



HAL
open science

Compliance à un protocole de suivi de l'antibiothérapie par procalcitonine en réanimation

Matthieu Rossi

► **To cite this version:**

Matthieu Rossi. Compliance à un protocole de suivi de l'antibiothérapie par procalcitonine en réanimation. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03627343

HAL Id: dumas-03627343

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03627343v1>

Submitted on 1 Apr 2022

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

**Compliance à un protocole de suivi de l'antibiothérapie
par procalcitonine en réanimation**

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 29 Mars 2022

Par Monsieur Matthieu ROSSI

Né le 29 juillet 1993 à Lyon 04^{ème} (69)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LEONE Marc

Président

Monsieur le Professeur ZIELESKIEWICZ Laurent

Assesseur

Monsieur le Professeur GAINNIER Marc

Assesseur

Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas

Assesseur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Compliance à un protocole de suivi de l'antibiothérapie
par procalcitonine en réanimation**

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 29 Mars 2022

Par Monsieur Matthieu ROSSI

Né le 29 juillet 1993 à Lyon 04^{ème} (69)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LEONE Marc

Président

Monsieur le Professeur ZIELESKIEWICZ Laurent

Assesseur

Monsieur le Professeur GAINNIER Marc

Assesseur

Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

<p>MM AGOSTINI Serge ALDIGHERI René ALESSANDRINI Pierre ALLIEZ Bernard AQUARON Robert ARGEME Maxime ASSADOURIAN Robert AUFFRAY Jean-Pierre AUTILLO-TOUATI Amapola AZORIN Jean-Michel BAILLE Yves BARDOT Jacques BARDOT André BERARD Pierre BERGOIN Maurice BERLAND Yvon BERNARD Dominique BERNARD Jean-Louis BERNARD Jean-Paul BERNARD Pierre-Marie BERTRAND Edmond BISSET Jean-Pierre BLANC Bernard BLANC Jean-Louis BOLLINI Gérard BONGRAND Pierre BONNEAU Henri BONNOIT Jean BORY Michel BOTTA Alain BOTTA-FRIDLUND Danielle BOUBLI Léon BOURGEADE Augustin BOUVENOT Gilles BOUYALA Jean-Marie BREMOND Georges BRICOT René BRUNET Christian BUREAU Henri CAMBOULIVES Jean CANNONI Maurice CARTOUZOU Guy CAU Pierre CHABOT Jean-Michel CHAMLIAN Albert CHARPIN Denis CHARREL Michel CHAUVEL Patrick CHOUX Maurice CIANFARANI François CLAVERIE Jean-Michel CLEMENT Robert COMBALBERT André CONTE-DEVOLX Bernard CORRIOL Jacques COULANGE Christian CURVALE Georges DALMAS Henri DE MICO Philippe</p>	<p>MM DELPERO Jean-Robert DESSEIN Alain DELARQUE Alain DEVIN Robert DEVRED Philippe DJIANE Pierre DONNET Vincent DUCASSOU Jacques DUFOUR Michel DUMON Henri ENJALBERT Alain FAUGERE Gérard FAVRE Roger FIECHI Marius FARNARIER Georges FIGARELLA Jacques FONTES Michel FRANCES Yves FRANCOIS Georges FUENTES Pierre GABRIEL Bernard GALINIER Louis GALLAIS Hervé GAMERRE Marc GARCIN Michel GARNIER Jean-Marc GAUTHIER André GERARD Raymond GEROLAMI-SANTANDREA André GIUDICELLI Sébastien GOUDARD Alain GOUIN François GRILLO Jean-Marie GRIMAUD Jean-Charles GRISOLI François GROULIER Pierre GUYS Jean-Michel HADIDA/SAYAG Jacqueline HASSOUN Jacques HEIM Marc HOUEL Jean HUGUET Jean-François JAQUET Philippe JAMMES Yves JOUVE Paulette JUHAN Claude JUIN Pierre KAPHAN Gérard KASBARIAN Michel KLEISBAUER Jean-Pierre LACHARD Jean LAFFARGUE Pierre LAUGIER René LE TREUT Yves LEGRE Régis LEVY Samuel LOUCHET Edmond LOUIS René LUCIANI Jean-Marie</p>
--	--

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	MAGALON Guy	MM	TAMALET Jacques
	MAGNAN Jacques		TARANGER-CHARPIN Colette
	MALLAN- MANCINI Josette		THIRION Xavier
	MALMEJAC Claude		THOMASSIN Jean-Marc
	MARANINCHI Dominique		UNAL Daniel
	MARTIN Claude		VAGUE Philippe
	MATTEI Jean François		VAGUE/JUHAN Irène
	MERCIER Claude		VANUXEM Paul
	MICHOTEY Georges		VERVLOET Daniel
	MIRANDA François		VIALETTES Bernard
	MONFORT Gérard		WEILLER Pierre-Jean
	MONGES André		
	MONGIN Maurice		
	MUNDLER Olivier		
	NAZARIAN Serge		
	NICOLI René		
	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		
	RAOULT Didier		
	RICHAUD Christian		
	RIDINGS Bernard		
	ROCHAT Hervé		
	ROHNER Jean-Jacques		
	ROUX Hubert		
	ROUX Michel		
	RUFO Marcel		
	SAHEL José		
	SALAMON Georges		
	SALDUCCI Jacques		
	SAMBUC Roland		
	SAN MARCO Jean-Louis		
	SANKALE Marc		
	SARACCO Jacques		
	SARLES Jacques		
	SARLES - PHILIP Nicole		
	SASTRE Bernard		
	SCHIANO Alain		
	SCOTTO Jean-Claude		
	SEBAHOUN Gérard		
	SEITZ Jean-François		
	SERMENT Gérard		
	SOULAYROL René		

EMERITAT

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	RUFO 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

EMERITAT

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	VIALETTES 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
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021

EMERITAT

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

DOCTEURS 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.)

DOCTEURS HONORIS CAUSA

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 T. MARRIE (Canada)
Sir G.K. RADDI (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 DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHIARONI Jacques
<i>ALBANESE Jacques Surnombre</i>	CHINOT Olivier
ALIMI Yves	CHOSSEGROS Cyrille
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre
BERTUCCI François	FABRE Alexandre
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane
BREGEON Fabienne	GABERT Jean
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad
BRUNET Philippe	GAUDART Jean
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe
	GREILLIER Laurent

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	<i>GUYIS Jean-Michel Retraite le 24/09/2021</i>
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe	LAUNAY Franck
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LE CORROLLER Thomas
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LECHEVALLIER Eric
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël	LEONE Marc
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BERTUCCI François	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice	MACE Loïc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	MAGNAN Pierre-Edouard
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MOUTARDIER Vincent
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	NAUDIN Jean
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	NICOLLAS Richard
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	NGUYEN Karine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OLLIVIER Matthieu
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	OUAFIK L'Houcine
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe	PAGANELLI Franck
	GREILLIER Laurent	<i>PANUEL Michel Surnombre</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

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

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

DUTAU Hervé

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GELSI/BOYER Véronique	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO Bernard	ROMANET Pauline
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SABATIER Renaud
BEGE Thierry	GONZALEZ Jean-Michel	SARI-MINODIER Irène
BENYAMINE Audrey	GOURIET Frédérique	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GRAILLON Thomas	SECQ Véronique
BONINI Francesca	GUERIN Carole	SOLER Raphael
BOUCRAUT Joseph	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUSSEN Salah Michel	HAUTIER Aurélie	TOGA Isabelle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CAMILLERI Serge	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
CARRON Romain	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Hélène
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LAMBERT Isabelle	
DEGEORGES/VITTE Joëlle (<i>disponibilité</i>)	LENOIR Marien	
DEHARO Pierre	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DELLIAUX Stéphane	LOOSVELD Marie	
DELTEIL Clémence	MAAROUF Adil	
DESPLAT/JEGO Sophie	MACAGNO Nicolas	
DEVILLIER Raynier	MARLINGE Marion	
DUBOURG Grégory	MAUES DE PAULA André	
DUCONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	MEGE Diane	
ELDIN Carole	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine	
FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile	
FROMNOT Julien	RADULESCO Thomas	
GASTALDI Marguerite	RESSEGUIER Noémie	
GAUDRY Marine	ROBERT Philippe	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE
MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS**

BARGIER Jacques
FIERLING Thomas
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -
PRATICIENS HOSPITALIERS PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES
UNIVERSITES mono-appartenants**

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)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

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)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

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)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
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)

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

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

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

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)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

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

**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)
 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 MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

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

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

CARDIOLOGIE 5102

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

DEHARO Pierre (MCU PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Retraite le 24/09/2021
 FAURE Alice (PU PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 PESENTI Sébastien (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement

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)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

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

DARIEL Anne (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

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

LENOIR Marien (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,**RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
 CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
 JALOUX Charlotte (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)

GAUDRY Marine (MCU PH)
 SOLER Raphael (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENERELOGIE 5003**

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

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

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)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

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

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

IMMUNOLOGIE 4703I

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)
JARROT Pierre-André (MCU PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

GERBEAUX Patrick (PU PH)
KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH) BENYAMINE Audrey (MCU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

HEMATOLOGIE ; 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)
IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)
VENTON (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)

DELTEIL Clémence (MCU PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND 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)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

(MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

(nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (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) Surnombre

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-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)

TROUDE Lucas (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)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

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

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

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

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401ANDRE Nicolas (PU-PH)
BARLOGIS Vincent (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
FABRE Alexandre (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TOSELLO Barthélémy (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)
LAMBERT Isabelle (MCU-PH)RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)
RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE,
PSYCHOLOGIE SOCIALE**

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

DUTAU Hervé (Pr Associé des universités à 1/2 temps)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH) surnombre
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE;
ADDICTOLOGIE 4804**AMBROSI Pierre (PU-PH)
DAUMAS Aurélie (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

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

Aux membres du jury,

Monsieur le Président du Jury, le Professeur Marc Leone,

Vous m'avez fait l'honneur d'encadrer mon travail de thèse. Vos valeurs et votre rigueur nécessaires à notre métier m'auront guidé pendant les différents semestres passés à l'Hôpital Nord. Merci également pour votre accompagnement et votre disponibilité. Je suis fier d'intégrer votre équipe. Veuillez croire à l'expression de toute ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Laurent Zieleskiewicz,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, pour tes enseignements et ta passion communicative pour l'échographie. Un premier projet de thèse malheureusement avorté mais tu as su me faire repartir, merci.

Monsieur le Professeur Marc Gannier,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être là ce jour. Quelle chance j'ai eu d'avoir pu faire mon dernier semestre à la RDU. Merci de nous avoir fait confiance en tant qu'interne séniorisé, toujours avec bienveillance, j'ai encore appris beaucoup.

Monsieur le Professeur Nicolas Bruder,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. De mon premier semestre de réanimation à un deuxième passage plus vieux pendant la première vague Covid, votre expertise et votre sens clinique sont un exemple pour moi.

Au Docteur Louis Delamarre, ton aide est inestimable dans ce travail, merci d'avoir été aussi réactif et disponible !

Aux Docteur Gary Duclos, Charlotte Arbelot, Emmanuelle Hammad, pour votre relecture de ce travail et pour tout ce que vous m'avez appris pendant mes différents passages à Nord.

A tous les chefs qui m'ont appris le métier, de Marseille à Toulon, et particulièrement de Nord (1 an et demi au DAR Nord quand même !), merci pour tout. Si l'anesthésie réanimation attire autant, c'est grâce à vous et à l'ambiance et l'esprit d'équipe qu'il y a entre nous tous.

A Maman, cette thèse, elle est pour toi. 35 ans après la tienne, elle va rejoindre l'étagère à côté de celles de Papa et toi. C'est grâce à toi si j'en suis là, c'est grâce à toi si Camille et moi on est devenus ce qu'on est, grâce à ta force et ton courage. Je ne t'ai jamais assez remercié pour tout ce que tu as fait pour moi. Je sais que tu veilles sur nous et qu'aujourd'hui tu es fière. Tu me manques.

A Camille. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi. Je vous souhaite tout le bonheur possible avec Alison. Je sais que je peux compter sur toi. Venez plus souvent nous voir, avant qu'on remonte !

A Papa, Thomas, Emmanuelle et Marie, je pense à vous tous les jours. Veillez sur Maman et donnez-lui les astuces pour voir tout ce qu'il se passe ici-bas sur la Terre.

A toute ma famille, Panou Manou, Papy, mes oncles tantes et cousins, mon parrain et ma marraine. La distance n'aide pas nos retrouvailles mais votre bienveillance et gentillesse envers moi restent gravées. Merci pour votre soutien.

A ma Belle-Famille, pour votre accueil dès le premier jour, pour votre soutien quand j'en avais besoin, pour votre présence toujours extrêmement chaleureuse et bienveillante. A cette famille qui grandit chaque année !

A tous mes amis, de Lyon, du Cha, de médecine, de l'internat, de Marseille. Merci d'être là, merci de votre soutien, à toutes nos aventures futures que j'espère nombreuses avec vous.

A tous les potes de l'anesthésie réa marseillaise, à la team Tigrou (meilleure promo, Matthieu, refais des doodles pour des weekends stp !), aux co-internes devenus amis, aux IADEs et infirmiers de réa, à vous tous qui rendez notre métier merveilleux et permettez qu'on rigole tous les jours au travail malgré tout !

A Amélie,

Vivre avec toi est une évidence. Ton soutien sans faille est inestimable. On survivra à tout avec notre équipe, tu me l'as déjà montré. Merci d'être là, de me supporter, de me faire rire tous les jours. A nos projets, à nous.

Table des matières

<i>Abréviations</i>	- 3 -
<i>Introduction</i>	- 4 -
<i>Matériel et méthodes</i>	- 6 -
<i>Considérations éthiques</i>	- 6 -
<i>Prise en charge des patients</i>	- 7 -
<i>Recueil des données</i>	- 7 -
<i>Critères d'inclusion et d'exclusion</i>	- 7 -
<i>Données recueillies</i>	- 8 -
<i>Analyse statistique</i>	- 10 -
<i>Résultats</i>	- 10 -
<i>Caractéristiques des patients</i>	- 10 -
<i>Objectif principal</i>	- 11 -
<i>Objectifs secondaires</i>	- 11 -
<i>Discussion</i>	- 12 -
<i>Conclusion</i>	- 16 -
<i>Bibliographie</i>	- 17 -
<i>Légendes des tableaux et figures</i>	- 20 -
<i>Tableaux et figures</i>	- 21 -
<i>Annexes</i>	- 27 -
<i>Version soumise pour publication</i>	- 28 -
<i>Compliance with a procalcitonin-based protocol in patients with ventilation-associated pneumonia: an observational, retrospective study</i>	- 28 -
<i>Abstract</i>	- 29 -
<i>Introduction</i>	- 31 -
<i>Materials and methods</i>	- 32 -
<i>Ethics statement</i>	- 32 -
<i>Patient management</i>	- 32 -
<i>Data collection</i>	- 33 -
<i>Inclusion and exclusion criteria</i>	- 33 -
<i>Data collected</i>	- 33 -
<i>Statistical analysis</i>	- 35 -

<i>Results</i>	- 36 -
Patient characteristics	- 36 -
Main objective	- 36 -
Secondary objectives	- 36 -
<i>Discussion</i>	- 37 -
<i>Conclusion</i>	- 39 -
<i>References</i>	- 40 -
<i>Tables and figures</i>	- 43 -
<i>Care protocol : Use of procalcitonin in the intensive care unit</i>	- 49 -
<i>Serment d'Hippocrate</i>	- 51 -

Abréviations

ATB : antibiotique

BMR : bactérie multi résistante

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

ET : écart type

HTA : hypertension artérielle

IGS II : index de gravité simplifié (2^{ème} version)

PAVM : pneumonie acquise sous ventilation mécanique

PCT : procalcitonine

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

Introduction

L'antibiothérapie des pneumonies est une problématique fréquente en réanimation, notamment par la forte prévalence des pneumonies associées à la ventilation mécanique (PAVM), qui représentent l'infection la plus fréquente en réanimation¹, et une mortalité qui reste débattue².

Les pneumonies associées à la ventilation mécanique sont définies par toute pneumonie survenant chez un malade dont la ventilation est assistée par un ventilateur de manière invasive par l'intermédiaire d'un tube endotrachéal ou d'une trachéotomie depuis plus de 48 heures³.

Il existe actuellement une tendance au raccourcissement des durées d'antibiothérapie, avec une durée de traitement optimale de 7 jours dans les recommandations^{4,5}. Une revue systématique⁶ incluant six essais contrôlés randomisés comparant 7-8 jours versus 10-15 jours d'antibiothérapie ne montrait aucune différence de mortalité, d'échec de traitement antibiotique, de pneumonie récidivante, de durée d'hospitalisation et de ventilation mécanique. Cependant, les patients de réanimation reçoivent souvent des antibiotiques pour des durées supérieures aux recommandations⁴, avec les risques connus d'émergence de résistance aux antibiotiques et de complications secondaires à leur administration prolongée. De plus il a été montré que la durée des antibiothérapies administrées est inversement proportionnelle à l'expertise des cliniciens⁷.

La procalcitonine (PCT) a été évaluée dans le cadre d'infection bactérienne pour guider les cliniciens dans l'initiation et le suivi des antibiothérapies. Chez l'individu sain, sa concentration sérique est inférieure à 0,1 ng/mL. La PCT est produite par les cellules thyroïdiennes et des cellules endocrines pulmonaires. Lors d'un sepsis, elle devient ubiquitaire par une activation de cytokines pro-inflammatoires ; les concentrations sériques sont donc rapidement augmentées⁸. Son rôle est de neutraliser le lipopolysaccharide (LPS) et de limiter la réponse inflammatoire induite⁹. En réanimation, la PCT n'est pas fiable pour diagnostiquer le caractère

bactérien d'une infection^{10,11}. En revanche, le suivi de ses concentrations sériques facilite la décision du clinicien pour déterminer la durée de l'antibiothérapie¹²⁻¹⁷. Un protocole de suivi de la PCT pour décider de l'arrêt de l'antibiothérapie réduit l'exposition aux antibiotiques¹²⁻¹⁵ sans impacter le pronostic¹⁴. Toutefois, une revue Cochrane n'avait pas trouvé de supériorité sur la mortalité, la durée de ventilation mécanique et le taux de surinfection¹⁸. Pour autant, l'usage de la PCT pour guider le suivi de l'antibiothérapie figure dans les recommandations de l'*Infectious Disease Society of America (IDSA)*⁴ et de la *Surviving Sepsis Campaign*⁵.

Les protocoles de soins ont pour but d'uniformiser les pratiques cliniques pour améliorer la qualité des soins. En intégrant les données issues des recommandations, ils limitent les variations inappropriées interindividuelles. Il existe très peu d'articles dans la littérature sur la compliance des praticiens aux protocoles de service en réanimation et sur les freins limitant leur application. Malgré la diffusion large des recommandations, celles-ci ont du mal à faire changer les pratiques¹⁹⁻²¹. Les freins retrouvés sont notamment un manque de sensibilisation aux nouvelles recommandations par non connaissance de leur existence, un manque d'intérêt clinique, une difficulté à se tenir informé, et un manque de ressources permettant l'application²².

Dans cette étude, nous proposons de mesurer la compliance à un protocole de suivi de l'antibiothérapie par la PCT pour les pneumonies associées à la ventilation mécanique. Nous émettons l'hypothèse qu'il pourrait exister des facteurs liés au patient, au praticien, et un effet du temps. La compliance à ce type de protocole n'a à notre connaissance jamais été mesurée en réanimation pour les pneumonies, seulement en dehors des réanimations²³, ou pour des états de chocs septiques non obligatoirement d'origine pulmonaire²⁴.

L'objectif principal était de décrire le taux de compliance au protocole de suivi des antibiothérapies des pneumonies par la PCT de notre équipe et les déterminants de cette compliance.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer les variables associées à la compliance, l'effet du temps sur la compliance et l'association entre compliance et période de permanence des soins. Nous avons également analysé l'association entre compliance et mortalité, durée de séjour, de ventilation mécanique et l'exposition aux antibiotiques.

Matériel et méthodes

Notre étude est une étude observationnelle, monocentrique, rétrospective menée entre décembre 2017 et avril 2021 dans le service de réanimation polyvalente (15 lits) de l'Hôpital Nord au sein de l'Assistance Publique Hôpitaux Universitaires de Marseille (France).

Considérations éthiques

Selon la loi française²⁵, cette étude rétrospective monocentrique non interventionnelle, basée sur l'étude de dossiers médicaux et de résultats de laboratoire, ne nécessitait pas de consentement patient. Chaque patient a reçu une information personnalisée quant à l'utilisation de façon anonymisée de ses données, et la possibilité de s'y opposer. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de la recherche en anesthésie réanimation (CERAR) de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) sous la référence IRB- 00010254 - 2022-001 et est conforme au règlement général sur la protection des données de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille sous la référence PADS21_176.

Prise en charge des patients

Les PAVM étaient prises en charge conformément aux recommandations ^{4,5,26,27}. Les traitements antibiotiques étaient réévalués quotidiennement, et des réunions de discussion des cas d'infectiologie étaient organisées de façon hebdomadaire avec nos spécialistes de maladies infectieuses. La décontamination digestive sélective, comme décrite précédemment ²⁸, était utilisée pour tout patient admis dans notre unité, à l'exception de ceux transférés des services ou du bloc opératoire dans les suites de complications chirurgicales.

Recueil des données

La liste des patients a été recueillie auprès du service de codage des diagnostics (nomenclature CIM10) et des actes médicaux (nomenclature CCAM) de notre établissement. Les codes utilisés pour la recherche étaient d'une part les codes correspondant aux pneumonies bactériennes et les codes d'actes de ventilation mécanique intratrachéale. Les patients retenus étaient ceux qui avaient à la fois un codage de pneumonie bactérienne et un codage de ventilation mécanique. Les PAVM étaient définies selon les définitions internationales ²⁶. La période de recueil s'étendait entre le 20 décembre 2017 et le 30 avril 2021, soit une durée de 40 mois. Si un patient avait fait plusieurs pneumonies durant le séjour, notamment plusieurs épisodes de pneumonies associées à la ventilation mécanique, était considéré dans l'analyse du protocole uniquement le premier épisode.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients éligibles correspondaient à l'ensemble des patients hospitalisés entre décembre 2017 et avril 2021 à la réanimation et ayant à la fois été codés pour une pneumonie bactérienne et un acte de ventilation mécanique. Les dates de recueil correspondaient à l'institution du protocole PCT, celui étant en vigueur depuis 2017. Étaient ensuite exclus de l'analyse les

patients mineurs, les patients pour lesquels il existait une erreur dans le codage (codés par erreur pour une pneumonie associée à la ventilation mécanique), les patients ayant des durées de séjour en réanimation inférieures à 3 jours, les seconds épisodes chez le même patient et les femmes enceintes.

Données recueillies

Toutes les données de l'étude ont été extraites de manière rétrospective du dossier patient informatisé institutionnel. Les données collectées comprenaient certaines données démographiques telles que l'âge, le sexe, l'index de gravité simplifié (IGS) II à l'admission et la mortalité en réanimation et à 28 jours. Nous avons également collecté :

- À l'admission en réanimation : motif d'entrée, antécédents médicaux, facteurs de risques d'infection à bactérie multi-résistante, l'existence d'un traitement antibiotique au cours des trois derniers mois ;
- Pendant le séjour en réanimation : durée de ventilation mécanique, germe(s) identifié(s), antibiotique(s) utilisé(s), la date d'introduction du traitement antibiotique, l'échec du traitement de première ligne ;
- A l'initiation du traitement antibiotique : présence d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, présence d'un choc septique, la créatinine plasmatique, la nécessité d'une épuration extra rénale ;
- Pendant le traitement antibiotique : dosage de procalcitonine.

Le protocole de soins en vigueur dans l'unité est celui issu du SAPS Trial ¹⁴ : tous les patients recevant une antibiothérapie pour une infection présumée ont un dosage de la PCT sérique le jour de l'initiation du traitement anti-infectieux, puis toutes les 48 heures. Le premier jour d'analyse de la PCT était défini par le premier jour d'antibiothérapie, qu'elle soit initiée de façon probabiliste ou ciblée sur une documentation bactériologique. Les concentrations

sériques de PCT étaient ainsi relevées le jour initial puis toutes les 48 heures. Si la PCT baissait de 80 % par rapport à sa valeur la plus élevée, ou si elle devenait inférieure à 0,5 ng/mL, l'antibiothérapie pouvait être stoppée sans délai. Dans les autres cas, l'antibiothérapie était poursuivie jusqu'à la date prévue initialement, et selon les recommandations de durée de traitement des infections reconnues par les sociétés savantes ^{4,5,26,27}. Il est important de noter que seule la durée et non l'initiation de l'antibiothérapie est concernée par ce protocole.

Grâce à ce relevé des PCT sériques, nous avons classé les patients en deux groupes en fonction du respect ou non du protocole. Le protocole était considéré comme respecté lorsque la PCT avait été dosée chaque fois que requis, et lorsque les données de la PCT étaient respectées. Deux sous-groupes ont été identifiés dans le groupe « compliance » : antibiothérapie poursuivie car non décroissance de la PCT et antibiothérapie arrêtée car décroissance de la PCT. Le protocole était considéré comme non respecté lorsqu'il manquait des dosages de PCT, ou lorsque les données de la PCT n'étaient pas respectées. Quatre situations ont été identifiées : PCT non dosée durant tout le traitement antibiotique, PCT dosée partiellement, antibiothérapie poursuivie à tort, antibiothérapie arrêtée à tort.

Nous avons analysé l'implication d'un facteur humain dans l'analyse de la non-compliance en déterminant si le jour où le protocole n'a pas été respecté correspond à la permanence de soins (définie par un jour de week-end ou à un jour férié français), soit à une activité de garde avec un personnel médical réduit.

Analyse statistique

Aucune taille d'effectif n'a été calculée à priori en raison de la nature exploratoire de l'étude.

Les données sont exprimées en nombre et pourcentage pour les données catégorielles ; en moyenne et écart-type (ou médiane et 1^{er} - 3^{ème} percentile, lorsque cela est justifié) pour les données quantitatives. Les données manquantes ont été omises des analyses sans imputation, du fait de la faible taille prévue de l'effectif. Les données aberrantes ont été recherchées et supprimées, sans remplacement.

Les comparaisons de variables catégorielles ont été réalisées à l'aide d'un test exact de Fisher lorsque 2 groupes étaient considérés, par un test de Chi2 (χ^2) à plusieurs classes dans les autres cas. La comparaison de données continues a été réalisée à l'aide d'un test non-paramétrique de Mann-Whitney (si deux groupes étaient considérés) ou de Kruskal-Wallis (si plus de deux groupes étaient considérés).

Une valeur de $p < 0,05$ était requise pour atteindre la significativité statistique. Les tests statistiques étaient bilatéraux. L'analyse a été réalisée à l'aide du logiciel R 4.0.4 (R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2021)²⁹. La checklist STROBE pour les études observationnelles a été utilisée pour rapporter les résultats de la présente recherche³⁰.

Résultats

Caractéristiques des patients

Sur la période d'étude, 3303 patients ont été admis en réanimation, dont 355 étaient éligibles en raison d'un codage pour une pneumonie bactérienne et un acte de ventilation mécanique. 178 ont été exclus : 6 étaient mineurs, 70 avaient séjourné moins de trois jours en réanimation, 28 présentaient des erreurs dans le codage, 73 correspondaient à des seconds épisodes chez le même patient, 1 patiente était enceinte. Au total, 177 patients ont été inclus dans l'analyse (Figure 1). Les caractéristiques de la population sont décrites dans le tableau 1.

L'âge moyen des patients était de 59 ± 17 ans, les femmes représentaient 25% des patients. Le score IGS II à l'admission était en moyenne à 50 (écart interquartile à 22). Les patients étaient admis en majorité pour raisons médicales (43,5%) ou traumatisme sévère (36,2%). 119 (67 %) patients avaient des critères de SDRA et 57 (32 %) des critères de choc septique. 80 (45%) patients avaient eu une antibioprophylaxie par décontamination digestive sélective.

Des facteurs de risque d'infection à bactérie multi-résistante étaient retrouvés chez 37 (21%) patients. D'autre part, 37 (21 %) avaient reçu une antibiothérapie dans les 15 jours précédents au cours de la même hospitalisation.

Objectif principal

Un total de 103 (58%) patients présentait une antibiothérapie conforme avec le protocole. Les motifs de conformité ou non-conformité au protocole sont reportés dans le tableau 2. Un arrêt précoce de l'antibiothérapie correctement guidé par la PCT était réalisé chez 36 patients (35 %). Parmi les patients du groupe non conformité, le protocole n'a pas été respecté par absence de dosage de la PCT dans 76% des cas. Dans les autres cas, le protocole lui-même n'a pas été respecté, par manque d'écoute du résultat des dosages. Une antibiothérapie poursuivie à l'encontre des données de la PCT survient dans 21% des cas (n=16).

Objectifs secondaires

Le sexe, l'âge, les antécédents, la gravité de la maladie (choc septique, SDRA), le type de bactérie ou d'antibiothérapie et les facteurs de risque d'infection à bactérie multi-résistante n'étaient pas associés à la conformité (Tableau 3). En revanche, la conformité était de 68% chez les patients admis pour motif médical, versus 51% chez les patients admis pour un autre motif ($p=0,004$). De plus, la conformité était également supérieure chez les patients traités pour une pneumonie à SARS-CoV-2 (32 (74%) vs 71 (53%) chez les positifs au COVID-19 vs. les négatifs au COVID-19 respectivement, $p=0,021$).

L'étude de la compliance en fonction du temps est retranscrite dans la figure 2A. Aucune différence significative n'était reportée ($p=0,11$). Cependant, la réalisation complète des dosages selon le protocole augmente pendant la période d'étude de façon significative ($p=0,012$) (Figure 2B). Les jours de permanence des soins (week-ends et jours fériés) étaient associés à une compliance diminuée (23% vs 50%, $p=0,011$) (Tableau 3).

La mortalité en réanimation et à 28 jours n'était pas différente selon la compliance ($p = 0.74$ and $p = 0.87$, respectivement). La durée de séjour en réanimation ($p=0,73$), la durée de ventilation mécanique ($p=0,85$) et la durée d'antibiothérapie ne différaient pas selon les deux groupes (7.4 ± 4.4 jours versus 7.5 ± 3.1 jours, $p = 0.09$) (Tableau 4).

Discussion

Dans notre cohorte, la compliance au protocole de suivi de l'antibiothérapie par la PCT pour les pneumonies était de 58 %. Nous avons montré que la compliance était améliorée pour les patients admis pour un motif médical et pour une pneumonie à Sars-Cov-2. L'activité médicale lors des week-ends et jours fériés constitue un facteur de risque de non compliance au protocole. Une tendance vers un effet du temps, c'est-à-dire une amélioration de la compliance au protocole avec les années est également mise en évidence, tout particulièrement si nous considérons les patients n'ayant eu aucun dosage de PCT. En revanche, la compliance au protocole n'était pas associée à une différence de pronostic ou de durée d'antibiothérapie.

La compliance au protocole était de 47,7% en 2017 dans une étude s'intéressant à la fois à un protocole d'initiation et de suivi de l'antibiothérapie par la PCT ³¹. Nous mettons en évidence une compliance supérieure, ce qui peut être expliqué en partie par le temps, notre étude étant postérieure. De plus, l'organisation basée sur des protocoles écrits et accessibles par tous, et

des réunions d'analyse des cas d'infectiologie hebdomadaires ont probablement participé à l'amélioration de la compliance. Ce protocole s'intègre dans une stratégie plus globale dénommée *antimicrobial stewardship*, visant à une gestion rationnelle des antibiotiques³². La compliance reste modérée mais elle reflète l'application moyenne des protocoles en réanimation. Cette dernière était en moyenne de 26 % dans une étude observationnelle multicentrique²⁰.

La cause de non compliance est dans 75% des cas une absence de dosage de la PCT. Dès que le dosage est réalisé, il est considéré dans l'analyse de l'antibiothérapie dans 85% des cas (103 cas de compliance au protocole parmi 121 ayant eu des dosages corrects). Cela implique que, dans de nombreux cas, un oubli initial est à l'origine de la non compliance, survenant d'autant plus en période de permanence des soins. Il faut donc travailler à mieux diffuser le protocole lors de ces périodes, ce qui semble être réalisé par l'amélioration de la compliance avec le temps. Une autre piste d'amélioration est l'automatisation de la prescription des bilans biologiques, automatisation réalisée pour les patients atteints du Sars-Cov-2, avec une meilleure compliance retrouvée.

Le but premier de ce protocole est une baisse de l'exposition aux antibiotiques non justifiés. Or, dans notre cohorte, un arrêt possible de l'antibiothérapie guidé par la procalcitonine survient chez 52 (30%) patients avec une écoute du résultat chez 36 (69%) d'entre eux. Ces chiffres soulignent l'intérêt clinique du protocole.

Les deux groupes de patients chez qui il a été noté une différence d'application du protocole sont les patients médicaux, et ceux ayant une pneumonie à Sars-CoV-2. Pour les patients médicaux, l'absence préalable d'exposition aux antibiotiques, à la différence des traumatisés ou des patients chirurgicaux, peut jouer un rôle. De plus, le sepsis est souvent leur motif d'admission, ce qui correspond probablement à l'application du protocole pour les médecins en

charge. Pour ceux ayant une pneumonie à Sars-Cov-2, plusieurs explications paraissent plausibles. Un effet du temps est probable, les premiers patients Sars-CoV-2 étant admis en mars 2020 au sein d'une équipe qui a adopté ce protocole depuis déjà plus de 2 ans. De plus, la méconnaissance de la maladie en 2020 et la situation sanitaire difficile dans laquelle les réanimations se trouvaient ont pu améliorer la compliance aux protocoles en place dans le service afin de mieux identifier cette maladie émergente. Enfin, la mise en place de prescriptions automatisées (dont les bilans biologiques) pour ces patients a limité le nombre de cas n'ayant pas eu de PCT dosée.

Nous n'avons pas retrouvé d'effet de la compliance au protocole sur la durée d'exposition aux antibiotiques, la durée de séjour en réanimation et la mortalité, probablement en raison d'un manque de puissance de notre étude. Cela avait été montré par des études randomisées contrôlées multicentriques de grande ampleur^{12,14}.

Chez les patients pour qui les dosages de PCT ont été effectués mais pour lesquels la décision médicale n'a pas été guidée par l'évolution du biomarqueur (18 patients, soit 24,3%, chez qui le protocole n'a pas été respecté), le tableau clinique a peut-être prédominé dans la décision. Toutefois, le résultat a pu ne pas être écouté ce qui pose la question du surcoût induit par les frais de laboratoire. Cette part doit être limitée car une analyse des coûts de l'utilisation d'un algorithme de suivi des antibiothérapies par la PCT revenait en faveur de l'utilisation de l'algorithme, en raison de la baisse de l'exposition aux antibiotiques, de la durée de séjour^{33,34}. L'analyse d'un facteur humain tel que la permanence des soins les week-ends et jours fériés revenait en faveur d'une baisse de la compliance durant ces périodes. Ceci paraît un résultat majeur car il s'agit d'un facteur de risque probablement contrôlable par une augmentation de la formation continue des équipes. La littérature existante sur le sujet est incertaine, certaines études montrant un effet de la permanence des soins sur la mortalité³⁵, d'autres étant négatives³⁶. Sur ce sujet, il serait intéressant d'analyser d'autres variables tels que l'expérience

du clinicien en charge du patient, données qui n'étaient pas disponibles dans notre recueil. De plus la protocolisation pourrait aussi corriger le manque d'expérience du clinicien présent pendant la permanence des soins.

Notre étude comporte plusieurs limites. Tout d'abord, nous avons sélectionné les patients codés pour une pneumonie bactérienne. Ceci implique que nous n'avons pas analysé les patients traités initialement pour une pneumonie supposée bactérienne dont le diagnostic a ensuite été infirmé, notamment grâce à un faisceau d'argument incluant la PCT, les résultats bactériologiques et l'évolution clinique. Ceci expliquerait que nous n'ayons pas retrouvé de différence de durée d'exposition aux antibiotiques dans notre étude. En effet dans une des études randomisées¹⁴ ayant prouvé que cet algorithme limitait le temps d'exposition aux antibiotiques, les patients sélectionnés étaient présumés atteints d'une infection bactérienne, diagnostic qui pouvait ensuite être infirmé, notamment par la PCT, abaissant le temps d'exposition aux antibiotiques dans ce groupe. Ensuite, le caractère rétrospectif est une limite dans l'interprétation de la plupart des études observationnelles.

Enfin, dans un souci de clarté nous n'avons considéré que les premiers épisodes de pneumonie chez nos patients. Des récurrences et des nouvelles pneumonies associées à la ventilation mécanique sont fréquentes, et ont certainement un poids non négligeable dans les décisions d'arrêt d'une nouvelle antibiothérapie chez ces patients.

Conclusion

Notre étude montre que la compliance à un protocole de suivi de l'antibiothérapie des pneumonies de réanimation par la PCT en pratique clinique est de 58 %. La non compliance est expliquée par une absence de dosage de la PCT, bien plus que par un défaut d'analyse de ces dosages, requérant une amélioration de sa prescription. La compliance au protocole était supérieure chez les patients médicaux et ceux admis pour pneumonie à Sars-Cov-2. La compliance est diminuée les week-ends et jours fériés mais s'améliore avec le temps. Aucune association n'a été retrouvée entre compliance au protocole et pronostic, posant la question de l'intérêt de ces mesures.

Bibliographie

1. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):344–53.
2. Chastre J, Fagon J. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Apr 1;165(7):867–903.
3. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 15;171(4):388–416.
4. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):e61–111.
5. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, French C, Machado F, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11).
6. Pugh R, Grant C, Cooke RPD, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 24;(8).
7. Corona A, Bertolini G, Ricotta AM, Wilson AJP, Singer M. Variability of treatment duration for bacteraemia in the critically ill: a multinational survey. *J Antimicrob Chemother*. 2003 Nov 1;52(5):849–52.
8. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-*i* gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan;86(1):396–404.
9. Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000;49 Suppl 1:S57-61.
10. Layios N, Lambermont B, Canivet J-L, Morimont P, Preiser J-C, Garweg C, et al. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2012 Aug;40(8):2304–9.
11. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr TT, Andersen MH, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med*. 2011 Sep;39(9):2048–58.
12. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010 Feb 6;375(9713):463–74.

13. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J*. 2009 Dec;34(6):1364–75.
14. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jul;16(7):819–27.
15. Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, Poulakou G, Armaganidis A, Dimopoulos G. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2012 Jun;38(6):940–9.
16. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 2013 Dec 11;17(6):R291.
17. 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*. 2018 May;46(5):691–8.
18. Andriolo BN, Andriolo RB, Salomão R, Atallah ÁN. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 18;1:CD010959.
19. Roquilly A, Chanques G, Lasocki S, Foucrier A, Fermier B, De Courson H, et al. Implementation of French Recommendations for the Prevention and the Treatment of Hospital-acquired Pneumonia: A Cluster-randomized Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021 Oct 5;73(7):e1601–10.
20. Leone M, Ragonnet B, Alonso S, Allaouchiche B, Constantin J-M, Jaber S, et al. Variable compliance with clinical practice guidelines identified in a 1-day audit at 66 French adult intensive care units. *Crit Care Med*. 2012 Dec;40(12):3189–95.
21. Mostofian F, Ruban C, Simunovic N, Bhandari M. Changing physician behavior: what works? *Am J Manag Care*. 2015 Jan;21(1):75–84.
22. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. 1999 Oct 20;282(15):1458–65.
23. Albrich WC, Dusemund F, Bucher B, Meyer S, Thomann R, Kühn F, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in “real life”: an international, multicenter poststudy survey (ProREAL). *Arch Intern Med*. 2012 May 14;172(9):715–22.
24. Hohn A, Balfer N, Heising B, Hertel S, Wiemer JC, Hochreiter M, et al. Adherence to a procalcitonin-guided antibiotic treatment protocol in patients with severe sepsis and septic shock. *Ann Intensive Care*. 2018 Jun 4;8(1):68.

25. Toulouse E, Masseguin C, Lafont B, McGurk G, Harbonn A, A Roberts J, et al. French legal approach to clinical research. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018 Dec 1;37(6):607–14.
26. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauter S, Gibot S, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018 Feb 1;37(1):83–98.
27. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017 Sep;50(3):1700582.
28. Mathieu C, Abbate R, Meresse Z, Hammad E, Duclos G, Antonini F, et al. Decreased duration of intravenous cephalosporins in intensive care unit patients with selective digestive decontamination: a retrospective before-and-after study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Nov 1;39(11):2115–20.
29. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021. Available from: <https://www.R-project.org/>
30. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007 Oct 20;335(7624):806–8.
31. Ammar AA, Lam SW, Duggal A, Neuner EA, Bass SN, Guzman JA, et al. Compliance with Procalcitonin Algorithm Antibiotic Recommendations for Patients in Medical Intensive Care Unit. *Pharmacotherapy*. 2017 Feb;37(2):177–86.
32. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Jun 1;66(6):1223–30.
33. Kip MMA, Kusters R, IJzerman MJ, Steuten LMG. A PCT algorithm for discontinuation of antibiotic therapy is a cost-effective way to reduce antibiotic exposure in adult intensive care patients with sepsis. *J Med Econ*. 2015 Nov 2;18(11):944–53.
34. Collins CD, Brockhaus K, Sim T, Suneja A, Malani AN. Analysis to determine cost-effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic use in adult patients with suspected bacterial infection and sepsis. *Am J Health Syst Pharm*. 2019 Aug 1;76(16):1219–25.
35. Uusaro A, Kari A, Ruokonen E. The effects of ICU admission and discharge times on mortality in Finland. *Intensive Care Med*. 2003 Dec;29(12):2144–8.
36. Morales JJ, Peters SG, Afessa B. Hospital mortality rate and length of stay in patients admitted at night to the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2003 Mar;31(3):858–63.

Légendes des tableaux et figures

Tableau 1 : Caractéristiques des patients selon la compliance au protocole de PCT

N : effectif, % : pourcentage, *ET* : écart-type, *IMC* : indice de masse corporelle, *BPCO* : broncho-pneumopathie chronique obstructive, *BMR* : bactérie multi-résistante, *IGS II* : Index de gravité simplifié (2^{ème} version), *SDRA* : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Tableau 2 : Motifs de classement dans le groupe compliance ou non compliance au protocole.

PCT : procalcitonine

Tableau 3 : Variables associées à la compliance au protocole

IGS II : index de gravité simplifié, *BPCO* : broncho-pneumopathie chronique obstructive, *BMR* : bactérie multi résistante, *SDRA* : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Tableau 4 : Pronostics des patients en fonction de la compliance au protocole

ET : écart-type ; *El* : écart interquartile ; % : pourcentage

Figure 1: Diagramme de flux

Figure 2 :

2a : Compliance complète selon les années

2b : Non compliance par absence complète de dosage selon les années

Tableaux et figures

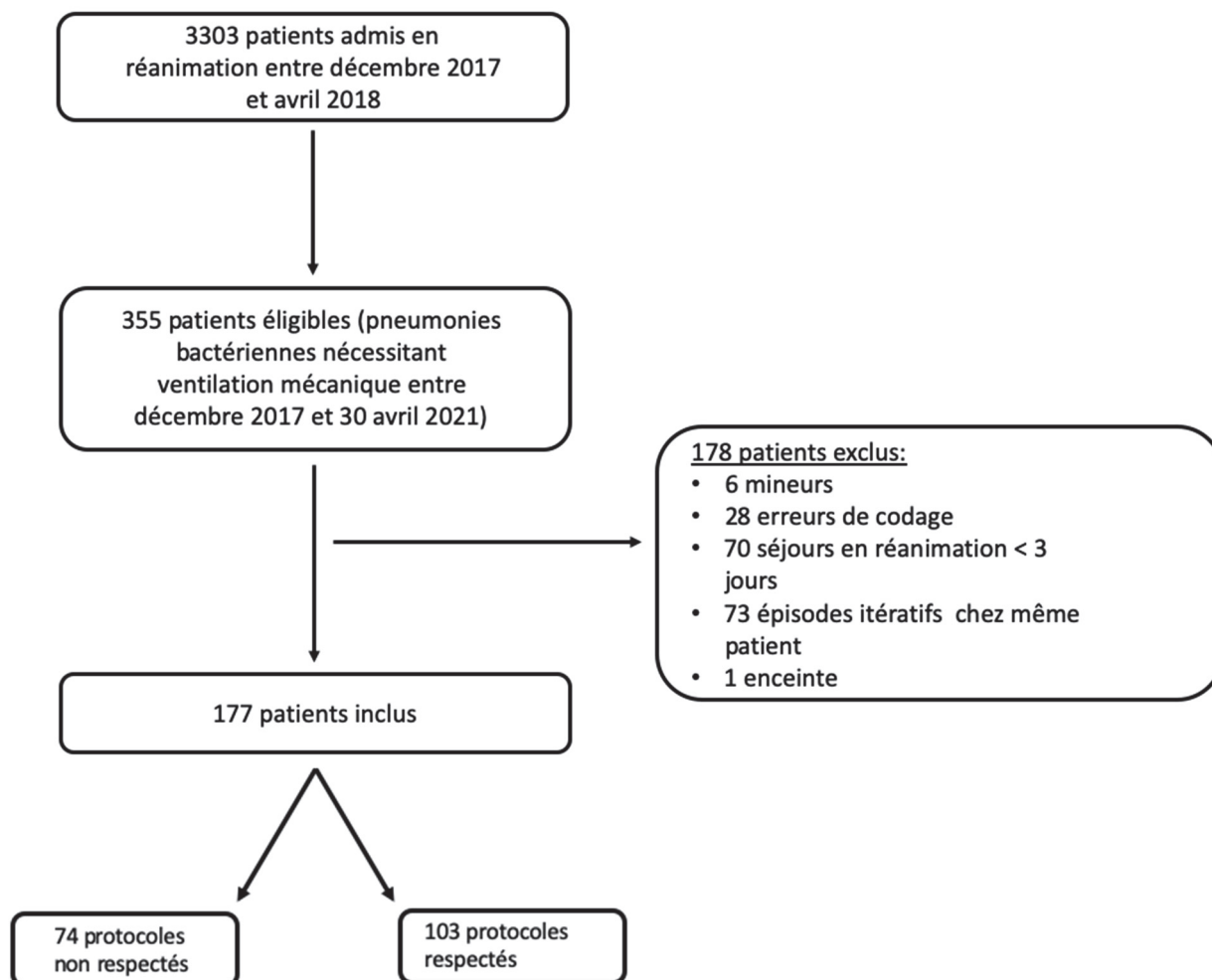


Figure 1

	Cohorte totale (N=177)	Non conformité (N=74)	Conformité (N=103)	p
Genre (sexe féminin)	44 (24,9%)	16 (21,6%)	28 (27,2%)	0,504
Age, moyenne (ET), années	58,7 (16,5)	57,8 (17,0)	59,3 (16,2)	0,549
Motif admission				0,13
Chirurgie réglée	22 (12,4%)	10 (13,5%)	12 (11,7%)	
Médical	77 (43,5%)	25 (33,8%)	52 (50,5%)	
Traumatisme	64 (36,2%)	30 (40,5%)	34 (33,0%)	
Chirurgie urgente	13 (7,3%)	8 (10,8%)	5 (4,9%)	
Pneumonie à Sars-Cov-2	43 (24,3%)	11 (14,9%)	32 (31,1%)	
IMC, moyenne (ET)	26,0 (6,2)	25,9 (5,6)	26,1 (6,6)	0,881
Hypertension artérielle	73 (41,2%)	30 (40,5%)	43 (41,7%)	0,995
Obésité	35 (19,8%)	15 (20,3%)	20 (19,4%)	1
Diabète	36 (20,3%)	16 (21,6%)	20 (19,4%)	0,865
Coronaropathie	23 (13,0%)	9 (12,2%)	14 (13,6%)	0,958
Insuffisance cardiaque chronique	7 (4,0%)	2 (2,7%)	5 (4,9%)	0,739
Insuffisance rénale chronique	6 (3,4%)	4 (5,4%)	2 (1,9%)	0,404
BPCO	21 (11,9%)	9 (12,2%)	12 (11,7%)	1
Syndrome d'apnées du sommeil	9 (5,1%)	1 (1,4%)	8 (7,8%)	0,117
Insuffisance respiratoire chronique	7 (4,0%)	3 (4,1%)	4 (3,9%)	1
Cirrhose	2 (1,1%)	1 (1,4%)	1 (1,0%)	1
Facteurs de risque d'infection à BMR				
Institutionnalisé	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Hospitalisation 3 derniers mois	31 (17,5%)	13 (17,6%)	18 (17,5%)	1
Antibiothérapie 3 derniers mois	18 (10,2%)	5 (6,8%)	13 (12,6%)	0,307
Antécédent infection à BMR	6 (3,4%)	2 (2,7%)	4 (3,9%)	0,994
Voyage en pays endémique récent	4 (2,3%)	0 (0%)	4 (3,9%)	0,229
Antibiothérapie < 15 jours	37 (20,9%)	11 (14,9%)	26 (25,2%)	0,137
Décontamination digestive sélective	80 (45,2%)	38 (51,4%)	42 (40,8%)	0,215
IGS 2 admission, moyenne (ET)	49,9 (15,1)	49,6 (13,8)	50,1 (16,0)	0,828
IGS 2 admission, médiane (min, max)	48,0 [22,0 ; 91,0]	48,5 [22,0 ; 79,0]	48,0 [22,0 ; 91,0]	
Intubation initiale	171 (96,6%)	70 (94,6%)	101 (98,1%)	0,404
Pneumonie acquise sous ventilation mécanique	156 (88,1%)	65 (87,8%)	91 (88,3%)	1
Pneumonie nécessitant ventilation mécanique	21 (11,9%)	9 (12,2%)	12 (11,7%)	1
Infection de site opératoire	13 (7,3%)	4 (5,4%)	9 (8,7%)	0,585
Choc septique initial	57 (32,2%)	27 (36,5%)	30 (29,1%)	0,384
Noradrénaline maximale, Moyenne (ET), mg/heure	3,18 (1,67)	3,32 (1,80)	3,06 (1,57)	0,576
Noradrénaline maximale, Médiane [Min, Max], mg/heure	3,00 [1,3 ; 10]	3,00 [1,5 ; 10]	3,00 [1,3 ; 10]	
SDRA	119 (67%)	48 (65%)	71 (69%)	0,62
Durée ventilation mécanique, Moyenne (ET), jours	18,6 (18,3)	19,8 (23,1)	17,7 (13,9)	0,5
Durée ventilation mécanique, Médiane [Min, Max], jours	13,0 [1 ; 160]	12,0 [1 ; 160]	13,0 [2 ; 62]	
Durée traitement antibiotique, Moyenne (ET), jours	7,43 (3,9)	7,46 (3,1)	7,41 (4,4)	0,928
Durée traitement antibiotique, Médiane [Min, Max], jours	7,00 [2 ; 31]	7,00 [2 ; 21]	7,00 [3 ; 31]	
Épuration extra-rénale	5 (2,8%)	2 (2,7%)	3 (2,9%)	1

Tableau 1

	Non Compliance	Compliance
	(n = 74) (%)	(n=103) (%)
Absence de dosage	56 (75,6%)	
Schéma de dosage incomplet	29 (39,1%)	
PCT non dosée	27 (36,4%)	
Non-respect du protocole malgré dosage	18 (24,3%)	
Arrêt antibiotique en conflit avec la PCT	2 (2,7%)	
Poursuite antibiotique en conflit avec la PCT	16 (21,6%)	
Arrêt antibiotique sur la PCT		36 (35%)
Poursuite antibiotique sur la PCT		63 (61,1%)
PCT non informative (<0,1 ng/mL)		4 (3,9%)

Tableau 2

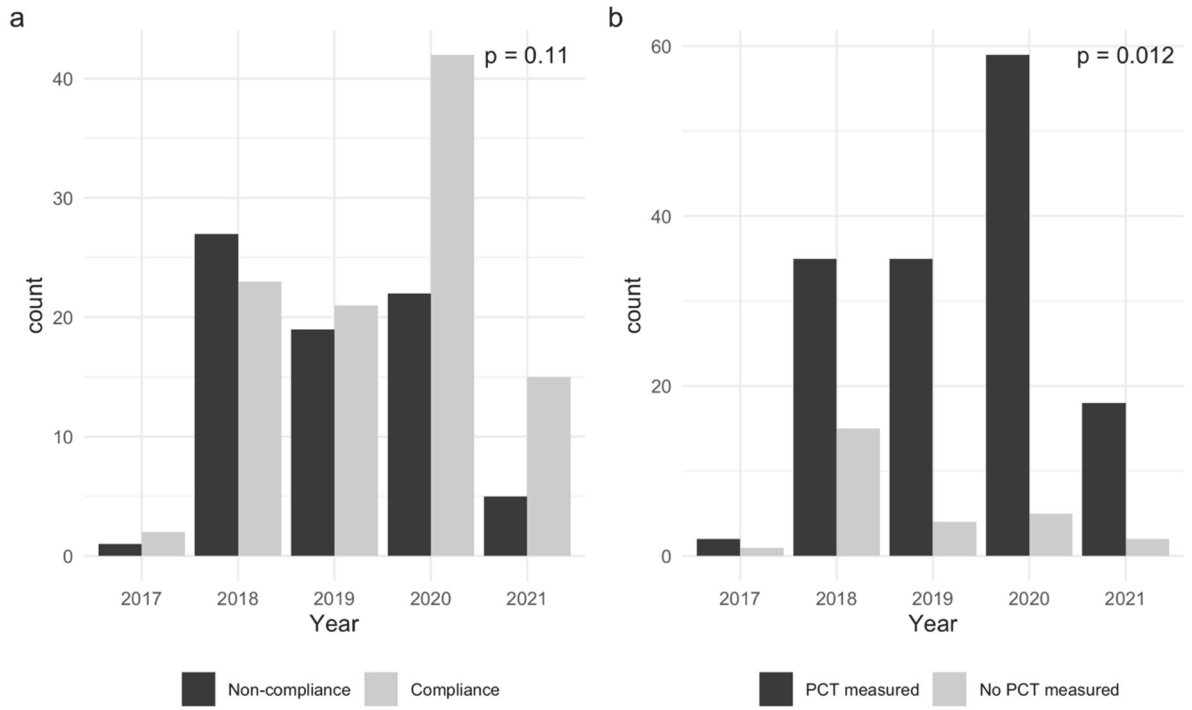


Figure 2

Paramètre	P
Sexe	0,503
Année admission	0,114
Age	0,633
IGS II à l'admission	0,955
Motif admission	
Traumatisme	0,384
Médecine	0,039
Pneumonie à Sars-Cov-2	0,021
Chirurgie urgente	0,889
Chirurgie réglée	0,228
Comorbidités	
Obésité	1,00
Diabète	0,865
Insuffisance rénale chronique	0,404
BPCO	1,00
Insuffisance respiratoire chronique	1,00

Paramètre	P
Facteurs de risque de BMR	
Antécédent infection BMR	0,994
Hospitalisation dans les 3 derniers mois	1,00
Séjour étranger récent	0,229
Contexte infectieux	
Antibiothérapie 15 jours précédents	0,137
Décontamination digestive sélective	0,215
Infection de site opératoire	0,585
Type de bactérie	0,062
Type d'antibiothérapie	0,558
Critères de gravité clinique	
Choc septique	0,384
Noradrénaline (posologie maximale)	0,637
Épuration extra rénale	1,00
SDRA	0,646
Facteur humain	
Non-respect protocole pendant garde	0,011

Tableau 3

	Cohorte totale (n=177)	Non compliance (n=74)	Compliance (n=103)	<i>p</i>
Décès imputable à la pneumonie				
0	164 (92,7%)	69 (93,2%)	95 (92,2%)	1
1	13 (7,3%)	5 (6,8%)	8 (7,8%)	
Décès en réanimation				
0	124 (70,1%)	53 (71,6%)	71 (68,9%)	0,739
1	53 (29,9%)	21 (28,4%)	32 (31,1%)	
Mortalité à 28 jours				
0	121 (68,4%)	50 (67,6%)	71 (68,9%)	0,873
1	56 (31,6%)	24 (32,4%)	32 (31,1%)	
Durée de séjour en réanimation				
Moyenne (ET), jours	25,0 (19,9)	25,7 (23,7)	24,5 (16,8)	0,731
Médiane [EI], jours	20,0 [11,0 – 34,0]	19,0 [11,0 – 34,0]	20,0 [12,0 – 34,5]	
Durée de ventilation mécanique				
Moyenne (ET), jours	18,6 (18,3)	19,8 (23,1)	17,7 (13,9)	0,854
Médiane [EI], jours	13,0 [8,00 – 25,0]	12,0 [7,00 – 25,0]	13,0 [8,00 – 25,0]	
Temps d'exposition aux antibiotiques				
Moyenne (ET), jours	7,43 (3,92)	7,46 (3,14)	7,41 (4,42)	0,088
Médiane [EI], jours	7,00 [5,00 – 7,00]	7,00 [7,00 – 7,00]	7,00 [5,00 – 7,00]	
Succès de la première antibiothérapie				
0	34 (19,2%)	12 (16,2%)	22 (21,4%)	0,34
1	142 (80,2%)	61 (82,4%)	81 (78,6%)	

Tableau 4

Utilisation de la procalcitonine en réanimation

UTILISATION DE LA PROCALCITONINE EN REANIMATION

La procalcitonine (PCT) est une protéine de 116 acides aminés, précurseur de la calcitonine, hormone sécrétée par les cellules C de la thyroïde. En situation physiologique, la procalcitonine subit une maturation à l'intérieur des cellules C pour être sécrétée sous forme de calcitonine. Elle n'est donc normalement pas sécrétée sous sa forme de pro-hormone (valeur normale < 0,05 ng/ml). Dans certaines situations pathologiques comme les infections bactériennes, la PCT est sécrétée sous sa forme de pro-hormone par d'autres organes ou tissus comme le foie, le poumon, le rein, le tissu adipeux, sa concentration augmente précocement dans les 4 à 8 heures en cas d'infection invasive. Sa décroissance sous antibiotique diminue en fonction de sa demi-vie qui est de 20 à 24 heures. L'utilisation en réanimation a permis de raccourcir la durée du traitement antibiotique de diminuer la consommation d'antibiotiques (1,2) sans augmenter les récurrences ni la mortalité y compris chez les patients en choc septique.

Pour information, le dosage de la PCT est facturé 21 euros.

INDICATIONS

Le dosage de la Procalcitonine (PCT) sera utilisé principalement pour réduire la durée du traitement antibiotique dans les infections suivantes (3):

- Pneumonies communautaires ou PAVM
- Bactériémies
- Infections de cathéters
- Infections urinaires
- Infections cérébro-méningées
- Infections intra-abdominales
- Infections de la peau et des tissus mous

Ne sont pas concernés :

- o les infections avec une longue durée de traitement antibiotique prévue: endocardites, abcès profonds (cérébraux ou hépatiques), médiastinites, infections ostéo-articulaires, prostatites, infections à Mycobactéries.
- o Les patients immunodéprimés (neutropénie, traitement immunosuppresseur sauf corticothérapie)

PROTOCOLE

-Dosages:

- o J1 : jour du début de l'antibiothérapie
 - o J3
 - o J5
- o Puis toutes les 48 heures jusqu'à arrêt des antibiotiques

- Arrêt du traitement antibiotique si PCT < 0,5 µg/L ou si < 80% de la valeur max

PRECAUTIONS

Certaines pathologies non bactériennes peuvent être à l'origine d'une élévation de la PCT :

- Traumatisme grave
- Brûlures étendues
- Certains cancers (thyroïde, métastases hépatiques)
- Accès de paludisme à Plasmodium falciparum
- Infections fongiques systémiques (candidose, aspergillose, etc.)
- Traitement anti-rejet par des globulines anti-thymocytes (patients greffés)
- Nouveau-nés : la PCT peut être élevée dans les premiers jours de vie

Certaines situations infectieuses peuvent s'accompagner d'un résultat de PCT négatif :

- Infection bactérienne débutante (dosage précoce) ou foyer infectieux localisé, endocardite

Références :

- 1- Bouadma L. Lancet 2010; 375: 463-74
- 2- De Jong E. Lancet Infect Dis [SMASH](#) 2016 Jul;16(7):819-27
- 3- Dellinger RP. International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. Surviving Sepsis Campaign 2012. Crit Care Med. 2013 Feb;41(2):580-637
- 4- Rhodes A. International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. Surviving Sepsis Campaign 2016. Crit Care Med. 2017

Version soumise pour publication

Compliance with a procalcitonin-based protocol in patients with ventilation-associated pneumonia: an observational, retrospective study

Matthieu Rossi, Louis Delamarre, Gary Duclos, Ines Lakbar, Emmanuelle Hammad, Charlotte Arbelot, Laurent Zieleskiewicz, Marc Leone

Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit, Hospital North, Aix Marseille University, Marseille, France

Corresponding author:

Marc Leone, service d'anesthésie et de réanimation, Hôpital Nord, Chemin des Bourrely, 13015 Marseille, France; e-mail: marc.leone@ap-hm.fr

Conflicts of interest:

MR - None

LD - None

GD - None

IL - None

EH - None

CA - None

LZ - None

ML received fees from Amomed and Aspen for Lecture and Ambu, Gilead and LFB for consulting.

Abstract

Background: Procalcitonin (PCT)-protocols to guide antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia (VAP) in the intensive care unit aim at reducing antibiotic exposure. Our study goal was to measure compliance with a PCT-Protocol for VAP and to determine the associated variables.

Methods: From 2017 to 2021 we conducted a retrospective, monocentric study including the patients treated for VAP. In our PCT-Protocol, PCT were measured at the initiation of antibiotic treatment and every 48 hours until the treatment completion; antibiotics were stopped if PCT decreased by more than 80% from its highest value or fell below 0.5 ng/mL. We assessed the compliance with the PCT-Protocol and compared the compliance and non-compliance groups.

Results: Among 177 included patients, compliance with PCT-Protocol was assessed at 58%. Non-compliance was due to lack of PCT measurement in 76% of cases. Compliance was higher in the medical patients ($p=0.04$) and in those admitted for Sars-CoV-2 ($p=0.02$). Compliance decreased during on weekends and holydays ($p=0.01$). Outcomes did not differ according to compliance.

Conclusion: Real-life compliance with PCT-Protocol to monitor antibiotic treatment for VAP was 58%. Improving the measurement of PCT at the bedside would increase this rate.

Keyword: Compliance, procalcitonin, pneumonia, intensive care.

Abbreviations

ARDS: acute respiratory distress syndrome

ATB: antibiotic

COPD: chronic obstructive pulmonary disease

ICU: intensive care unit

IQR: interquartile range

MDR: multidrug resistant

PCT: procalcitonin

SAPS II: simplified acute physiology score (2nd version)

SD: standard deviation

VAP: ventilator associated pneumonia

Introduction

Antibiotic treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) is a daily challenge in the intensive care unit (ICU) [1]. There is currently a trend towards shorter antibiotic course with a recommended treatment duration of 7 days [2,3]. However, ICU patients often receive antibiotics for longer than recommended with the risks of emergence of antimicrobial resistance and complications related to prolonged administration [2].

Procalcitonin (PCT) has been evaluated in the setting of bacterial infection for guiding clinicians to initiate and monitor antibiotic treatment. During sepsis, PCT becomes ubiquitous through activation of pro-inflammatory cytokines; serum concentrations are therefore rapidly increased [4]. Although in the ICU, PCT is not reliable for ruling out the bacterial nature of an infection [5,6]. Monitoring serum PCT concentrations may help the clinician to decide the duration of antibiotic treatment. Several randomized controlled trials and one systematic review showed that monitoring serum PCT reduced antibiotic exposure [7-10], without impairing survival [7]. Consequently, serum PCT-guided antibiotic duration is suggested by several guidelines [2,3].

In the literature, only few articles report the compliance with ICU protocols [11,12]. To our knowledge, the compliance with a PCT protocol to determine antibiotic duration for patients with confirmed VAP has never been used in this clinical setting. Here, we propose to measure the real-life compliance with a serum PCT-guided antibiotic protocol for confirmed VAP in a single ICU. We hypothesized that the compliance with protocol depend on patient, clinician and time-related factors.

The first objective of our study was to describe the compliance rate with a protocol for monitoring the antibiotic duration using serum PCT in patients with confirmed VAP. The secondary objectives were to determine the variables associated with compliance, the effect of year on compliance and the association between weekends/holydays and compliance. We also

assessed the association between the ICU and 28 days mortality rates, the durations of ICU stay, mechanical ventilation, and antibiotic exposure.

Materials and methods

Our study was an observational, monocentric, retrospective study and conducted between December 20, 2017 and April 30, 2021 in the polyvalent ICU (15 beds) of the Hospital North within the Assistance Publique Hôpitaux Universitaires de Marseille, Marseille, France.

Ethics statement

This retrospective, monocentric, non-interventional study was based on the review of clinical and laboratory medical records. Under the French law, patient consent was not required for this type of non-interventional study, provided the patients had received information about the potential use of anonymized medical data for research purposes and retained the right to oppose it (ethics committee approval by SFAR CERAR committee: IRB- 00010254 - 2022-001; CNIL authorization: PADS21_176) [13]. The STROBE checklist for observational studies was used to report the results of our research [14].

Patient management

The patients with VAP were treated according to guidelines [2,3,15,16]. Antibiotic treatments were re-assessed daily and the anti-infective agents were discussed once a week with our infectious diseases specialists. Selective digestive decontamination, as described previously [17], was used for all patients admitted to our ICU, with the exception of those transferred from wards or from the operating room for surgical complications.

Data collection

The list of patients was collected from the diagnosis coding service (ICD-10 nomenclature) and medical procedures (French CCAM nomenclature) of our institution. The codes used for the research were on the one hand the codes corresponding to bacterial pneumonia and on the other hand the codes for mechanical ventilation procedures. Retained patients were those who had both a bacterial pneumonia code and a mechanical ventilation code. Ventilator-associated pneumonia was defined according to international definition [16]. If a patient had several episodes of VAP during the ICU stay, only the first episode was considered in our analysis.

Inclusion and exclusion criteria

During the study period, eligible patients included all patients admitted to our ICU who were both coded for bacterial pneumonia and a mechanical ventilation. The study period started with implementation of PCT Protocol in March 2017. Patients under 18 years of age, those with coding errors, those with ICU stays below three days, the second episodes of VAP, and pregnant women were excluded from the analysis.

Data collected

All study data were extracted retrospectively from the institutional computerized patient record. Data collected included selected demographic data such as age, gender, simplified acute physiology score (SAPSII) at admission and mortality rates in the ICU and at 28 days. We also collected:

- at ICU admission: reason for admission, prior medical history, risk factors for multidrug-resistant pathogen carriage, the existence of antibiotic treatment in the previous three months,

- during the ICU stay: duration of mechanical ventilation, identified germ(s), antibiotic(s) used, the date of the onset of antibiotic treatment, duration of antibiotic treatment, failure of the first line of antibiotic treatment,
- at the onset of antibiotic treatment: presence of acute respiratory distress syndrome (ARDS), presence of septic shock, plasma creatinine and the use of extra-renal replacement therapy, the first day of antibiotic (on-call days (*i.e.* weekends and holidays) versus working hours);
- during the antibiotic treatment for VAP: serum PCT concentrations.

Our PCT Protocol derived from the SAPS Trial: all patients receiving antibiotics for a suspected infection have a serum PCT measurement on the day of initiation of antibiotic treatment, and then every 48 hours [7]. The first day of serum PCT measurement was defined as the first day of antibiotic treatment, independently of the microbiological documentation. Serum PCT concentrations were recorded on the initial day and then every 48 hours. If serum PCT decreased by at least 80% from its highest value or if it fell below or equal to 0.5 ng/mL, the antibiotic treatment was stopped. In the other cases, antibiotics were continued until the date originally planned, and according to the standard of care for the duration of treatment, *i.e.* 7 days according to guidelines [2,3,15,16]. Initiation of antibiotic treatment did not rely on serum PCT concentrations.

Patients were classified into two groups based on the compliance with PCT Protocol.

Compliance was defined by:

- Serum PCT measurements were performed as required by the PCT Protocol;
- Antibiotic treatment was adapted to serum PCT concentrations in agreement with the PCT Protocol.

Two groups were identified:

- Compliance group: antibiotic treatment was continued because serum PCT concentrations did not decrease under the protocol threshold and antibiotic treatment was interrupted because serum PCT concentrations decreased according to PCT Protocol;
- Non-compliance group: serum PCT measurements were not performed, or antibiotic treatment did not respect the PCT Protocol. Four cases were identified: (1) PCT not available during the antibiotic treatment; (2) PCT partially available during the antibiotic treatment; (3) continuation of antibiotic despite PCT protocol indicating its interruption, and (4) interruption of antibiotic treatment despite PCT protocol indicating its continuation.

The human factor was assessed by determining whether the day on which the protocol was not respected corresponded to the on-call periods defined by weekends day and holidays.

Statistical analysis

Due to the exploratory nature of the study, no specific sample size was defined. Data is expressed as number and percentage for categorical data; as mean and standard deviation (or median and 1st–3rd percentile, when appropriate) for quantitative variables. Missing data is omitted from analyses without imputation because of the expected small sample size. Outliers were searched for and removed, without replacement.

Comparisons of categorical variables were performed using a Fisher exact test when 2 groups were considered, by a multiclass Chi2 test (χ^2) in other cases. Comparisons of quantitative variables between groups were performed using a non-parametric Mann-Whitney test (if two groups were considered) or a Kruskal-Wallis test (if more than two groups were considered).

A p-value < 0.05 was required to reach statistical significance. The statistical tests were bilateral. Analysis was performed using R 4.0.4 software (R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2021) [18].

Results

Patient characteristics

During the study period, 3303 patients were admitted to ICU, of whom 355 met the eligibility criteria. Among them, 177 patients were included in the final analysis (Figure 1). The mean age of patients was 59 ± 17 years, women accounted for 25% of patients, and the SAPS II score at the ICU admission was 50 (IQR 22). Medical patients and severe trauma patients represented 43.5% and 36.2% of our cohort, respectively. One hundred and nineteen (67%) and 57 (32%) patients had criteria for ARDS and septic shock, respectively. Risk factors for multidrug-resistant pathogen carriage were found in 37 (21%) patients and 37 (21%) received at least one antibiotic in the previous 15 days. Eighty (45%) patients were treated by selective digestive decontamination (Table 1).

Main objective

Compliance was found in 103 (58%) patients (Table 2). Early interruption of antibiotic treatment according to PCT Protocol was achieved in 36 (35%) patients. The non-compliance group included 74 (42%) patients. A lack of PCT measurement was found in 56 (76%) patients while antibiotic treatment was continued in disagreement with PCT protocol in 16 (21%) patients.

Secondary objectives

Gender, age, comorbidities, severity of disease (septic shock, ARDS), type of bacteria and multidrug-resistant pathogen carriage were not associated with compliance (Table 3). In contrast, compliance was 68% in the medical patients versus 51% in the non-medical patients ($p = 0.04$). Of note, compliance was also improved in the patients with SARS-CoV-2 pneumonia (32 (74%) vs. 71(53%) in COVID-19 positive vs. COVID-19 negative patients, respectively, $p = 0.021$).

The assessment of compliance over time is shown in Figure 2A. No significant time effect was reported ($p = 0.11$). However, the complete achievement of the repeated PCT measurements according to PCT Protocol increased significantly during the study period ($p = 0.012$) (Figure 2B). On-call days were associated with decreased compliance (23% vs. 50%, $p = 0.011$) (Table 3).

The ICU mortality and day 28 mortality rates in the ICU did not differ between the compliance and non-compliance groups ($p = 0.74$ and $p = 0.87$, respectively). The duration of ICU stay ($p = 0.73$), the duration of invasive mechanical ventilation ($p = 0.85$) and the duration of antibiotic treatment did not differ in the two groups (7.4 ± 4.4 days versus 7.5 ± 3.1 days, $p = 0.09$) (Table 4).

Discussion

In our cohort, compliance with PCT Protocol was achieved in 58% of patients. We showed that compliance was increased in the medical and SARS-CoV-2 patients. The compliance with PCT protocol decreased during the on-call days. There was a trend towards a slight time effect, *i.e.* an improvement in protocol compliance over the years. However, the compliance with PCT Protocol had no effects on outcomes, especially the duration of antibiotic treatment.

In our patients, compliance with PCT Protocol was assessed at 58%. A previous study assessing the adherence to a PCT protocol for both initiating and interrupting antibiotic treatment showed a rate at 47.7% [19], which is below that obtained in our study. The difference between the two studies could be due to a time effect, our study being performed later. Another hypothesis is related to ICU organization. Indeed, our protocols are written, accessible on our website, and weekly infectious case review meetings probably contributed to the improvement of compliance. Even if rates below 60% are not optimal, one should keep in mind that a

multicenter observational study found an average compliance rate at 26% among 660 ICU patients [12].

The main cause of non-compliance is a lack of serum PCT measurements in 75% of cases. When blood samples were collected for serum PCT measurement, the antibiotic treatment was in agreement with PCT Protocol in 85% of cases. This underlines the importance of measuring serum PCT concentrations, especially during the on-call periods. Another way for improvement is the automation of biological prescription, as we did during the COVID-19 pandemics. This resulted in improved compliance among these patients.

Among 24.3% of patients with no compliance with PCT Protocol despite the measurements of serum PCT concentrations, the clinical picture probably supported the medical decision. However, we cannot exclude that the PCT results were not seen at time by the medical team. As the cost of PCT dosage is significant, this issue should be resolved in the future. The decreased compliance during on-call periods, which corresponded to days with a small team on-site, seems in line with this last hypothesis. In the literature, the effects of on call periods are variable [20,21]. One should note that, in our ICU, a senior intensivist was on-call on-site 24 h while a second senior intensivist who was on-call off-site participated to the round 7 day. Importantly, our PCT Protocol did not affect the patient outcomes. Measurements of serum PCT concentrations should reduce the antibiotic exposure. This finding has been shown by large, multicenter, randomized controlled studies [7,9], and this result was associated with decreased costs [22,23]. Thus, the lack of effect of PCT protocol on antibiotic exposure questions its relevance, although it is in agreement with a Cochrane systematic review [24].

Our study has several limitations. First, we selected only the patients with a definitive diagnosis of VAP. Thus, we excluded those with suspected VAP in whom the antibiotics were interrupted early due to a diagnosis refinement. In these patients, the use of PCT could participate to the decision of premature interruption of antibiotics. This could explain the lack of difference in

terms of antibiotic exposure in our study. Second, the retrospective nature is a limitation in the interpretation of observational studies. Third, our collection of data did not include the evolution of patients in terms of severity; one can suggest that compliance decreased if serum PCT concentrations were low despite an increase in severity (and *vice-versa*). Fourth, the experience of senior physician may have been included in our analysis. However, as most of our decisions are collective, this would not reflect our real-life practices.

Conclusion

Our study shows that real-life compliance with PCT Protocol aiming at monitoring the duration of antibiotic treatment was 58%. Non-compliance was mainly explained by a lack of PCT measurements, which requires to improve its prescription at the bedside. The compliance with PCT Protocol was increased for medical patients including those admitted for SARS-Cov-2 pneumonia and was reduced on weekend days and holidays. No association was found between compliance with PCT Protocol and outcomes, questioning the relevance of serum PCT measurements.

References

1. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):344–53.
2. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):e61–111.
3. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, French C, Machado F, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11).
4. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan;86(1):396–404.
5. Layios N, Lambermont B, Canivet J-L, Morimont P, Preiser J-C, Garweg C, et al. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2012 Aug;40(8):2304–9.
6. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr TT, Andersen MH, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med*. 2011 Sep;39(9):2048–58.
7. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jul;16(7):819–27.
8. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J*. 2009 Dec;34(6):1364–75.
9. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010 Feb 6;375(9713):463–74.
10. Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, Poulakou G, Armaganidis A, Dimopoulos G. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2012 Jun;38(6):940–9.
11. Roquilly A, Chanques G, Lasocki S, Foucrier A, Fermier B, De Courson H, et al. Implementation of French Recommendations for the Prevention and the Treatment of Hospital-acquired Pneumonia: A Cluster-randomized Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021 Oct 5;73(7):e1601–10.

12. Leone M, Ragonnet B, Alonso S, Allaouchiche B, Constantin J-M, Jaber S, et al. Variable compliance with clinical practice guidelines identified in a 1-day audit at 66 French adult intensive care units. *Crit Care Med.* 2012 Dec;40(12):3189–95.
13. Toulouse E, Massequin C, Lafont B, McGurk G, Harbom A, Roberts J, et al. French legal approach to clinical research. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018 Dec 1;37(6):607–14.
14. Von Elm, E, Altman, D, Egger, M, Pocock, S, Gøtzsche, P, Vanderbroucke, J. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *Bull World Health Organ.* 2007;85:867–72.
15. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J.* 2017 Sep;50(3):1700582.
16. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Auger S, Gibot S, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018 Feb 1;37(1):83–98.
17. Mathieu C, Abbate R, Meresse Z, Hammad E, Duclos G, Antonini F, et al. Decreased duration of intravenous cephalosporins in intensive care unit patients with selective digestive decontamination: a retrospective before-and-after study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 Nov 1;39(11):2115–20.
18. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing* [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021. Available from: <https://www.R-project.org/>.
19. Ammar AA, Lam SW, Duggal A, Neuner EA, Bass SN, Guzman JA, et al. Compliance with Procalcitonin Algorithm Antibiotic Recommendations for Patients in Medical Intensive Care Unit. *Pharmacotherapy.* 2017 Feb;37(2):177–86.
20. Uusaro A, Kari A, Ruokonen E. The effects of ICU admission and discharge times on mortality in Finland. *Intensive Care Med.* 2003 Dec;29(12):2144–8.
21. Morales IJ, Peters SG, Afessa B. Hospital mortality rate and length of stay in patients admitted at night to the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2003 Mar;31(3):858–63.
22. Kip MMA, Kusters R, IJzerman MJ, Steuten LMG. A PCT algorithm for discontinuation of antibiotic therapy is a cost-effective way to reduce antibiotic exposure in adult intensive care patients with sepsis. *J Med Econ.* 2015 Nov 2;18(11):944–53.
23. Collins CD, Brockhaus K, Sim T, Suneja A, Malani AN. Analysis to determine cost-effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic use in adult patients with suspected bacterial infection and sepsis. *Am J Health Syst Pharm.* 2019 Aug 1;76(16):1219–25.
24. Andriolo BN, Andriolo RB, Salomão R, Atallah ÁN. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 18;1:CD010959.

Tables and Figures

Table 1: Features of patients according to compliance with procalcitonin protocol.

N: size, %: percentage, SD: standard deviation, BMI: body mass index, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, IQR: interquartile range; MDR: multidrug-resistant, SAPS II: Simplified acute physiology score (2nd version), ARDS: acute respiratory distress syndrome.

Table 2: Reasons for classification in the compliance or non-compliance group.

PCT: procalcitonin

Table 3: Variables associated with procalcitonin protocol compliance.

SAPS II: simplified acute physiology score, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, MDR: multi drug resistant, ARDS: acute respiratory distress syndrome.

Table 4: Outcome according to procalcitonin protocol compliance.

SD: standard deviation; IQR: interquartile range; %: percentage

Figure 1: Flowchart.

ICU: intensive care unit

Figure 2:

2a: Overall protocol compliance by year,

2b. Non-compliance due to lack of procalcitonin measurements by year.

Tables and figures

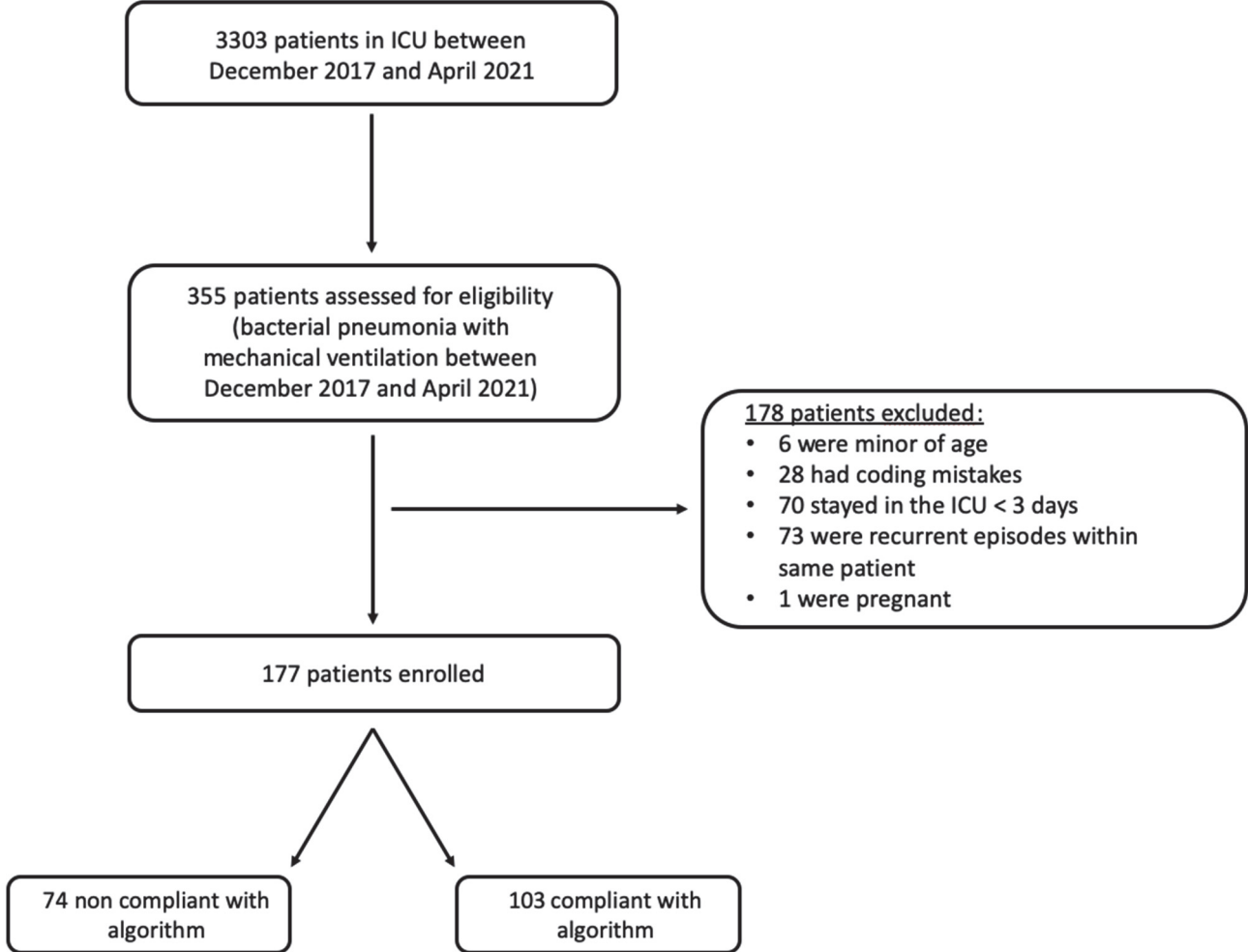


Figure 1

	Total	Non-compliance	Compliance	<i>p</i>
	(n=177)	(n=74)	(n=103)	
Gender (female)	44 (24.9%)	16 (21.6%)	28 (27.2%)	0.504
Age, average (SD), years	58.7 (16.5)	57.8 (17.0)	59.3 (16.2)	0.549
Reason for admission				0.13
Elective surgery	22 (12.4%)	10 (13.5%)	12 (11.7%)	
Medical	77 (43.5%)	25 (33.8%)	52 (50.5%)	
Trauma	64 (36.2%)	30 (40.5%)	34 (33.0%)	
Urgent surgery	13 (7.3%)	8 (10.8%)	5 (4.9%)	
Sars-Cov-2 pneumonia	43 (24.3%)	11 (14.9%)	32 (31.1%)	
BMI, mean (SD)	26.0 (6.2)	25.9 (5.6)	26.1 (6.6)	0.881
Hypertension	73 (41.2%)	30 (40.5%)	43 (41.7%)	0.995
Obesity	35 (19.8%)	15 (20.3%)	20 (19.4%)	1
Diabetes	36 (20.3%)	16 (21.6%)	20 (19.4%)	0.865
Coronary heart disease	23 (13.0%)	9 (12.2%)	14 (13.6%)	0.958
Chronic heart failure	7 (4.0%)	2 (2.7%)	5 (4.9%)	0.739
Chronic kidney disease	6 (3.4%)	4 (5.4%)	2 (1.9%)	0.404
COPD	21 (11.9%)	9 (12.2%)	12 (11.7%)	1
Obstructive sleep apnea	9 (5.1%)	1 (1.4%)	8 (7.8%)	0.117
Chronic respiratory failure	7 (4.0%)	3 (4.1%)	4 (3.9%)	1
Cirrhosis	2 (1.1%)	1 (1.4%)	1 (1.0%)	1
Risk factors for MDR infection				
Institutionalized	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Hospitalization in the last 3 months	31 (17.5%)	13 (17.6%)	18 (17.5%)	1
Antibiotic therapy in the last 3 months	18 (10.2%)	5 (6.8%)	13 (12.6%)	0.307
History of MDR infection	6 (3.4%)	2 (2.7%)	4 (3.9%)	0.994
Recent endemic country travel	4 (2.3%)	0 (0%)	4 (3.9%)	0.229
Antibiotic therapy within last 15 days	37 (20.9%)	11 (14.9%)	26 (25.2%)	0.137
Selective digestive decontamination	80 (45.2%)	38 (51.4%)	42 (40.8%)	0.215
SAPS II admission, mean (SD)	49.9 (15.1)	49.6 (13.8)	50.1 (16.0)	0.828
Intubation at admission	171 (96.6%)	70 (94.6%)	101 (98.1%)	0.404
Ventilator associated pneumonia	156 (88.1%)	65 (87.8%)	91 (88.3%)	1
Pneumonia requiring mechanical ventilation	21 (11.9%)	9 (12.2%)	12 (11.7%)	1
Surgical site infection	13 (7.3%)	4 (5.4%)	9 (8.7%)	0.585
Septic shock	57 (32.2%)	27 (36.5%)	30 (29.1%)	0.384
Maximum norepinephrine, Mean (SD), mg/hour	3.18 (1.67)	3.32 (1.80)	3.06 (1.57)	0.576
Maximum norepinephrine, Median [IQR], mg/hour	3.00 [2.3;3.5]	3.00 [2.3; 3.9]	3.00 [2.3; 3.3]	
ARDS	119 (67%)	48 (65%)	71 (69%)	0.62
Mechanical ventilation time, Mean (SD), days	18.6 (18.3)	19.8 (23.1)	17.7 (13.9)	0.5
Mechanical ventilation time, Median [IQR], days	13.0 [8; 25]	12.0 [7; 25]	13.0 [8; 25]	
Duration of antibiotic treatment, Mean (SD), days	7.43 (3.9)	7.46 (3.1)	7.41 (4.4)	0.928
Renal replacement therapy	5 (2.8%)	2 (2.7%)	3 (2.9%)	1

Table 1

	Non-compliance (n = 74) (%)	Compliance (n=103) (%)
Lack of measurement of PCT	56 (75.6%)	
Incomplete PCT measuring scheme	29 (39.1%)	
PCT never measured	27 (36.4%)	
Non-compliance with the protocol despite dosage	18 (24.3%)	
Antibiotic discontinuation against PCT protocol	2 (2.7%)	
Antibiotic continuation against PCT protocol	16 (21.6%)	
Antibiotic discontinuation according to PCT protocol		36 (35%)
Antibiotic continuation according to PCT Protocol		63 (61.1%)
Non-informative PCT (< 0.1 ng/mL)		4 (3.9%)

Table 2

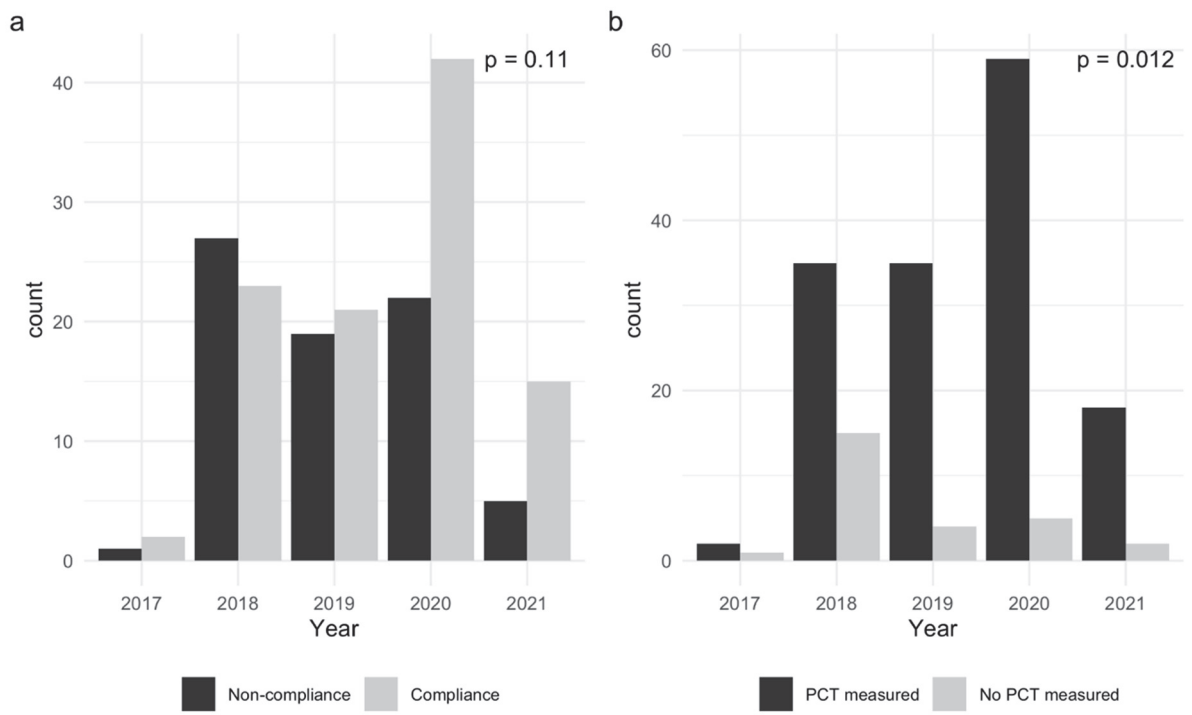


Figure 2

Variable	<i>p</i>
Gender	0.503
Year of admission	0.114
Age	0.633
SAPS II at admission	0.955
Reason for admission	
Trauma	0.384
Medical	0.039
Sars-Cov-2 pneumonia	0.021
Urgent surgery	0.889
Elective surgery	0.228
Comorbidities	
Obesity	1.00
Diabetes	0.865
Chronic kidney disease	0.404
COPD	1.00
Chronic respiratory failure	1.00

Variable	<i>p</i>
Risk factors of MDR bacterial infection	
History of MDR bacterial infection	0.994
Hospitalization in the last 3 months	1.00
Recent stay in endemic country	0.229
Infectious context	
Antibiotic therapy previous 15 days	0.137
Selective digestive decontamination	0.215
Surgical site infection	0.585
Type of bacteria	0.062
Type of antibiotic therapy	0.558
Clinical severity criteria	
Septic shock	0.384
Norepinephrine (maximum dosage)	0.637
Renal replacement therapy	1.00
ARDS	0.646
Human factor	
Non-compliance with protocol during weekend days and holidays	0.011

Table 3

	Total cohort (n=177)	Non-compliance (n=74)	Compliance (n=103)	<i>p</i>
Death due to pneumonia				
0	164 (92.7%)	69 (93.2%)	95 (92.2%)	1
1	13 (7.3%)	5 (6.8%)	8 (7.8%)	
Death in intensive care				
0	124 (70.1%)	53 (71.6%)	71 (68.9%)	0.739
1	53 (29.9%)	21 (28.4%)	32 (31.1%)	
Mortality at 28 days				
0	121 (68.4%)	50 (67.6%)	71 (68.9%)	0.873
1	56 (31.6%)	24 (32.4%)	32 (31.1%)	
Length of stay in intensive care				
Mean (SD), days	25.0 (19.9)	25.7 (23.7)	24.5 (16.8)	0.731
Median [IQR], days	20.0 [11.0 – 34.0]	19.0 [11.0 – 34.0]	20.0 [12.0 – 34.5]	
Mechanical ventilation time				
Mean (SD), days	18.6 (18.3)	19.8 (23.1)	17.7 (13.9)	0.854
Median [IQR], days	13.0 [8.00 – 25.0]	12.0 [7.00 – 25.0]	13.0 [8.00 – 25.0]	
Time of antibiotics exposure				
Mean (SD), days	7.43 (3.92)	7.46 (3.14)	7.41 (4.42)	0.088
Median [IQR], days	7.00 [5.00 – 7.00]	7.00 [7.00 – 7.00]	7.00 [5.00 – 7.00]	
Success of the first antibiotic therapy				
0	34 (19.2%)	12 (16.2%)	22 (21.4%)	0.34
1	142 (80.2%)	61 (82.4%)	81 (78.6%)	

Table 4

Supplementary material :



Hospital North
Anesthesiology and intensive care
Marseille, France
February 2017
Emmanuelle Hammad MD

Care protocol : Use of procalcitonin in the intensive care unit

Procalcitonin is a 116 amino acids hormon, synthetized by thyroid C cells. In physiological states, procalcitonin is matured inside C cells in calcitonin, normally $< 0,5$ ng/mL. In some pathological conditions, such as bacterial sepsis, secretion become ubiquitous and is secreted by many organs such as liver, kidney, lung. Its concentration increases precociously within 4 hours in case of bacterial infection. Its decay under antibiotic decreases according to its half-life which is of 20 hours. The PCT use in the ICU leads to shorter antibiotic treatments without impairing outcomes.

PCT is used to guide antibiotic treatment for :

- Ventilator associated pneumonia
- Bacteriemia
- Catheter infection
- Urinary tract infection
- Intra-abdominal infection
- Cerebral infection

PCT is not used for:

- Immuno-compromised patient
- Long treatment duration expected (endocarditis, abscesses, mediastinitis)

PROTOCOL:

PCT is measured at initiation of antibiotic treatment and every 48 hours.

Antibiotic treatment is stopped if PCT fell below $0,5$ ng/mL, or decreases from 80% of its highest value.

Beware of some conditions that can lead to abnormal elevation of PCT : trauma, extended burns, plasmodium falciparum infection, thyroid cancers, fungal systemic infection.

Some conditions can lead to negative results : early stage infection.

References :

Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010 Feb 6;375(9713):463–74.

de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jul;16(7):819–27.

Author contribution

Term	MR, LD, GD, LZ, ML
Design	GD, EH, LZ, ML
Methodology	MR, GD, LD, ML
Statistical analysis	LD
Validation	LD, IL, CA, ML
Formal analysis	MR, LD, GD, ML
Investigation	MR, GD, EH, IL, CA, LZ, ML
Resources	LD, ML
Writing - Original Draft	MR, ML
Writing - Review & Editing	MR, LD, GD, IL, EH, CA, LZ, ML
Supervision	ML

Funding

This study was funded by the department of anesthesiology and intensive care unit of North Hospital, Marseille, France

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 dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 et méprisé si j'y manque.

Compliance à un protocole de suivi de l'antibiothérapie en réanimation : étude observationnelle rétrospective.

Introduction :

Les protocoles s'intéressant à l'usage de la procalcitonine (PCT) dans le suivi des antibiothérapies des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) en réanimation permettent de réduire l'exposition aux antibiotiques. L'objectif de notre étude était de mesurer la compliance à un protocole de suivi de la PCT pour les PAVM et d'explorer ses déterminants.

Méthodes :

De 2017 à 2021, nous avons inclus de manière rétrospective et monocentrique les patients traités par antibiotique pour une PAVM supposée bactérienne. Dans notre protocole, nous mesurons la PCT à l'initiation du traitement antibiotique puis toutes les 48 heures. L'antibiothérapie pouvait être arrêtée si le taux devenait inférieur à 0,5 ng/mL, ou diminuait de 80% par rapport à sa valeur la plus élevée. Nous avons évalué la compliance au protocole et comparé le groupe de patient ayant une antibiothérapie conforme avec l'algorithme avec le groupe de ceux ayant une antibiothérapie non conforme.

Résultats :

Parmi les 177 patients inclus, la compliance au protocole PCT a été évaluée à 58%. La non-compliance était due à une absence de mesure de la PCT dans 76% des cas. La compliance était plus élevée chez les patients médicaux ($p=0.04$) et chez ceux admis pour une pneumonie à Sars-CoV-2 ($p=0.02$). La compliance est diminuée durant la permanence de soins, définie par les week-ends et les jours fériés ($p=0,01$). Les pronostics et évolutions des patients n'étaient pas différents en fonction de la compliance.

Conclusion :

La compliance en conditions réelles avec le protocole de monitoring de la PCT pour guider le traitement antibiotique des PAVM est de 58%. Une amélioration de la prescription des dosages de PCT au lit du malade permettrait d'augmenter ce taux. Cette compliance reste modérée et souligne l'importance des programmes d'antimicrobial stewardship pour améliorer l'usage des antibiotiques.

Mots-clés : Compliance, procalcitonine, pneumonie, réanimation.