



HAL
open science

Évaluation de l'intérêt diagnostique du dosage de la procalcitonine dans la pneumonie d'inhalation communautaire de l'adulte

Bénédicte Grigoresco

► **To cite this version:**

Bénédicte Grigoresco. Évaluation de l'intérêt diagnostique du dosage de la procalcitonine dans la pneumonie d'inhalation communautaire de l'adulte. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01252354

HAL Id: dumas-01252354

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01252354>

Submitted on 7 Jan 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 110

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Evaluation de l'intérêt diagnostique du dosage de la procalcitonine
dans la pneumonie d'inhalation communautaire de l'adulte

Présentée et soutenue publiquement
le 25 septembre 2015

Par

Bénédicte GRIGORESCO

Née le 27 septembre 1985 à Clamart (92)

Dirigée par M. Le Docteur Stéphane Legriel, PH

Jury :

Mme Le Professeur Catherine Paugam-Burtz, PU-PH Président

M. Le Professeur Souhayl Dahmani, PU-PH

M. Le Professeur Charles-Edouard Luyt, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS

A ma Présidente de jury, Madame le Professeur Catherine PAUGAM-BURTZ, je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse. C'est un honneur de rejoindre la grande famille de Beaujon, merci pour la confiance que vous me faites.

A mes juges :

Monsieur le Professeur Souhayl DAHMANI, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour les bases solides que vous m'avez transmises en anesthésie pédiatrique, pour l'enseignement de qualité dans la bonne humeur que vous m'avez prodigué.

Monsieur le Professeur Charles-Edouard LUYT, merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'apporter votre expertise pointue dans ce domaine. C'est un honneur de vous avoir ici aujourd'hui.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Stéphane LEGRIEL, merci pour ce travail et ton aide précieuse. Merci pour l'encadrement exceptionnel dont j'ai pu bénéficier. Merci également pour ces gardes à Versailles où tu as pris le temps de me transmettre tes connaissances en électrophysiologie, en mandarin et en tarte au chorizo.

A ma famille, je vous ai dans la peau :

A mes parents, merci d'être présents aujourd'hui, comme depuis le tout début, merci de m'avoir transmis cette passion du soin d'autrui. Mais surtout, merci pour l'amour dont vous m'avez entourée chaque jour, qui m'a permis de devenir une adulte épanouie et qui me porte au quotidien.

A ma sœur, sans toi, je ne serais pas là. Merci d'être là dans les bons comme dans les mauvais moments. Tu es le gain inestimable de ces dernières années.

A mes frères, et à leurs tribus, pour les joies que vous m'apportez à chaque instant, pour la complicité grandissante au fil du temps.

A Grand Papa, j'aurais souhaité que tu sois là aujourd'hui. J'espère que tu es fier de moi.

Aux stéphanoises Steph, Laure, MC, les yoshis ne sont pas morts malgré la distance. Toujours autant de plaisir à se voir et j'espère que cela va continuer !

Aux fantaslips Marine, Tara et AL d'avoir été là quand il le fallait et de continuer, de m'avoir ouverte aux autres.

A Flo, je n'oublierai pas la Normandie et le maquis corse !

A Chloé, il nous reste encore plein d'étoilés à faire !

A Morgane, cocotte collector always !

A Guillaume, Arthur, Seb, Denis, première fournée de Beaujon, un cru exceptionnel.

A Skander, pour avoir cru en moi et m'avoir forcée à prendre confiance.

A Antoine T., tu as été une personne déterminante dans le médecin que je suis devenu.

A Elo et JD pour leurs conseils avisés qui ont guidé ma formation, pour les choux et les rooftops.

A tous mes cointernes :

- Beaujon session de rattrapage : Manue, Laura, Freedom, Agathe, pour cette vidéo mythique !
- Bichat, survivor !
- Robert Debré et ces discussions hautement philosophiques du vendredi au relai H.
- Versailles, le stage d'une vie ! Vive Dirty Dancing !
- GC et HM : Ronan, Fabien, Agathe, Adrien, Fiona, Deborah, Antoine, Marc, Marine, Romain et ces fous rires quotidiens pendant six mois.
- Montsouris et ses supers fermières, pour les barres de rires même après le cinquantième arrêt de la garde !

A toutes les équipes médicales et paramédicales qui m'ont tant apporté sur le plan professionnel et personnel au cours des ces cinq années.

Guérir parfois, soulager souvent, écouter toujours.

Louis Pasteur

TABLE DES MATIÈRES

ABREVIATIONS	9
1 INTRODUCTION	10
1.1 PNEUMONIE D'INHALATION	10
1.1.1 DEFINITION	10
1.1.2 EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE	11
1.1.3 PHYSIOPATHOLOGIE	14
1.1.4 MICROBIOLOGIE	17
1.1.5 DIAGNOSTIC	18
1.1.6 TRAITEMENT	20
1.2 SIRS ET SEPSIS	22
1.2.1 DEFINITION	22
1.2.2 EPIDEMIOLOGIE	25
1.2.3 FACTEURS PRONOSTIQUES	26
1.3 LES BIOMARQUEURS	27
1.3.1 LA PROCALCITONINE	27
1.3.2 LA PROTEINE C REACTIVE	38
1.3.3 LE TAUX DE LEUCOCYTES	40
1.3.4 LES AUTRES MARQUEURS	42
2 MATERIEL ET METHODES	46
2.1 PATIENTS	46
2.1.1 CRITERES D'INCLUSION	46
2.1.2 CRITERES D'EXCLUSION	46
2.2 OBJECTIFS PRINCIPAL ET SECONDAIRE	47
2.3 CRITERES DE JUGEMENT PRINCIPAL ET SECONDAIRE	47
2.4 INTERVENTION	48
2.5 DONNEES RECUEILLIES	50
2.5.1 DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET ANAMNESTIQUES	50
2.5.2 DONNEES CLINIQUES	50
2.6 ANALYSE STATISTIQUE	51
3 RESULTATS	52
3.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION INCLUSE DANS L'ETUDE	52

3.2	CINETIQUE DES MARQUEURS BIOLOGIQUES (PCT, CRP ET LEUCOCYTES) AU COURS DE LA PRISE EN CHARGE	55
3.3	ANALYSES COMPARATIVES DES DIFFERENTS MARQUEURS BIOLOGIQUES (PCT, CRP ET LEUCOCYTES) SELON LES DIFFERENTS TEMPS DE PRISE EN CHARGE	59
3.4	VALEUR PRONOSTIQUE DE LA PCT	65
3.5	VALEURS DE LA PCT EN FONCTION DU SOUS GROUPE DANS LA POPULATION PI	65
4	DISCUSSION	66
5	BIBLIOGRAPHIE	72

ABREVIATIONS

ASA: American Society of Anesthesiology

AT: Aspiration Trachéale

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BGN : Bacille Gram Négatif

BMR : Bactérie Multi Résistante

CGP : Cocci Gram Positif

CPIS : Clinical Pulmonary Infection Score

CRP: C Reactive Protein

GCS: Glasgow Coma Score

IFN γ : Interferon gamma

Il : Interleukine

LBA : Lavage Broncho Alvéolaire

NFS : Numération Formule Sanguine

NO : Monoxyde d'azote

ORL : Oto Rhino Laryngologiques

PAVM : Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique

PCT : Procalcitonine

PDP : Prélèvement Distal Protégé

PI : Pneumopathie d'Inhalation

PNN : PolyNucléaires Neutrophiles

ROC : Receiver Operating Characteristic

RV + : Rapport de Vraisemblance positif

RV - : Rapport de Vraisemblance négatif

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu

Se : Sensibilité

SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

Sp : Spécificité

TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha

VPN: Valeur Prédicative Négative

VPP: Valeur Prédicative Positive

1 INTRODUCTION

1.1 PNEUMONIE D'INHALATION

1.1.1 DEFINITION

La pneumonie d'inhalation (PI) consiste en l'inhalation du contenu gastrique ou oropharyngé dans les voies aériennes supérieures. Historiquement, sa description remonte à Mendelson en péri-partum en 1946 (1). Celui-ci, alors consultant en maternité au sein du New York Health Département, mit en évidence une mortalité élevée au sein des parturientes. Il rapporta celle-ci à des vomissements abondants per partum, entraînant un œdème pulmonaire lésionnel associé à un infiltrat bilatéral sur la radiographie de thorax, une altération hémodynamique et respiratoire précoces. De manière anecdotique, ce mécanisme lui fut inspiré lors d'un épisode de reflux abondant après un repas trop copieux.

Deux entités différentes, bien identifiées par la terminologie anglo-saxonne, doivent être distinguées (2). Le terme d'« aspiration pneumonitis » est ainsi utilisé lorsque l'atteinte résulte de l'attaque chimique des voies aériennes et du parenchyme par le liquide gastrique, connu sous le nom de syndrome de Mendelson ; alors que celui d'« aspiration pneumonia » est réservé aux atteintes dues à l'inhalation des sécrétions oropharyngées.

Dans ce travail, nous utiliserons indifféremment le terme de pneumonie d'inhalation pour ces deux entités.

1.1.2 EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

Toute altération de la conscience incluant une atteinte des réflexes de déglutition, de toux ou encore compromettant la liberté des voies aériennes est à risque d'inhalation. Ainsi certaines circonstances telles que l'intoxication alcoolique aigue, les crises convulsives, les accidents vasculaires cérébraux, les overdoses, les traumatismes crâniens sévères et plus couramment l'anesthésie générale, sont à risque et doivent donc être identifiées.

TROUBLES DE DEGLUTITION ET REFLEXE DE TOUX

Les troubles de déglutition sont considérés comme le facteur de risque principal d'inhalation. Ils peuvent être dus à une pathologie neurologique (maladie de Parkinson, démences, accident vasculaire cérébral) mais également locorégionale comme le sont les tumeurs ORL. Cependant, ces troubles ne peuvent à eux seuls être tenus pour responsables des PI dans cette population. Ainsi, un réflexe de toux retardé de 5 secondes par rapport au stimulus est corrélé à un plus fort taux de pneumonie chez les patients ayant présenté un AVC sans troubles de déglutition (3). Il semblerait que la perte du réflexe de déglutition soit plus à risque que celle de la toux. Toutefois, l'association des deux augmenterait le risque d'inhalation.

Certains traitements peuvent également altérer la mécanique du carrefour oropharyngé. Ainsi, dans une cohorte rétrospective de plus de 22000 patients âgés, Knol et al. retrouvaient la prescription d'antipsychotique comme facteur de risque d'inhalation, et ce principalement à la phase d'initiation du traitement (4).

TROUBLES DE CONSCIENCE

Le lien pouvant exister entre inhalation et troubles de conscience paraît évident. Deux modèles prédominent dans les études s'y intéressant : l'intoxication alcoolique et les crises épileptiques. Ces deux situations sont très à risque d'engendrer un reflux gastrique massif avec inhalation majeure.

Ainsi, Adnet et al. (5) ont corrélé le risque de pneumonie d'inhalation à la profondeur du

coma chez 224 patients. Un score de Glasgow inférieur à 8 majore ainsi le risque de développer une PI.

ANESTHESIE GENERALE

L'inhalation a été identifiée par Lienhart et al. (6) comme étant le cinquième effet indésirable par ordre de fréquence lors d'une anesthésie générale, et globalement imputable dans 9% des décès liés à l'anesthésie. Celle-ci survient le plus souvent au moment de l'induction anesthésique ou de l'extubation. Des situations particulièrement à risque ont été identifiées : l'association à un score ASA 3 ou 4, le caractère urgent de la chirurgie, l'obésité, la grossesse dès 14 semaines d'aménorrhée, une pathologie abdominale aiguë ou chronique, un reflux gastro oesophagien ou une hernie hiatale, la position de Trendelenburg, ou encore une intubation difficile nécessitant une reventilation au masque et l'administration de produits d'anesthésie altérant la conscience.

TROUBLES OESOPHAGIENS

Toutes les anomalies de motilité telles que l'achalasia œsophagienne, certaines connectivites mais également les anomalies anatomiques telles que les sténoses, les tumeurs ou les compressions extrinsèques sont à risque de provoquer une inhalation. Celle-ci prédomine lors de l'ingestion de liquides mais l'inhalation de contenu solide ne peut être exclue. Cependant, les réflexes de toux étant en général conservés, l'incidence dans ces populations demeure faible.

Par ailleurs, la nutrition entérale par sonde gastrique, en ouvrant le sphincter inférieur de l'œsophage et en favorisant le reflux gastro oesophagien, favorise l'inhalation du contenu gastrique. Par ailleurs, l'indication à la mise en place de ce mode d'alimentation par sonde est fréquemment posée dans des populations de patients présentant des troubles de déglutition et/ ou une altération des réflexes du carrefour, cumulant alors les facteurs de risque.

HYGIENE BUCCO DENTAIRE

Une hygiène bucco dentaire douteuse, la présence d'une gingivite ou l'édentation sont des facteurs de risques connus de PI (7). Du fait de l'augmentation de l'inoculum, la probabilité de développer une pneumonie en cas d'inhalation augmente dans ces populations.

El Solh et al. ont mis en culture la plaque dentaire de 49 patients âgés institutionnalisés admis en réanimation pour pneumopathie nosocomiale (8). Sur 13 lavages broncho alvéolaires positifs, 9 retrouvaient une souche identique à celle mise en culture au niveau bucco dentaire. Ainsi, la plaque dentaire semble être un réservoir important de microorganismes pouvant être incriminés dans les pneumopathies infectieuses d'inhalation du patient âgé.

AUTRES FACTEURS DE RISQUE

Le sexe masculin, le tabagisme actif ou le diabète ont régulièrement été rapportés associés aux pneumopathies d'inhalation (9).

Certaines thérapeutiques, telles que les inhibiteurs de la pompe à protons ou les antihistaminiques antiacides, altèrent les défenses constitutionnelles de l'hôte en modifiant le pH gastrique et en altérant de ce fait sa capacité à détruire les microorganismes. Ainsi, lors d'une inhalation, l'inoculum peut se trouver augmenté. Ce facteur de risque est clairement identifié en réanimation dans les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (10) (11).

1.1.3 PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes physiopathologiques associés à l'inhalation de liquide gastrique requièrent l'altération des réflexes du carrefour oro-pharyngé. Plusieurs situations peuvent y conduire : troubles neurologiques à type de coma ou d'atteinte des nerfs crâniens (X et XI), modifications de l'anatomie du carrefour par un processus expansif, hypersécrétion gastrique ou reflux, ou encore troubles de vidange gastrique. Dans le cas d'inhalation de sécrétions oro-pharyngées infectées, ce sont la dysphagie et les troubles de la mobilité gastrique qui dominent. Aussi, la nature et la quantité de liquide inhalé induisent des tableaux cliniques différents (Tableau 1).

Tableau 1 : Différences cliniques en fonction du mécanisme d'inhalation.

Type de liquide	Liquide gastrique acide	Sécrétions oropharyngées infectées
Facteurs de risque	Altération marquée de la conscience	Dysphagie, troubles de la motilité gastrique
Mécanisme d'atteinte pulmonaire	Lésions pulmonaires aiguës toxiques	Inflammation pulmonaire aiguë en réponse à l'inoculation bactérienne
Age	Pas d'influence de l'âge	Sujets âgés le plus souvent
Clinique	Inhalation souvent constatée par un témoin Tous les intermédiaires entre : asymptomatique, toux, bronchospasme, expectoration sanglante, détresse respiratoire aiguë dans les deux à cinq heures suivant l'inhalation	Inhalation rarement observée Polypnée, toux, signes de pneumopathie infectieuse
Microbiologie	Initialement stérile	Cocci Gram positif, Bacilles Gram négatif, Anaérobies

Lors de l'inhalation de contenu gastrique, chez l'homme, se développe une brûlure chimique induisant une importante réaction inflammatoire dont la sévérité des lésions varie en fonction de la quantité de liquide gastrique inhalée et de son pH. Il est ainsi considéré qu'un pH inférieur à 2,5 et un volume supérieur à 0,3ml/kg sont nécessaires pour développer ce type de pneumonie (12).

La compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués repose sur des travaux expérimentaux réalisés chez des modèles murins. Après abord chirurgical de la trachée, de l'acide chlorhydrique était instillé au dessus de la carène en faisant varier la concentration et le volume (13). Deux phases ont été ainsi mises en évidence. La première dite précoce est liée au mécanisme caustique direct. Celui-ci augmente la perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire, responsable d'hémorragie péri-bronchique, d'œdème pulmonaire et de dégradation des cellules épithéliales bronchiques. La deuxième phase est dite tardive, se développant quatre à six heures après inhalation. Elle est liée à l'afflux de polynucléaires neutrophiles dans les alvéoles et l'interstitium pulmonaires, au niveau du tissu lésé, mais également dans les zones saines. Le relargage de protéases intracellulaires et l'activation des macrophages alvéolaires entraînent l'activation de cascades inflammatoires locales et systémiques impliquant des agents chimiotactiques, des leucotriènes, des facteurs du complément, des molécules d'adhésion et des cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha, Il-8). La réparation *ad-integrum* est possible mais l'évolution vers la fibrose n'est pas rare. Ainsi, chez le rat sacrifié 10 et 20 semaines après chirurgie induisant un reflux gastro-oesophagien chronique, l'analyse anatomo-pathologique macroscopique des poumons mettait en évidence des poumons consolidés et des atélectasies bilatérales. Ces lésions se majoraient au cours du temps. L'analyse microscopique montrait un infiltrat lymphocytaire, macrophagique et neutrophile alvéolaire ainsi que des cellules géantes polynucléées intra alvéolaires. Des débris alimentaires étaient parfois également retrouvés. Dans les atteintes les plus sévères, les bronchioles étaient obstruées par un exsudat neutrophilique. On ne notait pas d'œdème lésionnel à ce stade tardif. L'épaisseur de la musculature lisse était plus importante, les bronchioles de diamètre plus petit. Des lésions semblables à celles décrites dans la Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive, représentaient l'élément le plus surprenant (14).

Compte tenu de son pH très acide, le liquide gastrique est habituellement stérile. Lorsque l'inhalation de contenu gastrique se complique d'infection bactérienne, celle-ci se manifeste de manière retardée, sauf chez des patients traités par antiacides. La nutrition entérale est quant à elle habituellement pourvoyeuse d'infection à bacille gram négatif.

Lors de l'inhalation de sécrétions oro-pharyngées, la colonisation bactérienne, par le biais de micro-inhalations fréquentes au cours du sommeil, est le mécanisme physiopathologique principalement responsable du développement d'une pneumopathie. Toutes les conditions favorisant la prolifération bactérienne au niveau des sécrétions oro-pharyngées sont donc corrélées à une augmentation de risque de pneumonie.

Ce mécanisme a principalement été étudié dans des populations âgées (15). Ainsi, les patients édentés semblent moins susceptibles aux infections respiratoires basses. A contrario, les patients présentant des parodontites, des stomatites, des gingivites ou autre pathologie bucco-dentaire développent plus fréquemment des infections respiratoires. Par ailleurs, dans cette population, ces phénomènes sont amplifiés par un moindre accès aux soins dentaires du fait d'une autonomie restreinte (16). Enfin, les professionnels de santé s'occupant de ces patients semblent peu porter attention à leur hygiène dentaire, résultant en une majoration de la plaque dentaire, environnement idéal de colonisation et de prolifération pour les microorganismes bactériens de type anaérobies et Gram négatifs.

1.1.4 MICROBIOLOGIE

L'étude de l'écologie des PI a fait l'objet de travaux depuis de nombreuses années.

Dans une étude prospective publiée dans les années 1970 associant 54 cas de PI, Bartlett et al. identifiaient des anaérobies purs dans 46% des cultures d'aspiration trachéale alors que les cultures mixtes anaérobies / aérobies étaient retrouvées dans 46% des cas. Les autres microorganismes étaient des aérobies purs. L'écologie des ces prélèvements différait selon les antécédents d'hospitalisation récente ou non des patients. Ainsi, les patients communautaires étaient plus à même de présenter une PI à anaérobies que les patients déjà hospitalisés, qui eux avaient une formule panachée (17).

Cependant, la microbiologie des PI semble avoir évolué au cours des années. Ainsi, El Solh et al. (16) ont mis en évidence que, dans une population de 95 patients dont 67 avaient des prélèvements positifs, les bacilles gram négatif représentaient les pathogènes les plus fréquemment rencontrés (49%), suivis des germes anaérobies (16%) et du *Staphylocoque doré* (12%).

Leroy et al. (18), quant à eux, retrouvaient une prédominance des germes aérobies, principalement cocci gram positif (55%) suivi de bacilles gram négatif (38%).

Ainsi, il semblerait que la prévalence des germes aérobies de la flore oro-pharyngée l'emporte désormais sur les germes anaérobies. On retrouve ainsi de manière prépondérante des bactéries aérobies tels que *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus spp*, *Staphylococcus aureus* et moins fréquemment des bactéries anaérobies tels que *Bacteroides sp*, *Fusobacterium sp*, et *Peptostreptococcus sp*.

1.1.5 DIAGNOSTIC

L'approche diagnostique requiert de distinguer les deux formes de pneumopathie d'inhalation citées ci-dessus.

La pneumopathie d'inhalation induite par l'inhalation de contenu gastrique peut prendre beaucoup de formes cliniques différentes. Elle associe de manière variable : toux, bronchospasme et hypoxémie importante. Son délai de survenue est habituellement plus court que celui d'une pneumopathie infectieuse. L'infiltration constatée à l'imagerie thoracique est plus diffuse. L'évolution peut être rapidement favorable, dans les 48 premières heures, mais peut également entraîner des lésions pulmonaires importantes évoluant vers un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA).

La pneumopathie d'inhalation induite par l'inhalation de sécrétions oro-pharyngées répond aux formes habituelles de pneumopathies infectieuses associant : fièvre, sécrétions bronchiques puriformes, foyer auscultatoire ou infiltrat radiologique, hypoxémie d'intensité variable, hyperleucocytose. Cette forme a pour particularité d'associer le plus souvent un prélèvement bactériologique positif. Le contexte de survenue est souvent évocateur, retrouvant des troubles de conscience. L'inhalation elle-même est rarement observée par les témoins. On observe une localisation radiologique prédominant au niveau pulmonaire droit du fait de la plus grande verticalité de la bronche souche droite, et aux segments postérieurs des lobes supérieurs chez un patient retrouvé en décubitus dorsal. La gravité et la segmentation anatomique pulmonaire jouent évidemment un rôle important dans la localisation de la pneumopathie.

Ainsi, la réalisation d'un prélèvement microbiologique est nécessaire afin de distinguer ces deux formes de pneumopathie d'inhalation.

Plusieurs méthodes sont disponibles afin de réaliser des prélèvements bactériologiques des voies aériennes. On distingue schématiquement les méthodes non invasives telles que le Prélèvement Distal Protégé (PDP) et l'Aspiration Trachéale (AT) et les méthodes

invasives comme le Lavage BronchoAlvéolaire (LBA) et le PDP dirigé sous contrôle fibroscopique.

Le PDP consiste en un prélèvement pulmonaire profond réalisé à l'aveugle ou sous contrôle fibroscopique. Il est effectué avec un Combicath, inséré doublement protégé jusqu'à la butée. Il est alors légèrement retiré. Le cathéter interne est ensuite avancé de 2-3 cm au delà de l'orifice du cathéter externe. Trois aspirations sont alors effectuées à l'aide d'une seringue de 10 ou 20mL. Le cathéter interne est ensuite rétracté à l'intérieur du cathéter externe afin d'éviter toute contamination. L'extrémité du cathéter externe est par la suite coupée, le cathéter interne avancé et purgé avec 1mL de sérum salé, l'extrémité est ensuite coupée et recueillie également pour mise en culture. Son seuil diagnostic est de $\geq 10^3$ UFC/mL.

L'AT quant à elle est un prélèvement non protégé. Elle repose sur le principe qu'un patient développe une infection pulmonaire à partir des germes qui le colonisent. Elle est réalisée au travers de la sonde d'intubation, via une sonde d'aspiration introduite de manière stérile. Les sécrétions sont collectées dans un piège stérile puis envoyées en culture. Son seuil diagnostic est plus élevé, à 10^6 UFC/mL.

Le LBA est réalisé par fibroscopie et consiste en l'instillation stérile de sérum physiologique en distalité. La cytologie du liquide est analysée, et le seuil diagnostic à la culture est $\geq 10^4$ UFC/mL.

1.1.6 TRAITEMENT

CURATIF

Il existe deux aspects du traitement curatif de la PI : le traitement symptomatique et le traitement étiologique.

Le traitement symptomatique est aspécifique. Il consiste en une oxygénothérapie pouvant faire appel aux différentes techniques de ventilation artificielle selon le degré de gravité du patient.

Le traitement étiologique consiste en une antibiothérapie adaptée aux microorganismes rencontrés. L'antibiothérapie probabiliste doit tenir compte du spectre épidémiologique de l'écologie des pneumopathies d'inhalation. Le relais doit être ensuite réalisé selon les résultats de la culture des prélèvements microbiologiques réalisés.

Il existe cependant une grande variabilité de prescription en fonction des équipes. L'Infectious Diseases Society of America (IDSA) recommande ainsi d'utiliser préférentiellement une bêta lactamine en association à un inhibiteur des bêta lactamases ou à la Clindamycine (19).

Dans une cohorte de 116 patients admis en réanimation pour PI, Leroy et al. (20) constataient que 44% des patients étaient traités en monothérapie et 56% en bithérapie. En monothérapie, l'agent de choix était l'Amoxicilline - Acide Clavulanique suivi des uréidopénicillines - inhibiteur des β lactamines, des fluroroquinolones, des céphalosporines de troisième génération puis des carbapénems. En cas de bithérapie, on retrouvait les mêmes agents dans le même ordre, associés à des fluoroquinolones ou des aminosides. Il n'y avait pas de différence sur la survenue de complication en fonction du traitement choisi, dès lors que celui-ci était adapté au microorganisme effectivement retrouvé.

Par ailleurs, comme recommandé par l'IDSA, la Clindamycine semble être une option thérapeutique intéressante. Son efficacité semble comparable à celle de l'Ampicilline - Sulbactam avec une diminution du risque d'émergence de Staphylocoque doré résistant

à la Méthicilline. Le rapport coût – efficacité serait également en faveur des lincosamides (21).

Il est toutefois à noter que la notion d'hospitalisation récente ou d'institutionnalisation doit également entrer en compte dans le choix de l'antibiothérapie probabiliste des patients admis pour PI. Ainsi, une antibiothérapie initiale par Tazocilline, Vancomycine, voire Carbapénèmes pourrait être justifiée chez certains patients.

PREVENTIF

Afin de limiter les risques d'inhalation, certaines mesures généralistes peuvent être mises en place.

Tout d'abord, tout patient présentant des troubles de conscience devrait pouvoir bénéficier d'une intubation oro-trachéale afin de protéger ses voies aériennes supérieures.

L'hygiène buccodentaire est un pivot de la diminution de l'inoculum bactérien. Ainsi, avant toute intubation, et quel que soit le contexte, il est recommandé d'effectuer un nettoyage de la cavité buccale à l'aide de bains de bouche antiseptiques.

Par ailleurs, tout patient programmé pour une anesthésie générale doit demeurer à jeun 6 heures avant l'intervention. En cas de facteur de risque d'inhalation tels qu'une hernie hiatale ou une intubation en urgence, le protocole anesthésique doit être adapté.

Enfin, la position demi-assise semble être un moyen efficace de prévention des PI.

1.2 SIRS ET SEPSIS

1.2.1 DEFINITION

En 1992, l'American College of Chest Physicians et la Society of Critical Care ont proposé une classification dont l'objectif de différencier les processus infectieux et non infectieux, lesquels empruntent une même voie de réponse inflammatoire. Dans cette classification, les termes de sepsis et ses dérivés devraient être uniquement réservés aux processus infectieux. Par là même est introduite la notion de continuum entre les différents stades de gravité d'infection. On distingue ainsi le SIRS (Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique), le sepsis et de ses différents grades de gravité : sepsis sévère et choc septique (22).

Le SIRS est un état inflammatoire généralisé en réponse à une agression non infectieuse. La pancréatite aiguë en est une bonne illustration, particulièrement dans sa phase de présentation initiale. Les signes cliniques définissant le SIRS ne sont pas spécifiques : fièvre, tachycardie, tachypnée et hyperleucocytose. Deux des critères doivent être présents afin de parler de SIRS.

Le sepsis est une maladie systémique causée par la prolifération d'agents infectieux ou par la libération de toxines et de médiateurs en réponse à cette agression. On parle de sepsis lorsque le SIRS est en relation avec un foyer infectieux avéré ou fortement suspecté. Plus le nombre de critères de SIRS est élevé, plus la probabilité de sepsis augmente ainsi que la probabilité de décès.

Plusieurs niveaux de gravité peuvent exister :

- le sepsis simple, non compliqué.
- le sepsis sévère s'accompagnant de signes d'hypoperfusion, de dysfonction d'organes, de retentissement hémodynamique. Il s'améliore après expansion volémique.
- le choc septique, correspondant à un sepsis sévère réfractaire au remplissage vasculaire, nécessitant la mise en place d'un support catécholaminergique.

Tableau 2 : Critères de SIRS, sepsis, sepsis sévère et choc septique, d'après la conférence de consensus SFAR SRLF : Prise en charge hémodynamique du sepsis sévère - 2003

Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SIRS)	<p>Température >38,3° ou <36°</p> <p>Fréquence cardiaque >90/min</p> <p>Fréquence respiratoire >20/min</p> <p>Glycémie >7,7 mmol/L</p> <p>Leucocytose >12000/mm³ ou <4000/mm³ ou >10% de formes immatures</p> <p>Altération des fonctions supérieures</p> <p>Temps de recoloration capillaire >2s</p> <p>Lactatémie >2mmol/L</p>
Au moins deux critères	
Sepsis	Critères de SIRS ET présence d'un foyer infectieux présumé ou identifié
Sepsis Sévère	<p>Sepsis + lactatémie >4mmol/L ou hypotension artérielle avant remplissage ou dysfonction d'organe (une seule suffit) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - respiratoire : PaO₂/FiO₂ <300 - rénale : créatininémie >176 µmol /L - coagulation : INR >1,5 - hépatique : INR >4, bilirubine >75 µmol/L - thrombopénie <10^e5/mm³ - fonctions supérieures : GCS <13
Choc septique	Sepsis grave + hypotension artérielle malgré un remplissage vasculaire de 20-40 mL/kg

PaO₂ : Pression artérielle en oxygène, FiO₂ : Fraction inspirée en oxygène, INR : International Normalized Ratio, GCS : Glasgow Coma Scale

Cette classification présente deux limites principales :

- Les critères de SIRS ne sont pas spécifiques. Cela est potentiellement problématique pour la population de patients hospitalisés en réanimation puisque 80% d'entre eux présentent ces critères.
- Un certain nombre de patients présentent une infection ou un sepsis grave sans avoir les critères de SIRS.

Ainsi, devant un malade présentant un SIRS, il est nécessaire de s'efforcer à rechercher une infection mais également d'éliminer les causes non infectieuses de ce syndrome.

Tableau 3 : Pathologies non infectieuses potentiellement associées à un SIRS (liste non limitative), d'après Cohen et al. (23)

Syndrome	Pathologies associées
Agression tissulaire	Pancréatite Infarctus tissulaire (myocardique, pulmonaire) Erythrodermie Hémorragie méningée Rejet de greffe Chirurgie majeure – traumatisme - hématome
Métabolique	Crise hyperthyroïdienne Insuffisance surrénale aiguë
Pathologie inflammatoire	Maladie de Still de l'adulte, LED en poussée Syndrome catastrophique des antiphospholipides, PTT Syndrome DRESS
Effet indésirable d'un traitement	Réaction à un produit dérivé du sang Administration de cytokines (G-CSF, Il-2) Syndrome malin des neuroleptiques et syndrome de sevrage Hyperthermie maligne post-anesthésique
Pathologie tumorale	Cancers solides (du rein), lymphomes Syndrome de lyse tumorale

Dress : Drug Rush with Eosinophilia and Systemic Symptoms ; G-CSF : Granulocytes Colony Stimulating Factor ; Il-2 : Interleukine 2 ; LED : Lupus Erythémateux Disséminé

1.2.2 EPIDEMIOLOGIE

Dans une enquête effectuée en 1993 au sein de 24 hôpitaux français (24), l'incidence des syndromes septiques graves était évaluée à 6,0 (IC 95% 5,5-6,6) pour 1000 admissions. Cette incidence était 40 fois plus importante en réanimation (12%) par rapport aux salles d'hospitalisation conventionnelle (0,3%).

L'étude EPISEPSIS (25), en 2001, estimait à 75000 le nombre de patients pris en charge en réanimation pour état septique grave. Quinze pour cent de ces patients présentaient un état septique grave à l'admission en soins intensifs. Le site infectieux retrouvé était le poumon (50%), l'abdomen (25%) ou les urines (5%). Les autres sites (méninges, parties molles, os, articulations) représentaient moins de 3% chacune des infections identifiées. En cas de syndrome septique grave, 70% des infections étaient documentées.

Tableau 4 : Estimation de la prévalence des états septiques graves dans diverses études, en réanimation et à l'hôpital, d'après Brun-Buisson

	Prévalence en réanimation		Estimation rapportée à la	Prévalence
	P. 100 admis	IC 95%	population P. 100 000 (IC95%)	hôpital P. 1000 admis
Europe, 2001 (25)	15,5 (10,1%*) [‡]	(14,9 - 16,0)	-	-
France, 1995 (23)	11,9	10,6 - 13,3	-	2,9
France, 2004 (24)	14,6 (11,6*)	-	-	-
Pays-Bas, 1993 (26)		-	-	4,6
Nelle-Zélande, 2004 (27)	11,8*	10,9 - 12,6	68 (66 - 69)*	-
Royaume-Uni, 2003 (28)	27,1*	-	51 (46 - 58)*	-

* à l'admission en réanimation seulement ; * limitée aux malades hospitalisés en réanimation seulement ; [‡] prévalence de 25,4% chez les malades ayant une durée de séjour > 24 heures

En comparant ces deux études ainsi que les tendances observées aux Etats Unis, on observe un accroissement de l'incidence des états septiques de 90% en 10 ans. Cela peut être expliqué par le vieillissement de la population, la fréquence des traitements immunodépresseurs et des dispositifs invasifs et par une meilleure identification des cas.

1.2.3 FACTEURS PRONOSTIQUES

La mortalité des syndromes septiques graves demeure élevée, de l'ordre de 30% à 28 jours et de 50% de manière globale. Elle est plus élevée en cas d'association à un choc septique.

Dans l'étude EUROSEPSIS (26), internationale, multicentrique, analysant 14364 patients de gravité variable, la mortalité hospitalière brute était estimée à 40%. Les variables associées de manière indépendante à la mortalité hospitalière étaient :

- les pathologies chroniques : insuffisance cardiaque, cirrhose, immunodépression
- l'importance des altérations physiologiques et des dysfonctions d'organe : les défaillances rénale, cardiovasculaire et hématologique
- les caractéristiques de l'infection : les infections nosocomiales, intra-abdominales, d'origine indéterminée, à bactéries anaérobies strictes et à levures.

1.3 LES BIOMARQUEURS

La classification distinguant SIRS et sepsis met en lumière les difficultés rencontrées en pratique clinique face à ces présentations. Ainsi, autant il importe à l'échelle individuelle de diagnostiquer de manière précoce un sepsis afin de mettre en œuvre les traitements antibiotiques adaptés, autant il est nécessaire à l'échelle collective de ne traiter que les sepsis avérés afin d'éviter une surconsommation d'antibiotiques et les conséquences écologiques qui en découleraient.

Les biomarqueurs aidant à la discrimination entre ces deux entités ont donc connu un essor tout particulier ces dernières années. Parmi eux, nous nous intéresserons à la ProCalciTonine (PCT), la C Reactive Protein (CRP), l'hyperleucocytose, ainsi que d'autres marqueurs des voies de l'inflammation.

1.3.1 LA PROCALCITONINE

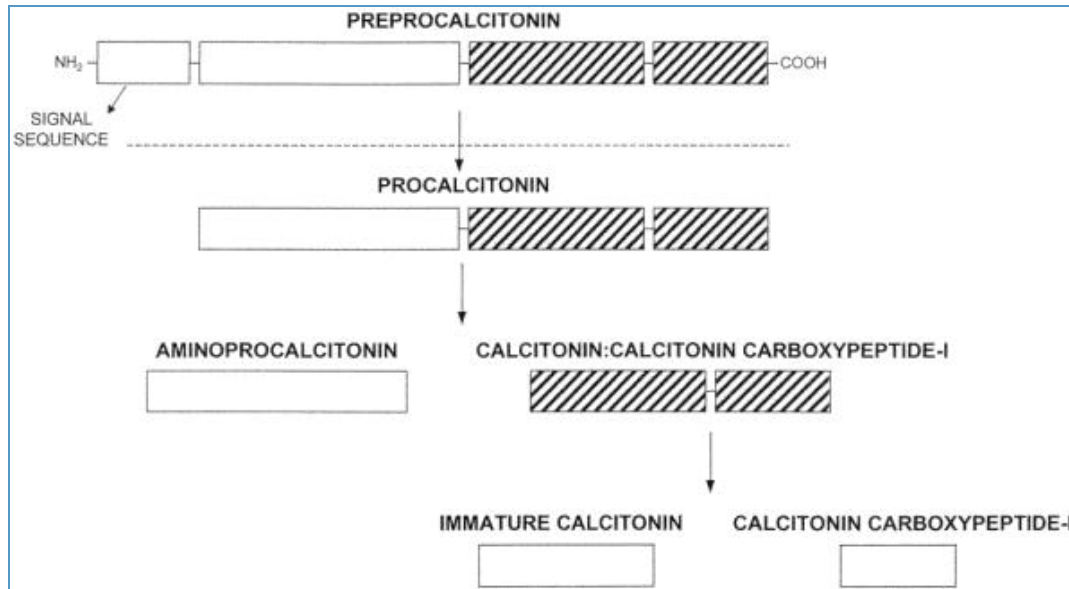
HISTORIQUE

La PCT a été découverte en 1993 dans le cadre de la surveillance de cancers thyroïdiens. Alors que le Pr Bohuon cherchait un marqueur plus précoce que la thyrocalcitonine dans le diagnostic de cancer thyroïdiens, des pics de PCT ont été observés au sein de sa cohorte de patients. Ceux-ci survenaient de manière synchrone à des événements infectieux.

BIOCHIMIE

La PCT est une protéine composée de 116 acides aminés, codée par le gène CALC-I situé sur le chromosome 11. Elle est issue d'un précurseur, la préprocalcitonine et est elle-même le précurseur de la calcitonine. Elle est normalement produite par les cellules thyroïdiennes et certaines cellules pulmonaires. Seules les cellules C de la thyroïde peuvent cliver la PCT en calcitonine.

Figure 1 : Schéma de la composition de la calcitonine et de ses précurseurs, Muller et al, (30)

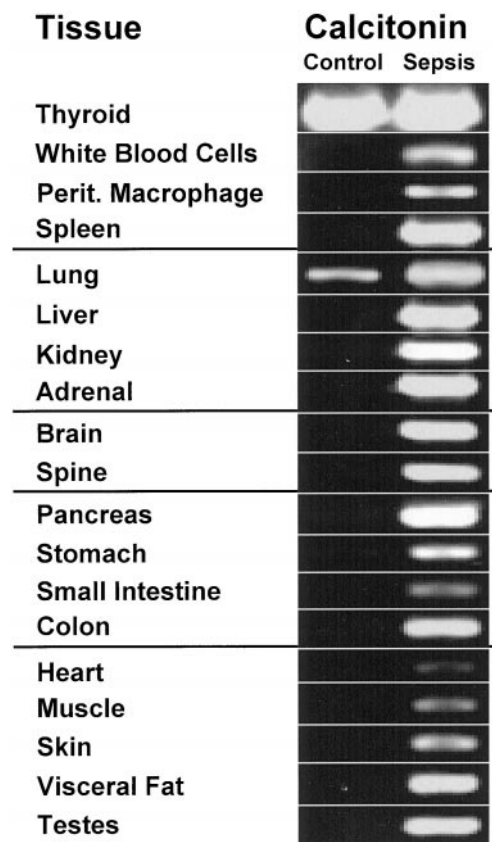


SECRETION

Chez l'adulte sain, seules les cellules thyroïdiennes et certaines cellules pulmonaires neuroendocrines sont capables de la sécréter. Ainsi, son taux plasmatique demeure bas, voire indétectable.

Lorsqu'une infection bactérienne se déclare, le gène CALC-I perd sa spécificité tissulaire. La PCT est alors synthétisée et stockée dans des granules de sécrétion dans de nombreux organes comme le foie, le poumon, le rein, l'intestin, le tissu adipeux mais pas dans les leucocytes. Les étapes de maturation en calcitonine ne sont pas effectuées lors de cette synthèse. A noter que les patients thyroïdectomisés conservent toutefois une capacité de sécrétion de PCT (31).

Figure 2 : Expression de l'ARNm de la PCT chez des animaux septique et contrôle , Müller et al, (30)



L'induction du gène CALC-I a été étudiée chez le hamster et chez l'humain (30)(32). En plus des toxines bactériennes, des médiateurs de l'inflammation tels que l'Il-1 β et le TNF α se sont révélés être inducteurs de la synthèse de PCT. L'IFN γ est quant à lui inhibiteur de l'action inductrice de l'Il-1 β .

Par ailleurs, chez des volontaires sains, l'injection d'endotoxine entraîne une élévation de PCT dans les quatre heures suivant l'injection, avec un plateau entre la 8^{ème} et la 24^{ème} heure (33). En comparaison, d'autres marqueurs tels que le TNF α et l'Il-6 ont des cinétiques plus rapides avec un pic dans les 2 à 3 heures et un retour à la normale dans les 8 heures. La CRP quant à elle, présente une cinétique plus lente avec un pic dans les 24 à 48 heures.

Son rôle exact dans la cascade de l'inflammation reste incertain. Chez un sujet sain, elle ne semble pas avoir de rôle physiologique. En situation pathologique, sa neutralisation augmente la mortalité (34). Elle interférerait avec les cytokines pro inflammatoires sur la libération de NO par les NO synthétases inductibles.

TECHNIQUE DE DOSAGE

La demi-vie de la PCT est de l'ordre de 24 heures. Le prélèvement peut être effectué sur sang veineux ou artériel de manière indifférenciée, le taux artériel étant de 4% supérieur. Elle n'est pas soumise à un cycle nyctéméral et ne dépend pas du jeûne. La PCT se dégrade lentement à température ambiante, d'environ 2% par heure pendant les trois premières heures puis de 0,2% les heures suivantes. Le dosage de la PCT ne semble pas influencé par la bilirubine, l'hémoglobine ou les triglycérides.

Plusieurs techniques de dosage existent. Toutes sont basées sur une méthode sandwich entre un anticorps anti calcitonine polyclonal de mouton et un anticorps anti katacalcine (peptide C-terminal de la PCT) monoclonal murin. L'utilisation de deux anticorps garantit la détection spécifique des précurseurs de la calcitonine et non de l'hormone mature. Les techniques diffèrent par la technologie de détection du complexe Anticorps 1-PCT-Anticorps 2.

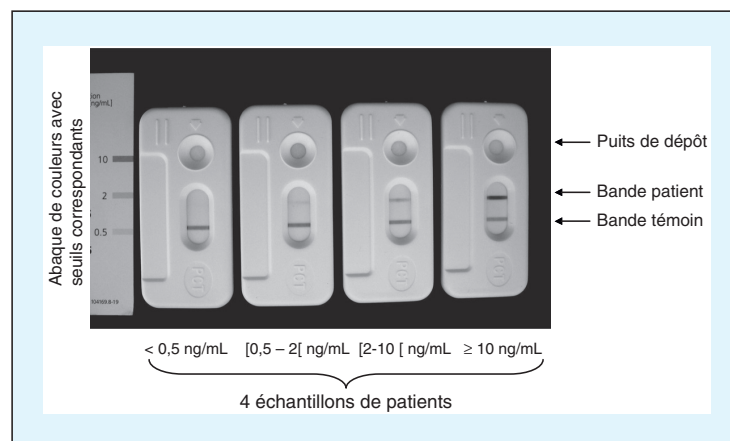
La première qui a été décrite est un test quantitatif réalisé de manière manuelle et commercialisé par BRAHMS : la BRAHMS PCT sensitive LIA ou LUMItest PCT. Il s'agit d'une technique d'immunoluminescence. Le traceur luminescent est intercalé entre d'une part la procalcitonine et d'autre part la katacalcine. La limite de détection de ce test est de 0,1 ng/mL, le résultat est disponible en 2h.

Le laboratoire BRAHMS a ensuite automatisé ce test sur la machine Kryptor (automates d'immunoessai). Il utilise la méthode TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission). Celle-ci mesure le signal émis par le complexe immunologique retardé dans le temps. Elle se base sur un transfert d'énergie entre un donneur (cryptate) et un

accepteur. La proximité du donneur et de l'accepteur lorsqu'ils font partie d'un complexe immunologique ainsi que le recouvrement de leur spectre d'émission et d'absorption, intensifient le signal fluorescent du donneur et la durée du signal de l'accepteur, permettant la mesure de la fluorescence. Le signal long est proportionnel à la concentration de l'analyte. Le résultat est obtenu en 17 minutes avec un seuil de détection à 0,02 ng/mL. La sensibilité a été évaluée à 0,06 ng/mL, sans réaction croisée.

Enfin, il existe une méthode semi-quantitative disponible au lit du patient, la PCT-Q, toujours commercialisée par le même laboratoire. Il s'agit d'une méthode immunochromatographique avec migration par capillarité du complexe formé entre les anticorps. La lecture du résultat est visuelle, par l'opérateur, comparé à une échelle de couleur. Les résultats sont obtenus en 30 minutes avec quatre seuils : inférieur à 0,5 ng/mL, 0,5-2 ng/mL, 2-10 ng/mL et supérieur à 10 ng/mL (Figure 3).

Figure 3 : Présentation des test unitaires semi-quantitatifs PCT-Q de quatre patients différents. La visualisation de la bande témoin permet de valider le test. Le résultat PCT du patient est lu et comparé selon l'abaque de couleur à gauche de l'image, Schuch et al, (35)



INTERET DIAGNOSTIQUE

En pathologie inflammatoire

Dans un essai rétrospectif s'intéressant à 35 patients suivis pour lupus érythémateux disséminé et vascularite à ANCA, Erberhard et al. (36) ont comparé l'intérêt du dosage de la PCT, de la CRP et de l'Il-6 afin de différencier l'infection de l'activité de la pathologie inflammatoire. Au total, 397 prélèvements ont été analysés chez 53 patients. Ainsi, alors que la grande majorité des valeurs de PCT demeurait inférieure à 0,5ng/mL chez les patients non infectés, les valeurs des autres marqueurs étaient élevées dans plus d'un tiers des cas. Seize épisodes septiques étaient identifiés. La sensibilité de la PCT était alors de 100%, sa spécificité de 84% tandis que celles de l'Il-6 et de la CRP étaient inférieures à 15%.

Delevaux et al (37), au sein d'un service de médecine interne français, ont étudié 173 patients. Soixante d'entre eux présentaient un sepsis documenté, et 113 un état inflammatoire non infectieux. Ainsi, 65% des patients infectés avaient une PCT supérieure à 0,5 ng/mL tandis que 96% des patients non infectés avaient une PCT inférieure ou égale à 0,5 ng/mL. La sensibilité était évaluée à 65%, la spécificité à 96%, la valeur prédictive positive à 89% et la valeur prédictive négative à 84% pour une aire sous la courbe ROC à 0,84. Ces paramètres étaient supérieurs aux autres marqueurs évalués : CRP, taux de leucocytes.

En post-opératoire

La période post opératoire peut être marquée par une augmentation de la PCT sans pour autant qu'il ne soit retrouvé de critères infectieux.

Ainsi, en analysant la cinétique quotidienne de la PCT en post opératoire précoce hors de tout sepsis, Meisner et al. ont constaté des différences selon les types de chirurgie (38). En cas de chirurgie mineure ou périphérique, la PCT s'élevait faiblement et ce de manière inconstante. Plus la chirurgie était majeure, plus la PCT augmentait en post opératoire. Cependant, les plus forts taux étaient observés en cas de chirurgie

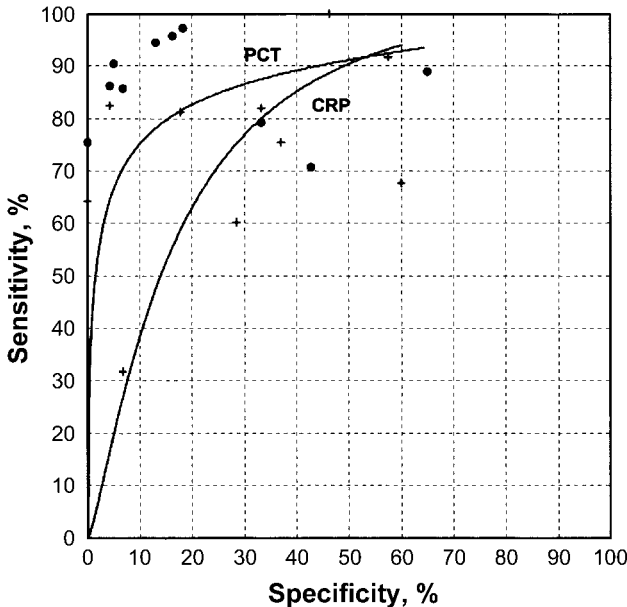
abdominale et plus particulièrement lors de résection – anastomose intestinale : les concentrations plasmatiques s'élevaient au delà de 2 µg/L chez un quart de la population. L'hypothèse physiopathologique serait une translocation de toxines bactériennes lors de la manipulation du tube digestif. Ce mécanisme ne peut expliquer à lui seul cette variation, la PCT pouvant demeurer élevée jusqu'à plusieurs jours post opératoires. D'autres mécanismes non identifiés doivent donc également intervenir.

Dans un travail s'intéressant aux patients polytraumatisés à la phase précoce (39), la totalité des patients présentait une augmentation de la PCT avec parfois des taux supérieurs à 150 µg/L, sans association à des stigmates d'infection. Le taux de PCT était par ailleurs corrélé à la gravité des patients selon le score Injury Severity Score. La sécrétion de PCT semblait être également en lien avec l'importance du dommage tissulaire et celle de la nécessité d'expansion volémique massive à la phase précoce.

Dans le sepsis

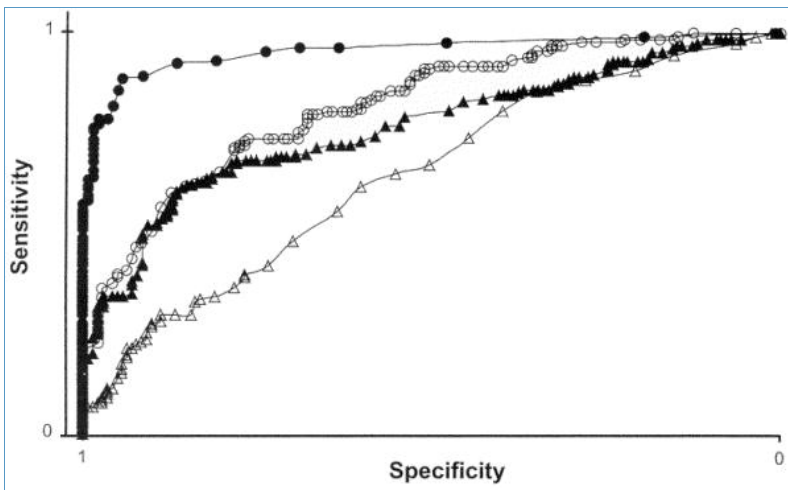
La méta-analyse de Simon et al (40) s'est intéressée à la comparaison de la CRP et de la PCT dans les états septiques. Les douze études retenues incluaient 46 nouveaux nés, 638 enfants et 702 adultes, la moitié hospitalisée en soins intensifs. La PCT était supérieure à la CRP pour discriminer un état infectieux d'un syndrome inflammatoire simple. Sa sensibilité globale était significativement supérieure à celle de la CRP, à 88% (IC 95%, 80%-93%) contre 75% (IC95%, 62%-84%). Les conclusions étaient les mêmes concernant la spécificité (81%, IC95%(67%-90%) versus 67%, IC95%(56%-77%)), la valeur prédictive positive (3,58, IC95% (2,99-4,28) versus 2,43, IC95%(2,03-2,92)) et la valeur prédictive négative (0,18, IC95%(0,15-0,23) versus 0,42, IC95%(0,36-0,49)).

Figure 4 : Summary Receiver Operating Curves (SROC) de la PCT et de la CRP. Chaque point représente une étude. Simon et al (40)



En comparant la PCT avec d'autres marqueurs tels que l'Il-6 chez 101 patients admis en soins intensifs, la PCT restait la plus performante pour détecter un sepsis (41).

Figure 5 : Courbes ROC de la PCT (cercles pleins), Il-6 (triangles pleins), CRP (cercles vides) et lactate (triangles vides), Mullet et al., (41)

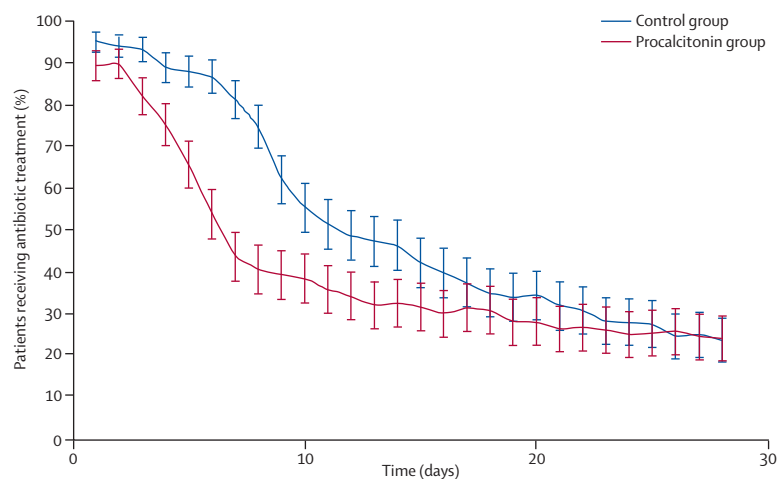


INTERET THERAPEUTIQUE

L'émergence de résistances bactériennes est au cœur des préoccupations des équipes de réanimation. La pression antibiotique est un facteur de risque reconnu. Ainsi la prescription juste, à la carte, personnalisée pour chaque patient serait un idéal à atteindre. Dans ce contexte, nous l'avons vu, la PCT est le marqueur biologique le plus performant pour discriminer un état septique d'un état non septique, alors que les données cliniques peuvent être régulièrement prises en défaut.

L'étude PRORATA (42) a permis de proposer un algorithme d'arrêt de l'antibiothérapie en fonction de la cinétique de diminution de la PCT afin de diminuer la durée d'antibiothérapie, tout en évaluant le taux de rechute. Dans cet essai multicentrique, randomisé, contrôlé, l'instauration d'une antibiothérapie était recommandée chez des patients suspects de sepsis chez lesquels la PCT était supérieure ou égale à 0,5 µg/L. L'arrêt de l'antibiothérapie dans le groupe PCT était conseillé lorsque le taux avait chuté de 80% par rapport au taux initial ou lorsqu'il devenait inférieur à 0,5 µg/L. Un tel algorithme permettait une réduction relative statistiquement significative de la durée d'antibiothérapie de 23% (10,3 jours versus 13,3 jours, $p < 0,001$). La mortalité ainsi que la morbidité restaient similaires dans les deux groupes.

Figure 6 : Patients recevant des antibiotiques entre J1et J28. Significativement moins de patients dans le groupe PCT recevaient des antibiotiques par rapport au groupe contrôle ($p < 0,0001$), Bouadma et al., (42)



Inversement, Shehabi et al. (43), avec un arbre décisionnel légèrement différent, ne montraient pas de diminution de durée d'antibiothérapie si celle-ci était guidée par des dosages itératifs de PCT (10j versus 9j, $p=0,58$). Dans cet essai monocentrique l'antibiothérapie était arrêtée lorsque la PCT était inférieure à 90% de sa valeur au pic. Par ailleurs, on notait une tendance à l'augmentation de souches multi-résistantes dans le groupe PCT ainsi qu'une tendance à un taux de réadmission plus élevé dans le groupe contrôle.

L'analyse Cochrane de Schuetz et al. (44) parue en 2013 et associant 14 études incluait un total de 4221 patients présentant une infection respiratoire basse, hospitalisés au Service d'Accueil des Urgences ou en Soins Intensifs. L'exposition aux antibiotiques était inférieure lorsque l'antibiothérapie était guidée par le biomarqueur (-3,47 jours, IC95% (-3,78 - -3,17)), ainsi que le risque d'échec de traitement (19,1% PCT versus 21,9% contrôle, IC95% (0,71-0,97)). Il n'était pas retrouvé de différence significative en terme de décès quel que soit le groupe dans lequel le patient était alloué (5,7% PCT versus 6,3% contrôle, IC95% (0,71-1,23)).

Ainsi, les stratégies de traitement guidées par l'utilisation de la PCT semblent efficaces et sécurisées.

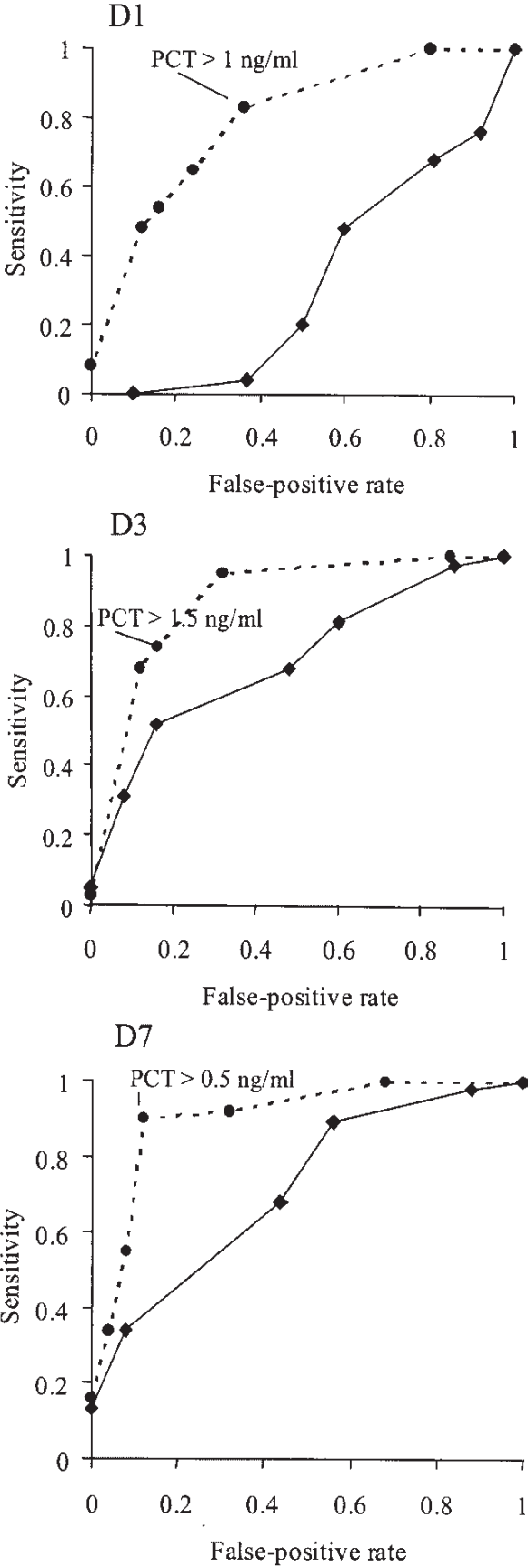
INTERET PRONOSTIQUE

L'intérêt de la PCT comme marqueur pronostique chez les patients pris en charge en réanimation fait l'objet d'un intérêt sans cesse croissant.

En 2000, Wanner et al. (45) se sont intéressés à la description rétrospective des taux de PCT chez des patients polytraumatisés présentant un SIRS, un sepsis et un syndrome de défaillance multiviscérale. Ainsi, plus les dysfonctions d'organes étaient nombreuses, plus la PCT était élevée.

Une diminution lente de la PCT dans la première semaine suivant une PAVM semble corrélée à une évolution défavorable en réanimation. Par ailleurs, un cut-off à 1ng/mL à J1 était associé à une évolution défavorable avec une sensibilité de 83% (IC95% (70-90%)) et une spécificité de 64% (IC95% (51-74%)). Ces critères étaient respectivement de 90% (IC95% 80-96%)) et 88% (IC95% 77-94%)) à J7 pour un seuil à 0,5ng/mL (46).

Figure 7 : Courbes ROC de la PCT et de la CRP à J1, J3 et J7 pour prédire l'outcome. Luyt et al. (46)



De même, Shehabi et al. (43) retrouvaient un taux de PCT initial identique chez les patients septiques survivant ou non. La clairance rapide de celle-ci était significativement associée à un pronostic favorable. Une ascension tardive de PCT était observée chez les non-survivants, probablement en rapport avec des sepsis récidivants.

Figure 8 : Régression logistique multivariée de la baisse de la PCT dans les 72h versus la mortalité à 90j. Shehabi et al. (43)

Variable	Mortalité à 90j		Mortalité hospitalière	
	OR (IQ 95%)	p	OR (IQ 95%)	p
Age (ans)	1,06 (1,03 - 1,08)	<0,0001	1,06 (1,03 - 1,09)	<0,0001
Ventilation mécanique dans les 72h	3,63 (1,89 - 6,95)	0,0001	3,60 (1,79 - 7,23)	0,0003
Culture positive dans les 72h	1,86 (1,01 - 3,40)	0,045	1,71 (0,90 - 3,26)	0,1
Décroissance de PCT dans les 72h	3,2° (1,30 - 7,89)	0,01	2,76 (1,10 - 6,96)	0,03

1.3.2 LA PROTEINE C REACTIVE

La CRP a été isolée pour la première fois en 1930 par Tillet et Francis, à partir de sérums de patients infectés à pneumocoque. Son nom dérive de la réactivité de cette protéine pour le polysaccharide C contenu dans la paroi de ces bactéries.

SYNTHESE ET STRUCTURE

La CRP est synthétisée essentiellement dans le foie sous forme pentamérique. Son poids moléculaire est de 118 kDa. Elle est composée de 5 monomères de 206 acides aminés, rassemblés autour d'un pore central. Sa synthèse est induite par l'Il-6, sachant que l'Il-1, l'Il-7, l'Il-1 β et le TNF α potentialisent l'action de l'Il-6.

Cette protéine appartient à la famille des pentraxines et fait partie des protéines de la phase aiguë de l'inflammation chez l'homme. Il existe 10 formes de CRP décrites.

La concentration basale est inférieure à 10 mg/mL, sans variation circadienne.

Lors d'un état inflammatoire, sa sécrétion augmente rapidement, dès 6h, sa demi-vie est de 19h.

FONCTION

La phosphorylcholine représente le site de liaison de référence pour la CRP. Cette dernière ne se fixe que sur des membranes cellulaires altérées. Après liaison, elle active la voie du complément et induit la production d'anaphylatoxines et d'opsonines. Cela a pour conséquence d'initier la phase d'adhérence des mécanismes de défense immunitaire, d'activer le système du complément, de stimuler l'opsonisation et l'activité des cellules phagocytaires.

DOSAGE

Le dosage doit être rapide car la demi-vie de la CRP est brève. Il n'est pas modifié en cas d'hémolyse ou d'hyperbilirubinémie. Il n'existe pas de variation nycthémérale ou lors de la grossesse. La technique la plus utilisée est l'immunoturbidimétrie. Il s'agit d'une méthode quantitative d'immunoprécipitation en milieu liquide, rapide, permettant d'obtenir un résultat en moins de 10 minutes (47).

La valeur normale de la CRP est habituellement inférieure à 5 mg/L.

INTERET CLINIQUE

La CRP s'élève dans différentes pathologies :

- infection
- maladies inflammatoires
- maladie cardio-vasculaire.

Comme nous l'avons vu précédemment, la PCT tend à supplanter la CRP dans le diagnostic de sepsis du fait d'une sensibilité et d'une spécificité supérieures. Ainsi, dans la méta-analyse de Simon et al (40), la sensibilité de la CRP pour le diagnostic d'infection était de 75% (IC95% (62-84%)) et sa spécificité de 67% (IC95% (56-77%)), bien inférieures à la PCT.

De même que la PCT, la cinétique de décroissance de la CRP a également été étudiée. Elle demeure néanmoins moins performante que sa nouvelle concurrente.

La CRP est couramment utilisée dans le diagnostic et le suivi des maladies inflammatoires de système. Sa cinétique témoigne alors de l'activité de la maladie et peut parfois guider les thérapeutiques. Cependant, elle discrimine mal recrudescence de la maladie et infection intercurrente.

Enfin, Ridker et al. ont analysé l'influence d'un taux de CRP élevé dans les événements thrombotiques artériels (48). Il en ressortait que chez les patients présentant une CRP supérieure ou égale à 2,11 mg/L, le risque d'accident vasculaire cérébral était multiplié par deux et celui d'infarctus du myocarde par trois.

1.3.3 LE TAUX DE LEUCOCYTES

L'hyperleucocytose, définie par un taux de leucocytes supérieur à 10000/mm³, n'est pas strictement synonyme de sepsis. En effet, l'hyperleucocytose peut être observée dans tout syndrome inflammatoire, infectieux ou encore tumoral.

Les cellules intervenant dans la réaction inflammatoire sont à la fois des cellules circulantes, mobilisables ; mais également des cellules déjà présentes au sein des tissus. Les cellules circulantes sont composées des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, des monocytes, des lymphocytes, des plasmocytes et des plaquettes. Au sein des tissus, on retrouve les macrophages, les histiocytes, les mastocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales.

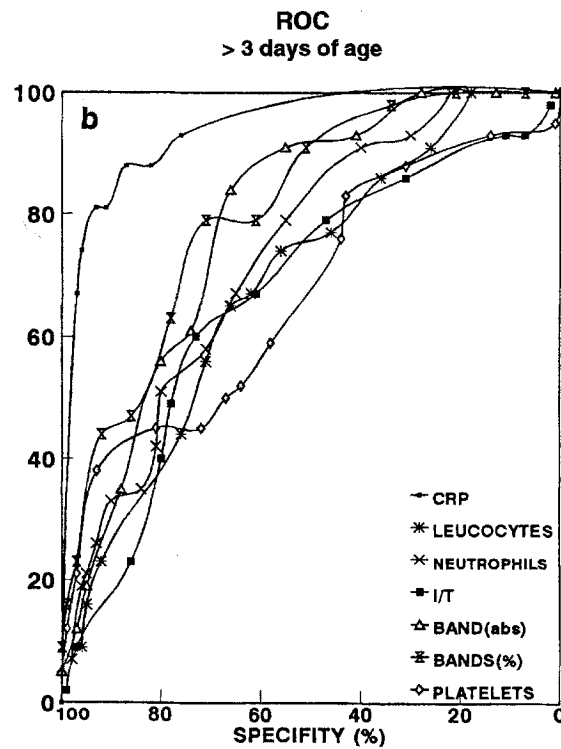
Lors d'un syndrome infectieux bactérien, le taux de leucocytes augmente. Il est mesurable simplement à l'aide d'une Numération Formule Sanguine (NFS). Cet examen permet par ailleurs de connaître le taux des différentes familles de leucocytes : polynucléaires neutrophiles (PNN), basophiles, éosinophiles, lymphocytes, monocytes. L'analyse des différents sous types permet d'orienter l'étiologie du syndrome inflammatoire. Ainsi, lors des infections bactériennes, l'hyperleucocytose se fait au dépend des PNN. Les éosinophiles signent plutôt des infections parasitaires ou des réactions allergiques. Les lymphocytes, eux, concernent les infections virales. Ces signes ont toutefois une valeur diagnostique faible. La durée de vie des leucocytes peut être

suivie à l'aide de leucocytes marqués. Cependant, ceci est compliqué et coûteux. La cinétique de margination de ces cellules dans les états infectieux n'a que peu été décrite.

Lors d'une agression par un agent exogène, il existe une activation des cellules de l'immunité naturelle notamment par liaison du complexe lipopolysaccharide de la paroi bactérienne et Lipopolysaccharide Binding Protein aux récepteurs des monocytes et macrophages. Après cette phase d'activation, on observe une phase d'amplification par action conjointe des facteurs chimiotactiques (Il-8, leucotriènes, prostaglandine, etc.) et des molécules d'adhérence des cellules sanguines circulantes (sélectines, intégrines, immunoglobulines, etc.). Cela permet non seulement de recruter les cellules au niveau du foyer infectieux mais également de les activer avec production d'autres chémokines et cytokines (Il-1, Il-6, TNF α) qui entretiennent alors la réponse inflammatoire.

Dans une étude sur population pédiatrique (49), le taux de leucocytes après trois jours de vie présentait pour le diagnostic de bactériémie une sensibilité de 97% et une spécificité de 73%, inférieures à celles de la CRP (respectivement 97% et 80%). La valeur prédictive positive d'une hyperleucocytose était faible à 24%, tandis que sa valeur prédictive négative atteignait 99,6%.

Figure 9: Courbes ROC des différents marqueurs de l'inflammation chez des nouveaux-nés bactériémiques, Band = polynucléaires neutrophiles immatures, I/T = rapport polynucléaires neutrophiles immatures/ total, Berger et al, (49)



1.3.4 LES AUTRES MARQUEURS

LE TUMOR NECROSIS FACTOR α

Les gènes du TNF α sont situés sur le chromosome 6 au sein du système majeur d'histocompatibilité. Le TNF α est synthétisé par de nombreuses cellules : macrophages, monocytes, lymphocytes B et T, kératinocytes, cellules mésangiales, épithéliales, endothéliales, basophiles, mastocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, fibroblastes, etc. Il agit par l'intermédiaire des récepteurs membranaires TNF-R1 et TNF-R2. Il existe par ailleurs un récepteur soluble, le TNF-R.

Le TNF α agit à de nombreux niveaux de la réaction inflammatoire.

Au niveau cellulaire, il active sa propre synthèse par les monocytes et les macrophages, ainsi que celles de cytokines proinflammatoires et de prostaglandines telles que l'Il-1, l'IL-3, l'Il-6 et l'Il-8. Il augmente les capacités de phagocytose des polynucléaires neutrophiles, favorise la prolifération de l'ensemble des cellules intervenant dans la cascade inflammatoire.

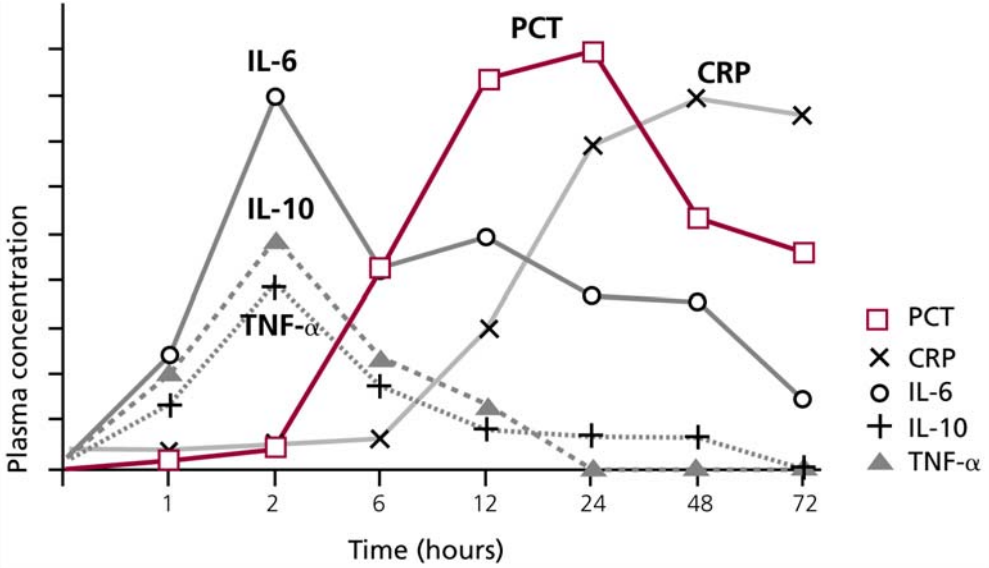
L'INTERLEUKINE 6

L'Il-6 est produite par la plupart des cellules. Elle stimule la production hépatocytaire d'autres protéines de l'inflammation telles que la CRP, l'haptoglobine, le fibrinogène... Elle favorise la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes. Elle est non seulement impliquée dans les processus inflammatoires mais également dans la régulation de voies métaboliques, nerveuses et de régénération cellulaire.

L'INTERLEUKINE 8

Il s'agit d'une cytokine chimiotactique de 8,3kDa. Sa séquence peptidique présente des homologies très importantes avec d'autres molécules de masse moléculaire identique, regroupées dans une « superfamille ». Contrairement aux autres cytokines, sa cible la plus spécifique est le polynucléaire neutrophile. Cette interleukine attire et active ces leucocytes au niveau des foyers inflammatoires.

Figure 10 : Cinétique de différents biomarqueurs d'inflammation après injection d'endotoxine, chez des volontaires humains, Reinhart et al, (50)

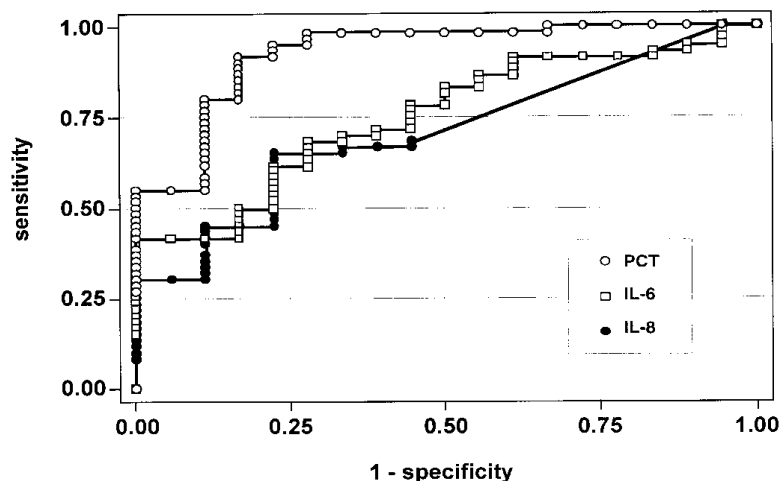


APPORTS DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE

Selberg et al. (51) ont retrouvé dans une cohorte de 33 patients hospitalisés en réanimation un taux d'Il-6 significativement plus élevé chez les patients présentant un sepsis par rapport à ceux présentant un SIRS. Cependant, ce taux n'était pas corrélé à la survie. Cela est en accord avec les analyses de Pettilä (52), pour qui le taux d'Il-6 à deux jours d'admission n'était pas associé à une surmortalité dans une population septique de réanimation. Enfin, en comparant l'Il-8 et l'Il-6 à la PCT, Harbarth et al. concluent à une supériorité de cette dernière (53). Les interleukines semblent être des indicateurs peu fiables de sepsis, s'élevant dans des chocs autres que septiques et notamment cardiogéniques.

Concernant le TNF α , son taux augmente dans plus de 25% des chocs septiques. Plus le taux initial est élevé, plus la mortalité semble augmenter (54). Ces résultats sont toutefois à pondérer du fait des faibles cohortes dans lesquelles ils ont été mis en évidence.

Figure 11 : Courbes ROC de la PCT, de l'Il-6 et de l'Il-8 dans une population de 78 patients de réanimation, Harbarth et al, (53)



2 MATERIEL ET METHODES

Cette étude prospective interventionnelle monocentrique a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes de Saint Germain en Laye (N°08049) et par l'AFSSAPS (N°2008-A00879-46). La collection informatique des données de cette étude a été déclarée à la Commission Nationale Informatique et Libertés. Un consentement écrit des patients était systématiquement requis après inclusion en procédure d'urgence.

2.1 PATIENTS

2.1.1 CRITERES D'INCLUSION

Tous les patients consécutifs hospitalisés dans le service de réanimation polyvalente du centre hospitalier de Versailles ayant présenté des troubles de conscience avec Glasgow Coma Score (GCS) <9 avant hospitalisation ou lors de leur séjour aux urgences, dans un contexte communautaire, et imposant leur mise sous ventilation mécanique étaient éligibles.

2.1.2 CRITERES D'EXCLUSION

Les patients ayant reçu une antibiothérapie préalable à leur admission en réanimation, ceux suspects d'une infection autre qu'une pneumopathie d'inhalation à l'admission et dans les 72 premières heures, les femmes enceintes ainsi que les majeurs sous mesures de protection légale étaient exclus. On excluait également les patients présentant un coma post-anoxique.

2.2 OBJECTIFS PRINCIPAL ET SECONDAIRE

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'intérêt diagnostique de la PCT pour le diagnostic précoce d'une pneumopathie d'inhalation ainsi que de déterminer un seuil optimal de dosage dans ce contexte précis.

L'objectif secondaire était l'évaluation de l'intérêt pronostique de la PCT en cas de pneumopathie d'inhalation communautaire traitée par antibiotique.

2.3 CRITERES DE JUGEMENT PRINCIPAL ET SECONDAIRE

L'intérêt diagnostique de la PCT était jugé par la détermination de la sensibilité, spécificité, valeurs prédictive négative et positive, et des rapports de vraisemblance positifs et négatifs de la PCT selon la présence ou non d'une pneumopathie d'inhalation. Ces évaluations étaient intégrées dans la détermination de l'aire sous la courbe ROC (sensibilité selon 1-spécificité) et comparées entre les valeurs de PCT, CRP et Globules Blancs lors des différents dosages réalisés au cours des 24 premières heures de prise en charge (6ème heure +/- 2 heures, 12ème heure +/- 2 heures et 24ème heure +/- 2 heures).

L'intérêt pronostique de la PCT n'a fait l'objet dans ce travail que d'une simple description de l'évolution de la cinétique des dosages de PCT dans le temps, respectivement selon la présence et le traitement d'une pneumopathie d'inhalation, et à des ajustements selon la présence d'un choc septique, de la survenue ou non d'un décès en réanimation ou d'un décès à l'issue de l'hospitalisation.

2.4 INTERVENTION

Tous les patients inclus faisaient l'objet d'une prise en charge standardisée synthétisée dans l'algorithme présenté en figure 12.

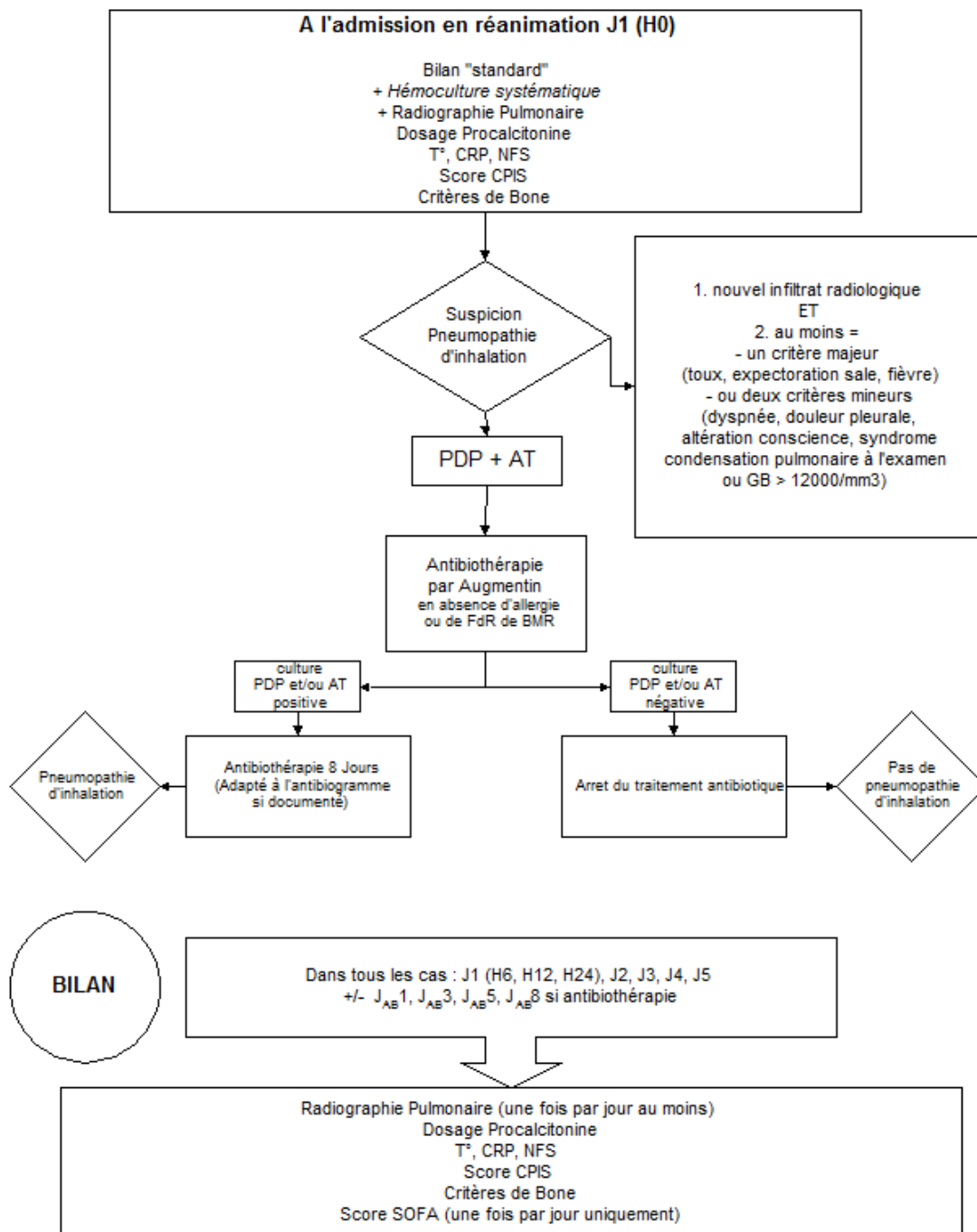
Un prélèvement de PCT était réalisé à H0, H6, H12, H24 puis de manière quotidienne jusqu'à J5 de manière systématique et jusqu'à J8 en cas de pneumopathie d'inhalation. Le dosage était réalisé par une méthode quantitative par automate B.R.A.H.M.S. KRYPTOR (BRAHMS diagnostica, Berlin, Allemagne). Le médecin en charge du patient était maintenu en aveugle des résultats de PCT. Conjointement au dosage de PCT on effectuait des dosages de CRP et de NFS.

Un prélèvement bactériologique pulmonaire (prélèvement distal protégé et/ou aspiration trachéale) était effectué en cas de suspicion de pneumopathie d'inhalation. La date, l'heure et la réalisation de ces examens étaient notées et leurs résultats colligés. La réalisation d'autres prélèvements bactériologiques à la recherche d'un autre site infecté était laissée à la discrétion du médecin prenant en charge le patient, en accord avec les règles de bonne pratique habituelles face à la survenue d'une fièvre en réanimation. Enfin, une radiographie de thorax était effectuée à l'admission et à la demande du médecin prenant en charge le patient par la suite.

Une pneumopathie d'inhalation était suspectée dès lors que le patient présentait l'association des critères suivants, à l'admission ou dans les 72 premières heures : apparition d'un nouvel infiltrat radiologique, et présence d'un critère majeur parmi fièvre, toux, expectoration sale ; ou de deux critères mineurs parmi dyspnée, douleur pleurale, altération de l'état de conscience, syndrome de condensation pulmonaire à l'examen, hyperleucocytose $>12000/\text{mm}^3$.

Une antibiothérapie par Augmentin® intra veineux à la dose de 1 gramme 3 fois par jour était débutée après réalisation des prélèvements microbiologiques, en l'absence d'allergie ou de facteur de risque connu ou suspecté de résistance. En cas de documentation bactériologique, l'antibiothérapie était adaptée au micro-organisme identifié à réception de l'antibiogramme et poursuivie pour un total de 8 jours de traitement efficace. En cas de négativité des prélèvements, la pneumopathie d'inhalation était infirmée et les antibiotiques arrêtés.

Figure 12 : Modalités de prise en charge à l'inclusion dans l'étude PCT INHAL



2.5 DONNEES RECUEILLIES

Les données étaient colligées de manière prospective dès l'admission du patient, toutes les six heures pendant les 24 premières heures puis de manière quotidienne jusqu'à la fin de la période de suivi.

2.5.1 DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET ANAMNESTIQUES

L'âge et le sexe étaient recueillis, de même que la cause avérée ou suspectée de coma, la date et l'heure d'intubation, le Glasgow Coma Scale à l'intubation, la date et l'heure d'admission, le type d'admission, le score SAPS II initial.

2.5.2 DONNEES CLINIQUES

Les différentes composantes cliniques du score CPIS étaient recueillies : température, type de sécrétion, abondance des sécrétions. Les composantes du score SOFA étaient colligées en parallèle : recours à des catécholamines, évaluation quotidienne du score Glasgow Coma Scale, fraction inspirée d'O₂ chez les patients sous ventilation mécanique.

En cas d'instauration de traitement antibiotique, la date et l'heure de début et de fin du traitement étaient notées. La survenue d'une infection nosocomiale était également recherchée cliniquement et colligée lors du séjour. Les durées totales d'hospitalisation, de ventilation mécanique ainsi que le statut des patients à la sortie de réanimation et de l'hôpital étaient recueillies.

2.6 ANALYSE STATISTIQUE

Les variables quantitatives sont reportées en valeur médiane avec leur intervalle interquartile [25-75%]. Les valeurs qualitatives sont reportées en chiffre absolu et pourcentage. Les variables qualitatives ont été testées à l'aide de tests exacts de Fischer. Les variables continues ont été testées à l'aide de tests des rangs de Wilcoxon. Les degrés de signification ont été considérés comme significatifs si inférieures à 5%. Les courbes ROC (Receiver-operating characteristic) ont été construites pour évaluer la performance des dosages de PCT, CRP et Globules Blancs pour détecter une pneumopathie d'inhalation à différents temps de prise en charge : H0, H6 +/- 2 heures, H12 +/- 2 heures et H24 +/-2 heures après l'inclusion dans l'étude. Les aires sous les courbes ROC ont été calculées ainsi que leurs intervalles de confiance à 95 % selon la méthode décrite par DeLong and DeLong (38). Lorsque les aires sous la courbe étaient supérieures à 0,6 plusieurs valeurs seuil ont été évaluées. La valeur seuil apportant le meilleur compromis entre la sensibilité et la spécificité ont été identifiées. Lorsque plusieurs points étaient à la même distance de la courbe idéale (sensibilité = spécificité = 1), la priorité a été donnée à la spécificité.

On calculait les valeurs prédictives et rapports de vraisemblance positifs et négatifs correspondants aux sensibilités et spécificités des valeurs seuils identifiées aux différents temps de dosage des biomarqueurs.

Tous les tests réalisés sont de formulation bilatérale. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R statistical package (online à <http://www.R-project.org>).

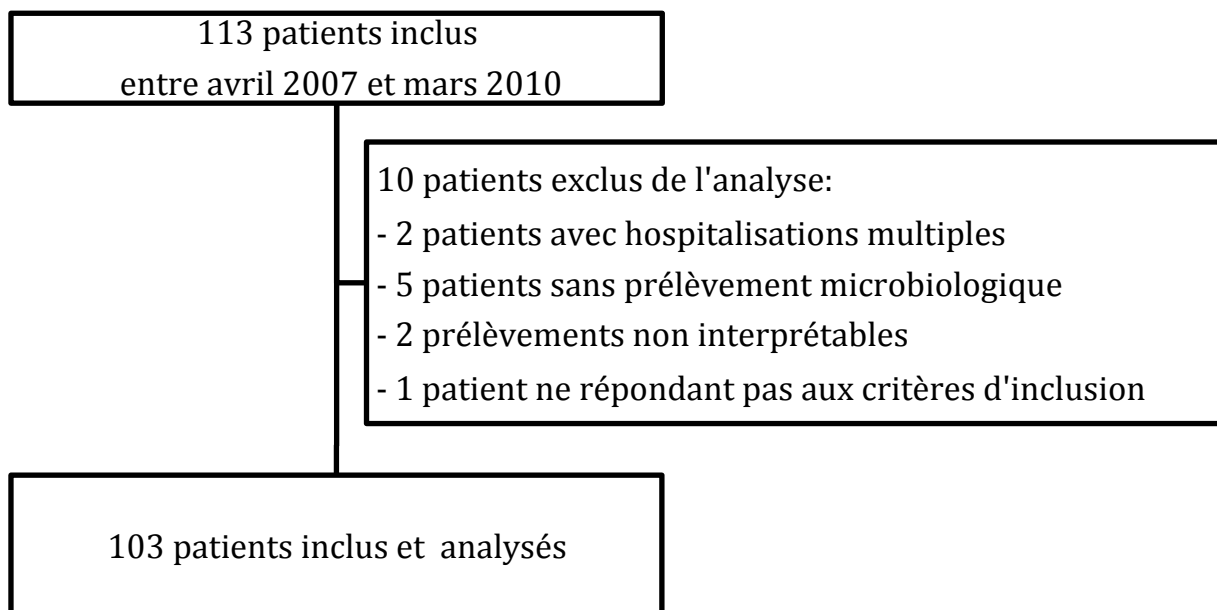
3 RESULTATS

3.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION INCLUSE DANS L'ETUDE

PATIENTS REpondant AUX CRITERES D'INCLUSION / NON INCLUSION

Entre Avril 2007 et Mars 2010, 113 patients ont été inclus dans l'étude. Dix patients n'ont pas été analysés : 2 patients en raison d'hospitalisations multiples (seul le premier séjour a été retenu), 5 patients n'ont pas eu de prélèvement bactériologique tel que prévu dans le protocole, 2 avaient un prélèvement considéré techniquement non interprétable. Par ailleurs, un patient inclus présentait un GCS à 10 et n'a donc pas été analysé. Le diagramme de flux est représenté en figure 13.

Figure 13 : Diagramme de flux de l'étude



COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS INCLUS AVEC CEUX
EXCLUS DE L'ANALYSE DE L'ETUDE

La comparaison des populations de patients inclus et exclus de l'analyse ne retrouvait pas de différence significative sur les caractéristiques générales des patients (tableau 5). On observait un nombre plus important de pneumonies d'inhalation (43,7% versus 10%, $p < 0,0001$) ainsi qu'un score médian CPIS plus élevé [1(1-2) versus 3(2-4), $p = 0,023$] chez les patients inclus.

Tableau 5 : Caractéristiques des patients inclus et exclus de l'analyse définitive.

Variable	Exclus n=10	Inclus n=103	P
Age (ans)	45,0 (41,0 - 51,5)	47,0 (38,0 - 63,5)	0,762
Sexe (féminin)	5 (50)	58 (56,3)	0,748
IGS2	40,0 (28,2 - 54,5)	50,0 (39,0 - 57,0)	0,104
GCS à l'intubation	3 (3 - 6)	4 (3-7)	0,565
Délai entre H0 et intubation (en minutes)	117,0 (90,0 - 162,5)	120,0 (87,5 - 180,0)	0,824
Pneumopathie	2 (20)	58 (56,3)	$< 0,001$
PCT J1 H0	0,0 (0,0 - 0,1)	0,1 (0,0 - 0,1)	0,389
CPIS H0	1 (1 - 2)	3 (2 - 4)	0,023
Etat de choc J1	0 (0)	87 (84,5)	0,352
SOFA J1	5 (4 - 6)	5 (4 - 6)	5 (4 - 6)
Durée en réanimation (jours)	3 (3 - 6)	4 (3 - 7)	0,662
Décès en réanimation	0 (0)	10 (9,7)	0,596
Décès hospitalier	0 (0)	11 (10,7)	0,594

IGS : Index de gravité Simplifié ; GCS : Glasgow Coma Score, PCT : Procalcitonine ; SOFA : Sequential Organ Failure Assessment ; CPIS : Clinical Pulmonary Infection Score, H0 : à l'inclusion ; J1 : lors des 24 premières heures après inclusion. Les données sont exprimées en médiane et interquartiles (25-75%) ou en nombre (%).

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont rapportées dans le tableau 6. On retrouvait une population majoritairement féminine (56%), d'âge moyen (47(38-64) ans), chez qui le motif d'admission en réanimation était principalement une intoxication médicamenteuse volontaire. L'IGS 2 médian était de 50 (38-57). Plus de 56% des patients présentaient une pneumopathie d'inhalation démasquée dans les 72 premières heures après l'hospitalisation. Cette complication du coma était significativement plus fréquente chez les femmes, et était associée à un score SOFA plus élevé à J1.

Tableau 6 : Caractéristiques des patients à l'inclusion selon la présence ou non d'une pneumopathie d'inhalation

Variable	Présence de PI n=58(56,3%)	Absence de PI n=45(43,7%)	P
Age (ans)	50 (33,2-64)	46 (38,0-63,0)	0,675
Sexe (féminin)	58 (69%)	45 (40%)	0,006
IGS2	52,0 (39,0-58,0)	50,0 (39,5-56,8)	0,0785
GCS à l'intubation	4,0 (3,0-6,0)	4,0 (3,0-7,0)	0,918
SOFA J1	6,0 (5,0-7,0)	5,0 (4,0-6,0)	0,017
Etiologie du coma			0,0585
Intoxication	66,7	74,1	
AVC	15,6	6,9	
Traumatisme crânien	2,2	3,4	
Etat de mal épileptique	11,1	13,8	
Autres causes	4,4	1,7	

IGS2 : Indice de Gravité Simplifié 2 ; GCS : Glasgow Coma Score ; J1 : lors des 24 premières heures après inclusion. ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral. Les variables sont exprimées en médiane et interquartiles (25-75%) ou en nombre (%).

EVOLUTION EN REANIMATION

Les patients présentant une pneumopathie d'inhalation avaient une durée de séjour en réanimation plus prolongée (4,0j (2,9 - 9,0) versus 2,0j (1,0 - 3,0), $p < 0,0001$). Les décès en réanimation (6,7% versus 12,1%, $p = 0,507$) et à l'hôpital (9,9% versus 12,1%, $p = 0,752$) ne différaient pas dans les deux groupes.

3.2 CINETIQUE DES MARQUEURS BIOLOGIQUES (PCT, CRP ET LEUCOCYTES) AU COURS DE LA PRISE EN CHARGE

Les dosages répétés de PCT montraient une augmentation significative chez les patients présentant une pneumopathie d'inhalation, et ce depuis H0 jusqu'à J2 après inclusion. La PCT diminuait ensuite pour augmenter de nouveau à partir de J7 dans les deux groupes (tableau 7), chez les rares patients bénéficiant alors du dosage de ce marqueur.

Tableau 7 : Cinétique des taux de PCT en présence et en l'absence de pneumopathie d'inhalation

Délai	Absence de PI		PI		p
	Moyenne ± DS	n	Moyenne ± DS	n	
H0	0,1 (0,2)	56	1,1 (4,5)	44	0,024
H6	0,3 (0,8)	55	2,1 (5,8)	42	<0,0001
H12	0,3 (0,6)	54	2,2 (5,8)	40	0,003
J1	0,2 (0,3)	43	1,8 (5)	35	0,001
J2	0,2 (0,3)	38	1,5 (4,3)	41	0,003
J3	0,2 (0,3)	26	0,7 (1,6)	30	0,032
J4	0,1 (0,1)	13	0,8 (1,9)	24	0,069
J5	0,2 (0,1)	10	0,7 (1,4)	20	0,321
J6	0,2 (0,2)	3	0,5 (1)	11	0,885
J7	0,4 (0,4)	2	0,8 (1,1)	7	0,793
J8	0,6 (0,8)	2	1,2 (1,2)	4	0,77

H : heure ; PI : Pneumopathie d'inhalation. Les résultats sont exprimés en moyenne (déviati on standard) ou en nombre.

Concernant la CRP, celle-ci augmentait dans les deux groupes à partir de H6 jusqu'à J2, de manière plus importante dans le groupe infecté. Elle diminuait par la suite sans toutefois se normaliser (tableau 8). On observait également une nouvelle cinétique ascendante à partir de J6-J7.

Tableau 8 : Cinétique des taux de CRP en présence et en l'absence de pneumopathie d'inhalation

Délai	Absence de PI		PI		p
	Moyenne ± DS	n	Moyenne ± DS	n	
H0	9,9 (19,7)	54	11 (19,7)	39	0,17
H6	13,2 (24,7)	51	22,7 (40,6)	37	0,027
H12	19,8 (22)	46	42,3 (61,3)	36	0,002
J1	63,4 (55,2)	38	111,5 (81,3)	35	0,001
J2	85,2 (48,4)	33	145,1 (85,9)	35	0,002
J3	88,6 (52,1)	26	128,3 (78,1)	29	0,056
J4	74,9 (59,1)	16	109,2 (86,3)	24	0,181
J5	68,4 (60,6)	9	116,6 (77,6)	18	0,094
J6	40,8 (26,5)	4	105,2 (79,8)	10	0,157
J7	34 (4,2)	2	219,8 (124,2)	6	0,046
J8	41 (NA)	1	147 (91,1)	6	0,134

H : heure ; PI : pneumopathie d'inhalation. Les résultats sont exprimés en moyenne (dérivation standard) ou en nombre.

Le taux de leucocytes était élevé d'emblée à l'admission. Sa hausse se poursuivait jusqu'à J1, de manière plus importante dans le groupe infecté. Le taux diminuait par la suite sans toutefois se normaliser. On observait également une réascension à partir de J7 (tableau 9).

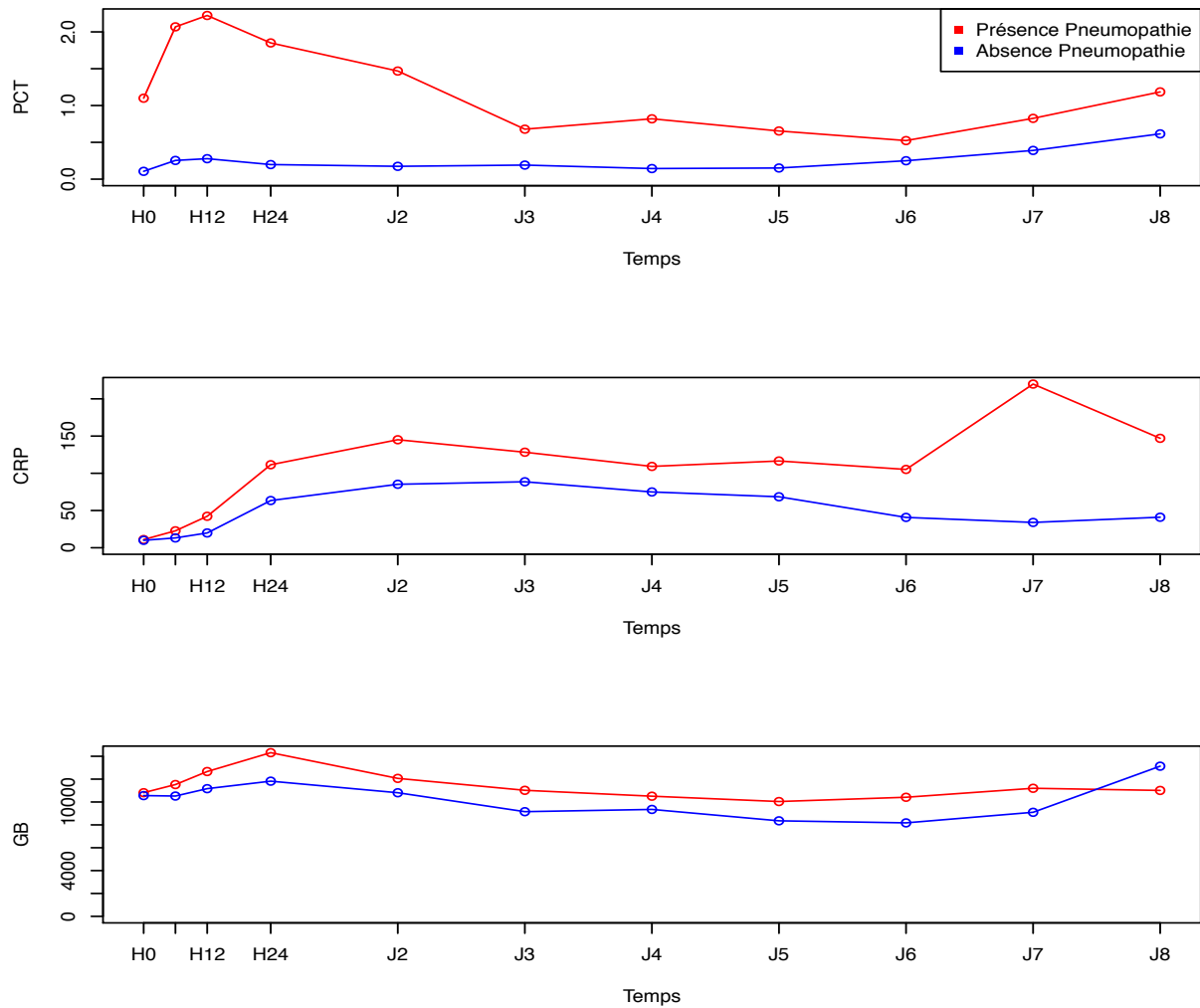
Tableau 9 : Cinétique des taux de leucocytes en présence et en l'absence de pneumopathie d'inhalation

Délai	Absence de PI		PI		p
	Moyenne ± DS	n	Moyenne ± DS	n	
H0	10560 (4868)	58	10813 (5004)	45	0,024
H6	10521 (3193)	52	11526 (4944)	38	<0,0001
H12	11166 (3606)	51	12664 (4747)	39	0,003
J1	11822 (3835)	40	14314 (5403)	35	0,001
J2	10400 (3373)	41	12065 (4168)	40	0,003
J3	9153 (2878)	28	11022 (3869)	35	0,032
J4	9350 (2860)	16	10507 (3297)	26	0,069
J5	8354 (2860)	11	10040 (3088)	20	0,321
J6	8175 (3873)	4	10414 (4248)	14	0,885
J7	9100 (4525)	2	11200 (2542)	10	0,793
J8	13133 (10105)	3	11011 (3489)	9	0,77

H : heure ; PI : pneumopathie d'inhalation. Les résultats sont exprimés en moyenne (dérivation standard) ou en nombre.

L'ensemble de ces résultats est résumé sous forme de graphique dans la figure 14. On observe que les courbes de la PCT, de la CRP et du taux de leucocytes des patients infectés sont constamment situées au dessus de celles des patients sains. La PCT est le marqueur dont la cinétique d'augmentation et de diminution est la plus rapide, suivie de la CRP. Le taux de leucocytes quant à lui demeure élevé sur l'ensemble du séjour. On note à partir de J6-J7, une nouvelle ascension de l'ensemble des biomarqueurs, chez les rares patients bénéficiant alors du dosage de ces marqueurs.

Figure 14 : Cinétique de la PCT, CRP et des leucocytes au cours de l'hospitalisation, en fonction de la présence ou non d'une pneumopathie



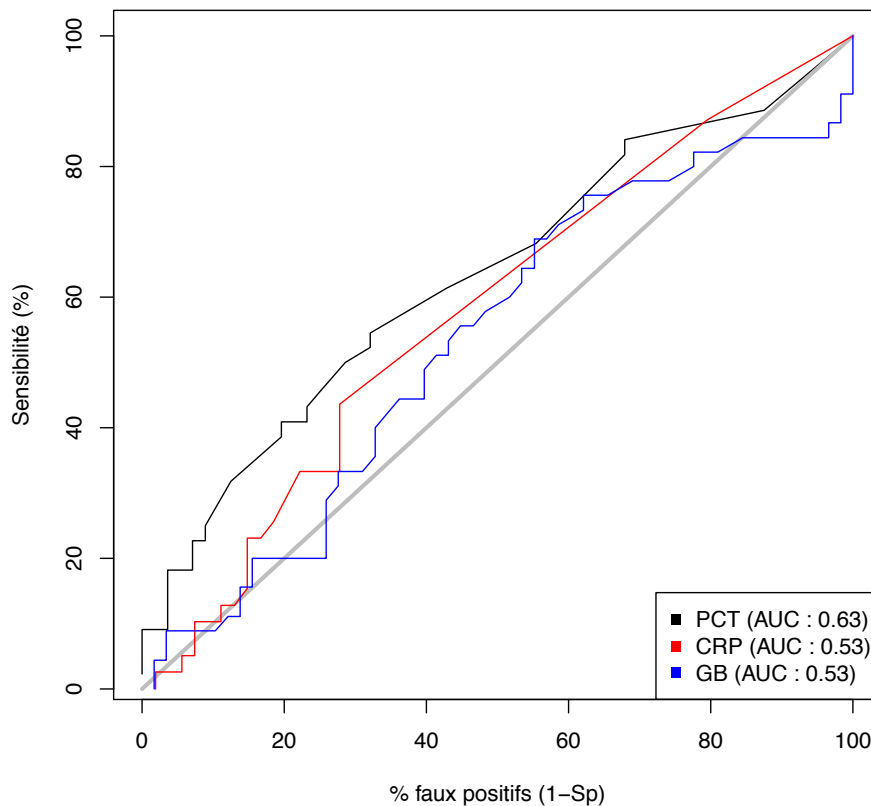
3.3 ANALYSES COMPARATIVES DES DIFFERENTS MARQUEURS BIOLOGIQUES (PCT, CRP ET LEUCOCYTES) SELON LES DIFFERENTS TEMPS DE PRISE EN CHARGE

Les résultats des analyses des différents marqueurs biologiques (PCT, CRP et leucocytes) sont d'abord rapportés en détail à chaque temps de prise en charge (H0, H6, H12, H24 et J2) puis dans un tableau synthétique (table 10).

DOSAGES A H0

L'aire sous la courbe ROC de la PCT à H0 (0,63) était supérieure à celle de la CRP (0,53) et des leucocytes (0,53) (figure 15). Un seuil à 0,068 ng/mL permettait d'obtenir une sensibilité de 54,5%, une spécificité de 67,9%, une valeur prédictive positive de 57,1% et négative de 65,5%. Le rapport de vraisemblance positif était de 1,7 et négatif de 0,7.

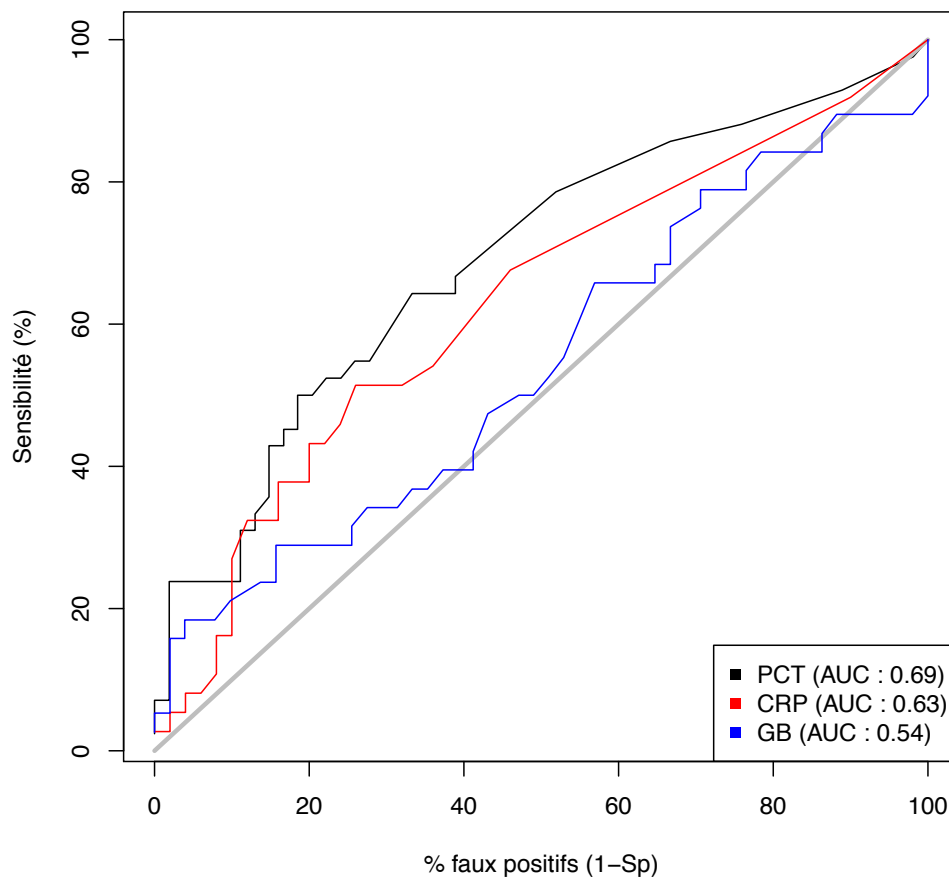
Figure 15 : Courbe ROC de la PCT, de la CRP et du taux de leucocytes à H0



DOSAGES A H6 +/- 2 HEURES

A H6 +/- 2h, l'aire sous la courbe ROC de la PCT (0,69) était supérieure à celle de la CRP (0,63) et à celle du taux de leucocytes (0,54) (figure 16). Un seuil à 0,09 ng/mL permettait d'obtenir une sensibilité de 64,3% et une spécificité de 67,3% pour une valeur prédictive positive 60% et négative de 71,2%. La rapport de vraisemblance positif était de 2 et négatif de 0,5.

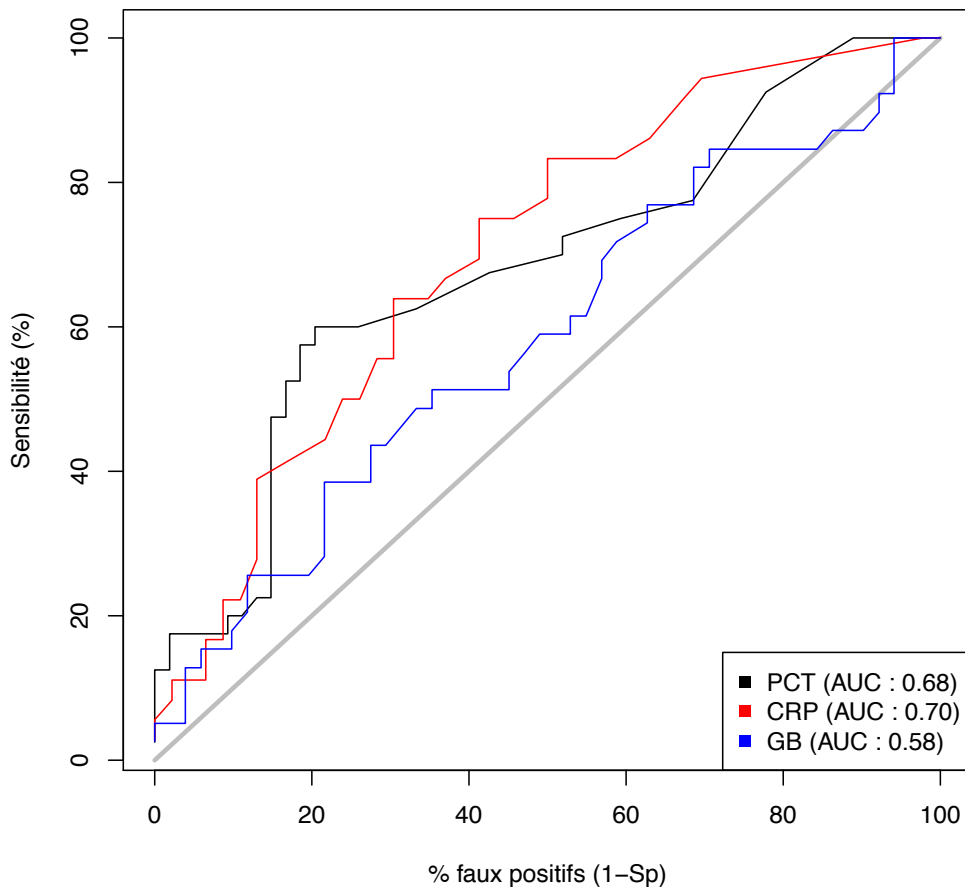
Figure 16 : Courbes ROC de la PCT, de la CRP et du taux de leucocytes à H6



DOSAGES A H12 +/- 2 HEURES

A H12 +/- 2h, l'aire sous la courbe ROC de la PCT (0,68) était inférieure à celle de la CRP (0,70) et supérieure à celle du taux de leucocytes (0,58) (figure 17). Un seuil de 0,68 ng/mL permettait d'obtenir une sensibilité de 60% et une spécificité de 79,6% pour une valeur prédictive positive de 68,6% et négative de 72,5%. Le rapport de vraisemblance positif était de 2,3 et négatif de 0,5.

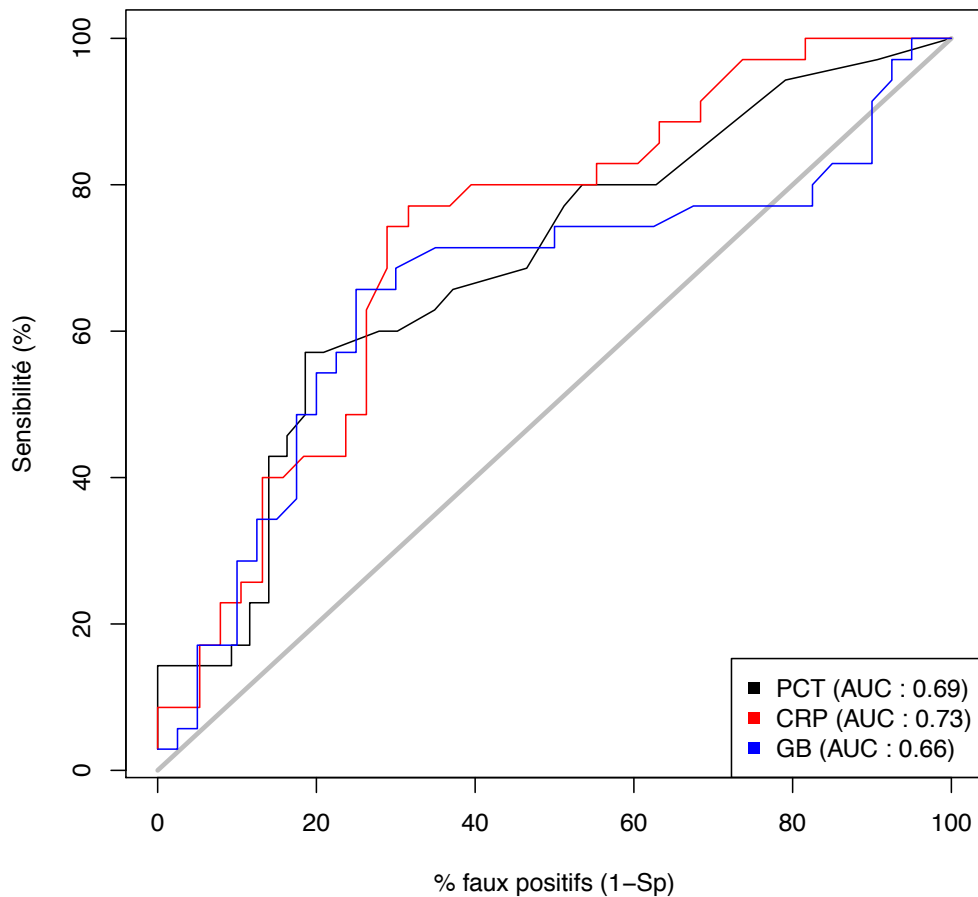
Figure 17 : Courbes ROC de la PCT, de la CRP et du taux de leucocytes à H12



DOSAGES A H24 +/- 2 HEURES

A H24 +/- 2h, l'aire sous la courbe ROC de la PCT (0,69) était inférieure à celle de la CRP (0,73) et supérieure à celle du taux de leucocytes (0,66) (figure 18). Un seuil de 0,69 ng/mL permettait d'obtenir un sensibilité de 57,1% et une spécificité de 81,4% pour une valeur prédictive positive de 71,4% et négative de 70%. Le rapport de vraisemblance positif était de 3,5 et négatif de 0,5.

Figure 18 : Courbes ROC de la PCT, de la CRP et du taux de leucocytes à J1



DOSAGE A J2

A J2, l'aire sous la courbe ROC de la PCT (0,73) était supérieure à celle de la CRP (0,72) et supérieure à celle du taux de leucocytes (0,58) (figure 19). Un seuil de 0,73 ng/mL permettait d'obtenir un sensibilité de 70,7% et une spécificité de 73,7% pour une valeur prédictive positive de 74,4% et négative de 70%. Le rapport de vraisemblance positif était de 2,7 et négatif de 0,4.

Figure 19 : Courbes ROC de la PCT, de la CRP et du taux de leucocytes à J2

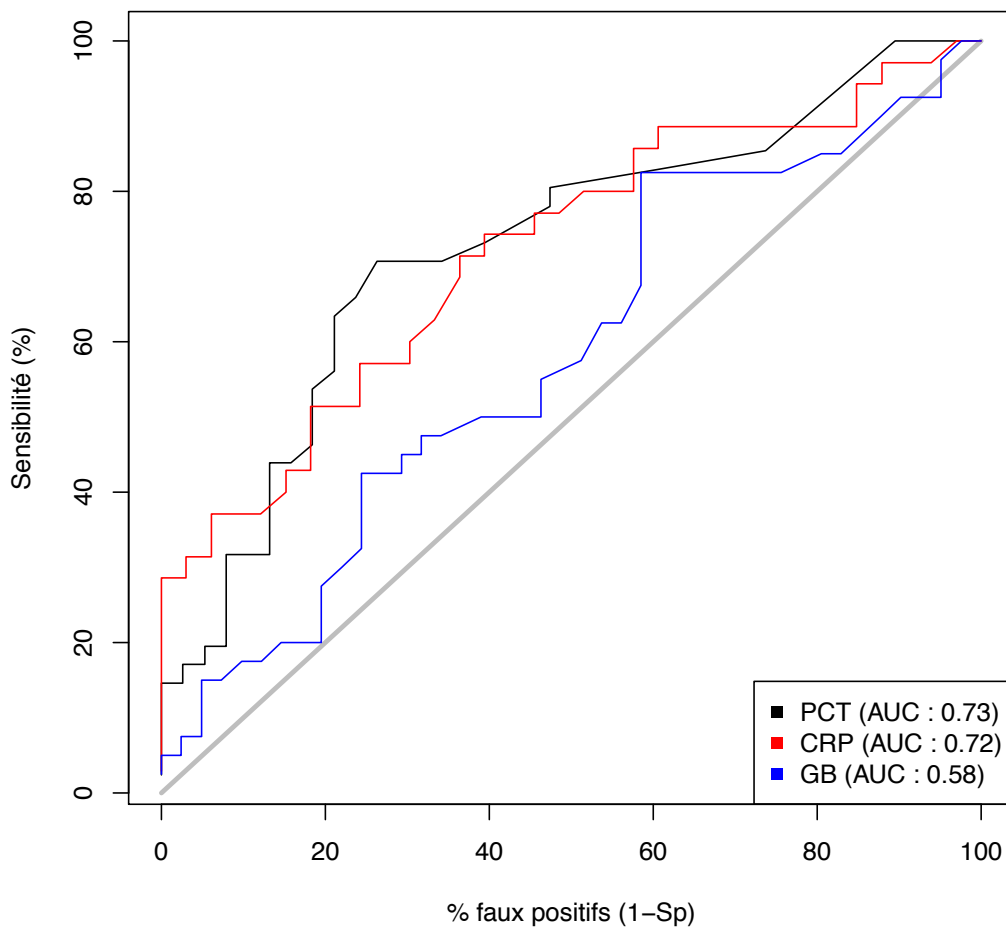


Tableau 1 : Valeurs des tests diagnostiques de la PCT, de la CRP et du taux de leucocytes au différents temps de l'étude.

Marqueurs biologiques	AUC	Cutoff	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	RV+	RV-
H0	PCT	0,068	54,5	67,9	57,1	65,5	1,7	0,7
	CRP	6	43,6	72,2	53,1	63,9	1,6	0,8
	GB	10600	55,6	55,2	49	61,5	1,2	0,8
H6	PCT	0,09	64,3	67,3	60	71,2	2	0,5
	CRP	10	51,4	74,5	59,4	67,9	2	0,7
	GB	9700	65,8	42,3	45,5	62,9	1,1	0,8
H12	PCT	0,13	60	79,6	68,6	72,5	2,3	0,5
	CRP	20	63,9	69,6	62,2	71,1	2,1	0,5
	GB	12000	51,3	61,7	52,6	63,5	1,5	0,8
H24	PCT	0,19	57,1	81,4	71,4	70	3,5	0,5
	CRP	64	74,3	71,1	70,3	75	2,6	0,4
	GB	12700	65,7	75	69,7	71,4	2,6	0,4
J2	PCT	0,1	70,7	73,7	74,4	70	2,7	0,4
	CRP	91	71,4	63,6	67,6	67,7	2	0,4
	GB	12500	42,5	75,6	63	57,4	1,7	0,8

H : heure, J : jour ; PCT : procalcitonine ; CRP : Protéine C réactive ; GB : globules blancs ; AUC : aire sous la courbe ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; RV+ : rapport de vraisemblance positif ; RV- : rapport de vraisemblance négatif.

3.4 VALEUR PRONOSTIQUE DE LA PCT

ETAT DE CHOC

Seize patients ont présenté un état de choc au cours de leur prise en charge. Les valeurs de PCT à H0 en cas de choc étaient comparables à celles issues de la population sans état de choc : 0,1 (0,0 – 0,1) versus 0,1 (0,0 – 0,1), $p = 0,902$.

SURVIE EN REANIMATION

Dix patients sont décédés au cours de leur séjour en réanimation. Les valeurs de PCT à H0 ne différaient pas par rapport à celles des survivants : 0,1 (0,0 – 0,2) versus 0,1 (0,0 – 0,1), $p = 0,126$.

SURVIE HOSPITALIERE

Onze patients sont décédés au cours de leur séjour hospitalier. La PCT à H0 était significativement plus élevée dans cette population : 0,1 (0,0 – 0,2) versus 0,0 (0,0 – 0,1), $p = 0,045$.

3.5 VALEURS DE LA PCT EN FONCTION DU SOUS GROUPE DANS LA POPULATION PI

Les valeurs de PCT à H0 étaient similaires dans les analyses en sous groupe chez les patients atteints de pneumopathie d'inhalation que ceux-ci soient en choc (0,1 (0,0 – 0,1) versus 0,1 (0,0 – 0,2), $p = 0,873$), vivants en sortie de réanimation (0,1 (0,0 – 0,2) versus 0,2 (0,1 – 0,2), $p = 0,575$) ou sortis vivants de l'hôpital (0,1 (0,0 – 0,2) versus 0,2 (0,1 – 3,4), $p = 0,183$).

4 DISCUSSION

Dans notre étude prospective monocentrique comparant l'apport diagnostique de la procalcitonine, de la CRP et de la leucocytose au diagnostic de pneumopathie d'inhalation, la procalcitonine était le biomarqueur le plus efficient associant les aires sous courbes ROC les plus élevées, et l'augmentation la plus précoce. L'étude de son intérêt diagnostique selon la comparaison des différents outils statistiques évaluant sa validité, principalement les rapports de vraisemblance positifs et négatifs, ne permet au mieux que de retenir un apport diagnostique modéré.

La littérature est maintenant riche d'études s'intéressant à l'intérêt de la procalcitonine pour le diagnostic, l'évaluation pronostique, ou encore guider la thérapeutique dans diverses pathologies infectieuses, et plus particulièrement pour les infections des voies aériennes inférieures (44,55-61). L'étude du cas particulier des pneumopathies d'inhalation en contexte communautaire n'a par contre fait l'objet que de peu de travaux. Les critères de sélection de notre population permettent d'apporter une photographie fidèle de la problématique à laquelle les équipes de soins sont habituellement confrontées en cas de pneumopathie d'inhalation en contexte communautaire après des troubles graves de la conscience. Aussi, le recrutement est majoritairement médical, communautaire. Le sexe féminin prédomine du fait de l'étiologie initiale d'intoxication médicamenteuse volontaire. Le contexte favorise l'inhalation sans pour autant être pourvoyeur de facteurs confondants. Les patients sont intubés et assistés au niveau ventilatoire du fait du coma. L'IGS2 est élevé à 50, confirmant leur gravité et la nécessité d'une prise en charge en réanimation ainsi que la question cruciale de la mise en place d'une antibiothérapie. On note toutefois significativement plus d'hommes atteints de PI. Les patients présentant une PI ont un SOFA à J1 supérieur à ceux n'en présentant pas. En effet, en cas d'infection, il semble logique qu'une défaillance respiratoire plus prolongée s'installe et grève ce score pronostic. El Solh et al. (62) ont été les premiers à décrire dans une cohorte de 65 patients l'apport faible de ce biomarqueur dans des circonstances d'inhalation. Le diagnostic de PI reposait sur l'analyse microbiologique d'un LBA. Celui-ci était effectué chez tous les patients présentant des facteurs de risque d'inhalation, des symptômes compatibles avec une infection respiratoire basse, un infiltrat radiologique

récent ainsi que la nécessité d'une ventilation mécanique. L'étiologie principale d'inhalation était, comme dans notre étude, d'origine neurologique. Les patients présentaient toutefois un GCS plus élevé que les nôtres, constamment supérieur à 10. Leur gravité était évaluée par le score APACHE II avec un score moyen de 28 +/- 5,7 dans le groupe inhalation. La pneumonie d'inhalation était cependant observée essentiellement chez des personnes institutionnalisées, différant de la population que nous avons recrutée. Dans l'étude de Leroy et al. (20), on notait deux groupes de patients : ceux admis pour défaillance respiratoire et ceux admis pour défaillance neurologique. En s'intéressant à cette deuxième population, on observait là encore que le coma était moins profond que dans notre cohorte avec un GCS moyen à 7,9 +/- 3,7. L'intoxication médicamenteuse représentait la première cause de troubles de conscience. Par ailleurs, les patients avaient des scores de gravité encore inférieurs avec un SAPS I à 12,3 +/- 6,4. De nombreuses autres études se sont intéressées à ce problème. Cependant, elles se focalisent essentiellement sur une population âgée, institutionnalisée, chez qui les troubles de déglutition et un nombre important de comorbidités sont au premier plan, contrairement à notre cohorte où les troubles neurologiques prédominent (9,63-65).

Nos résultats montrent une plus grande efficacité de la procalcitonine, comparativement à la CRP et à la leucocytose, dans les premières heures de prise en charge, pour le diagnostic de pneumopathie d'inhalation. Ainsi, le dosage de la procalcitonine à H0 et H6 est associé à des AUC de 0,63 et 0,69, respectivement, contre 0,58 et 0,63 pour la CRP et 0,53 et 0,54 pour la leucocytose. De manière plus intéressante encore, l'évaluation de la cinétique des trois biomarqueurs que nous avons étudiés montre une augmentation plus précoce concernant la procalcitonine. La paucité des études focalisant leur intérêt sur cette population particulière rend la comparaison de nos résultats difficile. On peut cependant remarquer que El Solh et al (62) ne retrouvaient pas de différence entre les taux de PCT chez les patients avec ou sans pneumopathie d'inhalation. L'aire sous la courbe ROC était de 0,59 (0,47-0,92) dans les premières 24 heures de prise en charge. Les AUC ici observées, tout comme celles rapportées par El Solh, sont cependant basses. En effet, l'évaluation de l'intérêt du dosage de la PCT pour le diagnostic des pneumopathies est habituellement associé à des AUC élevées : entre 0,80 et 0,93 dans les pneumonies communautaires (66,67), 0,70

(0,60 – 0,80) dans celles nécessitant le recours à la ventilation mécanique (68) ou 0,51 et 0,87 dans les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (69–71).

L'originalité de notre étude réside dans l'approche cinétique des dosages que nous avons pu réaliser. On constate en effet une perte d'intérêt du dosage de la procalcitonine au delà des 6 premières heures de prise en charge, au dépens des marqueurs classiques de l'inflammation. Au contraire, un dosage précoce est associé à une meilleure discrimination des patients avec ou sans pneumopathie d'inhalation. En analysant la cinétique de la PCT, on observe ainsi que celle-ci augmente précocement et se maintient élevée chez les patients infectés. La CRP et le taux de leucocytes présentent eux des taux extrêmement variables au cours de l'hospitalisation. La cinétique de la CRP explique que le taux initial soit bas. En effet, ce marqueur nécessite 48h avant d'atteindre son pic. Par ailleurs, le taux de CRP n'est pas spécifique de l'infection et s'élève dans les contextes inflammatoires sous l'influence de nombreuses cytokines (50). Il est important de noter que les ré ascensions des taux de PCT, CRP et leucocytose observées dans notre étude après J7 ne concernent que les rares patients ayant bénéficié de ces dosages et encore hospitalisés en réanimation, ceci pouvant être expliqué par des pathologies intercurrentes infectieuses ou non, et motivant la poursuite de la prise en charge en réanimation.

Les valeurs seuils issues des courbes ROC, pour le diagnostic de pneumopathie d'inhalation, aux différents temps de prise en charge, sont associées à des paramètres de validité, en particulier les rapports de vraisemblance positif et négatif, qui ne peuvent être au mieux qualifiés que de modérés. Là encore, le peu de données disponibles dans la littérature auxquelles confronter nos résultats rend la comparaison difficile. Dosée à H0 la valeur seuil de 0,068 ng/mL de PCT est dans notre étude associée à une sensibilité de 54,5%, une spécificité de 67,9%, une valeur prédictive positive de 57,1%, une valeur prédictive négative de 65,5%, un rapport de vraisemblance positif de 1,7 et négatif de 0,7. A H6, on retrouve une sensibilité de 64,3%, une spécificité de 67,3%, une valeur prédictive positive de 60%, négative de 71,2%, un rapport de vraisemblance positif de 2 et négatif de 0,5 pour une valeur seuil à 0,09 ng/mL. C'est à H12 et H24 que les performances de la PCT seraient les meilleures, associant les rapports de vraisemblance positif et négatif les plus performants. Cependant, ce même délai d'évaluation montre

une meilleure calibration concernant la CRP et des caractéristiques de validité comparables, relativisant ainsi l'apport de la PCT dans ce timing. Enfin, à J2 les performances de la PCT sont intéressantes puisqu'elles associent là encore les rapports de vraisemblance les plus élevés. C'est également le délai à partir duquel les résultats des analyses microbiologiques sont souvent disponibles, rendant là encore moins utile le dosage de la PCT à visée diagnostique. El Sohl (62) retrouvait à J1 pour une valeur de PCT à 0,5 ng/mL une sensibilité de 97% (84 - 99%), une spécificité de 3% (0,1 - 16%), une valeur prédictive positive de 51% (38 - 64%) et négative de 50% (0,1 - 99%) avec des rapports de vraisemblance positif à 1,0 (0,1 - 6,9) et négatif à 0,97 (0,1 - 6,7). Un seuil à 2 ng/mL au même temps permettait d'améliorer les résultats avec une sensibilité à 76% (58 - 89%), une spécificité à 38% (21 - 56%), une valeur prédictive positive à 56% (40 - 71%) et négative à 60% (35 - 81%) ainsi que des rapports de vraisemblance positif à 1,21 (0,7 - 2,0) et négatif à 0,65 (0,3 - 1,3).

L'utilisation de la PCT comme aide diagnostique demeure d'ailleurs controversée. Chez des patients suspects d'infection respiratoire basse communautaire pris en charge au service d'accueil des urgences, un seuil de PCT inférieur à 0,25 µg/L permettrait d'éliminer une cause bactérienne et donc d'éviter une prescription abusive d'antibiotiques (72). Dans une étude cette fois multicentrique, Schuetz et al. ont confirmé qu'un algorithme d'antibiothérapie basé sur les taux de PCT d'une population identique était non inférieur aux algorithmes traditionnels et permettait une épargne antibiotique de 3 jours (61).

A contrario, la valeur diagnostique de la PCT dans une population de réanimation suspecte de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) était faible (69), et sa cinétique paraissait plus adaptée. Les patients de réanimation présentent en effet une réaction inflammatoire exacerbée par la défaillance multiviscérale et la pathologie causale à l'admission (38,73). Les seuils des marqueurs sont déjà élevés, rendant la mesure de leur valeur absolue faiblement informative à un temps T. Ainsi, la valeur absolue de la PCT ne recueille que peu d'intérêt dans la littérature (69,74,75). La cinétique de la PCT semble donc plus adaptée. De nombreux algorithmes permettent désormais de réduire l'exposition aux antibiotiques en suivant des dosages itératifs de ce biomarqueur. Cela a été bien décrit dans l'étude PRORATA (42). Cependant, cette

stratégie ne permettait ni de réduire la durée de séjour, ni de mettre en évidence une diminution de l'émergence des bactéries multirésistantes.

L'évaluation de l'intérêt pronostique du dosage de la PCT était un objectif secondaire de notre travail. Il n'a fait ici l'objet que d'une approche descriptive. On retrouvait cependant, en analyse univariée, certes une augmentation significative de la mortalité hospitalière, mais sans aucune variation de la mortalité en réanimation. Luyt et al (69) retrouvaient qu'une PCT supérieure à 0,5 ng/mL au septième jour d'évolution d'une PAVM était un marqueur fort d'évolution défavorable avec une sensibilité de 90% (IC95 80-96%) et une spécificité de 88% (IC95 77-94%). Les seuils à J1 et J3 présentaient des performances inférieures. De plus, cela n'était pas retrouvé en s'intéressant à la CRP et au taux de leucocytes. Les décès étaient observés dans les 16 ± 6 jours suivant le diagnostic. Dans notre population, onze décès ont été observés : neuf en réanimation et deux durant le séjour hospitalier. Ainsi, l'aspect pronostique retrouvé pour la PCT à l'admission semblerait fortuit devant les faibles effectifs en présence. Notre étude n'a par ailleurs pas été dessinée pour s'intéresser à cette question et fait preuve d'un manque de puissance certain pour y répondre.

Notre étude présente certaines limites. Tout d'abord, malgré un design initial qui imposait des prélèvements respiratoires systématiques en cas de suspicion de pneumonie, certaines données font défaut. En effet, si les dosages de PCT et des autres biomarqueurs sont nombreux aux phases initiales de prise en charge, peu de patients bénéficient d'une évaluation jusqu'à J8 de prise en charge. Cela peut être expliqué par le caractère pragmatique de notre étude, et par le fait que de nombreux patients étaient hospitalisés en réanimation pour des troubles de conscience d'origine toxique, rapidement réversibles, et au pronostic favorable. Leur séjour dans le service était donc court et les dosages rapidement stoppés. Cette problématique n'a cependant pas gêné l'étude de notre objectif principal. Par ailleurs, la méthode de diagnostic d'une pneumonie d'inhalation retenue dans notre travail peut également être discutée. Nous avons choisi de laisser le praticien en charge libre d'opter pour le type de prélèvement microbiologique disponible dans le service, aspiration trachéale et/ou PDP. Nous ne pouvons exclure que l'hypothèse que l'absence de standardisation des prélèvements microbiologiques, et que le non recours de manière systématique au LBA, gold standard,

n'ait pu influencer la catégorisation des patients ayant ou non une pneumopathie d'inhalation. Enfin, bien qu'il s'agisse de la plus grande cohorte étudiant la pneumonie d'inhalation, l'effectif peut s'avérer insuffisant devant la faible incidence de cette pathologie et des difficultés diagnostiques des pneumopathies en général, l'étude des rapports de vraisemblance ne permettant de s'affranchir que de la problématique de l'incidence de la pathologie étudiée dans notre population.

En conclusion, dans notre étude, le dosage de la procalcitonine est associé à une plus grande efficacité pour le diagnostic de pneumopathie d'inhalation, comparativement aux autres biomarqueurs que sont la CRP et la leucocytose, et ce d'autant plus que le dosage est réalisé précocement. L'évaluation de la validité de son apport diagnostique dans ce contexte particulier ne peut cependant n'être qualifié que de modéré. Ainsi, il ne semble pas approprié de se baser uniquement sur le dosage de la procalcitonine dans les heures suivant la prise en charge initiale d'un patient après une inhalation, avec troubles graves de la conscience, pour initier une antibiothérapie probabiliste. Les résultats de cette étude se doivent d'être confirmés par d'autres essais prospectifs et multicentriques incluant de plus larges effectifs de patients.

5 BIBLIOGRAPHIE

1. Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol.* août 1946;52:191-205.
2. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med.* 1 mars 2001;344(9):665-71.
3. Nakajoh K, Nakagawa T, Sekizawa K, Matsui T, Arai H, Sasaki H. Relation between incidence of pneumonia and protective reflexes in post-stroke patients with oral or tube feeding. *J Intern Med.* janv 2000;247(1):39-42.
4. Knol W, van Marum RJ, Jansen PAF, Souverein PC, Schobben AFAM, Egberts ACG. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc.* avr 2008;56(4):661-6.
5. Adnet F, Baud F. Relation between Glasgow Coma Scale and aspiration pneumonia. *Lancet.* 13 juill 1996;348(9020):123-4.
6. Lienhart A, Auroy Y, Péquignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, et al. [Preliminary results from the SFAR-iNSERM inquiry on anaesthesia-related deaths in France: mortality rates have fallen ten-fold over the past two decades]. *Bull Académie Natl Médecine.* 2004;188(8):1429-37; discussion 1437-41.
7. Terpenning MS, Taylor GW, Lopatin DE, Kerr CK, Dominguez BL, Loesche WJ. Aspiration pneumonia: dental and oral risk factors in an older veteran population. *J Am Geriatr Soc.* mai 2001;49(5):557-63.
8. El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Okada M, Zambon J, Aquilina A, et al. Colonization of dental plaques: a reservoir of respiratory pathogens for hospital-acquired pneumonia in institutionalized elders. *Chest.* nov 2004;126(5):1575-82.
9. van der Maarel-Wierink CD, Vanobbergen JNO, Bronkhorst EM, Schols JMGA, de Baat C. Risk factors for aspiration pneumonia in frail older people: a systematic literature review. *J Am Med Dir Assoc.* juin 2011;12(5):344-54.
10. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA.* 27 mai 2009;301(20):2120-8.
11. Yamasaki K, Kawanami T, Yatera K, Fukuda K, Noguchi S, Nagata S, et al. Significance of Anaerobes and Oral Bacteria in Community-Acquired Pneumonia. *PLoS ONE* [Internet]. 6 mai 2013 [cité 9 juin 2015];8(5). Disponible sur:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3646017/>

12. Exarhos ND, Logan WD, Abbott OA, Hatcher CR. THE IMPORTANCE OF PH AND VOLUME IN TRACHEOBRONCHIAL ASPIRATION. *Dis Chest.* févr 1965;47:167-9.
13. Kennedy TP, Johnson KJ, Kunkel RG, Ward PA, Knight PR, Finch JS. Acute acid aspiration lung injury in the rat: biphasic pathogenesis. *Anesth Analg.* juill 1989;69(1):87-92.
14. Oue K, Mukaisho K, Higo T, Araki Y, Nishikawa M, Hattori T, et al. Histological examination of the relationship between respiratory disorders and repetitive microaspiration using a rat gastro-duodenal contents reflux model. *Exp Anim Jpn Assoc Lab Anim Sci.* 2011;60(2):141-50.
15. Mojon P. Oral health and respiratory infection. *J Can Dent Assoc.* juin 2002;68(6):340-5.
16. El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Aquilina AT, Okada M, Grover V, et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juin 2003;167(12):1650-4.
17. Bartlett JG, Gorbach SL, Finegold SM. The bacteriology of aspiration pneumonia. *Am J Med.* févr 1974;56(2):202-7.
18. Leroy O, Vandebussche C, Coffinier C, Bosquet C, Georges H, Guery B, et al. Community-acquired aspiration pneumonia in intensive care units. Epidemiological and prognosis data. *Am J Respir Crit Care Med.* déc 1997;156(6):1922-9.
19. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* août 2000;31(2):347-82.
20. Leroy O, Vandebussche C, Coffinier C, Bosquet C, Georges H, Guery B, et al. Community-acquired aspiration pneumonia in intensive care units. Epidemiological and prognosis data. *Am J Respir Crit Care Med.* déc 1997;156(6):1922-9.
21. Kadowaki M, Demura Y, Mizuno S, Uesaka D, Ameshima S, Miyamori I, et al. Reappraisal of clindamycin IV monotherapy for treatment of mild-to-moderate aspiration pneumonia in elderly patients. *Chest.* avr 2005;127(4):1276-82.
22. 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.

23. Cohen J, Brun-Buisson C, Torres A, Jorgensen J. Diagnosis of infection in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med.* nov 2004;32(11 Suppl):S466-94.
24. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* sept 1996;154(3 Pt 1):617-24.
25. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* avr 2004;30(4):580-8.
26. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* févr 2002;28(2):108-21.
27. Kieft H, Hoepelman AI, Zhou W, Rozenberg-Arska M, Struyvenberg A, Verhoef J. The sepsis syndrome in a Dutch university hospital. Clinical observations. *Arch Intern Med.* 11 oct 1993;153(19):2241-7.
28. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med.* avr 2004;30(4):589-96.
29. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med.* sept 2003;31(9):2332-8.
30. 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.* janv 2001;86(1):396-404.
31. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem.* sept 2001;38(Pt 5):483-93.
32. 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.
33. 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.
34. Nylén ES, Whang KT, Snider RH, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in

experimental sepsis. *Crit Care Med.* juin 1998;26(6):1001-6.

35. Schuch G, Duc-Marchand C, Venet C, Mann H, Tixier A, Bionda C. [Use of procalcitonine in intensive care units: comparison of semi quantitative PCT-Q Brahms assay with automated PCT-Kryptor assay]. *Ann Biol Clin (Paris)*. déc 2011;69(6):663-70.

36. 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.

37. Delevaux I, Andre M, Colombier M, Albuissou E, Meylheuc F, Begue R, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis.* avr 2003;62(4):337-40.

38. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med.* juill 1998;24(7):680-4.

39. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun GG, Radespiel-Troeger M. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J Crit Care.* févr 2011;26(1):54-64.

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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juill 2004;39(2):206-17.

41. 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.

42. 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.

43. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, Rachakonda KS, Stephens D, Harrigan P, et al. Procalcitonin Algorithm in Critically Ill Adults with Undifferentiated Infection or Suspected Sepsis. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 nov 2014;190(10):1102-10.

44. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al.

Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Evid-Based Child Health Cochrane Rev J*. juill 2013;8(4):1297-371.

45. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med*. avr 2000;28(4):950-7.

46. Luyt C-E, Guérin V, Combes A, Trouillet J-L, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 janv 2005;171(1):48-53.

47. C-reactive protein (CRP) [Internet]. EM-Consulte. [cité 11 juin 2015]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/61058/c-reactive-protein-crp>

48. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 3 avr 1997;336(14):973-9.

49. Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D, Blau N, Fanconi S. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicemia. *Eur J Pediatr*. févr 1995;154(2):138-44.

50. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin*. juill 2006;22(3):503-19, ix - x.

51. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Köhl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med*. août 2000;28(8):2793-8.

52. Pettilä V, Hynninen M, Takkunen O, Kuusela P, Valtonen M. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med*. sept 2002;28(9):1220-5.

53. 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.

54. Marks JD, Marks CB, Luce JM, Montgomery AB, Turner J, Metz CA, et al. Plasma tumor necrosis factor in patients with septic shock. Mortality rate, incidence of adult respiratory distress syndrome, and effects of methylprednisolone administration. *Am Rev Respir Dis*. janv 1990;141(1):94-7.

55. 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.

56. Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, Giersdorf S, Hartmann O, Wegscheider K, et al. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J.* sept 2010;36(3):601-7.

57. 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.

58. Long W, Deng X, Zhang Y, Lu G, Xie J, Tang J. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia. *Respirol Carlton Vic.* juill 2011;16(5):819-24.

59. Polzin A, Pletz M, Erbes R, Raffenberg M, Mauch H, Wagner S, et al. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J.* juin 2003;21(6):939-43.

60. 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.

61. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA.* 9 sept 2009;302(10):1059-66.

62. El-Solh AA, Vora H, Knight PR, Porhomayon J. Diagnostic use of serum procalcitonin levels in pulmonary aspiration syndromes. *Crit Care Med.* juin 2011;39(6):1251-6.

63. Taylor JK, Fleming GB, Singanayagam A, Hill AT, Chalmers JD. Risk factors for aspiration in community-acquired pneumonia: analysis of a hospitalized UK cohort. *Am J Med.* nov 2013;126(11):995-1001.

64. Yamauchi Y, Yasunaga H, Matsui H, Hasegawa W, Jo T, Takami K, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes between aspiration pneumonia and community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2015;15(1):69.

65. Lanspa MJ, Jones BE, Brown SM, Dean NC. Mortality, morbidity, and disease severity of patients with aspiration pneumonia. *J Hosp Med Off Publ Soc Hosp Med.* févr 2013;8(2):83-90.
66. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2007;7:10.
67. Bafadhel M, Clark TW, Reid C, Medina M, Batham S, Barer MR, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest.* juin 2011;139(6):1410-8.
68. Bloos F, Marshall JC, Dellinger RP, Vincent J-L, Gutierrez G, Rivers E, et al. Multinational, observational study of procalcitonin in ICU patients with pneumonia requiring mechanical ventilation: a multicenter observational study. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15(2):R88.
69. Luyt C-E, Combes A, Reynaud C, Hekimian G, Nieszkowska A, Tonnellier M, et al. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* août 2008;34(8):1434-40.
70. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo JM, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* févr 2008;31(2):356-62.
71. Duflo F, Debon R, Monneret G, Bienvenu J, Chassard D, Allaouchiche B. Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology.* janv 2002;96(1):74-9.
72. 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.
73. Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med.* sept 2000;26(9):1232-8.
74. 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.
75. Becker KL, Snider R, Nysten ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation,

infection, and sepsis: clinical utility and limitations. Crit Care Med. mars
2008;36(3):941-52.

RESUME

Introduction : La pneumonie d'inhalation (PI) est une complication des comas pouvant prendre une forme chimique et/ou bactérienne. Déterminer rapidement le type d'inhalation permettrait d'éviter une antibiothérapie injustifiée. La procalcitonine (PCT) est un biomarqueur capable de différencier sepsis et inflammation. L'objectif de notre travail était d'évaluer l'intérêt de son dosage pour le diagnostic de PI. **Matériel et Méthode :** Essai prospectif, monocentrique, chez 103 patients admis en réanimation pour coma. La PI était retenue devant un prélèvement bactériologique positif et une clinique évocatrice. La PCT, la CRP et la leucocytose étaient dosées à H0, H6, H12, J1 et jusqu'à la sortie de réanimation. Les aires sous la courbe ROC (AUC) et les rapports de vraisemblance (RV) étaient calculés pour les valeurs seuils des meilleurs compromis de sensibilité et spécificité. **Résultats :** La PCT s'élevait dès H0 en cas de PI, significativement jusqu'à J3. Les AUC de la PCT à H0, H6 et J2 étaient supérieures à celles de la CRP et des leucocytes avec (0,63 versus 0,58 et 0,53), (0,69 versus 0,63 et 0,54) et (0,73 versus 0,72 et 0,58). A H12, on retrouvait AUC (0,68 versus 0,70 et 0,58) et H24 (0,69 versus 0,73 et 0,66). Les RV de la PCT étaient : H0 (seuil 0,068 ng/mL, RV+ 1,7, RV- 0,7), H6 (seuil 0,09 ng/mL, RV+ 2, RV- 0,5), H12 (seuil 0,13 ng/mL, RV+ 2,3, RV- 0,5), H24 (seuil 0,19 ng/mL, RV+ 3,5, RV- 0,5), J2 (seuil 0,1 ng/mL, RV+ 2,7, RV- 0,4). **Conclusion :** Le dosage précoce de la PCT est supérieur à celui de la CRP et des leucocytes pour le diagnostic de PI. Son intérêt demeure modéré et limite son apport dans la prescription d'une antibiothérapie dans ce contexte.

ABSTRACT

Introduction: Aspiration pneumonia (AP) is a complication of coma that can have chemical and/or bacterial clinical presentation. Quick determination of inhalation type may avoid unjustified antibiotic therapy. Procalcitonin (PCT) is an interesting biomarker to differentiate sepsis and inflammation. Our study aimed at evaluating the PCT assay value in the diagnosis of AP. **Methods:** Prospective, single-center study, in 103 patients admitted to intensive care for coma. AP was diagnosed upon a positive bacteriological sampling and suggestive clinical picture (radiological infiltrate, fever, cough, sputum, dyspnea, pleuritic pain, encephalopathy, pulmonary condensation syndrome, leukocytosis). Assays of PCT, CRP and leukocytosis were carried out at H0, H6, H12, D1 and up to ICU discharge. The areas under the ROC curve (AUC) and likelihood ratios (LRs) were calculated for the threshold values to the best compromise of sensitivity and specificity. **Results:** In patients with AP, PCT significantly increased from H0 to D3. PCT's AUC at H0, H6 and D2 were greater than those of CRP and leukocytes with respectively: (0.63 versus 0.58 and 0.53); (0.69 versus 0.63 and 0.54) and (0.73 versus 0.72 and 0.58). At H12, AUC demonstrated (0.68 versus 0.70 and 0.58) and at H24 (0.69 versus 0.73 and 0.66). LR of PCT were: H0 (0.068 ng / mL, 1, LR+, LR- 0.7); H6 (0.09 ng / mL, LR+ 2, LR- 0.5); H12 (0.13 ng / mL, LR+ 2.3, LR- 0.5); H24 (0.19 ng / mL, LR+ 3.5, LR-0.5) and Day 2 (0.1 ng / mL, LR+ 2.7, LR- 0.4). **Conclusion:** PCT measurement is better than CRP and leukocytosis in the early diagnosis of AP. Its moderate diagnostic value limits its contribution in the initiation antibiotic therapy in this context.

MOTS CLES : Pneumopathie, Inhalation, Réanimation, PCT, CRP.

Faculté de Médecine Paris Descartes

15 rue de l'Ecole de Médecine

75006 Paris