UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Étude de l'impact de la procalcitonine comme facteur prédictif de l'échec du traitement médical dans les occlusions aiguës du grêle, une étude rétrospective aux Urgences du Centre Hospitalier de Lens entre janvier 2018 et octobre 2021

Présentée et soutenue publiquement le 29/04/2022 à 18 heures
au Pôle Formation
par Ikram SELHANE

_____

JURY
Président :
Monsieur le Professeur Éric WIEL PU-PH
Assesseurs :
Monsieur le Docteur Léo KLAPISZ PH
Monsieur le Docteur Nicolas VAN GRUNDERBEEK PH
Directeur de thèse :
Madame le Docteur Alice DELACROIX DUBART PH

_____

Avertissement

La faculté n’entend donner aucune approbation aux options émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sommaire

I. INTRODUCTION 7

A. SYNDROMES OCCLUSIFS 8
1- Définition 8
2- Epidémiologie 8
3- Rappels anatomo-physiologiques 9
4- Diagnostic 10
5- Stratégie thérapeutique 12
6- Pauvreté d'un critère franchement discriminant 13
B. PROCALCITONINE 13
1- Historique 14
2- Structure chimique 15
3- Génétique 15
4- Synthèse 16
5- Procalcitonine et sepsis 17
6- Procalcitonine et occlusion intestinale 17

III. MATERIEL ET METHODE 18

A. DESCRIPTIF DE L'ETUDE 19
1- Objectif de l'étude 19
2- Critère de jugement principal 19
3- Critère de jugement secondaire 19
4- Critères d'inclusions 19
5- Critères d'exclusion 19
B. METHODOLOGIE 20
1- Recueil de données 20
2- PROTECTION DES DONNEES ET ETHIQUE 21
C. ANALYSE STATISTIQUE 21

IV. RESULTATS ..... ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.2

*A. POPULATION ETUDIEE ..... **ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.**3*
1- Descriptif population 23
2- Paramètres biologiques 24
3- Stratégie thérapeutique 24
4- Mortalité J30 25
B. ANALYSE STATISTIQUE 26
C. RECHERCHE DU SEUIL DE PREDICTION OPTIMAL DE LA PROCALCITONINE 30

V. DISCUSSION 31

A. NOTRE ETUDE ET LA LITTERATURE 32
*1- Sur le critère de jugement principal ..... 3**Erreur ! Signet non défini.***
2- Sur le critère de jugement secondaire 33
B. FORCES DE NOTRE ETUDE 34
C. LIMITES 35
D. PERSPECTIVES ET AVENIR 36

VI. CONCLUSION 37

Annexes 39
Références bibliographiques 40

Liste des abréviations :

PCT : procalcitonine

ASP : abdomen sans préparation

TDM : tomodensitométrie

SNG : sonde nasogastrique

IL : interleukine

CH : Centre Hospitalier

SAU : salle d'accueil des urgences

OAG : occlusion aiguë du grêle

Liste des tableaux :

- Tableau n°1 – Stratégie thérapeutique en fonction du taux de PCT
- Tableau n°2 – Mortalité à J30 selon le taux de PCT
- Tableau n°3 – Étiologies des décès à J30
- Tableau n°4 – Caractéristiques démographiques et biologiques dans les deux groupes
- Tableau n°5 – Analyse bivariée sur le critère de jugement principal
- Tableau n°6 – Analyse multivariée sur le critère de jugement principal
- Tableau n°7 – Analyse bivariée sur le critère de jugement secondaire
- Tableau n°8 – Analyse multivariée sur le critère de jugement secondaire
- Tableau n°9 – Paramètres statistiques d'un seuil de PCT < 0,2 ng/mL comme prédictif de l'échec du traitement médical conservateur

Liste des figures :

- **Figure n°1** – Schéma simplifié de l'anatomie digestive
- **Figure n°2** – Composition structurale de l'intestin grêle
- **Figure n°3** – Structure biochimique de la procalcitonine
- **Figure n°4** – Mécanisme de clivage de la PCT médiée par l'expression du gène CALC-1 (Yasuyoki Nomura-2001)
- **Figure n°5** – Flow Chart
- **Figure n°6** – Densité de la population en fonction de l'âge
- **Figure n°7** – Représentation logarithmique de la proportion de reprise chirurgicale en fonction du taux de procalcitonine
- **Figure n°8** – Représentation logarithmique de la proportion de patients décédés en fonction de la procalcitonine
- **Figure n°9 -** Courbe ROC appariant la sensibilité en fonction de la spécificité pour le taux de procalcitonine

I. INTRODUCTION

I. Introduction

Les syndromes occlusifs constituent une pathologie fréquemment rencontrée aux Urgences. Dans certains cas, la prise en charge peut être chirurgicale ou médicale. Néanmoins, nous nécessitons d'outils-clés pour choisir la prise en charge la plus adaptée au patient.

A. Syndromes occlusifs

1- Définition

Les syndromes occlusifs se définissent par un arrêt complet du transit intestinal. Cliniquement, ces derniers se manifestent par un tableau douloureux abdominal, des vomissements, un arrêt des matières et des gaz.

On distingue, en leur sein, les occlusions mécaniques et les occlusions fonctionnelles. Les occlusions mécaniques sont en lien avec un obstacle obstruant la lumière intestinale, ce dernier pouvant être intra-luminal, pariétal, ou extra-luminal. Tandis que les occlusions fonctionnelles, à la faveur d'une parésie du péristaltisme comprennent l'iléus réflexe, la pseudo-obstruction intestinale en lien avec des troubles métaboliques, une pathologie systémique, ou encore la iatrogénie.

Notre propos se concentrera sur les occlusions aiguës mécaniques du grêle.

2- Épidémiologie

Ils constituent l'urgence chirurgicale digestive la plus fréquente. En effet, les syndromes occlusifs constituent 4% des passages aux Urgences. (1)

Parmi ces derniers, 80% des occlusions mécaniques siègent dans l'intestin grêle. (2)

Ces dernières ont un taux mortalité qui s'étend de 2 à 8 % selon les études. (3)

3- *Rappels anatomo-physiologiques*

L'intestin grêle a une longueur de 5 à 6 mètres en moyenne, pour un calibre de 2 centimètres.
Il se constitue de 14 à 16 anses, mesurant 20 à 40 centimètres chacune.
L'intestin grêle est constitué de 3 segments, le duodénum, le jéjunum et pour finir l'iléon.

Ce dernier est soutenu, vascularisé, et innervé par le mésentère.

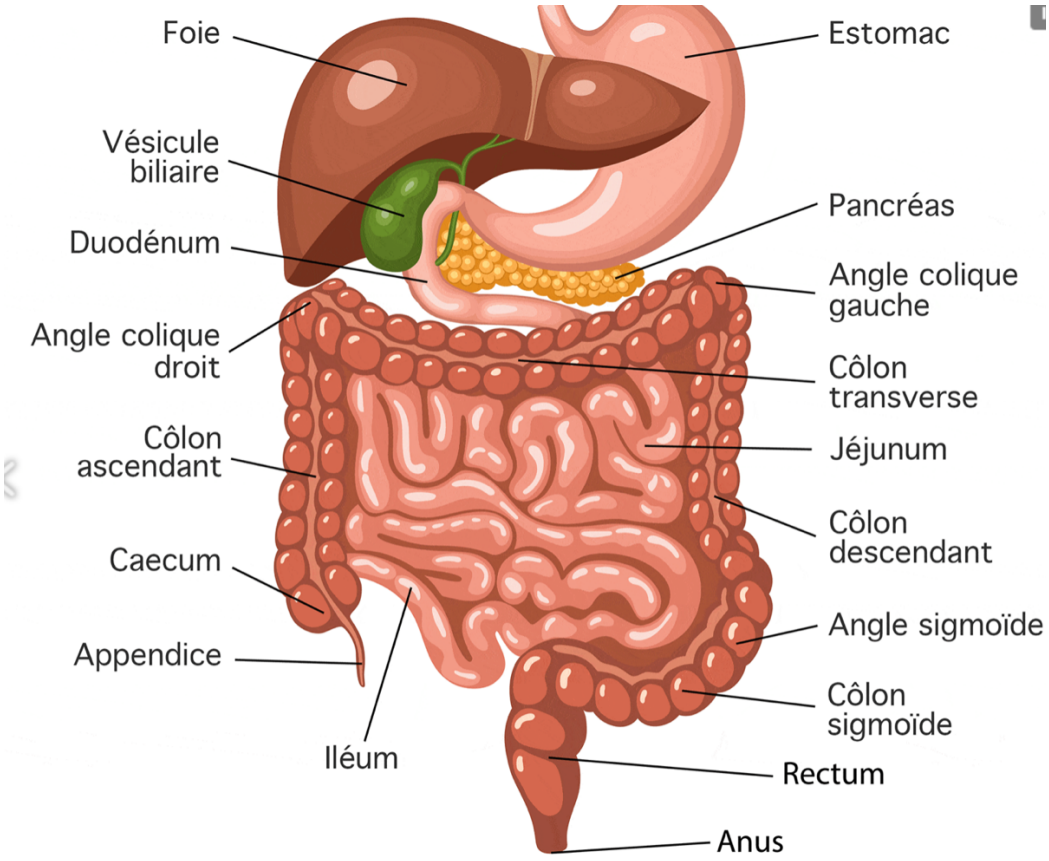


Figure n°1 – Schéma simplifié de l'anatomie digestive

Sa composition structurale, est dans l'ordre, séreuse, musculeuse, sous-muqueuse, et muqueuse. (Figure n°2)

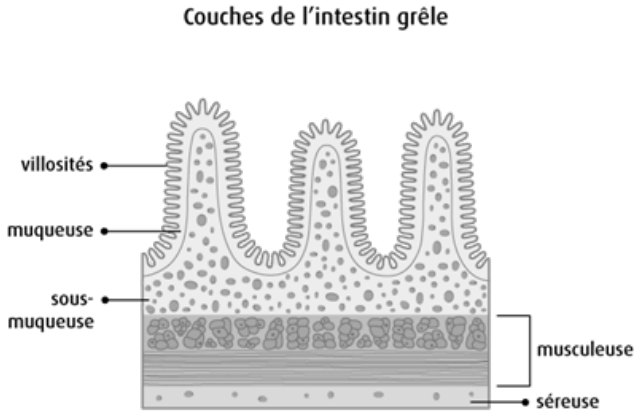


Figure n°2 – Composition structurale de l'intestin grêle

La bile et le suc pancréatique sont déversés au sein du duodénum, mesurant 30 centimètres. Il se poursuit par le jéjunum (3-4 mètres), au niveau de l'angle duodéno-jéjunal, il s'agit du siège de l'absorption.

4- <u>Diagnostic</u>

a) Clinique

Le diagnostic s'évoque sur les arguments cliniques suivants : arrêt des matières et des gaz, nausées, vomissements, diarrhées.

b) Biologique

Biologiquement, on peut retrouver des stigmates de déshydratation (hypernatrémie, hyperprotidémie, hausse de l'hématocrite), ainsi que des perturbations du bilan ionique tels que l'hypokaliémie pouvant être à l'origine de l'occlusion dans le cadre d'une occlusion fonctionnelle. De même, on retrouvera une hyperchlorémie dans le cas de vomissements.
L' hyperleucocytose, peut être évocatrice de transformation péritonéale, ou un signe de souffrance digestive. L'hyperlactatémie est également, un bon marqueur d'ischémie tissulaire, même si un taux dans la norme n'exclut pas le diagnostic d'ischémie.

c) Imagerie

Concernant le bilan d'imagerie, ancien gold-standard, l'ASP n'est plus recommandé pour réaliser le diagnostic radiologique d'un syndrome occlusif, néanmoins, il peut permettre de sélectionner les patients qui seront scannés ultérieurement, ou peut apporter des premiers
éléments de réponse, dans des centres ou l'accès à la tomodensitométrie n'est pas aisé.
Un ASP normal avec des signes cliniques d'occlusion ne doit tout de même pas écarter le diagnostic. (4)

La tomodensitométrie est le gold standard (5), pour le diagnostic d'occlusion aiguë du grêle mécanique. La mission du radiologue sera de répondre aux questions précédemment définies en 1989 par Herlinger & Maglinte (6), à savoir :

- Faire le distinguo entre iléus paralytique et obstacle mécanique.
- Préciser la localisation de l'obstacle.
- Différencier une occlusion de haut grade d'une occlusion incomplète
- Préciser la cause de l'obstruction
- Mettre en évidence des signes de strangulation, de mauvaise tolérance locale.

La TDM a une sensibilité de 90 à 96%, et une spécificité de 96% pour y répondre.(7)

d) Les produits de contraste

Il en existe de deux types, barytés et hydrosolubles.
Ils sont indiqués dans les cas d'occlusion mécanique.
Ils permettent d'opacifier le tractus intestinal, et de mettre en évidence un obstacle, et/ou de surveiller sa levée dans une stratégie conservatrice.
On privilégiera les hydrosolubles type GASTROGRAFFINE pour les cas ou l'on suspectera une fistule, une perforation colique et les barytés dans les autres cas. (8)

5- *Stratégie thérapeutique*

Il existe deux attitudes thérapeutiques dans le management de l'occlusion aiguë du grêle. (8)

a) médicale :

Le traitement médical conservateur consiste en premier lieu en une réhydratation hydro-électrolytique, une mise à jeun, et la pose d'une sonde nasogastrique en aspiration.
Son échec est défini par une persistance des symptômes, au-delà de 48 à 72 heures d'un traitement bien mené. (9)
La principale complication du traitement médical est la strangulation, avec un taux pouvant avoisiner les 30% (2). De même, une prise de retard dans la décision d'intervention chirurgicale, va augmenter la mortalité de 8 à 25%, en cas d'ischémie. (10)

b) chirurgicale :

Les interventions chirurgicales visant à lever les occlusions digestives correspondent à 20% des interventions chirurgicales digestives au total. Parmi elles, 60 à 80% correspondent à des occlusions mécaniques du grêle. (3)
Elles peuvent se réaliser par 2 voies d'abord différentes, par laparoscopie, ou laparotomie. (11)
Antérieurement gold-standard, la laparotomie a été supplantée par la voie d'abord coelioscopique, réduisant significativement les adhésions post-opératoires, les douleurs post-opératoires, la durée de séjour, les infections, et accélérant la reprise du transit. Néanmoins, il revient au chirurgien de bien sélectionner la voie d'abord. En effet, dans le cas d'un abdomen multiopéré, le risque de perforation ou d'entérotomie (12) (incision du grêle, résection du segment atteint, et rétablissement de continuité), est majoré.

Les dernières recommandations (8), proposent une évaluation clinico-biologique, appuyée par l'imagerie pour le diagnostic d'une supposée occlusion aiguë du grêle. Dans le cas d'une occlusion sur bride, toute présentation imposant une prise en charge chirurgicale en urgence doit être exclue en premier lieu par l'intermédiaire d'une imagerie avec injection de produit de contraste : strangulation, ischémie intestinale ou forme péritonéale.
Le traitement médical conservateur regroupe le jeûne, la réhydratation hydro-électrolytique et la SNG en aspiration. Si le produit de contraste opacifie le colon dans un

délai de 24 à 36 heures, la poursuite du traitement médical conservateur est licite, jusqu'à la résolution de l'occlusion. Un échec du traitement médical conservateur est défini par une occlusion persistante au-delà de 72 heures, un volume gastrique drainé > 500 mL au 3ème jour, ou des arguments clinico-biologiques pour une transformation péritonéale, ou des signes ischémiques, motivant une prise en charge chirurgicale de recours.
L'algorithme décisionnel est illustré dans l'annexe n°1.

6- *La pauvreté d'un critère franchement discriminant*

Le retard décisionnel à une intervention chirurgicale augmente la mortalité de 2 à 5% selon les études. (10)

Néanmoins, dans les occlusions aiguës du grêle sur bride, nous manquons d'un critère discriminant, permettant de mieux cibler les patients nécessitant une prise en charge chirurgicale.

Les travaux d'Ayten, en 2005 (13), ont été les premiers à supposer l'intérêt du dosage de la procalcitonine dans les occlusions aiguës du grêle, chez le modèle animal, en analysant les niveaux de cette dernière. Un premier groupe (n=10), subissait une laparotomie. Chez le 2ème groupe une obstruction du grêle a été créé en ligaturant un segment iléal distal de 10 centimètres. En revanche, le 3ème groupe, une strangulation était crée en ligaturant le même segment iléal, mais également le mésentère.
Au décours, des dosages de PCT étaient analysés, par prélèvement sanguin au niveau de l'oreillette droite.

La résultante de ces travaux était que le dosage de PCT était élevé chez le troisième groupe, alors que normal chez les deux premiers.

B. Procalcitonine

La procalcitonine est le précurseur de la calcitonine, hormone participant au métabolisme phosphocalcique. (14)
Néanmoins, cette dernière a d'autres particularités en dehors de son rôle de précurseur.

1- Historique

Dans les années 60, la calcitonine est utilisée comme marqueur de suivi et diagnostic des cancers médullaires de la thyroïde. (15)

Néanmoins il est observé que les taux sériques de calcitonine sont élevés dans des cancers extra-thyroïdiens (cancer pulmonaire à petites cellules), mais également dans des pathologies extra-thyroïdiennes (pancréatites, pneumopathies, méningites…).(14)
En 1984, on découvre alors que la synthèse de la calcitonine se réalise via une prohormone, clivée pour sa genèse, la procalcitonine (16). On séquence entièrement son génome. (17)

Par la suite dans les années 90, on suppose alors que la PCT aurait un rôle en tant que marqueur biologique d'infection.
Les travaux d'Assicot et al. en 1993 représentent un tournant. (18)

En effet, ces derniers ont observé un groupe d'enfants atteints de pneumopathies, et méningites. Les taux de PCT étaient élevés chez les enfants atteints d'infection bactérienne, et normaux en cas d'infection virale.

2- *Structure chimique*

Il s'agit donc d'une pro-hormone, composée de 116 acides aminés, d'un poids moléculaire de 12793 Da. (Figure n°3)(14)

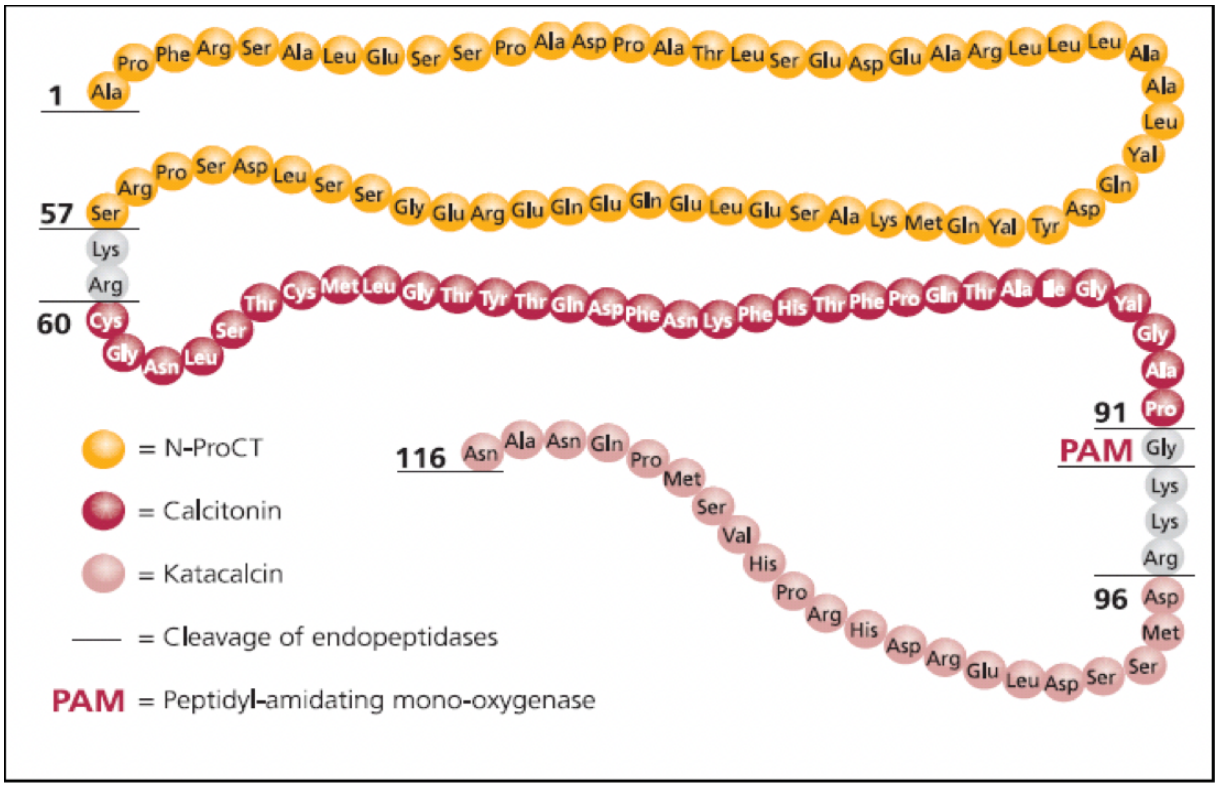


Figure n°3 - Structure biochimique de la procalcitonine – DEVIGNE 2016

3- *Génétique*

Sa genèse est sous la gouvernance du gène CALC-1, appartenant la superfamille des 5 gènes CALC.

Ce dernier est composé de 6 exons.

Le transcrit primaire va subir un épissage alternatif, aboutissant dans l'ARN messager de la préprocalcitonine des cellules C de la thyroïde.

La préprocalcitonine est constituée de 141 AA. La partie N-terminale permet l'acheminement jusqu'au réticulum endoplasmique de la PCT (116AA) où elle y sera clivée en 3 fragments (Figure n°4) :

- La partie N-terminale (57AA)
- La partie C-terminale (21AA), la katacalcine

- La partie médiane, la calcitonine immature qui après activation via la proline C-terminale, deviendra la calcitonine mature.

En condition normale, le gène CALC1 est exprimé dans les tissus thyroïdiens et également endobronchiques dans les néoplasies par exemple.

Lors d'une infection bactérienne, le gène CALC1 est exprimé dans différents tissus, et la voie de clivage de la PCT est activée. (14)

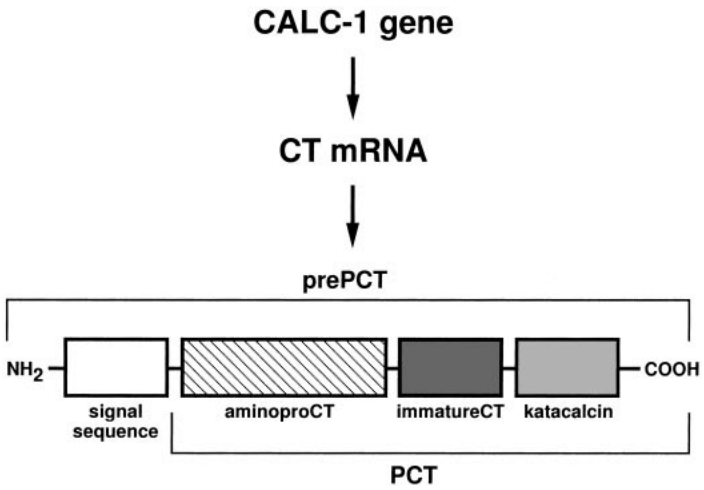


Figure n°4 – Mécanisme de clivage de la PCT médiée par l'expression du gène CALC-1 (Yasuyoki Nomura-2001)

Dans des conditions normales son taux est inférieur à 0,2 ng/mL.

4- <u>Synthèse</u>

En tant que précurseur de la calcitonine, elle est synthétisée au sein du tissu thyroïdien, via les cellules C, mais pas seulement.
En effet, Nishikura et al., en 1999 ont mis en évidence une synthèse de procalcitonine chez les patients thyroïdectomisés. (19)
Sa synthèse s'effectue également dans les organes neuroendocriniens tels que le poumon et les intestins.

Par ailleurs, on retrouve également de l'ARN messager de PCT dans les éléments sanguins, tels que les monocytes et dans certains tissus tels que les adipocytes (20). Les mécanismes de sa synthèse au cours d'un stimulis inflammatoire ou infectieux restent flous, cependant les travaux de Dandona et al. de 1994 ont mis en évidence, en injectant des endotoxines bactériennes à des

sujets sains, des élévations considérables de PCT, à H+4 de l'injection et se maintenaient à un plateau jusqu'à 24 heures (21).

5- *Procalcitonine et sepsis :*

Nous avons évoqué précédemment la propriété de la procalcitonine en tant que marqueur biologique d'infection.

Sa production est conditionnée, par certaines cytokines pro-inflammatoires, telles que TNF α et l'interleukine-4 et répond particulièrement aux cytokines relarguées par les bactéries.(20)

Il semblerait dans le modèle animal que les taux de PCT soient corrélés à la gravité de l'infection. (22) On a démontré plus tard que baisser le taux de PCT dans le sepsis constituait un facteur de protection. (23)

6- *Procalcitonine et occlusion intestinale ?*

Le manque d'un marqueur biologique discriminant pour prédire le risque d'échec du traitement médical dans la prise en charge des occlusions aiguës du grêle se pose.
Ceci a poussé Cyril Cossé et ses équipes, en s'appuyant sur les travaux d'Ayten et al., à démontrer sur des cohortes rétro et prospectives, que la PCT avait un intérêt dans la prédiction de l'échec du traitement médical conservateur. Sa valeur serait supérieure à la normale dans des cas d'ischémie, et nécessitant une résection chirurgicale en Urgence. (3)

L'objectif de notre étude est de mettre en évidence un lien entre procalcitonine élevée et échec du traitement médical conservateur dans les occlusions aiguës du grêle.

II- Matériel et méthodes

A. Descriptif de l'étude

Notre étude est mono centrique, rétrospective, et observationnelle sur une cohorte de patients étant passés aux Urgences du centre hospitalier de Lens entre janvier 2018 et octobre 2021.

1- Objectif de l'étude

L'objectif de notre travail est de mettre en évidence un lien entre un dosage de procalcitonine supérieur à 0,5 ng/mL et l'échec du traitement médical conservateur dans les occlusions aiguës mécaniques du grêle sur bride.

2- Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est l'échec du traitement médical conservateur, défini par :

- Une absence de reprise du transit à 72 heures de traitement bien conduit
- La persistance de douleurs abdominales, ou leur aggravation
- L'apparition de signes de sepsis

Un traitement chirurgical assure le relai de l'échec du traitement médical.

3- Critère de jugement secondaire

Nous analyserons en critère de jugement secondaire la mortalité dans les 30 jours ayant suivi l'admission.

4- Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion regroupaient :

- Un âge supérieur à 18 ans
- Une admission au service d'accueil des Urgences du centre hospitalier de Lens du 01 janvier 2018 au 31 octobre 2021
- Un diagnostic d'occlusion aiguë mécanique du grêle sur bride posé par l'intermédiaire d'une imagerie dédiée
- Un dosage de la procalcitonine dans les 24 à 48 heures de l'admission aux Urgences

5- Critères d'exclusion

Étaient exclus de l'étude les patients :

- Aux antécédents de néoplasie active et de maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- Ayant bénéficié d'une radiothérapie abdominale
- Présentant à l'admission aux Urgences :
    - Une température corporelle supérieure à 38,5°C ou inférieure à 36°C
    - Une défaillance hémodynamique avec pression artérielle inférieure à 90/60 mmHg
- Ayant des critères de présentation péritonéale d'emblée : contracture abdominale associée à des signes d'insuffisance circulatoire aiguë.

Les femmes enceintes étaient également exclues de l'étude.

B. Méthodologie

1- Recueil de données

Les données ont été extraites du logiciel CERNER MILLENIUM©, sur la liste de l'ensemble des patients ayant consulté au centre hospitalier de Lens de janvier 2018 à octobre 2021.

Les patients ont été sélectionnées sur la liste de ceux correspondant aux codages suivants :

- RUM 85 = premier passage aux Urgences
- K566 = syndrome occlusif
- Sans K65 = péritonite

Les critères recherchés et retenus chez chaque patient étaient :

a) Les caractéristiques démographiques : âge, le sexe.
b) Les caractéristiques cliniques à l'admission : température, pression artérielle, présence ou non d'arguments cliniques pour une présentation péritonéale d'emblée.
c) Les caractéristiques biologiques à l'admission : dosage de l'acide lactique et de la procalcitonine
d) La stratégie thérapeutique décidée pour chaque patient : médical conservateur, chirurgical d'emblée, chirurgical dans les suites d'un échec du traitement médical conservateur
e) La mortalité à J30

Une fois l'ensemble des variables collectées, nous avons séparé l'ensemble des patients de notre étude en deux groupes :

- Groupe 1 : PCT < 0,5 ng/mL
- Groupe 2 : PCT > 0,5 ng/mL

2- <u>Protection de la confidentialité et éthique</u>

Notre étude était déclarée à la CNIL via une méthodologie de recherche MR-003.
L'ensemble des données collectées étaient anonymisées par attribution d'un numéro par patient.

De même, l'inclusion s'est déroulée sur site, et après recueil, les données étaient chiffrées afin d'éviter leurs fuites. Elles étaient sauvegardées sur un seul et même support.

C. <u>Analyse statistique</u>

Une fois l'ensemble des paramètres collectés, nous avons créé deux tableurs, chacun d'entre eux correspondant à l'un des deux groupes.
Les paramètres qualitatifs sont exprimés en fréquence ou pourcentage.

La comparabilité initiale entre les deux groupes était définie via le test de Khi-deux de Pearson. Une valeur de p <0,005 était considérée comme significative.

Une analyse multivariée a été effectuée par la suite, en excluant les facteurs confondants via une régression logistique par la méthode de Fischer.

Nous avons pu dégager un seuil prédictif de PCT et les résultats sont rapportés sous forme d'une courbe ROC visant à évaluer la sensibilité et la spécificité de cette dernière pour prédire l'échec du traitement médical conservateur dans les occlusions aiguës du grêle.

Les analyses statistiques ont été effectuées par un statisticien indépendant.

III. Résultats

A. Population étudiée

1- Description de la population

Au CH de Lens entre janvier 2018 et octobre 2021, 330 patients sont passés aux Urgences pour syndrome occlusif sans péritonite, selon le système de codage diagnostique.
Au total, 83 dossiers ont été analysés après exclusion.
Nous avons séparé ensuite l'effectif en deux groupes :

Groupe 1 : PCT > 0,5 ng/mL
Groupe 2 : PCT < 0,5 ng/mL

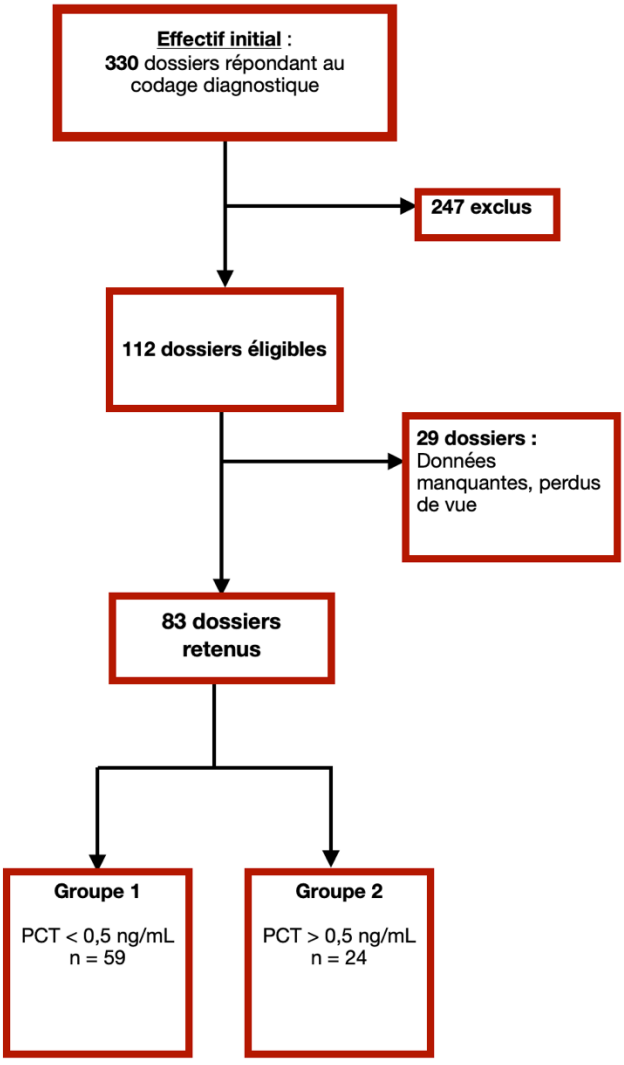


Figure n°5 - Flow chart

Les patients de notre série étaient âgés de 71,12 ans en moyenne [IC 95% 67.47 ; 74.77], avec néanmoins un pic de densité à 90 ans, comme illustré sur le graphique en figure n°6.

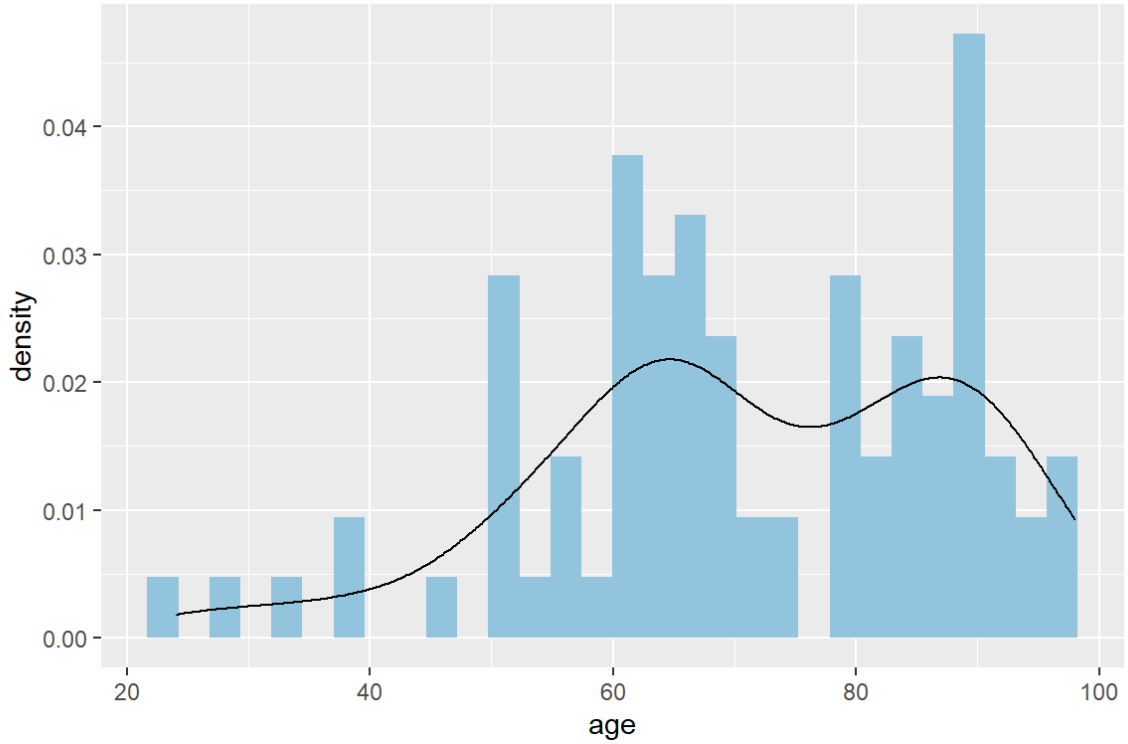


Figure n°6 - Densité de la population en fonction de l'âge

53,01% de l'effectif étaient des hommes (44/83), et 46,99% des femmes (39/83).

2- *Paramètres biologiques*

a) Lactate

Ils présentaient en moyenne un taux de lactate à l'admission de
0,91 mmol/L [0.66 ; 1.16].

b) Procalcitonine

Enfin, le taux de procalcitonine s'élevait à 2,58 ng/mL en moyenne [0.6 ; 4.56].

3- *Stratégie thérapeutique*

a) Dans l'effectif global

Concernant la stratégie thérapeutique, 79 patients de l'effectif global bénéficiaient d'un traitement médical conservateur en première intention, tandis que 4 patients étaient d'emblée pris en charge au bloc opératoire.

Ensuite, 11 patients nécessitaient un traitement chirurgical en deuxième intention, soit 13,25% de l'effectif global.

	Groupe 1 **n = 59**	**Groupe 2** **n = 24**
Traitement médical conservateur	58	21
Traitement chirurgical d'emblée	1	3
Traitement chirurgical suite à échec du traitement médical	2	8

Tableau n°1 – Stratégie thérapeutique en fonction selon le taux de PCT

b) Groupe 1

Dans le groupe 1 PCT < 0,5 ng/mL, le traitement médical conservateur était privilégié dans l'ensemble de la série, à l'exception d'un patient, chez lequel une prise en charge chirurgicale était décidée d'emblée en raison de signes de souffrance viscérale à l'imagerie.
On dénombre 2 échecs de traitement médical dans ce groupe ayant mené à une chirurgie.

c) Groupe 2

Dans le groupe 2 PCT > 0,5 ng/mL, 3 patients sur 24 étaient orientés d'emblée au bloc opératoire, pour signes de souffrance viscérale à l'imagerie, et tableau hyperalgique résistant aux antalgiques de pallier III.
Un tiers des patients a bénéficié d'une chirurgie dans les suites de l'échec du traitement médical.

4- <u>Mortalité à J30</u>

Au total, 14 patients sont décédés à J30, soit 16,87% de l'effectif global.

	Groupe 1 **n=59**	**Groupe 2** **n=24**
Décès à J30	6	8

Tableau n°2 – Mortalité à J30 selon le taux de PCT

Aucun des patients décédés du 1er groupe n'a bénéficié d'une prise en charge chirurgicale.
Les complications du syndrome occlusif regroupent : inhalation bronchique responsable de sepsis pulmonaire ou d'arrêt cardiorespiratoire, syndrome de défaillance multiviscérale en lien avec une ischémie mésentérique, un choc septique ou en post-opératoire.

Dans le groupe n°2, un patient est décédé d'une détresse respiratoire en post-opératoire.
Une limitation active des thérapeutiques sur un terrain fragile du fait de leur antécédents et/ou de leur âge a été posée chez trois patients du groupe 1 et trois patients du groupe 2. Ils n'ont de ce fait pas été traités chirurgicalement. Un patient du groupe 1 est décédé d'un infarctus du myocarde à J3.

	Groupe 1	Groupe 2
Décès liés au complications du syndrome occlusif	2	4
Décès liés aux complications post-opératoires	0	1
Décès liés au terrain et antécédents du patient	4	3

Tableau n°3 – Étiologies des décès à J30

B. Analyse statistique dans les deux groupes

1- Analyse binaire sur la procalcitonine

En considérant les variables démographiques prises en compte, nos deux groupes sont comparables, exceptés sur le taux de lactate, significativement plus élevé dans le deuxième groupe (p= 0,002).

	Groupe 1 n=59	**Groupe 2 n=24**	p.
Age	70,8	71,8 (16,7)	0,818
Sexe - **Féminin** - **Masculin**	 - 27 (45,8%) - 32 (54,2%)	 - 12 (50%) - 12 (50%)	0,914
Lactate	0,62 (0,91)	1,62 (1,37)	**0,002***

Tableau n°4 – Caractéristiques démographiques et biologiques dans les deux groupes

2- <u>Sur le critère de jugement principal</u>

a) Analyse bivariée

En analyse bivariée, on observe que les patients présentant un taux de PCT > 0,5 ng/mL à l'admission étaient significativement plus en échec de traitement médical que les patients du groupe 1 selon le test de Khi-deux (p = 0.0001458).

	Groupe 1	**Groupe 2**	p.
Échec traitement médical	2 (3,39%)	9 (37,5%)	**<u>< 0,001*</u>**

Tableau n°5 – Analyse bivariée sur le critère de jugement principal

La figure n°7 illustre les résultats précédents en échelle logarithmique.

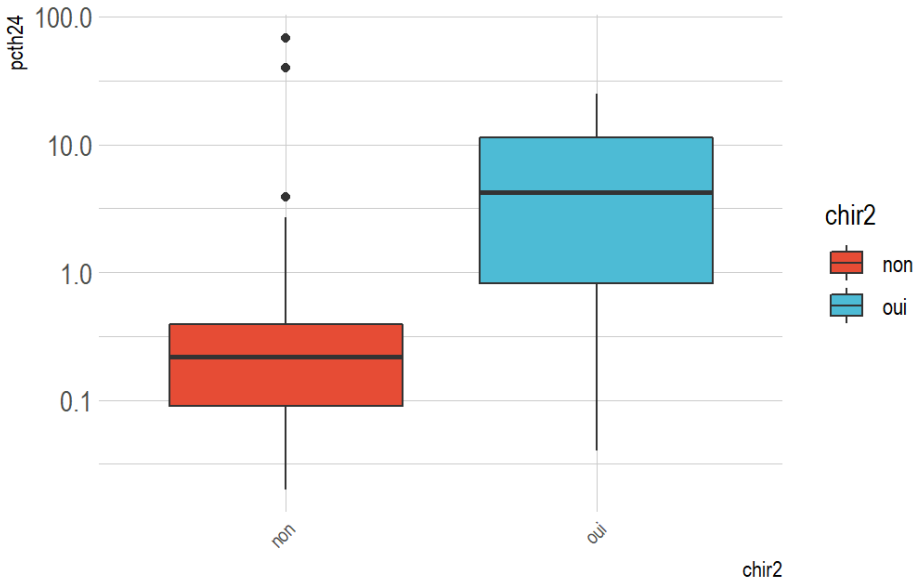


Figure n°7 - Représentation logarithmique de la proportion de reprise chirurgicale en fonction du taux de procalcitonine

b) Analyse multivariée

A la suite d'une régression logistique et ajustement dans nos deux groupes, sur les facteurs de confusion suivants : le taux de PCT, le lactate, et le sexe, la tendance se confirme. En effet on observe une significativité de la PCT > 0,5 ng/mL dans la prédiction de l'échec du traitement médical (p = 0,00263).

	p.	**Odds-ratio**
PCT > 0,5 ng/mL	**0,00263***	**15,53** (IC 95% : 3,02 ; 124,00)

Tableau n°6 – Analyse multivariée sur critère de jugement principal

3- Sur le critère de jugement secondaire

L'objectif secondaire de notre étude était de tenter de mettre en évidence un lien de causalité entre mortalité et PCT élevée dans les occlusions aiguës mécaniques du grêle.

a) Analyse bivariée

En analyse bivariée, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant le taux de mortalité.

	Groupe 1 **n=59**	**Groupe 2** **n=24**	p.
Décès à J30 : - Oui - Non	 - 6 (42,9%) - 53 (76,8%)	 - 8 (57,1%) -16 (23,2%)	0,020

Tableau n°7 – Analyse bivariée sur le critère de jugement secondaire

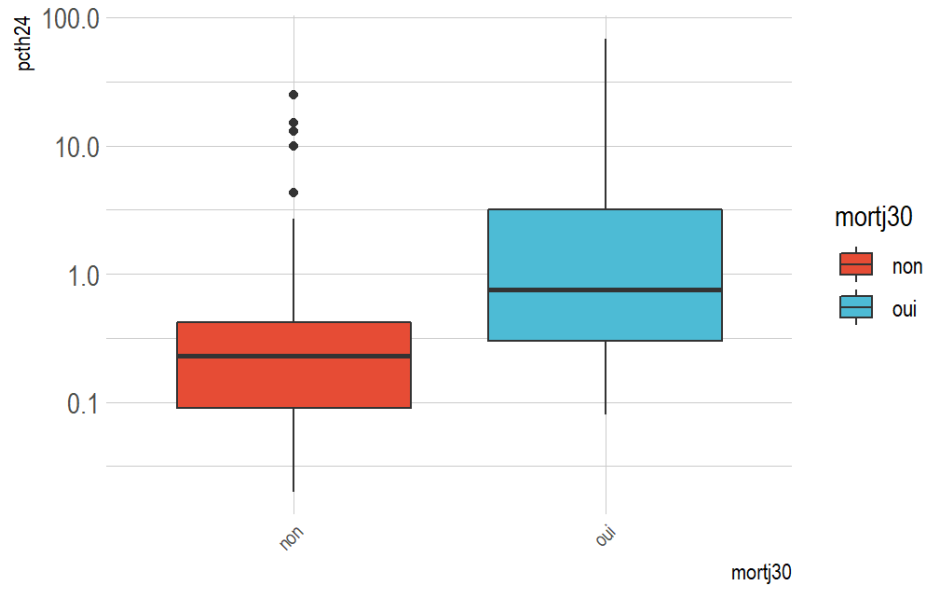


Figure n°8 - Représentation logarithmique de la proportion de patients décédés en fonction de la procalcitonine

Le seul facteur observé influant sur le taux de mortalité dans notre étude est l'âge (p<0,001).

b) Analyse multivariée

En analyse multivariée, après exclusion des facteurs confondants, il semblerait que l'âge et la procalcitonine élevée aient un lien significatif avec le taux de mortalité.

	p.	Odds-Ratio (IC 95%)
PCT > 0,5 ng/mL	**0,00438***	**11,9** (2,44-80,77)
Age	**0,00638***	**10,8** (1,02-1,16)

Tableau n°8 – Analyse multivariée sur le critère de jugement secondaire

C. Recherche du seuil de prédiction optimal pour la procalcitonine

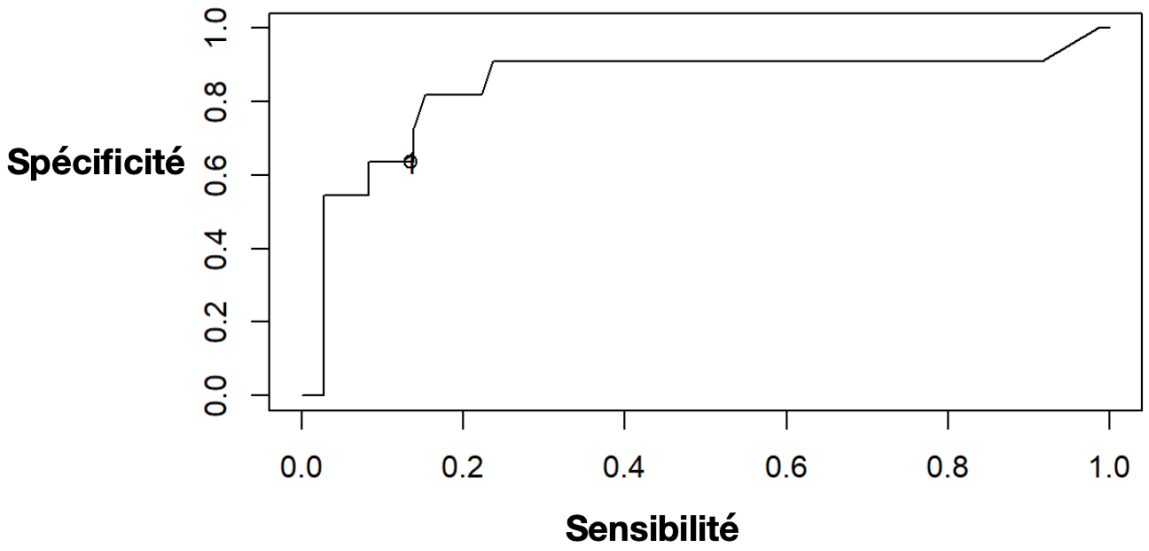


Figure n°9 - Courbe ROC appariant la sensibilité en fonction de la spécificité pour le taux de procalcitonine

Il semblerait qu'un seuil de PCT fixé aux alentours de 0,2 ng/mL combine les meilleurs paramètres statistiques dans la prédiction de l'échec du traitement médical conservateur.

L'aire sous la courbe de la figure n°5 est de 0.8440657 [IC 95% : 0.679633 ; 1].

Seuil	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
0,2 ng/mL	0,9090909	0,4722222	0,2083333	0,9714286

Tableau n°9 – Paramètres statistiques d'un seuil de PCT < 0,2 ng/mL dans la prédiction de l'échec du traitement médical conservateur

IV. DISCUSSION

A. Notre étude et la littérature

Le but de notre étude était de mettre en évidence un lien de causalité entre PCT > 0,5 ng/mL et l'échec du traitement médical conservateur dans les occlusions aiguës mécaniques du grêle, et d'observer si cette dernière avait également un impact sur la mortalité à J30.

1- Sur le critère de jugement principal

Selon nos résultats, la PCT est un marqueur efficace, et sensible de façon significative pour prédire l'échec du traitement médical conservateur.

Le lien entre procalcitonine et échec du traitement médical dans l'occlusion du grêle sur bride n'a été que très peu étudié dans la littérature.

Les travaux ont été essentiellement portés par l'équipe du Pr.Cossé, en s'inspirant des résultats encourageants observés chez le modèle animal par Ayten et al.(13)
Une première étude prospective et multicentrique réalisée en 2013 observait le taux de PCT dans deux groupes, ceux traités médicalement et ceux traités chirurgicalement. Le taux de PCT était également observé en cas d'ischémie intestinale ou non dans les groupe des patients opérés.
Ils mettaient en évidence que les patients opérés suite à un échec du traitement médical avaient des taux de PCT significativement plus élevés (p=0,031) (3), ce qui est en accord avec nos résultats (p<0,001). De même, ils estimaient un seuil de prédiction de la PCT à 0,17 ng/mL, que nous retrouvons dans notre étude à 0,20 ng/mL.

Plus récemment, en 2020, l'équipe du Dr Murasaki, a piloté une étude prospective monocentrique où le taux de PCT était mesuré chez les patients en occlusion aiguë du grêle sur bride, en prenant comme critère de jugement principal la chirurgie.(24)
Les patients du groupe PCT élevée (seuil à 0,12 ng/mL), étaient significativement plus souvent opérés (p=0,04), et avaient une durée de séjour plus longue (p=0,04).
Cette étude confirme nos résultats.

2- <u>Sur le critère de jugement secondaire</u>

Partant du postulat que la procalcitonine est corrélée à l'échec du traitement conservateur, et d'une autre part à la mortalité des patients septiques, comme dans les travaux de Nyten nous avions formulé l'hypothèse que cette dernière pouvait avoir un rôle à jouer dans la mortalité à J30 chez les patients présentant une OAG.

Nos résultats ne mettaient pas en évidence de corrélation entre ces deux éléments, avec des conclusions discordantes en analyse bivariée et multivariée.

De même nous retrouvons la même tendance en analysant la littérature, en bivarié et multivarié.

Néanmoins en observant les chiffres de façon brute, il semblait qu'un pourcentage plus élevé de patients sont décédés dans le groupe PCT > 0,5 ng/mL.

En analysant, les étiologies de décès, on retrouve principalement dans des complications directes du syndrome occlusif, qu'elles soient infectieuses ou respiratoires sur les vomissements.

De façon rétrospective, l'intégration de ces données, pourra permettre de redoubler de vigilance, afin de prévenir le plus tôt possible ce type de complications.

Dans la littérature, il est mentionné que le taux de mortalité dans les occlusions aiguës du grêle est fixé aux alentours de 3%. Cependant ce dernier peut chez la personne âgée, dans les populations âgées, avoisiner jusqu'à 14%.(2)

En effet, un âge supérieur à 74 est un facteur de risque indépendant de nécrose intestinale dans la chirurgie de levée d'obstruction de l'intestin grêle(25)

Dans notre série, nous dénombrons 14 patients décédés sur l'effectif total (16,87%). En excluant les étiologies de décès liées à des facteurs confondants (SCA, chirurgie récusée), nous avoisinons un taux de 10% de mortalité à 30 jours. Ce chiffre concorde aux valeurs de la littérature, en prenant en compte, que le pic d'âge des patients de notre série se situe aux alentours de 90 ans.

De même, il apparaît nécessaire de préciser que la population étude est une population

particulièrement comorbide, avec un taux de surmortalité par rapport à la population Française moyenne de 13,7%.(26)

Il convient donc d'en tenir compte dans l'interprétation des résultats.

B. Les forces de notre étude

Malgré son faible niveau de preuve (Grade C, Niveau 4), une des forces majeures de notre étude est son originalité.

En effet, en France, il s'agit de la 4ème étude à s'intéresser, après celles pilotées par le Docteur COSSE, à l'intégration du taux de procalcitonine dans le management des OAG.

Nous connaissons le challenge pour le clinicien que constitue le fait d'adresser le plus rapidement possible le patient vers la meilleure stratégie.

Au sein d'un exercice médical tel que celui de la médecine d'urgence, bénéficier d'un nouvel outil biologique tel que la PCT peut à terme définitivement changer nos pratiques.

Aidés par un seuil prédictif de PCT, sensible, intégré à notre stratégie diagnostique, ce dosage pourra permettre d'aiguiller plus finement nos patients, se contenter d'une surveillance clinique combinée au traitement médical chez les malades les plus rassurants d'un point de vue clinico-biologique, et lancer une démarche d'alerte précoce chez ceux dont l'ensemble du tableau fait redouter plus de complications.

Ensuite, nos deux groupes étaient comparables, exceptés sur le taux de lactate.
Néanmoins, la corrélation entre lactate et ischémie intestinale a déjà été validée dans la littérature. (27)(28)
Puis, l'équipe de Cyril Cossé a mis en évidence dans un de ses travaux prospectifs que les patients présentant une ischémie intestinale en per-opératoire avait un taux de PCT significativement plus élevé que ceux n'en présentant pas. (3)

Le seuil prédictif de procalcitonine calculé est très sensible, ce qui en médecine d'urgence présente définitivement un intérêt
Ces résultats sont encourageants. Malgré tout, la gestion des occlusions du grêle sur bride à l'aide de variables biologiques n'a pas encore été intégrée dans les recommandations.

C. Limites

Tout d'abord, il existe un biais de sélection.

En effet, notre étude étant monocentrique, se focalisant sur la population des Urgences du Centre Hospitalier de Lens, il est important de rappeler que cet effectif est issu d'une population anciennement minière, avec des paramètres de pauvreté (7ème département le plus pauvre de France Métropolitaine), et de surmortalité non négligeable (13,7%).(26)

Puis, comme illustré dans notre diagramme de flux, 29 patients ont été perdus de vue, par données manquantes ou poursuite de suivi dans un autre établissement où nous n'avions pas accès aux données médicales.

Ensuite, notre étude comporte plusieurs biais de confusion.
Premièrement, la saisie des données a été collectée manuellement pour chaque dossier et retranscrite sur Excel.

Ensuite, nous avons été confrontés à des données manquantes.

Tout d'abord, dans les caractéristiques démographiques, le poids et la taille n'étaient pas renseignés systématiquement. Ces paramètres n'ont pas été inclus afin de ne poser aucun postulat erroné.

De même, tous les paramètres de comorbidités n'ont pas été analysés du fait d'une absence de recueil systématisé dans les dossiers médicaux (hypertension, diabète…). Même si dans la littérature, les antécédents extra-chirurgicaux n'étaient pas systématiquement pris en compte dans le recueil de données il existe tout de même probablement des facteurs confondants.

Enfin, le dosage de procalcitonine n'étant pas systématiquement réalisé dans le bilan biologique initial des occlusions aiguës du grêle mécaniques, hors tableau septique associé, nous avons dû élargir l'inclusion de la procalcitonine dans les 24 à 48 premières heures à partir de l'arrivée des patients aux Urgences, il convient d'en tenir compte, la procalcitonine ayant une cinétique bien particulière. (29)

D. Perspectives à l'avenir

Ces travaux, bien que limités en terme de niveau de preuve, confirment la tendance qui se dessinent dans la littérature.

Il conviendrait de renouveler l'hypothèse de notre étude, en analysant une cohorte prospective de manière plus standardisée. Sensibilisés à ce travail, l'ensemble des cliniciens pourrait assurer un recueil de données plus complet (paramètres démographiques, antécédents, dosage de procalcitonine et lactate dès l'admission aux Urgences). Ceci permettrait d'améliiorer la prise en charge conjointe entre urgentiste et chirurgien, du syndrome occlusion grêlique mécanique en orientant la stratégie thérapeutique grâce à la procalcitonine.
Cela reste encourageant, et peut à terme modifier nos pratiques, orienter mieux nos patients, et diminuer la durée moyenne de séjour.

V. CONCLUSION

Orienter le patient présentant une occlusion aiguë du grêle vers la meilleure option thérapeutique reste un défi pour le clinicien, particulièrement en médecine d'Urgence.

En effet, malgré les recommandations actuelles, nous manquons d'un critère fiable, et prédictif de l'échec du traitement médical conservateur, stratégie thérapeutique privilégiée dans de nombreux cas.

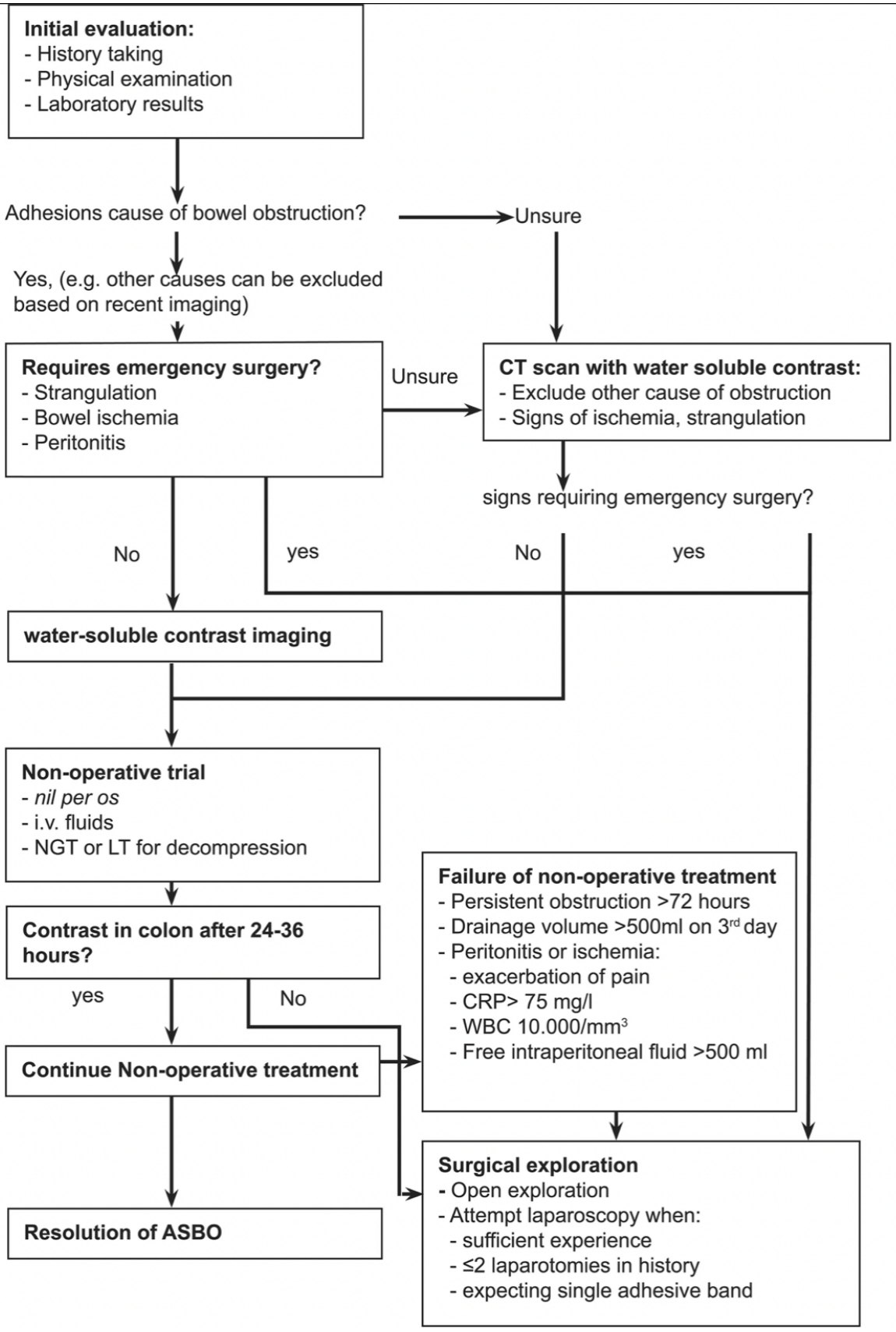
L'avenir de l'intégration de la procalcitonine dans notre démarche de soins se dessine peu à peu, avec un résultat de notre travail encourageant, malgré ses limites, mais en corrélation avec les données de la littérature.

Dans une structure de soins telle que le centre hospitalier de Lens, et en prenant en compte le vieillissement de la population, gagner en précision quant à l'orientation optimale du patient présentant une OAG, est crucial.

D'autres travaux s'imposent afin de faire évoluer les recommandations actuelles, une nouvelle étude randomisée est en cours dirigée par le Dr Sabbagh, afin d'étudier l'impact de la procalcitonine dans le management des occlusions aiguës du grêle mécanique non compliquées traitées médicalement. (30)

A un niveau plus local, nous sensibiliserons les équipes à intégrer le dosage de PCT dans la réflexion thérapeutique des OAG.

Annexes :



Annexe n°1 – Algorithme décisionnel (GUIDELINES BOLOGNA)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. THOMA M. Occlusion intestinale : intervention chirurgicale ou traitement médical. Urgences 2011. 2011;

2. Long et al. Emergency medicine evaluation and management of small bowel obstruction : EBM recommendations. Journal of Emergency Medicine. 2018;

3. COSSE cyril. ABOD trial. American College Surgery. 2012;

4. Lappas JC, Reyes B. Abdominal radiography findings in small-bowel obstruction : relevance to triage for additional diagnostic imaging. Am J Roentgenol. janv 2001;176(1).

5. MBengue A, Ndiaye A, Maher S. Imagerie des occlusions intestinales hautes. EMC - Radiologie et imagerie médicale - abdominale - digestive. sept 2015;

6. Herlinger H, Maglinte DT. Clinical Radiology of the small intestine. Saunders. 1989;605.

7. Chevallier et al. Valeur du scanner dans l'occlusion mécanique de l'intestin grêle. Journal Radiologie. 2004;

8. PG Ten Broek et al. Guidelines Bologna. World Journal of Emergency Surgery. 2018;

9. Schwenter F, Dominguez S. Occlusion grêle aiguë : traitement conservateur ou chirurgical? Revue médicale Suisse. 22 juin 2011;1341.

10. Keenan JE, Turley RS. Trials of nonoperative management exceeding 3 days are associated with increased morbidity in patients undergoing surgery for uncomplicated adhesive small bowel obstruction. J Trauma Acute Care Surg. 76(6):1367.

11. Nordin A, Freedman J. Laparoscopic versus open surgical management of small bowel obstruction : an analysis of clinical outcomes. Surgical endoscopy. 2016;

12. Loftus et al. A protocol for the management of adhesive small bowel obstruction. Journal Trauma Acute Care Surgery. oct 2014;

13. Ayten R, Dogru O. Predictive value of Procalcitonin for the diagnosis of bowel strangulation. World J Surg. 2005;29:187-9.

14. Chourrout P. La procalcitonine : de la découverte à l'utilisation clinique. Médecine Nucléaie. 2008;32:132-7.

15. Tubiana M, Milhaud G, Coutris G, Lacour J, Parmentier C, Bok B. Medullary carcinoma and thyrocalcitonin. Br Med J. 1968;4:87-9.

16. Julliene A, Segond N, Calmettes C, Moukhtar M, Milhaud G. Biosynthesis of human calcitonin : evidence for a prohormone. 1980;95(3):932-7.

17. Le Moullec J, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana J, Milhaud G. The complete sequence of human preprocalcitonin. FEBS Lett. févr 1984;167(1):93-7.

18. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. The Lancet. 27 févr

1993;341:515-8.

19. Nishikura T. Procalcitonin production in a thyroidectomized patient. Intensive Care Med. 1999;25(9):1031.

20. Oberhoffer M, Stonans I, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. J Lab Clin Med. juill 1999;50.

21. Dandona P, Nix D, Wilson MF. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79(5):1605-8.

22. Nylen E, Whang K. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. Crit Care Med. 1998;

23. Schuetz P, et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients : Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring Sepsis Study. Crit Care Med. mai 2017;45(5).

24. Murasaki et al. Point-of-Care procalcitonin may predict the need for surgical treatment in patients with small bowel obstruction. American Journal of Emergency Medicine. 2020;

25. Fevang BT, Fevang J. Complications and Death After Surgical Treatment of Small Bowel Obstruction. A 35-Year institutional experience. Ann Surg. 231(4):529-37.

26. https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=COM-62498#tableau-RFD_G1. 2022 mars.

27. Schwenter F, Poletti P. Clinicoradiological score for predicting the risk of strangulated small bowel obstruction. Br J Surg. févr 2010;97.

28. Jancelewicz T, Vu J. Predicting Strangulated Small Bowel Obstruction : an old problem revisited. J Gastrointest Surg. 2009;(13):93-9.

29. Kinetics of Procalcitonin in the Management of Small Bowel Obstruction A preliminary Report.docx.

30. Sabbagh et al. Impact of a procalcitonin-based algorithm on the quality of management of patients with uncomplicated adhesion-related small bowel obstruction assessed by a textbook out. 2022.

AUTEUR(E) : SELHANE **Prénom : Ikram**

Date de soutenance : 29/04/2022

Titre de la thèse : Étude de l'impact de la procalcitonine comme facteur prédictif de l'échec du traitement médical dans les occlusions aiguës du grêle, une étude rétrospective aux Urgences du Centre Hospitalier de Lens entre janvier 2018 et octobre 2021

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Médecine d'Urgence, Chirurgie viscérale

DES : Médecine d'urgence

Mots-clés : procalcitonine, occlusion aiguë du grêle, stratégie thérapeutique, chirurgie

Résumé :
Contexte : choisir le bon traitement au bon moment pour le bon patient demeure un challenge pour le clinicien dans l'occlusion mécanique du grêle sur bride. En effet, en dépit des recommandations nous manquons d'un biomarqueur fiable, pour prédire l'échec du traitement médical conservateur chez ces derniers. Il semblerait que la procalcitonine soit prometteuse en la matière. Méthode : en s'appuyant sur les travaux du Dr. Cossé, nous avons au centre hospitalier de Lens, analysé l'impact prédictif de la PCT dans le management des occlusions aiguës du grêle de façon rétrospective de 2018 à 2021. Notre critère de jugement principal était l'échec du traitement médical, en critère composite nous avons observé la mortalité à J30. Nous avons inclus au total 83 patients, scindés en deux groupes, le premier PCT > 0,5 ng/mL, le second < 0,5 ng/mL.
Résultats : Les patients présentant un taux de PCT > 0,5 ng/mL étaient significativement plus en échec de traitement médical que les patients du groupe n°2. (3,39% vs. 37,5% p<0,001). Il n'était cependant pas observé de différence significative dans les deux groupes sur la mortalité à J30. Nous avons observé un seuil prédictif de PCT < 0,2 ng/mL pour la prédiction de l'échec du traitement médical conservateur.
Conclusion : l'usage en routine de la PCT dans le management des OAG pourrait à terme intégrer l'algorithme décisionnel, et apporter un gain majeur dans l'orientation de nos patients en médecine d'Urgence.

<u>Composition du Jury</u> :

Président : Professeur Éric WIEL

Assesseurs : Dr Léo KLAPISZ, Dr Nicolas VAN GRUNDERBEEK

Directeur de thèse : Dr Alice DELACROIX-DUBART