

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Xavier POIROT-SEYNAEVE

Présentée et soutenue publiquement le lundi 25 octobre 2021

TITRE DE LA THÈSE

Intérêt de la procalcitonine pour le diagnostic des infections au cours des vascularites à ANCA : série de 74 patients.

Directeur de thèse : Monsieur TREFOND Ludovic, Docteur, CHU Clermont-Ferrand (Médecine interne, CHU Gabriel-Montpied)

Président du jury : Monsieur ANDRE Marc, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur SAPIN Vincent, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur SOUWEINE Bertrand, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur SCHMIDT Jeannot, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Xavier POIROT-SEYNAEVE

Présentée et soutenue publiquement le lundi 25 octobre 2021

TITRE DE LA THÈSE

Intérêt de la procalcitonine pour le diagnostic des infections au cours des vascularites à ANCA : série de 74 patients.

Directeur de thèse : Monsieur TREFOND Ludovic, Docteur, CHU Clermont-Ferrand (Médecine interne, CHU Gabriel-Montpied)

Président du jury : Monsieur ANDRE Marc, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur SAPIN Vincent, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur SOUWEINE Bertrand, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur SCHMIDT Jeannot, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Intérêt de la procalcitonine pour le diagnostic des infections au cours des vascularites à ANCA : série de 74 patients.

Mots Clefs : Vascularite à ANCA, Infection, Procalcitonine.

Interest of procalcitonin for the diagnosis of infection during ANCA vasculitis : a cohort of 74 patients.

Keywords : ANCA-associated vasculitis, Infection, Procalcitonin.



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENTE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE VICE
PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **FOGLI** Anne
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN

: **CLAVELOU** Pierre

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAL Jean-Paul - MAGE Gérard - MARCHEIX Jean Claude - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - BOITEUX Jean-Paul - CHAMOUX Alain - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis – LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M.	AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M.	DURIF Franck	Neurologie
M.	BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M.	POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie

M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
Mlle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne

1ère CLASSE

M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

2ème CLASSE

Mme	CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme	KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M.	TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M.	CORNELIS François	Génétique
M.	LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M.	BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M.	BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M.	LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
Mme	BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M.	ESCHALIER Romain	Cardiologie
M.	MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme	TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M.	DURANDO Xavier	Cancérologie
M.	DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme	FANTINI Maria Livia	Neurologie
M.	SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M.	BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUIEZE Romain	Hématologie
M.	POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M.	SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M.	EVARD Bertrand	Immunologie
M.	POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme	PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme	SARRET Catherine	Pédiatrie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

1ère CLASSE

M.	CLEMENT Gilles	Médecine Générale
M.	VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

2ème CLASSE

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne

Nutrition Humaine

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne

Médecine Générale

M. CAMBON Benoît

Médecine Générale

M. TANGUY Gilles

Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine

Bactériologie Virologie

Mme BOUTELOUP Corinne

Nutrition

Mme FOGLI Anne

Biochimie Biologie Moléculaire

Mle GOUAS Laetitia

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel

Biophysique et Traitement de l'Image

Mle GOUMY Carole

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

M. MARCEAU Geoffroy

Biochimie Biologie Moléculaire

Mme MINET-QUINARD Régine

Biochimie Biologie Moléculaire

M. ROBIN Frédéric

Bactériologie

Mle VERONESE Lauren

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

M. DELMAS Julien

Bactériologie

Mle MIRAND Audrey

Bactériologie Virologie

M. OUCHCHANE Lemlih

Biostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication

M. LIBERT Frédéric

Pharmacologie Médicale

Mle COSTE Karen

Pédiatrie

Mle	AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme	CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	LEBRETON Aurélien	Hématologie
M.	BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M.	BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme	NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie
Mme	PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction

2ème CLASSE

M.	JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M.	COLL Guillaume	Neurochirurgie
M.	GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M.	LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M.	MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

1ère CLASSE

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
-----------------------------	-------------------

2ème CLASSE

Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
-----------------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

HORS CLASSE

M.	BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
Mme	VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire

CLASSE NORMALE

M.	BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle	AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
Mle	GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M.	BIDET Yannick	Oncogénétique
M.	DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M.	PIZON Frank	Santé Publique
M.	SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
M.	LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme	MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M.	PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M.	BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme	ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme	RICHARD Amélie	Médecine Générale
M.	TESSIERES Frédéric	Médecine Générale
Mme	ROUGE Laure	Médecine Générale

Au président du jury,

Mr le Professeur Marc ANDRE,

Merci de m'avoir confié ce travail, je sais à quel point il vous tient à cœur. Merci de m'avoir guidé tout au long de mon internat, de m'avoir transmis une rigueur dans la médecine interne et d'avoir toujours été disponible.

Au directeur de thèse,

Mr le Docteur Ludovic TREFOND,

Merci de m'avoir accompagné et soutenu dans ce travail de thèse, tu m'as permis de me concentrer sur l'objectif principal et la publication de ce travail. En espérant pouvoir travailler avec toi pendant encore de nombreuses années.

Aux membres du jury,

Mr le Professeur Vincent SAPIN,

Merci de m'avoir permis d'étudier la procalcitonine par l'intermédiaire du laboratoire de biochimie. Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer au jury de cette thèse.

Mr le Professeur Jeannot SCHMIDT,

Merci d'avoir accepté d'apporter votre vision sur ce travail. Je vous prie de croire en l'expression de ma profonde considération.

Mr le Professeur Bertrand SOUWEINE,

Merci de m'avoir appris les bases de la réanimation pendant mon semestre dans votre service. Merci de tout ce que vous m'avez transmis, tant au niveau de la connaissance que du dévouement envers les patients. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A ma famille,

A ma mère, je te dois tout. Je crois que tu m'as transmis ta passion de la médecine, ton empathie et ton amour du patient. Ton soutien et ton amour m'ont donné la force de tenir le coup et d'en arriver là. Je ne pourrais jamais te remercier assez.

A ma grand-mère, j'aurais aimé que tu sois là, je ne t'oublie pas.

A mon père, merci pour ta disponibilité et ton soutien.

A Olivier, tu es un modèle dans la vie de tous les jours. Quelle sagesse !! Merci pour tes conseils, j'en aurais toujours besoin. A Sixtine, ma belle-sœur, merci d'avoir apporté ta touche féminine dans la famille ! A mes nièces, Alice, Juliette et Albane, vous êtes magnifiques, c'est un bonheur de vous voir grandir.

A Vincent, tu es la personne la plus courageuse que je connaisse. J'admire ton mental. Tes conseils me sont indispensables.

A Quentin, merci pour 2014. Je m'excuse encore d'avoir perdu le scénario de Kick-Ass 3.

A Benoît, si j'en suis là aujourd'hui, c'est effectivement grâce à cette P1 dans laquelle nous avons été solidaires. Merci d'être mon binôme de vie.

A mes amis de Clermont

Alexis, Loun's, Aissa, Manoune, Antho, Alexandra et Callyane, ce semestre à Moulins restera gravé. Vous êtes un peu ma famille de Clermont. Mais surtout une belle bande de bras cassés. Je vous adore.

Quentin, Pierre-Baptiste et Morgane, merci de faire partie de la génération dorée de la médecine interne.

Au Dr Marine BEUGER, tu es un exemple en médecine, un grand merci pour tous ces semestres à tes côtés.

A mes amis qui ont partagé ce semestre mémorable en hématologie, Didoune, Chacha, Rémi, Jojo, Caro et Thomas, un grand merci !!

Au Dr Julie DUBUC, tu es une personne incroyable, merci pour ce semestre en neurologie à VICHY.

Au Dr Roderau OUTH, tes connaissances sont sans fin, merci de m'avoir conforté dans mon choix de la médecine interne.

Au Dr Perrine SMETS, merci de m'avoir transmis ta rigueur.

Au Dr Alycia DELTEIL, merci pour ces moments de partage de connaissance.

Aux Bressans, rien ne change quand on se retrouve, un grand merci à toutes et à tous.

A Clémou et Joséphine, pour m'avoir soutenu pendant ma première P1.

A Antoine, Benj et Philou, mes amis du scoutisme, merci pour ces moments passés ensemble, vous me manquez !!

A Bruno PEREIRA et au Dr Charlotte ORIS, merci pour votre aide et votre disponibilité.

Table des matières

I. Introduction.....	16
II. Méthode.....	17
III. Résultats	20
IV. Discussion.....	27
V. Conclusion	31
VI. Bibliographie	32

Liste des tableaux et figures

Tableaux

Tableau I : Caractéristiques cliniques et biologiques des 74 patients au diagnostic de vascularite à ANCA.

Tableau II : Comparaison en analyse univariée des marqueurs clinicobiologiques au cours des poussées ou des infections ; et leurs performances pour le diagnostic d'infection chez les 74 patients avec une vascularite à ANCA.

Tableau III : Analyse univariée et multivariée du risque relatif d'infection en fonction des différents paramètres cliniques et biologiques, dans la population de 74 patients avec une vascularite à ANCA.

Figures

Figure 1 : Diagramme de flux des patients avec une vascularite à ANCA (anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) et un dosage de procalcitonine.

Figure 2 : Courbe ROC de la PCT (procalcitonine) et de la CRP (protéine C réactive) pour différentier l'infection de la poussée de vascularite.

Figure 3 : Comparaison des valeurs de procalcitonine (PCT), Protéine C réactive (CRP), fibrinogène, leucocytes et polynucléaires neutrophiles entre poussée et infection dans notre population de 74 patients avec une vascularite à ANCA.

Abréviations

ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

BVAS : Birmingham Vasculitis Activity Score.

CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

CRP : Protéine C réactive.

GEPA : Granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

GPA : Granulomatose avec polyangéite.

MPO : Anticorps anti-myéloperoxydase.

PAM : Polyangéite microscopique.

PCT : Procalcitonine.

PNN : Polynucléaires neutrophiles

PR3 : Anticorps anti-protéinase 3.

VAA : Vascularite à ANCA.

VPN : Valeur prédictive négative.

VPP : Valeur prédictive positive.

RESUME

Introduction : La procalcitonine (PCT) a été établie comme un marqueur sanguin permettant la distinction entre une infection bactérienne et les autres causes de stimuli pro-inflammatoires. Dans les maladies auto immunes, l'intérêt de la procalcitonine pour le diagnostic de l'infection est débattu. L'objectif de notre travail était de déterminer si la procalcitonine permettait de distinguer l'infection de la poussée de vascularite à ANCA.

Méthode : Nous avons inclus les patients du service de médecine interne du CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand entre 1987 et 2020 s'ils remplissaient les critères ACR 1990 de la classification des vascularites à ANCA et/ou de l'algorithme de l'Agence européenne des médicaments et/ou les définitions de la conférence de consensus de Chapel Hill 2012 pour la Granulomatose avec Polyangéite (GPA), la Polyangéite Microscopique (PAM) ou la Granulomatose Eosinophile avec Polyangéite (GEPA). Nous avons inclus les patients dont les poussées et/ou les infections étaient accompagnées d'un dosage de procalcitonine. Les données cliniques et paracliniques au diagnostic, au moment des poussées de la vascularite et d'épisodes infectieux ont été recueillies rétrospectivement. Le diagnostic d'infection reposait sur un tableau clinique et radiologique compatible et/ou une preuve microbiologique. Le diagnostic de poussée de la vascularite reposait sur une élévation du BVAS.

Résultat : La PCT était significativement plus élevée dans l'infection que dans la poussée, respectivement de 0.2 µg/l [0.08 ; 0.935] et de 0.09 µg/l [0.05 ; 0.2]. Sa sensibilité et sa spécificité était respectivement de 53.4 % et de 73.6% pour un seuil idéal à 0.2 µg/l. La CRP était significativement plus élevée dans l'infection que dans la poussée, respectivement de 64.7 mg/l [25 ; 131] et de 31.5 mg/l [10.6 ; 120]. Sa sensibilité et sa spécificité était respectivement de 94.2% et de 11.3%. Il n'y avait pas de différence significative entre la poussée et l'infection concernant le fibrinogène (5.45 g/l vs 5.5 g/l ; p=0.98), les leucocytes (9.3 giga/l vs 8.6 giga/l ; p=0.61), les polynucléaires éosinophiles (0.096 giga/l vs 0.032 giga/l ; p=0.09) et pour les polynucléaires neutrophiles (7.4 giga/l vs 6.7 giga/l ; p=0.7). En analyse multivariée, le risque relatif de survenue d'une infection était de 2 [1.02 ; 4.5] (p=0.04), signifiant un risque d'infection multiplié par 2 pour une PCT supérieure à 0.2 µmol/l.

Conclusion Le taux de procalcitonine semble distinguer l'infection de la poussée dans une population de 74 vascularites à ANCA.

I. Introduction

Le pronostic des vascularites à anticorps anti cytoplasme des polynucléaires (VAA) a été modifié par l'introduction des immunosuppresseurs. Toutefois, la survie semble être inférieure à celle de la population générale. Dans une population de 535 vascularites suivies entre 1995 et 2002, 25 % des patients décédaient dans les 5 ans suivant le diagnostic. Dans la première année, les causes principales de décès étaient les infections dans près de la moitié des cas (48%) et l'activité de la maladie (19%)(1). Distinguer la poussée de la maladie systémique de l'infection reste donc un enjeu majeur pour le praticien. En pratique clinique, l'infection bactérienne et l'activité de la maladie peuvent avoir des symptômes en commun comme la fièvre, les arthralgies et la dyspnée. La protéine C-réactive (CRP) ou la numération leucocytaire ne seraient pas spécifiques pour distinguer ces deux conditions(2). La procalcitonine (PCT) a été étudiée dans les VAA dans de petites séries de patients et les résultats obtenus étaient contradictoires : en 2015 ; 10 patients présentant un épisode infectieux bactérien étaient comparés à 36 patients avec une vascularite à ANCA active. Avec un seuil optimal de 0,1 µg/l, les auteurs retrouvaient une sensibilité de la PCT pour le diagnostic d'infection de 60 % et une spécificité de 92%(3). Cependant, en 2019, dans l'analyse en sous-groupe de l'étude d'Ajmani et al concernant 20 vascularites, la PCT n'était pas différente entre les groupes « vascularite active » (n=16) versus « patients infectés » (n=4)(2). A ce jour, nous n'avons pas de marqueurs pour différencier l'infection de la poussée de la maladie. L'objectif de notre travail était de déterminer si la procalcitonine permettait de distinguer l'infection de la poussée de vascularite. Nous avons aussi analysé la température supérieure à 38°, le taux de fibrinogène et le taux des différents leucocytes.

II. Méthode

Nous avons réalisé une étude française, monocentrique et rétrospective dans laquelle nous avons inclus les patients du service de médecine interne du CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand entre 1987 et 2020. Les patients étaient inclus s'ils remplissaient les critères ACR 1990 de la classification des vascularites à ANCA(4) et/ou de l'algorithme de l'Agence européenne des médicaments(5) et/ou les définitions de la conférence de consensus de Chapel Hill 2012 pour la granulomatose avec polyangéite (GPA), la polyangéite microscopique (PAM) ou la granulomatose éosinophile avec polyangéite (GEPA)(6). Nous avons inclus les patients dont les poussées et/ou les infections étaient accompagnées d'un dosage de PCT. Nous avons recolté rétrospectivement les données démographiques, cliniques et biologiques au diagnostic de la vascularite, pour chaque infection et poussée de la vascularite. Un évènement était soit une infection soit une poussée de vascularite.

Une preuve histologique était définie par la mise en évidence d'une vascularite nécrosante et /ou d'un granulome sur le tissu analysé.

Une vascularite active était définie par un score de « Birmingham vasculitis activity score » (BVAS) supérieur ou égal à 1. Le diagnostic des épisodes infectieux reposait sur la présence d'une preuve microbiologique. Lorsque nous n'avions pas de documentation bactériologique, le diagnostic était réalisé sur l'association d'anomalies cliniques, biologiques et d'imageries compatibles (radiographie conventionnelle ou tomodensitométrie).

La recherche de preuves microbiologiques reposait sur les prélèvements bactériologiques tels que l'examen cytologique des urines, l'examen des expectorations, les hémocultures ou l'analyse d'un liquide pleural ou péritonéal.

Pour chaque évènement, nous avons enregistré la température et retenu comme seuil une température supérieure ou égale à 38°C comme précisée dans la classification de BVAS.

Nous avons défini les signes généraux comme ceux utilisés dans le BVAS : myalgies et/ou arthralgies et/ou arthrites ou une température supérieure à 38° et/ou un amaigrissement supérieur à 2 kg.

Les marqueurs biologiques étaient dosés à l'admission du patient dans le service de médecine interne. La PCT a été dosée en période de rémission qui était définie par un score de BVAS égal à 0.

La CRP était dosée par immunonéphélométrie (VISTA SIEMENS) et le fibrinogène par chromométrie. Une CRP était positive si le résultat était supérieur à 5.0 mg/l et le seuil du fibrinogène était de 4.0 g/l.

La procalcitonine était dosée à l'aide d'un immunodosage sandwich à 2 sites faisant appel à la technologie de chimiluminescence directe avec 3 anticorps monoclonaux de souris spécifiques pour la PCT.

Avant 2003, la PCT était dosée par immunochimiluminescence (LUMItest PCT). La sensibilité fonctionnelle était de 0,1 µg/l. Après 2003, la PCT était dosée par immunoluminescence grâce à l'automate Kryptor. La méthode était totalement automatisée, reposant sur la technologie TRACE (Time-resolved amplified cryptate emission). La sensibilité fonctionnelle était de 0,06 µg/l.

Après 2016, la PCT était mesurée à l'aide du test ADVIA Centaur BRAHMS PCT. Les dosages des anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles étaient réalisés par immunofluorescence indirecte sur des frottis de polynucléaires humains. L'identification des anti-protéinases 3 (PR3) et des anti-myéloperoxidase (MPO) a été réalisée par une technique immuno-enzymatique (ELISA). Nous avons recueilli le taux de leucocytes totaux, des

polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Les seuils des leucocytes et des neutrophiles étaient respectivement de 10 giga/l et de 7 giga/L. Une éosinopénie était définie par un taux d'éosinophiles inférieur à 0.03 giga/l.

Analyse statistique

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 15, StataCorp, College Station, USA). Les données catégorielles sont décrites par des effectifs et pourcentages, alors que les données quantitatives sont présentées, au regard de leur distribution statistique, en termes de moyenne et écart-type ou médiane et intervalle interquartile. La normalité (distribution gaussienne) a été étudiée par le test de Shapiro-Wilk. Les variables de nature quantitative ont été comparées entre groupes « infection » et « poussées de vascularite » par test t de Student ou test de Mann-Whitney quand les conditions d'application du t-test n'étaient pas respectées. L'homoscédasticité a été étudiée par le test de Fisher-Snedecor. Une analyse par courbe ROC a ensuite été proposée ; le seuil le plus discriminant a été déterminé au regard de la pertinence clinique et des indicateurs habituellement rapportés dans la littérature : Youden, Liu et efficacité. Les valeurs intrinsèques de sensibilité et de spécificité, et les valeurs prédictives positive et négative ont été calculées. Les variables catégorielles ont été comparées entre groupes par test du chi² ou test exact de Fisher. Une analyse multivariée de type régression logistique a ensuite été réalisée en considérant comme covariables la PCT, la CRP et la température supérieure à 38°; l'aire sous la courbe issue de ce modèle, selon que la PCT était traitée comme une donnée continue ou comme une donnée catégorielle (au regard du seuil le plus discriminant), a été estimée. Les tests statistiques ont été réalisés en formulation bilatérale pour un risque d'erreur de première espèce de 5%, en appliquant, quand nécessaire (pour les comparaisons multiples) une correction de type Sidak.

III. Résultats

Nous avons analysé 137 patients avec un diagnostic de vascularite à ANCA. Nous avons inclus 74 patients (Figure 1). Parmi ces patients, nous avons retrouvé 88 diagnostics d'infection accompagnés d'un dosage de PCT et 72 poussées avec un dosage de PCT.

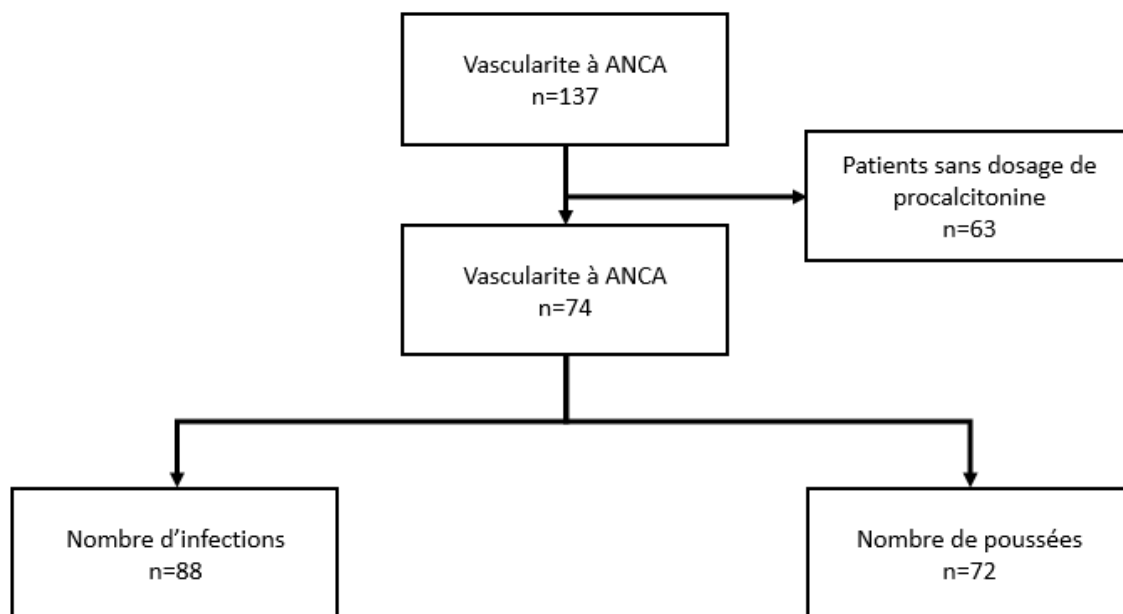


Figure 1 : Diagramme de flux des patients avec une vascularite à ANCA (anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) et un dosage de procalcitonine.

Les données cliniques et biologiques observées au diagnostic de vascularite sont résumées dans le tableau 1. Nous avons inclus 74 patients d'âge médian de 64 ans [51 ; 73] dont 59.4 % d'hommes. Parmi ces 74 patients, nous avons retrouvé 43 GPA, 21 GEPA et 10 PAM. La PCT médiane était de 0.1 µg/l [0.05 ; 0.3]. La CRP médiane était de 83 mg/l [19.7 ; 136]. Les caractéristiques des poussées et infections sont présentées dans les annexes 1 et 2. En médiane, la corticothérapie était de 5,5 mg lors des rechutes. Des signes généraux étaient présents chez 32 patients (44%), une température supérieure ou égale à 38° chez 12 patients (16.9%), une atteinte ORL chez 35 patients (48.6%), une atteinte pulmonaire chez 37 patients (51.4%), une atteinte rénale chez 18 patients (25%), une atteinte cardiaque chez 4 patients

(5.5%), une atteinte neurologique chez 11 patients (15.3%), une atteinte digestive chez 4 patients (5.5%), une atteinte cutané-articulaire chez 14 patients (19.4%) et une atteinte ophtalmologique chez 15 patients (20.8%). En médiane, les patients en rechute avaient un score de BVAS à 5.5 [3 ; 10]. Les ANCA étaient positifs dans 62.5% des cas dont 47.2% d'anticorps anti protéinase 3.

Parmi les 88 infections, nous avons retrouvé 59 infections bactériennes (67%), 23 infections virales (26%) et 2 infections fongiques (une pneumocystose et une aspergillose) (2.3%). Une température supérieure ou égale à 38° était présente dans 45 infections (51.1%). Nous avons une preuve microbiologique dans 32 infections (36.4%) et une preuve radiologique dans 37 infections (42%). La dose médiane de corticothérapie était de 9 mg [5 ; 16.4]. Nous avons observé 7 bactériémies (7.9%), 11 infections cutanées (12.5%), 8 infections ORL (9%), 41 infections broncho pulmonaires (46.6%), 3 endocardites (3.4%), 10 infections urinaires (11.4%), 8 infections digestives (9%) et une spondylodiscite (1.1%). Le BVAS médian calculé était de 3 [0 ; 5.5].

Nous avons 4 insuffisances rénales terminales dans le groupe « poussée » et 7 dans le groupe « infection ».

En période de rémission, nous avons observé 130 dosages de procalcitonine. La PCT médiane était de 0.045 µmol/l [0.02 ; 0.08] contre 0.09 µmol/l [0.05 ; 0.2] lors des poussées (p<0.001).

L'analyse univariée des différents marqueurs biologiques et leur valeurs diagnostiques pour l'infection est résumée dans le tableau 2.

Nous avons retrouvé une PCT médiane de 0.09 µg/l [0.05 ; 0.2] dans le groupe « poussée » et de 0.2 µg/l [0.08 ; 0.935] dans le groupe « infection » (p<0.001). Nous avons obtenu une CRP médiane de 31.5 mg/l [10.6 ; 120] dans le groupe « poussée » et de 64.7 mg/l [25 ; 131] dans

le groupe « infection » ($p=0.001$). Une courbe ROC a été réalisée afin de comparer les performances diagnostiques de la PCT et de la CRP pour l'infection (figure 2). La sensibilité et la spécificité de la PCT étaient respectivement de 53.4 % et de 73.6% pour un seuil optimal calculé à 0.2 μ g/l. La sensibilité et la spécificité de la CRP étaient respectivement de 94.2 % et de 11.3%.

L'analyse uni et multivariée de chaque marqueur biologique pour le diagnostic d'infection sont résumées dans le tableau 3. En analyse multivariée, le risque relatif de survenue d'une infection était de 2 [1.02 ; 4.5] ($p=0.04$), signifiant un risque d'infection multiplié par 2 pour une PCT supérieure à 0.2 μ mol/l.

La figure 3 représente une analyse des valeurs des différents marqueurs entre la poussée et l'infection à l'aide de diagrammes en boxplot.

Après exclusion des GEPA, le taux d'éosinophiles médian était de 0.03 giga/l [0.01 ; 0.09] dans le groupe « infection » et de 0.09 giga/l [0.02 ; 0.24] dans le groupe « poussée » ($p=0.09$). La sensibilité de l'éosinophilie pour l'infection en prenant un seuil à 0.03 giga/l était de 47.5 % et sa spécificité était de 71.7%.

Le score de BVAS médian était de 5.5 [3 ; 10] dans le groupe « poussée » et de 3 [0 ; 6] dans le groupe « infection » ($p<0.001$).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et biologiques des 74 patients au diagnostic de vascularite à ANCA.

	Total n=74	GPA n=43	GEPA n=21	PAM n=10
Données démographiques				
Age au diagnostic (en années) med [Q1 ; Q3]	64 [51 ; 73]	64 [50 ; 75]	59 [51 ; 64]	79 [72 ; 82]
Hommes n (%)	44 (59.4)	23 (53.5)	14 (66.7)	7 (70)
Femmes n (%)	30 (40.5)	20 (46.5)	7 (33.3)	3 (30)
Présentation clinique				
Signes généraux n(%)	59 (79.7)	35 (81.4)	15 (71.4)	9 (79.7)
Atteinte ORL n(%)	57 (77)	37 (86)	19 (90.5)	1 (10)
Atteinte pulmonaire n(%)	54 (73)	28 (65.1)	20 (95.2)	6 (60)
Atteinte cardiaque n(%)	12 (16.2)	4 (9.3)	6 (28.6)	2 (20)
Atteinte rénale n(%)	35 (47.3)	26 (60.5)	3 (14.3)	6 (60)
Atteinte neurologique périphérique n(%)	18 (24.3)	10 (13.5)	5 (6.7)	3 (30)
Atteinte neurologique central n(%)	7 (9.46)	4 (9.3)	3 (14.3)	0 (0)
Atteinte digestive n(%)	4 (5.41)	3 (6.98)	1 (4.76)	0 (0)
BVAS med [Q1 ; Q3]	10 (7 ; 14)	9 (7 ; 13)	10 (8 ; 18)	8 (6 ; 17)
Diagnostic				
Preuves histologiques n (%)	43 (58.9)	32 (43.8)	6 (28.6)	5 (50)
ANCA n (%)	59 (79.45)	40 (93.02)	9 (40)	10 (100)
Immunofluorescence n (%)	59 (79.7)			
Cytoplasmique n (%)	32 (43.2)	31 (72.1)	1 (4.76)	0 (0)
Péri nucléaire n (%)	27 (36.5)	9 (20.1)	8 (38)	10 (100)
Spécificité (ELISA) n (%)	52 (71.8)			
Protéinase 3 n (%)	30 (40.8)	30 (70.7)	0 (0)	0 (0)
Myéloperoxydase n (%)	22 (30.9)	6 (14.6)	6 (30)	10 (100)
Données biologiques Med [Q1 ; Q3]				
Créatinine (µmol/l)	76.6 [64 ; 100] n=73	85 [65 ; 130] n=43	73.1 [54 ; 78.9] n=21	68 [64.4 ; 100] n=9
DFG(ml/min par MDRD)	91 [68 ; 101.5] n=48	88 [38 ; 102] n=23	97 [91 ; 104] n=16	82.3 [61.9 ; 87] n=9
CRP (mg/l)	83 [19.7 ; 136]	92.9 [31.7 ; 147]	29.7 [11.9 ; 69.8]	132.5 [91 ; 184]
Fb (g/l)	5.5 [4.8 ; 7.2] N=70	6.1 [5.2 ; 7.6] N=39	4.8 [4.2 ; 5.7] N=21	6.2 [5.2 ; 7.6] N=10
PCT (µg/l)	0.1 [0.05 ; 0.3]	0.14 [0.06 ; 0.39]	0.06 [0.04 ; 0.14]	0.11 [0.06 ; 0.32]

Med : médiane ; Q1 : premier interquartile ; Q3 : troisième interquartile.; DFG : débit de filtration glomérulaire ; MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease ; CRP : Protéine C réactive ; PCT : Procalcitonine ; BVAS : birmingham vasculitis activity score ; ANCA : anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

Tableau 2 : Comparaison en analyse univariée des marqueurs clinicobiologiques au cours des poussées ou des infections ; et leurs performances pour le diagnostic d'infection chez les 74 patients avec une vascularite à ANCA.

Marqueurs	Analyse comparative univariée			Valeurs diagnostiques					
	Poussée n=72	Infection n=88	p	ASC	Seuil	Se	Sp	VPP	VPN
PCT med (µg/l) [Q1 ; Q3]	0.09 [0.05 ; 0.2]	0.2 [0.08 ; 0.93]	<0.001	0.66	0.2	53.4%	73.6%	71.2%	56.4%
CRP med (mg/l) [Q1 ; Q3]	31.5 [11 ; 120]	64.7 [25 ; 131]	0.001	0.61	5	94.2%	11.3%	56.3%	61.5%
T°≥38° n(%)	12 (16.6)	45 (51.1)	<0.001	NE		51.1%	83.1%	78.9%	57.8%
Fibrinogène (g/l)	5.45	5.5	0.98	NE	4	89.6%	11.3%	52.2%	50.0%
Leucocytes (giga/l)	9.3	8.6	0.61	NE	10	36.1%	57.1%	50.0%	43.0%
Neutrophiles (giga/l)	7.4	6.7	0.70	NE	7	44.7%	46.3%	48.6%	42.5%

med : médiane ; Q1 : premier interquartile ; Q3 : 3^{ème} interquartile ; T° : température ; BVAS : birmingham vasculitis activity score ; ASC : Aire Sous la Courbe ; Se : Sensibilité ; Sp : Specificité ; VPP : Valeur Prédictive Positive ; VPN : Valeur Prédictive Négative

Tableau 3 : Analyse univariée et multivariée du risque relatif d'infection en fonction des différents paramètres cliniques et biologiques, dans la population de 74 patients avec une vascularite à ANCA.

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	RR [Q1 ; Q3]	P	RR [Q1 ; Q3]	P
Procalcitonine $\geq 0.2 \mu\text{g/l}$	1.63 [1.24 ; 2.15]	0.001	2 [1.02 ; 4.5]	0.04
CRP $\geq 5 \text{ mg/l}$	1.46 [0.72 ; 2.95]	0.29	0.95 [0.28 ; 3.23]	0.9
Température $\geq 38^\circ$	1.8 [1.43 ; 2.43]	<0.001	4.1 [1.87 ; 9.24]	<0.001
Leucocytes ≥ 10000	0.88 [0.64 ; 1.19]	0.41	0.7 [0.32 ; 1.63]	0.45
Neutrophiles ≥ 7000	0.84 [0.62 ; 1.15]	0.29	0.7 [0.34 ; 1.62]	0.46
Fibrinogène ≥ 4	1.04 [0.60 ; 1.81]	0.88	0.12 [0.016 ; .095]	0.04

RR : Risque relatif ; IC : intervalle de Confiance ; Q1 : premier interquartile ; Q3 : 3^{ième} interquartile ; BVAS : birmingham vasculitis activity score ; CRP : protéine C réactive

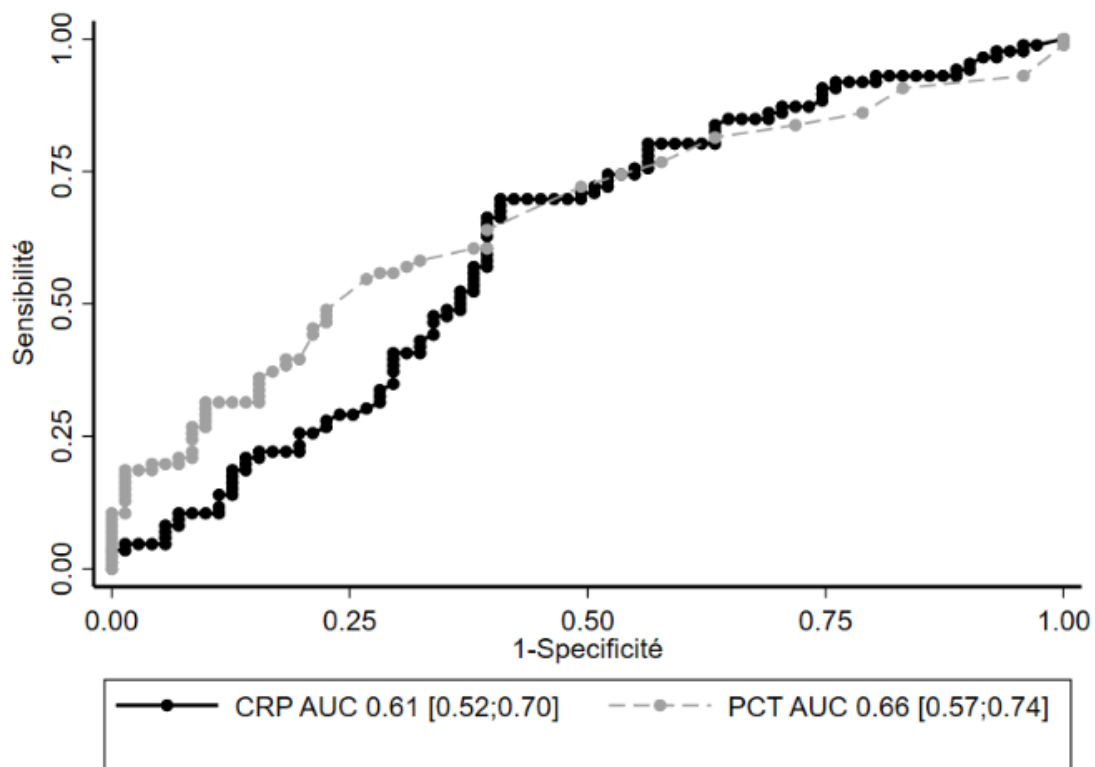


Figure 2 : Courbe ROC de la PCT (procalcitonine) et de la CRP (protéine C réactive) pour différencier l'infection de la poussée de vascularite.

ROC : Receiver operating characteristic. ASC : Aire sous la courbe et son intervalle de confiance à 95%.

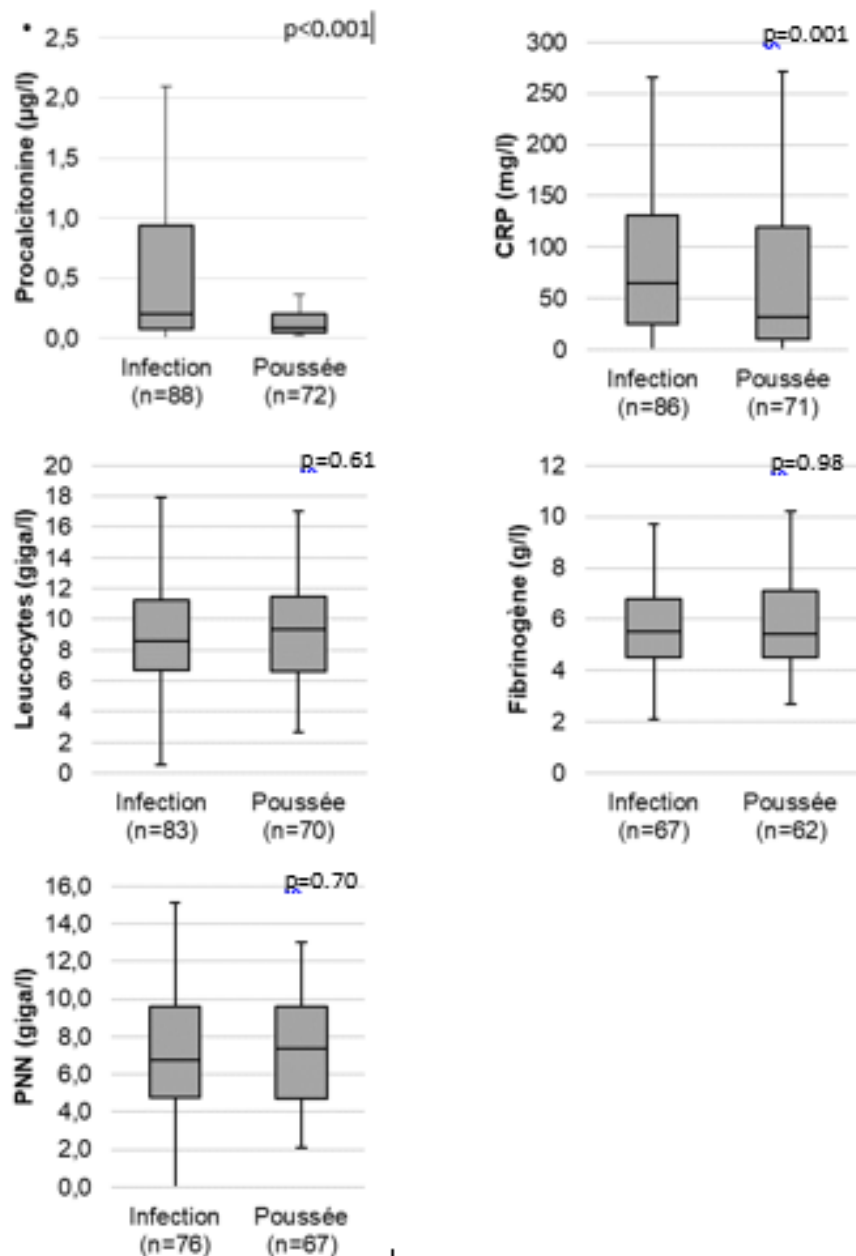


Figure 3 : Comparaison des valeurs de procalcitonine (PCT), Protéine C réactive (CRP), fibrinogène, leucocytes et polynucléaires neutrophiles entre poussée et infection dans notre population de 74 patients avec une vascularite à ANCA.

La boîte représente les valeurs des 1^{er} et 3^{ème} quartiles. La barre horizontale à l'intérieur de la boîte représente la médiane, et les barres verticales au-dessus et en dessous représentent les valeurs maximum et minimum.

IV. Discussion

Dans notre population de 74 patients présentant une vascularite à ANCA, la procalcitonine était significativement plus élevée au cours des infections que lors des poussées de vascularite.

La CRP était significativement plus élevée dans l'infection que dans la poussée mais présentait une spécificité faible à 11.3% contre 73.6% pour la PCT. Dans l'analyse multivariée, la CRP présentait un risque relatif non significatif à 0.95 [0.28 ; 3.23] contre un risque relatif de 2 [1.02 ; 4.5] pour la PCT.

Dans la littérature, il existe de nombreuses publications concernant l'intérêt de la PCT dans le diagnostic de l'infection bactérienne. Face à des stimuli pro-inflammatoires, notamment après une agression bactérienne, des taux élevés de PCT ont été observés.(7) (8) En comparaison, peu après des traumatismes n'impliquant pas une agression bactérienne (chirurgie lourde, brûlures graves, les nouveau-nés à la naissance, les infections virales, les troubles allergiques, les maladies autoimmunes ou le rejet d'une greffe d'organe), la PCT n'augmentait que jusqu'à 0,5 µg/l et revenait au taux de référence(9). La PCT a donc été établie comme un marqueur sanguin permettant la distinction entre une infection bactérienne et les autres causes de stimuli pro-inflammatoires.

Le sujet reste néanmoins peu étudié dans les maladies auto-immunes et les vascularites.

Dans les VAA, des résultats contradictoires sont retrouvés dans les études de Hermann et al en 2015 et dans celle d'Ajmani et al de 2019(3) (2). Deux études plus anciennes ont comparé la procalcitonine entre l'infection et la poussée mais leur méthodologie était différente. Eberhard et al. retrouvaient une sensibilité de la PCT de 100% et une spécificité de 84%, à

partir de 16 épisodes infectieux survenus chez 11 des 35 patients inclus atteints de vascularite à ANCA (seuil à 0,5 µg/l). En revanche, la spécificité de la CRP était inférieure à 15 %(10). Schwenger et al. ont comparé la concentration de PCT dans un groupe de patients ayant tous une vascularite active, selon qu'ils aient ou non une infection bactérienne. La PCT était plus élevée dans le groupe avec une infection (1,36 µg/l en médiane ; n= 7) que dans le groupe sans infection (0,19 µg/l, en médiane ; n= 17)(11). Les limites de ces deux études résidaient dans leur caractère rétrospectif et leurs faibles effectifs.

Une autre utilisation de la PCT chez les patients atteints de vascularite à ANCA a été étudiée en 1998(12). Moosig et al ont comparé la valeur de la PCT chez 26 patients avec une vascularite à ANCA en poussée puis en rémission. Les taux de PCT observés étaient inférieurs à 0.5 µg/l chez 23 des 26 sérums prélevés au cours de la poussée de la vascularite. Dans les prélèvements de 3 patients présentant une poussée, les concentrations sériques de PCT étaient nettement élevées (0.8-3.3 µg/l). Il y avait une différence significative dans les concentrations de PCT entre la maladie active et ceux prélevés pendant la période de rémission. Ils ont constaté que les valeurs de PCT étaient corrélées au score de l'activité de la maladie.

En effet, dans notre étude, la procalcitonine est significativement plus élevée dans les poussées qu'en période de rémission (0.09 µmol/l vs 0.045 µmol/l ; p<0.001). Dans la littérature, il n'y a pas de donnée pouvant expliquer l'augmentation de la PCT lors des poussées de vascularite à ANCA. Celle-ci pourrait être dû à l'augmentation des cytokines pro inflammatoires.

La PCT a été étudiée dans d'autres maladies auto immunes avec des résultats controversés.

Dans le lupus, en 2013, Pyo et al ont enregistré de manière rétrospective 111 épisodes fébriles (13). La PCT chez les 46 patients infectés était plus élevée (médiane, 0.73 µg/l, IC [0.06-36]) comparée aux 65 patients fébriles en poussée (médiane, 0.07 µg/l, IC [0.00-5.67], p=0.002). Lorsque la PCT était supérieure à 0.5 µg/l, le risque relatif d'infection était de 11.8. Cependant, ce résultat n'était pas retrouvé dans une étude prospective de 138 patients publiée en 2019 par El-serougy et al qui ne montrait pas de différence de procalcitonine chez des patients lupiques infectés versus des patients non infectés. En revanche, la CRP était plus élevée chez les patients en poussée que chez les patients infectés(14).

La plupart des publications ayant étudié la procalcitonine hors maladie auto immune utilisaient un seuil de 0.5 µg/l, comme précisé dans la méta analyse de lankova et al de 2018(15). Dans le lupus, le seuil proposé pour le diagnostic de l'infection bactérienne variait entre 0.025 et 0.74 µg/l dans différentes études avec des sensibilités allant de 38 % à 89.5 % et des spécificités allant de 78 % à 100%(16–18). Dans les vascularites à ANCA, l'équipe d'Ajmani et al a retrouvé un seuil de procalcitonine à 0.24 µg/l pour obtenir une sensibilité de 75 % et une spécificité de 85%. Cette étude comprenait 4 patients infectés versus 16 vascularites actives(2). Dans notre étude, nous avons un seuil à 0.2 µg/l pour une sensibilité à 53.4 % et une spécificité à 73.6 %. Il s'agissait du meilleur compromis pour avoir une spécificité importante, et limiter le nombre de faux négatifs.

Ces études n'analysent pas les taux de PCT en fonction de la fonction rénale des patients.

Dans l'étude effectuée par Eberhard et al., les valeurs de PCT ne différaient pas entre les patients en dialyse et ceux dont la fonction rénale étaient normales(10). Dans notre étude, nous n'avions pas stratifié la procalcitonine en fonction de la fonction rénale mais les données sur l'influence de l'insuffisance rénale (IR) sont contradictoires.

L'IR ne modifiait pas la cinétique de la PCT dans une étude de pharmacologie en 2001(19).

Cependant, des taux élevés ont été observés chez des patients avec insuffisance rénale chronique (IRC), qu'ils soient ou non en dialyse(20,21). La PCT médiane chez les patients atteints d'IRC de stade 5 sans substitution se situait en moyenne entre 0,1-1,8 µg/l(22). Les taux élevés de PCT chez les patients en insuffisance rénale terminale serait liée à une augmentation des médiateurs pro-inflammatoires dans cette population. Le seuil idéal de procalcitonine pour le diagnostic d'infection était de 1.1 µg/l dans une étude de 2014 comprenant 493 patients admis aux urgences ou en soins intensifs(23). Bien que l'insuffisance rénale semble influencer le taux de procalcitonine, dans notre étude, seulement sept infections et quatre poussées étaient enregistrées avec une insuffisance rénale terminale, ce qui représentait un petit effectif, équivalent dans les 2 bras.

Dans notre étude, nous avons 3 méthodes de dosage de procalcitonine. Cependant, le taux de PCT ne variait pas entre ces méthodes d'après l'étude multicentrique de Dipalo et al publiée en 2015(24). En effet, le coefficient de corrélation de Spearman allait de 0.899 et 0.988 entre les différentes méthodes de dosages.

Une des limites de notre étude était l'absence de données concernant une éventuelle influence des traitements et notamment des corticoïdes sur le dosage de la PCT. Cependant, en 2008, Perren et al retrouvait des taux comparables de PCT chez des patients avec une bronchite chronique surinfectée traitée par corticoïdes versus un groupe contrôle sans corticothérapie (2.31 vs 2.13 µg/l ; p=0.97) (25).

Dans notre étude les dosages de PCT n'étaient pas tous réalisés dans les mêmes délais après le début des symptômes, pour les infections ou pour les poussées. Cependant la PCT serait

stable dans les premiers temps suivant une infection selon un modèle in vitro dans une étude publiée en 1994. La demi vie était estimée à 24h (26).

D'autres marqueurs biologiques pourraient être pertinents pour différencier l'infection de la poussée de vascularite à ANCA mais ils ne sont pas dosés actuellement en routine (présepsine et endocan)(27,28)

V. Conclusion

Le taux de procalcitonine semble distinguer l'infection de la poussée dans une population de 74 vascularites à ANCA. Au seuil de 5 mg/l, la CRP ne permettait pas de faire la différence entre ces deux diagnostics.

Les taux de polynucléaires éosinophiles, de fibrinogène et de polynucléaires neutrophiles n'étaient pas significativement différents entre la poussée et l'infection.

L'analyse de la PCT dans les vascularites à ANCA mériterait un travail prospectif. Elle ne dispense pas de l'utilisation de l'ensemble des données cliniques et paracliniques présentées par chaque patient.

D'autres marqueurs non dosés actuellement en routine pourraient être pertinents dans cette problématique (présepsine et endocan)(27,28).

Clermont-Ferrand, le
Pierre CLAVELOU
Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand, le 4 octobre 2021
Le Président du Jury

CHU GABRIEL MONTPIED
63003 CLERMONT FERRAND CEDEX 1
Professeur Marc ANDRE
Médecine Interne
mandre@chu-clermontferrand.fr
Tel : 04 73 751 435 - Fax : 04 73 754 799
numéro RPPS : 1000168068

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* mars 2011;70(3):488-94.
2. Ajmani S, Singh H, Chaturvedi S, Mishra R, Rai MK, Jain A, et al. Utility of neutrophil CD64 and serum TREM-1 in distinguishing bacterial infection from disease flare in SLE and ANCA-associated vasculitis. *Clin Rheumatol.* avr 2019;38(4):997-1005.
3. Herrmann K, Schinke S, Csernok E, Moosig F, Holle JU. Diagnostic Value of Procalcitonin in ANCA-Associated Vasculitis (AAV) to Differentiate Between Disease Activity, Infection and Drug Hypersensitivity. *Open Rheumatol J.* 2015;9:71-6.
4. Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, McShane DJ, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods. *Arthritis Rheum.* août 1990;33(8):1068-73.
5. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* févr 2007;66(2):222-7.
6. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* janv 2013;65(1):1-11.
7. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet Lond Engl.* 27 févr 1993;341(8844):515-8.
8. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly.* 6 août 2005;135(31-32):451-60.
9. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet Lond Engl.* 21 févr 2004;363(9409):600-7.
10. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum.* juill 1997;40(7):1250-6.
11. Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection.* oct 1998;26(5):274-6.
12. Moosig F, Csernok E, Reinhold-Keller E, Schmitt W, Gross WL. Elevated procalcitonin levels in active Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol.* août 1998;25(8):1531-3.

13. Pyo JY, Park JS, Park Y-B, Lee S-K, Ha Y-J, Lee S-W. Delta neutrophil index as a marker for differential diagnosis between flare and infection in febrile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. oct 2013;22(11):1102-9.
14. El-Serougy E, Zayed HS, Ibrahim NM, Maged LA. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of infection in systemic lupus erythematosus: the controversy continues. *Lupus*. oct 2019;28(11):1329-36.
15. Iankova I, Thompson-Leduc P, Kirson NY, Rice B, Hey J, Krause A, et al. Efficacy and Safety of Procalcitonin Guidance in Patients With Suspected or Confirmed Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. mai 2018;46(5):691-8.
16. Kim H-A, Jeon J-Y, An J-M, Koh B-R, Suh C-H. C-reactive protein is a more sensitive and specific marker for diagnosing bacterial infections in systemic lupus erythematosus compared to S100A8/A9 and procalcitonin. *J Rheumatol*. avr 2012;39(4):728-34.
17. Yu J, Xu B, Huang Y, Zhao J, Wang S, Wang H, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein for differentiating bacterial infection from disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. mai 2014;24(3):457-63.
18. Bador K, Intan S, Hussin S, Gafor A. Serum procalcitonin has negative predictive value for bacterial infection in active systemic lupus erythematosus. *Lupus*. oct 2012;21(11):1172-7.
19. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol*. févr 2001;18(2):79-87.
20. Level C, Chauveau P, Delmas Y, Lasseur C, Pellé G, Peuchant E, et al. Procalcitonin: a new marker of inflammation in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. mai 2001;16(5):980-6.
21. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschalkowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med*. mars 2000;26 Suppl 2:S212-216.
22. Grace E, Turner RM. Use of procalcitonin in patients with various degrees of chronic kidney disease including renal replacement therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 déc 2014;59(12):1761-7.
23. Park JH, Kim DH, Jang HR, Kim M-J, Jung S-H, Lee JE, et al. Clinical relevance of procalcitonin and C-reactive protein as infection markers in renal impairment: a cross-sectional study. *Crit Care Lond Engl*. 19 nov 2014;18(6):640.
24. Dipalo M, Guido L, Micca G, Pittalis S, Locatelli M, Motta A, et al. Multicenter comparison of automated procalcitonin immunoassays. *Pract Lab Med*. 1 août 2015;2:22-8.

25. Perren A, Cerutti B, Lepori M, Senn V, Capelli B, Duchini F, et al. Influence of steroids on procalcitonin and C-reactive protein in patients with COPD and community-acquired pneumonia. *Infection*. mars 2008;36(2):163-6.
26. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 1994;79(6):1605-8.
27. Seo K, Kitazawa T, Yoshino Y, Koga I, Ota Y. Characteristics of serum endocan levels in infection. *PloS One*. 2015;10(4):e0123358.
28. Masson S, Caironi P, Fanizza C, Thomae R, Bernasconi R, Noto A, et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. *Intensive Care Med*. janv 2015;41(1):12-20.

Annexe I : Caractéristiques cliniques et biologiques des poussées de Vasculite à ANCA dans notre population de 74 patients.

Caractéristiques des poussées n=72	
Dose de corticoïdes (mg) med [Q1 ; Q3]	5.5 [5 ; 10]
Présentation clinique	
Signes généraux n(%)	32 (44)
Température ≥38° n(%)	12/71 (16.9)
Atteinte ORL n(%)	35 (48.6)
Atteinte pulmonaire n(%)	37 (51.4)
Atteinte cardiaque n(%)	4 (5.5)
Atteinte rénale n(%)	18 (25%)
Atteinte neurologique n(%)	11 (15.27)
Atteinte digestive n(%)	4 (5.5)
Atteinte cutané articulaire n(%)	14 (19.4)
Atteinte ophtalmologique n(%)	15 (20.8)
BVAS med [Q1 ; Q3]	5.5 [3 ; 10]
Données biologiques	
ANCA n(%)	45 (62.5)
Immunofluorescence -Cytoplasmique n(%) -Péri nucléaire n(%)	34 (47.2) 14 (19.4)
Spécificité (ELISA) -Protéinase 3 -Myéloperoxydase	34 (47.2) 8 (11.1)
Créatinine (µmol/l) med [Q1 ; Q3]	84 [73.5 ; 124] n=67
DFG MDRD (ml/min) med [Q1 ; Q3]	69 [50 ; 103] n=38
CRP (mg/l) med [Q1 ; Q3]	31.5 [11.8 ; 119]
Fibrinogène (g/l) med [Q1 ; Q3]	5.45 [4.5 ; 7] n=64
Leucocytes (giga/l) med [Q1 ; Q3]	9.3 [6.6 ; 11.4]
Neutrophiles (giga/l) med [Q1 ; Q3]	7.4 [4.7 ; 9.1] n=68
PCT (µg/l) med [Q1 ; Q3]	0.09 [0.05 ; 0.2]

Med : médiane ; Q1 : premier interquartile ; Q3 : troisième interquartile. ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease ; CRP : protéine C réactive ; PCT : procalcitonine.

Annexe II : Caractéristiques cliniques et biologiques des épisodes infectieux dans notre population de 74 patients avec une vascularite à ANCA.

Caractéristiques des infections n=88	
Infection bactérienne n(%)	59 (67)
Infection virale n(%)	23 (26)
Infection fongique n(%)	2 (2.3)
Fièvre n(%)	45 (51.1)
Documentation	
Preuve microbiologique n(%)	32 (36.4)
Preuve radiologique n(%)	37 (42)
Traitement	
Dose de corticoïdes med (mg/l)[Q1 ; Q3]	9 [5 ; 16.4]
Type d'infection	
Spondylodiscite n(%)	1 (1.1)
Bactériémie n(%)	7 (7.9)
Peau et tissus mous n(%)	11 (12.5)
ORL n(%)	8 (9)
Broncho pulmonaire n(%)	41 (46.6)
Endocardite n(%)	3 (3.4)
Infection urinaire n(%)	10 (11.4)
Infection digestive n(%)	8 (9)
BVAS med [Q1 ; Q3]	3 [0 ; 5.5]
Données biologiques	
Créatininémie ($\mu\text{mol/l}$) med [Q1 ; Q3]	102.5 [81.4 ; 170.5] n=78
DFG MDRD (ml/min) med [Q1 ; Q3]	49 [25.7 ; 79.8] n=41
CRP (mg/l) med [Q1 ; Q3]	64.7 [25.5 ; 130]
Fibrinogène (g/l) med [Q1 ; Q3]	5.5 [4.5 ; 6.8] n=67
Leucocytes (giga/l) med [Q1 ; Q3]	8.6 [6.7 ; 11.2]
PNN (giga/l) med [Q1 ; Q3]	6.7 [4.7 ; 9.5] n=76
PCT ($\mu\text{g/l}$) med [Q1 ; Q3]	0.2 [0.08 ; 0.9]

Med : médiane ; Q1 : premier interquartile ; Q3 : troisième interquartile. ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease ; CRP : protéine C réactive ; PCT : procalcitonine.

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis 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.

Nom, Prénom

Signature

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISEIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature