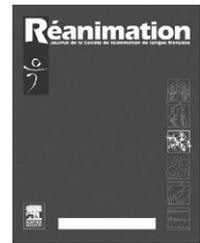




Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



Page d'accueil : <http://france.elsevier.com/direct/reaurg>



# La PCT pour diagnostiquer le sepsis en réanimation, focus sur le patient immunodéprimé

D'après la communication de N. Bèle

*Réanimation médicale, Hôpital Saint-Louis, Paris, France.*

## Pré-requis de la PCT chez les patients immuno-compétents

La PCT, chez les patients immunocompétents, a donc fait la preuve de son intérêt diagnostique dans les infections bactériennes et d'un intérêt pronostique chez les patients admis en USI, de même que de sa capacité d'épargne des traitements antibiotiques notamment dans les infections respiratoires.

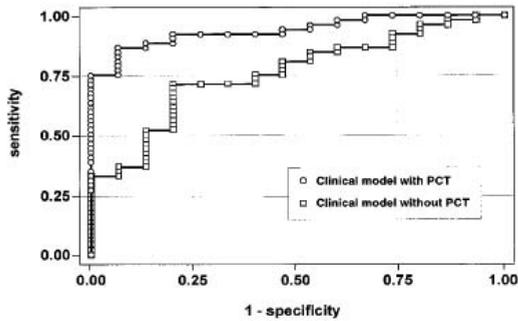
Une étude de Harbarth et al. [1] a notamment bien souligné la valeur diagnostique de la PCT, (Fig. 1), comparée à celle de l'IL-6 et de l'IL-8, chez les patients admis en USI avec une suspicion de sepsis, en montrant que les valeurs moyennes de PCT à l'admission étaient de 0,6 ng/ml pour un SIRS (systemic inflammatory response syndrome), 3,5 ng/ml pour un sepsis, 6,2 ng/ml pour un sepsis sévère et 21,3 ng/ml pour un choc septique ( $p < 0,001$ ). L'adjonction de la PCT aux indicateurs standard améliore ainsi la possibilité de diagnostiquer un sepsis, en augmentant l'AUC d'une valeur de 0,77 à 0,94 ( $p = 0,002$ ). Dans cette même étude, la PCT a aussi démontré sa valeur pronostique dans le choc septique et le sepsis sévère, en montrant que l'absence de diminution ou une faible diminution de son taux plasmatique à J2 étaient associées à un mauvais pronostic avec mortalité élevée. Quant à l'effet d'épargne en antibiotiques lié au dosage de la PCT, il a été largement démontré, comme on l'a vu précédemment, dans plusieurs études cliniques : dans des infections respiratoires basses [2], dans des pneumonies communautaires [3] et dans des exacerbations de BPCO [4].

## Applications cliniques potentielles chez le patient immunodéprimé

Les applications potentielles du dosage de la PCT chez les patients immunodéprimés sont multiples, notamment pour déterminer quand changer les antibiotiques au cours des neutropénies ou quand les arrêter en sortie d'aplasie ; pour distinguer un état inflammatoire d'un état infectieux ou une infection bactérienne d'une infection opportuniste virale ou parasitaire, ou encore une infiltration pulmonaire spécifique d'une infiltration infectieuse ou une colite infectieuse d'une GVH...

La PCT a été étudiée, par comparaison à la CRP, chez des patients immunodéprimés atteints d'affections hémato-oncologiques, pour rechercher l'origine d'une fièvre : des infections bactériennes s'exprimant par une fièvre [5] ont ainsi pu être diagnostiquées par des niveaux plasmatiques significativement plus élevés de PCT ( $p < 0,001$ ) que ceux relevés dans des fièvres d'origine inconnue, médicamenteuse ou tumorale par exemple, alors que la CRP se montrait uniformément élevée dans les 2 situations. Dans une autre étude [6] chez des patients neutropéniques fébriles, la PCT et l'IL-6 se sont aussi montrées plus fiables que la CRP pour détecter l'origine infectieuse d'une fièvre, avec des valeurs prédictives négatives respectives de 84 % et 70 %. Dans une troisième étude [7], la valeur diagnostique et pronostique de la PCT pour détecter l'origine d'une fièvre et d'une neutropénie a été également mise en évidence chez des patients atteints de tumeurs solides sous chimiothérapie : les patients ayant une neutropénie fébrile, avec bactériémie

Auteur correspondant.  
Adresse e-mail : [nicolasbele@free.fr](mailto:nicolasbele@free.fr)



	Procalcitonin	Interleukin-6	Interleukin-8
Cutoff value, ng/ml*	1.1	200	30
Sensitivity, %	97	67	63
Specificity, %	78	72	78
Positive predictive value, %	94	89	90
Negative predictive value, %	88	39	39
Area under the receiver operating curve (95% confidence Interval)	0.92 (0.85-1.0)	0.75 (0.63-0.87)	0.71 (0.59-0.83)

**Figure 1** Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis (d'après réf. [1]).

et microbiologie documentées, présentaient en effet plus fréquemment que les patients ayant une infection clinique non documentée ou une fièvre d'autre origine, des niveaux sériques de PCT élevés, avec un « cut-off » établi à 0,5 ng/ml (66,7 % vs 13,4 % ;  $p < 0,001$ ). Dans une dernière étude [8], enfin, chez 111 patients héματο-oncologiques présentant des CRP élevées (> 8 mg/l), l'élévation de la PCT s'est montrée discriminante en permettant de diagnostiquer 42 cas d'infection réelle, 39 cas de fièvre inexplicée et 30 cas d'absence d'infection, l'élévation de la CRP observée dans ce dernier groupe pouvant être attribuée soit à une charge tumorale élevée soit à des raisons médicamenteuses.

Quelques études ont en outre été consacrées à la PCT chez les patients VIH : l'une d'elles, publiée en 1997 [9], a reconnu la PCT comme un marqueur de sepsis secondaire, uniquement d'origine bactérienne et non d'autre origine, avec, par exemple, des valeurs de PCT de 16,5 ng/ml dans une septicémie à *Haemophilus influenzae* et de 44,1 ng/ml dans une septicémie à *Pseudomonas aeruginosa*, valeurs qui peuvent décroître rapidement sous traitement approprié ; l'autre étude, publiée en 2005, comparant aussi la valeur prédictive de la PCT et de la CRP chez des patients séropositifs pour le VIH, atteints de tuberculose pulmonaire ou de pneumonie communautaire, a conclu à la valeur prédictive, hautement significative d'infection pneumococcique, d'une élévation conjointe de la PCT et de la CRP chez les patients VIH positifs [10]. Dans l'étude de D. Stolz publiée en 2007 [11], chez 107 patients immunodéprimés pour des raisons variées (maladie hématologique, transplantation d'organe, SIDA, tumeur solide, maladie auto-immune...), ayant une atteinte respiratoire, une évaluation des symptômes et des signes cliniques a été faite, parallèlement à la CRP, à la PCT et au compte des neutrophiles dans le LBA (lavage broncho-alvéolaire) : aucun des signes cliniques pris en compte (toux, dyspnée, expectoration, fièvre) ne permettait de distinguer entre infection bactérienne et non bactérienne, à l'exception de la présence d'un infiltrat pulmonaire radiologique

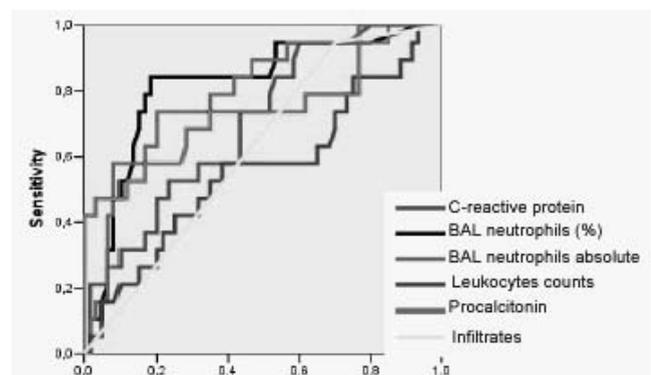
récent qui était en faveur d'une infection bactérienne ( $p = 0,040$ ) ; en revanche, les courbes ROC des polynucléaires neutrophiles dans le LBA (AUC 0,818 ;  $p < 0,001$ ), de la PCT (AUC 0,746 ;  $p = 0,001$ ) et, à un moindre degré, de la CRP (AUC 0,688 ;  $p = 0,015$ ), permettaient de prédire de façon significative une infection bactérienne chez ces patients (Fig. 2).

## Une étude chez le patient immunodéprimé admis en réanimation

Une première étude chez des patients immunodéprimés admis en réanimation a donc été menée par l'équipe de l'Hôpital Saint-Louis, pour évaluer l'intérêt pronostique d'un dosage évolutif (J1-J3) de la PCT en réanimation et la performance diagnostique du dosage de la PCT, en matière d'infection bactérienne, chez ce type de patients.

Cette étude monocentrique, prospective, observationnelle, menée dans un service de réanimation médicale, a inclus, durant 6 mois, tous les patients immunodéprimés, quel que soit leur motif d'admission, séjournant plus de 24 heures en réanimation. L'immunodépression des patients pouvait être liée à une infection VIH, à une neutropénie ( $< 1,0 \times 10^9/l$ ), à une utilisation prolongée de corticoïdes ( $> 0,5\text{mg/kg} > 3\text{mois}$ ), à une transplantation d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques, ou encore, à une hémopathie maligne ou une tumeur solide. Ces patients âgés en moyenne de 54 ans avaient été admis en réanimation principalement pour des motifs respiratoires (42 %) ou hémodynamiques (24,4 %) ou pour un coma (13,4 %) et placés sous ventilation, invasive ou non invasive, dès J1 (47,9 %) ou J3 (34,7 %) et, de même, sous amines pressives (32 % à J1 et 20,4 % à J3).

Toutes les variables cliniques et biologiques de ces patients ont été recueillies de manière prospective à J1 et J3, ainsi que le type de leur immunodépression, et un diagnostic, a été établi collectivement par l'équipe médicale,



CRP (AUC, 0.688; 95% CI, 0.555-0.821;  $p=0.015$ )  
**BAL neutrophile en % (AUC, 0.818; 95% CI, 0.700-0.935;  $p<0.001$ )**  
 BAL neutrophile en VA (AUC, 0.797; 95% CI, 0.678-0.916;  $p<0.001$ )  
 Leucocyte (AUC, 0.561; 95% CI, 0.403-0.719;  $p=0.429$ )  
 Procalcitonine (AUC, 0.746; 95% CI, 0.602-0.889;  $p=0.001$ )  
 Infiltrates (AUC, 0.619; 95% CI, 0.484-0.754;  $p=0.123$ )

**Figure 2** Courbes ROC

non avertie du dosage de la PCT, selon une répartition en 3 groupes : absence d'infection, infection bactérienne cliniquement et microbiologiquement documentée et infection non bactérienne. Un dosage sérique quantitatif (Brahms Kryptor) de la PCT était effectué chez tous les patients à J1 et J3.

Les résultats ont porté sur 119 patients dont 98 encore présents dans le service à J3 et 21 sortis entre J1 et J3 (12 décès et 9 sorties). Au total, 214 dosages de PCT ont été effectués chez ces patients dont 95 à J3. Les caractéristiques diagnostiques et pronostiques de ces patients ont été évaluées en fonction de leur type d'immunodépression : maladie hématologique (53,8 %), cancer solide (21,8 %), infection VIH (26 %), corticothérapie de long cours (4,2 %), transplantation d'organe (4,2 %), allogreffe de cellules souches (3,4 %), autogreffe de cellules souches (3,4 %) ; 22,7 % des patients avaient une neutropénie à l'admission en USI. La mortalité en réanimation a été de 20,2 % et la mortalité hospitalière de 32,8 %, avec des variations en fonction du diagnostic porté, de l'utilisation de la ventilation mécanique et de l'origine de l'immunodépression (Fig. 3).

Les courbes de survie en fonction des 3 principaux types d'immuno-dépression répertoriés sont exprimées sur la fig. 4.

Les diagnostics définitifs établis chez ces 119 patients ont été : une absence d'infection pour 52 d'entre eux (43,7 %) ; une infection bactérienne probable (clinique) pour 34 autres (28,6 %) ; une infection bactérienne certaine, validée par la microbiologie, pour 24 (20,2 %) et une infection non bactérienne pour seulement 9 patients (7,6 %). Parmi les 34 patients ayant une infection documentée, 20 avaient une septicémie et 14 une infection non septicémique, avec principalement des bactéries pyogènes (70,6 %), des mycoses (14,7 %), des parasites (toxoplasmose) (8,8 %) ou un virus (HSV) (2,9 %). Parmi les 52 patients (43,7 %) admis en USI pour des causes non infectieuses, 15 avaient une atteinte spécifique, notamment pulmonaire, 11 un coma/encéphalopathie, 9 une affection cardiovasculaire, 9 une cause métabolique et 8 des causes diverses.

En analyse multivariée, les variables associées de façon significative à la mortalité hospitalière ont été : l'âge des patients, avec un OR de 1,03 ( $p = 0,04$ ) ; la ventilation mécanique invasive, avec un OR de 3,43 ( $p = 0,01$ ) et une CIVD (coagulation intravasculaire disséminée) à J1 avec un OR de 0,97 ( $p = 0,02$ ). Il n'a pas été relevé de corrélation significative entre la PCT à J1, J3 et J7 et la mortalité hospitalière (Fig. 5) mais, l'augmentation du taux de la PCT entre J1 et J3 (observée chez 39 patients) s'est montrée associée de façon significative : à la présence d'une ventilation mécanique à J3 (OR 3,42 ;  $p < 0,01$ ) et/ou d'amines à J3 (OR 3,11 ;  $p = 0,03$ ) ; au score LOD à J3 (OR 1,22 ;  $p = 0,03$ ) ou à l'acquisition d'une infection bactérienne nosocomiale (OR 4,54 ;  $p = 0,03$ ). Il existait en effet une corrélation très significative de la PCT à J1 et à J3 avec l'infection bactérienne ( $p < 0,0001$ ), avec une sensibilité de 0,81 et une spécificité de 0,77 pour un seuil de PCT de 1,35 ng/ml. En analyse multivariée, les variables associées de façon significative au diagnostic d'infection bactérienne étaient, outre une PCT  $> 0,5$  ng/ml à J1 (OR 8,6 ;  $p = 0,0006$ ) : l'âge des patients (OR 1,05 ;  $p = 0,006$ ), la température à J1 (OR 1,56 ;  $p = 0,03$ ), un état de choc à J1 (OR 8,37 ;  $p = 0,003$ ) et une CIVD à J1 (OR 0,96 ;  $p = 0,01$ ). La corrélation entre

la PCT et l'infection bactérienne était d'autant plus importante qu'il s'agissait d'une septicémie, avec sepsis sévère et, surtout, un état de choc septique. Chez les patients neutropéniques, qui avaient une PCT moyenne plus élevée que les patients non neutropéniques, l'élévation de la PCT était très significativement corrélée à la co-existence d'une infection bactérienne ( $p \leq 0,0001$ ).

Dans cette étude prospective chez 119 patients admis en réanimation, dont 37 étaient sous traitement antibiotique avant l'admission en USI et 82 sans antibiothérapie préalable, on a évalué l'épargne antibiotique potentielle qu'aurait pu permettre le dosage de la PCT à J1 chez les 81 patients suspects d'infection, dont 21 avec une PCT  $< 0,5$  ng/ml n'ont pas eu d'infection bactérienne et 60, avec une PCT  $> 0,5$  ng/ml, ont eu une infection bactérienne ; cette évaluation laissait supposer à une économie potentielle de 20 antibiothérapies à J1 sur le total des 80 antibiothérapies effectuées.

Pour résumer les résultats de cette étude, on observe :

1/ que les dosages de PCT à J1 et J3 ne semblent pas corrélés au pronostic contrairement à ce que l'on observe chez les sujets immunocompétents ;

2/ que l'élévation de la PCT entre J1 et J3 est associée à la persistance ou à l'acquisition d'une défaillance d'organe à J3 et/ou à la survenue d'une infection bactérienne nosocomiale ;

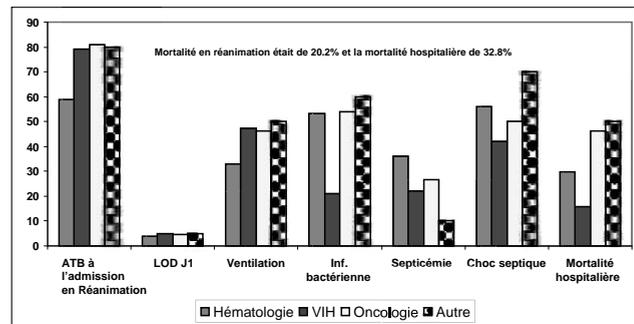


Figure 3 Caractéristiques diagnostiques et pronostiques selon le type ID

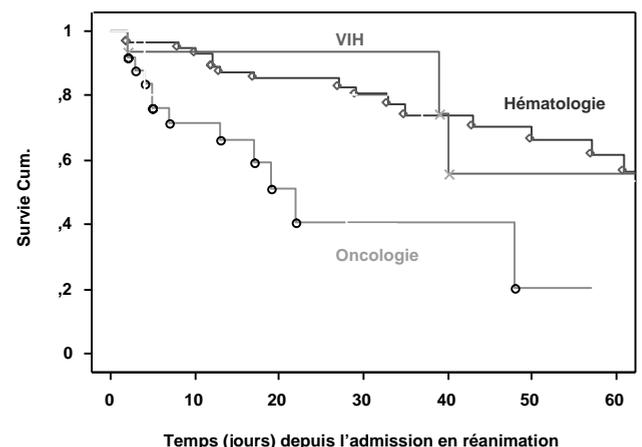


Figure 4 Courbes de survies selon le type ID

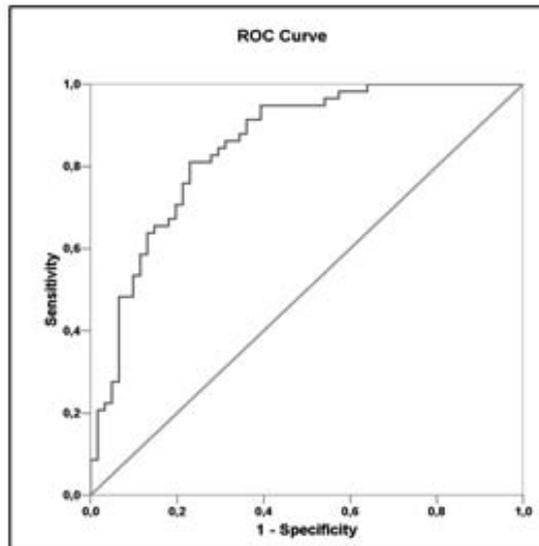


Figure 5 Corrélation entre la PCT et l'infection bactérienne

3/ que le dosage quantitatif de la PCT à J1 est corrélé au diagnostic d'infection bactérienne (seuil optimal de 1.35 ng/ml, AUC = 0,851) ;

4/ que chez les patients ayant une suspicion clinique d'infection, l'épargne antibiotique semble possible à J1 lorsque la PCT est < 0,5 ng/ml ;

5/ enfin, qu'une étude interventionnelle, visant à guider la prescription d'antibiotiques par le dosage de la PCT chez ce type de patients immunodéprimés serait nécessaire pour confirmer ces données.

## En conclusion

L'intérêt diagnostique du dosage de la PCT dans les infections bactériennes est confirmé chez l'immunodéprimé comme chez l'immunocompétent. L'intérêt pronostique de ce dosage est, en revanche, moins évident chez l'immunodéprimé, chez lequel des difficultés supplémentaires d'interprétation se font jour : problème de seuil chez les neutropéniques ; problème d'élévation possible de la PCT en rapport avec une infection fongique ou un état inflammatoire majeur ; problème d'une antibiothérapie préalable qui, chez l'immunodéprimé, peut diminuer le taux de PCT... Enfin, jusqu'à présent, la possibilité de guider la prescription d'antibiotiques sur le dosage de la PCT n'a pas été évaluée chez les patients immunodéprimés.

## Références

[1] Harbarth, S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. Am J

Seuil de PCT	Sensibilité	Spécificité
0,5	1	0,63
1,0	0,83	0,70
<b>1,35</b>	<b>0,81</b>	<b>0,77</b>
1,5	0,76	0,77
2	0,67	0,82
5	0,50	0,90
10	0,41	0,93

AUC = 0,851

Respir Crit Care Med 2001;164:396-402.

- [2] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. Lancet 2004;363:600-7.
- [3] Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:84-93.
- [4] Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. Chest 2007;131:9-19.
- [5] Schüttrumpf S, Binder L, Hagemann T, et al. Procalcitonin: a useful discriminator between febrile conditions of different origin in hemato-oncological patients? Ann Hematol 2003;82:98-103.
- [6] Von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23:539-44.
- [7] Jimeno A, Garcia-Velasco A, del Val O, et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. Cancer 2004; 100:2462-9.
- [8] Schüttrumpf S, Binder L, Hagemann T, et al. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. Clin Infect Dis 2006;43:468-73.
- [9] Gérard Y, Hober D, Assicot M, et al. Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV-1. J Infect 1997;35:41-6.
- [10] Schleicher GK, Herbert V, Brink A, et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels in HIV-positive subjects with tuberculosis and pneumonia. Eur Respir J 2005;25:688-92.
- [11] Stolz D, Stulz A, Müller B, et al. BAL neutrophils, serum procalcitonin and C-reactive protein to predict bacterial infection in the immunocompromised host. Chest 2007;132:504-14.