



HAL
open science

La procalcitonine comme marqueur précoce d'infection dans les décompensations aiguës de cirrhose

Ludivine Gan

► **To cite this version:**

Ludivine Gan. La procalcitonine comme marqueur précoce d'infection dans les décompensations aiguës de cirrhose. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02390632

HAL Id: dumas-02390632

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02390632>

Submitted on 3 Dec 2019

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.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**La procalcitonine comme marqueur précoce d'infection dans les
décompensations aiguës de cirrhose**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 18 Octobre 2019

Par Madame Ludivine GAN

Née le 5 avril 1991 à Paris 14ème (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de GASTRO-ENTÉROLOGIE ET HÉPATOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur BOTTA-FRIDLUND Danielle	Président
Monsieur le Professeur BERNARD Jean-Paul	Assesseur
Monsieur le Professeur GEROLAMI René	Assesseur
Monsieur le Docteur BORENTAIN Patrick	Directeur
Monsieur le Professeur Agrégé du Val-de-Grâce REY Philippe	Assesseur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**La procalcitonine comme marqueur précoce d'infection dans les
décompensations aiguës de cirrhose**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 18 Octobre 2019

Par Madame Ludivine GAN

Née le 5 avril 1991 à Paris 14ème (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de GASTRO-ENTÉROLOGIE ET HÉPATOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur BOTTA-FRIDLUND Danielle	Président
Monsieur le Professeur BERNARD Jean-Paul	Assesseur
Monsieur le Professeur GEROLAMI René	Assesseur
Monsieur le Docteur BORENTAIN Patrick	Directeur
Monsieur le Professeur Agrégé du Val-de-Grâce REY Philippe	Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Administrateur provisoire: Georges LEONETTI

Affaires Générales : Patrick DESSI
Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Asseseurs :

- aux Etudes : Jean-Michel VITON
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
 AGHABABIAN Valérie
 BELIN Pascal
 CHABANNON Christian
 CHABRIERE Eric
 FERON François
 LE COZ Pierre
 LEVASSEUR Anthony
 RANJEVA Jean-Philippe
 SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>)	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 FRANCES Yves (PU-PH) *Surnombre*
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) *disponibilité*
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) *Surnombre*
 BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
 FELICIAN Olivier (PU-PH)
 PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

ÉCOLE DU VAL DE GRACE

A Monsieur le médecin général Humbert BOISSEAUX

Directeur de l'École du Val-de-Grâce

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Officier de la Légion d'honneur

Officier dans l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre des Palmes académiques

HÔPITAL D'INSTRUCTION DES ARMÉES SAINTE-ANNE

Monsieur le Médecin Général Inspecteur Yves AUROY

Médecin chef de l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne

Professeur Agrégé du Val de Grâce

Officier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Médaille de la Défense Nationale – OR

Monsieur le Médecin Chef des Services de classe normale

Mehdi OULD-AHMED

Médecin chef adjoint de l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne

Professeur Agrégé du Val de Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre des palmes académiques

Monsieur le Médecin Chef des Services Hors classe Philippe REY

Coordinateur pédagogique de l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne

Professeur Agrégé du Val de Grâce

Chef du service de pathologie digestive

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre des palmes académiques

AU PRÉSIDENT DE JURY DE THÈSE

A Madame le Professeur Danielle BOTTA-FRIDLUND

Vous nous faites le grand honneur d'assurer la présidence de ce jury de thèse.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous portez à ce travail.

Nous vous prions d'accepter l'assurance de notre profond respect.

AUX MEMBRES DU JURY DE THÈSE

A Monsieur le Professeur Jean-Paul BERNARD

Vous nous faites l'honneur de votre présence au sein de ce jury de thèse.

Nous vous remercions d'avoir accepté d'évaluer notre travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération.

A Monsieur le Professeur René GEROLAMI

Vous nous faites l'honneur de siéger au sein de ce jury de thèse.

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail.

Soyez assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Médecin Chef des Services Hors Classe Philippe REY

Vous nous faites l'honneur de votre présence au sein de ce jury de thèse.

Nous vous remercions pour votre précieuse relecture de ce travail et pour vos nombreux conseils et votre soutien au cours de notre internat.

Soyez assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Patrick BORENTAIN

Merci d'avoir accepté d'initier et de diriger ce travail de thèse.

Nous vous remercions pour l'aide apportée dans la réalisation de ce travail et pour la sympathie qui vous caractérise.

Soyez assuré de notre profonde gratitude.

REMERCIEMENTS

Après de belles années d'externat lyonnais et d'internat ensoleillé entre Toulon et Marseille, une page se tourne. Mais heureusement, ce n'est qu'un début. Le début d'une nouvelle vie de chef, de nouvelles rencontres et toujours d'apprentissages. Cette thèse conclut le premier chapitre d'une, je l'espère, longue épopée médicale à venir. Elle est aussi l'occasion de remercier toutes celles et ceux, nombreux, qui ont été présents durant toutes ces années de dur mais gratifiant labeur.

J'ai de la chance d'être aussi bien entourée.

Merci :

À ma famille, maman bien sûr pour les colis depuis la p1, les dictons de motivation (#c'est à la fin de la foire qu'on compte les bouses) et le service après-vente 7/7 H24 qui a pu être sollicité à de nombreuses reprises. Merci pour le soutien indéfectible et tous les à-côtés. À mes sœurs, Zazon et Fonfon, compagnonnes de galères et de fous rires. Heureusement que vous êtes là. À Thomas et Cédric, merci d'être cools et de nous supporter. Aux oncles, tantes et cousins-cousines, que je cite puisqu'en fait on n'est pas nombreux : la team Lagues-Baget (peut-être qu'on arrivera à se revoir à un Noël prochain), la team Gecchele et la team Demain (qu'on voit moins mais qu'on n'oublie pas), merci d'être là même si c'est de loin, j'espère qu'on partagera encore beaucoup de fous rires à grands coups de bûches ratées et de wewishou. À GPL et GMP, à Mimine, toujours dans nos cœurs.

À Boule, pour ton soutien souvent moqueur mais indéfectible. Tu m'as souvent poussée à devenir encore meilleure, je te dois beaucoup. La vie n'est pas toujours un long fleuve tranquille, mais on forme une équipe qui gagne. Merci d'être là à mes côtés.

À Eustache, miaou d'amour.

À ma belle-famille, Fabienne, Éric, Constance, Capucine et tous les autres (forts nombreux). Merci de m'avoir accueillie et merci pour tous les bons moments que j'ai pu passer avec vous tous.

À mes amis de presque toujours, Marion, Mathou, Mimi, Matounours, Hugo ... J'ai enfin fini mes études, vous serez moins perdus pour suivre ☺ Merci pour tous nos bons moments partagés ensemble.

À Pepe, Bastian & Vivi, que de fous rires et d'aventures. Hâte de partager encore de nombreux week-ends avec vous jusqu'à notre retraite, on se voit vite à Munich !

À Vincent et Toinou, j'espère qu'on aura l'occasion de reboire des cocktails au blanc d'œuf et au vinaigre balsamique :p. Vous êtes les bienvenus dans le Sud quand vous voulez.

À mes amis – collègues des premières heures : Fofy, Godefroy pour avoir grandi ensemble et traversé bien des épreuves ! Aux copains de la boîte, trop nombreux pour être tous cités mais, entre autres, merci à ma marraine pour son accompagnement au long de ces années ; à ma magnifique famille militaire ; à Anne, Chacho & Georgie qui se sont exilés à la capitale mais que j'aime quand même, merci à la team poney pour les week-ends fun ; à Rose & David (et crevette et moka) pour leur amitié sans faille ; à M-so pour n'être jamais très loin ; Flore (toujours souriante).

À tous les Toulonnais avec qui j'ai eu plaisir à boire des coups (et à travailler avec pour certains mais c'est moins fun) : Julia, Clément, Paul, Aurore, Tanneguy, Gwen, Carole, Lolo, Florent, Mathieu, Florent d'A,PJ (& Charlotte par capillarité), Chichi, Johan, Mathieu L, Lilian & Kim (que de chemin et de déménagements depuis les post-confs du kaffè berlin), Augustin, Estelle, Hugues, Alexandra, David, Vanida ...

À Babou, ze rencontre toulonnaise, on a profité des 3 ans de ton internat pour rattraper les 24 ans pendant lesquels on ne se connaissait pas ; et des soirées sushi-disney pour rattraper nos CRH en retard ^^ À Arthur, parce qu'on est une famille (quand tu veux pour la revanche à mariokart) ☺

Aux gastros militaires de Toulon. Le sud ne m'était pas destiné mais grâce à vous je n'ai jamais regretté une seule fois mes choix. Merci à tous de m'avoir transmis votre passion et d'être comme une deuxième famille locale sur laquelle on peut toujours compter (y compris pour les déménagements de canapé ou les démontages de sièges auto). Candide bien sûr pour avoir été un peu comme une grande sœur pour moi ! J'espère qu'on travaillera longtemps ensemble ☺ Plein de bonheur à Toi, Crevette (qui doit peut-être déjà être parmi nous) et à la Franckette. À Chloé, pour son soutien notamment alcoolique dans les semestres difficiles, son soutien logistique quand on part en vacances et qu'on oublie qu'on a un chat, pour les pauses café à venir dans l'open space de l'ambiance du 3^{ème} étage. À Marie, pour m'avoir tout appris au début, pour m'avoir accompagnée au milieu et à la fin, et pour être une amie précieuse. À Xavier, pour avoir réinventé le bleu truchet et les observs psychorigides mais surtout pour les bons moments passés au boulot et à l'apéro, les conseils et les relectures avisées (et le sens des formulations de politesse). À Gatien, pour avoir été un modèle depuis le début, que ce soit en termes de blagues vaseuses que de médecine ou de conseils BTP / travaux. Sache que je prendrai soin de ton DECT, et que tu vas nous manquer. À Anne, pour sa gentillesse et sa bienveillance pendant les quelques mois travaillés ensemble, on aura bien rigolé, j'ai hâte de retravailler avec toi. À Leila que je connais un peu moins mais avec qui j'ai hâte de travailler. À René qui était là à mes débuts et qui m'a fait grandir en tant qu'interne. À M. Rey, déjà remercié solennellement un peu plus tôt, merci de m'avoir soutenue tout au long de mon internat, d'avoir relu et corrigé à peu près tout ce que j'ai écrit de scientifique (dans des délais très courts en plus), je suis consciente du temps que cela a pu vous prendre et je vous en remercie sincèrement.

À toute la fantastique équipe paramédicale des endoscopies (Christelle, Dodo, Audrey, Marie, Céline, Aurélie, Anne, Caroline, Marianne, Alexis, Queen, Baronne, Maria ...) et des services de gastro / chir visc / médecine interne, qui m'a vue grandir et avec qui j'ai eu et j'aurais encore beaucoup de plaisir à travailler avec, on n'est rien sans vous ! À tout bientôt.

À l'équipe des urgences, qui me voit surtout râler et arriver en retard, grâce à vous les gardes sont plus supportables. Mes surrénales remercient particulièrement Stéphane pour le planning aménagé de gardes pre-thèse ☺

Aux expats de Laveran : Wissam, toujours partante et souriante, Domi (& Mel & baby) et Thibault. A Pauline & Lulu, un peu toulonnais et un peu beaucoup marseillais. Merci pour les soirées, les fous rires, et n'oubliez pas qu'on a de grands projets immobiliers ensemble :P

À Camille & Vincent (& Billy), squash, beer & rires partners, hâte que vous fassiez des remplas à Toulon pendant vos dispos. J'espère qu'on pourra continuer à se programmer des weekends piscine & festivals. J'espère surtout qu'on restera longtemps en contact, vous êtes une belle rencontre qui adoucit la vie. Je serai toujours là pour vos avis whatsapp ☺ <3

Merci aussi à tous mes cointernes de gastro d'être si cools, j'ai passé de supers moments avec vous (et j'espère que c'était réciproque): Julie, Laura, Clara, Arthur, Jérôme (fini les GQ), Aurélie, Camille, Charlotte & Antoine (marseillais par adoption), Marine, Fanny (aussi brillante cointerne que tennis partner des temps glaciaires), Maëlle, Audrey, Clémence, Bernie, Victor, Pierre-A, Flo et Lucas, aux

plus jeunes que je connais un peu moins mais à qui je souhaite plein de bonnes choses : Tin-Thuy, Angélique, Romane et Louise.

Merci à tous les assistants, aussi géniaux les uns que les autres, qui m'ont beaucoup appris, parfois avec beaucoup de patience : Alban, Cecilia, Mélanie, Jean-Michel, Marine, Julie, Anne et Guigui (on n'oubliera jamais le fromage, vous nous avez bien fait rire). À Floriane, merveilleuse assistante vicariante, j'ai passé de supers moments avec toi, professionnels et pas que, quasiment toujours en se marrant ensemble, merci pour ton soutien de tous les instants ! J'espère qu'on aura plein d'occasions de se revoir !! À Felix, pour ton accent québécois qui met de bonne humeur tous les jours (même les jours les plus pourris) et pour ta gentillesse !

Merci à toutes les équipes médicales et paramédicales des différents stages où j'ai pu sévir : le service de Nord (ou la découverte du CHU marseillais pour une non initiée, j'ai passé un super stage avec vous tous), et les services de la Timone pour leur accueil et leur bienveillance.

À l'équipe de Sainte-Musse : Philippe, Aude, Farid, Camille & Pascale ; les infirmières / AS / ASH et secrétaires du service et de l'UMA, Boubou, Mandine, Babeth et Aude : un merci infini pour m'avoir accueillie 6 mois et me tolérer encore de temps en temps. J'ai appris énormément avec vous et j'espère continuer à travailler avec vous à l'avenir. Mention spéciale à Thomas, merci pour ta gentillesse constante ! J'ai pris beaucoup de plaisir à travailler avec toi, j'espère qu'on aura l'occasion de retravailler ensemble ou à défaut de se recroiser !

À l'équipe de radiologie de Ste Anne pour leur patience et leur tolérance. À Jean & Florence pour avoir tenté de me communiquer leur intérêt pour l'écho ostéo-articulaire (raté mais c'était cool de bosser avec vous) ; aux vrais internes de radio avec qui les mois passent vite en rigolant : Clo, Geoffrey et Louis. Aux chefs de radio pour leur bienveillance, j'ai appris beaucoup de choses grâce à vous : Fabrice, Marie, Camille, Sandra, Pr Le Vot & Pr Arteaga. Et bien sûr merci à tous les manips qui animent joyeusement le service.

Et enfin merci à Mme Le Morvan pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre réactivité hors normes. Les internes toulonnais ont de la chance de toujours pouvoir compter sur vous.

& Merci à ceux que j'ai pu oublier de citer.

Place à la suite et à de nouvelles aventures, toujours bien entourée.

THE END

SOMMAIRE

RESUMES	2
RESUME	2
ABSTRACT	4
TEXTE	6
INTRODUCTION	6
MATERIEL & METHODES	7
<i>Caractéristiques de l'étude</i>	7
<i>Objectifs principal & secondaires</i>	7
<i>Critères d'inclusion / non inclusion / exclusion</i>	7
<i>Méthodes de dosage</i>	8
<i>Définition des critères retenus pour le diagnostic d'infection</i>	8
<i>Analyses statistiques</i>	9
<i>Aspects éthiques</i>	9
RESULTATS	10
<i>Population incluse</i>	10
<i>Infections</i>	10
<i>Marqueurs prédictifs d'infection</i>	10
<i>Devenir à un mois</i>	11
DISCUSSION	11
CONCLUSION	14
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	15
FIGURES	19
ABREVIATIONS	28

LA PROCALCITONINE COMME MARQUEUR PRECOCE D'INFECTION DANS LES DECOMPENSATIONS AIGUËS DE CIRRHOSE

Procalcitonin as an early marker of infection in acute decompensation of cirrhosis

RESUMES

RESUME

Introduction

Le sepsis est un tournant évolutif majeur dans l'histoire naturelle de la cirrhose. Son diagnostic est rendu difficile par le manque de signes cliniques et de marqueurs biologiques fiables. Les données de la littérature discordent quant aux performances diagnostiques de la procalcitonine (PCT) pour les infections bactériennes chez les patients cirrhotiques.

Matériel & méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique menée entre janvier 2017 et juin 2019. Les patients inclus étaient majeurs et hospitalisés pour décompensation aiguë de cirrhose. Un bilan infectieux minimal devait avoir été réalisé à l'admission (hémocultures, examen cytobactériologique des urines, ponction d'ascite) en plus des dosages de la PCT, la protéine C réactive (CRP) et d'un compte des polynucléaires neutrophiles (PNN). Ont été exclus les patients déjà traités par antibiotiques. Les objectifs étaient d'étudier les performances diagnostiques de la PCT pour le diagnostic précoce d'infection bactérienne et de les comparer à celles des autres marqueurs (CRP, PNN), de décrire les épisodes infectieux et leur gestion, et de proposer un score diagnostique composite.

Résultats

Cent quatorze patients ont été inclus, dont 59 étaient infectés. Les infections urinaires (44,1 %) et du liquide d'ascite (23,7 %) étaient les plus fréquentes. En analyse univariée, les moyennes de PCT, CRP et PNN et la présence de fièvre étaient statistiquement différentes dans les groupes infectés vs non infectés (respectivement $p < 0,0001$, $p = 0,0004$, $p = 0,029$ et $OR = 9,1 [3,9-21,3]$). Pour le diagnostic d'infection bactérienne, la PCT au seuil de $0,33 \mu\text{g/L}$ permettait d'obtenir une sensibilité de 78 % et une spécificité de 69 % ($AUC 0,77$) et était meilleure que la CRP au seuil de $44,2 \text{ mg/L}$ ($p = 0,006$) et que le compte de PNN au seuil de $4,9 \text{ G/L}$ ($p < 0,0001$). En analyse selon la méthode CART, seules la PCT ($p = 0,012$) et la fièvre ($p < 0,001$) étaient prédictives d'infection bactérienne. Il n'y avait pas d'impact du degré de l'insuffisance hépatique sur le dosage des marqueurs. Les valeurs les plus basses des différents marqueurs

étaient constatées dans les infections urinaires et respiratoires. Le score PF (PCT > 0,33 µg/L – fièvre), lorsqu'il était ≥ 1 , prédisait un risque d'infection bactérienne élevé (OR = 17,76 [5,93-53,15]).

Conclusion

La PCT est un marqueur biologique d'infection bactérienne dont les performances diagnostiques au seuil de 0,33 µg/L sont satisfaisantes chez des patients cirrhotiques, quel que soit le stade d'insuffisance hépatocellulaire. Ses performances sont meilleures que celles de la CRP et du compte de PNN. L'élaboration de scores diagnostiques d'infection bactérienne, tel le score PF, peut permettre de mieux sélectionner les patients qui bénéficieraient d'une antibiothérapie précoce et probabiliste adaptée au foyer infectieux suspecté, et ne pas traiter inutilement des patients à risque d'infections à germes multirésistants.

MOTS CLES cirrhose, sepsis, procalcitonine, protéine C réactive, polynucléaires neutrophiles.

ABSTRACT

Introduction

Sepsis is a major evolutionary milestone in the history of cirrhosis. Its diagnosis is made difficult by the lack of clinical signs and of reliable biological markers. Data in the literature disagree on the diagnostic performance of procalcitonin (PCT) for bacterial infection in cirrhotic patients.

Methods

This is a multicenter retrospective study conducted between January 2017 and June 2019. Included patients were adults and hospitalized for acute decompensation of cirrhosis. A minimal infectious assessment had to have been carried out at admission (blood cultures, urine cytobacteriological testing, ascites puncture) in addition to the PCT, C-reactive protein (CRP) and neutrophil count (PNN) assays. Patients previously treated with antibiotics were excluded. The objectives were to study the diagnostic performance of PCT for early diagnosis of bacterial infection and compare it with other markers (CRP, PNN), describe infectious episodes and their management, and propose a composite diagnostic score.

Results

One hundred and fourteen patients were included, 59 of whom were infected. Urinary tract infections (44.1%) and spontaneous bacterial peritonitis (23.7%) were the most common. In univariate analysis, the means of PCT, CRP and PNN and the presence of fever were statistically different in the infected vs non-infected groups ($p < 0.0001$, $p = 0.0004$, $p = 0.029$ and $OR = 9.1 [3.9-21.3]$ respectively). For the diagnosis of bacterial infection, PCT at the $0.33 \mu\text{g/L}$ threshold provided a sensitivity of 78% and specificity of 69% (AUC 0.77) and was better than CRP at the 44.2 mg/L threshold ($p = 0.006$) and the PNN count at the 4.9 G/L threshold ($p < 0.0001$). In CART analysis, only PCT ($p = 0.012$) and fever ($p < 0.001$) were predictive of infection. There was no impact of the degree of hepatic impairment on the determination of markers. The lowest values of the different markers were found in urinary and respiratory infections. The PF score (PCT $> 0.33 \mu\text{g/L}$ - fever), when ≥ 1 , predicted a high risk of infection ($OR = 17.76 [5.93-53.15]$).

Conclusion

PCT is a biological marker of bacterial infection with satisfactory diagnostic performance at the $0.33 \mu\text{g/L}$ threshold in cirrhotic patients at any stage of hepatocellular failure. Its

performance is better than that of the CRP and the PNN account. The development of diagnostic scores for bacterial infection, such as the PF score, can help to better select patients who would benefit from early and probabilistic antibiotic therapy tailored to the suspected outbreak, and not unnecessarily treat patients at risk of multidrug-resistant infections.

KEYWORDS cirrhosis, sepsis, procalcitonin, reactive protein C, neutrophil polynuclears.

TEXTE

INTRODUCTION

Les complications infectieuses sont fréquentes chez les patients cirrhotiques, avec une prévalence estimée entre 25 et 35 % parmi les patients hospitalisés, soit cinq fois plus que chez les patients non cirrhotiques (1). En France, une étude multicentrique menée dans les centres hospitaliers universitaires en 2016 avait évalué leur prévalence à 46 % (2). La survenue d'un sepsis chez le cirrhotique est un tournant évolutif dans la maladie, dont il grève le pronostic avec un taux de mortalité à un mois de 30 % et à un an de 63 %. Ces chiffres dramatiques ont amené à faire considérer le sepsis comme un stade évolutif spécifique dans la cirrhose décompensée (stade 5), au même titre que l'ascite ou la survenue d'une hémorragie digestive (3). Les infections bactériennes sont les plus fréquentes, au premier rang desquelles figurent les infections spontanées de liquide d'ascite (ISLA) et les infections urinaires (IU), puis les infections respiratoires et cutanéomuqueuses. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer la plus grande susceptibilité des patients cirrhotiques à développer des complications infectieuses et leur mortalité. Ont ainsi été identifiées l'immunodépression induite par l'insuffisance hépatocellulaire et l'hypersplénisme, la plus grande perméabilité de la barrière intestinale et la pullulation microbienne favorisant la translocation bactérienne, des prédispositions génétiques notamment en cas de mutation NOD2 et enfin la réponse systémique au sepsis bactérien (1,4). Ce dernier mécanisme est caractérisé par une première phase pro-inflammatoire avec un orage cytokinique pouvant engendrer une défaillance multi-viscérale, puis une seconde phase de sidération immunitaire favorisant quant à elle la survenue d'infections nosocomiales secondaires et rendant compte de la surmortalité à court terme. Le sepsis chez le cirrhotique est à la fois une complication en soi, mais peut également être le facteur déclenchant d'autres complications telles que l'encéphalopathie hépatique, une décompensation œdémato-ascitique, un syndrome hépatorénal ou encore une hémorragie digestive persistante (5). Le diagnostic et la prise en charge précoce de ces infections est donc un enjeu majeur de la gestion des décompensations de cirrhose. Cependant, la présentation clinique est souvent pauvre et peu indicative du foyer infectieux (4,6,7), et rend donc nécessaire la réalisation d'un bilan infectieux qui se veut à la fois probabiliste et ciblé (hémocultures, examen cytbactériologique des urines, examen cytbactériologique des crachats, analyse du liquide d'ascite, radiographie thoracique ...) (4), mais dont l'attente des résultats ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique. Par ailleurs, les marqueurs biologiques tels que la

protéine C-réactive (CRP) ou le compte leucocytaire (GB), et plus particulièrement les polynucléaires neutrophiles (PNN), ne semblent pas adaptés chez le patient cirrhotique car synthétisée par le foie pour la première et impactés par l'hypersplénisme pour les seconds. Dans ce contexte, la procalcitonine (PCT), dont la synthèse dans les tissus thyroïdien et extra-thyroïdiens (hépatique, pancréatique, intestinal, leucocytaire ...) est précoce et induite par des cascades cytokiniques et endotoxiniques, a fait l'objet de nombreuses études hétérogènes dont les résultats discordent (4,8–11). Nous avons donc mené une étude rétrospective multicentrique afin d'étudier, dans notre population de patients cirrhotiques hospitalisés pour décompensation aiguë de cirrhose, la valeur diagnostique de la PCT comme marqueur précoce d'infection bactérienne et la comparer aux autres marqueurs habituels (CRP, PNN).

MATERIEL ET METHODES

Caractéristiques de l'étude

Une étude rétrospective multicentrique a été menée entre janvier 2017 et juin 2019 dans les services d'hépatogastroentérologie du Centre Hospitalier Universitaire de La Timone (Marseille), de l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne (Toulon) et du Centre Hospitalier Intercommunal Toulon - La Seyne.

Objectifs principal & secondaires

L'objectif principal était d'évaluer la performance diagnostique de la PCT dans le diagnostic précoce d'infection bactérienne chez les patients hospitalisés pour décompensation aiguë de cirrhose, et de la comparer aux autres marqueurs cliniques et biologiques usuels que sont la fièvre et les dosages de CRP et du compte des PNN. Les objectifs secondaires étaient de décrire les épisodes infectieux et leur prise en charge, ainsi que le devenir des patients après leur hospitalisation. Le dernier objectif de cette étude était d'élaborer un score diagnostique composite pour identifier de façon précoce les infections bactériennes chez les patients cirrhotiques afin de pallier l'absence de moyen diagnostique simple dans ce domaine.

Critères d'inclusion / non inclusion / exclusion

Les patients inclus étaient tous majeurs et hospitalisés pour une décompensation aiguë de cirrhose, quelle qu'en soit la cause. Pour ces patients, un bilan biologique à l'admission ou réalisé dans les 7 premiers jours incluant le dosage sérique de la PCT ainsi qu'un bilan infectieux minimal comprenant des hémocultures et un examen cytbactériologique des urines

(ECBU) devaient avoir été réalisés. En cas d'ascite, l'analyse du liquide d'ascite à la recherche d'une ISLA et l'envoi en culture étaient systématiques. Les patients pour lesquels ce bilan avait été réalisé au cours de l'hospitalisation, souvent motivé par une suspicion d'infection nosocomiale, étaient inclus lorsqu'ils n'avaient pas été préalablement traités par antibiothérapie. Étaient exclus les patients pour lesquels le bilan infectieux n'avait pas été réalisé ainsi que les patients hospitalisés depuis plus d'une semaine et ayant été traité par antibiotiques avant la réalisation du bilan biologique incluant le dosage sérique de PCT. Les valeurs extrêmes de PCT (supérieures à 50 µg/L), de signification incertaine, ont été exclues, car à risque de fausser les analyses statistiques.

Méthodes de dosage

La technique de dosage de la PCT était différente en fonction des sites, soit par électrochimiluminescence sur automate Cobas 6000 (normales estimées entre 0,020 et 0,046 µg/l) ou sur automate Cobas e411 e601 et e602 (normales estimées entre 0,00 et 0,10 µg/l), soit par méthode immunoenzymatique avec détection finale en fluorescence par technique ELFA sur automate VIDAS (VIDAS® B-R-A-H-M-S PCT™, normale estimée inférieure à 0,02 µg/l). Le dosage de la CRP était le plus souvent obtenu par technique d'immunoturbidimétrie sur automates Cobas c311/501 ou c502, ou encore par méthode néphélométrique avec le système Dimension Vista® (Flex® reagent cartridge) (normales inférieurs à 5 mg/L). Les facturations des dosages de PCT et de CRP étaient respectivement 19,71€ et 2,16€.

Définition des critères retenus pour le diagnostic d'infection

Les infections étaient considérées communautaires lorsqu'elles étaient présentes à l'admission chez des patients n'ayant pas été hospitalisés dans le mois précédent. Les infections étaient nosocomiales lorsqu'elles se déclaraient plus de 48h après l'admission. Enfin, les infections étaient « associées aux soins » lorsqu'elles se déclaraient dans les 48 premières heures d'hospitalisation chez un patient ayant été hospitalisé dans le mois précédent (12,13).

Les critères diagnostiques retenus étaient, en plus des possibles signes généraux et signes fonctionnels fonction du foyer infectieux, les suivants :

- **Infection spontanée de liquide d'ascite (ISLA)** : polynucléaires neutrophiles dans le liquide d'ascite $\geq 250 / \text{mm}^3$ en l'absence de cause de péritonite secondaire.
- **Infection spontanée d'ascite pleurale** : polynucléaires neutrophiles dans le liquide pleural $\geq 250 / \text{mm}^3$ en l'absence de cause de pleurésie secondaire.
- **Infections urinaires (IU)** : leucocyturie $> 10 / \text{mm}^3$, bactériurie $> 10^3$ chez l'homme et 10^3

chez la femme pour *Escherichia coli* ou *Staphylococcus saprophyticus* mais 10^4 pour les autres germes. En cas de discordance clinique et biologique, la clinique primait pour le diagnostic.

- **Infections respiratoires (IR)** : foyer radiologique (radiographie ou scanner), documentation microbiologique si disponible (examen cytobactériologique de crachats, analyse de liquide broncho alvéolaire, hémocultures, antigénurie positive à pneumocoque ou légionnelle)

- **Bactériémie isolée (BACT)** : hémoculture positive sans point d'appel infectieux

- **Infections cutanées** : diagnostic clinique (placard inflammatoire d'apparition aiguë, unilatéral, avec ou sans porte d'entrée cutanée retrouvée), documentation microbiologique si disponible (hémocultures)

Le statut vis-à-vis de l'infection était déterminé par deux médecins distincts.

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels XLSTAT et R. Les performances diagnostiques de chacun des marqueurs biologiques ont été évaluées (sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN), rapports de vraisemblance positif (RVP) et négatif (RVN), exactitude) et les intervalles de confiance ont été estimés selon le modèle de Wald ajusté avec correction de continuité. Les courbes ROC ont été extraites avec calcul de leur aire sous la courbe (AUC) et de la variance de celle-ci selon la méthode de Bamber. La distribution de la population n'étant pas normale, les analyses univariées ont été obtenues à partir du test de Mann-Whitney et de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives et par test du Chi-2 pour les variables qualitatives. La recherche de variables explicatives d'infection a été abordée par algorithmes décisionnels binaires selon la méthode de classification et de régression dite CART. Avec les données issues de cette dernière analyse, les variables les plus significatives ont été retenues pour élaborer un score diagnostique composite dont les performances diagnostiques ont été vérifiées selon les mêmes méthodes précédemment décrites. La significativité des résultats était retenue pour $p < 0,05$.

Aspects éthiques

Les données recueillies ont fait l'objet d'un prétraitement et d'une anonymisation complète dans chaque centre. Une demande de traitement de données de santé a été formulée et acceptée auprès de chaque centre. L'étude étant rétrospective, une déclaration auprès de la CNIL n'était pas nécessaire.

RESULTATS

Population incluse

Parmi les 226 patients cirrhotiques hospitalisés entre janvier 2017 et juin 2019, pour lesquels un dosage de la PCT était disponible, seuls 114 répondaient aux critères d'inclusion. Cinquante-neuf d'entre eux présentaient une ou plusieurs infections et 55 en étaient indemnes (**Figure 1**). Les caractéristiques de la population sont présentées dans le **Tableau 1**. Les deux groupes infectés et non infectés étaient comparables en termes de population et de gravité de cirrhose avec un score de MELD médian respectivement à 20 et 18. L'étiologie des hépatopathies était majoritairement éthylique (70,2 %), devançant les causes virales (20,2 %) et les stéatoses non alcooliques (10,5 %). Les complications étaient fréquentes, 80,7 % des patients présentaient une ascite, 57% des varices œsophagiennes et 24,6 % un carcinome hépatocellulaire. Les décompensations aiguës se faisaient principalement sur les modes œdémato-ascitique (44,7 %), ictérique (24,6 %) ou neurologique via l'apparition d'une encéphalopathie hépatique (22,8 %). Trente-deux patients prenaient de la rifaximine au long cours (28,1 %). Une antibiothérapie a été introduite chez 77 patients (67,5 %).

Infections

Par ordre de fréquence, les infections les plus courantes étaient les infections urinaires (44,1 %), les infections de liquide d'ascite ou pleural (23,7 %), les infections respiratoires (18,6 %), les bactériémies (13,6 %) et les infections cutanées (6,8 %). Les infections étaient communautaires pour 44,1 %, nosocomiales pour 37,3 % et associées aux soins pour 18,6 %. Dans 74,6 % des cas, une documentation microbiologique était disponible. Parmi les germes identifiés, 20,5 % étaient multirésistants (**Tableau 2**).

Marqueurs prédictifs d'infection

Les moyennes des marqueurs infectieux étaient significativement différentes entre les groupes infectés vs non infectés avec $p < 0,0001$ pour la PCT, $p = 0,0004$ pour la CRP et $p = 0,029$ pour les PNN. La fièvre, présente chez presque 70 % des patients infectés, était associée à la présence d'une infection (OR = 9,1 [3,9-21,3]) (**Tableau 3**). Pour le diagnostic d'infection, le seuil de 4,9 G/L de PNN permettait d'obtenir une sensibilité de 61 %, une spécificité de 64 %, soit une exactitude de 63 %. Pour la CRP, le seuil de 44,2 mg/L permettait d'obtenir une sensibilité de 55 % et une spécificité de 81 % soit 68 % d'exactitude. Pour la PCT, le seuil de 0,33 µg/L permettait d'obtenir une sensibilité de 78 %, une spécificité de 69 % soit une exactitude de 74 % (**Tableau 4**). Les AUC respectives de chacun des précédents marqueurs étaient 0,62 ($p =$

0,02), 0,69 ($p < 0,0001$) et 0,77 ($p < 0,0001$). La comparaison des différentes AUC montrait une supériorité de la PCT vs CRP ($p = 0,006$) et PNN ($p < 0,0001$) ; la CRP étant également meilleure que le compte de PNN ($p = 0,017$) pour le diagnostic d'infection (**Figure 2**). Il existait une grande variabilité des moyennes des différents marqueurs en fonction du site de l'infection (**Tableau 5, figure 3**). Avec la méthode CART, les variables retenues pour expliquer la survenue d'une infection étaient la fièvre ($p < 0,001$) et la PCT $> 0,332 \mu\text{g/L}$ ($p = 0,012$) (**Figure 4**). Il n'y avait pas de différence en fonction du score de MELD, de la présence d'ascite ou de varices œsophagiennes, de la présence d'un carcinome hépatocellulaire ou de la prise de rifaximine. A partir de ces données, le score PF (PCT & Fièvre) a pu être proposé en attribuant un point à la présence de fièvre ou d'hypothermie et un point à la présence d'une PCT $> 0,33 \mu\text{g/L}$. Lorsque le score est supérieur ou égal à un, la VPN est de 89 % et la sensibilité de 93 % permettant un bon dépistage des patients potentiellement infectés (OR = 17,76 [5,93-53,15]). Lorsque le score est supérieur ou égal à deux, la VPP est de 86 % et la spécificité de 91 %, fortement en faveur d'une infection sous-jacente (OR = 11,85 [4,29-32,74]). (**Tableau 6**). La courbe ROC du score est présentée dans la **figure 5**, avec une AUC de 0,82 ($p < 0,0001$).

Devenir à un mois

A un mois, 25 patients étaient décédés dont 18 étaient initialement infectés. Parmi eux, 16 avaient un score PF positif et 17 avaient été traités par antibiothérapie. Trente-deux patients avaient été de nouveau hospitalisés, dont 13 étaient initialement infectés et 12 présentaient un score PF positif. Une antibiothérapie avait été introduite pour 21 d'entre eux. Les variables explicatives identifiées comme ayant un rôle dans la survenue d'un évènement péjoratif (décès ou nouvelle hospitalisation) étaient le score de MELD avec un cut-off à 19 ($p = 0,005$) puis la présence de varices œsophagiennes (VO) lorsque le score de MELD était supérieur à 19 ($p = 0,026$) (**Figure 6**).

DISCUSSION

Notre étude confirme que la PCT est un marqueur infectieux dont les performances diagnostiques sont satisfaisantes, avec une sensibilité de 78 % et une spécificité de 69 % au seuil de $0,33 \mu\text{g/L}$. Comparativement aux autres marqueurs infectieux usuels, la PCT était meilleure que la CRP au seuil de $44,2 \text{ mg/L}$ et que le compte des PNN au seuil de $4,9 \text{ G/L}$. De nombreuses études se sont déjà intéressées au dosage la PCT pour le diagnostic des infections bactériennes chez les patients cirrhotiques, et à sa potentielle supériorité en comparaison à la

CRP dont la synthèse hépatique pourrait altérer les résultats. Les données de toutes ces études sont très hétérogènes, avec des seuils et des AUC très variables et des discordances quant aux conclusions à en tirer, y compris dans de grandes méta-analyses (9,14–17). La supériorité de la PCT sur la CRP a été démontrée dans les infections de liquide d'ascite chez des patients cirrhotiques (18) et dans les infections en général hors cirrhose (19) et en cas de cirrhose (20). Bien que, dans une grande méta-analyse portant sur 1 144 patients cirrhotiques, *Lin & al* avaient montré de bonnes performances diagnostiques de la PCT pour prédire une infection avec une sensibilité de 79 % et une spécificité de 89 %, ils n'avaient pas retrouvé de supériorité comparativement à la CRP qui était cependant moins spécifique (21). *Kheder & al* montraient également dans leur travail une meilleure spécificité de la PCT pour le diagnostic d'infection bactérienne (22). L'effet de l'insuffisance hépatocellulaire a été discuté dans plusieurs études, notamment par *Qu & al* qui avaient montré son influence sur les dosages de PCT, plus particulièrement corrélés à l'élévation de la bilirubine sérique (23). Cependant, de nombreuses études n'ont quant à elles pas retrouvé d'impact du degré d'insuffisance hépatocellulaire sur les dosages de PCT et de CRP (14, 21- 23), comme c'est le cas dans notre travail. Cette absence d'effet, dans le cas de la PCT peut en partie s'expliquer par sa synthèse majoritairement extra-hépatique. Une autre hypothèse est celle de la nécrose hépatocytaire qui induirait une augmentation de la PCT qui aurait elle-même une toxicité directe dose dépendante sur les hépatocytes à partir de seuils relativement bas (9, 24). Pour la CRP, plusieurs études montrent des taux sériques basaux plus élevés chez les cirrhotiques hors contexte d'infection. Ces taux sont d'autant plus importants que l'hépatopathie sous-jacente est sévère. Ceci s'explique mieux à la lumière de la découverte plus récente de sites de synthèse extra-hépatiques de la CRP, notamment par les artères coronaires et les cellules musculaires lisses. Cependant, l'élévation de la CRP en réaction à un sepsis est moins importante pour les patients cirrhotiques (16). Aussi, l'interprétation de ses dosages est délicate et une attention particulière doit être portée à sa cinétique d'élévation, notamment en cas de faibles variations qui seraient pourtant significatives chez les cirrhotiques décompensés.

L'abondance de la littérature et le manque de réponses claires témoignent de la difficulté du diagnostic des complications infectieuses chez les patients cirrhotiques. Leur diagnostic est d'autant plus difficile que nombre d'infections sont asymptomatiques (25) et que les critères de SIRS, souvent utiles au diagnostic, se sont révélés fréquents chez les cirrhotiques en dehors de tout contexte infectieux (26). Cette difficulté explique en partie l'hétérogénéité des résultats diagnostiques des marqueurs biologiques, CRP comme PCT, puisque le critère de jugement demeure relativement subjectif. En effet, si les infections de liquide d'ascite ou pleural sont

strictement définies, ce n'est pas le cas notamment des infections urinaires pour lesquelles il est difficile de faire la part entre colonisation bactérienne et infection urinaire (27), ou encore des pneumopathies dont la documentation bactériologique est souvent non contributive. Pourtant, l'enjeu est multiple : diagnostique, pronostique et thérapeutique. Pronostique par la surmortalité engendrée par le sepsis, et thérapeutique par l'émergence des bactéries multi résistantes favorisée par une pression de sélection induite par les antibioprofylaxies et autres antibiothérapies probabilistes (28). Il importe donc d'identifier précocement les infections et de les traiter uniquement lorsque nécessaire. L'attente des résultats de microbiologie, souvent longue, ne doit pas faire retarder une éventuelle antibiothérapie. Dans notre étude, une antibiothérapie a été initiée pour 97 % des patients infectés et 36 % des patients rétrospectivement déclarés comme non infectés. Ces chiffres illustrent la nécessité de mieux identifier les patients qui bénéficieraient le plus d'une antibiothérapie probabiliste. Par ailleurs, la prise de rifaximine ne semblait pas avoir d'effet protecteur vis-à-vis des infections, 60 % des patients sous rifaximine étant dans le groupe des patients infectés. Les données concernant cet antibiotique peu absorbé, actif sur la plupart des bacilles gram positif ou négatif, semblent montrer une efficacité dans la prévention secondaire des infections de liquide d'ascite et même diminuer l'incidence des infections bactériennes chez ces patients cirrhotiques (29-31). Cependant, l'efficacité de la rifaximine en prophylaxie secondaire n'a pas été retrouvée dans certaines études prospectives (32) et actuellement, il n'est pas recommandé de prescrire cet antibiotique dans cette indication (33).

Ces enjeux justifient de nombreuses études portant sur la recherche de nouveaux marqueurs d'infections (copeptine, preseptine, resistine ...) (34,35), dont l'application clinique est encore restreinte et dont les performances diagnostiques ne semblent pas meilleures que celles des marqueurs plus classiques. Pour tenter de solutionner ce problème diagnostique, la mise au point d'un score composite pouvait constituer une alternative. Plusieurs scores ou ratios ont déjà été proposés, mais leur complexité rend difficile leur utilisation en pratique clinique courante (36). Le score que nous avons proposé, appelé score PF, a l'avantage d'être simple et rapide et ne requiert que les deux éléments que sont la présence ou non de fièvre (indispensable à l'évaluation du sepsis) et le dosage de la PCT. Sa bonne sensibilité en fait un bon outil de dépistage d'infection pour proposer précocement l'introduction d'une antibiothérapie probabiliste. Son excellente spécificité à sa valeur maximale permet en complément d'identifier les patients infectés qui pourraient ainsi être plus rapidement traités. L'efficacité de ce score devra cependant être confirmée dans une autre étude, idéalement prospective.

Notre étude présente plusieurs limites. Outre les faibles effectifs de patients, le design

rétrospectif expose à un biais de recueil des données, notamment concernant les délais de dosage des différents marqueurs infectieux allant de quelques heures à quelques jours après l'admission. Cette absence d'homogénéité dans les données recueillies, et plus particulièrement l'absence de bilan infectieux exhaustif systématique, a conduit à exclure plus d'une centaine de patients et ainsi étudier ceux pour lesquels le bilan était complet, possiblement motivé par la crainte d'un sepsis de la part du prescripteur. Notre population est globalement similaire aux populations de cirrhotiques hospitalisés pour décompensation aiguë dans la plupart des études, avec une étiologie toxique prédominante pouvant cependant prédisposer au développement d'infections notamment bactériennes (37, 38). La répartition des infections dans notre étude diffère de la littérature où les infections de liquide d'ascite devanent les infections urinaires, alors qu'elles ne représentent que 23 % des infections de notre étude contre 43 % pour les secondes. Une des explications plausibles est l'exclusion de nombre d'infections de liquide d'ascite déjà traitées par antibiothérapie avant prise en charge dans les services. Il est important de souligner la surreprésentation des infections urinaires dans notre travail, souvent diagnostiquée par la seule positivité de l'ECBU dans un contexte de décompensation aiguë de cirrhose. Dans cette catégorie d'infection, les moyennes de PCT, de CRP et du compte de PNN étaient parmi les plus basses, ce qui peut expliquer nos seuils diagnostiques relativement bas obtenus en analysant ces marqueurs toutes infections confondues. Dans la littérature, les marqueurs infectieux et notamment la PCT permettent pour les infections urinaires de différencier les infections basses des infections hautes (pyélonéphrites et septicémie) (39). Le but de notre étude étant la recherche de moyens diagnostiques simples et rapides pour dépister les infections chez des patients cirrhotiques décompensés, l'exclusion de ces infections localisées ne semblait donc pas pertinente.

CONCLUSION

La PCT est un marqueur biologique d'infection dont les performances diagnostiques au seuil de 0,33 µg/L sont satisfaisantes chez des patients cirrhotiques, et fait mieux que la CRP ou le compte de PNN. L'élaboration de scores diagnostiques d'infection bactérienne, tel le score PF, pourrait permettre de mieux sélectionner les patients qui bénéficieraient le plus d'une antibiothérapie précoce et probabiliste adaptée au foyer infectieux suspecté, et ne pas traiter inutilement des patients à risque d'infections à germes multi résistants.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ekpanyapong S, Reddy KR. Infections in cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2019;17:254-70.
2. Pauwels A, Meunier L, Boivineau G, Martin T, Touze I, Zuberbuhler F, et al. Resistant bacterial infections in cirrhosis: a French observational prospective multicentre nationwide study (RESIST study). *J Hepatol* 2017;66:S131-2.
3. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1246-1256.e5.
4. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56:S1-12.
5. Strauss E. The impact of bacterial infections on survival of patients with decompensated cirrhosis. *Ann Hepatol* 2014;13:7-19.
6. Chinnock B, Afarian H, Minnigan H, Butler J, Hendey GW. Physician clinical Impression does not rule out spontaneous bacterial peritonitis in patients undergoing emergency department paracentesis. *Ann Emerg Med* 2008;52:268-73.
7. Chinnock B, Hendey GW, Minnigan H, Butler J, Afarian H. Clinical impression and ascites appearance do not rule out bacterial peritonitis. *J Emerg Med* 2013;44:903-9.
8. Cleland DA, Eranki AP. Procalcitonin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
9. Dong R, Wan B, Lin S, Wang M, Huang J, Wu Y, et al. Procalcitonin and liver disease: a literature review. *J Clin Transl Hepatol* 2019;7:51-5.
10. Abdel-Razik A, Mousa N, Elhammady D, Elhelaly R, Elzehery R, Elbaz S, et al. Ascitic fluid calprotectin and serum procalcitonin as accurate diagnostic markers for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut Liver* 2016;10:624-31.
11. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld ABJ. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:474-81.
12. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Rodríguez de Lope C, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective

study. *Hepatology* 2012;55:1551-61.

13. Merli M, Lucidi C, Giannelli V, Giusto M, Riggio O, Falcone M, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:979-985.e1.

14. Bota DP, Van Nuffelen M, Zakariah AN, Vincent J-L. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med* 2005;146:347-51.

15. Zhan Z, Zhang D, Hu P, Zhou Z, Deng Y, Ou J, et al. Serum procalcitonin in cirrhotic patients with sepsis. *Chin J Hepatol* 2015;23:428-32.

16. Pieri G, Agarwal B, Burroughs AK. C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis. *Ann Gastroenterol* 2014;27:113-20.

17. Villarreal E, Vacacela K, Gordon M, Calabuig C, Alonso R, Ruiz J, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosing infection in critically ill patients with liver cirrhosis. *Med Intensiva Engl Ed* 2016;40:84-9.

18. Cekin Y, Cekin AH, Duman A, Yilmaz U, Yesil B, Yolcular BO. The role of serum procalcitonin levels in predicting ascitic fluid infection in hospitalized cirrhotic and non-cirrhotic patients. *Int J Med Sci.* 2013;10:1367–1374.

19. Simon L, Gauvin F, Amre D K, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2004;39:206-217

20. Connert S, Stremmel W, Elsing C. Procalcitonin is a valid marker of infection in decompensated cirrhosis. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2003;41:165-70.

21. Lin K-H, Wang F-L, Wu M-S, Jiang B-Y, Kao W-L, Chao H-Y, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;80:72-8.

22. Khedher, S., Fouthaili, N., Maoui, A., Lahiani, S., Salem, M., & Bouzid, K. (2018). The diagnostic and prognostic values of C-Reactive Protein and procalcitonin during bacterial infections in decompensated cirrhosis. *Gastroenterology Research and Practice* 2018;1–6.

23. Qu J, Feng P, Luo Y, Lü X. Impact of hepatic function on serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial infections in patients with chronic liver disease. *Medicine (Baltimore)* 2016;95.
24. Elefsiniotis I, Skounakis M, Vezali E, Pantazis K, Petrocheilou A, Pirounaki M, et al. Clinical significance of serum procalcitonin levels in patients with acute or chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:525-30.
25. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial Infections, Sepsis, and Multiorgan Failure in Cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:026-42.
26. Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, Fioretti A, Monti V, Salerno F. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: Relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol* 2009;51:475-82.
27. Taneja SK, Dhiman RK. Prevention and management of bacterial infections in cirrhosis. *Int J Hepatol* 2011;2011:784540.
28. Fernández J, Tandon P, Mensa J, Garcia-Tsao G. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. *Hepatology* 2016;63:2019-31.
29. Shayto RH, Abou Mrad R, Sharara AI. Use of rifaximin in gastrointestinal and liver diseases. *World J Gastroenterol* 2016;22:6638-51.
30. Ennaifer R, Nour E, Cheikh M, Romdhane H, Nejma H, Hadj N. Rifaximin: a potential alternative to prevent bacterial infection in cirrhotic patient? *J Afr Hepato-Gastroenterol* 2015;9:122-6.
31. Mariani M, Zuccaro V, Patruno SFA, Scudeller L, Sacchi P, Lombardi A, et al. The impact of rifaximin in the prevention of bacterial infections in cirrhosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21:1151-1158.
32. Lutz P, Parcina M, Bekeredjian-Ding I, Nischalke HD, Nattermann J, Sauerbruch T, et al. Impact of Rifaximin on the frequency and characteristics of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis and ascites. *PLoS ONE* 2014;9.
33. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-60.
34. Di Martino V, Weil D, Cervoni J-P, Thevenot T. New prognostic markers in liver

cirrhosis. *World J Hepatol* 2015;7:1244-50.

35. Fischer P, Grigoras C, Bugariu A, Nicoara-Farcau O, Stefanescu H, Benea A, et al. Are presepsin and resistin better markers for bacterial infection in patients with decompensated liver cirrhosis? *Dig Liver Dis* 2019;0.

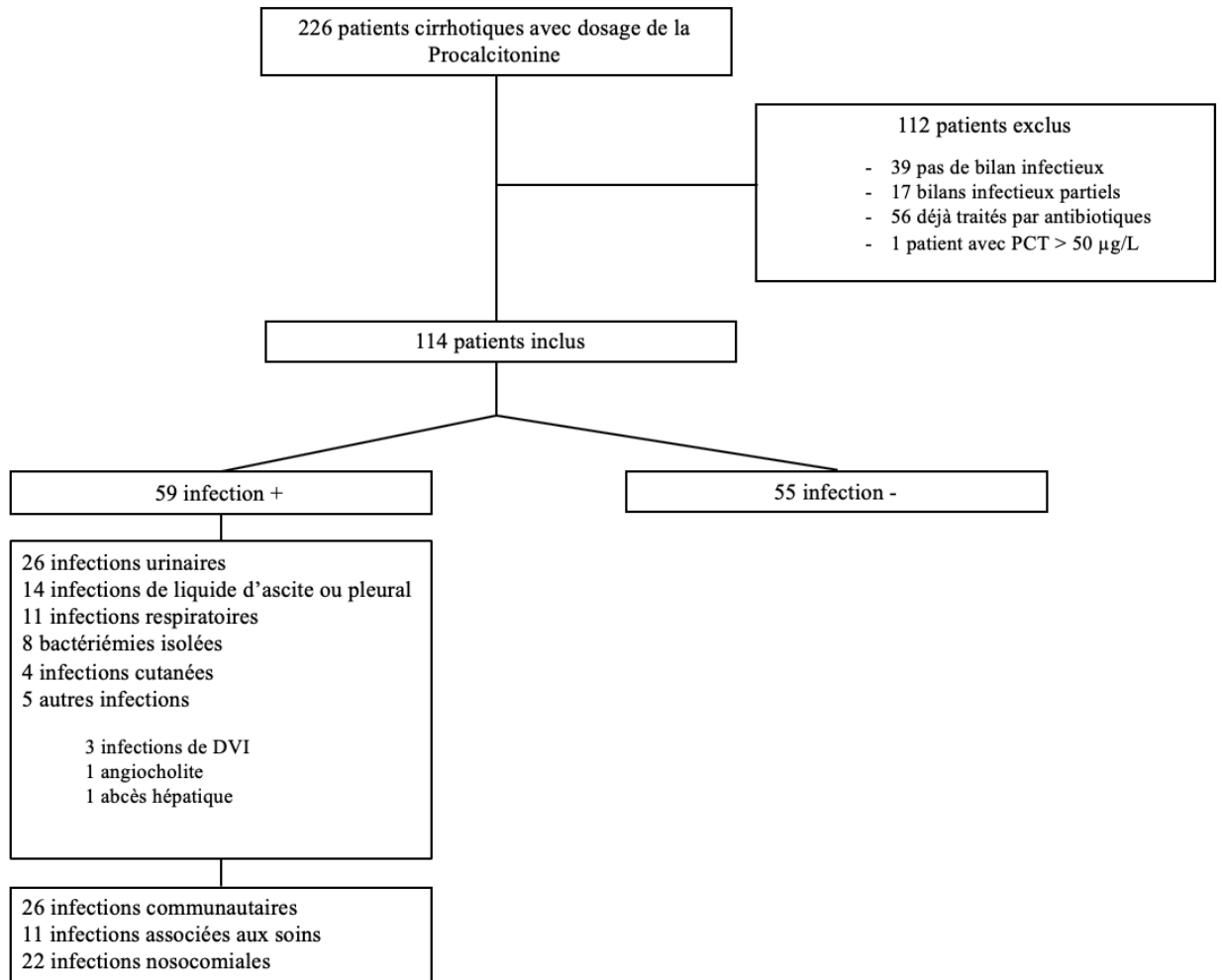
36. Wang H, Li Y, Zhang F, Yang N, Xie N, Mao Y, et al. Combination of PCT, sNFI and dCHC for the diagnosis of ascites infection in cirrhotic patients. *BMC Infect Dis* 2018;18.

37. Chan C, Levitsky J. Infection and alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2016;20:595-606.

38. Szabo G, Saha B. Alcohol's effect on host defense. *Alcohol Res Curr Rev* 2015;37:159-70.

39. Levine AR, Tran M, Shepherd J, Naut E. Utility of initial procalcitonin values to predict urinary tract infection. *Am J Emerg Med* 2018;36:1993-7.

FIGURES



DVI : dispositif veineux implantable

Figure 1 : Diagramme des flux

	INFECTES n = 59	NON INFECTES n = 55
Sexe		
H	44 (74,6 %)	41 (74,5 %)
F	15 (25,4 %)	14 (25,5 %)
Age médian (min / max)	60 (39-86)	64 (33-85)
Étiologies de la cirrhose		
Éthylique	41 (69,5 %)	39 (70,9 %)
Virale	13 (22 %)	10 (18,2 %)
NASH	9 (15,3 %)	3 (5,5 %)
Hémochromatose	1 (1,7 %)	4 (7,3 %)
Auto-immune	1 (1,7 %)	0
Cryptogénique	4 (6,8 %)	4 (7,3 %)
Complications de cirrhose		
Ascite	48 (81,4 %)	44 (80 %)
Varices œsophagiennes	30 (50,9 %)	35 (63,6 %)
Encéphalopathie hépatique	20 (33,9 %)	18 (32,7 %)
Carcinome hépatocellulaire	15 (25,4 %)	13 (23,6 %)
CHILD-PUGH		
A	2 (3,4 %)	3 (5,5 %)
B	23 (39 %)	25 (45,5 %)
C	34 (57,6 %)	27 (49 %)
Score de MELD médian (min / max)	20 (8-49)	18 (7-47)
Modes de décompensation		
Œdémato-ascitique	19 (32,2 %)	32 (58,2 %)
Ictérique	17 (28,8 %)	11 (20 %)
Encéphalopathie hépatique	13 (22 %)	13 (23,6 %)
Hémorragique	4 (6,8 %)	7 (12,7 %)
Infectieux	11 (18,6 %)	1 (1,8 %)
Altération de l'état général	8 (13,6 %)	5 (9,1 %)
Autre	5 (8,5 %)	3 (5,5 %)
Durée moyenne d'hospitalisation (jours)	22,4 (1 – 180)	18 (2-93)
Introduction d'antibiothérapie	57 (96,6 %)	20 (36,4 %)
Prise de rifaximine	19 (32,2 %)	13 (23,6 %)
Évènements à 1 mois (Nouvelle hospitalisation ou décès)	31 (52,5 %)	25 (45,5%)

Tableau 1 : caractéristiques de la population

Culture	Agent infectieux	Fréquence	BMR
URINE (n = 25)	<i>Escherichia coli</i>	8 (2 sang + urine)	1
	<i>Enterococcus faecalis</i>	5	
	<i>Enterococcus faecium</i>	1	1
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	
	<i>Proteus mirabilis</i>	2	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	
	<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	1
	<i>Candida albicans</i>	3	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (sang + urine)	
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	
SANG (n = 20)	<i>Escherichia coli</i>	3 (2 sang + urine)	1
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	
	<i>Serratia marcescens</i>	1	
	<i>Campylobacter jejuni</i>	1	
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	
	<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	1	
	<i>Klebsiella variicola</i>	1 (sang + urine + ascite)	
	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	
	<i>Veillonella parvula</i>	1	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (1 sang + urine)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	2	
ASCITE (n = 8)	<i>Escherichia coli</i>	4 (2 sang + ascite)	2
	<i>Enterococcus faecium</i>	1	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1
	<i>Klebsiella variicola</i>	1 (sang + urine + ascite)	
	<i>Candida albicans</i>	1	

BMR : bactérie multi résistante

Tableau 2 : documentation microbiologique des infections

	INFECTES		NON INFECTES		
	<i>Moyenne ou N</i>	<i>Écart-type ou %</i>	<i>Moyenne ou N</i>	<i>Écart-type ou %</i>	
PCT	2,59	4,83	0,98	3,94	$p < 0,0001^*$
CRP	59,81	50,72	30,34	27,91	$p = 0,0004^*$
PNN	8,91	9,28	5,74	4,44	$p = 0,029^*$
Fièvre ou hypothermie	41	69,5 %	11	20 %	$OR = 9,11$ $[3,90 - 21,29]^{**}$
* Test de Mann-Whitney ** Chi-2					

Tableau 3 : analyses univariées des marqueurs cliniques et biologiques d'infection

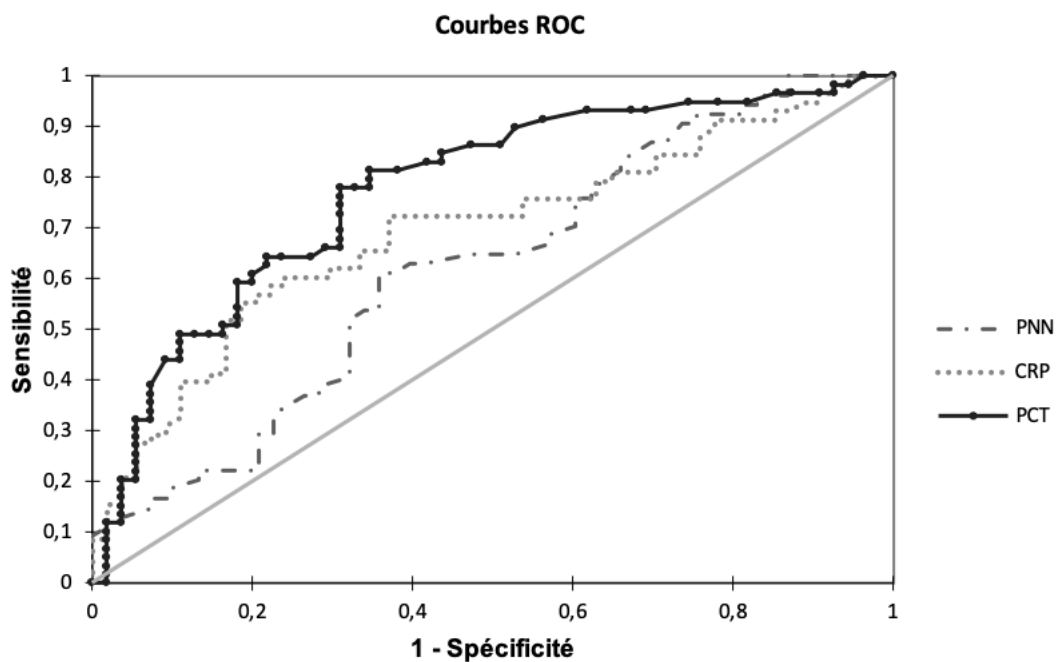


Figure 2 : Courbes ROC des différents marqueurs infectieux (PCT, CRP et PNN)

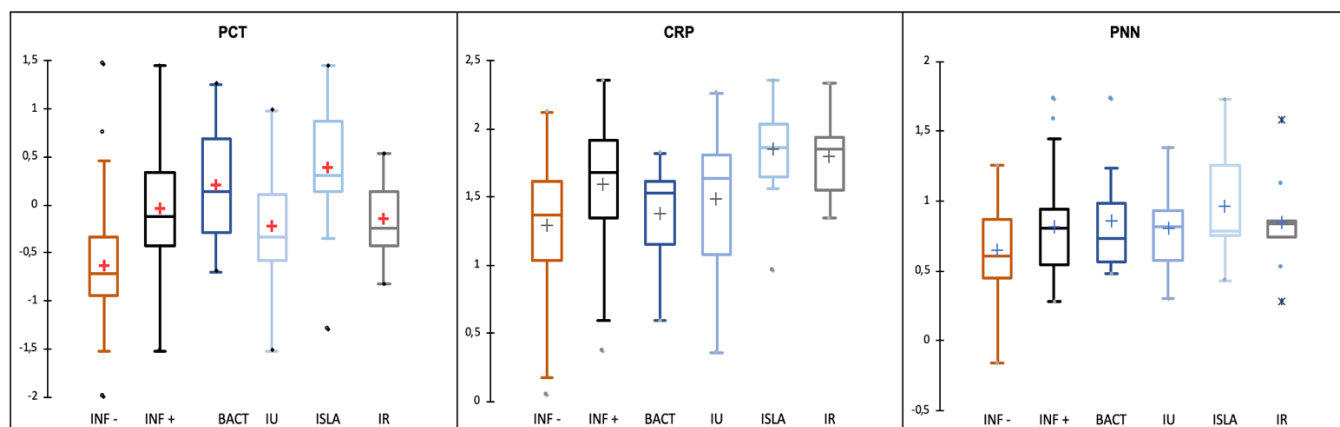
	Seuil	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	RVP	RVN	Exactitude
PNN	4,9 G/L	0,61	0,64	0,63	0,62	1,70	0,61	0,63
CRP	44,2 mg/L	0,55	0,81	0,76	0,63	2,98	0,55	0,68
PCT	0,33 µg/L	0,78	0,69	0,73	0,75	2,52	0,32	0,74

*VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ;
RVP : rapport de vraisemblance positif ; RVN : rapport de vraisemblance négatif*

Tableau 4 à partir des données de la figure 2 : seuils et performances diagnostiques des différents marqueurs infections (PCT, CRP et PNN).

	Infections urinaires (n=26)		Infection de liquide d'ascite (n = 14)		Infections respiratoires (n = 10)		Bactériémies (n=8)	
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type
PCT	1,54	2,53	6,17	8,39	1,13	1,15	4,08	6,01
CRP	48,82	43,59	90,16	61,02	75,73	55,58	31,66	20,75
PNN	12,42	17,06	13,89	15,24	9,91	10,34	12,42	17,06

Tableau 5 : comparaison des moyennes des marqueurs infectieux (PCT, CRP et PNN) en fonction du site d'infection.



INF - : non infectés ; INF + : infectés ; BACT : bactériémie ; IU : infections urinaires ; ISLA : infections spontanées de liquide d'ascite ; IR : infections respiratoires

Figure 3 : box-plots des valeurs des marqueurs infectieux en fonction du site d'infection, présentés en échelle logarithmique.

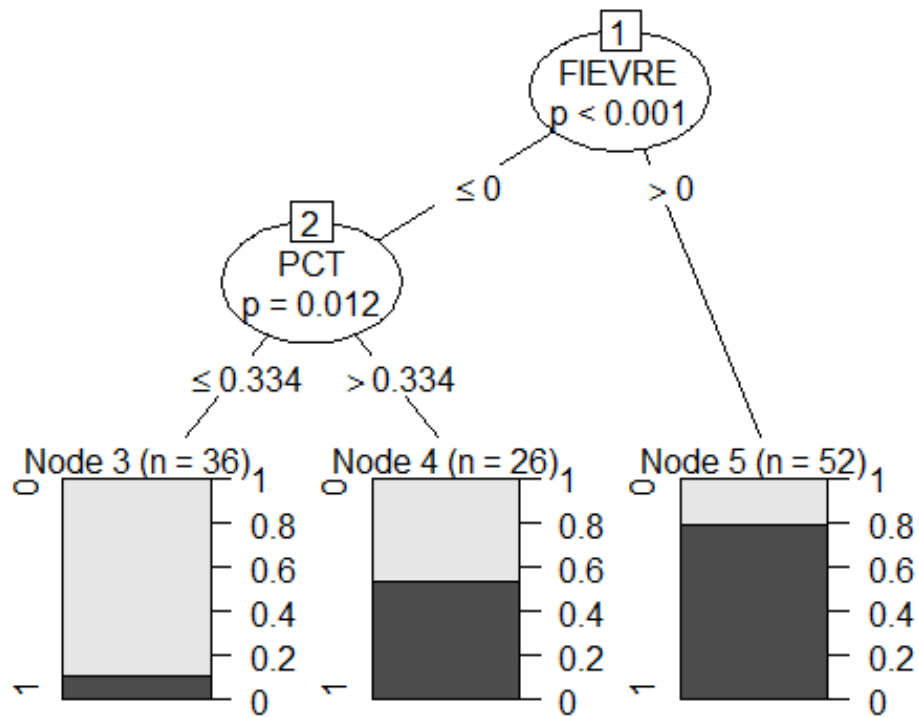


Figure 4 : Arbre décisionnel binaire selon la méthode CART pour prédire une infection bactérienne chez des patients cirrhotiques décompensés.

SCORE PF		
	NON	OUI
Fièvre / hypothermie	0	1
PCT > 0,33 µg/L	0	1
<p>Score PF ≥ 1 : Se 0,93 Sp 0,56 VPP 0,70 VPN 0,89 Score PF ≥ 2 : Se 0,54 Sp 0,91 VPP 0,86 VPN 0,65</p>		

Se : sensibilité ; Sp : spécificité

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

Tableau 6 : score PF et performances diagnostiques pour les infections bactériennes chez le cirrhotique

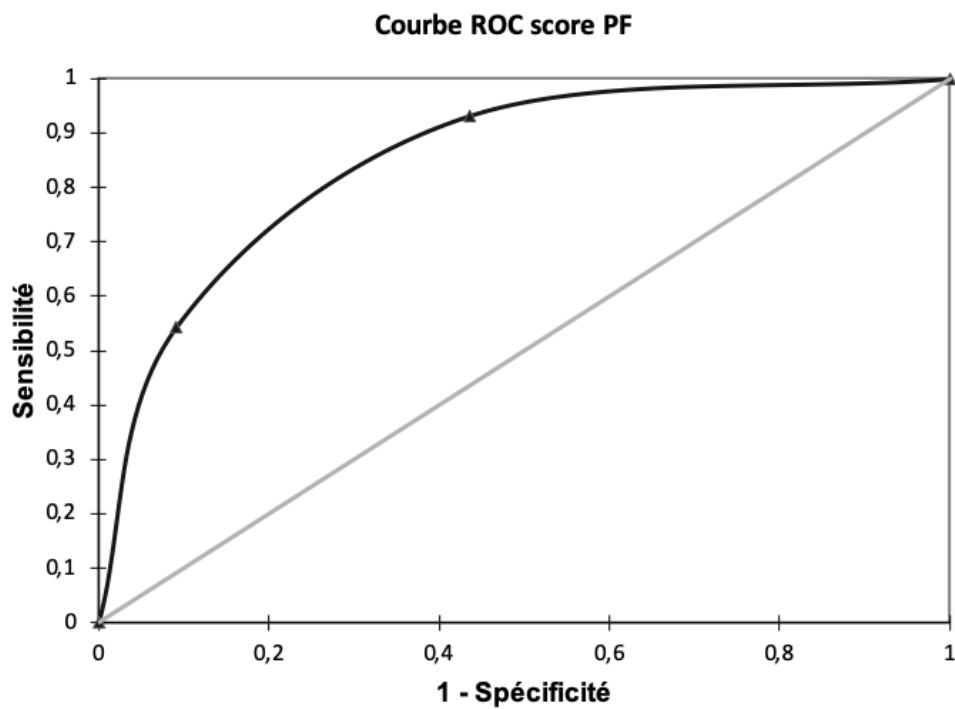


Figure 5 : courbe ROC du score PF pour les infections bactériennes chez le cirrhotique

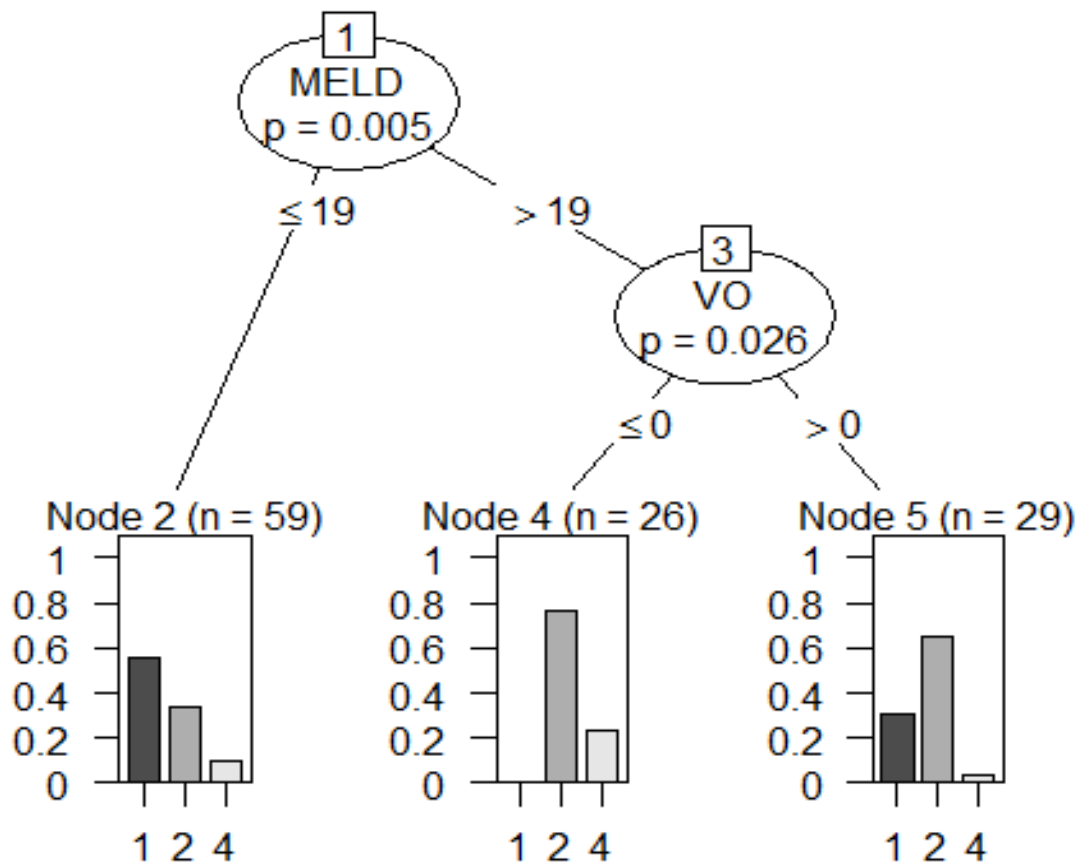


Figure 6 : variables explicatives de survenue d'un évènement péjoratif à un mois (décès ou nouvelle hospitalisation) selon la méthode CART.

ABREVIATIONS

AUC : area under the curve

BACT : bactériémies isolées

BMR : bactérie multi résistante

CART : classification and regression trees

CRP : protéine C réactive

DVI : dispositif veineux implantable

ECBU : examen cyto bactériologique des urines

ISLA : infections spontanées de liquide d'ascite

IR : infections respiratoires

IU : infections urinaires

MELD : model for end stage liver disease

NASH : stéato hépatite non alcoolique

PCT : procalcitonine

PNN : polynucléaires neutrophiles

ROC : receiver operating characteristic

RVN : rapport de vraisemblance negative

RVP : rapport de vraisemblance positive

Se : sensibilité

Sp : spécificité

VO : varices œsophagiennes

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

○ ...ALLEZ OU LA PATRIE ET L'HUMANITE ○
VOUS APPELLENT SOYEZ Y TOUJOURS
PRETS A SERVIR L'UNE ET L'AUTRE ET S'IL
LE FAUT SACHEZ IMITER CEUX DE VOS
GENEREUX COMPAGNONS QUI AU MEME POSTE
SONT MORTS MARTYRS DE CE DEVOUEMENT
INTREPIDE ET MAGNANIME
QUI EST LE VERITABLE ACTE DE FOI
DES HOMMES DE NOTRE ETAT.

BARON PERCY

CHIRURGIEN EN CHEF DE LA GRANDE ARMÉE
○ AUX CHIRURGIENS SOUS-AIDES. 1811 ○

LA PROCALCITONINE COMME MARQUEUR PRECOCE D'INFECTION DANS LES DECOMPENSATIONS AIGUËS DE CIRRHOSE

Introduction Le sepsis est un tournant évolutif majeur dans l'histoire naturelle de la cirrhose. Son diagnostic est rendu difficile par le manque de signes cliniques et de marqueurs biologiques fiables. Les données de la littérature discordent quant aux performances diagnostiques de la procalcitonine (PCT) pour les infections bactériennes chez les patients cirrhotiques.

Matériel & méthodes Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique menée entre janvier 2017 et juin 2019. Les patients inclus étaient majeurs et hospitalisés pour décompensation aiguë de cirrhose. Un bilan infectieux minimal devait avoir été réalisé à l'admission (hémocultures, examen cyto bactériologique des urines, ponction d'ascite) en plus des dosages de la PCT, la protéine C réactive (CRP) et d'un compte des polynucléaires neutrophiles (PNN). Ont été exclus les patients déjà traités par antibiotiques. Les objectifs étaient d'étudier les performances diagnostiques de la PCT pour le diagnostic précoce d'infection bactérienne et de les comparer à celles des autres marqueurs (CRP, PNN), de décrire les épisodes infectieux et leur gestion, et de proposer un score diagnostique composite.

Résultats Cent quatorze patients ont été inclus, dont 59 étaient infectés. Les infections urinaires (44,1 %) et du liquide d'ascite (23,7 %) étaient les plus fréquentes. En analyse univariée, les moyennes de PCT, CRP et PNN et la présence de fièvre étaient statistiquement différentes dans les groupes infectés vs non infectés (respectivement $p < 0,0001$, $p = 0,0004$, $p = 0,029$ et OR = 9,1 [3,9-21,3]). Pour le diagnostic d'infection bactérienne, la PCT au seuil de 0,33 µg/L permettait d'obtenir une sensibilité de 78 % et une spécificité de 69 % (AUC 0,77) et était meilleure que la CRP au seuil de 44,2 mg/L ($p = 0,006$) et que le compte de PNN au seuil de 4,9 G/L ($p < 0,0001$). En analyse selon la méthode CART, seules la PCT ($p = 0,012$) et la fièvre ($p < 0,001$) étaient prédictives d'infection bactérienne. Il n'y avait pas d'impact du degré de l'insuffisance hépatique sur le dosage des marqueurs. Les valeurs les plus basses des différents marqueurs étaient constatées dans les infections urinaires et respiratoires. Le score PF (PCT > 0,33 µg/L – fièvre), lorsqu'il était ≥ 1 , prédisait un risque d'infection bactérienne élevé (OR = 17,76 [5,93-53,15]).

Conclusion La PCT est un marqueur biologique d'infection bactérienne dont les performances diagnostiques au seuil de 0,33 µg/L sont satisfaisantes chez des patients cirrhotiques, quel que soit le stade d'insuffisance hépatocellulaire. Ses performances sont meilleures que celles de la CRP et du compte de PNN. L'élaboration de scores diagnostiques d'infection bactérienne, tel le score PF, peut permettre de mieux sélectionner les patients qui bénéficieraient d'une antibiothérapie précoce et probabiliste adaptée au foyer infectieux suspecté, et ne pas traiter inutilement des patients à risque d'infections à germes multi résistants.

MOTS CLES cirrhose, sepsis, procalcitonine, protéine C réactive, polynucléaires neutrophiles.