par Assink-de Jong E et al. est la plus grande étude randomisée interventionnelle ayant permis de tester l'algorithme recommandé par Schuetz P et al. Cette stratégie permettait dans 71% des cas un arrêt précoce de l'antibiothérapie et une

réduction de deux jours en moyenne des durées d'antibiothérapie par rapport aux recommandations en vigueur. Cette épargne antibiotique était accompagnée d'une réduction significative de la mortalité à 28 jours et à 1 an.<sup>85,83</sup> En 2017, une méta-analyse réalisée sur les données de 6708 atteints d'infections respiratoires dont 2445 patients de réanimation retrouvait une diminution de la durée d'exposition aux antibiotiques associée à une diminution de leurs effets secondaires et une amélioration de la survie dans le groupe de patients pour lequel la stratégie antibiotique était basée sur les dosages de PCT.<sup>86</sup>

En 2019, une nouvelle méta-analyse regroupant l'ensemble des études interventionnelles utilisant un algorithme de désescalade antibiotique basée sur le dosage de la PCT a évalué les critères suivants : la mortalité, la durée d'hospitalisation, la durée de séjour en réanimation, la durée d'exposition aux antibiotiques. Chez les patients tout-venants de réanimation on retrouvait une diminution de la mortalité et de la durée d'exposition aux antibiotiques. Dans le sous-groupe de patients septiques seule la durée d'exposition aux antibiotiques était réduite. Les auteurs soulignaient cependant un niveau de preuve faible et la nécessité d'études interventionnelles complémentaires.<sup>87</sup>

### **PCT et stratégie antibiotique chez le patient d'onco-hématologie**

Devant le manque d'extrapolation possible des résultats obtenus en population générale, la grande majorité des études ayant évalué l'intérêt de la PCT dans la stratégie antibiotique telles que celle de Jong E ont exclu les patients immunodéprimés ou atteints d'hémopathies malignes. Il existe par ailleurs peu de données sur l'intérêt de la PCT dans le suivi de la stratégie thérapeutique chez ce type de patients et celles-ci sont contradictoires. Dans une étude contrôlée randomisée publiée en 2016, Lima SS et al. ne retrouvaient pas de

réduction significative des durées d'antibiothérapie en cas de stratégie basée sur la PCT.<sup>88</sup> A l'inverse dans une étude récente publiée en 2018, Haddad HE et al suggéraient qu'une diminution des durées d'antibiothérapie basées sur la cinétique des dosages de PCT en cas de neutropénie fébrile ou de sepsis chez les patients d'oncohématologie n'était pas associée à une aggravation du risque de mortalité ou de complications infectieuses.<sup>89</sup>

## **F. VALEUR PRONOSTIQUE DE LA PCT**

### **Chez le patient de réanimation**

Les données de la littérature suggèrent que les concentrations sériques de PCT sont fonction de la sévérité de la réponse de l'hôte à l'infection et de la présence de défaillances d'organes. Ainsi le niveau de PCT à l'admission pourrait permettre une meilleure stratification du pronostic et du risque de mortalité. Elle serait, au même titre que la lactatémie et les scores de gravité communément admis dont le score SOFA un facteur indépendant de mortalité chez le patient septique.<sup>90,91</sup> Certains auteurs proposent par ailleurs l'élaboration de scores combinés prenant en compte la valeur initiale de la PCT.<sup>92</sup> Pour Phua J et al. l'analyse combinée du niveau de PCT et de lactatémie joue un rôle important dans l'évaluation du niveau de gravité des patients en réanimation. Une augmentation de ces deux marqueurs étant associée à un taux de mortalité supérieur à 80%.<sup>93</sup> Selon Jain S et al. un taux de PCT supérieure à 7 ng/ml serait un facteur prédictif indépendant de la mortalité à J28 chez le patient septique en réanimation.<sup>94</sup>

La valeur pronostique des dosages isolés de la PCT initiale et dans les jours suivant l'admission en réanimation reste cependant débattue. En revanche beaucoup d'études s'accordent pour dire que sa cinétique serait un meilleur reflet de sa valeur pronostique. Pour

Pieralli F et al. la cinétique de PCT dans les 72 heures après l'admission serait prédictive de la mortalité à J30 (diminution de moins de 15% entre la PCT à l'admission et la PCT à 72 heures ou une diminution de moins de 20% entre la PCT maximale dans les premières 24 heures et celle à 72 heures).<sup>95</sup> Selon Lipińska-Gediga M et al. la cinétique de PCT acquiert une valeur pronostique à partir du 3<sup>ème</sup> jour et est maximale au 5<sup>ème</sup> jour, sans différence significative entre sepsis et choc septique. Celle-ci est corrélée à l'efficacité des thérapeutiques initiées et mérite d'être mesurée chaque jour, puisqu'elle varie, selon les auteurs, de façon plus précoce que le score SOFA ou que les paramètres cliniques.<sup>96</sup> D'autres auteurs retrouvaient qu'une diminution d'environ 40% à J3 et de 80% à J5 était prédictive de la survie.<sup>94</sup> Enfin une étude observationnelle américaine récente, menée de façon prospective au sein de différents services d'urgence et de réanimation et incluant 858 malades retrouvait un risque de mortalité à J28 doublé (20% contre 10%) si la décroissance de la PCT à J4 était inférieure à 80%.<sup>97</sup>

### **Chez le patient d'oncohématologie**

Certaines études ont souligné la valeur pronostique de la PCT en cas de sepsis chez les patients atteints d'hémopathies malignes. Dans l'étude de Giamarellou H et al. les niveaux de PCT à l'admission étaient significativement plus élevés chez les patients décédés ( $20.45 \pm 4.48$  ng/mL, contre  $9.79 \pm 1.29$  ng/mL chez les patients survivants à l'issue de l'épisode fébrile,  $p < 0.001$ ).<sup>73</sup> Dans celle de Xiao Liu et al. des niveaux de PCT élevés étaient corrélés à l'échec de traitement, au transfert en réanimation et à la mortalité. Une PCT à  $2.06$  ng/ml étant notamment associée à un transfert en réanimation avec une sensibilité de 91.3% et une spécificité de 87%.<sup>67</sup>

Chez le patient neutropénique plusieurs études s'accordent à dire que la concentration de PCT est corrélée à la sévérité de l'infection. Une concentration en hausse ou élevée de façon persistante est par ailleurs associée à un pronostic péjoratif en cas de neutropénie fébrile compliquée d'un sepsis ou d'un choc septique.<sup>98</sup> Chez les patients en neutropénie fébrile l'index pronostique MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) est communément utilisé pour prédire le risque de survenue d'infection grave (intensité des symptômes, absence d'hypotension, absence de pathologie pulmonaire obstructive chronique, tumeur solide ou hémopathie maligne sans infection fongique préalable, patient ambulatoire, âge inférieur à 60 ans). Certains auteurs ont cependant suggéré que l'utilisation combinée des dosages de PCT permettait une meilleure stratification du risque et permettait de requalifier des patients considérés initialement à bas risque comme étant en réalité à risque élevé.<sup>99</sup>

L'intérêt pronostique de la cinétique des dosages de PCT chez les patients d'onco-hématologie a quant à elle été peu étudiée. Une étude sur le sujet publiée en 2019 concluait que le suivi des dosages de PCT à 24, 48, 72 et 96 heures ne permettait pas de prédire la mortalité à 90 jours.<sup>100</sup>

## INTÉRÊT ET OBJECTIFS DE NOTRE ÉTUDE

S'il existe un nombre non négligeable de données sur l'intérêt de la PCT dans le sepsis chez les patients en soins critiques ainsi que chez les patients d'onco-hématologie, il existe en revanche peu de données sur les patients atteints d'hémopathies malignes admis en réanimation. Notre étude s'inscrit dans les suites d'un travail de thèse effectué par Dupré C en 2016 à partir de l'analyse rétrospective des données d'une base monocentrique Lilloise de 54 patients. Ce travail soulignait l'intérêt diagnostique et pronostique la PCT dans le sepsis bactérien chez les patients atteints d'hémopathies agressives avec défaillances d'organes admis en réanimation. L'analyse portait elle aussi sur une population de patients atteints de leucémies aiguës (LA) ou de lymphomes non hodgkiniens (LNH) et excluait les patients ayant bénéficié d'une greffe de CSH.<sup>101</sup>

A notre connaissance, trois autres études ont souligné le potentiel intérêt diagnostique et pronostique de la PCT chez les patients atteints d'hémopathies malignes en réanimation.<sup>102-</sup>

<sup>104</sup> Dans l'étude de Bele N et al. cependant, l'analyse était effectuée au sein d'une population comprenant 53.8% de patients atteints d'hémopathies malignes parmi 119 patients atteints d'immunosuppression toutes causes confondues (tumeurs solides, thérapies immunosuppressives, infections par le virus de l'immunodéficience humaine). Les patients pouvaient par ailleurs avoir bénéficié d'une greffe de CSH.<sup>102</sup> Dans l'étude de Debiane L et al. 114 patients étaient analysés dont 59 patients (51.8%) atteints de tumeurs solides et 55 patients (48.2%) atteints d'hémopathies malignes (12 patients ayant bénéficié d'une greffe de CSH).<sup>103</sup> La troisième étude de l'équipe de Ferrà C s'est particulièrement intéressée à l'intérêt pronostique de la PCT chez ces patients. La population étudiée était cependant elle aussi hétérogène au regard du type d'hémopathie (leucémies aiguës, lymphomes, syndromes

myéloprolifératifs ou lymphoprolifératifs et myélomes multiples dont 42% ayant bénéficié d'une greffe de CSH).<sup>104</sup>

Le but de notre analyse était de confirmer l'intérêt du dosage de la PCT chez les patients porteurs d'hémopathies malignes de haut grade avec défaillances d'organes. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la validité diagnostique de la PCT dans le sepsis et dans les infections bactériennes dans cette population de patients. Les objectifs secondaires étaient d'analyser l'impact de la gravité des défaillances d'organes à l'admission, de la neutropénie et des caractéristiques de la maladie hématologique sous-jacente sur les concentrations sériques de PCT à l'admission. La valeur pronostique des niveaux de PCT à l'admission et dans les 72 premières heures de prise en charge était elle aussi évaluée.

## MATERIELS ET METHODE

### Population à l'étude

Nous avons effectué une analyse post-hoc d'une cohorte issue d'une étude récente évaluant le pronostic des patients atteints d'hémopathies malignes admis en réanimation. L'étude princeps s'est déroulée du 1<sup>er</sup> Janvier 2010 au 1<sup>er</sup> Mai 2011 au sein de 17 centres de réanimation en France et en Belgique appartenant à un réseau de recherche depuis 2005. Cette étude non interventionnelle a été conduite selon les principes de la Déclaration d'Helsinki et approuvée par les comités d'éthiques appropriés en France (Comité de l'Evaluation de l'Ethique des projets de Recherche Biomédicale, Bichat, 0235) et en Belgique (Comité d'éthique de l'Hôpital Universitaire de Ghent).<sup>105-107</sup>

L'ensemble des patients âgés de plus de 18 ans, atteints d'hémopathies malignes et admis dans un de ces 17 centres de réanimation étaient inclus de façon prospective. Cette admission était discutée de façon conjointe par un médecin intensiviste et un médecin hématologue séniors assurant une astreinte permanente. La rémission complète de l'hémopathie sous-jacente depuis plus de cinq ans ou l'admission en réanimation au motif d'assurer la surveillance d'une procédure constituaient un critère d'exclusion. Dans chaque centre, les données étaient collectées dans un dossier électronique de façon standardisée. Le consentement éclairé de chaque patient ou de leur famille était recueilli avant inclusion.<sup>105</sup>

Parmi les patients inclus, ceux atteints de LNH et de leucémies aiguës myéloïdes (LAM) ou lymphoïdes (LAL) et ayant eu au moins un dosage de PCT à l'admission ou dans les 24 premières heures de prise en charge en réanimation constituaient notre population d'intérêt. Les patients ayant bénéficié d'une autogreffe ou d'une allogreffe de CSH ont été

secondairement exclus tout comme les patients pour lesquels le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique (SAM) était porté à l'admission.

## Définitions et caractéristiques d'intérêt

### *1. Maladie hématologique*

La maladie hématologique était qualifiée d'inaugurale si le diagnostic était établi dans les 4 semaines avant l'admission en réanimation. La maladie hématologique était considérée comme contrôlée si une chimiothérapie avait été initiée plus de 10 jours avant l'admission en réanimation. La neutropénie était définie par un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur à  $500/\text{mm}^3$ . Pour les patients atteints de LAM ou LAL, la rémission complète était définie par des critères suivants: absence de blaste circulant, PNN supérieurs à 1 G/L et plaquettes supérieures à 100 G/L, moelle de richesse normale et blastes inférieurs à 5%, absence d'atteinte extra-médullaire (tissus et organes lymphoïdes) et indépendance transfusionnelle.<sup>108,109</sup> Les critères de réponse des patients atteints de LNH étaient définis selon les recommandations de l'Imaging Working Group (IWG) 2007 basées sur la tomographie à émission de positons au 2-(18)-Fluoro-2-désoxy-D-glucose couplée à un scanner dédié (TEP-TDM-FDG). La réponse complète était caractérisée par la disparition de toutes les anomalies au TEP-TDM-FDG associée à l'absence d'hépatosplénomégalie clinique et à l'absence ou à la disparition de l'infiltration lymphomateuse à l'étude de la biopsie ostéo-médullaire.<sup>110</sup>

## 2. *Séjour en réanimation*

Les motifs d'hospitalisation en réanimation étaient définis selon la principale défaillance constatée à l'admission. Une insuffisance respiratoire aiguë était définie par une dyspnée sévère, limitant la parole ou une polypnée (fréquence respiratoire supérieure à 30 par minutes) ou des signes de détresse respiratoire aiguë associés à une saturation en oxygène inférieure à 90% ou une pression partielle en oxygène dans le sang artériel (PaO<sub>2</sub>) inférieure à 60 mmHg en air ambiant.<sup>105,111</sup> Les patients admis pour défaillance neurologique présentaient un tableau de confusion, coma ou convulsion à l'admission. La définition de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) était conforme à la classification de l'AKIN (Acute Kidney Injury Network) et des recommandations du groupe KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes).<sup>112,113</sup> La créatininémie de base était définie par la valeur la plus basse de la créatinine sanguine dans les trois mois précédant l'admission. Le syndrome de lyse tumoral était défini selon la conférence de consensus de 2008 : uricémie, kaliémie et phosphorémie respectivement supérieures ou égales à 8 mg/dL, 6.0 mmol/L, et 1.45 mmol/L ou pour chaque critère, une augmentation de plus de 25% et calcémie inférieure ou égale à 1.75 mmol/L ou une diminution de plus de 25%.<sup>114</sup>

Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), le sepsis et sepsis sévère ainsi que le choc septique étaient caractérisés selon l'ancienne définition proposée par Bone en 1992.<sup>115</sup> Le SIRS était défini par l'association de deux critères parmi les suivants : Température supérieure à 38°C ou inférieure à 36°C; Fréquence cardiaque supérieure à 90 battements par minutes ; Fréquence respiratoire supérieure à 30 cycles par minutes ou PaCO<sub>2</sub> inférieure à 32mmHg ; Leucocytes supérieurs à 12000/mm<sup>3</sup> ou inférieurs à 4000/mm<sup>3</sup> ou plus de 10% de cellules immatures au frottis. Le sepsis correspondait à un SIRS d'étiologie infectieuse. Le sepsis sévère était caractérisé par un sepsis accompagné d'une dysfonction

d'organe, de signes d'hypoperfusion ou d'hypotension. Le choc septique était défini comme un sepsis compliqué d'hypotension persistante (pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ou diminution de plus de 40 mmHg ou besoin d'introduction d'amines vasopressives malgré un remplissage adéquat). Ces définitions, maintenues en 2001<sup>116</sup> ont été modifiées en 2016.<sup>9</sup> Elles caractérisent le sepsis sur la dysfonction d'organe et le niveau de mortalité observé et suppriment la distinction entre sepsis et sepsis sévère. Selon les critères de 2016 le sepsis est défini comme une dysfonction d'organe causée par une réponse inappropriée de l'hôte à une infection et menaçant le pronostic vital. En pratique le sepsis est caractérisé par une augmentation du score SOFA d'au moins 2 points. Le choc septique correspond à un sepsis compliqué d'anomalies circulatoires et/ou métaboliques importantes avec nécessité d'introduction d'amines vasopressives pour maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) supérieure ou égale à 65 mmHg et/ou une hyperlactatémie (lactate artériel supérieur à 2 mmol/L) malgré un remplissage adéquat.<sup>117</sup> Dans notre étude les patients atteints de sepsis ou un sepsis sévère à l'admission étaient regroupés pour l'analyse.

La sévérité des patients et des défaillances d'organes à l'admission était évaluée par le score SOFA. Le diagnostic étiologique était établi sur consensus entre médecins intensivistes, hématologues et consultants, en accord avec les définitions établies dans la littérature. La réalisation d'exams diagnostiques, l'initiation de techniques de suppléance d'organe et des traitements anti-infectieux étaient laissées à la discrétion des médecins intensivistes. Les traitements spécifiques de la pathologie hématologique sous-jacente étaient déterminés par le médecin hématologue référent en accord avec les recommandations en vigueur.<sup>105</sup>

### *3. Statut infectieux*

Le statut infectieux des patients était déterminé de façon rétrospective sur l'analyse du diagnostic principal et des diagnostics associés établis grâce aux examens cliniques,

paracliniques ainsi qu'aux prélèvements microbiologiques effectués à l'admission en réanimation. Celui-ci était établi en aveugle des valeurs de PCT et validé par deux lectures différentes. Le classement des patients en fonction du diagnostic à l'admission est présenté en Figure 4. Chez les infectés, une infection grave était définie par la présence d'un choc septique et/ou d'une bactériémie, fongémie ou virémie.

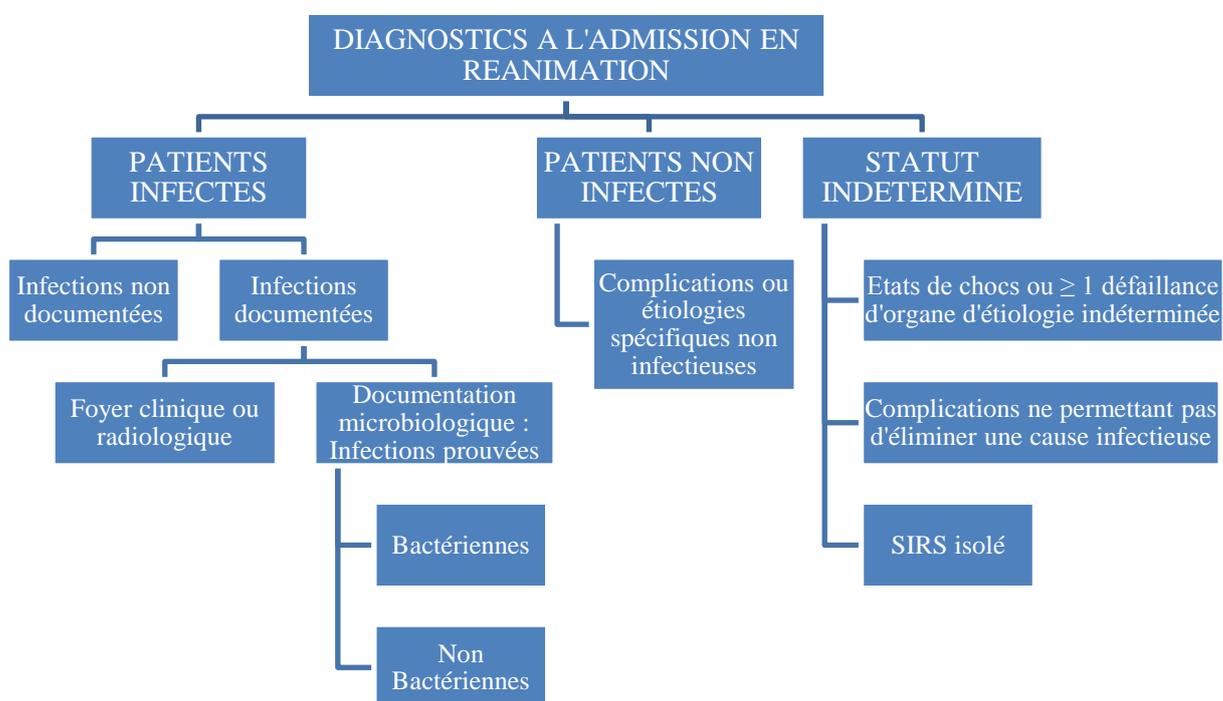


Figure 4. Statut infectieux des patients en fonction du diagnostic à l'admission en réanimation. SIRS, syndrome de réponse inflammatoire systémique.

#### 4. Mesure de la PCT à l'admission

Un dosage de procalcitonine était effectué à l'admission ou dans les 24 heures suivant l'admission en réanimation à partir d'un échantillon sanguin (4 à 5 ml) prélevé dans un tube hépariné. La technique de dosage était laissée à la discrétion du laboratoire de chaque centre. Les patients inclus dans l'analyse avaient bénéficié d'au moins un recueil de PCT,

immédiatement à l'admission ou dans les 24 premières heures de prise en charge (PCT à J1). Chez les patients pour lesquels les deux dosages avaient été effectués, la PCT à J1 correspondait à la PCT maximale. Lorsque disponibles, les niveaux de PCT étaient par ailleurs recueillis à J3.

## Analyses statistiques

Les données étaient recueillies dans un tableur (EXCEL, Microsoft corporation) à partir d'une base informatisée et analysées par le logiciel SPSS (IBM, SPSS Statistics, version 25). Les variables quantitatives étaient décrites par leur médiane et écart interquartile [Q1-Q3], et comparées en utilisant le test U de Man-Whitney ou le test de Kruskal-Wallis de façon appropriée. Les variables qualitatives étaient décrites par leur fréquence (n) et leur pourcentage (%). La comparaison de proportions au sein des sous-groupes d'intérêt a été effectuée par l'intermédiaire du test du Khi-deux. La corrélation entre deux variables quantitatives était évaluée par le coefficient r de Pearson ou rho de Spearman de façon appropriée.

La validité diagnostique de la PCT dans le sepsis et dans les infections d'origine bactérienne était évaluée par la comparaison des niveaux de PCT selon le type d'infection et la gravité de celle-ci. La probabilité que la PCT soit correctement discriminante dans le sepsis et les infections bactériennes était déterminée par l'analyse des aires sous les courbes ROC avec un intervalle de confiance de 95% [IC95%]. Les performances diagnostiques globales de la PCT étaient déterminées par le calcul de la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative ainsi que le rapport de vraisemblance positif et négatif (RVP et RVN) et l'indice de Youden (J). Ces performances diagnostiques étaient analysées

aux seuils optimaux suggérés par l'analyse des courbes ROC ainsi qu'aux seuils suggérés par la littérature.

L'intérêt pronostique de la PCT était évalué en examinant l'association entre les niveaux de PCT à J1 et le nombre de suppléances d'organes au cours du séjour en réanimation ainsi que la durée de celui-ci. Etaient par ailleurs analysées l'association entre la mortalité en réanimation et les concentrations de PCT à J1 et J3 ainsi que la cinétique des dosages de PCT entre J1 et J3. Une analyse de la survie était réalisée en utilisant la méthode de Kaplan Meier et le test du log-rank. Les valeurs de p inférieures à 0.05 étaient considérées comme statistiquement significatives.

## RÉSULTATS

### A. DONNEES ET RESULTATS GENERAUX

#### Caractéristiques des patients

Parmi les 1011 patients inclus dans l'étude princeps, 320 patients étaient atteints de LNH, 275 patients de LAM et 76 patients de LAL. Parmi ces 671 patients, 210 patients avaient bénéficié d'un dosage de PCT à l'admission dans les premières heures après celle-ci. Dix patients étaient secondairement exclus dont 7 patients ayant bénéficié d'une autogreffe ou d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et 3 patients présentant des critères de SAM (Figure 5). Les caractéristiques générales des patients sont reportées dans le tableau 2.

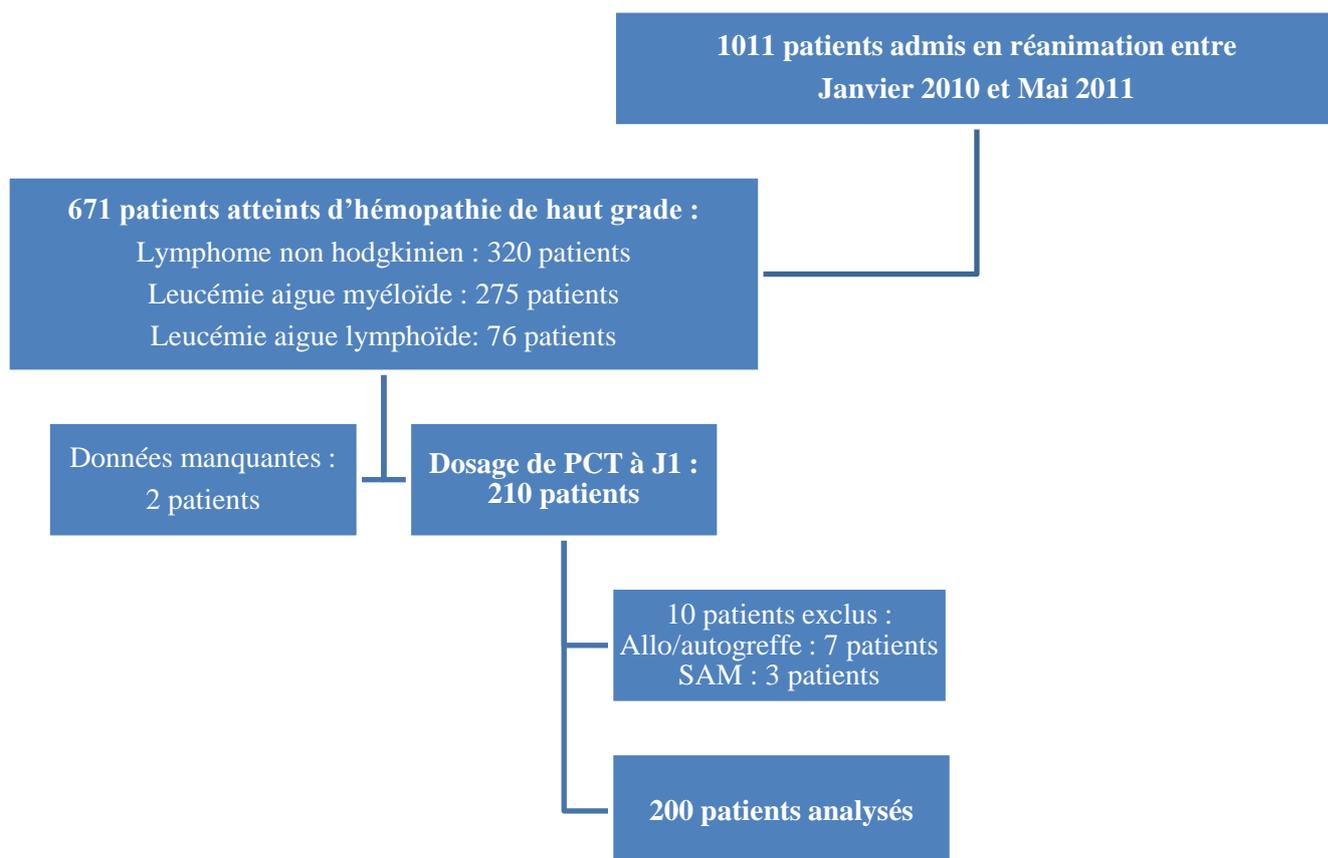


Figure 5. Flow chart. SAM, syndrome d'activation macrophagique

**Tableau 2 : Caractéristiques générales de la population**

<b>DONNEES DEMOGRAPHIQUES</b>	
Age (ans), médiane [Q1 – Q3]	58.0 [46.0 – 66.0]
Sexe, n (%)	
- Hommes	- 127 (63.5)
- Femmes	- 73 (36.5)
<b>STATUT HEMATOLOGIQUE</b>	
Type maladie, n (%)	
- Leucémies aiguës	- 109 (54.5)
• LAM	• 88 (44.0)
• LAL	• 21 (10.5)
- Lymphomes non hodgkiniens	- 91 (44.5)
Maladie inaugurale/ rémission, n (%)	
- Maladie inaugurale	- 90 (47.9)
- Rémission	- 54 (28.7)
• Partielle	• 7 (3.7)
• Complète	• 47 (25.0)
- Maladie évolutive	- 44 (23.4)
Maladie contrôlée, n (%)	41 (29.9)
Chimiothérapie, n(%)	
- Non débutée	- 50 (25.0)
- 1 <sup>ère</sup> ligne	- 83 (41.5)
- 2 <sup>nd</sup> ligne	- 35 (17.5)
- ≥ 3 <sup>ème</sup> ligne	- 27 (13.5)
<b>Chimiothérapie en réanimation, n(%)</b>	<b>44 (22.0)</b>
Neutropénie, n (%)	75 (37.5)
<b>SEJOUR EN REANIMATION</b>	
Motif d'hospitalisation, n (%)	
- Insuffisance respiratoire aigüe	- 77 (38.5)
- Etat de choc (septique ou non)	- 42 (21.0)
- Insuffisance rénale aigüe, syndrome de lyse tumorale	- 20 (10.0)
- Sepsis et sepsis sévère (ancienne définition)	- 17 (8.5)
- Défaillance neurologique	- 13 (6.5)
- Complication hépato-digestive	- 5 (2.5)
- Surveillance	- 7 (3.5)
- Autre ou non précisé	- 19 (9.5)
SOFA, médiane [Q1 – Q3]	7.0 [4.0 – 10.0]
- SOFA ≤ 7, n (%)	- 120 (60.0)
- SOFA > 7, n (%)	- 80 (40.0)
Suppléance d'organe au cours du séjour n (%)	
- Amines	- 128 (64.0)
- EER	- 56 (28.0)
- VNI	- 73 (36.5)
- VI	- 104 (52.0)
Suppléances d'organe au cours du séjour (minimum), n (%)	
- Aucune	- 36 (18.0)
- 1	- 48 (24.0)
- 2	- 50 (25.0)
- 3	- 49 (24.5)
- 4	- 16 (8.0)
Durée de séjour (jours), médiane [Q1 – Q3]	7 [4 – 13]
<b>MORTALITE</b>	
En réanimation n (%)	
- Générale	- 69 (34.5)
• Leucémie aigüe	• 34 (17.0)
• Lymphome	• 35 (17.5)
Hospitalière, n (%)	
- Générale	- 95 (47.5)
• Leucémie aigüe	• 50 (25.1)
• Lymphome	• 45 (22.5)

LAM, leucémie aigüe myéloïde ; LAL, leucémie aigüe lymphoïde ; SOFA, Sepsis related Organ Failure Assessment ; EER, épuration extra-rénale ; VNI, ventilation non invasive ; VI, ventilation invasive

## Description du statut infectieux

Le statut infectieux des patients est détaillé dans le tableau 3. Sur les 200 patients de notre étude, 131 (65.5%) étaient considérés comme infectés. L'infection était documentée pour 109 d'entre eux (83.2%), dont 12 (9.1%) présentant deux sites infectieux identifiés. Trente-sept patients (28.2%) étaient atteints de bactériémies, fongémies ou virémies et 72 (55.0%) patients étaient atteints d'infections localisées. L'infection était prouvée par l'obtention d'une documentation microbiologique chez 70 patients (53.6%). Au total, 88 patients (67.2%) présentaient une infection grave dont 20 patients (22.7%) atteints de choc septique non documenté. Pour le reste, 28 (14.0%) patients étaient considérés comme non infectés et majoritairement admis pour la prise en charge d'une complication spécifique liée à la pathologie hématologique sous-jacente ou à ses traitements. Le diagnostic porté à l'entrée en réanimation ne permettait pas d'exclure cause infectieuse sous-jacente pour 41 patients (20.5%), leur statut infectieux restait donc indéterminé.

**Tableau 3. Description du statut infectieux**

<b>PATIENTS INFECTES</b>		<b>n (%)</b>	<b>131 (65.5)</b>
- Infections documentées : foyer clinico-radiologique			- 109* (83.2)*
• Chocs septiques			• 50 (45.9)
- Infections non documentées			- 22 (16.8)
• Chocs septiques / dont aplasies fébriles			• 20 (15.3) /12 (9.1)
• Aplasies fébriles			• 2 (1.5)
<b>Documentation (étiologie unique ou multiples)</b>			<b>109* (83.2)*</b>
- Infections pulmonaires			- 59 (45.0)
• Pneumopathies et bronchopneumopathies			• 41 (31.3)
• SDRA			• 18 (13.7)
- Bactériémies, fongémies, virémies			- 37 (28.2)
• Bactériémies			• 28 (21.3)
• Fongémies ou infections fongiques invasives			• 5 (3.8)
• Maladies virales ou réactivations virales			• 4 (3.1)
- Infections digestives			- 16 (12.2)
• Entérocolites			• 11 (8.4)
• Autres			• 5 (3.8)
- Infections de cathéters, peau et/ou tissus mous			- 4 (3.1)
- Infections neurologiques			- 2 (1.5)
- Infections urinaires			- 2 (1.5)
- Autres			- 1 (0.8)
<b>Microbiologie (infections prouvées)</b>			<b>70 (53.6)</b>
Bactérienne : 41 (31.3)	Unique : 36 (27.5)	BGN : 27 (20.6)	E.coli : 10 (7.6)
			Pyocyanique : 9 (6.9)
			K.pneumoniae : 2 (1.5)
			BGN sans précision : 2 (1.5)
			Legionelle : 2 (1.5)
			P.rettgeri : 1 (0.8)
			A.baumannii : 1 (0.8)
		BGP : 3 (2.3)	C.difficile : 3 (2.3)
		CGP 4 (3.1)	Streptocoque : 2 (1.5)
			E.faecium : 1 (0.8)
			S.aureus : 1 (0.8)
		SP : 2 (1.5)	
	Multiple : 5 (3.8)	BGN : 2 (1.5)	Enterobacter ; K.pneumoniae : 1 (0.8)
			Pyocyanique ; Klebsielle : 1 (0.8)
		BGN et BGP : 2 (1.5)	BGN SP; Corynébactérie : 1 (0.8)
			E.coli, C.difficile 1 (0.8)
		BGN et CGP : 1 (0.8)	E.coli, S.sai 1 (0.8)
Fongique : 17 (13.0)	Unique : 16 (12.2)		Aspergillus 7 (5.2)
			Candida 3 (2.3)
			Pneumocystis 4 (3.1)
			Mucor 1 (0.8)
			Zygomycète 1 (0.8)
	Multiple : 1 (0.8)		Pneumocystis, Candida 1 (0.8)
Virale : 8 (6.2)			H.influenzae 2 (1.5) CMV 4 (3.1)
			HHV6 1 (0.8)
			Viral SP 1 (0.8)
Multiple dont bactérienne : 1 (0.8)		CGP : 1 (0.8)	S.aureus, Pneumocystis 1 (0.8)
Multiple hors bactérienne : 3 (2.3)			Pneumocystis, CMV 1 (0.8)
			Cryptocoque, Herpès virus 1 (0.8)
			Mucor, polyomavirus, CMV 1 (0.8)
<b>STATUT INFECTIEUX INDETERMINE</b>		<b>n (%)</b>	<b>41 (20.5)</b>
- Choc ou SDMV d'étiologie indéterminée			- 10 (5.0)
• ACR d'étiologie indéterminée			• 2 (1.0)
• SDMV d'étiologie indéterminée			• 2 (1.0)
• Choc cardiogénique d'étiologie indéterminé			• 3 (1.5)
• Choc hypovolémique non hémorragique d'étiologie indéterminée			• 3 (1.5)
- 1 à 2 défaillances d'organes d'étiologie indéterminée			- 14 (7.0)
- Complication pouvant être liée à la pathologie hématologique sous-jacente ou à l'un de ses traitements sans pouvoir faire éliminer une étiologie infectieuse			- 15 (7.5)
- SIRS (ancienne définition) sans précision			- 1 (0.5)
<b>PATIENTS NON INFECTES</b>		<b>n (%)</b>	<b>28 (14.0)</b>
- Choc ou SDMV sur étiologie spécifique d'origine non infectieuse			- 1 (0.5)
- Etiologie ou complication spécifique d'origine non infectieuse			- 27 (13.5)

\*Dont 12 (9.1%) patients avec étiologies infectieuses multiples - SDRA, Syndrome de défaillance respiratoire aigu ; ACR, Arrêt cardio-respiratoire ; SDMV, Syndrome de défaillance multiviscérale ; SP, Sans précision ; BGN, Bacille Gram Négatif ; BGP, Bacille Gram Positif ; CGP, Cocci Gram Positif ; CMV, cytomégalovirus ; HHV6, Herpès virus humain type 6.

### **Caractéristiques des patients selon leur statut infectieux.**

Les caractéristiques générales des patients selon leur statut infectieux étaient comparées entre les trois groupes (Tableau 4). La proportion de patients neutropéniques à l'admission était significativement différente entre les groupes de patients infectés, non infectés ou ayant un statut infectieux indéterminé ( $p < 0.001$ ). La proportion de patients atteints de LA ou de LNH était similaire entre les trois groupes tout comme la proportion de patients dont la maladie était contrôlée. La proportion de patients graves était elle aussi significativement différente entre les 3 groupes notamment pour les caractéristiques portant sur : la présence d'un état de choc à l'admission, le score SOFA, le nombre de défaillances d'organes au cours du séjour en réanimation et la mortalité à court terme ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.03$ ,  $p = 0.002$  et  $p = 0.03$  respectivement). La durée de séjour en réanimation était quant à elle indépendante du statut infectieux. Lorsque les caractéristiques des patients étaient significativement différentes selon le statut infectieux des patients, la comparaison des concentrations sériques de PCT était réalisée au sein de chaque groupe.

**Tableau 4 : Caractéristiques des patients selon leur statut infectieux**

	<b>PATIENTS INFECTES n = 131</b>	<b>STATUT INDETERMINE n = 41</b>	<b>PATIENTS NON INFECTES n = 28</b>	<b>p<sup>†</sup></b>
<b>DONNEES GENERALES</b>				
Age (ans), médiane [Q1 – Q3]	59 [46 – 68]	56.0 [45.0 – 63]	54.0 [45– 63]	0.17
Sexe, n (%)				
- Hommes	85 (64.9)	26 (63.4)	16 (57.1)	0.74
- Femmes	46 (35.1)	15 (36.6)	12 (42.9)	
<b>MALADIE HEMATOLOGIQUE</b>				
Type maladie, n (%)				
- Leucémie aigue	64 (48.9)	26 (63.4)	19 (67.9)	0.08
- Lymphome	67 (51.1)	15 (36.6)	9 (32.1)	
Maladie inaugurale, n (%)	49 (41.2)	21 (51.2)	20 (71.2)	0.01
Maladie contrôlée, n (%)	72 (68.6)	18 (75.0)	6 (75.0)	0.78
Chimiothérapie, n (%)				
- Non débutée	20.0 (15.7)	14 (35.0)	16 (57.1)	<0.001
- 1 <sup>ère</sup> ligne	61.0 (48.0)	16 (40.0)	6 (21.4)	
- 2 <sup>nd</sup> ligne	24 (18.9)	5 (12.5)	6 (21.4)	
- ≥ 3 <sup>ème</sup> ligne	22 (17.3)	5 (12.5)	-	
Chimiothérapie en réanimation, n (%)	15 (11.5)	12 (29.3)	17 (60.7)	<0.001
Neutropénie, n (%)	59 (46.1)	14 (34.1)	2 (7.7)	0.001
<b>SEJOUR EN REANIMATION</b>				
Motif d'hospitalisation, n (%)				
- Insuffisance respiratoire aigue	56 (42.7)	20 (48.8)	1 (3.6)	
- Choc septique	38 (29.0)	-	-	
- IRA, Syndrome de lyse tumorale	8 (6.1)	4 (9.8)	8 (28.6)	
- Sepsis (sévère)	17 (13.0)	-	-	
- Neurologique	3 (2.3)	6 (14.6)	4 (14.3)	<0.001
- Hépato-digestive	3 (2.3)	2 (4.9)	-	
- Etat de choc (hors choc septique)	-	3 (7.3)	1 (3.6)	
- Surveillance	1 (0.8)	-	6 (21.4)	
- Autre ou non précisé	5 (3.8)	6 (14.6)	8 (28.5)	
SOFA, médiane [Q1 – Q3]	7 [4 – 11]	5 [3 – 8]	4 [3– 7.5]	0.03
- SOFA ≤ 7, n (%)	59 (45.0)	18 (43.9)	25 (89.3)	
- SOFA > 7, n (%)	72 (55.0)	23 (56.1)	3 (10.7)	0.003
Suppléance d'organe, n (%)				
- Amines	97 (75.8)	25 (61.0)	6 (21.4)	<0.001
- EER	36 (27.9)	9 (22.5)	11 (40.7)	0.26
- VNI	45 (34.4)	25 (61.0)	3 (10.7)	<0.001
- VI	71 (54.2)	28 (68.3)	5 (17.9)	<0.001
Suppléances d'organe (minimum), n (%)				
- Aucune	20 (15.3)	4 (9.8)	12 (44.4)	
- 1	29 (22.1)	9 (22.0)	10 (37.0)	0.002
- 2	37 (28.2)	12 (29.3)	1 (3.7)	
- 3	35 (26.7)	11 (26.8)	3 (11.1)	
- 4	10 (7.6)	5 (12.2)	1 (3.7)	
Traitements antiinfectieux, n (%)				
- Antibiotiques	129 (98.5)	40 (97.6)	19 (67.9)	<0.001
- Antifongiques	64 (48.9)	20 (48.8)	6 (21.4)	0.026
- Antiviraux	60 (45.8)	19 (46.3)	10 (35.7)	0.6
Durée de séjour (jours), médiane [Q1 – Q3]	7.0 [4.0 – 14.0]	7.0 [5.0– 10.0]	8.0 [4.5 – 12.0]	0.54
<b>MORTALITE n (%)</b>				
- En réanimation	52 (39.7)	13 (31.7)	4 (14.3)	0.03
- Hospitalière	66 (50.8)	22 (53.7)	7 (25.0)	0.03

†significativité affichée pour la comparaison entre les 3 groupes.

## Comparaison des concentrations sériques de PCT à J1 entre les 3 groupes

Chez les infectés les concentrations sériques de PCT étaient significativement augmentées en cas de choc septique. En effet, la PCT médiane était de 12.4 [2.3–65.0] ng/ml en cas de choc septique contre 2.6 [1.2–6.1] ng/ml en l'absence de choc ( $p < 0.001$ ). Chez les patients ayant un statut infectieux indéterminé, la PCT médiane en cas d'état de choc ou de syndrome de défaillance multiviscérale était de 14.5 [5.2–21.4] ng/ml contre 1.1 [0.4 -5.2] ng/ml pour le reste des patients. Chez les non infectés, 1 patient présentait un état de choc à l'admission avec une PCT égale à 0.10 ng/ml. Chez le reste des patients non infectés, la PCT médiane était de 0.4 [0.3–1.7] ng/ml, cette différence n'était pas significative. Les taux de PCT en fonction du statut infectieux sont reportés dans le tableau 5.

Les concentrations sériques de PCT étaient significativement diminués chez les patients non infectés par rapport aux patients infectés ou ayant un statut indéterminé : 0.4 [0.3–1.7] ng/ml contre 4.9 [1.5–32.9] ng/m ( $p < 0.001$ ) et 2 [0.5–6.9] ng/ml ( $p = 0.009$ ) respectivement. Il n'y avait pas de différence significative lorsque l'on comparait la PCT médiane entre les groupes « infectés » et « indéterminés » ( $p = 0.474$ ). (Figure 6). Après exclusion des patients en choc septique, la différence des concentrations sériques de PCT restait significative entre les groupes « infectés » et « non infectés » : 2.6 [1.2–6.1] ng/ml contre 0.4 [0.3–1.7] ng/ml ( $p = 0.006$ ). (Figure 6 bis).

<b>Tableau 5 : Comparaison des niveaux de PCT (ng/ml), médiane [Q1 – Q3] entre les trois groupes</b>			
<b>INFECTES</b>	<b>INDETERMINEES</b>	<b>NON INFECTES</b>	
<b>n = 131</b>	<b>n = 41</b>	<b>n = 28</b>	
4.9 [1.5 – 32.9]*	2.0 [0.5 – 6.9]	0.4 [0.3 – 1.7]*	* $p < 0.001$
<b>HORS ETAT DE CHOC</b>			
<b>n = 61</b>	<b>n = 31</b>	<b>n = 27</b>	
2.6 [1.2 – 6.1]*	1.1 [0.4 – 5.2]	0.4 [0.3 – 1.7]*	* $p = 0.006$

<sup>a</sup> Entre infectés et indéterminés  $p = 0.474$  - Entre indéterminés et non infectés  $p = 0.009$

<sup>b</sup> Entre infectés et indéterminés  $p = 0.304$  - Entre indéterminés et non infectés  $p = 0.114$

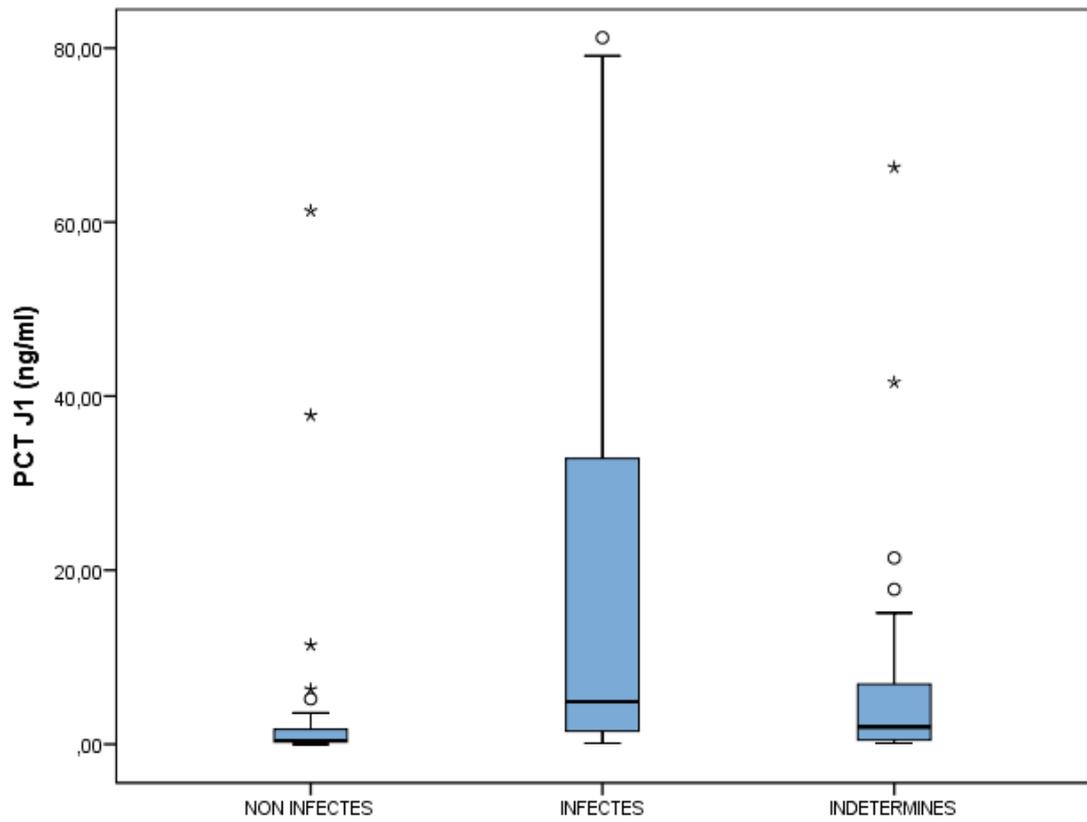


Figure 6. Concentrations sériques de PCT à J1 selon le statut infectieux des patients : Entre infectés et non infectés  $p < 0.001$  - entre infectés et indéterminés  $p = 0.474$  - entre indéterminés et non infectés  $p = 0.009$

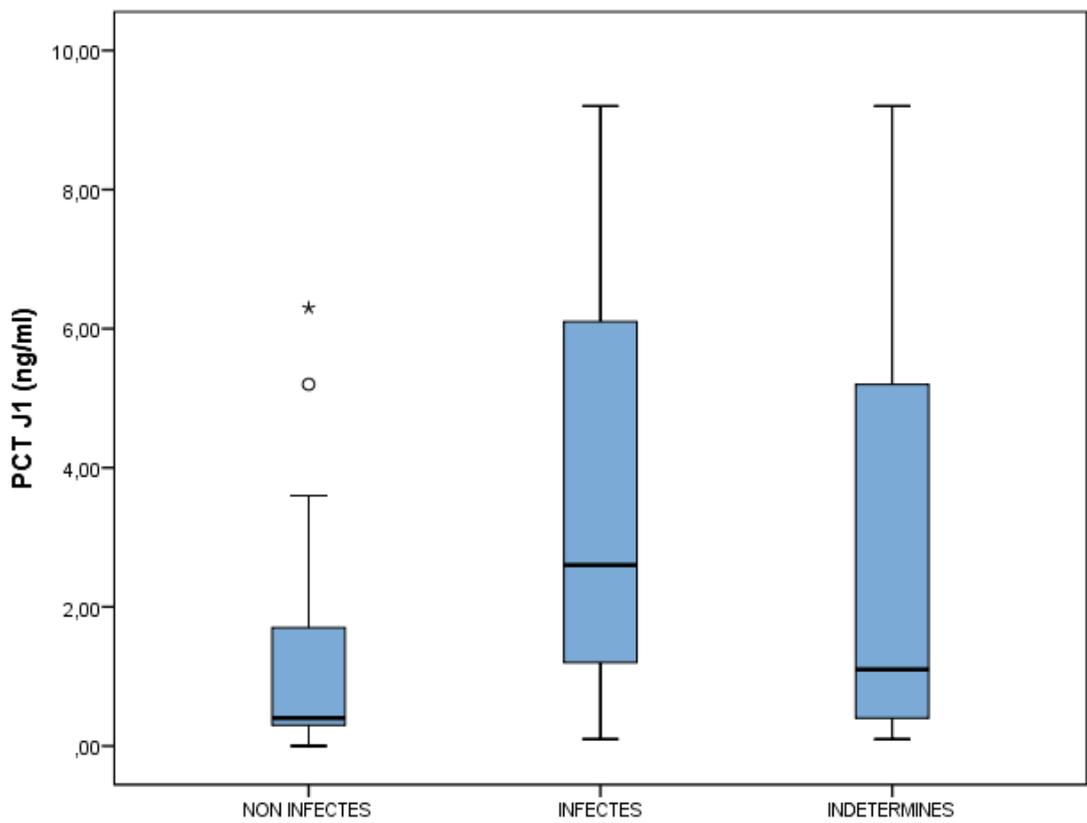


Figure 6 bis. Concentration sériques PCT, hors état de choc, selon le statut infectieux des patients : Entre infectés et non infectés  $p < 0.001$  - entre infectés et indéterminés  $p = 0.304$  - entre indéterminés et non infectés  $p = 0.114$ .

## Potentiels facteurs de variabilité de la PCT à l'admission.

### 1. PCT à l'admission et score SOFA

Les concentrations sériques de PCT à l'admission étaient corrélées de façon positive avec la sévérité des dysfonctions d'organes établie par le score SOFA, cette corrélation était modérée ( $\rho=0.444$ ,  $p<0.001$ ). Elle était retrouvée dans le sous-groupe des patients infectés ( $\rho=0.397$ ,  $p<0.001$ ) et dans le sous-groupe des patients ayant un statut infectieux indéterminé ( $\rho=0.523$ ,  $p<0.001$ ) mais pas chez les patients non infectés ( $\rho=0.173$ ,  $p=0.379$ ).

### 2. Concentrations sériques de PCT selon l'association ou non à une neutropénie sous-jacente

Chez les patients infectés, les concentrations de PCT étaient significativement plus élevées en cas de neutropénie avec une PCT médiane de 19.1 [4.4–66.3] ng/ml contre 2.5 [1.2–9.5] ng/ml en l'absence de neutropénie associée ( $p<0.001$ ). La proportion de patients atteints d'état de choc était cependant significativement plus élevée chez les patients infectés neutropéniques que chez les patients infectés non neutropéniques ( $p=0.005$ ).

Chez les infectés, après exclusion des patients atteints de choc septique, il ne persistait pas de différence significative des concentrations sériques de PCT entre patients neutropéniques et patients non neutropéniques. Chez les patients neutropéniques en choc septique on remarquait par ailleurs une proportion plus importante de patients atteints de bactériémie, fongémie ou virémie. En effet ce type d'infection concernait en effet 15 des 40 patients neutropéniques en choc septique (37.5%) contre 3 (10.3%) des patients non neutropéniques ( $p=0.011$ ).

Chez les patients non infectés ou ayant un statut indéterminé il n'y avait pas de différence significative des concentrations de PCT en présence ou non d'une neutropénie sous-jacente.

### *3. Concentrations sériques de PCT et caractéristiques de la maladie hématologique sous-jacente*

Il n'y avait pas de différence significative des niveaux de PCT selon le type de maladie. En effet la PCT médiane chez les patients atteints de LAM ou LAL de 3.1 [0.8–11.5] ng/ml et de 3.6 [0.9–29.9] ng/ml chez les patients atteints de LNH (p=0.555). La PCT médiane était cependant significativement augmentée en cas de maladie non contrôlée : 12.7 [3.4–68.1] ng/ml contre 3.2 [0.9–14.5] ng/ml (p=0.016).

#### **SYNTHESE : Données et résultats généraux :**

**Les concentrations sériques de PCT à l'admission étaient significativement augmentées chez les patients infectés par rapport aux patients non infectés. Après exclusion des patients en choc septique, la différence des taux de PCT restait significative entre ces deux groupes.**

**Potentiels facteurs influençant les niveaux de PCT à l'admission :**

- **La sévérité des dysfonctions d'organes chez les infectés,**
- **La neutropénie en cas de choc septique,**
- **Une maladie hématologique sous-jacente non contrôlée.**

## B. VALIDITÉ DE LA PCT DANS LE SEPSIS TOUTE CAUSE CONFONDUE.

L'ensemble des résultats détaillés est disponible en ANNEXE 1. Les résultats principaux sont présentés en synthèse ci-dessous.

### **SYNTHESE : Validité de la PCT dans le sepsis**

Chez les infectés, les concentrations sériques de PCT semblaient corrélées à la gravité de l'infection et à la survenue d'infection invasive (bactériémie, fongémie, virémie). Quelle que soit la gravité de l'infection sous-jacente, les concentrations de PCT chez les patients infectés étaient significativement supérieures à ceux retrouvés chez les non infectés.

La probabilité que la PCT soit correctement discriminante dans le sepsis était de 79.7% [IC95% : 70.1-89.3]. Le pouvoir discriminant de la PCT variait en fonction du type d'infection sous-jacente. Il augmentait à 85.4% [IC95% : 76.1-94.8] en cas d'infections invasives et diminuait à 77.5% [IC95% : 66.7-88.2] en cas d'infections localisées.

Quelle que soit la gravité de l'infection sous-jacente, le seuil diagnostique optimal suggéré par l'analyse des courbes ROC de la PCT dans le sepsis était de 1.15ng/ml. A ce seuil la sensibilité était de 83.5% et la VPP de 92.9%. Ces performances variaient cependant avec la gravité de l'infection sous-jacente.

L'interprétation des niveaux de PCT chez les patients infectés nécessitait de prendre en compte les facteurs suivants :

- Quels que soient les niveaux de gravité de l'infection, les niveaux de PCT restaient significativement plus élevés chez les patients atteints d'infections bactériennes ou fongiques par rapport aux patients non infectés
- Les niveaux de PCT n'étaient pas significativement différents entre les patients atteints d'infections virales et les patients non infectés.
- Lorsque l'on comparait les niveaux de PCT entre patients atteints d'infections bactériennes, fongiques ou virales, après exclusion des patients en choc septique, il ne persistait pas de différence significative des niveaux de PCT entre ces trois groupes.

## **C. VALIDITÉ DIAGNOSTIQUE DE LA PCT DANS LE SEPSIS BACTÉRIEN ET INTERET DANS LA STRATEGIE D'EPARGNE ANTIBIOTIQUE**

### **Comparaison des concentrations de PCT entre les patients atteints d'infections bactériennes et les patients non atteints d'infections bactériennes.**

La validité de la PCT dans le sepsis bactérien a été évaluée par comparaison des concentrations sériques de PCT chez 98 patients dont 42 (42.9%) présentaient une infection bactérienne prouvée à l'admission et 56 (57.1%) ne présentaient pas d'infection bactérienne (28 patients non infectés et 28 patients atteints d'infections fongiques ou virales). Chez les patients atteints d'infections bactériennes 24 (57.1%) étaient en état de choc avec des niveaux de PCT significativement augmentés (73.7 [18.8–125.5] ng/ml contre 5.0 [1.8–28.0] ng/ml en l'absence d'état de choc,  $p=0.006$ ). Chez les patients non atteints d'infections bactériennes, 7 patients (12.5%) présentaient un état de choc à l'admission sans qu'il n'y ait de différence significative des niveaux de PCT chez ces patients. La proportion de patients en état de choc était significativement plus importante chez les patients atteints d'infections bactériennes (45.2% contre 12.5% chez les patients non atteints d'infections bactériennes,  $p<0.001$ ). Les niveaux de PCT étaient donc comparés selon le type d'infection bactérienne (bactériémie ou infection localisée) et l'association ou non à un choc septique.

Chez les 24 patients atteints d'infections bactériennes en état de choc septique à l'admission, 13 patients (54.2%) présentaient une bactériémie et 11 patients (45.8%) une infection bactérienne localisée. Les concentrations de PCT étaient respectivement de 91.4 [29.4–128.4] ng/ml et de 38.5 [10–73] ng/ml. Chez les 18 patients non atteints de choc septique, 6 (33.3%) présentaient une bactériémie et 12 (66.6%) une infection localisée. Les niveaux de PCT étaient respectivement de 21.4 [9.7–43.3] ng/ml et de 2.3 [1.4–4.8] ng/ml.

Chez les patients non atteints d'infections bactériennes les niveaux de PCT étaient de 1.2 [0.3–4.0] ng/ml. Les niveaux de PCT étaient significativement augmentés chez les patients en choc septique atteints de bactériémies ou d'infections localisées ( $p < 0.001$  et  $p = 0.020$  respectivement). Chez les patients atteints d'infections bactériennes non compliquées de choc septique, les niveaux de PCT étaient significativement augmentés chez les patients présentant une bactériémie ( $p = 0.007$ ). Entre les patients atteints d'infections bactériennes localisées et les patients non atteints de sepsis bactérien la PCT médiane ainsi que la distribution des valeurs de PCT n'était pas significativement différente entre les deux groupes (Figure 10).

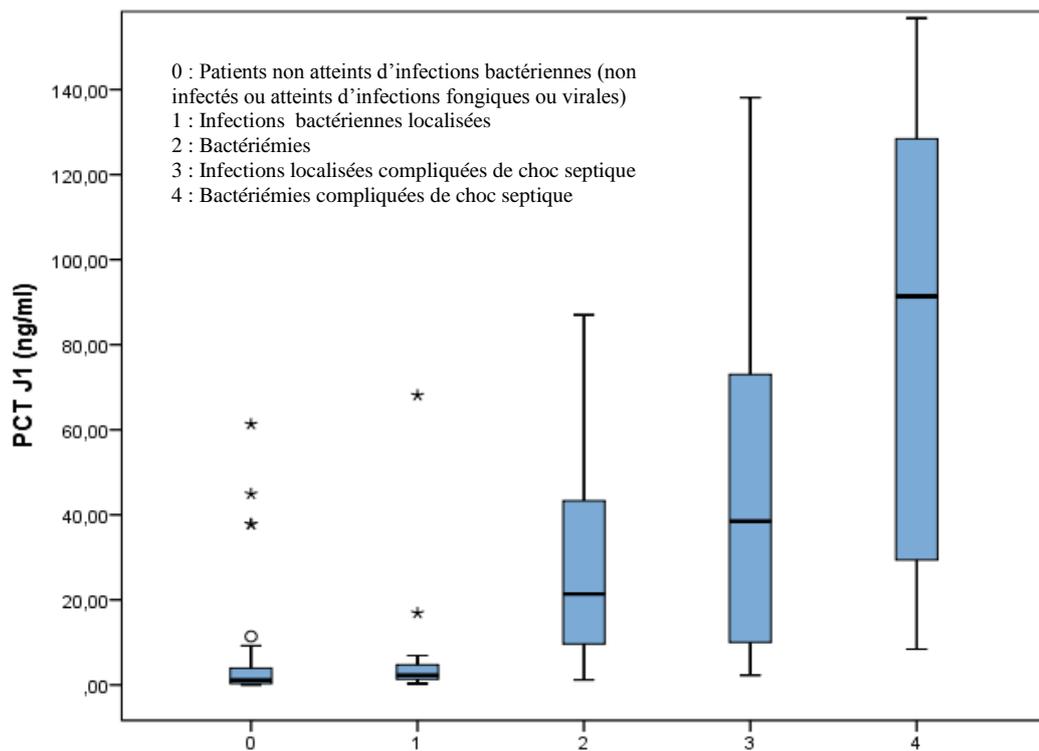


Figure 10. Comparaison des niveaux de PCT entre les patients non atteints d'infections bactériennes et les patients atteints d'infections bactériennes selon la gravité de leur infection. Hors infection localisée,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.020$  et  $p = 0.007$  respectivement en cas d'infection localisée,  $p = 0.195$ .

## Pouvoir discriminant de la PCT dans le sepsis bactérien

L'aire sous la courbe ROC de la PCT dans le diagnostic de sepsis bactérien était de 0.845 [IC95%: 0.769–0.922]. Le pouvoir discriminant était maximal pour le diagnostic de bactériémies: ASC=0.933 [IC95%: 0.874–0.992]. L'aire sous la courbe ROC de la PCT dans le diagnostic d'infections localisées était égale à 0.755 [IC95%: 0.630–0.879]. Après exclusion des patients atteints de choc septique, l'aire sous la courbe ROC de la PCT dans le diagnostic de sepsis bactérien était de 0.761 [IC95%: 0.647–0.876]. Elle était de 0.909 [IC95%: 0.821–0.997] dans le diagnostic des bactériémies et de 0.664 [IC95%: 0.512–0.815] dans le diagnostic d'infections bactériennes localisées. Les courbes ROC de la PCT dans le diagnostic de bactériémies sont présentées en figure 11.

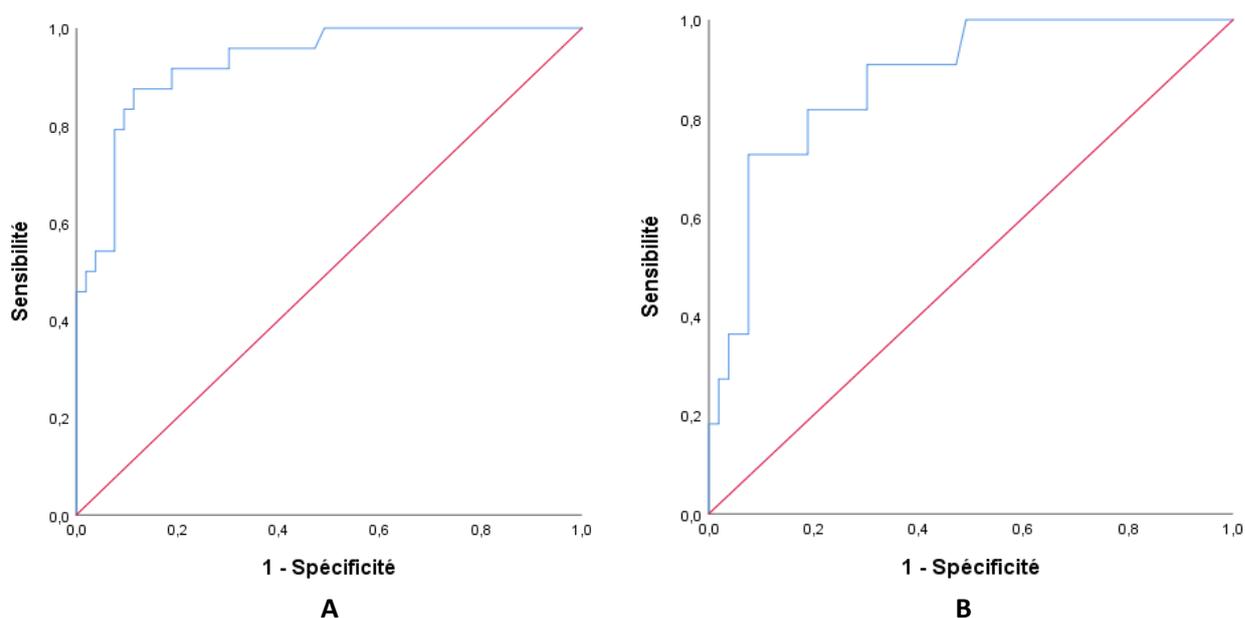


Figure 11. Courbes ROC de la PCT dans le diagnostic des infections bactériennes systémiques (A) ASC=0.933 [IC95%: 0.874–0.992]. – chez les patients non atteints de choc septique bactérien (B) ASC=0.909 [IC95%: 0.821–0.997]

## Seuil diagnostique optimal et performances diagnostiques de la PCT dans le sepsis bactérien.

Le seuil diagnostique optimal suggéré par la courbe ROC de la PCT dans le sepsis bactérien était de 1.90 ng/ml. L'ensemble des performances diagnostiques de la PCT à ce seuil sont présentées dans le tableau 9.

**Tableau 9 : Performances diagnostiques de la PCT dans le sepsis bactérien selon la gravité de l'infection sous-jacente.**

	Se	Sp	VPP	VPN	RVP	RNV	J
<b>GENERAL</b>	85.7	62.5	63.2	85.4	2.29	0.23	0.48
<b>Hors choc septique</b>	73.9	62.5	44.7	85.4	1.97	0.42	0.36
<b>INFECTIONS SYSTEMIQUES</b>	95.8	62.5	52.3	97.2	2.55	0.07	0.58
<b>Hors choc septique</b>	90.9	62.5	32.3	97.2	2.42	0.15	0.53
<b>INFECTIONS LOCALISEES</b>	72.2	62.5	38.2	87.5	1.93	0.44	0.35
<b>Hors choc septique</b>	58.3	62.5	25.0	87.5	1.55	0.67	0.21

L'analyse de l'aire de la courbe ROC de la PCT dans le diagnostic des bactériémies suggérait cependant des seuils optimaux différents : 7.30 ng/ml et 4.95 ng/ml hors choc septique. A ces seuils la sensibilité et la spécificité variait respectivement de 87.5 à 81.8% et de 89.3 à 80.4%. La VPP variait de 77.8 à 45% et la VPN de 94.3 à 95.7% (J=0.77 et 0.62 respectivement).

## Performances diagnostiques testées aux seuils usuels issus de la littérature.

Les performances diagnostiques ont d'abord été testées au seuil de 0.5 ng/ml. Celles-ci sont présentées dans le tableau 10 selon la gravité de l'infection. Une PCT inférieure à 0.5 ng/ml permettait d'éliminer une bactériémie dans 100% des cas et une infection bactérienne localisée dans 95.0% des cas quelle que soit la gravité de celle-ci.

**Tableau 10 : Performances diagnostiques de la PCT dans le sepsis aux seuils usuels admis dans la littérature selon la gravité de l'infection.**

	Se	Sp	VPP	VPN	RVP	RNV	J
	<b>Au seuil usuel 0,5ng/ml</b>						
<b>GENERAL</b>	97.6	33.9	52.6	95.0	1.48	0.07	0.32
<b>Hors choc septique bactérien</b>	95.7	33.9	37.3	95.0	1.45	0.13	0.30
<b>BACTERIEMIE</b>	100.0	33.9	39.3	100.0	1.51	0.00	0.34
<b>Hors choc septique bactérien</b>	100.0	33.9	22.9	100.0	1.51	0.00	0.34
<b>INFECTIONS LOCALISEES</b>	94.4	33.9	31.5	95.0	1.43	0.17	0.28
<b>Hors choc septique bactérien</b>	91.7	33.9	22.9	95.0	1.39	0.24	0.26

Au seuil de 0.25 ng/ml la sensibilité et la valeur prédictive négative étaient chacune égale à 100% quelle que soit la gravité de l'infection. La spécificité était égale à 16.1% et la VPP variait dans le cas général de 47.2 à 32.9%.

Sur l'ensemble de la population étudiée 19 patients (9.5%) dont 7 patients infectés, 7 patients non infectés et 5 patients ayant un statut infectieux indéterminé présentaient des niveaux de PCT inférieurs à 0.25 ng/ml. Pour 16 d'entre eux (84.2%) une antibiothérapie avait cependant été initiée.

#### **SYNTHÈSE, Validité de la PCT dans le diagnostic des infections bactériennes et intérêt dans la stratégie d'épargne antibiotique.**

L'augmentation des niveaux de PCT était associée à la survenue de bactériémie que celle-ci soit associée ou non à un choc septique. La probabilité que la PCT soit correctement discriminante était par ailleurs maximale pour ce type d'infection, elle était de 93.3% [IC95% : 87.4-99.2] sur l'ensemble des patients atteints de bactériémies et de 90.9% [IC95% : 82.1–99.7] chez les patients non atteints de choc septique.

En revanche chez les patients atteints d'infections localisées, en l'absence de choc septique associé, il existait une tendance non significative à l'augmentation des concentration de PCT par rapport aux patients non atteints de sepsis bactérien. La probabilité que la PCT soit correctement discriminante était médiocre pour ce type d'infection.

Le seuil diagnostique optimal suggéré par la courbe ROC de la PCT dans le sepsis bactérien était de 1.9 ng/ml. L'intérêt diagnostique de la PCT dans le sepsis bactérien semblait être sa VPN. Un dosage de PCT inférieur à 0.5 ng/ml permettait d'exclure une bactériémie et un dosage inférieur à 0.25 ng/ml, une infection localisée (VPN=100% dans les deux cas).

## **D. VALEUR PRONOSTIQUE DE LA PCT**

### **PCT à l'admission, nombre de suppléances d'organe au cours du séjour en réanimation et durée d'hospitalisation en réanimation.**

Pour chacun des trois groupes, les concentrations de PCT à l'admission étaient comparées en fonction du nombre de défaillance d'organe au cours du séjour en réanimation : au maximum une suppléance d'organe ou plus d'une suppléance d'organe. Aucune différence significative n'était retrouvée parmi les groupes "infectés", "indéterminés" et "non infectés" Il n'existait pas de corrélation significative entre niveau de PCT à l'admission et durée de séjour en réanimation

### **Valeur de la PCT à J1 et J3 et mortalité en réanimation**

Parmi les patients septiques, 32 patients (24.4%) bénéficiaient d'un dosage de PCT à J3. Chez les non infectés, on disposait d'une PCT à J3 pour 6 patients (21.4%). Chez les patients infectés, il n'existait pas de différence significative des niveaux de PCT à J1 et J3 entre les patients décédés en réanimation et ceux sortis vivants. De même aucune différence des niveaux de PCT à J1 et J3 n'était mise en évidence chez les patients ayant un statut infectieux indéterminé. Chez les patients non infectés, les niveaux de PCT à J1 étaient plus élevés chez les patients décédés en réanimation : 8.9 [3.7–24.6] ng/ml contre 0.4 [0.2–0.8] ng/ml chez les patients non décédés ( $p=0.035$ ). Aucune différence significative n'était retrouvée à J3.

## Cinétique de la PCT entre J1 et J3 et mortalité en réanimation

La mortalité en réanimation était analysée selon la cinétique des dosages de PCT entre J1 et J3 pour l'ensemble des patients admis en réanimation et dans le sous-groupe de patients infectés. Était notamment analysé l'impact pronostique d'une cinétique décroissante de la PCT de 25% ou 40% à J3 par rapport à la valeur à l'admission. On s'intéressait de plus à l'impact pronostique d'une augmentation des dosages de PCT entre J1 et J3. Seule la courbe de survie d'intérêt est présentée ci-après.

Parmi les 48 patients pour lesquels on disposait de dosages de PCT à J3, 22 patients présentaient une cinétique décroissante supérieure à 25% et 14 patients une cinétique décroissante supérieure à 40%. Chez les 32 patients infectés pour lesquels on disposait de dosages de PCT à J3, 15 patients présentaient une cinétique de plus de 25% et 11 patients une cinétique décroissante de plus de 40%. Quelle que soit la cinétique de décroissance entre J1 et J3, il n'y avait pas de différence significative entre les patients sortis vivants et décédés sur l'ensemble des patients admis en réanimation (respectivement  $p=0.809$  et  $p=0.978$ ) et dans le sous-groupe des patients infectés (respectivement :  $p=0.309$  et  $p=0.348$ )

Dans le sous-groupe des patients infectés la différence de mortalité en cas de PCT augmentée à J3 était significative : 71.4% de mortalité en cas de PCT augmentée à J3 contre 24.0% en cas de PCT non augmentée ( $p=0.025$ ) (Figure 12). Cette différence n'était pas retrouvée chez les patients non infectés ou ayant un statut infectieux indéterminé.

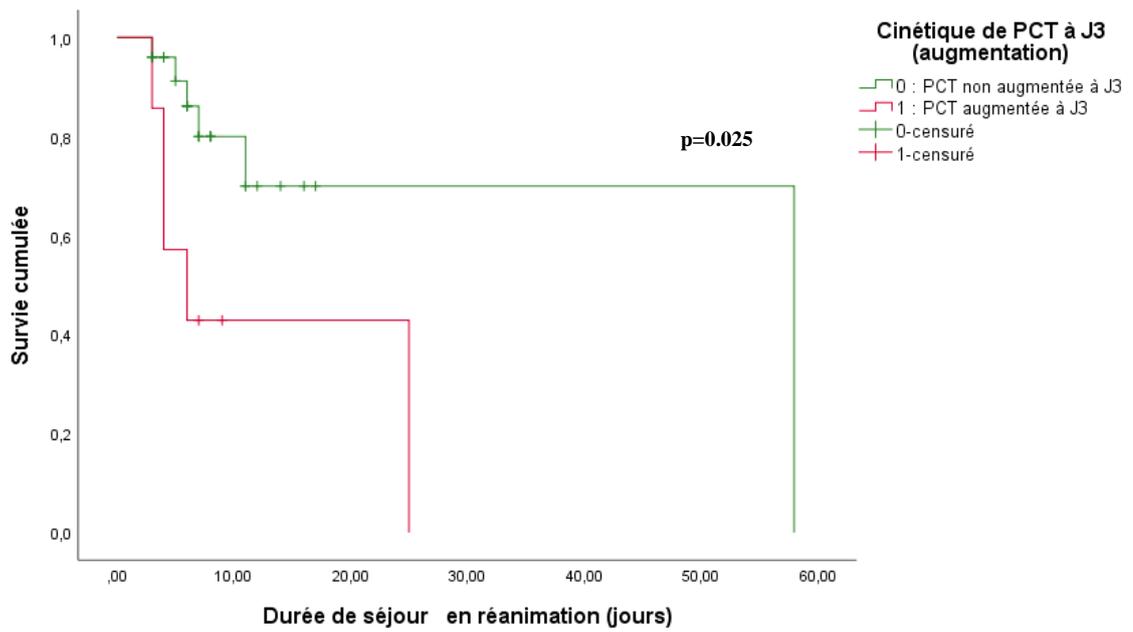


Figure 12. Courbe de survie selon la cinétique de la PCT entre J1 et J3 (augmentation).

## DISCUSSION

A notre connaissance, notre étude est la première issue de l'analyse post-hoc des données d'une cohorte multicentrique à évaluer l'intérêt diagnostique de la PCT dans le sepsis et les infections bactériennes chez les patients atteints d'hémopathies malignes admis en réanimation.

Dans notre analyse, l'augmentation de la PCT était corrélée à la gravité de l'infection et aux défaillances d'organes associés. Elle était par ailleurs associée à la survenue d'infections invasives. Si des concentrations de PCT élevées à l'admission étaient prédictifs de sepsis, notre étude permettait de souligner que les performances diagnostiques de la PCT étaient fonction du type et de la gravité de l'infection sous-jacente.

La PCT à J1 étaient associée à la survenue d'infection bactérienne. L'aire sous la courbe ROC était de 0.845 [IC95%: 0.769–0.922], la sensibilité était de 100% au seuil de 0.25 ng/ml dans les infections localisées et aux seuils de 0.5 ng/ml dans les bactériémies. Nos résultats soulignent donc l'intérêt de la PCT dans le sepsis et les infections bactériennes chez ces patients. Ils semblent par ailleurs cohérents avec les données de la littérature disponibles à ce sujet.

Dans notre étude, les niveaux de PCT à J1 ou J3 et le décrétement des taux de PCT dans les 72 premières heures de prise en charge n'étaient pas associés à la survie. Seule une cinétique croissante des valeurs de PCT semblait être corrélée à la mortalité chez les patients infectés. Ces résultats sont contradictoires avec ceux des études menées chez l'immunocompétent.<sup>94,97</sup> Peu de données existent en revanche chez les patients atteints d'hémopathies avec défaillances d'organes.

## Niveaux de PCT dans le sepsis et les infections bactériennes

Dans l'étude de Dupré C les concentrations de PCT étaient eux aussi significativement augmentées chez les patients infectés.<sup>101</sup> Dans cette étude cependant, les niveaux de PCT n'étaient pas stratifiés en fonction de la gravité de l'infection sous-jacente. L'intérêt de la PCT dans le sepsis bactérien était par ailleurs analysé après exclusion des patients atteints d'infections non bactériennes et comparaison des niveaux de PCT avec les patients non infectés uniquement. L'intérêt de notre étude était d'évaluer l'apport de la PCT pour identifier un patient présentant un sepsis quelle qu'en soit l'origine mais aussi de différencier un patient atteint d'une infection bactérienne d'un patient non infecté ou atteint de sepsis non bactérien en fonction de la gravité de l'infection sous-jacente.

Nos résultats concordent avec ceux de l'équipe de Bele N. Dans cette étude, les auteurs évaluaient l'intérêt de la PCT pour distinguer un sepsis bactérien de toute autre complication fébrile infectieuse non bactérienne ou non infectieuse. Les concentrations de PCT à l'admission en réanimation étaient significativement plus élevées chez les patients atteints de sepsis bactérien avec des niveaux majeurs en cas de choc septique associé.<sup>102</sup> A la différence de notre étude, la comparaison des niveaux de PCT n'était cependant pas stratifiée en fonction de la gravité de l'infection. Par ailleurs, la proportion d'infections bactériennes compliquées d'une bactériémie étaient plus importante (35.1% contre 28.2% dans notre étude). Ceci ne permettait pas de conclure à une réelle différence des niveaux de PCT en cas d'infection localisée.

L'équipe de Debiane L retrouvait elle aussi une augmentation plus importante des niveaux de PCT en cas d'infections invasives. Dans cette étude, parmi les 27 patients atteints d'infections systémiques, 22 présentaient une bactériémie et 5 présentaient une fongémie ou une virémie. Chez les patients atteints d'infections localisées, celles-ci étaient uniquement

d'origine bactérienne.<sup>103</sup> A la différence de notre étude, les auteurs notaient qu'il n'existait pas de différence significative des niveaux de PCT entre patients atteints d'infections bactériennes localisées et patients non infectés.

### **Pouvoir discriminant et performances diagnostiques de la PCT.**

Dans le travail de C. Dupré, l'aire sous la courbe ROC de la PCT dans le diagnostic de sepsis était de 0,899 [IC95%=0,809–0,984]. Aux seuils de 0.5 ng/ml la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 92.3% et 70%. A seuil de 2 ng/ml elles étaient de 69.2% et 90.9% respectivement. Après exclusion des patients non atteints de sepsis bactérien l'aire sous la courbe ROC de la PCT dans le sepsis bactérien était de 0.927 [IC 95%=0,851–1] (Se=97.3% et Sp=70.0% au seuil de 0.5 ng/ml et Se=73.0% et Sp=100% au seuil de 2 ng/ml). L'intérêt de la PCT semblait être sa valeur prédictive positive atteignant 100% dans le sepsis bactérien au seuil de 2 ng/ml. L'interprétation des résultats était cependant biaisée par la faible proportion des patients atteints d'infections non bactériennes ainsi que par leur exclusion secondaire de l'analyse.<sup>101</sup> A la différence de cette analyse, nous avons pu démontrer que le pouvoir discriminant et les performances diagnostiques de la PCT étaient elles aussi dépendantes de la gravité de l'infection sous-jacente. Par ailleurs, afin d'évaluer l'intérêt pratique de la PCT dans la démarche diagnostique et thérapeutique, il nous a paru nécessaire de ne pas exclure de l'analyse les patients atteints de sepsis non bactérien.

A contrario de l'étude de Dupré C, nos résultats montrent en conséquence que la PCT est particulièrement utile pour éliminer une infection bactérienne au seuil de 0.5 ng/ml. La spécificité de la PCT restait cependant médiocre, même au seuil de 2 ng/ml. Des niveaux de PCT élevés étaient notamment retrouvés en cas de sepsis d'étiologie fongique ou virale ou en

cas de maladie hématologique non contrôlée. Par ailleurs parmi les patients considérés comme non infectés, 21 (75%) présentaient des niveaux de PCT supérieurs à 0.25 ng/ml et 13 (46.4%) présentaient des niveaux de PCT supérieurs à 0.5 ng/ml.

Dans leur étude, N. Bele et al. signalaient le faible intérêt diagnostique de la PCT dans le sepsis bactérien (spécificité variant de 63 à 82% et VPP variant de 72 à 78% entre 0.5 et 2 ng/ml). Les auteurs soulignaient cependant l'intérêt de la PCT pour exclure un sepsis d'étiologie bactérienne. L'aire sous la courbe ROC de la PCT dans le diagnostic des infections bactériennes était de 0.851 [IC 95%=0,851–1]. Le seuil diagnostique optimal était de 1.35 ng/ml avec une sensibilité de 81% et une spécificité de 77%. Au seuil de 0.5 ng/ml la sensibilité et la VPN étaient de 100%.<sup>102</sup> L'intérêt de la valeur prédictive négative de la PCT au seuil de 0.5 ng/ml a par ailleurs aussi été souligné par l'équipe de L. Debiane.

Dans notre étude, 98.5% des patients considérés comme infectés à l'admission bénéficiaient de l'instauration d'une antibiothérapie en réanimation. Une antibiothérapie était par ailleurs initiée chez 97.6% des patients ayant un statut infectieux indéterminé et chez une proportion non négligeable de patients étant finalement considérés comme non atteints d'infections bactériennes. Au seuil de 0.25 ng/ml la PCT aurait pu être un outil d'épargne antibiotique chez 5.5% des patients infectés, 12.2% des patients ayant un statut indéterminé et 25% des patients non infectés. Dans notre étude, l'antibiothérapie aurait pu être évitée chez 16 patients à l'admission (12.2% de la population totale).

## Impact de la neutropénie et des caractéristiques de la maladie hématologique sous-jacente.

Dans les études de N. Bele et de L. Debiane et al. la proportion de patients neutropéniques à l'admission étaient respectivement de 22.% et 17.5% mais l'impact de la neutropénie sur les concentrations de PCT n'était pas étudié.<sup>102,103</sup> Dans le travail de C. Dupré, 27.8% de la population présentait une neutropénie à l'admission. L'impact de la neutropénie sur les taux de PCT à l'admission dans le sous-groupe des patients infectés n'était pas significatif.<sup>101</sup>

Nos résultats semblent donc cohérents et confirment l'intérêt de la PCT y compris chez les patients en aplasie. Nous soulignons par ailleurs le cas particulier des patients neutropéniques en choc septique présentant des dosages de PCT significativement plus élevés que le reste des patients infectés, probablement du fait d'une proportion plus importante de patient atteints d'infections invasives. Dans l'étude de Ferrà C, les patients neutropéniques présentaient eux aussi des niveaux plus élevés de PCT à l'admission sans qu'une recherche de potentiels facteurs confondants ait été effectuée cependant.<sup>104</sup>

Concernant le contrôle de la maladie hématologique sous-jacente, nos données sont contradictoires avec les résultats de l'étude de C Dupré puisque celle-ci soulignait l'absence d'impact sur les niveaux de PCT. Cette analyse était cependant effectuée sur une population plus restreinte de patients.<sup>101</sup> Chez un patient atteint d'hémopathie non contrôlée associée à un état pro-inflammatoire, il semble rationnel sur le plan physiopathologique de rencontrer des concentrations sériques de PCT élevées. A ce jour nous ne disposons cependant pas d'autres données de la littérature à ce sujet.

## Valeur pronostique de la PCT

Nos résultats soulignent l'impact pronostique d'une cinétique croissante des dosages de PCT dans les soixante-douze premières heures. Les valeurs de PCT isolés à J1 et/ou J3 n'étaient quant à elle pas associées à la mortalité. Peu de données sont disponibles concernant l'intérêt pronostique de la PCT chez le patient atteint d'hémopathie maligne admis en réanimation et celles-ci semblent par ailleurs contradictoires. De façon concordante avec de nombreuses des données de la littérature chez le patient de réanimation, le travail de Dupré C retrouvait une augmentation significative de la survie en cas de cinétique décroissante des dosages de PCT à J3 et/ou J5 (diminution de 25% et/ou 50%).<sup>101</sup> Pour Ferrà C les valeurs isolées de la PCT à J1, J2 et J3 semblaient elles aussi corrélées à la mortalité.<sup>104</sup> Bele N et al. ne rapportaient quant à eux aucun impact du suivi de la PCT sur la mortalité mais n'étudiaient que la valeur pronostique des dosages isolés de PCT à J1 et J3.<sup>102</sup> Dans l'étude de L. Debiane c'est l'impact sur la mortalité à J60 qui était analysé.<sup>103</sup>

## Limites de notre étude

Les limites de notre étude sont multiples. Tout d'abord l'analyse des données issues de cette cohorte multicentrique était rétrospective et concernait uniquement les patients ayant bénéficié d'un dosage de PCT à l'admission ou dans les 24 premières heures de prise en charge en réanimation. Il existe donc un potentiel biais de sélection puisque avec une sous-représentation des patients pour lesquels l'absence d'étiologie infectieuse était évidente et la PCT non réalisée à l'admission. En cas de faux positifs chez ces patients la spécificité de la PCT serait donc diminuée.

Parmi les patients sélectionnés, il existe par ailleurs un potentiel biais de classement selon le statut infectieux. Les 22 patients (11% de la cohorte) pour lesquels un état de choc septique ou une aplasie fébrile était rapporté à l'admission ont pu être classés par excès dans le groupe des patients infectés en l'absence de documentation clinico-radiologique ou microbiologique. Au vu des niveaux de PCT dans ce sous-groupe, il est possible que nos résultats surestiment la différence des niveaux de PCT entre patients infectés et non infectés. Pour cette raison les patients ont été exclus de l'analyse.

Par ailleurs, chez les patients infectés, seule une proportion relative disposait d'une documentation microbiologique (53.6% soit 35% de la population totale). Parmi eux seulement 42 (21% de la population totale) présentaient une infection bactérienne et seulement 28 patients (14% de la population totale) présentaient une infection fongique ou virale. Ces faibles effectifs limitent l'interprétation des résultats concernant les niveaux de PCT en fonction de la documentation microbiologique. L'absence de documentation infectieuse pour une proportion non négligeable de patient peut s'avérer par ailleurs être un facteur limitant l'interprétation des seuils diagnostiques et leur utilisation dans la stratégie d'épargne antibiotique.

L'absence de différence des concentrations sériques de PCT observée entre infections bactériennes, fongiques ou virales hors état de choc septique peut notamment s'expliquer par un manque de puissance ou un facteur confondant telle une coinfection bactérienne non documentée. L'augmentation des niveaux de PCT reste débattue en cas d'infection fongique, elle semble cependant possible mais plus modérée qu'en cas d'infection bactérienne selon certains auteurs.<sup>118-120</sup> Si de nombreuses études ont montré l'absence d'augmentation de la PCT en cas d'infection virale<sup>32</sup> cette donnée reste cependant débattue, les résultats d'une

étude récente ayant notamment retrouvé des niveaux de PCT augmentés en cas d'infection virale sévère, non inhibés par l'IFNg sur les modèle animaux.<sup>121</sup>

Enfin le statut infectieux restait indéterminé pour une proportion non négligeable de patients (20.5% de notre population). La proportion de patients réellement infectés ou non infectés au sein de ce sous-groupe ainsi que leur concentrations sériques respectives de PCT a pu biaiser l'interprétation de nos résultats. D'autre part, 24.5% des patients ayant un statut infectieux indéterminé présentaient un état de choc ou un SDMV d'étiologie indéterminée et 34.1% présentaient une à deux défaillances d'organes à l'admission. En cas d'atteinte non infectieuse sous-jacente chez ces patients, il est possible que nos résultats surestiment la différence des niveaux de PCT entre patients infectés et non infectés. Par ailleurs cela pourrait remettre en cause l'absence de corrélation entre la PCT et le score SOFA retrouvée chez les patients non infectés.

D'autres limites inhérentes au dosage de la PCT ont pu altérer la validité interne de nos résultats. Tout d'abord nous ne disposions pas des techniques de dosage de PCT pratiquées dans les 17 centres d'inclusion entre 2010 et 2011. Ces techniques et leurs seuils de détection pouvaient être différents d'un laboratoire à l'autre. Par ailleurs, le délai entre le début des symptômes et le premier dosage de PCT n'était pas connu tout comme les thérapeutiques initiées avant le transfert en réanimation. De plus, le contrôle le plus précoce du dosage de PCT était effectué dans les 24 heures après l'admission et n'était effectif que pour 59 patients de notre population (29.5%). Pour le reste 77 patients (38.5%) bénéficiaient d'un dosage de PCT le jour de l'admission mais non contrôlé dans les 24 heures, à l'inverse patients (32.0%) disposaient d'un premier dosage de PCT dans les 24 heures après l'admission sans dosage de PCT initial. Or, l'interprétation des dosages de PCT doit s'effectuer en fonction de sa cinétique par rapport au début des symptômes, du délai de

transfert en réanimation et des thérapeutiques éventuelles administrées avant celui-ci. En cas de thérapeutiques initiées avant le transfert en réanimation les niveaux de PCT sont potentiellement sous-évalués, si le dosage est trop précoce cela peut entraîner des faux négatifs nécessitant un contrôle dans les 6 à 12 premières heures du début des symptômes. En pratique, compte tenu de l'urgence thérapeutique en cas de sepsis sous-jacent il ne semble cependant pas raisonnable de sursoir à l'impression du clinicien et d'éliminer une infection sur un seul dosage de PCT à l'admission ou d'attendre un contrôle de cinétique avant l'initiation d'une antibiothérapie.

Enfin concernant la gravité initiale, il aurait été intéressant d'évaluer les niveaux de PCT en fonction des comorbidités des patients, du nombre de défaillances d'organe à l'admission et de leur gravité sur le plan clinique et/ou biologique. Nous ne disposons cependant pas de ces données. Seul la corrélation au score SOFA à l'admission a été étudiée cependant l'intérêt de ce score chez les patients d'hématologie reste débattu. De façon contradictoire avec la plupart des données de la littérature et notamment le travail princeps de Dupré C<sup>101</sup> nous ne retrouvons pas d'amélioration significative du pronostic des patients en cas de cinétique décroissante de la PCT à J3. Ceci peut s'expliquer par une proportion non négligeable de patients ayant bénéficié d'un dosage de PCT dans les 24 heures de prise en charge sans PCT à l'admission et par la faible proportion de patient ayant bénéficié d'un dosage à J3 (48 patients soit 24.0%). Il aurait été intéressant d'évaluer l'impact pronostique de la cinétique de PCT à J5, cependant ce recueil ne concernait que 15.5% de la population ce qui limitait l'interprétation des résultats.

## CONCLUSION

Les données issues de notre étude, en accord avec les premières données disponibles dans la littérature soulignent que les concentrations sériques de PCT sont significativement associées au sepsis et particulièrement aux infections d'origine bactérienne y compris chez le patient atteint d'hémopathie maligne avec défaillances d'organes. Cependant la hausse des niveaux de PCT est dépendante du type et de la gravité de l'infection sous-jacente. De ce fait, les performances diagnostiques de la PCT varient en fonction du contexte clinique. Malgré sa corrélation à la gravité du sepsis, la PCT n'est finalement pas spécifique de celui-ci. Elle ne permet par ailleurs pas dans notre étude de distinguer un sepsis bactérien d'un sepsis d'origine non bactérienne.

En pratique, une PCT élevée s'avère peu utile dans la démarche diagnostique. C'est en revanche la valeur prédictive négative de la PCT qui semble intéressante avec une VPN de 100% aux seuils habituellement admis dans la littérature. L'intérêt en pratique serait de guider l'arrêt ou la désescalade antibiotique y compris chez le patient atteint d'hémopathie maligne en réanimation.<sup>102</sup> Nos résultats devront cependant être validés de manière prospective avec un recueil de PCT et un suivi de cinétique strict associé à une analyse fine de potentiels facteurs confondants à l'admission.

D'autres données pourront par ailleurs être tirées d'une étude randomisée de phase III actuellement en cours ayant pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la désescalade antibiotique dans le sepsis et le choc septique chez le patient d'oncohématologie en réanimation (DéPOH-IPC).<sup>122</sup> Cette étude prévoit notamment le suivi de la cinétique de la PCT à J1, J3, J7 et J14. Celle-ci pourra potentiellement permettre de justifier d'études randomisées ultérieures évaluant l'intérêt d'un algorithme thérapeutique basé sur les dosages de PCT chez le patient atteint d'hémopathie maligne en réanimation.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Constantinescu C, Bodolea C, Pasca S, Teodorescu P, Dima D, Rus I, et al. Clinical Approach to the Patient in Critical State Following Immunotherapy and/or Stem Cell Transplantation: Guideline for the On-Call Physician. *J Clin Med* [Internet]. 20 juin 2019;8(6).
2. Al-Zubaidi N, Shehada E, Alshabani K, ZazaDitYafawi J, Kingah P, Soubani AO. Predictors of outcome in patients with hematologic malignancies admitted to the intensive care unit. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* déc 2018;11(4):206-18.
3. Corrêa LC, Teles D, Silva OB da, Trindade-Filho GH, Loureiro P, Cavalcanti M do SM. Predictors of mortality among patients with acute leukemias admitted to an intensive care unit specialized in patients with hematological disease at a Brazilian hospital. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy.* 1 janv 2020;42(1):33-9.
4. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol.* 1 août 2013;31(22):2810-8.
5. Massion PB, Dive AM, Doyen C, Bulpa P, Jamart J, Bosly A, et al. Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. *Crit Care Med.* oct 2002;30(10):2260-70.
6. Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, Beutel G, Buchheidt D, Hentrich M, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* mai 2019;98(5):1051-69.
7. Platon L, Amigues L, Ceballos P, Fegueux N, Daubin D, Besnard N, et al. A reappraisal of ICU and long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients and reassessment of prognosis factors: results of a 5-year cohort study (2009-2013). *Bone Marrow Transplant.* févr 2016;51(2):256-61.
8. Choi JJ, McCarthy MW. Novel applications for serum procalcitonin testing in clinical practice. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018;18(1):27-34.
9. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* mars 2017;43(3):304-77.
10. Huang M-Y, Chen C-Y, Chien J-H, Wu K-H, Chang Y-J, Wu K-H, et al. Serum Procalcitonin and Procalcitonin Clearance as a Prognostic Biomarker in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *Biomed Res Int* [Internet]. 2016
11. Calik S, Ari A, Bilgir O, Cetintepe T, Yis R, Sonmez U, et al. The relationship between mortality and microbiological parameters in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Saudi Med J.* sept 2018;39(9):878-85

12. Bruno B, Busca A, Vallero S, Raviolo S, Mordini N, Nassi L, et al. Current use and potential role of procalcitonin in the diagnostic work up and follow up of febrile neutropenia in hematological patients. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(6):543-50.
13. Wang Y, Zhou J, Wu K. High 28-day mortality in critically ill patients with sepsis and concomitant active cancer. *J Int Med Res.* déc 2018;46(12):5030-9.
14. Scheich S, Weber S, Reinheimer C, Wichelhaus TA, Hogardt M, Kempf VAJ, et al. Bloodstream infections with gram-negative organisms and the impact of multidrug resistance in patients with hematological malignancies. *Ann Hematol.* nov 2018;97(11):2225-34.
15. Tolsma V, Schwebel C, Azoulay E, Darmon M, Souweine B, Vesin A, et al. Sepsis severe or septic shock: outcome according to immune status and immunodeficiency profile. *Chest.* nov 2014;146(5):1205-13.
16. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* août 2014;42(8):1749-55.
17. From the bench to the bedside: the future of sepsis research. Executive summary of an American College of Chest Physicians, National Institute of Allergy and Infectious Disease, and National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. *Chest.* mars 1997;111(3):744-53.
18. Schwartz B, Bell DM, Hughes JM. Preventing the emergence of antimicrobial resistance. A call for action by clinicians, public health officials, and patients. *JAMA.* 17 sept 1997;278(11):944-5.
19. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med.* avr 2000;28(4):977-83.
20. Rhee C. Using Procalcitonin to Guide Antibiotic Therapy. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(1):ofw249.
21. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect.* avr 2014;68(4):321-31.
22. Netgen. Procalcitonine : doser ou ne pas doser ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-N-402/Procalcitonine-doser-ou-ne-pas-doser>
23. 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. *Lancet.* 6 févr 2010;375(9713):463-74.
24. Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards JE. Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. *Clin Infect Dis.* 1 mai 2004;38(9):1279-86

25. Taur Y, Jenq RR, Perales M-A, Littmann ER, Morjaria S, Ling L, et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 14 août 2014;124(7):1174-82.
26. El Haddad H, Chaftari A-M, Hachem R, Chaftari P, Raad II. Biomarkers of Sepsis and Bloodstream Infections: The Role of Procalcitonin and Proadrenomedullin With Emphasis in Patients With Cancer. *Clin Infect Dis*. 31 2018;67(6):971-7.
27. Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000;49 Suppl 1:S57-61.
28. Coombes RC, Greenberg PB, Hillyard C, Macintyre I. PLASMA-IMMUNOREACTIVE-CALCITONIN IN PATIENTS WITH NON-THYROID TUMOURS. *The Lancet*. 1 juin 1974;303(7866):1080-3.
29. Ghillani PP, Motté P, Troalen F, Jullienne A, Gardet P, Chevalier TL, et al. Identification and Measurement of Calcitonin Precursors in Serum of Patients with Malignant Diseases. *Cancer Res*. 1 déc 1989;49(23):6845-51.
30. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 27 févr 1993;341(8844):515-8.
31. 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*. déc 1994;79(6):1605-8
32. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly*. 6 août 2005;135(31-32):451-60.
33. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 janv 2001;86(1):396-404
34. 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*. déc 2003;144(12):5578-84.
35. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med*. août 2004;32(8):1715-21
36. Whang KT, Vath SD, Becker KL, Snider RH, Nylén ES, Muller B, et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock*. juill 2000;14(1):73-8.
37. Nakamura M, Kono R, Nomura S, Utsunomiya H. Procalcitonin: Mysterious Protein in Sepsis. *Journal of Basic and Clinical Medicine [Internet]*. 1 févr 2013;2(1).
38. Meisner M. Procalcitonin: experience with a new diagnostic tool for bacterial infection and systemic inflammation [in German]. *J Lab Med*. 1999;23:263-72.
39. VIDAS® B.R.A.H.M.S PCT [Internet]. bioMérieux Clinical Diagnostics. Disponible sur:

A specific marker of severe bacterial infection and sepsis

40. 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*. 15 juill 2004;39(2):206-17.
41. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret G-Y. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. juill 2006;34(7):1996-2003.
42. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med*. 22 sept 2011;9:107.
43. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juill 2006;174(1):84-93
44. Vikse J, Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Tomaszewski KA, Walocha JA. The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. sept 2015;38:68-76.
45. Mueller C, Huber P, Laifer G, Mueller B, Perruchoud AP. Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis. *Circulation*. 13 avr 2004;109(14):1707-10.
46. Su D-H, Zhuo C, Liao K, Cheng W-B, Cheng H, Zhao X-F. Value of serum procalcitonin levels in predicting spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatogastroenterology*. juin 2013;60(124):641-6.
47. 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*. juill 2009;146(1):72-81.
48. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum*. juill 1997;40(7):1250-6
49. Arai T, Ohta S, Tsurukiri J, Kumasaka K, Nagata K, Okita T, et al. Procalcitonin levels predict to identify bacterial strains in blood cultures of septic patients. *Am J Emerg Med*. nov 2016;34(11):2150-3.
50. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest*. juill 2010;138(1):121-9.
51. Yan ST, Sun LC, Jia HB, Gao W, Yang JP, Zhang GQ. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *Am J Emerg Med*. avr 2017;35(4):579-83.
52. Guo SY, Zhou Y, Hu QF, Yao J, Wang H. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *Am J Med Sci*. juin 2015;349(6):499-504.

53. Benoist JF, Mimoz O, Assicot M, Edouard A. Serum procalcitonin, but not C-reactive protein, identifies sepsis in trauma patients. *Clin Chem.* août 1998;44(8 Pt 1):1778-9.
54. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 août 2001;164(3):396-402
55. Tang BMP, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* mars 2007;7(3):210-7.
56. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* mai 2013;13(5):426-35.
57. Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K, Hara Y, Aihara M, Yamakawa K. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 2019;7:22.
58. Matzaraki V, Alexandraki KI, Venetsanou K, Piperi C, Myrianthefs P, Malamos N, et al. Evaluation of serum procalcitonin and interleukin-6 levels as markers of liver metastasis. *Clin Biochem.* mars 2007;40(5-6):336-42.
59. Chaftari A-M, Hachem R, Reitzel R, Jordan M, Jiang Y, Yousif A, et al. Role of Procalcitonin and Interleukin-6 in Predicting Cancer, and Its Progression Independent of Infection. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0130999.
60. Ilhan N, Ilhan N, Ilhan Y, Akbulut H, Kucuk M. C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6, vascular endothelial growth factor and oxidative metabolites in diagnosis of infection and staging in patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 15 avr 2004;10(8):1115-20.
61. Ittner L, Born W, Rau B, Steinbach G, Fischer JA. Circulating procalcitonin and cleavage products in septicaemia compared with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* déc 2002;147(6):727-31.
62. Avrillon V, Locatelli-Sanchez M, Folliet L, Carbonnaux M, Perino E, Fossard G, et al. Lung cancer may increase serum procalcitonin level. *Infect Disord Drug Targets.* 2015;15(1):57-63
63. Shen H, Zheng S, Chen R, Jin X, Xu X, Jing C, et al. Prognostic significance of serum procalcitonin in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization: A retrospective analysis of 509 cases. *Medicine (Baltimore).* juill 2017;96(28):e7438.
64. Svaldi M, Hirber J, Lanthaler AI, Mayr O, Faes S, Peer E, et al. Procalcitonin-reduced sensitivity and specificity in heavily leucopenic and immunosuppressed patients. *Br J Haematol.* oct 2001;115(1):53-7.
65. Schüttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trümper L, Binder C. Procalcitonin: a useful discriminator between febrile conditions of different origin in hemato-oncological patients? *Ann Hematol.* févr 2003;82(2):98-103.

66. Schuttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trumper L, Binder C. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *Clin Infect Dis.* 15 août 2006;43(4):468-73.
67. Liu X, Wang DF, Fang Y, Ye WF, Liu S, Lou N. Initial procalcitonin level predicts infection and its outcome in patients with non-Hodgkin lymphoma with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma.* janv 2015;56(1):85-91.
68. Durnaś B, Wątek M, Wollny T, Niemirowicz K, Marzec M, Bucki R, et al. Utility of blood procalcitonin concentration in the management of cancer patients with infections. *Onco Targets Ther.* 2016;9:469-75.
69. Hangai S, Nannya Y, Kurokawa M. Role of procalcitonin and C-reactive protein for discrimination between tumor fever and infection in patients with hematological diseases. *Leuk Lymphoma.* avr 2015;56(4):910-4.
70. Vyles D, Gnagi F, Bulloch B, Muenzer J, Hu C. Procalcitonin as a Marker of Bacteremia in Patients With Fever and Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Emerg Care.* sept 2016;32(9):590-3.
71. Gac A-C, Parienti J-J, Chantepie S, Fradin S, Le Coutour X, Leclercq R, et al. Dynamics of procalcitonin and bacteremia in neutropenic adults with acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* oct 2011;35(10):1294-6.
72. Gu J-X, Zhang N, Li S-S, Zhang A-M, Yin Y, Li Y-F, et al. The detection of bacterial infections in leukemia patients using procalcitonin levels. *Leukemia & Lymphoma.* 2 janv 2020;61(1):165-70.
73. Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P, Galani L, Anagnostopoulos N, Grecka P, et al. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* juill 2004;10(7):628-33.
74. Aimoto M, Koh H, Katayama T, Okamura H, Yoshimura T, Koh S, et al. Diagnostic performance of serum high-sensitivity procalcitonin and serum C-reactive protein tests for detecting bacterial infection in febrile neutropenia. *Infection.* déc 2014;42(6):971-9.
75. Vänskä M, Koivula I, Jantunen E, Hämäläinen S, Purhonen A-K, Pulkki K, et al. IL-10 combined with procalcitonin improves early prediction of complications of febrile neutropenia in hematological patients. *Cytokine.* déc 2012;60(3):787-92.
76. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet.* 21 févr 2004;363(9409):600-7.
77. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest.* janv 2007;131(1):9-19.
78. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to

- initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 12 2017;10:CD007498.
79. Albrich WC, Dusemund F, Bucher B, Meyer S, Thomann R, Kühn F, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in « real life »: an international, multicenter poststudy survey (ProREAL). *Arch Intern Med.* 14 mai 2012;172(9):715-22.
  80. Nobre V, Harbarth S, Graf J-D, Rohner P, Pugin J. Use of Procalcitonin to Shorten Antibiotic Treatment Duration in Septic Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mars 2008;177(5):498-505.
  81. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, von Spiegel T, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care.* 2009;13(3):R83.
  82. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* nov 2010;38(11):2229-41.
  83. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med.* 8 août 2011;171(15):1322-31.
  84. Carr JA. Procalcitonin-guided antibiotic therapy for septic patients in the surgical intensive care unit. *J Intensive Care.* 2015;3(1):36
  85. Assink-de Jong E, de Lange DW, van Oers JA, Nijsten MW, Twisk JW, Beishuizen A. Stop Antibiotics on guidance of Procalcitonin Study (SAPS): a randomised prospective multicenter investigator-initiated trial to analyse whether daily measurements of procalcitonin versus a standard-of-care approach can safely shorten antibiotic duration in intensive care unit patients - calculated sample size: 1816 patients. *BMC Infect Dis.* 16 avr 2013;13:178.
  86. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):95-107.
  87. Pepper DJ, Sun J, Rhee C, Welsh J, Powers JH, Danner RL, et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Discontinuation and Mortality in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2019;155(6):1109-18.
  88. Lima SSS, Nobre V, de Castro Romanelli RM, Clemente WT, da Silva Bittencourt HN, Melo ACM, et al. Procalcitonin-guided protocol is not useful to manage antibiotic therapy in febrile neutropenia: a randomized controlled trial. *Ann Hematol.* juin 2016;95(7):1169-76.
  89. Haddad HE, Chaftari A-M, Hachem R, Michael M, Jiang Y, Yousif A, et al. Procalcitonin Guiding Antimicrobial Therapy Duration in Febrile Cancer Patients with Documented Infection or Neutropenia. *Sci Rep [Internet].* 18 janv 2018;8.
  90. Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenauer F, Forycki ZF, Shah PM. Procalcitonin, C-

- reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* févr 2002;8(2):93-100.
91. Meisner null, Tschaikowsky null, Palmaers null, Schmidt null. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care.* 1999;3(1):45-50.
  92. Que Y-A, Guessous I, Dupuis-Lozeron E, de Oliveira CRA, Oliveira CF, Graf R, et al. Prognostication of Mortality in Critically Ill Patients With Severe Infections. *Chest.* sept 2015;148(3):674-82.
  93. Phua J, Koay ESC, Lee KH. Lactate, procalcitonin, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide versus cytokine measurements and clinical severity scores for prognostication in septic shock. *Shock.* mars 2008;29(3):328-33.
  94. Jain S, Sinha S, Sharma SK, Samantaray JC, Aggrawal P, Vikram NK, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: a prospective observational study. *BMC Res Notes.* 17 juill 2014;7:458.
  95. Pieralli F, Vannucchi V, Mancini A, Antonielli E, Luise F, Sammiceli L, et al. Procalcitonin Kinetics in the First 72 Hours Predicts 30-Day Mortality in Severely Ill Septic Patients Admitted to an Intermediate Care Unit. *J Clin Med Res.* sept 2015;7(9):706-13.
  96. Lipińska-Gediga M, Mierzchała-Pasierb M, Durek G. Procalcitonin kinetics – prognostic and diagnostic significance in septic patients. *Arch Med Sci.* 1 févr 2016;12(1):112-9.
  97. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med.* mai 2017;45(5):781-9.
  98. Bernard L, Ferrière F, Casassus P, Malas F, Lévêque S, Guillevin L, et al. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis.* oct 1998;27(4):914-5.
  99. Ahn S, Lee Y-S, Lim KS, Lee J-L. Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer.* août 2013;21(8):2303-8.
  100. Nassar AP, Nassif BN, Dos Santos DVV, Caruso P. Procalcitonin Clearance at 24, 48, 72, and 96 Hours and Mortality in Patients With Cancer and Sepsis: A Retrospective Cohort Study. *J Intensive Care Med.* 8 juill 2019;885066619861588.
  101. Intérêt du dosage sanguin de la procalcitonine dans le diagnostic des infections bactériennes chez le patient porteur d'hémopathie maligne admis en soins intensifs et réanimation : étude monocentrique lilloise [Internet] Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-5853>
  102. Bele N, Darmon M, Coquet I, Feugeas J-P, Legriél S, Adaoui N, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin in critically ill immunocompromised patients. *BMC Infect Dis.* 24 août 2011;11:224.

103. Debiane L, Hachem RY, Al Wohoush I, Shomali W, Bahu RR, Jiang Y, et al. The utility of proadrenomedullin and procalcitonin in comparison to C-reactive protein as predictors of sepsis and bloodstream infections in critically ill patients with cancer\*. *Crit Care Med.* déc 2014;42(12):2500-7.
104. Ferrà C, Lacombe A, García O, Marcos P, Domínguez J, Ribera JM. [Relationship between procalcitonin serum levels and complications and outcome of patients with hematological malignancy admitted to Intensive Care Unit]. *Med Clin (Barc).* 14 avr 2012;138(9):385-8.
105. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol.* 1 août 2013;31(22):2810-8.
106. Darmon M, Vincent F, Canet E, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with haematological malignancies: results of a multicentre cohort study from the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie. *Nephrol Dial Transplant.* déc 2015;30(12):2006-13.
107. Marzorati C, Mokart D, Pène F, Lemiale V, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Neurological failure in ICU patients with hematological malignancies: A prospective cohort study. *PLoS One [Internet].* 9 juin 2017 [cité 24 avr 2020];12(6).
108. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 26 janv 2017;129(4):424-47.
109. Sas V, Moisoiu V, Teodorescu P, Tranca S, Pop L, Iluta S, et al. Approach to the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Patient. *J Clin Med [Internet].* 6 août 2019 [cité 24 avr 2020];8(8).
110. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 10 févr 2007;25(5):579-86.
111. Azoulay E, Mokart D, Lambert J, Lemiale V, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure: randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 oct 2010;182(8):1038-46.
112. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
113. Notice. *Kidney International Supplements.* mars 2012;2(1):1. Disponible sur: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>
114. Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, Liso V, Marchetti M, Morra E, et al. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica.* déc 2008;93(12):1877-85.
115. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest

- Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. juin 1992;101(6):1644-55.
116. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. avr 2003;31(4):1250-6.
117. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. juill 1996;22(7):707-10.
118. Stoma I, Karpov I, Uss A, Krivenko S, Iskrov I, Milanovich N, et al. Combination of sepsis biomarkers may indicate an invasive fungal infection in haematological patients. *Biomarkers*. juin 2019;24(4):401-6.
119. Thomas-Rüddel DO, Poidinger B, Kott M, Weiss M, Reinhart K, Bloos F, et al. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. *Crit Care*. 13 mai 2018;22(1):128.
120. Dou Y-H, Du J-K, Liu H-L, Shong X-D. The role of procalcitonin in the identification of invasive fungal infection-a systemic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. août 2013;76(4):464-9.
121. Severe respiratory viral infection induces procalcitonin in the absence of bacterial pneumonia | *Thorax* [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://thorax.bmj.com/content/early/2020/08/27/thoraxjnl-2020-214896.abstract>
122. Institut Paoli-Calmettes. Antibiotic De-escalation in Onco-hematology Patients for Sepsis or Septic Shock [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2019 févr [cité 3 sept 2020]. Report No.: NCT03683329. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03683329>

## **ANNEXE 1 : Validité de la PCT dans le sepsis**

### **Comparaison des concentrations sériques de PCT selon la gravité de l'infection**

Parmi les patients présentant un sepsis documenté à l'admission, 50 patients présentaient une infection compliquée d'un choc septique et 58 patients une infection non compliquée. Parmi les patients en choc septique, 19 patients (38.0%) étaient atteints de bactériémie, fongémie ou virémie et 31 patients (62.0%) d'une infection localisée. Parmi les patients ne présentant pas de choc septique 18 patients (31%) présentaient une bactériémie, fongémie ou virémie et 40 patients (69%) présentaient une infection localisée.

Vingt-deux patients présentaient un sepsis non documenté à l'admission. Parmi eux, 20 (91%) patients étaient en choc septique à l'admission dont 12 (54.5%) patients en aplasie fébrile. Deux patients (9%) présentaient une aplasie fébrile non compliquée. Il n'existait pas de différence significative des niveaux de PCT entre les patients présentant un sepsis documenté et ceux présentant un sepsis non documenté. Les niveaux de PCT étaient significativement augmentés par rapport aux patients non infectés ( $p < 0.001$ ).

Chez les patients pour lesquels l'infection était documentée, les niveaux de PCT chez les infectés restaient significativement supérieurs à ceux retrouvés chez les patients non infectés, quelle que soit la gravité de l'infection sous-jacente. Notamment, en cas d'infection localisée non compliquée de choc septique cette différence restait significative ( $p = 0.002$ ).

Les données du tableau 6 permettaient de constater que chez les patients infectés, les niveaux de PCT semblaient fonction de la gravité de l'infection sous-jacente. La PCT médiane était significativement augmentée en cas d'infections invasives (bactériémies, fongémies, virémies) par rapport aux infections localisées. Pour chaque type d'infection la PCT médiane n'était pas significativement augmentée en cas de choc septique associé mais

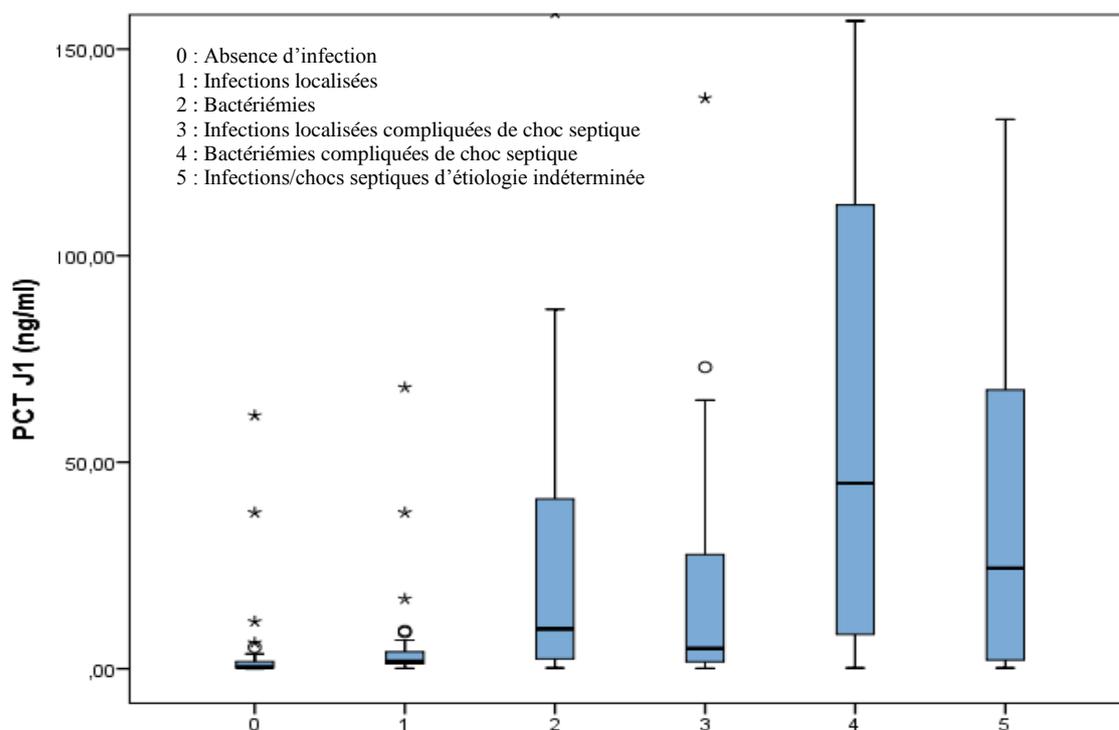
distribution des valeurs de PCT était quant à elle statistiquement différente. La comparaison des niveaux de PCT entre les patients infectés et les patients non infectés selon chaque sous-groupe de gravité sont représentés par la figure 7.

**Tableau 6 : Comparaison des niveaux de PCT (ng/ml), médiane [Q1 – Q3] chez les infectés selon la gravité de l'infection**

CHOC SEPTIQUES		HORS ETAT DE CHOC		NON INFECTES <sup>c</sup>	p
INFECTIONS INVASIVES <sup>a</sup>	INFECTIONS LOCALISEES <sup>b</sup>	INFECTIONS INVASIVES <sup>c</sup>	INFECTIONS LOCALISEES <sup>d</sup>		
44.9 [8.2 – 122.5]	4.9 [1.4 – 30.2]	9.6 [2.2 – 42.2]	1.8 [1.1 – 4.2]	0.4 [0.3-1.7]	a et e, p<0.001 b et e, p=0.001 c et e, p<0.001 d et e, p=0.002

Comparaison médiane entre : a et b, p=0.08 - a et c, p=0.13 - a et d, p=0.001 - b et c, p=0.976 - b et d, p=0.066 - c et d, p=0.025.

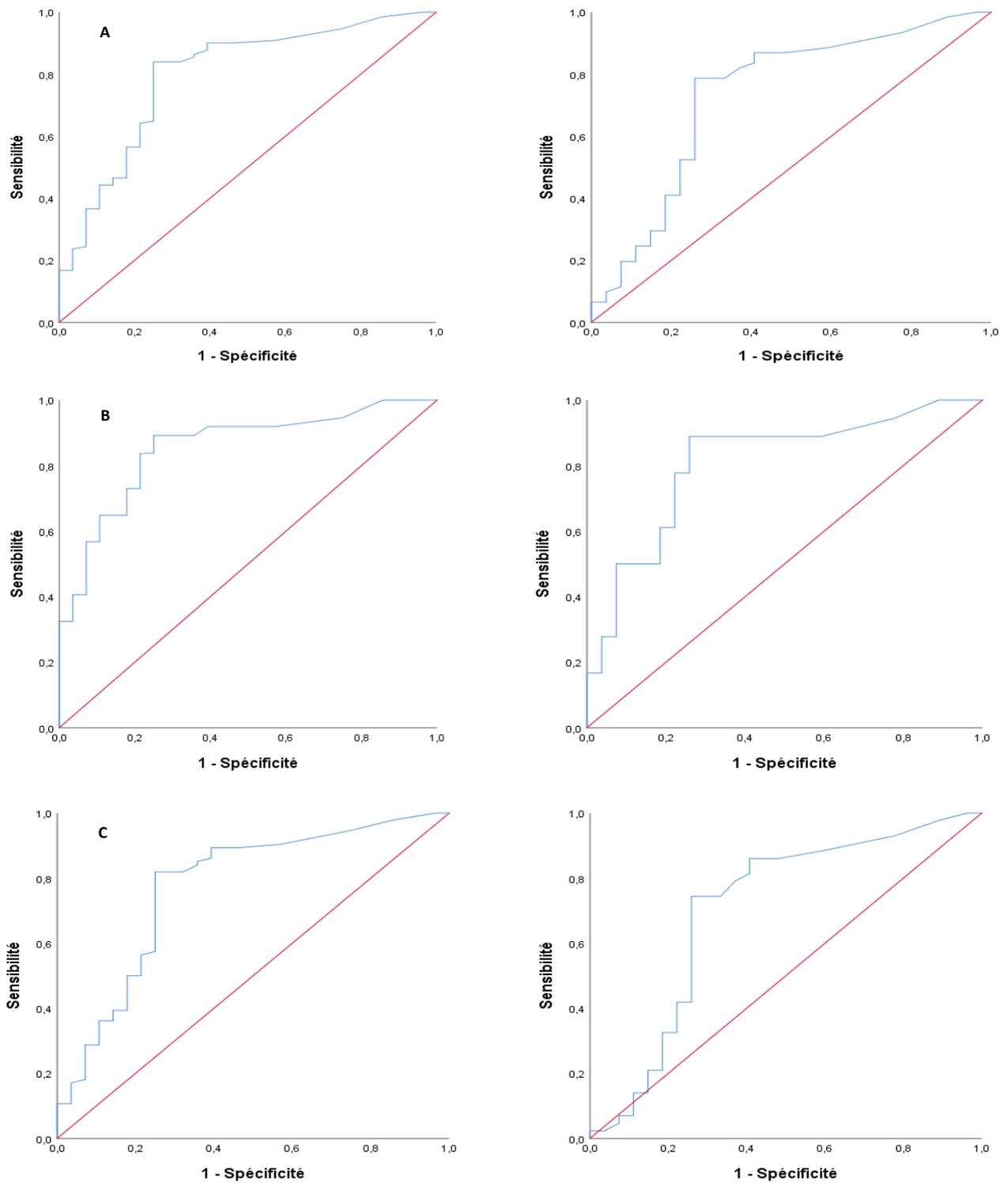
Comparaison distribution entre : a et b, p=0.006 - a et c, p=0.086 - a et d, p<0.001 - b et c, p=0.074 - b et d, p=0.007 - c et d, p=0.007.



**Figure 7. Comparaison des concentrations sériques PCT (médiane) chez les infectés selon la gravité de l'infection : a et b, p=0.08 - a et c, p=0.13 - a et d, p=0.001 - b et c, p=0.976 - b et d, p=0.066 - c et d, p=0.025.**

### **Pouvoir discriminant de la PCT dans le sepsis selon la gravité de l'infection**

L'aire sous la courbe ROC de la PCT dans le diagnostic du sepsis était de 0.797 [IC95% : 0.701-0.893] et variait selon le type d'infection sous-jacente. Le pouvoir discriminant de la PCT augmentait chez les patients atteints de bactériémie, fongémie ou virémie: ASC=0.854 [IC95%: 0.761-0.948]. L'aire sous la courbe ROC de la PCT dans le diagnostic d'infections localisées était égale à 0.775 [IC95%: 0.667-0.882]. Chez les patients non atteints de choc septique, l'aire sous la courbe ROC de la PCT dans le diagnostic de sepsis était de 0.744 [IC95%: 0.622-0.865], de même, elle variait selon le type d'infection sous-jacente. Elle était égale à 0.809 [IC95%: 0.675-0.943] en cas d'infections invasives et à 0.703 [IC95%: 0.564-0.842] en cas d'infections localisées. Les courbes ROC de la PCT dans le diagnostic d'infections selon le type et la gravité de celles-ci sont présentées en figure 9.



**Figure 9. Courbes ROC de la PCT dans le diagnostic du sepsis.**

(A) Cas général : ASC=0.797 [IC95%: 0.701-0.893] – Choc septiques exclus : ASC=0.744 [IC95%: 0.622-0.865].

(B) Infections systémiques : ASC=0.854 [IC95%: 0.761-0.948] – Choc septique exclus : ASC=0.809 [IC95%: 0.675-0.943].

(C) Infections localisées : ASC=0.775 [IC95%: 0.667-0.882] – Choc septiques exclus : ASC=0.703 [IC95%: 0.564-0.842].

## Seuil diagnostique optimal et performances diagnostiques de la PCT dans le sepsis.

Le seuil diagnostique optimal suggéré par la courbe ROC de la PCT dans le sepsis était de 1.15 ng/ml. Ce seuil diagnostique était similaire après analyse de l'ensemble des courbes ROC établies selon la gravité de l'infection sous-jacente. L'ensemble des performances diagnostiques de la PCT à ce seuil en considérant la gravité de l'infection sont présentées dans le tableau 7.

	Se	Sp	VPP	VPN	RVP	RVN	J
CAS GENERAL	83.5	75.0	92.9	53.9	3.34	0.22	0.58
Hors choc septique	79.7	75.0	87.0	63.6	3.18	0.27	0.55
INFECTIONS SYSTEMIQUES	89.2	75.0	82.5	84.0	3.57	0.14	0.64
Hors choc septique	88.9	75.0	69.6	91.3	3.55	0.15	0.64
INFECTIONS LOCALISEES	80.6	75.0	89.2	60.0	3.22	0.26	0.56
Hors choc septique	75.6	75.0	81.6	67.7	3.02	0.33	0.51

## Niveaux de PCT selon la documentation microbiologique.

Les niveaux de PCT étaient comparés selon le type de germe : bactérie, champignon ou virus (Tableau 8). En cas d'infection à germes multiples dont au moins un germe bactérien, l'infection était considérée d'origine bactérienne. Afin de pouvoir comparer les niveaux de PCT en cas d'infection fongique ou virale, les 3 patients disposant d'une documentation multiple fongique et virale ont été exclus de l'analyse.

Quels que soient les niveaux de gravité de l'infection, les niveaux de PCT restaient significativement plus élevées chez les patients atteints d'infections bactériennes par rapport aux patients non infectés ( $p < 0.001$  dans le cas général,  $p < 0.001$  après exclusion des patients en choc septique et  $p = 0.008$  après exclusion des patients atteints d'infections invasives). On notait de plus que chez les patients atteints d'infections fongiques, les niveaux de PCT étaient

plus élevés que chez les patients non infectés quel que soit le niveau de gravité de l'infection (p=0.006, p=0.015 et p=0.026). Il n'y avait pas de différence significative des niveaux de PCT entre patients non infectés et patients atteints d'infections virales. Lorsque l'on comparait les niveaux de PCT entre patients atteints d'infections bactériennes, fongiques ou virales, après exclusion des patients en choc septique il ne persistait pas de différence significative des niveaux de PCT entre ces trois sous-groupes.

**Tableau 8 : Comparaison des niveaux de PCT (ng/ml), médiane [Q1 – Q3] entre les patients non infectés et les patients atteints d'infection bactériennes fongiques ou virales (documentation unique) selon le niveau de gravité de l'infection.**

	NON INFECTES		INFECTIONS BACTERIENNES		INFECTIONS FONGIQUES		INFECTIONS VIRALES		p
	n(%) <sup>†</sup>	PCT	n(%) <sup>†</sup>	PCT	n(%) <sup>†</sup>	PCT	n(%) <sup>†</sup>	PCT	
<b>A</b>	28 (29.5)	0.4 [0.2 – 1.7]	42 (44.2)	21.4 [2.6 – 79.1]	17 (17.9)	3.1 [1.2 – 4.1]	8 (8.4)	2.7 [0.7 – 5.1]	*
<b>B</b>	28 (40.0)	0.4 [0.2 – 1.7]	23 (32.8)	5.0 [1.8 – 28.0]	13 (18.6)	3.1 [1.2 – 4.1]	6 (8.6)	2.7 [1.5 – 4.9]	**
<b>C</b>	28 (50.0)	0.4 [0.2 – 1.7]	12 (21.5)	2.3 [1.4 – 4.8]	11 (19.6)	3.1 [1.1 – 4.2]	5 (8.9)	1.6 [1.5 – 3.7]	** *

<sup>†</sup> Sur total des patients pour chaque catégorie (A : cas général – B : chocs septiques exclus – C : bactériémies, fongémie, virémie exclues)

\* Entre non infectés et infections bactériennes, fongiques ou virales : p<0.001, p=0.010, et p=0.167 - Entre infections bactériennes et fongiques p=0.001/ bactérienne et virale p=0.007 /fongique et virale p=1.

\*\* Entre non infectés et infections bactériennes, fongiques ou virales : p<0.001, p=0.019, et p=0.131 - Entre infections bactériennes, fongiques ou virales : NS entre les 3 groupes (p=0.582)

\*\*\* Entre non infectés et infections bactériennes, fongiques ou virales : p=0.009, p=0.025, et p=0.231 - Entre infections bactériennes, fongiques ou virales : NS entre les 3 groupes (p=0.8850)

**AUTEUR :** VASSEUR Margot

**Date de soutenance :** 26 Mai 2020

**Titre de la thèse :** Intérêt diagnostique et pronostique de la procalcitonine dans le sepsis et les infections bactériennes chez le patient porteur d'hémopathie maligne admis en soins intensifs et réanimation : analyse post-hoc d'une cohorte multicentrique prospective du Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie.

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement :** Réanimation

**DES + spécialité :** Médecine Intensive et Réanimation

**Mots-clés :** Procalcitonine, Sepsis, Infections bactériennes, Hémopathies malignes, Réanimation

**Résumé :**

**Contexte :** Peu de données existent sur l'intérêt de la procalcitonine (PCT) chez les patients atteints d'hémopathies agressives avec défaillances d'organes. L'objectif de notre étude était d'évaluer les performances diagnostiques et pronostiques de la PCT dans le sepsis et les infections bactériennes chez ces patients.

**Matériels et méthodes :** Analyse post-hoc d'une cohorte multicentrique prospective de patients atteints de leucémies aiguës myéloïdes ou lymphoïdes et de lymphomes non-hodgkiniens admis en réanimation et ayant bénéficié d'un dosage de PCT dans les 24 heures suivant l'admission.

**Résultats :** 200 patients étaient inclus dans l'analyse. Les performances diagnostiques de la PCT dans le sepsis étaient fonction du type d'infection et de sa gravité. Malgré une spécificité limitée, la PCT restait discriminante dans le sepsis bactérien (ASC=0.845 [IC95%: 0.769–0.922]) avec une VPN permettant d'exclure une bactériémie ou une infection localisée aux seuils respectifs de 0.5 ng/ml et 0.25 ng/ml. Chez les patients infectés, une cinétique croissante de J1 à J3 était associée à une diminution de la survie (p=0.025).

**Conclusion :** Un dosage de PCT inférieur aux seuils retenus permet d'exclure une infection bactérienne et pourrait permettre une épargne antibiotique chez les patients atteints d'hémopathies avec défaillances d'organes.

**Composition du Jury :**

**Président :** Pr FAVORY

**Assesseurs :** Pr NSEIR, Pr POISSY, Dr LEMIALE

**Directeur de thèse :** Dr MOREAU