



HAL
open science

Valeur diagnostique de la procalcitonine devant une fièvre et/ou un syndrome inflammatoire en médecine interne

Pauline Thill

► **To cite this version:**

Pauline Thill. Valeur diagnostique de la procalcitonine devant une fièvre et/ou un syndrome inflammatoire en médecine interne. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01950255

HAL Id: dumas-01950255

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01950255>

Submitted on 10 Dec 2018

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.

**Université de Picardie Jules Verne
Faculté de Médecine d'Amiens**

Année 2017

Thèse numéro 2017-151

**VALEUR DIAGNOSTIQUE DE LA
PROCALCITONINE DEVANT UNE FIEVRE
ET/OU UN SYNDROME INFLAMMATOIRE
EN MEDECINE INTERNE**

**THESE D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Mention Spécialité**

**Soutenue publiquement le vendredi 17 novembre 2017
Par Madame Pauline THILL**

Président du Jury :

Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT

Juges :

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT

Monsieur le Professeur Antoine GALMICHE

Madame le Docteur Bérengère GRUSON

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Jean SCHMIDT

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Médecine Interne)
Chef du service de Médecine interne et maladies systémiques
Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et
endocrinologie" (D.R.I.M.E)*

Je tiens à vous remercier pour cette année passée dans le service, pour votre enseignement tant sur le plan scientifique qu'humain, et pour cette initiation à la recherche au cours de votre diplôme universitaire, qui est à l'origine de ce travail.

Merci également pour nos échanges musicaux, politiques, gastronomiques, et géographiques. J'espère que le livre sur la cathédrale de Metz (qui est, il faut bien l'avouer, plus belle que celle de Strasbourg) a rejoint votre collection.

Merci enfin de me faire l'honneur de présider ce jury.

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Maladies infectieuses et tropicales)

Responsable du service des maladies infectieuses et tropicales

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie" (D.R.I.M.E)

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Je tiens à vous remercier pour ces six derniers mois passés dans votre service, qui ont conforté mon choix de spécialité, et surtout pour votre enseignement au quotidien, toujours agrémenté d'anecdotes qui en font toute sa qualité.

Votre écoute et empathie auprès de vos patients, et votre passion de l'infectiologie sont pour moi un véritable exemple.

Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury.

Monsieur le Professeur Antoine GALMICHE

*Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Centre de biologie humaine - Biologie spécialisée*

La présence d'un professeur en Biochimie me paraissait importante pour ce jury.

Je vous remercie de me faire l'honneur d'y participer.

Madame le Docteur Bérengère GRUSON

Praticien Hospitalier

Maladies du sang- Hématologie clinique

Merci Bérengère pour ces six mois passés en hématologie : j'ai débarqué dans une ville que je ne connaissais pas, dans un hôpital que je ne connaissais pas, pour bosser dans une spécialité que je ne connaissais pas, avec un logiciel que je ne connaissais pas. Et pourtant...

Merci pour ton accompagnement au quotidien, pour ta pédagogie, pour ton implication auprès de tes internes. Ton expertise et ta passion de ta spécialité sont pour moi un véritable exemple.

Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury.

Monsieur le Docteur Jean SCHMIDT

*Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier
Médecine interne*

Je tiens à te remercier pour ton encadrement tout au long de ce travail, et surtout pour ton expertise en médecine interne et en statistique.

Merci d'avoir accepté de te lancer dans une étude prospective avec la p'tite interne de 3^{ème} semestre que tu connaissais à peine.

Merci pour ta patience devant mes difficultés à comprendre les stats, à écrire le protocole, à faire des phrases concises...

Et bien sûr je tiens également à te remercier pour ton enseignement au quotidien dans le service.

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail.

SOMMAIRE

Remerciements	- 2 -
Sommaire	- 7 -
Liste des abréviations	- 9 -
Introduction	- 10 -
1. Fièvre et syndrome inflammatoire en médecine interne	- 10 -
2. Pourquoi la PCT pourrait-elle être un bon marqueur?	- 12 -
2.1 Sur le plan physiopathologique.....	- 12 -
2.2 La PCT dans les services de médecine interne	- 13 -
2.3 La PCT dans les autres services	- 16 -
2.3.1 Dans les services de rhumatologie:	- 16 -
2.3.2 Dans les services de pneumologie	- 16 -
2.3.3 Dans les services de réanimation.....	- 17 -
2.3.4 Dans les services d'hématologie.....	- 17 -
2.3.5 Dans les services de gériatrie.....	- 18 -
2.3.6 Dans les services de pédiatrie	- 19 -
2.3.7 Dans les services d'accueil des Urgences.....	- 20 -
2.3.8 Concernant les patients insuffisants rénaux.....	- 20 -
2.4 Sur le plan pratique	- 21 -
3. Dimension éthique de l'étude.....	- 22 -
4. But de l'étude	- 22 -
5. Objectifs de l'étude	- 22 -
5.1 Objectif principal	- 22 -
5.2 Objectif secondaire	- 23 -
Matériels et méthodes :	- 24 -
1. Type d'étude, population étudiée.....	- 24 -
1.1 Données recueillies	- 24 -
1.2 Nombre de sujets nécessaires.....	- 26 -
1.3 Statistiques	- 26 -
Résultats	- 27 -
1. Caractéristiques de la population	- 27 -
2. Etiologies retrouvées de la fièvre et/ou du syndrome inflammatoire.....	- 29 -
2.1 Etiologies infectieuses	- 29 -
2.2 Etiologies non infectieuses :	- 33 -
2.3 Etiologies inconnues	- 33 -
3. Valeur de la PCT en fonction de l'étiologie retrouvée :	- 35 -
4. Analyse des résultats en excluant les patients « étiologie inconnue » et analyse de sensibilité.....	- 37 -
5. PCT et infection bactérienne certaine/ probable :	- 39 -
6. Courbes ROC de la PCT	- 41 -
7. Caractéristiques opératoires de la PCT	- 44 -
8. Résultats retrouvés pour un seuil de PCT à 0.3µg/l	- 45 -
9. Concernant la CRP	- 46 -
10. Valeur pronostique de la PCT?.....	- 48 -

Discussion	- 49 -
1. La PCT est-elle un marqueur diagnostique d'infection bactérienne devant une fièvre et/ou un syndrome inflammatoire en médecine interne ?	- 49 -
2. Quel seuil optimal de PCT ?	- 51 -
3. Population de l'étude, critères étudiés.....	- 52 -
4. Gold standard de l'étude	- 54 -
5. La PCT, un marqueur pronostique ?	- 54 -
6. D'un point de vue économique	- 55 -
Annexe : Case Report form	- 57 -
Références	- 62 -
Résumé	- 65 -
Abstract	- 66 -

LISTE DES ABREVIATIONS

AROC : aire sous la courbe ROC
CMV : Cytomégalovirus
CRP : protéine C réactive
ECBU : examen cytobactériologique des urines
EBV : Epstein-Barr Virus
EP : embolie pulmonaire
EPPs : électrophorèse des protéines sériques
GB : globules blancs
Hb : hémoglobine
HC : hémoculture
IC 95% : indice de confiance 95
IFN γ : interféron gamma
IQR : intervalle interquartile
K : cancer
MAI : maladie auto-immune
PCT : procalcitonine
PL : ponction lombaire
PNB : polynucléaires basophiles
PNN : polynucléaires neutrophiles
PNE : polynucléaires éosinophiles
ROC : Receiver Operating Characteristic
Se : sensibilité
Sp : spécificité
TNF α : Tumor Nérosis Alpha
TVP : thrombose veineuse profonde
VPN : valeur prédictive négative
VPP : valeur prédictive positive
VS : vitesse de sédimentation

INTRODUCTION

1. Fièvre et syndrome inflammatoire en médecine interne

Les hospitalisations pour la prise en charge étiologique et thérapeutique d'une fièvre et/ou d'un syndrome inflammatoire inexpliqués sont fréquentes dans les services de médecine interne. Selon une étude préliminaire menée au cours du mois de mars 2015, parmi les 55 patients admis dans le service de médecine interne du CHU d'Amiens, dix patients présentaient une fièvre et/ou un syndrome inflammatoire d'étiologie indéterminée (18 %).

Une fièvre peut être secondaire à des étiologies très diverses :

- ❖ Infectieuses : bactérienne, virale, fongique ou parasitaire.
- ❖ Inflammatoires : maladies auto-immunes, arthrites réactionnelles, vascularites,
- ❖ Arthrites microcristallines
- ❖ Fièvres paranéoplasiques
- ❖ Hémopathies / Néoplasies
- ❖ Allergiques
- ❖ Médicamenteuses
- ❖ Événements thromboemboliques
- ❖ Toxiques
- ❖ Autres : algoneurodystrophie, etc

Le diagnostic étiologique des fièvres ou des syndromes inflammatoires est donc difficile devant cette diversité d'étiologies et nécessite l'utilisation d'outils cliniques, biologiques, radiologiques, adaptés.

Actuellement le « gold standard » pour définir l'étiologie d'une fièvre ou d'un syndrome inflammatoire repose sur l'appréciation du clinicien qui est basée sur différents critères :

- **des critères épidémiologiques** : patient originaire d'une zone d'endémie, ou qui présente des facteurs de risque d'infection (tels qu'une immunodépression, une néoplasie, un âge

supérieur à 65 ans, un patient résidant en collectivité, un antécédent d'infections à répétition, un métier à risque), des critères saisonniers (tels que les épidémies de grippe en hiver).

- **des critères cliniques** : présence d'un foyer infectieux clinique, comme des signes fonctionnels pulmonaires (foyer de crépitation à l'auscultation pulmonaire, toux expectorante), des signes fonctionnels urinaires (brûlures mictionnelles, pollakiurie, dysurie), des signes fonctionnels digestifs (diarrhée, syndrome dysentérique), des signes d'arthrite, des signes neurologiques évocateurs d'une méningite ou d'une encéphalite (céphalées fébriles, syndrome méningé), etc.

- **des critères biologiques** : documentation microbiologique (hémoculture, examen cyto bactériologique des crachats, examen cyto bactériologique des urines (ECBU), ponction lombaire (PL), ponction articulaire, ponction pleurale, etc.), hyperleucocytose ($GB > 10000/mm^3$), syndrome inflammatoire (C réactive protéine CRP élevée, vitesse de sédimentation VS augmentée, hyperfibrinogénémie), leucocyturie $> 10^4$ et bactériurie à l'ECBU, présence de plus de 10 éléments à prédominance de polynucléaires neutrophiles à la PL, etc.

- **des critères radiologiques** : utilisation d'examens complémentaires (présence d'une opacité en faveur d'une pneumopathie à la radiographie pulmonaire, visualisation d'un foyer infectieux au scanner etc.).

- **des critères thérapeutiques** : réponse clinique, radiologique, et biologique à une antibiothérapie (diminution puis disparition des symptômes, de la fièvre, du syndrome inflammatoire, de l'hyperleucocytose, du foyer radiologique...).

Cependant, établir un diagnostic à partir de ces différents critères peut être long et entraîner un retard de prise en charge. De plus, il n'y a pas de marqueur biologique en dehors de l'identification d'un germe, ou d'examen paraclinique consensuel permettant de différencier une étiologie bactérienne ou non bactérienne d'une fièvre ou d'un syndrome inflammatoire.

Connaître rapidement l'étiologie aurait un impact clinique, thérapeutique et écologique majeur. En effet, une prescription antibiotique guidée et justifiée permettrait de réduire le risque de toxicité, d'effets secondaires cliniques et biologiques, mais également le risque de développement de résistance et de complications écologiques. De plus un traitement adapté initié rapidement diminue la durée d'hospitalisation et la morbidité.

2. Pourquoi la PCT pourrait-elle être un bon marqueur?

2.1 Sur le plan physiopathologique

La PCT est produite en conditions normales par les cellules C de la glande thyroïde. Elle a été initialement déterminée par Assicot [1] pour distinguer les méningites bactériennes des méningites virales. Le gène Calc-I code pour l'ARN-m qui induit l'expression de la PCT. En l'absence d'infection, l'expression extra thyroïdienne du gène Calc-I est supprimée, avec une expression réduite aux cellules thyroïdiennes et pulmonaires (cellules neuroendocrines). Une infection induit une expression ubiquitaire du gène Calc-I et donc une sécrétion de PCT par tous les tissus parenchymateux et cellules différenciées [2]. La PCT n'est plus transformée en calcitonine dans les tissus parenchymateux, son taux donc augmenté. Lors d'un sepsis, l'ARN-m de la PCT est sécrété de manière plus importante que l'ARN-m des autres cytokines. A noter que la sécrétion élevée de la PCT dans les états septiques n'est pas liée à l'hyperleucocytose : chez les patients avec leucopénie (après chimiothérapie par exemple), on observe la persistance d'une élévation de la PCT en cas de sepsis.

Dans les infections virales, la sécrétion d'interféron gamma ($IFN\gamma$) inhibe l'ARN messager de la PCT. La PCT est donc rarement positive dans les infections virales. Cependant certaines bactéries favorisent également la sécrétion d' $IFN\gamma$: les bacilles à gram négatif (BGN) par exemple. Mais la PCT reste plus élevée dans les infections à BGN car il y a une hypersécrétion de tumor necrosis alpha ($TNF\alpha$) qui stimule lui-même la synthèse de PCT et semble contrebalancer ainsi le taux d' $IFN\gamma$.

De Kruif et al. [3], ont étudié l'influence d'un traitement par corticoïdes sur la PCT pour des volontaires sains traités par 0mg / 3mg / 10mg / 30mg de corticoïdes sur une période de 24 heures. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes. Les corticoïdes à court terme ne semblent avoir aucune influence sur la valeur de la PCT.

Jeong et al [4], ont évalué la puissance diagnostique de la PCT et de la CRP pour détecter une infection bactérienne prouvée par une hémoculture (HC). Ils ont étudié leur valeur si l'HC était positive, négative ou en faveur d'une contamination. La PCT était significativement plus élevée si l'HC était positive par rapport à une HC négative ou une contamination. L'aire sous la courbe ROC, Receiver Operating Characteristic, (AROC) de la PCT pour diagnostiquer une

bactériémie était significativement plus élevée que l'AROC de la CRP. La PCT apparaissait donc dans cette étude comme un meilleur marqueur que la CRP pour distinguer une bactériémie d'une contamination ou d'une infection locale.

La PCT apparaît donc d'un point de vue physiopathologique comme un bon marqueur d'infection bactérienne : sécrétion ubiquitaire dans les sepsis, demi-vie courte, pas d'élévation dans les infections virales. De plus sa sécrétion n'est pas influencée par le nombre de globules blancs circulant, une leucopénie n'exclut pas une majoration de la PCT.

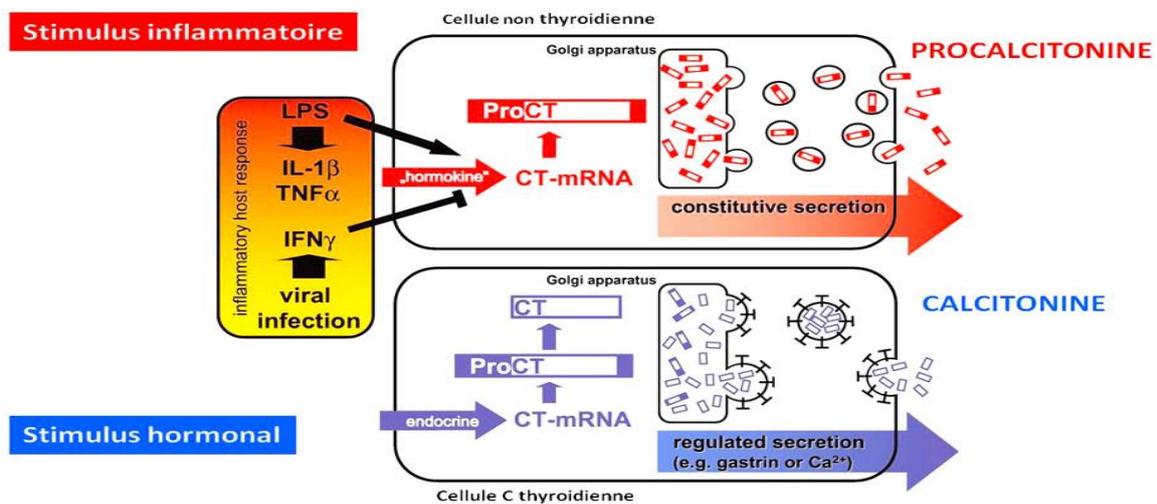


Figure 1 : Physiopathologie de la procalcitonine.

En rouge : en présence d'un stimulus inflammatoire, sécrétion ubiquitaire de procalcitonine et absence de protéolyse de la procalcitonine pour synthétiser la calcitonine.

En bleu : en présence d'un stimulus hormonal, la sécrétion de PCT a lieu uniquement dans les cellules neuroendocrines, avec une protéolyse vers la calcitonine : la PCT a donc une concentration très faible voire non détectée.

D'après Mirjam Christ-Crain, Beat Müller: Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? [2]

2.2 La PCT dans les services de médecine interne

Une étude prospective a été menée en 2003 par Delevaux et al [5], au CHU de Clermont Ferrand. Son objectif était d'étudier la PCT dans des pathologies inflammatoires et dans des pathologies infectieuses. Ils souhaitaient rechercher si la PCT avait un rôle discriminant pour

différencier les infections des autres pathologies inflammatoires dans un service de médecine interne. Les patients inclus étaient admis pour fièvre (température supérieure à 38°C) et/ou CRP supérieure à 20mg/L. Une analyse de la PCT, de la CRP, et du taux de globules blancs a été menée. Le diagnostic d'infection bactérienne ou fongique n'était établi que si le germe était isolé dans un prélèvement. La PCT était considérée comme anormale si supérieure à 0.5 $\mu\text{mol/l}$. Avec un seuil de PCT à 0.5 $\mu\text{mol/l}$, sa sensibilité (Se) était de 65%, sa spécificité (Sp) de 96%, sa valeur prédictive positive (VPP) de 89%, et sa valeur prédictive négative (VPN) de 84%. Sur la courbe ROC, le seuil de PCT à 0.35 $\mu\text{mol/l}$ permettait d'obtenir une meilleure Se à 72% et une Sp à 88%.

La même équipe avait réalisé une étude rétrospective de 1999 à 2003 [6]. La PCT avait été dosée dans 15 infections bactériennes prouvées, 8 infections virales, 9 maladies inflammatoires, 5 néoplasies, et 5 autres pathologies. Dix PCT sur les 15 dosées lors d'une infection bactérienne étaient positives. La Sp était de 93%, et la Se de 67%.

Une étude prospective a été menée pendant 6 mois en 2001 par Ghiringelli et al [7], au CHU de Dijon. Tous les patients hospitalisés en médecine interne pour orientation diagnostique devant un syndrome inflammatoire ont été inclus au cours de deux périodes d'inclusion. Pendant la première période, le seuil de PCT retrouvé était à 0.21 $\mu\text{g/l}$. Pendant la deuxième période le seuil de PCT était à 0.3 $\mu\text{g/l}$. Lorsque que la PCT était inférieure à 0.21 $\mu\text{g/l}$ et supérieure à 0.3 $\mu\text{g/l}$, elle permettait de séparer avec une bonne Se et une bonne Sp les infections bactériennes des autres étiologies.

Queyrel et al [8] ont mené une étude prospective dans le CHRU de Lille de 1999 à 2001 visant à observer si la PCT permettait de distinguer une étiologie infectieuse ou inflammatoire. La Se était de 65% et la Sp de 57%, la VPP était de 77.4% et la VPN de 41.9%. Leur conclusion était que la PCT ne pouvait pas être utilisée comme marqueur diagnostique mais comme marqueur pronostique, marqueur d'infection sévère.

Une étude menée en 2012 par Ruiz-Esteban et al [9] s'est intéressée à la valeur diagnostique de la PCT et de la CRP devant une fièvre supérieure à 38°C en médecine interne. Soixante-deux patients ont été inclus dans cette étude prospective. Les étiologies étaient présentées sous cette forme : probabilité certaine si une hémoculture était positive, très probable si des images radiologiques étaient présentes, clinique si le diagnostic n'était posé que par des

critères cliniques, et sans diagnostic. Aucun des deux marqueurs n'a présenté de valeur discriminante pour une étiologie infectieuse ou bactérienne. Pour un seuil à 0.2µg/l, la PCT avait une Se à 59% et une Sp à 67%. Une Sp de 100% était retrouvée pour un seuil de PCT à 10 mais avec une Se à 3%. Dans l'analyse en sous-groupes seulement, la PCT était significativement plus élevée pour les étiologies infectieuses, contrairement à la CRP.

Lin et al .[10] ont comparé la valeur de la PCT de patients hospitalisés en médecine interne avec un antécédent de maladie auto-immune (MAI), qui présentaient une infection dans le premier groupe et une poussée de MAI dans le 2^{ème} groupe. Cinquante-cinq patients ont été inclus, 24 dans le groupe « infection » et 35 dans le groupe « poussée de la MAI ». La PCT, la CRP et le Strem1 ont été étudiés : le sTREM1 est un marqueur exprimé par les neutrophiles et les monocytes après une exposition aux bactéries et aux fungi. La valeur de la PCT était significativement plus élevée dans le groupe infection (avec une moyenne à 0.53 µg/l versus 0.12 µg/l dans l'autre groupe, p=0.001) alors qu'il n'y avait aucune différence statistiquement significative sur le taux de CRP. L'AROC de la PCT était à 0.76 (IC 95% [0.62-0.89], p=0.001) soit plus élevée que celle de la CRP à 0.63 ou du récepteur au trigger exprimé sur les cellules myéloïdes I, le sTREM1, à 0,52. Les meilleurs Se (75%) et Sp (77%) étaient obtenues avec un taux de PCT de 0.2µg/l. Aucun agent immunosuppresseur (autre que la corticothérapie) ou immunomodulateur n'a modifié la valeur de la PCT, de la CRP ou du sTREM1 dans cette étude. En revanche, pour les patients sous corticothérapie, contrairement à la PCT, la valeur de la CRP et du sTREM1 était significativement plus basse que pour les patients non traités.

Ces différentes études montrent des résultats discordants concernant l'intérêt diagnostique de la PCT pour le patient hospitalisé pour fièvre ou syndrome inflammatoire dans un service de médecine interne.

La PCT apparaît dans plusieurs études comme un marqueur supérieur à la CRP pour le diagnostic d'infection devant une fièvre chez un patient tout venant ou avec une MAI en médecine interne.

Seules les études de Ruiz-Esteban et de Lin ont étudié les infections probables, sans documentation microbiologique. Or ces diagnostics font partie intégrante des hospitalisations en médecine interne pour fièvre ou syndrome inflammatoire.

2.3 La PCT dans les autres services

2.3.1 Dans les services de rhumatologie:

Choi et al [11], ont comparé la valeur de la PCT dans la goutte et dans les infections bactériennes. Tous les patients hospitalisés pour une goutte entre janvier et septembre 2013 ont été inclus. La PCT a été dosée et comparée à la PCT de patients comparables sur des critères sociodémographiques et ayant présenté une infection bactérienne. La PCT était significativement plus basse dans les gouttes par rapport aux infections bactériennes ($0.096\mu\text{g/l} \pm 0.105$ vs $4.941\mu\text{g/l} \pm 13.763$, $p=0.001$). La CRP ne montrait aucune différence significative dans les deux groupes. Seuls la PCT et l'acide urique avaient une valeur discriminante entre les deux étiologies.

2.3.2 Dans les services de pneumologie

Pour des patients avec une pneumopathie bactérienne, le dosage de la PCT pour le diagnostic et le suivi thérapeutique a permis de réduire d'environ 50% la prescription d'antibiotiques et la durée du traitement [12].

Johannson et al [13] ont étudié les patients présentant une pneumopathie aiguë communautaire localisée et invasive. Ils ont évalué le taux de PCT en fonction du pathogène identifié : pneumopathies à *Streptococcus pneumoniae* ou un autre pathogène. Sur les 184 patients inclus, des sérums ont été analysés chez 65 patients. Quatre-vingt-huit pourcents des patients avaient une pneumopathie bactérienne. Cinquante-cinq pourcents (36 patients) étaient infectés à *Streptococcus pneumoniae*. Les patients bactériémiques avaient un taux de PCT et de CRP plus élevé. Chez les patients non bactériémiques, ceux infectés à *Streptococcus pneumoniae* avaient une PCT plus élevée, notamment par rapport à *Mycoplasma pneumoniae* ($1.18\mu\text{mol/l}$ vs $0.034\mu\text{mol/l}$, $p=0.009$) et aux autres pathogènes des voies respiratoires ($1.18\mu\text{mol/l}$ vs $0.18\mu\text{mol/l}$, $p=0.038$). Le taux de PCT ne variait pas significativement entre étiologie virale et bactérienne mais était significativement plus élevé entre infection à *Streptococcus pneumoniae* et infection virale (2.4 vs 0.24 , $p=0.017$). La PCT est également plus élevée dans les grades de sévérité les plus importants, PSI (Pneumonie Severity Index) entre 4 et 5. La PCT apparaît dans cette étude comme un marqueur de pneumopathie invasive et d'orientation étiologique en faveur de *Streptococcus pneumoniae*.

Ip et al [14] ont étudié les sérums de patients avec une infection des voies respiratoires basses d'étiologie virale ou bactérienne et ont comparé les valeurs de CRP et de PCT suivant l'étiologie de la pneumopathie. L'AROC de la CRP pour distinguer une origine bactérienne ou virale était significativement plus élevée que celle de la PCT (0,838 vs 0,770, $p < 0,05$).

2.3.3 *Dans les services de réanimation*

Dans la méta analyse de Wacker et al. en 2013 [15], l'utilisation de la PCT comme marqueur diagnostique dans les sepsis présente une Se de 77% et une Sp de 79%. Elle est un marqueur utile mais néanmoins les conclusions et la prise en charge en découlant doivent être prudentes et s'adapter au contexte clinique, épidémiologique et microbiologique. Les auteurs montrent que la faiblesse des données de la littérature sur la PCT en réanimation repose sur l'hétérogénéité importante des populations étudiées dans les différentes études.

Guo et al [16] ont étudié la différence du taux de PCT entre les bactériémies à gram positif et les bactériémies à gram négatif et ont montré que la PCT est significativement plus élevée dans les bactériémies à gram négatif. Un seuil de 3.39 ng/ml donnait une Se de 80% et une Sp de 71% pour les bactériémies à gram positif. Et un seuil de 6.47 ng/ml montrait une Se de 74% et une Sp de 81% pour les bactériémies gram négatif. Le seuil de la PCT aurait également une valeur diagnostique sur le type de bactérie. Ceci peut s'expliquer par la sécrétion de TNF alpha, qui participe à la cascade inflammatoire activant la sécrétion de PCT, plus importante avec les bacilles gram négatif.

Prucha et al. [17] ont mené une étude sur le dosage de la CRP, la PCT et l'interleukine 6 chez 56 patients hospitalisés en unité de soins intensifs présentant des signes de SRIS (syndrome de réponse inflammatoire systémique), de sepsis et de choc septique. Seule la PCT était significativement plus élevée chez les patients avec un sepsis avéré par rapport aux patients présentant un SRIS d'étiologie non infectieuse. La PCT seule était prédictive de sepsis avec un coefficient de corrélation de 0.72.

2.3.4 *Dans les services d'hématologie*

La PCT augmente plus précocement que la CRP avec un niveau plus élevé dans les bactériémies et autres infections. Elle pourrait être un marqueur diagnostique intéressant en

hématologie. Aucune différence notable du taux de PCT n'a été notée chez les patients leucopéniques. [18]

Fu et al [19] ont étudié la valeur diagnostique des différents marqueurs d'inflammation (PCT, CRP, Il-6, serum amyloid A (SAA)) devant une fièvre du neutropénique chez des patients avec un antécédent d'hémopathie maligne. Les patients étaient séparés en deux groupes : septique (avec une HC positive) et non septique (avec une HC négative). Les taux de tous les marqueurs étaient significativement plus élevés dans le groupe septique. L'AROC de la PCT était la plus élevée à 0.974, versus 0.681 pour la CRP, 0.0661 pour l'Il-6, et 0.605 pour le SAA. Avec un seuil de 1.06 µg/l, la Se de la PCT était de 95.8%, la Sp de 92.1%, la VPN de 97.8% et la VPP de 85%. Toutes les caractéristiques opératoires de la PCT étaient plus importantes que celles de la CRP. La PCT apparaissait donc comme le meilleur marqueur diagnostique d'une infection bactérienne pour ce type de population.

2.3.5 *Dans les services de gériatrie*

Le diagnostic de sepsis chez le patient âgé est un véritable challenge devant l'atypie des symptômes. De plus les risques de complications sont majeurs chez ces patients avec de nombreuses comorbidités. Un diagnostic précoce est donc nécessaire. Le patient âgé présente un risque plus élevé de mauvaise tolérance médicamenteuse. Tout traitement inutile est donc à éviter. De plus les marqueurs utilisés habituellement tels que les GB avec les PNN et les lymphocytes sont moins fiables chez la personne âgée du fait de l'immunosénescence. Chenevier-Gobeau et al [20] ont dosé la PCT chez 307 patients apyrétiques, sans processus infectieux aigu, de plus de 75 ans, se présentant aux urgences, afin d'étudier ses particularités chez les patients plus âgés. La PCT apparaît comme un mauvais marqueur chez les patients de plus de 75 ans : en effet bien que n'étant pas influencé par les comorbidités (chute, déficit neurodégénératif, diabète, HTA), le taux de PCT est inversement proportionnel au débit de filtration glomérulaire. Une dysfonction rénale avec atteinte glomérulaire, tubulaire, vasculaire est plus fréquente chez les personnes âgées. La rétention rénale de la PCT peut être multifactorielle. Le taux moyen de PCT est retrouvé plus élevé dans cette étude, par rapport à la valeur seuil habituelle de 0.5µmol/l, et ce même en l'absence de processus infectieux actif. L'utilisation de la PCT comme méthode diagnostique doit donc être prudente et les normes doivent être revues à la hausse pour les patients de plus de 75 ans.

Lee [21] a réalisé une méta-analyse pour étudier la valeur prédictive positive de la PCT dans les infections chez les sujets âgés. Quatre études ont été incluses dans la méta-analyse, soit 760 patients avec 134 infections. Les résultats montrent que la PCT a une Se et une Sp équivalentes, supérieures à 80% chez les plus de 75 ans, alors que la CRP et le taux de leucocytes (GB) sont sensibles mais non spécifiques. Le taux de leucocytes est quant à lui plutôt spécifique, mais a une Se faible. L'aire sous la courbe ROC de la PCT est à 0.89 avec une Sp et une Se similaires à 83%. Cependant l'analyse en-sous-groupe s'intéressant aux deux études menées dans un service d'urgence retrouve une Se plus élevée à 97%, mais une Sp plus faible à 61%. Paradoxalement une analyse en sous-groupes s'intéressant à deux études menées dans un cabinet de médecin généraliste retrouve une Sp élevée (94%) et une Se plus faible (46%). Le likelihood ratio (LR) positif de la PCT est supérieur à celui de la CRP ou au taux de GB mais n'est pas très élevé. La PCT apparaît donc supérieure à la CRP ou au taux de GB mais doit être utilisée avec précaution en considérant le contexte clinicobiologique. Cette méta-analyse montre également que l'immunosénescence n'influe pas le taux de PCT. Dans les populations avec une faible prévalence de sepsis, la PCT peut être utilisée pour éliminer le diagnostic de sepsis.

Ces deux études montrent donc des résultats contradictoires sur l'interprétation de la PCT dans une population âgée de plus de 75 ans.

2.3.6 *Dans les services de pédiatrie*

Manzano [22] a étudié la PCT pour déterminer l'étiologie des fièvres indéterminées chez l'enfant âgé de 1 à 36 mois. Trois cent quatre-vingt-quatre enfants ont été inclus dans les groupes avec une PCT positive (PCT+), supérieure à 0,5µg/L et avec une PCT négative (PCT-) Soixante-deux enfants présentaient une infection bactérienne sévère. Dix neuf patients dans le groupe PCT+ et 33 patients dans le groupe PCT-. La PCT avait une Se de 77% et une Sp de 64%. L'usage de la PCT à visée diagnostique ne paraît pas adapté à cette population. Fernandez [23] a étudié les caractéristiques opératoires de la PCT et de la CRP pour le diagnostic d'infection invasive chez les enfants fébriles au service des urgences. L'AROC de la PCT était à 0.95, significativement plus élevée que celle de la CRP à 0.81. La valeur seuil optimale de la PCT, permettant la meilleure Sp et Se, était à 0.59µmol/l. Cette supériorité était retrouvée également si la durée de la fièvre de l'enfant était inférieure à 12 heures. La Sp de la PCT pour les infections invasives, disséminées (bactériémie, endocardites infectieuses) était

de 90.6 % et la Se de 83.6%.La PCT apparaissait dans cette étude comme un meilleur marqueur diagnostique pour différencier les infections virales des infections bactériennes devant une fièvre aux urgences pédiatriques.

2.3.7 *Dans les services d'accueil des Urgences*

Hicks [24] a mené une étude observationnelle, prospective incluant 66 patients se présentant au service d'accueil des urgences pour suspicion d'infection. Il a étudié plusieurs marqueurs d'infection : la proadénomédulline midregionale (MRproADM), le peptide natriurétique midregional proatrial (MRproANP), la PCT, la copeptine, et la proendothéline-1 (proET-1). Il a étudié les caractéristiques opératoires de chaque marqueur. Les patients avec un sepsis avaient un taux moyen de PCT plus élevé que les patients ne présentant pas d'infection ($0.32\mu\text{g/l}$ vs $0.18\mu\text{g/l}$) alors qu'il n'y avait aucune différence sur les taux des autres marqueurs. Cette étude montre que le meilleur marqueur d'infection est l'utilisation combinée des signes de syndrome de réponse inflammatoire et systémique (SRIS) et la PCT : une PCT positive associée à des signes de SRIS présents à l'arrivée aux urgences était très prédictive d'un sepsis.

Alba et al [25] ont étudié la valeur diagnostique et pronostique de la PCT chez des patients se présentant aux urgences pour une dyspnée. Ils ont étudié la valeur discriminative de la PCT devant une dyspnée aiguë orientant vers une étiologie pulmonaire (pneumopathie infectieuse) ou cardiaque (insuffisance cardiaque). La PCT était significativement plus élevée chez les patients avec une pneumopathie ($0.38\mu\text{mol/l}$ vs $0.06\mu\text{mol/l}$, $p<0.001$). L'AROC était de 0.84, $p<0.01$. Une PCT élevée était également associée à un risque plus élevé de mortalité à un an (HR 1.8, IC 95% [1.4-2.3], $p<0.001$). La PCT apparaît donc dans cette étude comme un marqueur diagnostique de pneumopathie infectieuse devant une dyspnée aiguë, et un facteur prédictif de mortalité à un an si son taux est élevé.

2.3.8 *Concernant les patients insuffisants rénaux*

Sitter [26] a étudié la PCT chez des patients avec une insuffisance rénale chronique ou transplantés rénaux : il a testé la valeur de la PCT pour différencier une infection invasive de

l'inflammation chronique de la maladie rénale. La valeur de la PCT n'était pas influencée par la fonction rénale, par une anomalie autoimmune ou par les agents immunosuppresseurs de ces patients. La PCT avait des bonnes Se et Sp pour le diagnostic précoce des infections bactériennes systémiques chez des patients avec une insuffisance rénale chronique, y compris au stade terminal et en hémodialyse. En revanche Dahaba [27] et al montraient un taux élevé, supérieur à 0.5µg/l de PCT chez des patients en insuffisance rénale terminale avec une influence des séances d'hémodialyse sur la valeur de la PCT (passage de la PCT par la membrane de dialyse). Ils suggéraient de considérer une valeur seuil de positivité de la PCT à 1.5µg/l pour les insuffisants rénaux terminaux. Les hypothèses physiopathologiques fournies étaient que la diminution de la fonction rénale entraînait une augmentation des métabolites pro inflammatoires, qui stimulaient la sécrétion de PCT. La PCT chez ce type de population doit donc être utilisée avec prudence.

Les données de la littérature se heurtent à l'hétérogénéité des populations étudiées. Peu de données sont disponibles sur les populations de patients hospitalisés en service conventionnel de médecine. Notre étude s'intéresse à des patients avec une présentation clinique moins sévère et donc applicable à une population de médecine conventionnelle et non intensive.

2.4 Sur le plan pratique

La PCT est un test unique, peu invasif, qui ne présente pas de variabilité entre les différents préleveurs. Un tube de biochimie standard permet son dosage.

C'est un marqueur diagnostique, pronostique et thérapeutique utilisé en réanimation, mais peu utilisé dans les services de médecine.

Au CHU d'Amiens, le dosage se fait par immunofluorométrie (Brahms, Saint Ouen, France). Un taux inférieur à 0.5µg/l est considéré comme normal dans notre laboratoire. Le seuil le plus bas de détection de la PCT est de 0.02 µg/l. La demi-vie de la PCT est de 22 heures, elle se négative donc rapidement après antibiothérapie.

3. Dimension éthique de l'étude

Cette étude entre dans les soins courants : le dosage de la PCT est réalisé à partir d'un prélèvement qui est fait de façon systématique à l'entrée des patients hospitalisés dans le service de médecine interne. Il n'y aura donc pas de prélèvement supplémentaire pour le patient. Toutes les données ont été anonymisées. Cette étude a été validée par la sous-commission d'évaluation des recherches non interventionnelles du comité de protection des personnes du CHU d'Amiens le 1er avril 2016. Une fiche d'information a été remise aux patients.

4. But de l'étude

Le but de cette étude était de déterminer si doser la procalcitonine (PCT) à l'entrée peut amener à poser un diagnostic d'infection bactérienne rapide et définitif devant une fièvre et/ou un syndrome inflammatoire inexpliqué chez les patients admis dans les services de médecine interne. Un diagnostic précoce d'infection bactérienne permettrait d'introduire rapidement un traitement adapté, d'éviter des examens complémentaires inutiles et une évolution défavorable pour le patient. Un bénéfice économique apparaît également : poser rapidement le diagnostic et avoir une prise en charge adaptée rapide permet de diminuer la durée d'hospitalisation. Inversement, éliminer précocement la présence d'une infection bactérienne permettrait d'éviter au patient une antibiothérapie inutile, avec un risque d'effets secondaires. Ce bénéfice est également économique en soustrayant une antibiothérapie coûteuse et inutile

5. Objectifs de l'étude

5.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer une stratégie diagnostique : déterminer si la PCT pouvait être un bon marqueur diagnostique d'infection bactérienne chez des patients présentant une fièvre et/ou un syndrome inflammatoire dans un service de médecine interne.

5.2 Objectif secondaire

L'objectif secondaire était de déterminer les performances opératoires du test et ainsi le seuil de PCT permettant d'obtenir la meilleure spécificité et la meilleure sensibilité pour le diagnostic d'une fièvre et/ou d'un syndrome inflammatoire devant une fièvre et/ou un syndrome inflammatoire en médecine interne.

MATERIELS ET METHODES :

1. Type d'étude, population étudiée

Nous avons mené une étude monocentrique prospective, de cohorte, s'intéressant aux caractéristiques opératoires d'un test diagnostique, la PCT, d'avril 2016 à juin 2017 inclus.

Le taux de PCT a été dosé dans les 12 heures suivant l'admission des patients de plus de 18 ans hospitalisés dans le service de médecine interne du CHU d'Amiens, pour une fièvre définie par une température corporelle supérieure à 38.5°C, ou un syndrome inflammatoire défini par une CRP à l'admission supérieure à 5mg/L.

Les patients mineurs, sous protection juridique, ou ayant refusé leur inclusion dans l'étude étaient exclus de l'étude.

La demi-vie de la PCT étant de 22 heures et son taux étant influencé par une prise antibiotique, et une antibiothérapie préalable pouvant fausser les prélèvements microbiologiques et masquer une infection bactérienne, nous avons choisi également d'exclure les patients sous antibiothérapie depuis plus de 12 heures avant le dosage de la PCT.

1.1 Données recueillies

L'âge et le sexe de chaque patient ont été relevés. Nous avons relevé les antécédents du patient connus comme pouvant influencer le taux de PCT : cancer actif, maladie auto-immune ou inflammatoire, insuffisance rénale, maladie thromboembolique, chirurgie ou traumatisme dans les trois derniers mois [2].

Les paramètres inflammatoires du patient tels que la PCT, la CRP, l'électrophorèse des protéines sériques (EPPs), le fibrinogène, la vitesse de sédimentation (VS), la ferritine, et la numération formule sanguine (NFS) avec les globules blancs (GB), les polynucléaires neutrophiles (PNN), les polynucléaires éosinophiles (PNE), les polynucléaires basophiles (PNB), les monocytes, les lymphocytes, l'hémoglobine (Hb) et les plaquettes, ont été dosés et

recueillis à l'admission. La créatinine a été également recueillie afin d'observer une éventuelle influence de l'insuffisance rénale sur la PCT.

Chaque paramètre inflammatoire présenté ci-dessus a été étudié en fonction de l'étiologie retrouvée de la fièvre ou du syndrome inflammatoire :

- Pathologie infectieuse : bactérienne, virale, fongique, parasitaire ou mixte
- Pathologie inflammatoire ou auto-immune
- Pathologie néoplasique : type de cancer
- Pathologie thrombotique : thrombose veineuse profonde (TVP) ou embolie pulmonaire (EP)
- Etiologie allergique
- Arthrite microcristalline
- Autre étiologie.

Les patients sans étiologie retrouvée ont également été analysés dans une analyse de sensibilité.

L'étiologie retrouvée était le résultat du jugement du médecin en charge du patient, revu par le comité scientifique de l'étude, en fonction des données cliniques, radiologiques, biologiques, et pharmacologiques du séjour hospitalier. Chaque diagnostic posé par le clinicien était revu par le comité scientifique de l'étude afin de minimiser le risque d'erreur de diagnostic et de biais de classification. Ainsi, si deux étiologies pouvant expliquer la fièvre et le syndrome inflammatoire avaient été retenues, les patients étaient considérés comme ayant une étiologie inconnue. De même si un diagnostic apparaissait comme inexact aux yeux du comité scientifique, ce dernier pouvait modifier l'étiologie. Il est à noter que le diagnostic d'infection était posé même en absence de documentation microbiologique : les infections étaient ainsi présentées en infection certaine (documentée) ou probable (non documentée). Nous avons étudié le taux de PCT en fonction de l'étiologie, infectieuse ou non, bactérienne ou non, documentée ou non, et si aucun diagnostic n'avait été retrouvé.

Le critère de jugement principal de notre étude était la détermination du taux de PCT comme marqueur diagnostique chez des patients présentant une fièvre et/ou un syndrome inflammatoire. Le critère de jugement secondaire était la détermination du seuil de PCT permettant d'obtenir la meilleure spécificité et la meilleure sensibilité pour le diagnostic d'une fièvre et/ou d'un syndrome inflammatoire.

L'évolution clinico-biologique et thérapeutique du patient a également été recueillie et analysée : traitement reçu, durée d'antibiothérapie, délai d'obtention d'une apyrexie, délai de régression du syndrome inflammatoire, CRP à la sortie, durée d'hospitalisation, transfert dans un autre service, et décès.

1.2 Nombre de sujets nécessaires

D'après les études précédentes, nous pouvions anticiper une sensibilité du test diagnostique dans ces indications d'environ 75 % (la spécificité étant dans les études habituellement supérieure à la sensibilité). Le nombre de sujets nécessaires a ainsi été calculé pour une sensibilité de 75%, avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance de la sensibilité à 65 %, une puissance de 80 %, et une erreur alpha de 5 %. Il était alors de 133. (5,28,29)]

1.3 Statistiques

Nous avons établi des statistiques descriptives des patients étudiés avec une comparaison des critères sociodémographiques : pour la description des caractéristiques de la population, les variables quantitatives ont été décrites à l'aide de moyenne \pm écart type (répartition normale) ou de médiane (premier et troisième interquartiles). Les variables qualitatives ont été décrites par leur fréquence.

Nous avons calculé la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative, la sensibilité, et la spécificité après l'établissement du seuil de la PCT, à partir de la courbe ROC : la courbe ROC a été tracée, et le point optimisant la sensibilité et la spécificité a été recherché par la détermination de l'index J de Youden. Ensuite, la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives et leur intervalle de confiance de niveau 95% ont été calculées pour le point optimal. Les variables quantitatives ont été comparées par un test de Wilcoxon et les variables qualitatives au moyen d'un test de Khi 2.

RESULTATS

1. Caractéristiques de la population

Nous avons inclus entre le 1^{er} avril 2016 et le 30 juin 2017, 184 patients, dont 95 femmes (51.63%) et 89 hommes (48.37%), avec 84 infections bactériennes et 100 autres étiologies (figure 1).

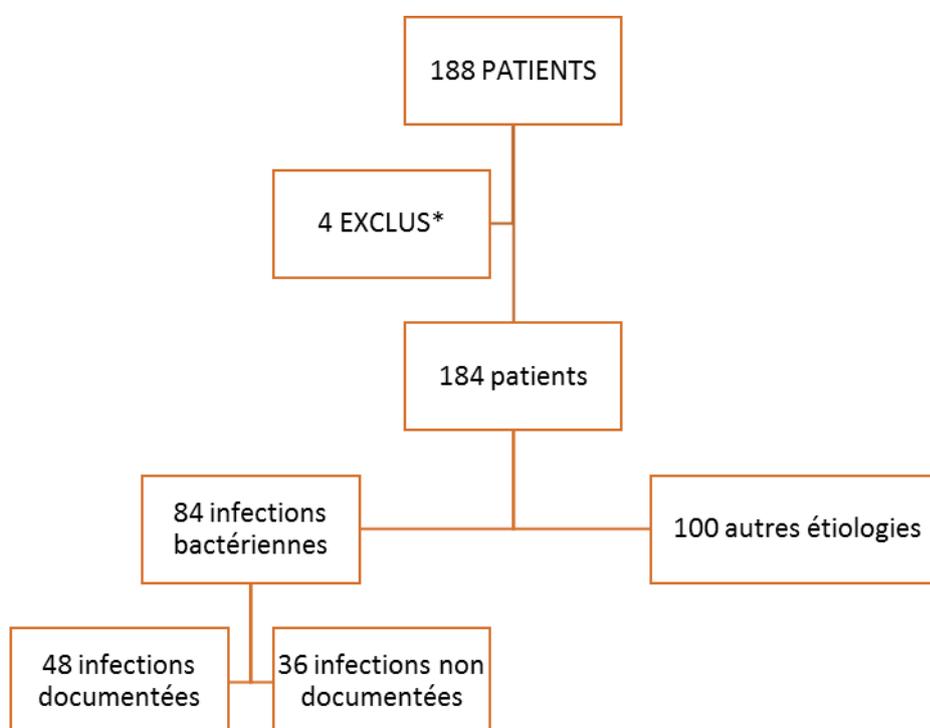


Figure 2 : Flow chart.

* : les patients exclus avaient reçu une antibiothérapie depuis plus de 24heures avant le dosage de la PCT

Il n'y avait aucune différence statistique concernant le sexe entre la population infectée (I) par une bactérie et non infectée (NI), avec 54.6% de femmes dans la population I versus 49.45% dans le groupe NI, $p= 0.49$. L'âge moyen de notre population était de 66.8 +/- 18.1 ans, avec des extrêmes à 20 et 99 ans. Les patients avec une infection bactérienne étaient plus âgés,

avec un âge moyen de 71+/-17.1 ans dans le groupe I versus 63.4 +/- 18.2 ans dans le groupe NI, p=0.0044 (Figure 2). Les patients étaient hospitalisés en moyenne 10.9 +/- 31.2 jours. Les patients avec une infection bactérienne avaient plus souvent de la fièvre : 50.00% des patients I, contre 26.00% des patients NI, p=0.0008. Aucune différence entre les groupes n'était retrouvée concernant la présence d'un syndrome inflammatoire avec 100% des patients I, contre 98.00% dans le groupe NI, p=0.19.

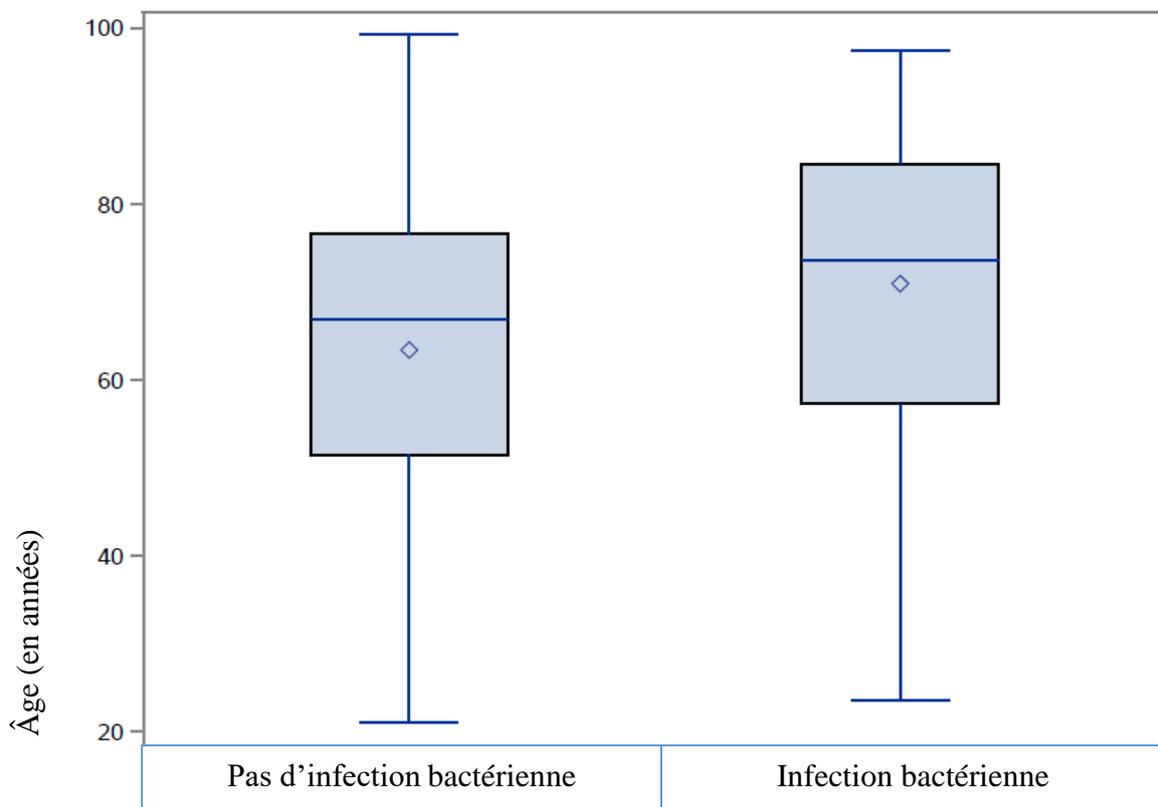


Figure 3 : Âge (en années) à l'admission en fonction de l'absence ou de la présence d'une infection bactérienne

Nous avons relevé les antécédents des patients connus comme pouvant modifier la valeur de la PCT :

- L'insuffisance rénale définie par une clairance de la créatinine inférieure à 60ml/min : 13 patients étaient insuffisants rénaux, soit 7.07%.
- La dialyse : 2 patients étaient insuffisants rénaux terminaux dialysés (1.09%).
- Les maladies inflammatoires ou autoimmunes : 34 patients avaient une maladie inflammatoire ou auto-immune (2 maladies de Basedow, 4 lupus érythémateux

systemiques, 3 maladies de Horton, 2 granulomatoses avec polyangéite, 2 scléroses en plaques, 2 polyarthrites rhumatoïdes, deux sarcoïdoses, un amylose à transthyréline, un syndrome RS3PE, une maladie de Behcet).

- Les néoplasies : 28 patients avaient un antécédent de cancer ou d'hémopathie (3 carcinomes basocellulaires, un cancer bronchique à petites cellules, deux leucémies lymphoïdes chroniques, un lymphome B à grandes cellules, trois lymphomes de bas grade, deux oligoastrocytomes, cinq myélomes, un carcinome urothélial de bas grade, une maladie de Waldenström, une néoplasie mammaire). Sept personnes (3.80%) ont eu une chirurgie dans les 3 mois et 3 personnes (1.63%) ont eu un traumatisme dans les 3 mois.

La valeur de la PCT à l'admission a été étudiée en fonction des antécédents précédemment décrits. Elle était significativement plus élevée chez les patients avec une insuffisance rénale avec une médiane à 0.14 µg/l avec un intervalle interquartile (IQR) entre 0.44 et 3.56µg/l pour les patients insuffisants rénaux versus 0.2 µg/l, IQR [0.12-0.44] dans le groupe sans insuffisance rénale, $p < 0.002$.

Aucune différence significative n'était retrouvée si le patient avait un antécédent de néoplasie, de MAI, de chirurgie ou de traumatisme dans les trois mois.

2. Etiologies retrouvées de la fièvre et/ou du syndrome inflammatoire

2.1 Etiologies infectieuses

Quatre-vingt-seize causes infectieuses ont été retrouvées dont 84 infections bactériennes, 10 infections virales, une infection parasitaire (une pneumocystose), et une infection fongique (une mycose vaginale).

Parmi les infections bactériennes nous avons retrouvé :

- Trente-cinq infections broncho-pulmonaires dont 3 bronchites, 31 pneumopathies (dont 4 à *Streptococcus pneumoniae*, 2 à *Escherichia coli*, une à *Mycoplasma pneumoniae*, une à *Streptococcus anginosus*, une compliquée d'une bactériémie), deux exacerbations aiguës de BPCO, une pleurésie enkystée (à *Streptococcus constellatus*).
- Vingt-trois infections urinaires dont 10 pyélonéphrites aiguës (5 à *Escherichia coli*, 2 à *Klebsiella pneumoniae*, une à *Proteus mirabilis*, une à *Pseudomonas aeruginosa* et

une bactériémique), trois cystites (2 à *Escherichia coli*, une à *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli*, dix infections urinaires masculines (87 à *Escherichia coli*, une à *Pseudomonas aeruginosa*, une à *Staphylococcus epidermidis*, une à *Enterobacter cloacae* et une bactériémique). A noter deux patients avec une coinfection : une pneumopathie pour l'un et une infection osseuse pour l'autre. Ces deux patients sont donc classés dans les deux catégories.

- Huit infections osseuses dont 2 ostéites (à *Streptocoque pneumoniae*, et à *Enterococcus faecalis*), 1 infection de prothèse (à *Streptocoque dysgalactiae*) ; 3 arthrites (à *Staphylocoque aureus*, à *Escherichia coli* et à *Pseudomonas aeruginosa*) et 3 spondylodiscites (dont une bactériémique, deux non documentées et une à *Escherichia coli*). A noter deux patients avec une coinfection : une pneumopathie pour l'un et une infection urinaire pour le second.
- Une infection neurologique qui était une méningite à *Treponema pallidum*.
- Quatre infections cutanées dont trois dermohypodermes (une à *Staphylococcus aureus*, une à *Streptococcus sp*, une à *Streptococcus pyogenes*), deux étant bactériémiques), et une lymphangite.
- Une endocardite infectieuse (à *Streptococcus agalactiae*).
- Dix bactériémies (4 à *Escherichia coli*, 3 à *Staphylococcus aureus* dont un résistante à la méticilline deux à *Streptococcus sp*, une à *Campylobacter jejuni*) dont 5 sans porte d'entrée évidente
- Sept infections digestives dont une pangastrite à *Helicobacter pylori*, une angiocholite, une cholécystite gangrenée perforée et 4 colites (une à *Clostridium difficile*, une à *Campylobacter jejuni*) dont une compliquée d'une bactériémie).
- Deux tuberculoses : une atteinte ganglionnaire isolée et une atteinte diffuse, osseuse, ganglionnaire et pulmonaire.
- Une maladie de Whipple.
- Une otite externe à *Streptococcus spp*.

Les infections pulmonaires étaient majoritaires (35) suivies des infections urinaires (22). Les autres localisations étaient plus anecdotiques (figure 4).

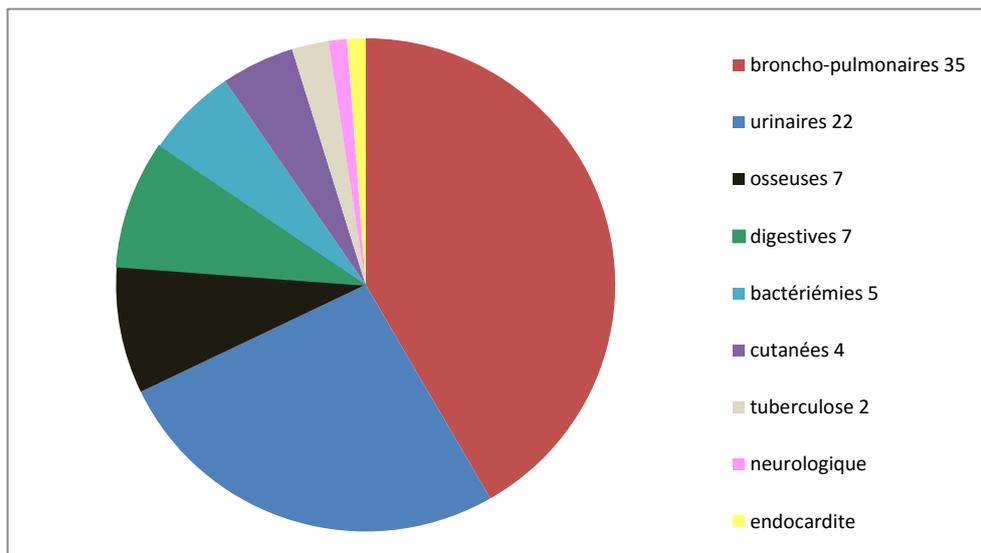


Figure 4 : répartition des localisations des infections bactériennes

Concernant les agents bactériens retrouvés, les entérobactéries étaient la classe la plus fréquemment retrouvée (29 entérobactéries au total). Nous avons noté : (figure 5)

- Dix-huit infections à *Escherichia coli*, dont 2 coinfections à *Pseudomonas aeruginosa*, une coinfection à *Serratia marcescens*, une coinfection à *Proteus mirabilis*. Quatorze étaient des infections urinaires.
- Trois infections à *Klebsiella pneumoniae* dont une coinfection avec *E. coli*.
- Quatre infections à *Pseudomonas aeruginosa* dont deux coinfections à *E. coli*.
- Trois infections à *Proteus mirabilis* dont 2 coinfections avec *E. coli*.
- Quatre infections à *Staphylococcus aureus* dont 2 résistantes à la méticilline, et une infection à *Staphylococcus coagulase négative*.
- Quatre infections à *Streptococcus pneumoniae*.
- Cinq infections à un *Streptococcus non pneumoniae*.
- Deux infections à *Mycoplasma pneumoniae*.
- Une colite à *Clostridium difficile*.
- Une pangastrite à *Helicobacter pylori*.
- Une infection à *Campylobacter jejuni*.
- Une infection à *Tropheryma whipplei*.
- Une infection à *Treponema pallidum*.
- Deux infections à *Mycobacterium tuberculosis*.

L'examen microbiologique le plus fréquent était l'ECBU suivi des hémocultures. (figure 6)

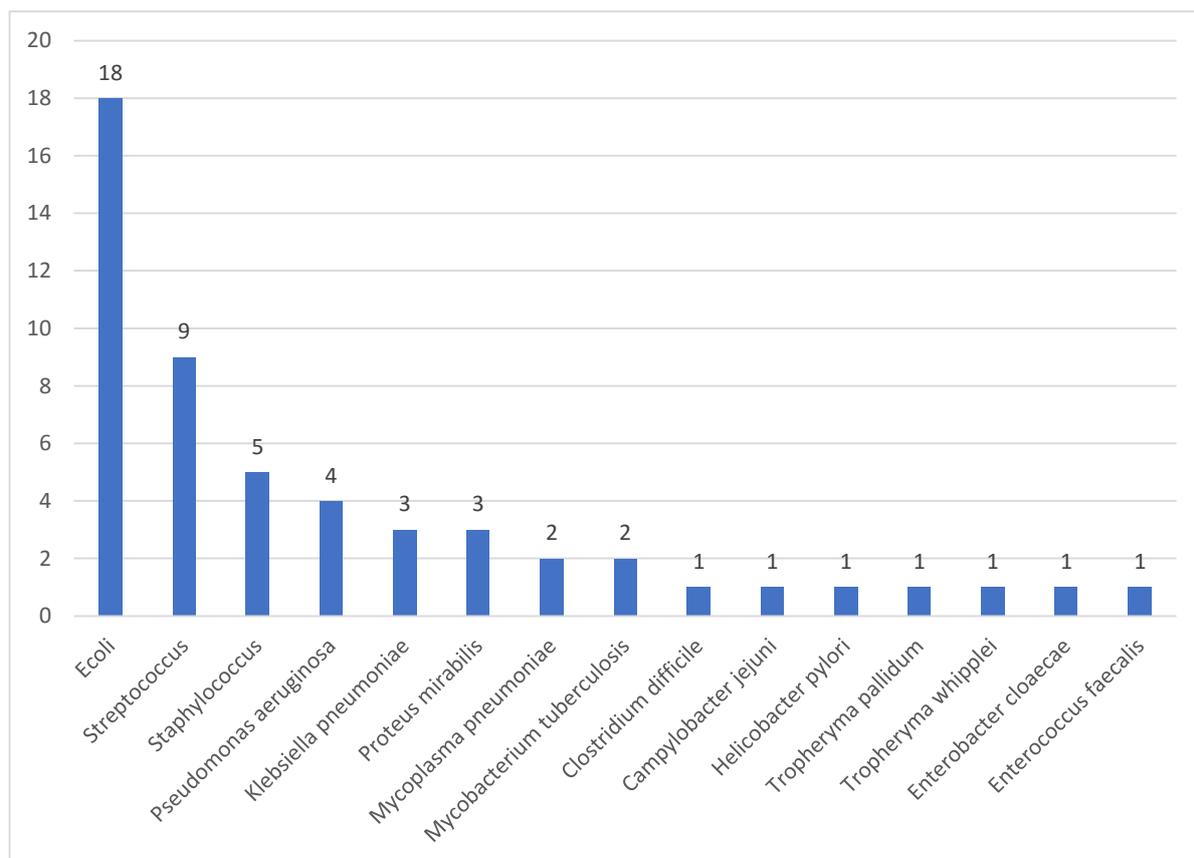


Figure 5 : répartition des agents bactériens en nombre

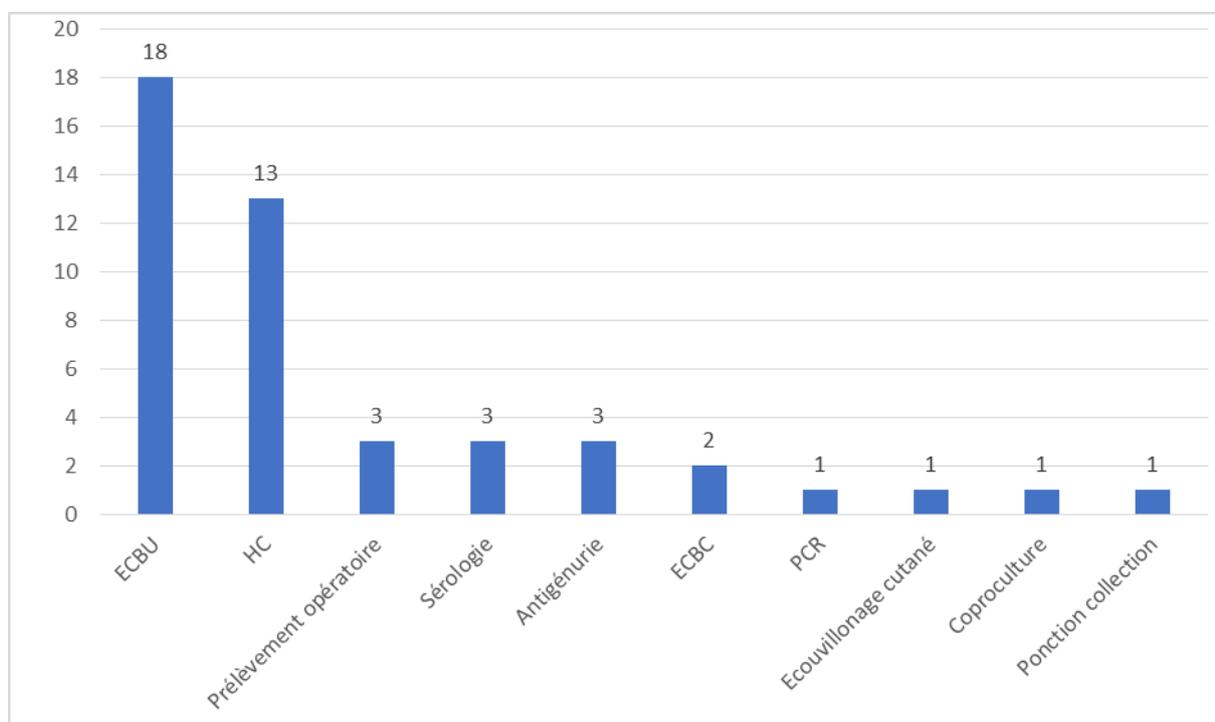


Figure 6 : Répartition (n) des différentes méthodes d'identification bactériologique

2.2 Etiologies non infectieuses :

Parmi les 60 autres causes retrouvées, nous avons noté :

- Seize cancers (K) : 5 néoplasies pulmonaires, 2 adénocarcinomes prostatiques, deux néoplasies ovariennes, un carcinome neuroendocrine, un carcinome indifférencié et 6 hémopathies dont un myélome IgG kappa, trois lymphomes non Hodgkiniens, une myélofibrose primitive.
- Quatre pathologies thromboemboliques (thrombose veineuse profonde TVP ou embolie pulmonaire EP).
- Vingt-quatre maladies auto-immunes ou inflammatoires (MAI), notamment une poussée rénale de lupus érythémateux systémique, une poussée de sarcoïdose avec atteinte ophtalmologique, une maladie de Still, et une spondylarthrite ankylosante. Nous avons retrouvé 12 vascularites, parmi lesquelles 3 maladies de Horton, 2 aortites inflammatoires, 3 pseudopolyarthrites rhizoméliques, une maladie de Behcet, une vascularite urticarienne, une vascularite à ANCA et une périartérite noueuse.
- Quatre arthrites microcristallines, qui étaient des gouttes ou des chondrocalcinoses.
- Et 11 causes « autres » ont également été retrouvées (notamment 4 patients avec des fractures, 2 patients avec des ulcères cutanés, etc.).

2.3 Etiologies inconnues

Vingt-quatre patients avaient un syndrome inflammatoire ou une fièvre qui ont évolué favorablement sans étiologie retrouvée. Cinq patients présentaient plusieurs étiologies possibles : une surinfection bactérienne d'une grippe, une pyélonéphrite aigue dans un contexte de tumeur du cône terminal, une surinfection d'une néoplasie pulmonaire, une embolie pulmonaire sur un adénocarcinome prostatique avec métastases osseuses, une réaction immunoallergique à une transfusion dans un contexte de sepsis et une pneumopathie d'inhalation concomitante d'une candidose systémique. Ces 29 patients sont regroupés sous l'appellation « étiologie inconnue ».

Les répartitions de toutes les étiologies est représentée figure 7 et celle des étiologies non infectieuses figure 8.

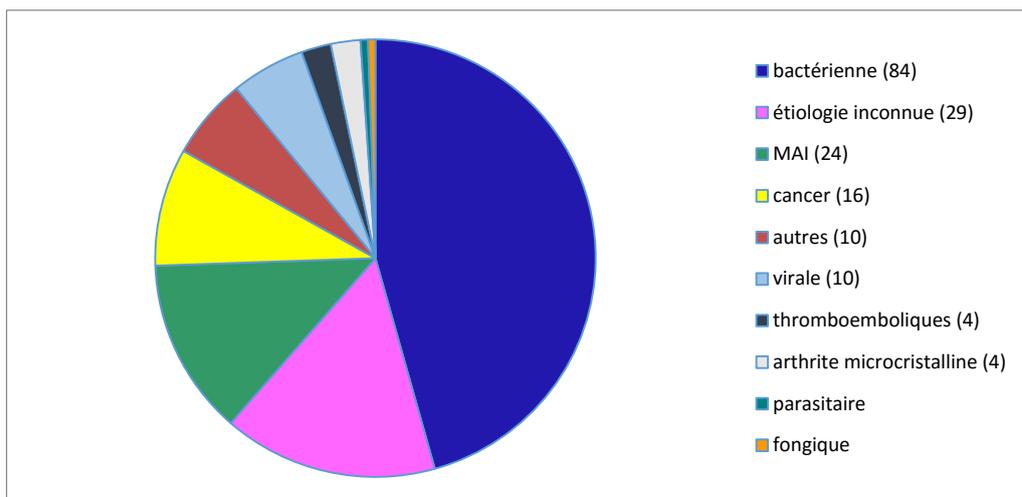


Figure 7: répartition de toutes les étiologies

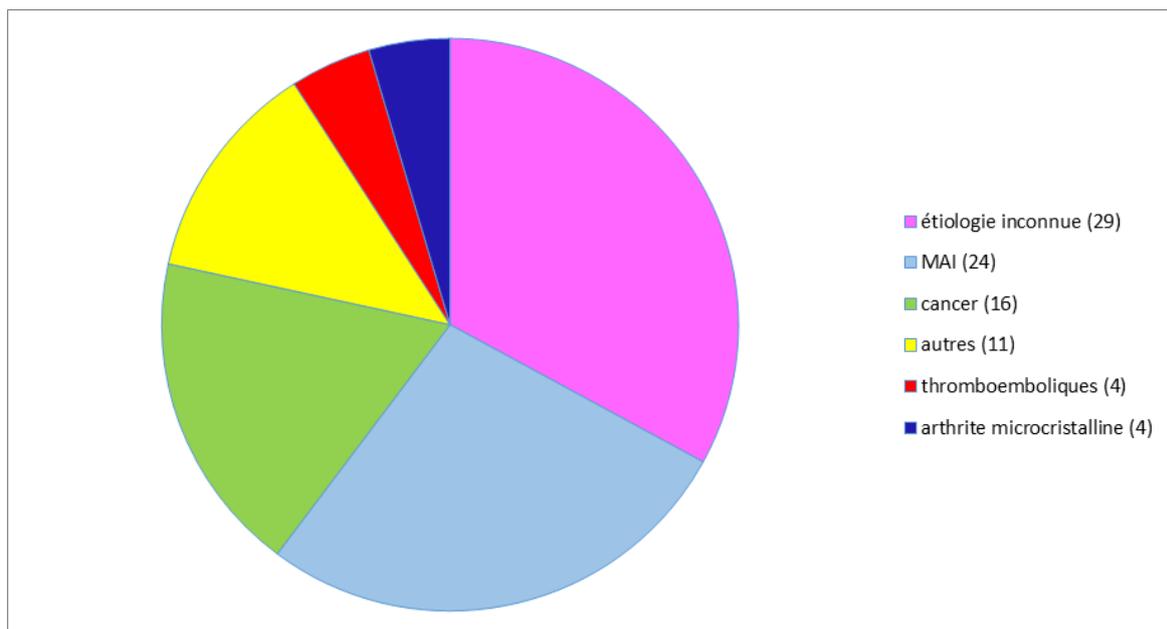


Figure 8 : Répartition des étiologies non infectieuses

3. Valeur de la PCT en fonction de l'étiologie retrouvée :

Dans les infections bactériennes, la médiane de la PCT était à 0.34µg/L avec un IQR entre 0.17 et 3µg/l. Les valeurs extrêmes étaient de 0.05 µg/L et 133.4µg/L.

Pour chaque étiologie, nous avons étudié la médiane et IQR (tableau 1).

Etiologie	Effectif (n)	Médiane de la PCT (µg/l) [IQR]
Bactérienne	84	0.35 [0.17-3]
Virale	10	0.15 [0.12-0.23]
Parasitaire	1	0.13
Fongique	1	0.16
Cancer/hémopathie	16	0.21 [0.11-0.56]
TVP/EP	4	0.16 [0.08-0.19]
MAI	25	0.13 [0.08-0.23]
Microcristalline	4	0.18 [0.17-0.41]
Autre	10	0.21 [0.12-0.29]
« Pas étio »	29	0.18 [0.10-0.63]

Tableau 1 : Valeur de la PCT en fonction de l'étiologie : médiane, intervalle interquartile

Les figures 9 et 10 présentent les valeurs de PCT en fonction de l'étiologie. Toutes étiologies confondues, la PCT était significativement plus élevée dans les infections bactériennes, p=0.0011.

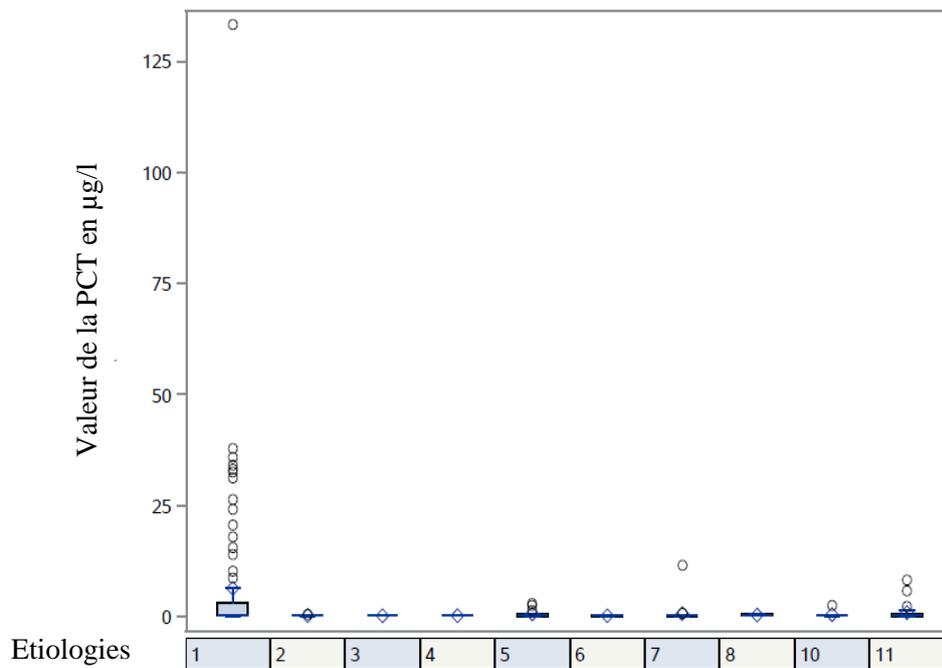


Figure 9 : Valeur de la PCT en µg/l selon l'étiologie :

1= infection bactérienne, 2= infection virale, 3= infection parasitaire, 4= infection fongique, 5= cancers, 6= TVP/EP, 7= MAI, 8=arthrites microscristallines, 10=autres, 11= étiologies inconnues

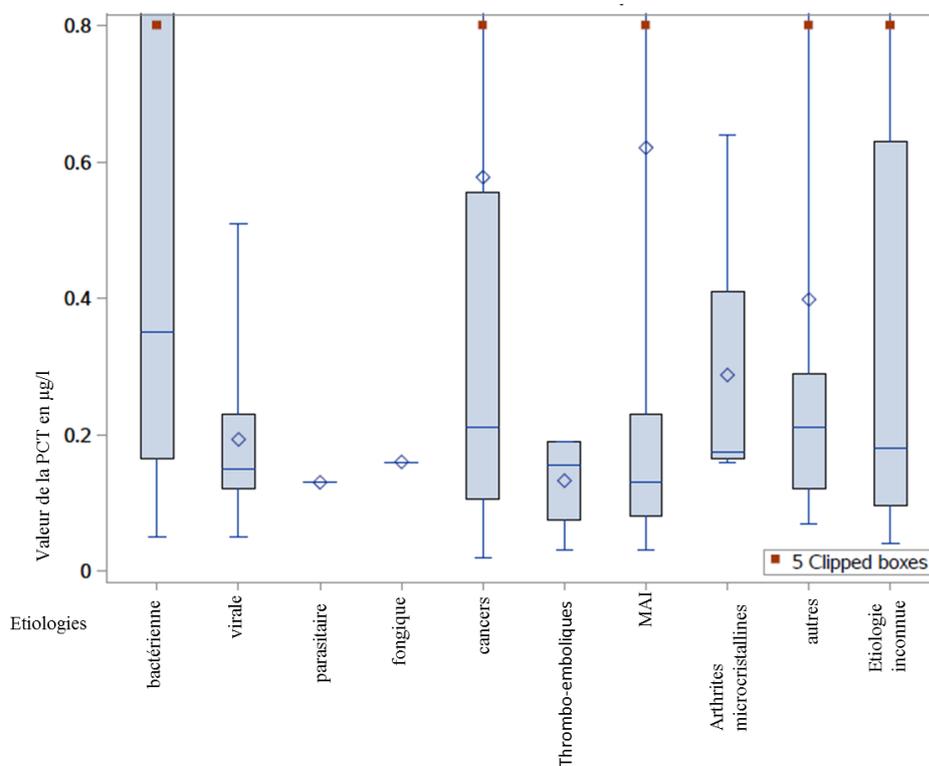


Figure 10 : Valeur de la PCT en fonction de chaque étiologie. Les variables extrêmes ne sont pas représentées sur le graphique, mais sont bien présentes pour l'analyse

4. Analyse des résultats en excluant les patients « étiologie inconnue » et analyse de sensibilité

Nous avons ensuite étudié notre population en excluant les patients du groupe « étiologies inconnues ». Cette population présentait les mêmes caractéristiques que notre population totale concernant l'âge, le sexe, et la fréquence de la fièvre à l'inclusion. La PCT était significativement plus élevée dans le groupe infecté par rapport à la population non infectée avec une médiane de 0.35 [0.17-3.0] versus 0.16 [0.12-0.28], $p < 0.001$. L'analyse de la PCT, en excluant les patients « étiologies inconnues », montrait un taux significativement plus élevé dans les infections bactériennes, par rapport aux autres étiologies, $p = 0.0008$.

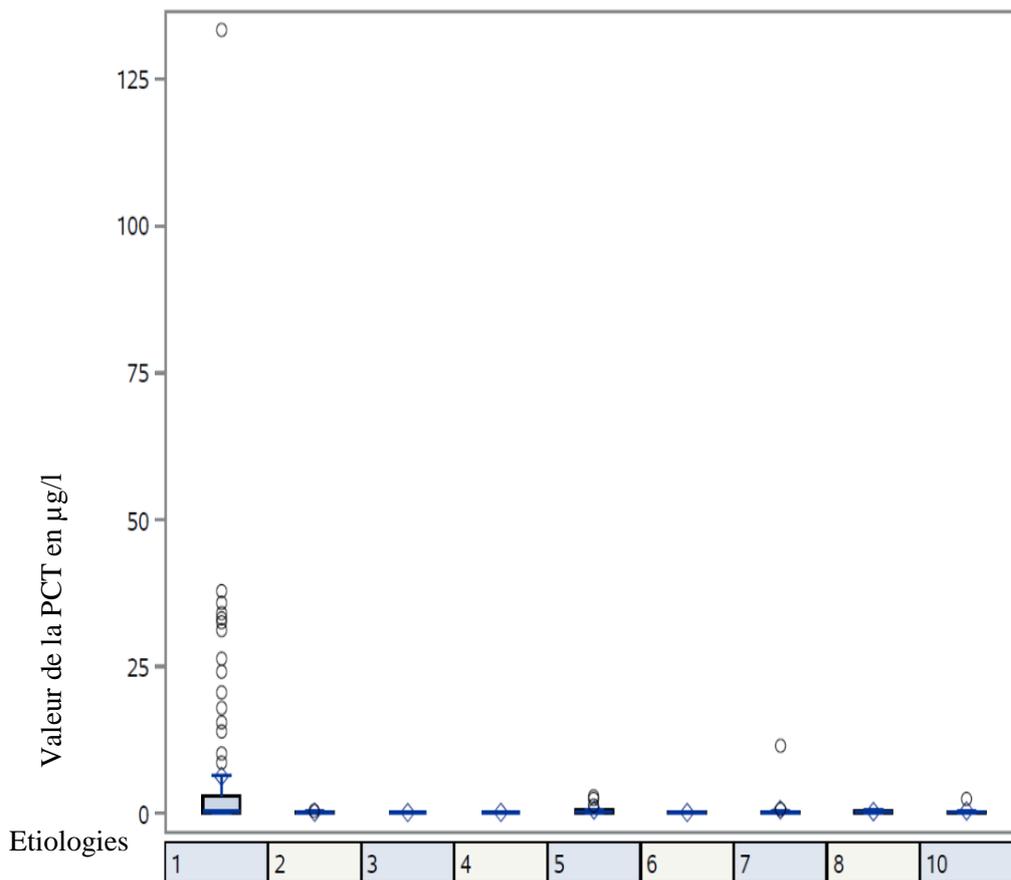


Figure 11 : Valeur de la PCT en µg/l selon l'étiologie, les étiologies inconnues ayant été exclues : 1= infection bactérienne, 2= infection virale, 3= infection parasitaire, 4=infection fongique, 5= cancers, 6= TVP/EP, 7= MAI, 8=arthritides microscristallines, 10=autres, 11= étiologies inconnues

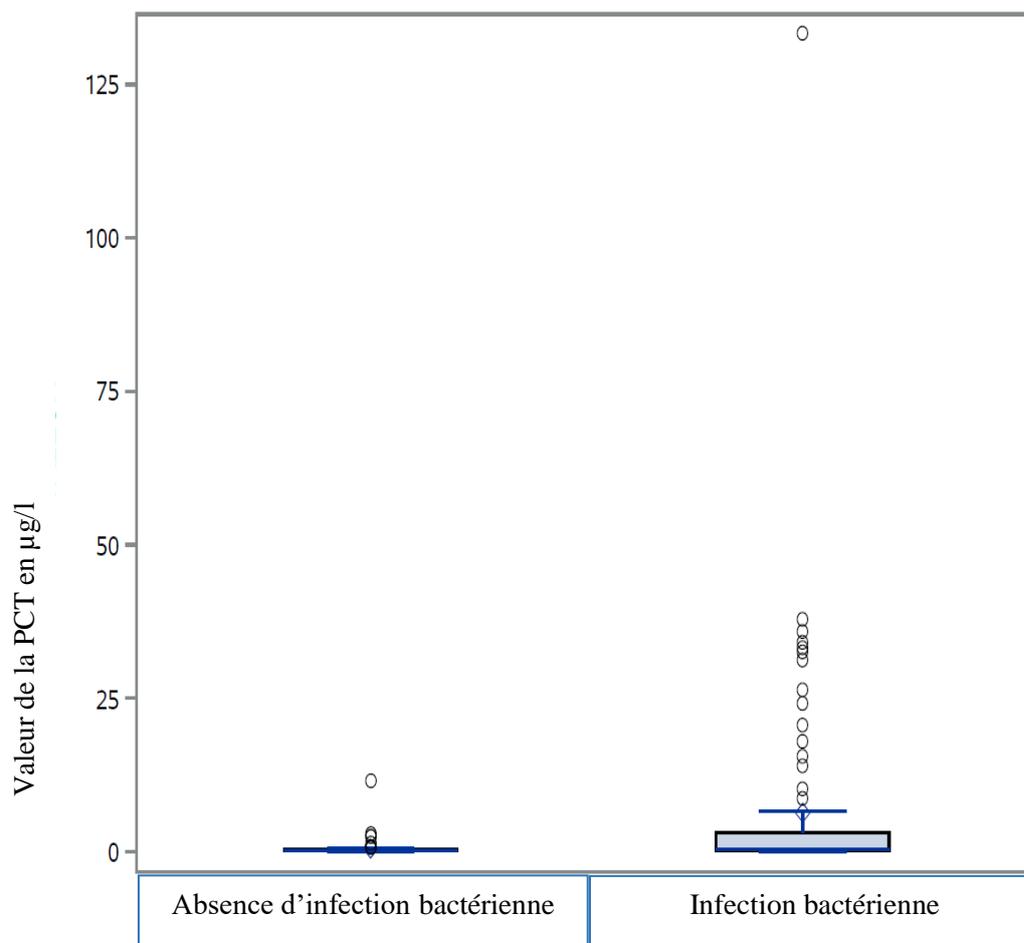


Figure 12 : Taux de PCT en fonction de la présence ou de l'absence d'une infection bactérienne, en excluant les patients « étiologie inconnue ».

Nous avons ensuite réalisé une analyse de sensibilité pour tester la robustesse de nos résultats. Nous avons d'abord considéré une hypothèse au cours de laquelle aucun patient du groupe « étiologie inconnue » ne présentait d'infection bactérienne, puis l'hypothèse inverse (tous les patients du groupe « étiologie inconnue » avaient une infection bactérienne).

En considérant que tous les patients du groupe « étiologie inconnue » ne présentaient pas d'infection bactérienne, les résultats étaient similaires : la PCT restait significativement plus élevée dans le groupe I avec une médiane à 0.35 [0.17-3.0] versus 0.17 [0.11-0.32], $p < 0.0001$.

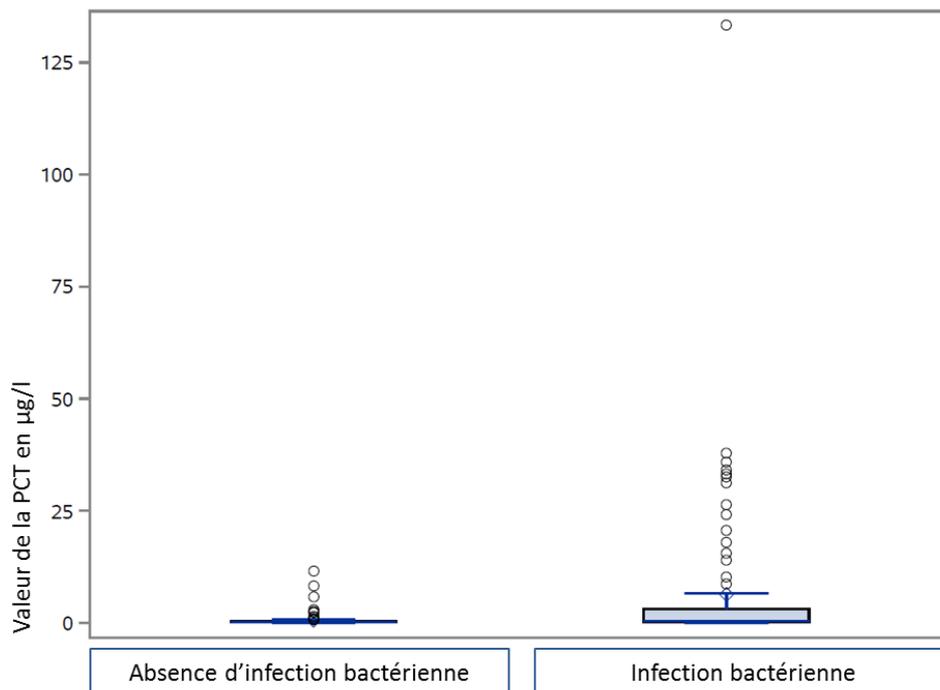


Figure 13 : Taux de PCT en fonction de la présence ou de l'absence d'une infection bactérienne, en considérant que les étiologies inconnues n'étaient pas des infections bactériennes.

Lorsque nous considérons que tous les patients du groupe « étiologie inconnue » avaient une infection bactérienne, les résultats statistiques étaient similaires : la PCT était significativement plus élevée dans la population I, avec une médiane de 0.32[0.14-1.50] versus 0.16[0.12-0.28], $p < 0.0001$.

5. PCT et infection bactérienne certaine/ probable :

Nous avons ensuite étudié le taux de PCT en fonction du statut infectieux : infection bactérienne certaine avec documentation bactériologique, infection bactérienne probable mais sans agent infectieux retrouvé, ou absence d'infection bactérienne. Quarante-huit infections ont été documentées. Dans les infections bactériennes certaines, la moyenne de PCT était à $7.53 \mu\text{g/l} \pm 12.14 \mu\text{g/l}$ versus $4.65 \pm 22.14 \mu\text{g/l}$ dans les infections bactériennes probables et $0.46 \pm 1.42 \mu\text{g/l}$ en absence d'infection bactérienne. Le taux de PCT était significativement plus élevé dans les infections bactériennes certaines par rapport au taux dans les infections bactériennes probables, lui-même plus élevé que dans le groupe non infecté, $p < 0.0001$ (figures 14 et 15).

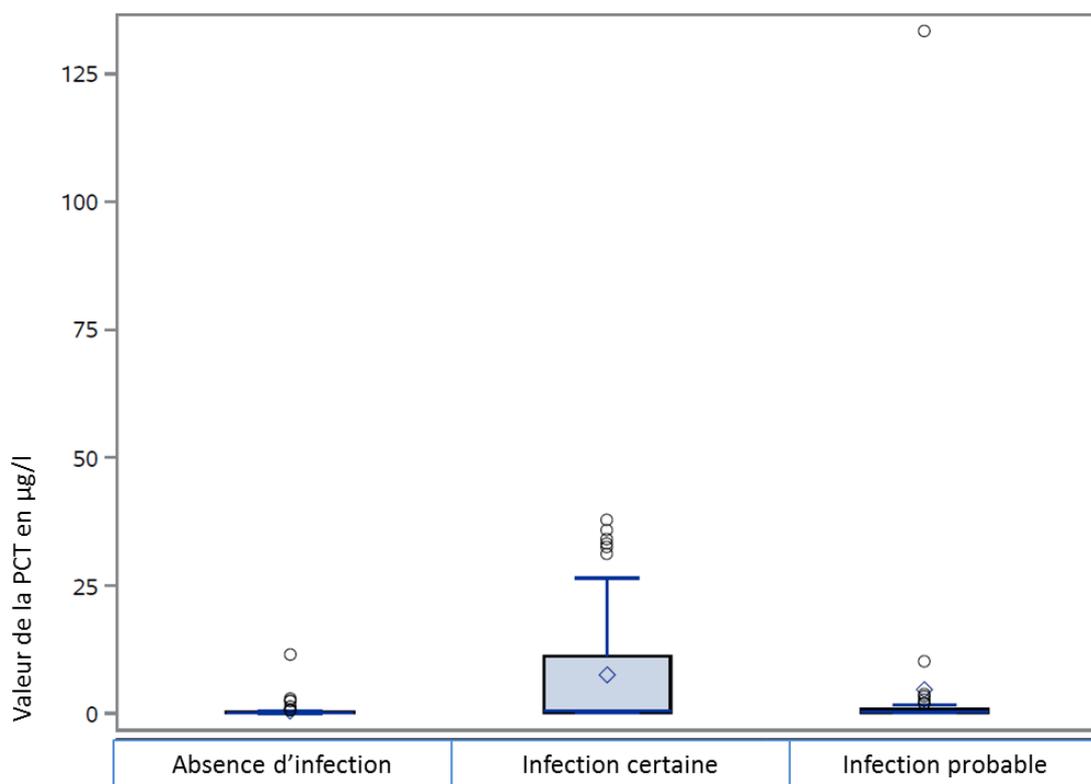


Figure 14 : Valeur de la PCT en fonction du type d'infection bactérienne : absence, certaine, probable

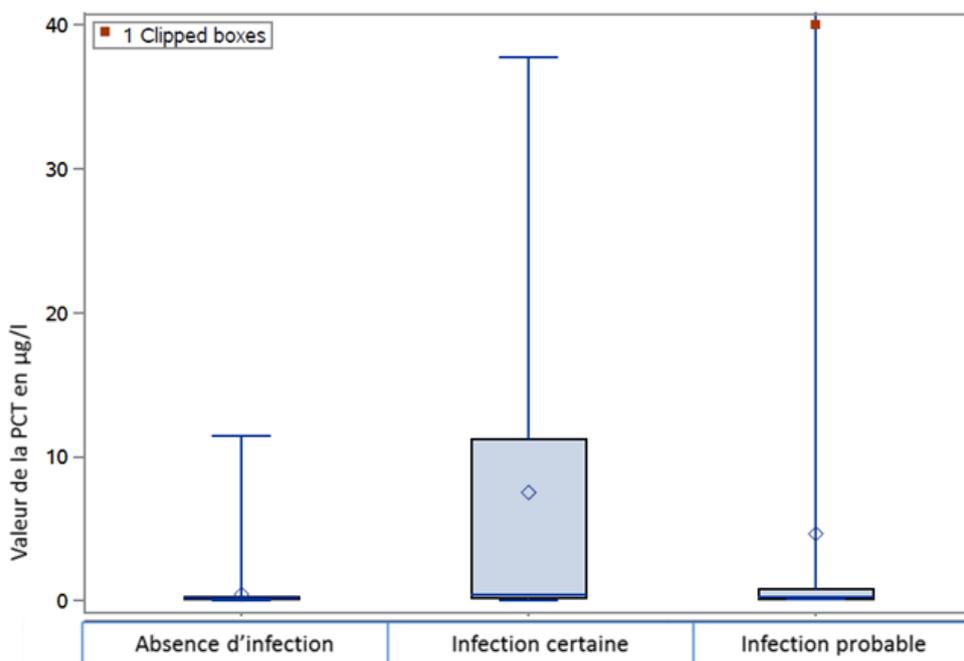


Figure 15 : Valeur de la PCT en fonction du type d'infection bactérienne : absence, certaine, probable (Les variables extrêmes ne sont pas représentées sur le graphique, mais sont bien présentes pour l'analyse)

6. Courbes ROC de la PCT

Nous avons tracé une courbe ROC, de la PCT pour le diagnostic d'infection bactérienne. L'AROC était à 0.71 (IC 95% (0.63-0.78)). (Figure 16)

Le seuil de PCT permettant d'obtenir la meilleure Se et Sp pour le diagnostic d'infection bactérienne a été obtenu par le calcul de l'indice de Youden. En considérant que les patients « étiologie inconnue » n'avaient pas d'infection bactérienne, le seuil de PCT était à 0.32 μ g/l permettant d'obtenir une Se à 58% et une Sp à 74%.

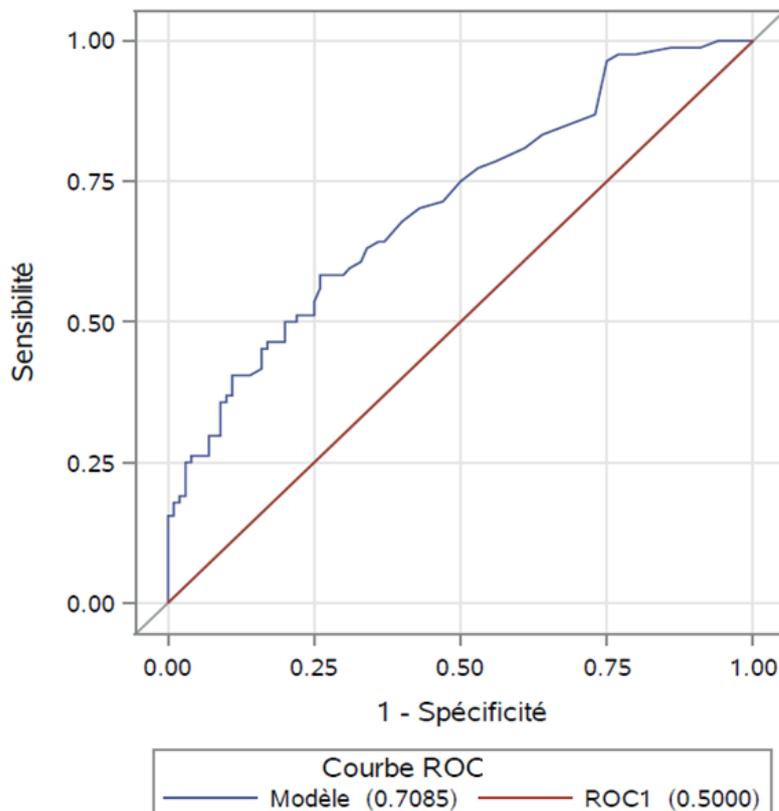


Figure 16 : Courbe ROC de la PCT devant une infection bactérienne, en considérant que les patients « étiologie inconnue » n'avaient pas d'infection bactérienne. AROC =0.71 (IC 95% (0.63-0.78))

En excluant les patients « étiologie inconnue », les résultats étaient proches avec une AROC à 0.73 (IC 95%(0.65-0.80), et un seuil optimal de PCT retrouvé selon l'indice de Youden à 0.38 μ g/l permettant d'obtenir une Se à 58% et une Sp à 79%.

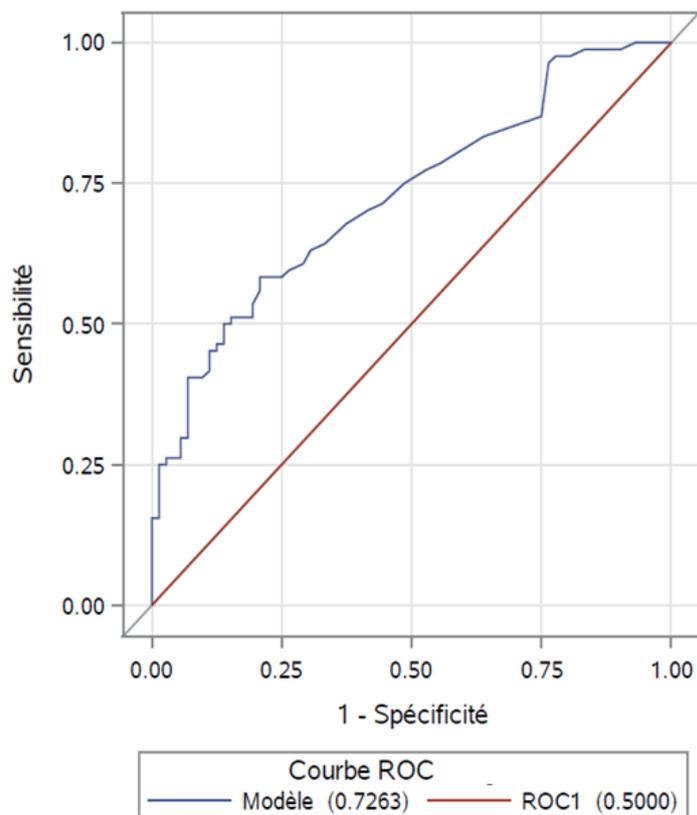


Figure 17: courbe ROC de la PCT pour les infections bactériennes avec exclusion des patients « étiologie inconnue »

Si on considère que tous les patients avec « étiologie inconnue » ont en fait une infection bactérienne, l'AROC était à 0.69 (IC 95% (0.61-0.76)). Le seuil optimal de PCT retrouvé selon l'indice de Youden était à $0.31\mu\text{g/l}$ permettant d'obtenir une Se à 51% et une Sp à 79%.

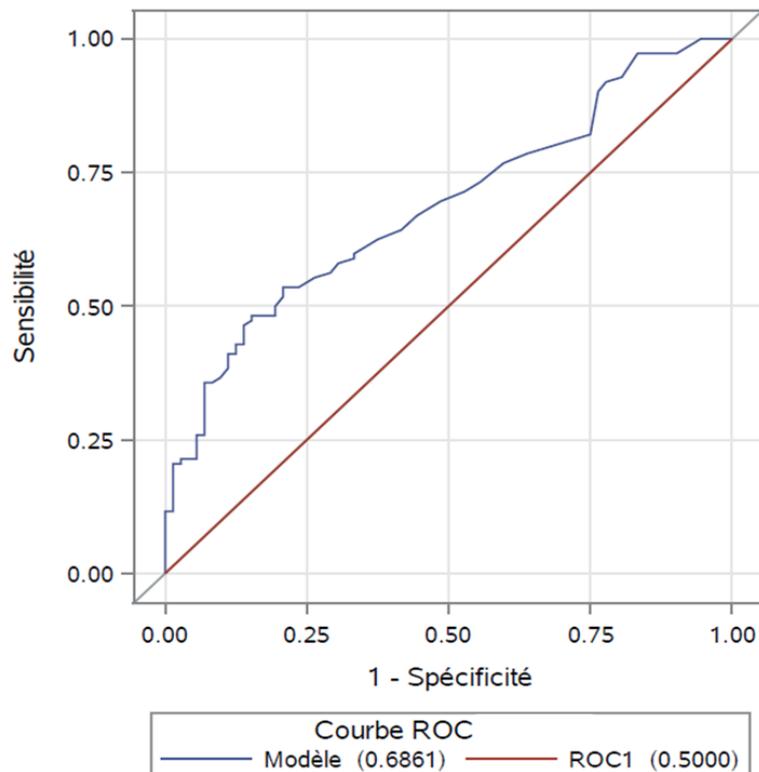


Figure 18 : courbe ROC de la PCT pour les infections bactériennes en analyse de sensibilité

Dans les infections bactériennes documentées, en excluant les patients « étiologie inconnue », l'AROC était à 0.72 (IC 95% (0.63-0.81)), le seuil optimal selon l'indice de Youden était à $0.31\mu\text{g/l}$ ce qui permettait d'obtenir une Se à 56% et une Sp à 75%.

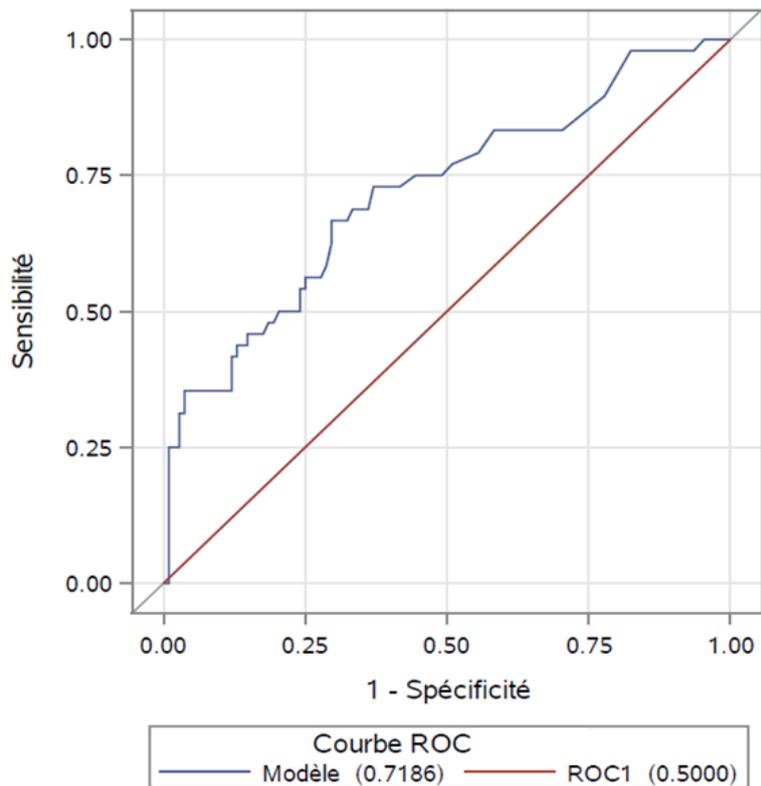


Figure 19 : courbe ROC de la PCT dans les infections bactériennes documentées

7. Caractéristiques opératoires de la PCT

Pour un seuil de PCT optimal à $0.30\mu\text{g/l}$ selon l'indice de Youden, en considérant les patients « étiologie inconnue » comme n'ayant pas d'infection bactérienne, les caractéristiques opératoires étaient les suivantes : Se à 58.3% (IC 95% 0.48-0.69), Sp à 74.0%(IC 95% 0.64-0.83), VPP à 65.3% (IC 95% 0.55-0.76), VPN à 67.9% (IC 95% 0.59-0.77).

Dans les infections bactériennes documentées, pour un seuil de PCT à $0.3\mu\text{g/l}$, la Se était à 66.7% (IC 95% 0.53-0.80), la Sp à 70.4% (IC 95% 0.62-0.79), la VPP à 50% (IC95% (0.38-0.62)) et la VPN à 82.6% (IC95%(0.75-0.90)).

Le tableau 2 présente les caractéristiques opératoires de la PCT dans deux hypothèses : la première est que les patients avec une étiologie inconnue n'ont pas d'infection bactérienne et la seconde concerne les infections documentées uniquement en excluant les patients avec une étiologie inconnue.

Hypothèse de la population analysée	SENSIBILITE	SPECIFICITE	VPP	VPN
Patients avec « étiologie inconnue » n'ont pas d'infection bactérienne	58.3% IC 95% (0.48-0.69)	74% IC 95% (0.65-0.83)	65.3% IC 95% (0.54-0.76)	67.9% IC 95% (0.59-0.77)
Infection bactérienne documentée en excluant les « étiologies inconnues »	66.7% IC 95% (0.53-0.80)	70.4% IC 95% (0.62-0.79)	50% IC 95% (0.38-0.62)	82.6% IC 95% (0.75-0.90)

Tableau 2 : caractéristiques opératoires de la PCT en fonction de deux hypothèses de population analysée.

8. Résultats retrouvés pour un seuil de PCT à 0.3µg/l

Dans les différentes hypothèses testées, la valeur seuil de PCT retenue est assez similaire, proche de 0.3µg/l. Soixante-quinze patients avaient une PCT supérieure ou égale à 0.3µg/l. Parmi eux, nous avons noté 53 infections bactériennes. Parmi les étiologies non bactériennes, nous avons relevé 3 infections virales dont une grippe, 2 hémopathies (lymphome folliculaire et myélofibrose primitive), 4 néoplasies (carcinose péritonéale d'une néoplasie ovarienne, métastase pulmonaire d'un primitif inconnu, un adénocarcinome prostatique, une néoplasie pulmonaire), 3 MAI (une maladie de Still, une spondylarthrite ankylosante, une périartérite noueuse), et une oligoarthrite goutteuse. Sept patients sans infection bactérienne avaient une PCT supérieure à 1µg/l : une grippe, 3 néoplasies ou hémopathies, un traumatisme compliqué d'une rhabdomyolyse, une spondylarthrite ankylosante (PCT très élevée à 11µg/l), et un

patient qui a évolué de façon spontanément favorable sans qu'une étiologie n'ait été retrouvée.

Cent-neuf patients avaient une PCT inférieure à $0.3\mu\text{g/l}$. Parmi eux nous avons retrouvé 35 infections bactériennes. Sur les 84 infections bactériennes retrouvées, 41.67% avaient une PCT inférieure à $0.3\mu\text{g/l}$.

9. Concernant la CRP

La CRP était, à l'instar de la PCT, significativement plus élevée dans les infections bactériennes par rapport à la population NI : dans le groupe NI, sa moyenne était de $87.64\pm 71.83\text{mg/l}$ versus $142.18\pm 101.59\text{mg/l}$ dans le groupe I, $p<0.0001$ (figure 20).

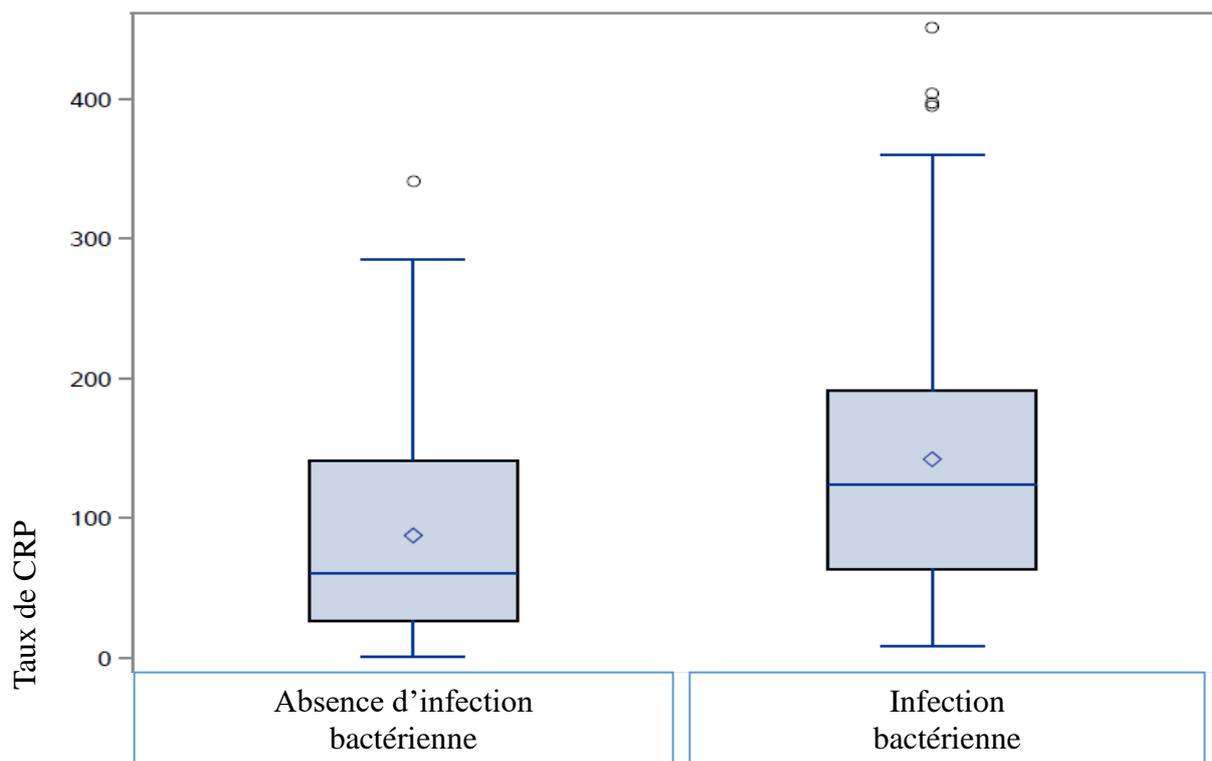


Figure 20 : taux de CRP en fonction de l'absence ou de la présence d'une infection bactérienne.

Ces résultats concernant la CRP étaient similaires en excluant les patients « étiologie inconnue » de l'analyse: la CRP était significativement plus élevée dans le groupe I, versus NI, $p=0.0003$.

Nous avons également évalué la valeur de la CRP en fonction du statut bactérien et comparé les taux de CRP dans les groupes sans infection bactérienne documentée et avec infection bactérienne documentée. Dans le groupe sans infection bactérienne documentée, la moyenne de la CRP était à 97.92 +/-77.78 mg/l contre 161.57 +/-113.33 mg/l dans le groupe infection documentée. Le taux de CRP était significativement plus élevé dans le groupe avec une infection documentée, $p= 0.0006$.

Nous avons comparé les courbes ROC de la PCT et de la CRP (figure 21). L'AROC de la PCT était à 0.71 et celle de la CRP à 0.69. Cette différence n'était pas statistiquement significative, $p> 0.35$.

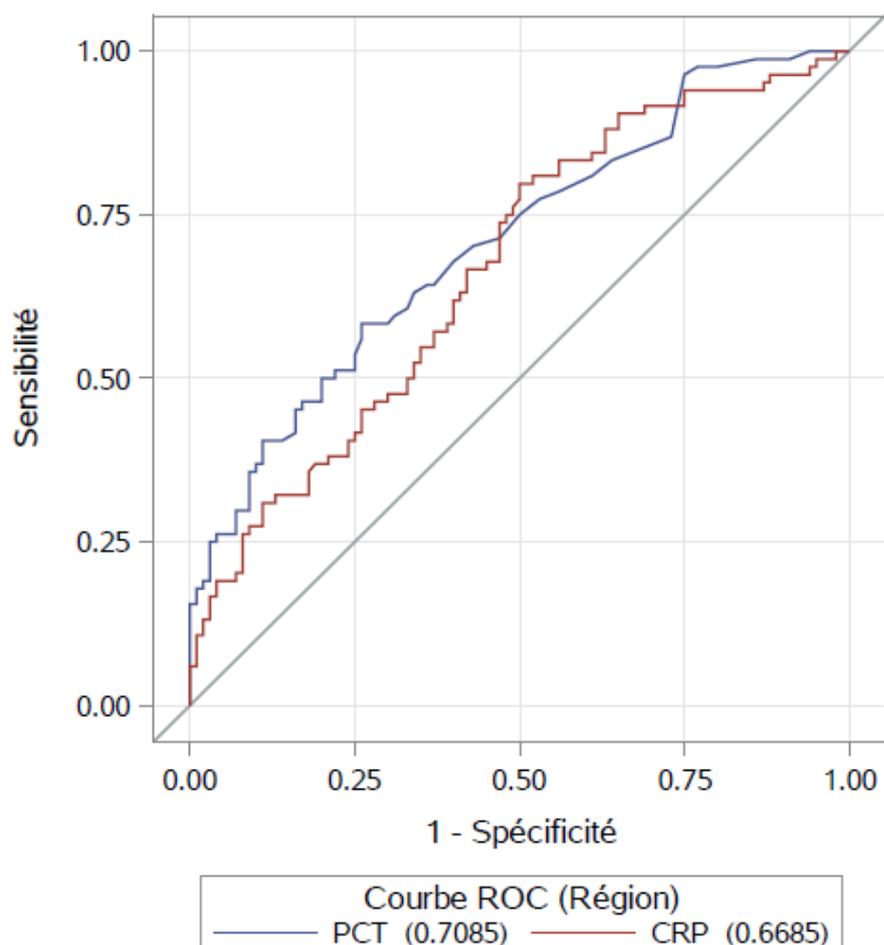


Figure 21 : comparaison des courbes ROC de la PCT et de la CRP dans la population totale.

10. Valeur pronostique de la PCT?

Nous avons étudié le taux de PCT en fonction de la gravité. L'évènement « grave » était défini comme un décès ou un transfert en réanimation. Seulement 11 patients présentaient un évènement grave dans notre cohorte. Parmi eux, la moyenne de PCT était de $3.90 \pm 9.82 \mu\text{g/L}$ versus $3.14 \pm 12.07 \mu\text{g/l}$ dans le groupe non grave. La différence était non significative, $p=0.35$. Il est difficile de faire des conclusions sur la valeur pronostique de la PCT devant la faiblesse de notre effectif de patients ayant présenté un évènement grave.

DISCUSSION

1. La PCT est-elle un marqueur diagnostique d'infection bactérienne devant une fièvre et/ou un syndrome inflammatoire en médecine interne ?

Concernant notre critère de jugement principal, dans notre étude, la PCT était significativement plus élevée dans les infections bactériennes. Le seuil de positivité de la PCT au CHU d'Amiens est à 0.5µg/l. Dans notre étude, seuls 55 patients (29.9%) avaient une PCT supérieure à 0.5µg/l. Parmi eux, 13 patients (23.63%) n'avaient pas d'infection bactérienne : quatre patients avec une « étiologie inconnue », deux lymphomes, une périartérite noueuse, une spondylarthrite ankylosante, une oligoarthritis goutteuse, une néoplasie pulmonaire avec métastases hépatiques, une grippe, une infection virale non documentée, et un traumatisme physique compliqué d'une rhabdomyolyse. Le seuil optimal retrouvé dans notre étude permettant la meilleure Se et Sp était à 0.3µg/l. Or 40% des patients avec une infection bactérienne avait une PCT inférieure à 0.3µg/l. Inversement, nous avons retrouvé 22 patients sans étiologie bactérienne avec une PCT supérieure à 0.3µg/l. A noter également que 7 patients sans étiologie bactérienne retrouvée avaient une PCT élevée, supérieure à 1µg/l (une grippe, 3 néoplasies ou hémopathies, un traumatisme compliqué d'une rhabdomyolyse, une spondylarthrite ankylosante (PCT très élevée à 11µg/l), et un patient avec « étiologie inconnue »).

Ces résultats peuvent s'expliquer par le manque de connaissances de la physiopathologie de la sécrétion de PCT, notamment sur les voies d'activation de la PCT, incluant des cytokines proinflammatoires comme l'Il 1, le TNF alpha, l'Il 6 [11].

Dans la littérature nous retrouvons plusieurs cas de patients hospitalisés en secteur d'hospitalisation conventionnelle qui ne présentent pas d'infection bactérienne mais qui ont néanmoins un taux de PCT supérieur à 0.5µg/l. Delèvaux [5] avait trouvé 5 patients sans infection bactérienne qui présentaient une PCT supérieure à 0.5µg/l dans son étude : trois infections virales (EBV, CMV, et une méningite à entérovirus), une arthrite microcristalline, et une vascularite digestive. Dans un précédent travail elle avait retrouvé 3 faux positifs : deux infections virales et une chondrocalcinose [6]. Queyrel [8] avait retrouvé un patient porteur d'une micropolyangéite avec une PCT à 6.2µg/l. Les diagnostics non bactériens avec PCT

positive dans des services de médecine interne publiés dans la littérature sont proches de nos résultats.

Concernant les néoplasies : Patout [30] a montré dans son étude que la PCT était augmentée dans les cancers pulmonaires neuroendocrines ou avec des métastases pulmonaires : un taux supérieur à $0.15\mu\text{g/l}$ était lié à un composant neuroendocrine, la médiane de PCT étant d'ailleurs supérieure dans les cancers pulmonaires à petites cellules par rapport aux adénocarcinomes. La présence de métastases hépatiques était corrélée à une augmentation de la PCT (médiane à $0.37\mu\text{g/l}$ vs 0.09 , $p < 0.001$). Keramidaris [31] a montré également que les cancers colorectaux avec métastases avaient une PCT plus élevés que les cancers non métastatiques, $p = 0.01$. Ruiz-Esteban [9] avait trouvé également des taux de PCT élevés avec une moyenne de PCT à $1.25\mu\text{g/l}$ (IC 95% $0-4.03$) dans sa population avec une étiologie tumorale.

Concernant la spondylarthrite ankylosante : Ozmen [32] a étudié la PCT dans une cohorte de patients avec spondylarthropathie ankylosante. Trente patients étaient traités par antiTNF alpha et 31 par traitement conventionnel. La PCT était inférieure à $0.05\mu\text{g/l}$ pour tous les patients. Nous pouvons supposer une influence du traitement sur le taux de PCT : en effet, le TNF alpha semble avoir un rôle dans la sécrétion de procalcitonine. Son augmentation précède une augmentation de PCT et son taux est plus important dans les infections à BGN qui semblent également avoir un taux de PCT plus élevé que les autres bactéries [16]. Concernant notre patient, c'était une découverte de spondylarthrite ankylosante. Sa pathologie n'était donc pas encore traitée ce qui peut expliquer cette divergence de résultats.

Concernant l'oligoarthrite goutteuse : les données de la littérature sont assez discordantes. En effet, Choi [[11] avait retrouvé des taux de PCT bas devant une arthrite goutteuse avec une moyenne à $0.09 \pm 0.11\mu\text{g/l}$. Le taux était significativement plus élevé dans les infections bactériennes, $p = 0.001$. Zhang [33] a étudié les taux de PCT chez des patients avec un antécédent de goutte chronique et une fièvre. Aucune différence significative n'était retrouvée sur le taux de PCT entre les poussées de goutte et les infections bactériennes. 57% (39/68) des patients non infectés, avec une poussée de goutte, avaient une PCT $> 0.5\mu\text{g/l}$. La sensibilité de la PCT pour les infections bactériennes chez les patients avec goutte chronique était de 33.9% et la spécificité de 74.4%.

Concernant les lymphomes : Liu [34] a étudié la PCT chez des patients neutropéniques fébriles aux antécédents de lymphome non Hodgkinien, et a comparé sa valeur entre les groupes non infectés, avec une infection clinique, et avec une infection documentée microbiologiquement. La PCT était significativement plus élevée dans le groupe infection

documentée, que dans le groupe infection clinique, elle-même plus élevée par rapport au groupe non infecté. Cependant, la moyenne dans le groupe avec une fièvre d'origine indéterminée était de $0.36\mu\text{g/l}$ (IC 95% 0.05-7.62), l'intervalle de confiance comprend donc des valeurs de PCT supérieures à $0.5\mu\text{g/l}$, donc positives. Hangai [35] a comparé les taux de PCT chez des patients fébriles avec un antécédent d'hémopathie maligne, entre un groupe non infecté, un groupe infecté avant chimiothérapie et un groupe infecté après chimiothérapie. Les groupes infectés avant et après chimiothérapie avaient une PCT significativement plus élevée que le groupe non infecté, et la moyenne de PCT dans le groupe I était à $0.13 \pm 0.19\mu\text{g/l}$. Les données de la littérature sont donc discordantes. Ici encore, la méconnaissance de la cascade inflammatoire conduisant à l'augmentation de sécrétion de la PCT peut expliquer ces résultats.

Concernant la grippe : Hammond [36] a étudié la valeur de la PCT chez des patients avec une grippe H1N1 prouvée par PCR et sans infection bactérienne. Dans sa population, 63% des patients avaient une PCT supérieure à $1\mu\text{g/l}$. La grippe semble dans cette étude augmenter la PCT, néanmoins il ne concluait pas que la PCT était un bon marqueur diagnostique de grippe, les spécificité et sensibilité étant faibles.

Malgré son taux plus important dans les infections bactériennes, ce marqueur nous apparaît donc difficile à utiliser en routine : il peut être positif devant une étiologie non bactérienne et ce même à un taux élevé. Nous avons également relevé un nombre important de patients avec une infection bactérienne et une PCT inférieure à $0.3\mu\text{g/l}$. De plus, nous pensions montrer que la PCT avait une meilleure valeur diagnostique que la CRP qui est un marqueur standard utilisé en routine et moins cher que la PCT. Or, les AROC de la PCT et de la CRP ont été comparées et aucune différence significative n'a été relevée. A l'instar de la PCT, la CRP est également significativement plus élevée dans les infections bactériennes. La PCT n'apparaît donc pas comme un meilleur marqueur que la CRP.

2. Quel seuil optimal de PCT ?

Le seuil permettant la meilleure sensibilité et spécificité dans notre population totale, était à $0.3\mu\text{g/l}$. Les études publiées antérieurement ne s'étaient intéressées pour la plupart qu'aux infections documentées et avaient exclu les infections probables. Le seuil retrouvé dans notre analyse des infections bactériennes documentées était à $0.37\mu\text{g/l}$ et permettait d'obtenir une Se à 66.7% et une Sp à 70.4%. Dans l'étude de Delèveaux [5], le seuil permettant d'obtenir la

meilleure spécificité et sensibilité était proche, à 0.35µg/l. Les sensibilité et spécificité obtenues étaient supérieures à nos valeurs : Se 72% et Sp 88%. Ghiringelli [7] avait retrouvé également un seuil à 0.30µg/l qui permettait d'obtenir une sensibilité à 96% et une spécificité à 89%. Queyrel [8] avait retrouvé une sensibilité à 65% et une spécificité bien inférieure à nos résultats à 57.1%. L'étude Ruiz Esteban [9] s'était également intéressée aux infections probables. Ils avaient trouvé un seuil optimal à 0.2µg/l permettant une Se à 59% et une Sp à 67%. Dans cette étude, la PCT n'orientait pas vers une infection bactérienne.

Ces différences dans les caractéristiques opératoires de la PCT dans notre étude et dans les études précédemment publiées peuvent s'expliquer par les différences dans les critères d'inclusion : inclusion de tous les patients, y compris si l'infection n'était pas documentée, si aucun diagnostic final n'était posé, si les patients avaient reçu un traitement immunosuppresseur. Cependant, le seuil optimal à retenir est probablement plus bas que celui de 0.5µg/l habituellement retenu par le laboratoire, et plus proche de 0.3 µg/l.

3. Population de l'étude, critères étudiés

Concernant notre population, elle était représentative d'un service de médecine interne avec des étiologies variées, infectieuses et non infectieuses. Nous avons rapporté une majorité d'infections bactériennes (n=84). Dans les étiologies non infectieuses, nous avons relevé des néoplasies, des hémopathies, des MAI, des maladies thromboemboliques, des arthrites microcristallines, des traumatismes et des causes « autres ». Nous avons pu observer la diversité de pathologies rencontrées dans un service de médecine interne, ce qui nous permet d'élargir nos résultats à un secteur d'hospitalisation de médecine conventionnelle. Les populations infectées et non infectées étaient comparables sur le sexe. En revanche, les patients avec une infection bactérienne étaient plus âgés et avaient plus souvent de la fièvre.

A l'inclusion, nous avons relevé des paramètres classiquement connus comme pouvant influencer le taux de PCT : l'insuffisance rénale définie par une clairance de la créatinine inférieure à 60ml/min, un antécédent de néoplasie ou d'hémopathie, un traumatisme physique de moins de trois mois, une maladie autoimmune ou inflammatoire et une opération chirurgicale dans les trois derniers mois. Seuls les insuffisants rénaux avaient une PCT augmentée à l'inclusion et ce de manière statistiquement significative, $p < 0.002$. Les autres antécédents n'influençaient pas la valeur de la PCT. C'est une notion importante à relever afin d'être vigilant devant un taux de PCT élevé chez un insuffisant rénal. Ceci a également été observé dans l'étude de Dahaba [27] : la PCT était plus élevée chez les insuffisants rénaux

non dialysés par rapport à une population saine et ce en absence d'infection bactérienne. Ils suggéraient que la diminution de la clairance rénale entraînait une accumulation de métabolites pro inflammatoires favorisant la sécrétion de PCT [37]

Nous avons choisi de retenir tous les diagnostics finaux, y compris si les infections bactériennes étaient non documentées. En effet, en pratique quotidienne, nous retenons le diagnostic d'infection bactérienne malgré l'absence de documentation devant un faisceau d'arguments clinico-biologiques, la documentation n'étant pas toujours possible. Nous ne réduisons donc pas la prescription antibiotique aux seules infections documentées. Exclure les patients avec une infection non documentée diminuerait la puissance de notre étude en réduisant son effectif et surtout nous éloignerait de la pratique courante. Dans le même raisonnement, nous avons choisi de retenir un diagnostic final inconnu : même si aucune étiologie n'était retrouvée ou si plusieurs étiologies pouvaient expliquer la fièvre ou le syndrome inflammatoire, ce qui est une situation rencontrée fréquemment en pratique clinique. Pour valider nos résultats nous avons mené plusieurs analyses :

- Analyse de l'ensemble de la population,
- Analyse en excluant les patients avec « étiologie inconnue »,
- Analyse de sensibilité : les patients avec une étiologie inconnue étaient considérés comme ayant tous une infection bactérienne, puis comme n'ayant aucune infection bactérienne,
- Analyse des infections documentées uniquement.

Pour chaque analyse les résultats retrouvés sont très proches : AROC entre 0.69 et 0.72, seuil de PCT entre 0.31 et 0.38 μ g/l, Se entre 51 et 58% et Sp entre 74 et 79%. Ces résultats similaires entre chaque analyse valident notre démarche de retenir la totalité des diagnostics finaux. Nos résultats sont donc assez robustes et représentatifs de la « vie réelle », où chaque infection ne peut pas toujours être documentée et où des fièvres et syndromes inflammatoires évoluent spontanément sans diagnostic retrouvé. Aucune étude publiée n'a étudié la population globale et a mené différents types d'analyse en fonction de la documentation des infections et de l'absence d'étiologie. C'est une des forces de notre étude.

Parmi les patients avec une fièvre et ou un syndrome inflammatoire, hospitalisés dans le service de médecine interne du CHU d'Amiens entre mars 2016 et juin 2017, certains n'ont pas eu de dosage de PCT, et d'autres n'ont pas été inclus dans l'étude. Ceci s'explique par différentes raisons : transfert d'un autre service hospitalier, PCT dosée à plus de 24h

d'hospitalisation, dosage de PCT omis... Tous les patients incluables n'ont donc probablement pas été inclus ce qui constitue un biais de recrutement potentiel.

4. Gold standard de l'étude

Nous avons choisi de comparer à la PCT à un gold standard basé sur le jugement du clinicien revu par le comité scientifique de l'étude : en effet, actuellement aucun test seul, en dehors d'une documentation microbiologique, n'est discriminant pour orienter une fièvre ou un syndrome inflammatoire vers une étiologie infectieuse ou non. Nous avons donc choisi le jugement du clinicien comme gold standard basé sur des critères cliniques, radiologiques, biologiques, épidémiologiques... Pour minimiser les erreurs de diagnostic secondaires à des erreurs de jugement du clinicien, chaque diagnostic était revu par le comité scientifique de l'étude : ainsi, si plusieurs étiologies pouvaient expliquer la fièvre ou le syndrome inflammatoire, les patients étaient classés dans le groupe « étiologie inconnue ». De la même manière, si une étiologie apparaissait inexacte pour le comité scientifique, le diagnostic pouvait être modifié et le patient classé dans un autre groupe étiologique. Cette revue par le comité scientifique permettait de diminuer le risque de biais de classification. Comme nous l'avons montré précédemment nous n'avons pas souhaité comparer la PCT en fonction des résultats des prélèvements microbiologiques et ainsi nous restreindre aux infections documentées. Ici encore cette démarche nous rapprochait de la vie réelle où le diagnostic final est toujours posé par le clinicien. Il est à noter que le clinicien posait le diagnostic final en ayant connaissance du taux de PCT. Ce taux pouvait influencer son jugement. Ce manque d'aveugle représente un biais potentiel.

5. La PCT, un marqueur pronostique ?

Nous avons étudié la PCT en fonction de la gravité pour observer sa valeur pronostique. Seulement 11 patients présentaient un évènement grave dans notre cohorte. La différence du taux de PCT était non significative entre les groupes grave et non grave, $p=0.35$. Il est difficile de faire des conclusions sur la valeur pronostique de la PCT devant la faiblesse de l'effectif de patients ayant présenté un évènement grave.

6. D'un point de vue économique

Dans notre centre, actuellement le dosage de PCT coûte 21.60euros (code 80B) et la CRP 2.43euros (code 9B). Nous avons montré précédemment qu'il n'y avait aucune différence significative sur les AROC de la CRP et de la PCT. La PCT n'est pas supérieure à la CRP pour nous orienter devant une fièvre ou un syndrome inflammatoire en médecine interne. La PCT étant bien plus coûteuse, il convient donc de privilégier la CRP et d'orienter le dosage de la PCT en fonction des critères précédemment décrits.

CONCLUSION

Dans notre étude nous avons montré que la PCT était significativement plus élevée dans les infections bactériennes par rapport aux autres causes. Pour un seuil de PCT optimal à 0.30µg/l selon l'indice de Youden, en considérant les patients « étiologie inconnue » comme n'ayant pas d'infection bactérienne, les caractéristiques opératoires étaient les suivantes : Se à 58.3% (IC 95% 0.48-0.69), Sp à 74.0%(IC 95% 0.64-0.83), VPP à 65.3% (IC 95% 0.55-0.76), VPN à 67.9% (IC 95% 0.59-0.77).

Cependant, plusieurs patients avec une étiologie non bactérienne avaient une PCT positive : une grippe, des lymphomes, des néoplasies, une spondylarthrite ankylosante, une goutte... Nous avons également retrouvé 40% des patients avec une infection bactérienne qui avaient une PCT négative. Par ailleurs, les AROC de la CRP et de la PCT n'étaient pas statistiquement différentes, la PCT n'est donc pas, dans ce contexte, un meilleur marqueur diagnostique que la CRP, avec un coût bien plus important. Ces différents résultats ont été confirmés par chacune de nos analyses (population totale, exclusion des « étiologies inconnues », analyse de sensibilité, analyse des infections documentées). Nos résultats montrent que la PCT n'est pas un marqueur à utiliser en routine à visée diagnostique devant une fièvre et/ou un syndrome inflammatoire dans un service de médecine interne. En revanche il peut être utile dans des cas particuliers pour orienter le diagnostic : par exemple devant une forte suspicion d'étiologie non bactérienne chez des patients avec une maladie inflammatoire, autoimmune ou néoplasique. Une PCT négative, inférieure à 0.3µg/l est un argument supplémentaire en défaveur d'une infection, qui peut aider à l'introduction d'une thérapeutique immunosuppressive. Inversement, une PCT élevée est un argument supplémentaire en faveur d'une étiologie bactérienne si elle est fortement suspectée. Ce marqueur doit s'utiliser au cas par cas avec une interprétation prudente, en tenant compte du contexte global, clinique, biologique, radiologique, épidémiologique.

ANNEXE : CASE REPORT FORM

Recueil de données, Etude de la valeur diagnostique de la procalcitonine dans les fièvres et les syndromes inflammatoires chez les patients hospitalisés en médecine interne :

Identité :

- nom (trois premières lettres) : ____
- prénom (deux premières lettres) : ____
- date de naissance dd/mm/yyyy : __/__/____
- sexe H/F :
- date d'entrée dans le service dd/mm/yyyy : __/__/____
- date de dosage de la pct dd/mm/yyyy : __/__/____

Critères d'inclusion : cocher la case correspondant	Oui	Non
Température supérieure à 38.5°C		
CRP supérieure à 5mg/L		
Antibiothérapie depuis plus de 12 heures avant le dosage de la PCT		
Dosage de la PCT dans les 12 premières heures d'hospitalisation		

Antécédents du patient, Critères connus comme modifiant la PCT	Oui	Non	Si oui laquelle/ lequel :
Insuffisance rénale définie comme clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min			
Dialyse			
Maladie autoimmune			
Cancer			
Chirurgie dans les trois mois			
Traumatisme physique dans les trois derniers mois			

Bilan biologique à l'entrée dans le service :	
taux de la pct (en µg/l) :	____, __ µg/l
taux de la crp (en mg/l) :	____, __ mg/l
taux des globules blancs (10 ³ /mm ³) :	____, __ 10 ³ /mm ³
taux des polynucléaires éosinophiles (10 ³ /mm ³)	____, __ 10 ³ /mm ³
taux des polynucléaires neutrophiles (10 ³ /mm ³)	____, __ 10 ³ /mm ³
taux des polynucléaires basophiles (10 ³ /mm ³)	____, __ 10 ³ /mm ³
taux des lymphocytes	____, __ 10 ³ /mm ³
taux des monocytes	____, __ 10 ³ /mm ³
taux de l'hémoglobine (en g/dL)	____, __ g/dl
-valeur de la créatinine (en µmol/L)	____, __ µmol/l
-valeur du fibrinogène (en g/l)	____, __ g/l
-valeur de la ferritine (en µg/l)	____, __ µg/l
-valeur de la vitesse de sédimentation (en msec)	____ msec
Electrophorèse des protéines sériques	
Albumine	____ g/l
Alfa 1 globuline	____ g/l
Alfa 2 globuline	____ g/l
Béta 1 globuline	____ g/l
Béta 2 globuline	____ g/l
Gamma globuline	____ g/l

Etiologie retenue :

1. Infectieuse	OUI	NON
Infection		
Bactérienne		
Virale		
Parasitaire		

Quel germe, si identifié :	
-----------------------------------	--

Type d'infection :	OUI	NON
Broncho-pulmonaire		
Infection bronchopulmonaire :		
Pneumopathie		
Exacerbation aigüe d'une bronchopneumopathie obstructive		
Neurologique		
Infection neuroméningée :		
Méningite		
Encéphalite		
Cutanée		
Infection des tissus mous		
Infection de pied diabétique		
Urinaire		
Pyélonéphrite aigue (femme)		
Cystite (femme)		
Infection urinaire masculine		
Osseuses		
Infection de prothèse		
Arthrite		
Spondylodiscite		
Endocardite		
Bactériémie		
Digestives		
Angiocholite		
Pancréatite		
Diverticulite		

Autres infections, développer :

Méthode(s) d'identification du germe :	OUI	NON
Hémocultures		
Ponction articulaire		
Examen cyto bactériologique des crachats		
Liquide bronchiolo alvéolaire		
Examen cyto bactériologiques des urines		
Ponction d'ascite		
Ponction biopsie vertébrale		
Ponction lombaire		

Autres méthodes d'identification (développer) :

2. Autres pathologies	Oui	Non	Préciser le type / la localisation
Néoplasie			
Thrombose veineuse profonde			
Poussée maladie auto immune ou inflammatoire			
Arthrite micro cristalline			
Allergie			

Précisions complémentaires :

Traitement :

Traitement reçu	Oui	Non	Si oui lequel :
Antibiotique :			
Antiviral :			
Antiparasitaire :			

Voies d'administration : IV : intraveineux, PO : voie orale, SC : voie sous cutanée

Première ligne d'antibiothérapie :

Traitement antibiotique :	
Antibiotique numéro 1	
Nom de l'antibiotique	
Date d'introduction : jj/mm/aa	_/_/___
Date de fin : jj/mm/aa	_/_/___
Administration IV du jj/mm/aaaa au jj/mm/aaaa :	_/_/___ au _/_/___
Administration PO du jj/mm/aaaa au :	_/_/___ au _/_/___
Administration SC du jj/mm/aaaa au :	_/_/___ au _/_/___
Antibiotique numéro 2 :	
Nom de l'antibiotique	
Date d'introduction : jj/mm/aa	_/_/___
Date de fin : jj/mm/aa	_/_/___
Administration IV du jj/mm/aaaa au jj/mm/aaaa :	_/_/___ au _/_/___
Administration PO du jj/mm/aaaa au :	_/_/___ au _/_/___
Administration SC du jj/mm/aaaa au :	_/_/___ au _/_/___
Antibiotique numéro 3 :	
Nom de l'antibiotique	

Date d'introduction : jj/mm/aa	_/_/___
Date de fin : jj/mm/aa	_/_/___
Administration IV du jj/mm/aaaa au jj/mm/aaaa :	_/_/___ au _/_/___
Administration PO du jj/mm/aaaa au :	_/_/___ au _/_/___
Administration SC du jj/mm/aaaa au :	_/_/___ au _/_/___
Antibiotique numéro 4 :	
Nom de l'antibiotique	
Date d'introduction : jj/mm/aa	_/_/___
Date de fin : jj/mm/aa	_/_/___
Administration IV du jj/mm/aaaa au jj/mm/aaaa :	_/_/___ au _/_/___
Administration PO du jj/mm/aaaa au :	_/_/___ au _/_/___
Administration SC du jj/mm/aaaa au :	_/_/___ au _/_/___

Deuxième ligne d'antibiothérapie si modification thérapeutique :

Antibiotique numéro 1	
Nom de l'antibiotique	
Date d'introduction : jj/mm/aa	_/_/___
Date de fin : jj/mm/aa	_/_/___
Administration IV du jj/mm/aaaa au jj/mm/aaaa :	_/_/___ au _/_/___
Administration PO du jj/mm/aaaa au :	_/_/___ au _/_/___
Administration SC du jj/mm/aaaa au :	_/_/___ au _/_/___
Antibiotique numéro 2 :	
Nom de l'antibiotique	
Date d'introduction : jj/mm/aa	_/_/___
Date de fin : jj/mm/aa	_/_/___
Administration IV du jj/mm/aaaa au jj/mm/aaaa :	_/_/___ au _/_/___
Administration PO du jj/mm/aaaa au :	_/_/___ au _/_/___
Administration SC du jj/mm/aaaa au :	_/_/___ au _/_/___
Antibiotique numéro 3 :	
Nom de l'antibiotique	

Date d'introduction : jj/mm/aa	_/_/____
Date de fin : jj/mm/aa	_/_/____
Administration IV du jj/mm/aaaa au jj/mm/aaaa :	_/_/____ au _/_/____
Administration PO du jj/mm/aaaa au :	_/_/____ au _/_/____
Administration SC du jj/mm/aaaa au :	_/_/____ au _/_/____
Antibiotique numéro 4 :	
Nom de l'antibiotique	
Date d'introduction : jj/mm/aa	_/_/____
Date de fin : jj/mm/aa	_/_/____
Administration IV du jj/mm/aaaa au jj/mm/aaaa :	_/_/____ au _/_/____
Administration PO du jj/mm/aaaa au :	_/_/____ au _/_/____
Administration SC du jj/mm/aaaa au :	_/_/____ au _/_/____

Autre prise en charge antibiotique, préciser :

Evolution :	
Date d'obtention de l'apyrexie jj/mm/aaaa	_/_/____
Date de négativation du syndrome inflammatoire jj/mm/aaaa	_/_/____
Date de sortie jj/mm/aaaa	_/_/____

Evolution :	Oui	Non
Retour à domicile		
Transfert en SSR		
Transfert dans un autre service hospitalier		
Transfert en réanimation		
Décès		

Si transfert dans un autre service hospitalier, préciser lequel :

Si décès :

Date de décès jj/mm/yyyy : _/_/____

Cause de décès, détailler :

Merci pour votre précieuse participation à cette étude

RÉFÉRENCES

1. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet Lond Engl.* 27 févr 1993;341(8844):515-8.
2. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly.* 6 août 2005;135(31-32):451-60.
3. de Kruif MD, Lemaire LC, Giebelen IA, Struck J, Morgenthaler NG, Papassotiriou J, et al. The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia. *Intensive Care Med.* mars 2008;34(3):518-22.
4. Jeong S, Park Y, Cho Y, Kim H-S. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 12 nov 2012;413(21-22):1731-6.
5. Delèvaux I, André M, Colombier M, Albuissou E, Meylheuc F, Bègue R-J, 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.
6. Delevaux I, André M, Begue RJ, Colombier M, Piette JC, Aumaître O. La procalcitonine permet-elle de différencier les infections bactériennes des maladies inflammatoires ? *Rev Médecine Interne.* déc 2001;22, Supplement 4:440s.
7. Ghiringhelli F, Lemaire V, Berthier S, Lorcerie B. Intérêt du dosage de la procalcitonine pour discriminer les maladies infectieuses des autres causes de syndromes inflammatoires. *Rev Médecine Interne.* déc 2001;22, Supplement 4:440s-441s.
8. Queyrel V, Lefebvre O, Hatron PY, Michon-Pasturel U, Fauchais AL, Lambert M, et al. La procalcitonine chez les patients fébriles hospitalisés en médecine interne. Étude prospective de janvier 1999 à janvier 2001. *Rev Médecine Interne.* déc 2001;22, Supplement 4:439s-440s.
9. Ruiz-Esteban R, Sarabia PR, Delgado EG, Aguado CB, Cuervo-Arango JA, Varela M. Procalcitonin and C-reactive protein levels as diagnostic tools in febrile patients admitted to a General Internal Medicine ward. *Clin Biochem.* janv 2012;45(1-2):22-5.
10. Lin C-H, Hsieh S-C, Keng L-T, Lee H-S, Chang H-T, Liao W-Y, et al. Prospective Evaluation of Procalcitonin, Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 and C-Reactive Protein in Febrile Patients with Autoimmune Diseases. *PloS One.* 2016;11(4):e0153938.
11. Choi ST, Song JS. Serum Procalcitonin as a Useful Serologic Marker for Differential Diagnosis between Acute Gouty Attack and Bacterial Infection. *Yonsei Med J.* sept 2016;57(5):1139-44.
12. 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 Lond Engl.* 21 févr 2004;363(9409):600-7.
13. Johansson N, Kalin M, Backman-Johansson C, Larsson A, Nilsson K, Hedlund J. Procalcitonin levels in community-acquired pneumonia - correlation with aetiology and severity. *Scand J Infect Dis.* nov 2014;46(11):787-91.
14. Ip M, Rainer TH, Lee N, Chan C, Chau SSL, Leung W, et al. Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral

- etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* oct 2007;59(2):131-6.
15. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* mai 2013;13(5):426-35.
 16. Guo SY, Zhou Y, Hu QF, Yao J, Wang H. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *Am J Med Sci.* juin 2015;349(6):499-504.
 17. Průcha M, Herold I, Zazula R, Dubská L, Kavka B, Dostál M. [Comparison of procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in the differential diagnosis of patients with sepsis syndrome in intensive care units]. *Vnitřní Lékařství.* juill 2003;49(7):541-7.
 18. Sandri MT, Passerini R, Leon ME, Peccatori FA, Zorzino L, Salvatici M, et al. Procalcitonin as a useful marker of infection in hemato-oncological patients with fever. *Anticancer Res.* oct 2008;28(5B):3061-5.
 19. Fu Y, Jiang H, Li L-X, Chen J, Zhang J-L, Wang L-L. [Application value of procalcitonin and immune inflammatory factors for prediction of bacteraemia in patients with hematologic malignancy combined with febrile neutropenia]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi Zhongguo Bing Li Sheng Li Xue Hui J Exp Hematol Chin Assoc Pathophysiol.* oct 2013;21(5):1296-300.
 20. Chenevier-Gobeaux C, Trabattoni E, Elfassy Y, Picard C, Guérin S, Borderie D, et al. Decisional procalcitonin thresholds are not adapted to elderly patients admitted to the emergency room. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem.* août 2012;17(5):477-81.
 21. Lee S-H, Chan R-C, Wu J-Y, Chen H-W, Chang S-S, Lee C-C. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients - a systemic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* déc 2013;67(12):1350-7.
 22. Manzano S, Bailey B, Girodias J-B, Galetto-Lacour A, Cousineau J, Delvin E. Impact of procalcitonin on the management of children aged 1 to 36 months presenting with fever without source: a randomized controlled trial. *Am J Emerg Med.* juill 2010;28(6):647-53.
 23. Fernández Lopez A, Luaces Cubells C, García García JJ, Fernández Pou J, Spanish Society of Pediatric Emergencies. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J.* oct 2003;22(10):895-903.
 24. Hicks CW, Engineer RS, Benoit JL, Dasarathy S, Christenson RH, Peacock WF. Procalcitonin as a biomarker for early sepsis in the emergency department. *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med.* avr 2014;21(2):112-7.
 25. Alba GA, Truong QA, Gaggin HK, Gandhi PU, De Berardinis B, Magrini L, et al. Diagnostic and Prognostic Utility of Procalcitonin in Patients Presenting to the Emergency Department with Dyspnea. *Am J Med.* 11 juill 2015;
 26. Sitter T, Schmidt M, Schneider S, Schiffel H. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. *J Nephrol.* juin 2002;15(3):297-301.
 27. Dahaba AA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive Care Med.* avr 2003;29(4):579-83.
 28. Lu X-L, Xiao Z-H, Yang M-Y, Zhu Y-M. Diagnostic value of serum procalcitonin in patients with chronic renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* janv 2013;28(1):122-9.
 29. Flahault A, Cadilhac M, Thomas G. Sample size calculation should be performed for design accuracy in diagnostic test studies. *J Clin Epidemiol.* août 2005;58(8):859-62.

30. Patout M, Salaün M, Brunel V, Bota S, Cauliez B, Thiberville L. Diagnostic and prognostic value of serum procalcitonin concentrations in primary lung cancers. *Clin Biochem.* déc 2014;47(18):263-7.
31. Keramidaris D, Koronakis N, Lagoudianakis EE, Pappas A, Koukoutsis I, Chrysikos I, et al. Procalcitonin in patients with colorectal cancer. *J BUON Off J Balk Union Oncol.* sept 2013;18(3):623-8.
32. Ozmen M, Oktay E, Tarhan EF, Aslan O, Oflazoglu U, Koseoglu MH. Serum procalcitonin levels in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* mai 2016;19(5):500-5.
33. Zhang J, Liu J, Long L, Zhou Q, Cheng J, Zhou B. [Value of procalcitonin measurement in the diagnosis of bacterial infections in patients with fever and flare of chronic gouty arthritis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 18 août 2015;95(31):2556-9.
34. Liu X, Wang DF, Fang Y, Ye WF, Liu S, Lou N. Initial procalcitonin level predicts infection and its outcome in patients with non-Hodgkin lymphoma with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma.* janv 2015;56(1):85-91.
35. Hangai S, Nannya Y, Kurokawa M. Role of procalcitonin and C-reactive protein for discrimination between tumor fever and infection in patients with hematological diseases. *Leuk Lymphoma.* avr 2015;56(4):910-4.
36. Hammond NE, Corley A, Fraser JF. The utility of procalcitonin in diagnosis of H1N1 influenza in intensive care patients. *Anaesth Intensive Care.* mars 2011;39(2):238-41.
37. Grace E, Turner RM. Use of procalcitonin in patients with various degrees of chronic kidney disease including renal replacement therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 déc 2014;59(12):1761-7.
38. Delèvaux I, André M, Meylheuc F, Bègue RJ, Aumaître O. Intérêt du dosage de la procalcitonine en médecine interne. *Rev Médecine Interne.* déc 2000;21, Supplément 4:517.

RESUME

Introduction : L'objectif de notre étude était d'évaluer si la procalcitonine (PCT) est un bon marqueur diagnostique d'infection bactérienne devant une fièvre et / ou un syndrome inflammatoire dans un service de médecine interne. L'objectif secondaire était de déterminer un seuil optimal de PCT pour le diagnostic d'infection bactérienne dans ce contexte.

Matériels : Nous avons mené d'avril 2016 à juin 2017 une étude prospective monocentrique dans le service de médecine interne du CHU d'Amiens. Tous les patients admis pour une température supérieure à 38.5°C et / ou une protéine C réactive (CRP) supérieure à 5mg/l ont eu un dosage de la PCT.

Résultats : Cent quatre-vingt-quatre patients ont été inclus : 84 avaient une infection bactérienne. La médiane de PCT dans les infections bactériennes était de 0.35µg/l [0.17-3], significativement plus élevée par rapport aux autres étiologies, p=0.01. La PCT était plus élevée dans les infections bactériennes documentées que dans les infections bactériennes probables. Le seuil optimal retrouvé était à 0.3µg/l, permettant d'obtenir une sensibilité à 58% et une spécificité à 74%. . Cependant, 22 patients sans infection bactérienne avaient une PCT > 0.3µg/l dont 7 avec une PCT très élevée (>1µg/l). Les aires sous la courbe ROC (AROC) de la PCT et de la CRP n'étaient pas statistiquement différentes.

Conclusion : Bien qu'étant plus élevée dans les infections bactériennes, une PCT positive peut être retrouvée dans d'autres étiologies. Son AROC n'est pas plus élevée que celle de la CRP. Elle n'apparaissait donc pas un meilleur marqueur diagnostique que la CRP. Elle ne doit pas être utilisée en routine mais au cas par cas.

ABSTRACT

Introduction: The aim was to study if a procalcitonin dosage can differentiate bacterial infection from other causes for patients admitted with fever or inflammatory syndrom in an internal medicine department. We also determinate the PCT cut-off which provides the best sensitivity and specificity.

Methods: We prospectively measured the PCT of every patient hospitalized in the internal medicine department of the Amiens University Hospital with fever (more than 38.5°C) and / or an elevated C reactive protein (>5mg/l), during the April 2016 to June 2017-period.

Results: One hundred and eighty-four patients were studied and 84 patients were diagnosed with a bacterial infection. The median PCT in bacterial infection was 0.35 µg/l (0.17-3), which was significantly higher than in other causes, $p=0.01$. The PCT was higher in documented bacterial infections than in non-documented infections. The optimal PCT-cutoff was 0.3 µg/l. With this level, the sensitivity was 58% and the specificity 74%. However; 22 patients with a PCT>0.3µg/l did not suffer from a bacterial infection and 7 patients without bacterial infection had a PCT >1µg/l. Besides, the area under the ROC curves (AROC) of the PCT and the CRP were not statistically different.

Conclusion: PCT was not a good biomarker to diagnose a bacterial infection in the setting of an internal medicine department. PCT measurement has to be used in particular conditions and not systematically when a patient is febrile or has an inflammatory process.

Résumé :

Introduction : L'objectif de notre étude était d'évaluer si la procalcitonine (PCT) est un bon marqueur diagnostique d'infection bactérienne devant une fièvre et / ou un syndrome inflammatoire dans un service de médecine interne. L'objectif secondaire était de déterminer un seuil optimal de PCT pour le diagnostic d'infection bactérienne dans ce contexte.

Matériels : Nous avons mené d'avril 2016 à juin 2017 une étude prospective monocentrique dans le service de médecine interne du CHU d'Amiens. Tous les patients admis pour une température supérieure à 38.5°C et / ou une protéine C réactive (CRP) supérieure à 5mg/l ont eu un dosage de la PCT.

Résultats : Cent quatre-vingt-quatre patients ont été inclus : 84 avaient une infection bactérienne. La médiane de PCT dans les infections bactériennes était de 0.35µg/l [0.17-3], significativement plus élevée par rapport aux autres étiologies, p=0.01. La PCT était plus élevée dans les infections bactériennes documentées que dans les infections bactériennes probables. Le seuil optimal retrouvé était à 0.3µg/l, permettant d'obtenir une sensibilité à 58% et une spécificité à 74%. Cependant, 22 patients sans infection bactérienne avaient une PCT > 0.3µg/l dont 7 avec une PCT très élevée (>1µg/l). Les aires sous la courbe ROC (AROC) de la PCT et de la CRP n'étaient pas statistiquement différentes.

Conclusion : Bien qu'étant plus élevée dans les infections bactériennes, une PCT positive peut être retrouvée dans d'autres étiologies. Son AROC n'est pas plus élevée que celle de la CRP. Elle n'apparaissait donc pas un meilleur marqueur diagnostique que la CRP. Elle ne doit pas être utilisée en routine mais au cas par cas.

Abstract:

Introduction: The aim was to study if a procalcitonin dosage can differentiate bacterial infection from other causes for patients admitted with fever or inflammatory syndrom in an internal medicine department. We also determinate the PCT cut-off which provides the best sensitivity and specificity.

Methods: We prospectively measured the PCT of every patient hospitalized in the internal medicine department of the Amiens University Hospital with fever (more than 38.5°C) and / or an elevated C reactive protein (>5mg/l), during the April 2016 to June 2017-period.

Results: One hundred and eighty-four patients were studied and 84 patients were diagnosed with a bacterial infection. The median PCT in bacterial infection was 0.35 µg/l (0.17-3), which was significantly higher than in other causes, p=0.01. The PCT was higher in documented bacterial infections than in non-documented infections. The optimal PCT-cutoff was 0.3 µg/l. With this level, the sensitivity was 58% and the specificity 74%. However; 22 patients with a PCT>0.3µg/l did not suffer from a bacterial infection and 7 patients without bacterial infection had a PCT >1µg/l. Besides, the area under the ROC curves (AROC) of the PCT and the CRP were not statistically different.

Conclusion: PCT was not a good biomarker to diagnose a bacterial infection in the setting of an internal medicine department. PCT measurement has to be used in particular conditions and not systematically when a patient is febrile or has an inflammatory process.