



HAL
open science

Evaluation de la prescription du dosage sanguin de la procalcitonine dans la structure des urgences de Mercy (CHR Metz-Thionville)

Anaïs Gaufer

► **To cite this version:**

Anaïs Gaufer. Evaluation de la prescription du dosage sanguin de la procalcitonine dans la structure des urgences de Mercy (CHR Metz-Thionville). Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. hal-01770857

HAL Id: hal-01770857

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770857>

Submitted on 27 Nov 2023

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2015

N°

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par

Anaïs GAUFER

LE 24 FEVRIER 2015

<p>EVALUATION DE LA PRESCRIPTION DU DOSAGE SANGUIN DE LA PROCALCITONINE DANS LA STRUCTURE DES URGENCES DE MERCY (CHR Metz-Thionville)</p>

Examineurs de la thèse :

M. PIERRE-EDOUARD BOLLAERT	Professeur	Président
M. CHRISTIAN RABAUD	Professeur	Juge
M. SEBASTIEN GIBOT	Professeur	Juge
MME CAMILLE DIB	Docteur en Médecine	Directrice et Juge



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER

Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER

Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET

Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS

Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF
Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLERE
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT Professeur Jacques POUREL - Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médecine)*

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : *(Biologie Cellulaire)*

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT
Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique))

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN – Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))

Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire*)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre Président de jury de thèse,

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT,

Professeur de Réanimation Médicale,

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques,

Vous nous faites l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Nous vous remercions de la confiance et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Nous vous remercions de nous avoir transmis votre immense savoir de notre externat jusqu'à aujourd'hui lors de notre formation de médecine d'urgence. Ce fut un honneur de bénéficier de votre enseignement et d'avoir partagé vos expériences.

Nous vous prions d'accepter l'expression de notre gratitude et de notre plus profond respect.

A notre Juge,

Monsieur le Professeur Christian RABAUD,
Professeur de Maladies infectieuses et tropicales,

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être notre Juge.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de nos remerciements.

A notre Juge,

Monsieur le Professeur Sébastien GIBOT,
Professeur de Réanimation Médicale,

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être notre Juge.

Nous vous exprimons nos sincères remerciements et vous prions de croire en notre grande estime.

A notre Juge et Directrice de thèse,

Madame le Docteur Camille DIB,

Docteur en médecine,

Médecin urgentiste,

Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse.

Nous vous remercions de votre professionnalisme, de votre grande disponibilité et de vos précieux conseils qui ont permis l'aboutissement de ce travail. Nous vous remercions également de votre soutien, votre gentillesse et votre patience.

Nous avons apprécié travailler à vos côtés et sommes heureux de pouvoir travailler ensemble prochainement au Service d'Accueil des Urgences de Metz.

Soyez assurée, Madame, de notre gratitude et de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur BRAUN,

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce sujet. Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.

Je ne vous remercierai jamais assez pour toutes les opportunités professionnelles que vous m'avez offertes. Grâce à vous, j'ai pu acquérir une expérience professionnelle auprès de votre équipe puis l'enrichir auprès de l'équipe du SAMU de Paris.

Je suis heureuse de pouvoir continuer à travailler à vos côtés et fière de faire partie de votre équipe.

A Madame le Docteur BAUER,

Il y a des rencontres qui changent une vie, tu as su m'ouvrir les yeux sur ce qui était une évidence. Je te remercie d'avoir toujours été présente, de m'avoir aidée et conseillée.

A Monsieur le Docteur GOETZ,

Merci pour votre patience et votre disponibilité.

A Monsieur le Docteur GUERBER,

Plus les années passent, plus j'admire votre travail et l'étendue de vos connaissances. J'espère qu'un jour j'aurai le droit de m'asseoir dans votre fauteuil...

A Monsieur le Docteur MARCHAL,

Je vous remercie d'avoir été à mes côtés et d'avoir partagé vos expériences avec moi.

A tous les médecins, infirmier(e)s et personnels soignants des urgences de Mercy.

A ma famille,

A Maman,

A chaque étape de ma vie, tu as été à mes côtés pour me soutenir et me guider. Tu m'as transmis les valeurs du travail, de la rigueur et de l'ambition qui m'ont permis de réaliser mon rêve. J'ai conscience des nombreux sacrifices que tu as dû faire et je ne t'en remercierai jamais assez. Jusqu'au bout tu m'auras aidée, rassurée et chérie comme tu sais si bien le faire maman. Cette journée marquera l'aboutissement de ces dix années de travail et j'espère que tu seras fière de moi maman.

A mon frère Thomas,

Tu m'as protégée de tout et de tous. Tu m'as soutenue dans tous les moments difficiles que nous avons dû traverser. Aujourd'hui, je tiens à te dire que tu es un grand frère génial et que je t'aime.

A Cécile,

La sœur que je n'ai pas eue. Je n'ai pas la prétention de pouvoir combler le manque qui te hante mais j'espère que notre amour te permet d'enseigner tes journées. Sache que je serai toujours là pour toi ma chatte d'amour.

A Claude,

Je me souviens encore des nombreux allers-retours que je t'ai imposés durant cette première année... Merci pour ton aide et ton soutien.

A Tata et Parrain Michel,

Je vous remercie pour votre soutien, votre écoute et votre amour durant toutes ces années. J'ai eu la chance d'avoir une seconde maison depuis mon enfance et vous avez eu la joie de me supporter pendant les nombreuses révisions.

A Jeanne, Romane, Pauline, Maxime et Mathis,

Mes petits chouchous, vous grandissez beaucoup trop vite et j'espère pouvoir passer plus de temps avec vous à présent.

A Elodie,

Ma cousine chérie, j'aurais aimé que tu sois présente à mes côtés aujourd'hui.

A Dominique,

Il n'y a pas un jour où je ne pense pas à toi.

A ma mamie,

Tu es partie trop tôt et je regrette que tu ne sois pas à mes côtés aujourd'hui.

A Violette, Huguette et Raymond,

Les soirées studieuses interminables ne vous ont jamais effrayés !

A Yohann,

Mon amour de ma vie. Je t'aime plus que tout au monde. J'ai la chance de t'avoir à mes côtés depuis quatre ans. Je ne connais personne de plus courageux et battant que toi. J'ai beaucoup appris grâce à toi. J'ai toujours pu compter sur toi. Tu m'as toujours encouragée et soutenue dans mes projets professionnels malgré les sacrifices. Nous allons pouvoir nous concentrer sur nos projets personnels à présent que je ne suis plus étudiante !

A mes amis,

A Ambre et Samir,

Je suis tellement heureuse de vous avoir dans ma vie. Nous avons partagé beaucoup de beaux moments durant nos études. Merci d'être à mes côtés, vous êtes des amis en or. Je suis ravie que vous soyez présents aujourd'hui. Pluie de bisous à ma Ambre et Kiss, flex, Love à mon Samichou.

A Florent,

Mon ami d'enfance, il est bien loin le temps du collège et des cours d'allemand et pourtant rien n'a changé. Je suis contente de t'avoir retrouvé ces derniers mois à Paris, je te dis à bientôt à Montpar' mais pas un mercredi !

A Marie-Lucie, Emilie, Catherine, Janice, Julie, Damien, Alex, Fred et le reste de la bande, Ce fut une chance de vous avoir rencontrés et d'avoir partagé de mémorables aventures ensemble.

A Eva et Joanna,

C'est toujours un plaisir de passer une soirée filles en votre compagnie.

A Sarah, Coline, Meryem, Amandine et Nico,

Mes collègues du DESC d'urgences qui sont devenus des amis. Je vous dis merci d'avoir été à l'écoute et de m'avoir supportée ! Je vous dis à bientôt aux urgences.

A Stéphanie,

Ma Princesse de Pédiatrie, te rencontrer fut un moment magique, tu as été ma co-interne puis tu es devenue une amie royale au fil du temps.

A Nathalie,

J'ai eu la chance de te rencontrer et de bénéficier de tes enseignements. Je te remercie pour tout ce que tu m'as appris. Et n'oublie pas, ta banana t'attend autour d'une glace !

Merci à tous ceux que je n'ai pas cités, qui m'ont apporté du bonheur et du soutien dans cette dernière ligne droite.

SERMENT

« Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	9
SOMMAIRE	17
GLOSSAIRE	19
INTRODUCTION.....	20
CHAPITRE 1 : GENERALITES	22
1.LA PROCALCITONINE	22
1.1.HISTORIQUE.....	22
1.2.CARACTERISTIQUES	23
1.2.1. Aspects génétique et moléculaire.....	23
1.2.2. Lieu de synthèse.....	24
1.2.3. Voie de synthèse et cinétique.....	25
1.2.4. Rôle physiopathologique.....	26
1.2.5. Sensibilité et spécificité.....	26
1.2.6. Valeur de sévérité.....	30
1.2.7. Valeur pronostique.....	31
1.3.METHODES DE DOSAGE ET SEUILS DECISIONNELS	31
1.3.1. Méthode de dosage.....	31
1.3.2. Seuils décisionnels.....	34
1.4.LES LIMITES.....	34
1.4.1. Faux Positifs.....	34
1.4.2. Faux négatifs.....	35
2.INTERETS : APPLICATION DE LA PROCALCITONE (au SU)	36
2.1.INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES BASSES.....	36
2.1.1. Bronchite aiguë.....	37
2.1.2. Pneumonie aiguë communautaire (PAC).....	37
2.1.3. Exacerbation aiguë de BPCO.....	38
2.2.MENINGITES	40
2.3.MARQUEUR PREDICTIF DE BACTERIEMIE	40
2.4.LE MESUSAGE DES ANTIBIOTIQUES : PROBLEME MAJEUR DE SANTE PUBLIQUE.....	42
3.GRAVITE DU PATIENT : DU SRIS AU CHOC SEPTIQUE	43
3.1.SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique	43
3.2.SEPSIS	44

3.3.SEPSIS SEVERE.....	44
3.4.CHOC SEPTIQUE.....	45
3.5.PRISE EN CHARGE PRECOCE DU CHOC SEPTIQUE AU SAU : L'ANTIBIOTHERAPIE	46
CHAPITRE 2 : ETUDE PERSONNELLE	48
1.OBJECTIF	48
2.MATERIEL ET METHODE.....	48
2.1. TYPE D'ETUDE	48
2.2. POPULATION	48
2.2.1. Critères d'inclusion.....	49
2.2.2. Critères d'exclusion.....	49
2.3.METHODE D'INTERVENTION	49
2.4.METHODE D'EVALUATION.....	51
2.4.1. Critère de jugement.....	51
2.4.2. Critères descriptifs.....	51
2.5.METHODE D'EXPLOITATION DES DONNEES	51
3.RESULTATS.....	52
3.1.POPULATION	52
3.2.CONSTITUTION DES GROUPES DE PATIENTS	53
3.3.RESULTAT DE PROCALCITONINE	54
3.4.PRESCRIPTION D'HEMOCULTURES ET DE PCT	55
3.5.ANTIBIOTHERAPIE ET PCT.....	57
3.6.PATIENTS AGES DE 75 ANS ET PLUS	58
CHAPITRE 3 : DISCUSSION.....	62
1.INTERETS DE L'ETUDE	62
2.BIAIS DE L'ETUDE.....	62
2.1.BIAIS D'INCLUSION	62
2.2.BIAIS DE CONFUSION	62
2.3.BIAIS DE CLASSEMENT.....	63
2.4.BIAIS DE MESURE.....	63
2.5.BIAIS D'INTERPRETATION	63
3.DIFFICULTES DE L'ETUDE.....	63
4.RESULTATS OBTENUS	64
CHAPITRE 4 : CONCLUSION	70
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	71
CHAPITRE 5 : BIBLIOGRAPHIE.....	73
CHAPITRE 6 : ANNEXES.....	80

GLOSSAIRE

AA : Acide Aminé
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ARNm : ARN messenger
BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
DIM : Département d'Information Médicale
CV : Capacité Vitale
CGRP-I : Calcitonin-gene-related-peptide-I
CHR : Centre Hospitalier Régional
CRP : Protéine C Réactive
Da : Dalton
FC : Fréquence Cardiaque
FR : Fréquence Respiratoire
GOLD : Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HAS : Haute Autorité de Santé
IC : Intervalle de Confiance
IL-6 : Interleukine 6
IPP : Identifiant Permanent du Patient
NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
NFS : Numération Formule Sanguine
PAC : Pneumopathie Aiguë communautaire
PCT : Procalcitonine
SU : Service d'Urgences
SPILF : Société de Pathologie Infectieuse en Langue Française
SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique
TNF- α : Tumor Necrosis Factor α
TREM-1 : Triggering Receptor Expressed on Myeloid cell-1 soluble
U.H.C.D : Unité d'Hospitalisation de Courte Durée
VEMS : Volume Expiratoire Maximal en une Seconde
VPN : Valeur Prédictive Négative
VPP : Valeur Prédictive Positive

INTRODUCTION

Le sepsis est un problème majeur de santé publique. À l'échelle mondiale, on estime à 28 millions le nombre de cas de sepsis annuels, dont 8 millions de décès. Un malade en décède toutes les 3 secondes (1). En France, on dénombre environ 70 000 cas de sepsis sévères et de chocs septiques par an. Le coût du sepsis est très important avec un coût moyen par patient de 30 000 euros en 2005 (1).

Les premières recommandations internationales de prise en charge du sepsis ont été publiées en 2004 lors du projet international « Surviving Sepsis Campaign » (2) (3). La première édition du « World Sepsis Day », la Journée Mondiale de Lutte contre le Sepsis, a eu lieu le 12 septembre 2014 pour inciter la mise en œuvre des recommandations internationales de prise en charge des patients, aider à la formation des personnels, informer et sensibiliser le grand public (1). La rapidité et l'efficacité des soins administrés dans les premières heures suivant l'apparition du sepsis sévère sont des facteurs influençant l'évolution de l'infection. Le diagnostic doit donc être établi le plus précocement possible (2).

Au Service des Urgences (SU), le médecin urgentiste se doit d'établir le diagnostic dans les meilleurs délais afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique et l'orientation des patients. En plus de l'examen clinique, il dispose d'outils comme les examens biologiques. Cependant certains d'entre eux (hémocultures...) ne sont pas interprétables dans les délais impartis. De nombreuses études d'observation aux conclusions favorables ont conduit à la généralisation de la prescription de la procalcitonine (PCT) comme marqueur disponible rapidement. Corrélé à la clinique, il permet d'évaluer la gravité d'une infection donnée (4).

Le dosage de PCT a été mis en place au SU du CHR de Metz en 2009 avec pour objectif un dépistage plus précoce d'un sepsis afin d'introduire un traitement adapté. Il s'était accompagné d'une formation des médecins sur les indications du dosage de PCT en urgence.

A l'issue de 4 ans d'utilisation, nous constatons un nombre important de dosages prescrits au SU, nombre qui ne semble pas en relation avec la proportion habituelle d'états septiques rencontrés en SU.

Cette constatation nous a amenés à réaliser une étude rétrospective, observationnelle, sur le respect des règles de prescription de la PCT au SU de Mercy du Centre Hospitalier Régional de Metz-Thionville. L'analyse des résultats obtenus permettra une réflexion sur les pratiques actuelles et des propositions d'amélioration.

CHAPITRE 1 : GENERALITES

LA PROCALCITONINE

1.1. HISTORIQUE

La calcitonine est utilisée à partir de 1968 pour le diagnostic des formes héréditaires et sporadiques du cancer médullaire de la thyroïde (5).

Dans les années 1980, l'équipe du Professeur Bohuon de l'Institut Gustave Roussy, en voulant développer une nouvelle méthode de dosage de la calcitonine, a produit des anticorps dirigés contre son précurseur : la procalcitonine (PCT). La séquence du précurseur de la calcitonine, la procalcitonine, est établie en 1984 à partir d'ARN messager (ARNm) extraits d'une tumeur thyroïdienne (6). Une technique de dosage radioimmunométrique standardisée de la PCT est mise au point.

En 1991, l'équipe du Dr Carsin, médecin militaire français, cherche un marqueur de lésions pulmonaires sévères dues à l'inhalation de gaz toxique. La PCT a alors été testée, comme suggéré par Professeur Bohuon, chez des grands brûlés avec ou sans lésions d'inhalation et une nette augmentation de PCT a été observée chez des patients en sepsis sévère ou état de choc (6), (7). Cependant, chez ces patients aux multiples pathologies, aucune corrélation n'a pu être établie entre un taux de PCT élevé et la présence d'un sepsis.

C'est en 1993 que l'utilité diagnostique du dosage de la PCT a été découverte (8). L'étude réalisée par Assicot et al. (7) rapporte des données en faveur d'une association entre élévation des taux de PCT et infection chez l'enfant ; le Dr Gendrel, pédiatre, constate une nette augmentation de la PCT en cas d'infection bactérienne contrairement aux cas d'infection virale ou d'absence d'infection. De plus, la valeur de la PCT semblait corrélée à la sévérité de l'infection.

Par conséquent, la PCT a pu être considérée comme un possible « marqueur spécifique de l'infection bactérienne » (9).

1.2. CARACTERISTIQUES

1.2.1. Aspects génétique et moléculaire

Le gène CALC-I, appartenant à la superfamille des cinq gènes CALC, situé sur le bras court du chromosome 11, code pour la procalcitonine. Il est représenté par six exons séparés par cinq introns : un mécanisme d'épissage alternatif du transcrit primaire aboutit dans les cellules C de la thyroïde à l'ARNm de la préprocalcitonine (exons I, II, III, IV) et dans les cellules des ganglions neuronaux à l'ARNm de la CGRP-I (exons I, II, III, V et VI) (6) (10) (11) (12) (13).

La procalcitonine est normalement indétectable chez le sujet sain puisque dans les conditions physiologiques, pratiquement toute la PCT est convertie en calcitonine, ce qui explique sa concentration plasmatique à la limite de la détection (inférieure à 0,1 µg/L).

Au cours d'un processus inflammatoire d'origine bactérienne, parasitaire ou fongique, l'expression du gène est amplifiée dans la plupart des tissus et la PCT est sécrétée sans intervention de la machinerie enzymatique de maturation protéique spécifique (6).

La procalcitonine est une protéine de 116 acides aminés, avec une masse moléculaire de 12600 Da (10). Elle est issue de la préprocalcitonine, polypeptide de 141 AA, composée d'un peptide signal de 25 AA dans la partie N-terminale assurant le transport vers le réticulum endoplasmique de la procalcitonine où plusieurs clivages enzymatiques aboutissent à la production de trois fragments (11) (14) (Fig. 1 et 2) :

- l'aminoprocalcitonine, du côté N-terminal : 57 premiers résidus du précurseur
- la calcitonine, partie intermédiaire : résidus 60 à 91
- la katacalcine, l'extrémité carboxy-terminale : résidus 96 à 116

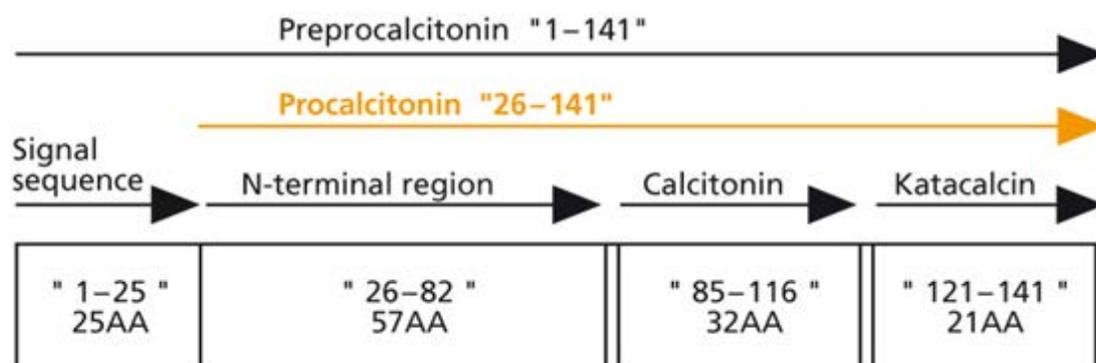


Figure 1 : Structure de la préprocalcitonine (15)

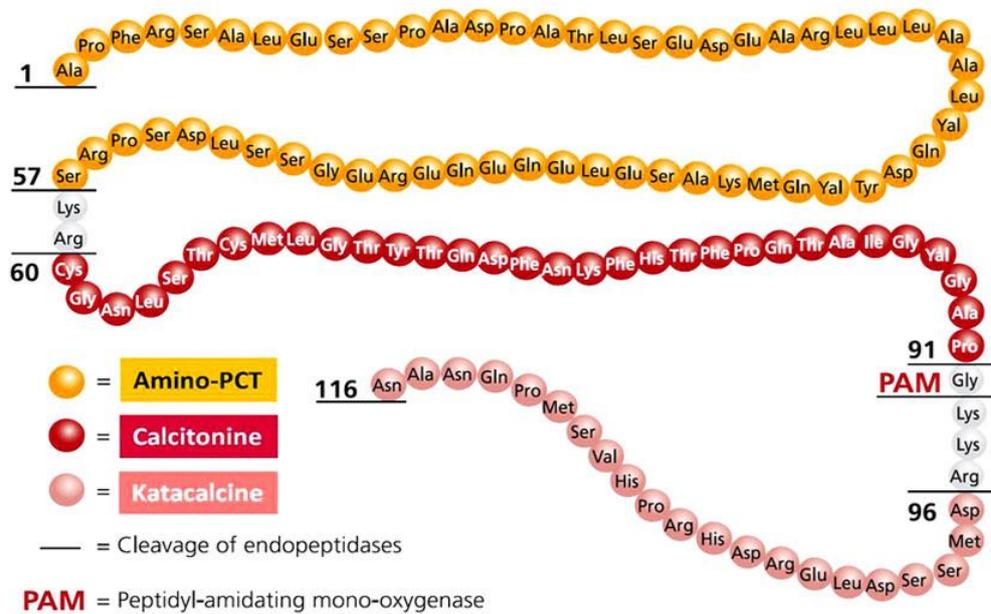


Figure 2 : Structure de la procalcitonine (11)

1.2.2. Lieu de synthèse

Dans des conditions normales, l'expression du gène CALC-I est limitée aux cellules C de la thyroïde et aux cellules K neuroendocriniennes du poumon. La procalcitonine est synthétisée dans de nombreux tissus en cas de sepsis, cependant on ne connaît pas précisément le rôle de chaque tissu.

Des augmentations de la PCT sérique ont été constatées chez des sujets infectés thyroïdectomisés, ce qui a permis d'éliminer une synthèse thyroïdienne exclusive au cours du sepsis (16).

En 2001, chez le hamster où le sepsis est reproduit par un implant péritonéal de bactéries, on constate une surexpression du gène CALC-I dans tous les tissus étudiés. Compte tenu de sa masse, le foie semble le plus gros pourvoyeur de PCT circulant (17).

En 2003, Meisner et al. dans une étude expérimentale de modèle de sepsis chez des babouins hépatectomisés, a rapporté l'incapacité de ces animaux à produire de la PCT, laissant suggérer un rôle déterminant du foie dans la synthèse (18).

1.2.3. Voie de synthèse et cinétique

La procalcitonine suit une voie d'expression semblable aux cytokines. L'activation des cellules de l'immunité, secondaire à des micro-organismes ou des endotoxines bactériennes, engendre la libération de cytokines de l'inflammation telles que le Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) et l'interleukine 6 (IL-6). Le TNF- α et l'IL-6, premières cytokines impliquées dans l'initiation de la cascade inflammatoire, sont libérés par les cellules circulantes du sang.

La synthèse de la PCT est constatée après celle de ces deux cytokines : en 1994, une étude in vivo chez des volontaires sains suit les modifications des taux sériques de PCT, de protéine C réactive (CRP) et de cytokines après injection intraveineuse d'endotoxines d'*Escherichia coli*. La PCT devient détectable dès la 3^e heure, atteint un maximum vers la 6^e heure, reste en plateau et décroît à partir de la 24^e heure : sa demi-vie est estimée à 24h (Fig. 3). Elle suit les élévations de TNF- α et d'interleukine-6 dont les pics interviennent respectivement à la 2^e heure et 3^e heure. De plus, l'intensité du pic de PCT à la sixième heure est corrélée à celle de ces deux molécules. En revanche, l'élévation de la CRP n'apparaît qu'après un délai de 24 heures environ (19) (20) (21).

Une étude in vitro montre que le TNF- α et l'interleukine-1 β stimulent la synthèse de PCT dans des adipocytes humains en culture. Par ailleurs, cette stimulation est en partie inhibée par l'interféron- γ , médiateur impliqué dans la réponse aux infections virales (22) (23).

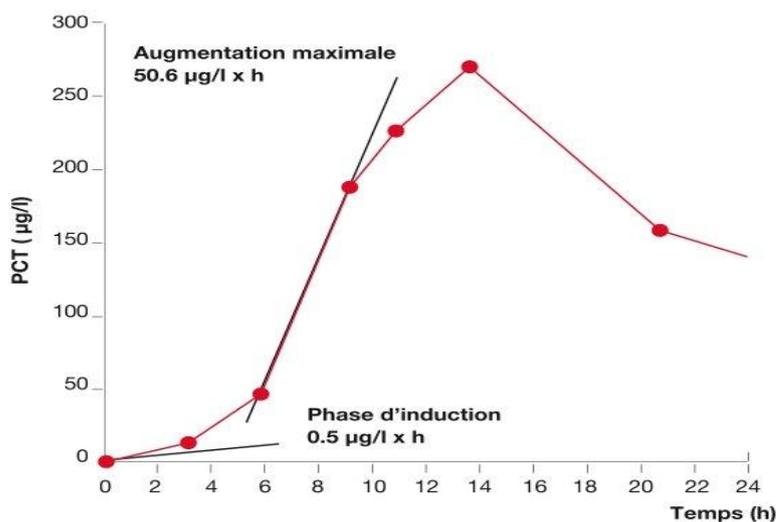


Figure 3 : Cinétique de la procalcitonine (11)

La PCT est donc une molécule stable avec une demi-vie de l'ordre de 24 heures, ce qui la rend plus facile à doser et à utiliser en pratique clinique que de nombreux autres marqueurs de l'inflammation, notamment les cytokines.

1.2.4. Rôle physiopathologique

Chez le sujet sain la procalcitonine n'a pas de rôle physiologique connu, excepté celui de servir de précurseur à la calcitonine.

En cas d'inflammation systémique (d'origine infectieuse ou non) le rôle exact de la PCT au sein de la cascade de l'inflammation n'est pas complètement établi mais la PCT semble être plus qu'un simple médiateur. Elle semble avoir un rôle de médiateur pro-inflammatoire (chimiotactisme des monocytes, induction de NO-synthase 2) et plutôt délétère sur différents modèles animaux. En effet, l'injection de PCT à un animal augmente la mortalité tandis que sa neutralisation améliore la survie (24).

1.2.5. Sensibilité et spécificité

La procalcitonine est un biomarqueur de la réponse inflammatoire de l'hôte. Un biomarqueur a un intérêt diagnostique, pronostique, thérapeutique et pratique dont les caractéristiques idéales sont résumées ci-dessous (Fig.4) (25) :

Intérêt Diagnostique	Fiabilité, reproductibilité Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives élevées Détection précoce des patients à risque de complications <i>Différencie sepsis et SIRS non infectieux</i>
Intérêt Pronostique	Reflet de l'intensité de la réaction = corrélé à la gravité, aux dysfonctions d'organes Prédiction de la mortalité
Intérêt Thérapeutique	Suivi de l'efficacité du traitement (cinétique rapide, non influencée par les dysfonctions d'organes éventuelles...)
Intérêt Pratique	Disponible en routine Acceptable pour le patient (invasivité minimale) Résultat rapide (diagnostic en temps réel) Interprétation facile Coût faible <i>= Modification de la prise en charge diagnostique et/ou thérapeutique</i>

Figure 4 : Caractéristiques du biomarqueur idéal (25)

La décision de prescrire un examen biologique repose donc sur différents critères : sa disponibilité, son coût et surtout la qualité de l'information qu'il peut apporter. L'information apportée par cet examen, donc l'intérêt de sa prescription, est fonction de sa validité, c'est-à-dire sa capacité à différencier au sein d'une population les personnes atteintes de la maladie de celles qui en sont indemnes. Le test choisi doit être le plus adapté à la situation clinique permettant ainsi de répondre au mieux aux interrogations. L'utilité du test biologique doit être anticipée selon un raisonnement en cinq étapes (26) :

- Etape 1 : examen clinique,
- Etape 2 : évaluation de la probabilité pré-test,
- Etape 3 : réalisation du test,
- Etape 4 : analyse critique du résultat en fonction de la performance du test, c'est-à-dire évaluation de la probabilité post-test,
- Etape 5 : comparaison avec des seuils décisionnels.

Un résultat positif doit donner la probabilité post-test la plus grande et un résultat négatif la probabilité post-test la plus faible possible de la présence de la maladie suspectée.

Plusieurs indices permettent d'apprécier la validité d'un test : la sensibilité et la spécificité, les valeurs prédictives et les rapports de vraisemblance (Fig. 5) (27) (28) :

Résultat du test	Maladie présente	Maladie absente	
Test positif	Vrais positifs (a)	Faux positifs (b)	Valeur prédictive positive = $a / (a+b)$
Test négatif	Faux négatifs (c)	Vrais négatifs (d)	Valeur prédictive négative = $d / (c+d)$
	Sensibilité = $a / (a+c)$	Spécificité = $d / (b+d)$	Prévalence (probabilité à priori) = $(a+c) / (a+b+c+d)$

Figure 5 : Tableau de contingence (26)

La sensibilité et la spécificité sont deux caractéristiques intrinsèques d'un test, car elles ne sont pas influencées par la prévalence de la maladie dans la population étudiée. Elles constituent les paramètres principaux pour caractériser la validité d'un test.

La sensibilité est la fréquence avec laquelle le test est positif chez les sujets malades :

$$\text{Sensibilité} = \text{vrais positifs} / \text{malades} = a / (a + c).$$

La spécificité est la fréquence avec laquelle le test est négatif chez les non-malades.

Spécificité = vrais négatifs / non malades = $d / (b + d)$.

L'efficacité diagnostique correspond au pourcentage de bien classés par le test.

Efficacité diagnostique = (vrais positifs + vrais négatifs) / (malades + non-malades) = $(a + d) / (a + b + c + d)$.

Ces valeurs s'expriment avec un intervalle de confiance.

L'étude des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) permet d'argumenter le choix du seuil diagnostique d'un test en recherchant le meilleur rapport entre sensibilité et spécificité de ce test.

Plus le test est sensible, moins il comportera de faux négatifs, et mieux il permettra, s'il est négatif, d'exclure la maladie. A l'inverse, plus le test est spécifique, moins il occasionnera de faux positifs, et mieux il permettra, s'il est positif, de confirmer la maladie.

La valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) dépendent de la sensibilité, de la spécificité et de la prévalence de la maladie. Elles ne peuvent pas être comparées d'une étude à l'autre.

La VPP correspond à la probabilité d'être malade quand le test est positif. C'est la proportion de personnes réellement malades parmi celles qui ont un test positif : $VPP = a / (a + b)$.

La VPN correspond à la probabilité d'être indemne de la maladie quand le test est négatif. C'est la proportion de personnes réellement saines parmi celles qui ont un test négatif :

$VPN = d / (c + d)$.

Les rapports de vraisemblance traduisent également les caractéristiques intrinsèques d'un test. Ils estiment le rapport entre la probabilité d'avoir un test positif (ou négatif) chez les sujets malades et celle d'avoir un test positif (ou négatif) chez les sujets sains. Ils se calculent à partir de la sensibilité et de la spécificité d'un test et sont donc indépendants de la prévalence de la maladie dans la population (26) :

Le rapport de vraisemblance positif (L) est égal au taux de tests positifs chez les malades (soit la sensibilité) sur le taux de test positif chez les non malades (soit $[1 - \text{spécificité}]$) :

$L = \text{Sensibilité} / (1 - \text{Spécificité})$.

Le rapport de vraisemblance négatif (λ) est égal au taux de tests négatifs chez les malades (soit $[1 - \text{sensibilité}]$) sur le taux de test négatifs chez les non malades (soit la spécificité) :

$\lambda = (1 - \text{Sensibilité}) / \text{Spécificité}$.

On considère habituellement qu'un bon test diagnostique a un $L > 10$ et/ou un $\lambda < 0,1$ permettant d'affirmer et/ou d'exclure une pathologie dans à peu près n'importe quelle circonstance.

Dans plusieurs études, et ce même si les valeurs seuil de PCT sont variables (de 0,5 $\mu\text{g/L}$ à 11,6 $\mu\text{g/L}$), la valeur prédictive d'une élévation de la PCT comme marqueur d'infection ou de choc septique semble très satisfaisante avec une sensibilité et spécificité qui approchent 80 % (9). La majorité des études montrent une valeur diagnostique de la PCT supérieure à celle de la CRP ou des autres marqueurs testés (29) (30) (31) (13) (32) (33) (34) (Fig. 6).

En 2003, avec un seuil à 0,5 $\mu\text{g/L}$, Delevaux et al. rapportent une sensibilité à 65 % et une spécificité à 96 % pour différencier les processus inflammatoires non infectieux des infections bactériennes (35).

En 2004, Simon et al. rapportent dans une méta-analyse une sensibilité à 88 % et une spécificité à 81 % pour le diagnostic d'infection bactérienne (36) (Fig. 7).

L'étude de Chan et al. retrouve une sensibilité et une spécificité, sur l'ensemble des patients médicaux aux urgences, respectivement à 69 % et 65 % pour un seuil à 0,6 $\mu\text{g/L}$ pour un diagnostic d'infection aux urgences (37).

L'étude de Hausfater et al. retrouve une sensibilité à 62 % et spécificité à 88 % pour un seuil optimal à 0,2 $\mu\text{g/L}$ en n'incluant que les patients susceptibles d'être infectés aux urgences (38).

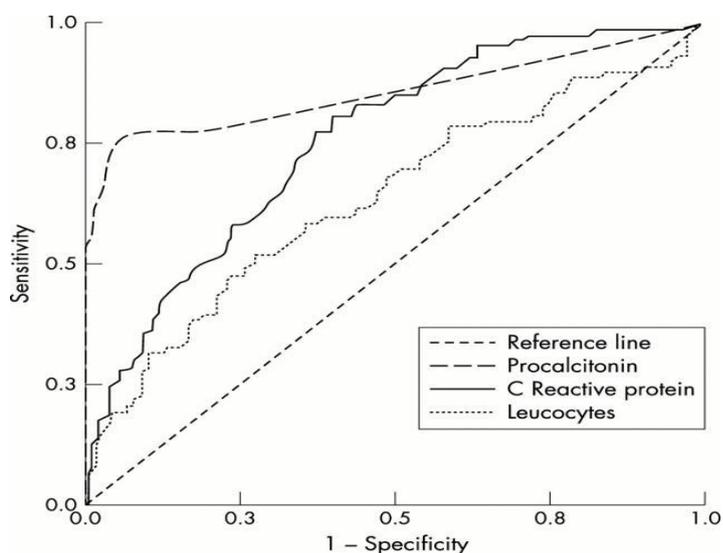


Figure 6 : Sensibilité et spécificité des leucocytes, de la protéine C réactive et de la procalcitonine (35)

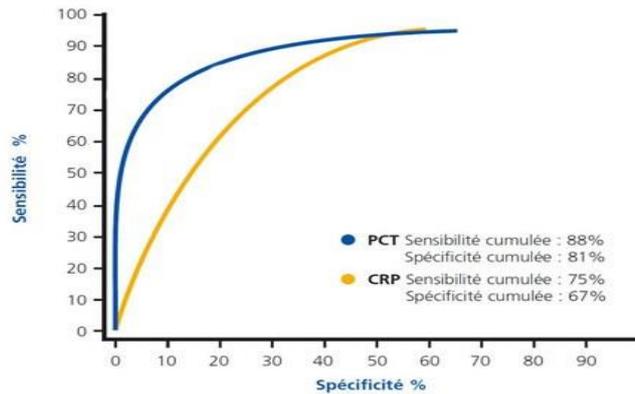


Figure 7 : Comparaison des performances diagnostiques de la procalcitonine et la protéine C réactive pour le diagnostic différentiel de sepsis (39)

1.2.6. Valeur de sévérité

La procalcitonine est un biomarqueur de sévérité des infections systémiques d'origine bactérienne.

L'étude princeps a mis en évidence que les enfants présentant les états infectieux les plus graves étaient également ceux qui avaient les concentrations de PCT les plus élevées (7).

De façon similaire, plusieurs auteurs ont rapporté que les valeurs de la PCT augmentaient graduellement en fonction de la gravité de l'état septique (Fig. 8 et 9) (40).

L'élévation des concentrations de PCT est corrélée aux scores de gravité utilisés en soins continus et en réanimation (41) (42) :

- score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) (annexe 1),
- critères de Bone (sepsis, sepsis sévère, choc septique) (Fig. 9),
- score SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) (annexe 2).

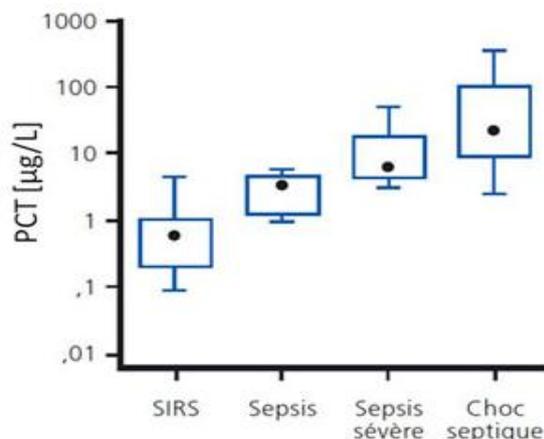


Figure 8 : Procalcitonine et gravité de l'état septique (39)

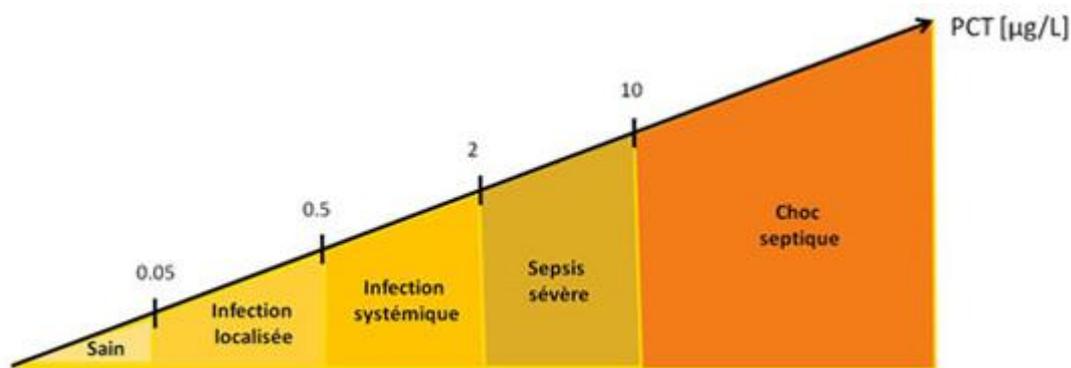


Figure 9 : Augmentation de la procalcitonine reflétant l'évolution continue du patient sain vers les stades les plus sévères (11)

1.2.7. Valeur pronostique

L'ensemble des études publiées sur la procalcitonine a confirmé la corrélation entre la valeur absolue du dosage et le pronostic de l'infection. En termes de mortalité, les valeurs de PCT sont plus élevées chez les patients dont l'issue du sepsis sera fatale que chez les survivants (38). L'étude ProHOSP réalisée récemment montre que le taux initial de PCT est prédictif de mortalité et l'analyse de la cinétique de la PCT en cours d'hospitalisation est un élément très important du suivi du patient (43).

1.3. METHODES DE DOSAGE ET SEUILS DECISIONNELS

1.3.1. Méthode de dosage

La procalcitonine peut être mesurée selon plusieurs méthodes : les dosages quantitatifs et les dosages semi-quantitatifs (Fig. 10) (15) (9) (44) (45) (46).

On distingue deux types de dosages quantitatifs :

Le dosage immunoluminométrique utilise deux anticorps monoclonaux se liant à la PCT qui permettent la détection spécifique des précurseurs de la calcitonine, et non de l'hormone mature. Pendant l'incubation, les deux anticorps réagissent avec la PCT pour former un « complexe sandwich ».

La société B.R.A.H.M.S® commercialise deux tests utilisant cette méthode :

- LUMItest ®PCT = B.R.A.H.M.S PCT LIA® : dosage manuel. Les résultats sont disponibles en 1 heure. Sa limite de détection est 0,1 μg/L et sa sensibilité fonctionnelle (définie comme la concentration la plus faible donnant un coefficient de variation inter série inférieur à 10 %) de 0,3 μg/L.

- Liaison®B.R.A.H.M.S PCT : dosage automatisé. Les résultats sont disponibles en 30 minutes. Sa sensibilité fonctionnelle est de 0,3 µg/L.

L'immunodosage en phase homogène utilise la technologie TRACE® (Time Resolved Amplified Cryptate Emission) qui est basée sur un transfert d'énergie non radiatif amplifié.

La société B.R.A.H.M.S® commercialise un test utilisant cette méthode :

- B.R.A.H.M.S PCT sensitive Kryptor ® : dosage automatisé. Les résultats sont disponibles en 19 minutes, avec une sensibilité fonctionnelle de 0,06 µg/L.

Il existe un seul dosage semi-quantitatif :

Le dosage immunochromatographique utilise un anticorps monoclonal et un polyclonal. Il forme également un « complexe sandwich ». Pour une valeur de PCT supérieure ou égale à 0,5 µg/L, le complexe apparaît sous forme d'une bande rougeâtre dont l'intensité de la coloration est directement proportionnelle à la concentration en PCT de l'échantillon. Les résultats, obtenus en 30 minutes, sont présentés sur une échelle discontinue par quatre zones de lecture en fonction de l'intensité de la bande de couleur :

- < à 0,5 µg/L ;
- [0.5 µg/L - 2 µg/L [
- [2 µg/L – 10 µg/L [
- ≥ 10 µg/L.

La société B.R.A.H.M.S® commercialise un test utilisant cette méthode :

- B.R.A.H.M.S PCT - Q®Test

Il est préférable de confirmer le résultat par un test quantitatif puisqu'il existe des interférences analytiques liées à des taux élevés de facteur rhumatoïde par exemple.

Solutions Thermo Scientific pour le dosage de la PCT

Nom du dosage / Caractéristiques	Largeur de gamme	Utilisation
B-R-A-H-M-S PCT-Q		
<ul style="list-style-type: none"> • Test rapide semi quantitatif • Aucun instrument de mesure nécessaire • Temps d'incubation : 30 min 	<p>< 0,5 µg/L 0,5 – < 2 µg/L 2 – < 10 µg/L ≥ 10 µg/L</p>	Dépistage rapide pour l'évaluation du risque d'infection systémique (sepsis)
B-R-A-H-M-S PCT sensitive KRYPTOR		
<ul style="list-style-type: none"> • Méthode quantitative et ultrasensible, automatisée • Automate B-R-A-H-M-S KRYPTOR • Temps d'incubation : 19 min 	0,06 (sens. fct.) – 50 µg/L (zone de mesure directe) jusqu'à 1000 µg/mL (zone de mesure étendue)	Diagnostic et monitoring du sepsis et de l'infection bactérienne plus modérée
B-R-A-H-M-S PCT LIAISON		
<ul style="list-style-type: none"> • Méthode quantitative manuelle • Luminomètre • Temps d'incubation : 1 heure 	0,3 (sens. fct.) – 500 µg/L	Diagnostic et monitoring du sepsis

Figure 10 : Méthodes de dosage de la procalcitonine (47)

Solutions de dosages PCT adaptées à d'autres fournisseurs de DIV

Nom du dosage / Caractéristiques	Largeur de gamme	Utilisation
ADVIA Centaur® B-R-A-H-M-S PCT		
<ul style="list-style-type: none"> • Méthode quantitative automatisée • Automate ADVIA Centaur® • Durée d'incubation : - 26 min (Centaur® CP) - 29 min (Centaur® XP) 	0,05 (sens. fct.) – 75,00 µg/L	Diagnostic et monitoring du sepsis et de l'infection bactérienne plus modérée
ELECSYS® B-R-A-H-M-S PCT		
<ul style="list-style-type: none"> • Méthode quantitative automatisée • Automate Elecsys ou Cobas • Temps d'incubation : 18 min 	0,06 (sens. fct.) – 100 µg/L	Diagnostic et monitoring du sepsis et de l'infection bactérienne plus modérée
LIAISON® B-R-A-H-M-S PCT		
<ul style="list-style-type: none"> • Méthode quantitative automatisée • Automate LIAISON • Temps d'incubation : 2 x 10 min 	0,3 (sens. fct.) – 500 µg/L	Diagnostic et monitoring du sepsis
VIDAS® B-R-A-H-M-S PCT		
<ul style="list-style-type: none"> • Méthode quantitative automatisée • Automate VIDAS • Temps d'incubation : 20 min 	0,09 (sens. fct.) – 200 µg/L	Diagnostic et monitoring du sepsis et de l'infection bactérienne plus modérée

Figure 11 : Méthodes de dosage de la procalcitonine (47)

Le dosage de la PCT est inscrit sur la liste des examens remboursables par la sécurité sociale depuis 1997.

La codification du dosage de procalcitonine selon la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) est la suivante :

- le code de la nomenclature pour la sécurité sociale est le 7307,
- l'acte est tarifé B 80 (le prix du B étant actuellement de 0,27 euros), soit un acte tarifé 21,6 euros.

1.3.2. Seuils décisionnels

Le seuil à partir duquel la valeur de la procalcitonine est considérée comme significative est variable selon la gravité et la localisation de l'infection. Ces seuils vont donc varier d'une pathologie à une autre, ce qui pose le problème de l'interprétation. Les seuils décisionnels en réanimation peuvent être plus élevés (2-5 µg/L), alors qu'aux urgences les seuils diagnostiques sont de 0,2-0,5 µg/L et les seuils pronostiques de 2,5-10 µg/L.

Les seuils peuvent être analysés en fonction du risque encouru par le patient (48) :

- PCT < 0,1 µg/L : normal ;
- 0,1 < PCT < 0,5 µg/L : faible risque de sepsis grave ;
- PCT > 2 µg/L : risque élevé de sepsis grave

1.4. LES LIMITES

1.4.1. Faux Positifs

Il existe des situations cliniques non infectieuses associées à une augmentation de la PCT (13) (21) (33). Certains cas de faux positifs peuvent s'expliquer par un mécanisme physiopathologique impliquant le TNF- α :

- Syndrome d'activation macrophagique,
- Maladie de Kawasaki,
- Coup de chaleur,
- Les tous premiers jours du polytraumatisé,
- Après injection d'OKT3 en post-transplantation d'organe.

D'autres cas de faux positifs peuvent s'expliquer par l'implication des cellules C de la thyroïde ou de cellules proches de par leur origine embryologique :

- Certains carcinomes bronchiques à petites cellules,
- Cancer médullaire de la thyroïde,
- Tumeur carcinoïde,
- Thyroïdite de De Quervain.

Le taux de PCT est également augmenté dans les situations suivantes :

- Dès les premiers jours chez les grands brûlés et ce en l'absence de TNF- α détectable et d'infection documentée,
- Chez le nouveau-né aux premiers jours de vie,
- Lors de la réaction de rejet du greffon contre l'hôte : dans une étude chez des patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, la médiane de la PCT est à $3,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/L}$ au premier jour de fièvre,
- Dans le syndrome hyper Ig D : augmentation du taux de PCT dans une cohorte de 22 patients, le taux étant en règle générale inférieur à 2 $\mu\text{g/L}$,
- Dans l'insuffisance rénale préterminale ou en cas de séances itératives d'hémodialyse, les valeurs de PCT sont situées entre 0,5 et 1,5 $\mu\text{g/L}$ et ce en dehors de tout contexte infectieux. Il a été suggéré, dans cette population, de prendre une valeur seuil de 1,5 $\mu\text{g/L}$,
- Infection fongique systémique,
- Accès pernicleux palustre.

1.4.2. Faux Négatifs

Dans certaines situations d'infection bactérienne, le dosage de PCT peut être pris à défaut (13) (21) (33) :

- En cas d'infection localisée : abcès des parties molles, médiastinite, appendicite aiguë non compliquée,
- Si le patient est vu très précocement : dans les 3 à 4 heures avant la sécrétion de PCT
- En cas d'antibiothérapie efficace au moment du dosage,
- Pneumonies à germes atypiques,
- Tuberculose,
- Brucellose,
- Maladie de Lyme,
- Technique de dosage et/ou seuil non adapté au contexte clinique.

2. INTERETS : APPLICATION DE LA PROCALCITONE (au SU)

Les urgences font partie des principaux lieux de soins aigus en médecine. Les médecins urgentistes ont un rôle essentiel dans le diagnostic de la pathologie bactérienne et dans l'initiation précoce d'une antibiothérapie adaptée (49).

Distinguer une cause infectieuse active d'une cause non infectieuse de syndrome de réponse inflammatoire systémique n'est pas aisé du fait du caractère très peu spécifique des signes cliniques et biologiques usuels. La recherche de biomarqueurs de l'infection adaptés semble alors essentielle pour la pratique quotidienne des services d'urgences et de réanimation (21) (25) (50).

Parmi les marqueurs biologiques de la réponse inflammatoire de l'hôte, les principaux sont la Protéine C Réactive, la procalcitonine, et le Triggering Receptor Expressed on Myeloid cell-1 (TREM-1) soluble. Leur utilisation a comme principaux objectifs :

- de confirmer le diagnostic positif de l'existence d'un processus infectieux actif,
- d'évaluer la gravité du tableau clinique,
- de guider les thérapeutiques (introduction d'une antibiothérapie).

De nombreuses études montrent que la PCT a une spécificité élevée pour le diagnostic d'infection bactérienne (7) (34). Elle ne s'élève pas ou très peu dans les syndromes inflammatoires d'origine non bactérienne, comme lors des infections virales. Par conséquent, le résultat de la PCT permet de guider l'instauration d'une antibiothérapie (51).

Les indications de prescriptions de PCT sont les suivantes (51) :

- infections respiratoires basses,
- exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO),
- méningites,
- marqueur prédictif de la bactériémie.

2.1. INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES BASSES

Les infections des voies respiratoires basses, correspondant aux atteintes infectieuses sous-glottiques, regroupent la bronchite aiguë, la pneumonie aiguë communautaire (PAC) et l'exacerbation aiguë de BPCO. Elles sont une des principales causes de décès au niveau mondial (52). Elles représentent un motif fréquent de consultation en ville comme à l'hôpital.

En France, elles sont prises en charge par les médecins généralistes dans 96 % des cas et représentent 5 % de leurs consultations. Majoritairement virales (dans 75 % des cas), elles sont traitées dans 95 % des cas par antibiothérapie (53).

2.1.1. Bronchite aiguë

La bronchite aiguë est une inflammation de l'arbre trachéo-bronchique due à une agression dont l'origine virale est largement prédominante. C'est une pathologie très fréquente avec 10.000.000 cas/an en France. Aucun examen complémentaire n'est recommandé car le diagnostic est clinique. La radiographie thoracique ne doit être réalisée qu'en cas de doute diagnostic.

D'après les recommandations de la *Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent* de la Spilf de mars 2006 : « L'abstention de toute antibiothérapie en cas de bronchite aiguë de l'adulte sain est la règle depuis 1991. » (53).

L'étude de Christ-Crain and al. montre que la PCT permet une diminution significative de prescription d'antibiotiques pour les patients présentant une bronchite dans le groupe procalcitonine (4 patients sous antibiotique parmi les 28 patients du groupe bronchite-PCT, soit 14,3 %) en comparaison au groupe standard (16 patients sous antibiotique parmi les 31 patients du groupe bronchite-standard, soit 51,6 %) (Fig. 12) (54).

2.1.2. Pneumonie aiguë communautaire (PAC)

La pneumonie aiguë communautaire, acquise en milieu extra-hospitalier ou dans les 48 premières heures d'hospitalisation, est une atteinte du parenchyme pulmonaire. Sa fréquence est estimée entre 400 000 et 600 000 cas/an en France. Son incidence serait d'environ 4,7 à 11,6/1000 habitants. La PAC est la première cause de mortalité d'origine infectieuse et la cinquième cause de mortalité globale en France (52). Dans 2 % des cas, elle nécessite une prise en charge en unités de soins intensifs.

Si le diagnostic positif est le plus souvent aisé devant l'association d'une toux, d'une fièvre, d'une expectoration mucopurulente et d'anomalies auscultatoires ou radiologiques, le diagnostic étiologique est plus difficile à établir (55). Pourtant il est essentiel puisque seule une étiologie bactérienne justifie la prescription d'une antibiothérapie (56).

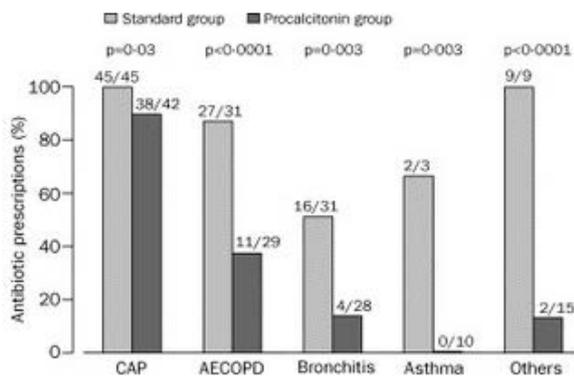
Le seuil positif de PCT est établi à 0,25 µg/L pour les infections respiratoires basses. Une valeur supérieure à ce seuil oriente vers une étiologie bactérienne. Toutefois, il semblerait que certains germes atypiques tels que les mycoplasmes n'entraînent pas d'augmentation de la PCT (57).

D'après les recommandations de la *Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent* de la Spilf de mars 2006 : « Les examens biologiques sont d'un apport inconstant dans le diagnostic des PAC. Une franche hyperleucocytose, des valeurs de CRP et de procalcitonine élevées sont en faveur d'une PAC d'origine bactérienne. A l'inverse, des valeurs basses de CRP (< 11 mg/L) et de procalcitonine (< 0,25 µg/L) confirmées à J2 s'inscrivent contre une pneumonie relevant d'une antibiothérapie. » (42) (58).

2.1.3. Exacerbation aiguë de BPCO

L'exacerbation aiguë de BPCO se manifeste par une augmentation du volume des expectorations, de sa purulence et/ou de la dyspnée selon les critères Anthonisen (59) (60). En 2003, la Société de Pneumologie de Langue Française l'a définie comme « la majoration ou l'apparition d'un ou plusieurs des symptômes de la maladie (toux, expectoration, dyspnée), sans préjuger de la gravité de l'épisode» (52). Elles sont responsables de 15 % des infections respiratoires basses, soit 2.000.000 de cas par an, et il en résulte 40 000 à 60 000 hospitalisations. Près de la moitié des épisodes d'exacerbations sont d'origine virale (52).

La PCT apporte une aide au médecin, en plus de la clinique, pour différencier l'origine virale de l'origine bactérienne de l'exacerbation et ainsi limiter l'exposition à une antibiothérapie inappropriée. L'étude de Christ-Crain and al. montre que la PCT permet une diminution significative de prescription d'antibiotiques pour les patients présentant une exacerbation de BPCO dans le groupe procalcitonine (11 patients sous antibiotique parmi les 29 patients du groupe BPCO-PCT, soit 37,9 %) en comparaison au groupe standard (27 patients sous antibiotique parmi les 31 du groupe BPCO-standard, soit 87,0 %) (54) (Fig. 12).



Antibiotic prescriptions in different subgroups of lower respiratory tract infection comparing standard group and procalcitonin group
 CAP=community-acquired pneumonia. AECOPD=acute exacerbations of COPD.

Figure 12 : Prescription d'antibiotiques dans les différents sous-groupes d'infection respiratoire basse comparaison groupe standard et groupe procalcitonine (54)

L'étude ProHOSP, étude multicentrique suisse, incluant les patients présentant une infection des voies respiratoires basses, montre que l'utilisation d'un algorithme de PCT peut réduire l'exposition aux antibiotiques et à leurs effets indésirables associés, sans augmenter le risque d'effets indésirables graves (43). La réduction d'exposition aux antibiotiques existe dans tous les groupes mais de façon différente : elle se traduit essentiellement par une diminution de la durée de traitement dans le groupe pneumonie aiguë communautaire, alors qu'elle se traduit également par une non-prescription initiale dans les groupes bronchite aiguë et BPCO. Concernant les valeurs seuils, l'initiation d'une antibiothérapie était encouragée pour des valeurs de PCT > 0.25 µg/L et fortement encouragée pour des valeurs de PCT > 0.50 µg/L.

L'étude ProREAL, étude multicentrique internationale, incluant les patients présentant une infection des voies respiratoires basses, montre également que l'utilisation d'un algorithme associé au dosage de la PCT permet de réduire efficacement le taux et la durée de prescription d'antibiotiques sans augmenter le risque de complications (61). Concernant les valeurs seuils, l'initiation d'une antibiothérapie était recommandée pour des valeurs de PCT > 0.25 µg/L et fortement recommandée pour des valeurs de PCT > 0.50 µg/L.

Une antibiothérapie guidée par la PCT dans le traitement des infections respiratoires basses permet de diminuer les prescriptions d'antibiothérapie sans risque surajouté.

2.2. MENINGITES

D'après l'actualisation des recommandations de la *Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né)* de la Spilf de novembre 2008 : « La PCT est performante pour distinguer précocement les méningites bactériennes des méningites virales. Une méta-analyse regroupant 13 articles avec un total de 1 774 enfants admis pour sepsis ou méningite rapporte une sensibilité de 83 à 100 % pour le diagnostic des méningites bactériennes et une spécificité de 70 à 100 %, globalement meilleures que celles de la CRP. La PCT au seuil de 0,5 µg/L semble un bon marqueur biologique, indépendant, pour distinguer les méningites bactériennes des méningites virales avec une sensibilité de 99 %, IC 95 % [97-100 %] et une spécificité de 83 %, IC 95 % [76-90 %]. Le jury recommande de réaliser un dosage de la PCT sérique pour aider au diagnostic de méningite bactérienne. » (62).

Le jury recommande un dosage de la PCT pour le diagnostic de méningite bactérienne. L'indication du dosage de la PCT est d'autant plus pertinente que l'examen direct (coloration de Gram) du LCR est négatif avec une formule panachée. Le traitement antibiotique est alors licite en cas de PCT supérieure à 0,5 µg/L. De plus, la majorité des études montrent que la PCT par rapport à la CRP différencie mieux la méningite bactérienne de la méningite virale (63) (64).

2.3. MARQUEUR PREDICTIF DE BACTERIEMIE

Le diagnostic positif de bactériémie repose sur la positivité d'une hémoculture. Devant une clinique fortement évocatrice de bactériémie, la prescription d'hémoculture est immédiate (65). Devant un tableau clinique plus pauvre, faut-il prélever des hémocultures de façon systématique ou le médecin peut-il s'aider d'un biomarqueur tel que la procalcitonine pour guider la prescription d'hémoculture ?

Dans le contexte actuel d'économie de dépenses de soins, la procalcitonine, marqueur prédictif de bactériémie, permet de diminuer les prescriptions inutiles d'hémocultures.

Une faible valeur de PCT permettrait d'identifier les patients les moins à risque de bactériémie dans un contexte de fièvre et de réduire les prescriptions d'hémocultures dans un service d'urgences (31) (66) (67).

La valeur de PCT est significativement plus élevée chez les patients présentant une bactériémie que chez ceux n'en présentant pas ($p < 0,001$). En choisissant la valeur seuil de PCT à $0,4 \mu\text{g/L}$, Catherine Chirouze et al. rapportaient une valeur prédictive négative de 98,8%. Une PCT inférieure à $0,4 \mu\text{g/L}$ écarterait alors le diagnostic de bactériémie (68).

En 2003, une étude australienne, réalisée dans une unité de soins intensifs, montrait que la PCT permet de distinguer un SRIS d'origine infectieuse d'une origine non infectieuse et de prédire une bactériémie. Les valeurs de PCT étaient dix fois plus élevées chez les patients ayant des hémocultures positives (69).

Ailko W. J. Bossink et al. montrent que la PCT et l'élastase- $\alpha 1$ -antitrypsine peuvent prédire d'une infection microbienne et de la bactériémie mieux que les symptômes cliniques chez les patients fébriles (température $\geq 38,0^\circ\text{C}$ en axillaire ou $\geq 38,3^\circ\text{C}$ en rectal) (70).

Muller et al. focalisent leur étude sur l'apport de la PCT, prédictive de bactériémie, dans le cadre des pneumopathies aiguës communautaires. Il en ressort que la PCT serait un meilleur indicateur de positivité des hémocultures que le nombre de leucocytes ou l'importance de la CRP. Pour un seuil fixé à $0,25 \mu\text{g/L}$, la prescription d'hémoculture est réduite de 37 % et permet de prédire 96 % des cultures positives. Pour un seuil fixé à $0,5 \mu\text{g/L}$, la prescription d'hémoculture est réduite de 52 % et permet de prédire 88 % des cultures positives (71).

En 2013, Takao Arai et al. rapportent, après une étude observationnelle rétrospective ayant inclus 422 patients en 3 ans, que chez les patients ayant des hémocultures positives, les valeurs du PCT et CRP étaient significativement plus élevées que chez les patients ayant des hémocultures négatives (23). En fixant la valeur seuil de PCT à $0,5 \mu\text{g/L}$ pour le diagnostic de sepsis, les patients avec une PCT positive avaient des taux d'hémocultures positives significativement plus élevés que les patients avec une PCT négative.

La PCT est donc un marqueur prédictif de bactériémie. Plus le seuil de positivité de PCT est faible, plus la valeur prédictive positive de bactériémie est élevée. Une valeur de PCT inférieure à $0,1 \mu\text{g/L}$ permet d'écarter très fortement la probabilité de bactériémie et de ne pas prescrire d'hémocultures (41) (72). La société Thermo Fisher propose l'algorithme suivant pour la prescription d'hémocultures en fonction des résultats de PCT (annexe 4) :

- PCT $\geq 0,25 \mu\text{g/L}$: prescription d'hémocultures dans un contexte de fièvre, de sepsis d'origine pulmonaire ou de pneumonie aiguë communautaire,
- PCT $< 0,25 \mu\text{g/L}$: prescription d'hémocultures inutile dans un contexte de fièvre, de sepsis d'origine pulmonaire ou de pneumonie aiguë communautaire.

2.4. LE MESUSAGE DES ANTIBIOTIQUES : PROBLEME MAJEUR DE SANTE PUBLIQUE

Le développement des résistances bactériennes, au début des années 2000, conduit de nombreux pays européens, dont la France, à mettre en œuvre des actions favorisant un usage des antibiotiques plus adapté pour en préserver l'efficacité.

La résistance aux antibiotiques est un problème majeur de santé publique et leur utilisation anarchique en est la principale responsable (73) (74). Le mésusage des antibiotiques dans les hôpitaux y a participé fortement.

La France se place comme un des plus gros consommateurs européens d'antibiotiques avec une consommation moyenne supérieure de 30 % à la moyenne européenne. Dans les années 2000, elle dénombrait environ 100 millions de prescriptions annuelles, dont 80 % étaient réalisés en ville (75).

Entre 2002 et 2012, la consommation d'antibiotiques a diminué de 9 %, mais a augmenté de 3 % ces 5 dernières années (76).

En 2008, l'HAS publie la « Stratégie d'Antibiothérapie et Prévention des Résistances Bactériennes en Etablissement de Santé ». Ces recommandations ont pour objectif le bon usage des antibiotiques au sein des établissements de santé, et de faciliter la mise en place des stratégies d'antibiothérapie les plus efficaces afin de prévenir l'émergence des résistances bactériennes. Elles correspondent à l'actualisation des recommandations publiées en 1997 par l'ANAES sur «le bon usage des antibiotiques à l'hôpital» (77).

Le « Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 », proposé par le ministère de la Santé, est le troisième plan national qui a toujours pour vocation d'améliorer la prescription des antibiotiques. Il présente 3 axes d'actions : « améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients », « préserver l'efficacité des antibiotiques » et « promouvoir la recherche » (75).

La procalcitonine, en identifiant les infections bactériennes, permet de guider l'instauration de l'antibiothérapie (78).

Christ-Crain et al. rapportent une diminution de prescription d'antibiotiques dans le groupe procalcitonine : la proportion de patients avec une infection respiratoire basse qui a reçu une antibiothérapie a été réduite de 47% par rapport au groupe standard ($p < 0.0001$) ; dans le groupe des patients exacerbation de BPCO de 56 % ($p = 0.0001$) (54).

Au total, 15 études interventionnelles randomisées internationales confirment l'innocuité d'une stratégie antibiotique guidée par la procalcitonine sur des patients suspectés d'infection respiratoire basse ou de sepsis. Elles montrent également une diminution significative de l'exposition aux antibiotiques, à l'initiation, comme dans la durée.

3. GRAVITE DU PATIENT : DU SRIS AU CHOC SEPTIQUE

La conférence de consensus internationale de 1992, révisée en 2001, a permis de distinguer différents états septiques selon leur gravité (79) (80).

Aujourd'hui, l'épidémiologie des syndromes septiques graves en réanimation est bien connue, ainsi que leurs implications en termes de morbidité et de difficultés de prise en charge (81). Elle l'est cependant moins en dehors des services de réanimation (82).

L'incidence des états septiques graves semble en augmentation. Les causes de cette évolution pourraient être une meilleure identification, le vieillissement de la population, la fréquence d'utilisation de thérapeutiques immunosuppressives et le recours aux procédures invasives.

Le pronostic du sepsis grave semble par contre en très légère amélioration avec une mortalité de 48,3 % en 1996 contre 44,7 % en 2004 (79).

La prise en charge initiale de l'état de choc septique est une urgence et elle doit être globale. Elle repose sur la reconnaissance clinique et éventuellement biologique de l'état de choc et sur un monitoring adapté permettant précocement la mise en route d'un traitement optimal.

En 2002, un groupe international d'experts élabore un projet international intitulé « Surviving Sepsis Campaign » dont les premières recommandations seront publiées en 2004 dans le *Critical Care Medicine* et *Intensive Care Medicine* (83). Une actualisation a été éditée en 2008 et en 2012. La campagne "*Surviving Sepsis Campaign*" a été publiée en début d'année 2013. L'objectif était de réduire de 25 % en 5 ans la mortalité du sepsis grave et du choc septique (2) (3) (83).

3.1. SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

Le SRIS est caractérisé par la présence d'au moins deux des critères suivants (84) :

- Température > 38,3 °C ou < 36 °C,
- Fréquence cardiaque > 90 b/min,
- Fréquence respiratoire > 20 c/min,

- Leucocytes $> 12\,000/\text{mm}^3$ ou $< 4\,000/\text{mm}^3$ ou $> 10\%$ de formes immatures.

Ces critères sont trop peu spécifiques et ne permettent pas à eux seuls de distinguer une cause infectieuse active et une cause non infectieuse de syndrome inflammatoire systémique (Fig. 13).

Causes lésionnelles	Traumatisme Chirurgie Hématome/thrombose Nécrose tissulaire (infarctus du myocarde, infarctus pulmonaire, infarctus mésentérique, pancréatite aiguë...) Coup de chaleur, brûlures Érythrodermie
Causes métaboliques	Insuffisance surrénalienne aiguë Crise aiguë thyrotoxique
Causes néoplasiques	Hémopathies malignes Syndrome de lyse tumorale GVH Chimiothérapies
Causes iatrogènes	Complication transfusionnelle Facteurs de croissance Syndrome malin des neuroleptiques, hyperthermie maligne de l'anesthésie
Causes neurologiques	Souffrance cérébrale aiguë (hémorragie sous-arachnoïdienne...)
Causes inflammatoires	Poussée aiguë de maladies inflammatoires Syndrome d'activation macrophagique Réanimation post-arrêt cardio-respiratoire Tout choc prolongé

Figure 13 : Causes de SRIS (25)

3.2. SEPSIS

Le sepsis est caractérisé par la présence d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique associé à une infection (Fig.14 et 15) (80).

3.3. SEPSIS SEVERE

Le sepsis est qualifié de sévère ou grave lorsqu'il associe une ou plusieurs défaillances d'organe (Fig. 14). La physiopathologie des états septiques graves reste imparfaitement comprise en raison de la complexité et de la dualité de la réaction inflammatoire induite par l'infection.

3.4. CHOC SEPTIQUE

Le choc septique est l'association d'un sepsis et d'une défaillance cardiovasculaire ne répondant pas au remplissage (Fig.14).

La mortalité du choc septique est élevée, de l'ordre de 40 %. Depuis 10 ans, une baisse progressive est enregistrée grâce à une amélioration des connaissances physiopathologiques et plus récemment grâce à une approche innovante de la prise en charge thérapeutique.

État physiopathologique		
SIRS	Signes cliniques	Signes biologiques
2 des 4 signes suivants	Température > 38,4 °C ou < 36 °C	Leucocytes > 12 000 ou < 4000/mm ³
	Fréquence cardiaque > 90 puls/min	
	Fréquence respiratoire > 20 cycles/min	
Sepsis	SIRS + infection documentée ou suspectée	
Sepsis sévère	Sepsis + défaillance d'organe (oligurie, hypotension, hypoxie...)	
Choc septique	Sepsis + hypotension ne cédant pas, malgré un remplissage adapté et nécessitant l'usage d'amines vasopressives	

Figure 14 : SRIS, sepsis sévère et choc septique (83)

Infection, connue ou soupçonnée, et certains des éléments suivants :

Variables générales

Fièvre ($> 38,3$ °C)

Hypothermie (température de base < 36 °C)

Fréquence cardiaque $> 90/\text{min}^{-1}$ ou plus de deux déviations standard au-dessus de la valeur normale par rapport à l'âge

Tachypnée

Altération de l'état mental

Oedème important ou équilibre électrolytique positif (> 20 ml/kg, sur 24 h)

Hyperglycémie (glycémie plasmatique > 140 mg/dl ou $7,7$ mmol/l) en l'absence de diabète

Variables inflammatoires

Leucocytose (nombre de leucocytes $> 12\ 000$ μl^{-1})

Leucopénie (nombre de leucocytes $< 4\ 000$ μl^{-1})

Nombre normal de leucocytes avec une valeur supérieure à 10 % des formes immatures

Protéine C-réactive plasmatique plus de deux déviations standard au-dessus de la valeur normale

Procalcitonine plasmatique plus de deux déviations standard au-dessus de la valeur normale

Variables hémodynamiques

Hypotension artérielle (TAS < 90 mmHg, PAM < 70 mmHg ou une baisse de la TAS > 40 mmHg chez les adultes ou moins de deux déviations standard en dessous de la normale pour l'âge)

Variables de défaillance viscérale

Hypoxémie artérielle ($\text{PaO}_2/\text{Fio}_2 < 300$)

Oligurie aiguë (diurèse $< 0,5$ ml/kg/h pour au moins 2 h malgré une réanimation liquidienne adéquate)

Augmentation de la créatinine $> 0,5$ mg/dl ou $44,2$ $\mu\text{mol/l}$

Anomalies de la coagulation (RIN $> 1,5$ ou temps de thromboplastique partielle activée > 60 s)

Iléus (bruits intestinaux absents)

Thrombocytopénie (nombre de plaquettes $< 100\ 000$ μl^{-1})

Hyperbilirubinémie (bilirubine totale plasmatique > 4 mg/dl ou 70 $\mu\text{mol/l}$)

Variables d'irrigation des tissus

Hyperlactatémie (> 1 mmol/l)

Diminution de remplissage capillaire ou marbrures

TAS = tension artérielle systolique ; PAM = pression artérielle moyenne ; RIN = rapport international normalisé .

Les critères de diagnostic du sepsis dans la population pédiatrique sont des signes et des symptômes d'une inflammation et d'une infection avec hyper- ou hypothermie (température rectale $> 38,5$ ° ou < 35 °C), tachycardie (peut être absente chez des patients souffrant d'hypothermie) et au moins une des indications suivantes du fonctionnement d'organe altéré : état mental altéré, hypoxémie, augmentation du niveau sérique de lactate ou pouls capricant.

Adapté de Levy MM, Fink MP, Marshall JC et autres : 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256.

Figure 15 : Critères de diagnostic du sepsis (3)

3.5. PRISE EN CHARGE PRECOCE DU CHOC SEPTIQUE AU SAU : L'ANTIBIOTHERAPIE

La « *Surviving Sepsis Campaign* » a facilité la sensibilisation de l'ensemble des acteurs du système de soin pour l'amélioration de la prise en charge du sepsis (83) (85).

Parallèlement au développement des connaissances des mécanismes de l'état de choc septique, de nouvelles stratégies thérapeutiques ont été développées. Elles ont récemment permis une amélioration du pronostic de l'état de choc septique. Le concept global de maintien de la perfusion et de l'oxygénation des organes dans les premières heures est aujourd'hui reconnu comme un élément-clé du pronostic (79) (83).

Selon les recommandations, l'antibiothérapie doit être débutée idéalement dans la première heure (3) (83), après le diagnostic de sepsis posé, et après avoir réalisé des prélèvements guidés

selon la clinique et comprenant au moins deux hémocultures dont au moins une obtenue par ponction percutanée et une obtenue sur chaque accès veineux de plus de 48 heures.

Le choix du traitement antibiotique est fonction (86) :

- du terrain du patient (immunodépression, infections récidivantes, antibiothérapies antérieures,...),
- du mode d'acquisition de l'infection (communautaire ou liée aux soins),
- du foyer infectieux présumé et de l'épidémiologie générale et éventuellement locale (notamment pour les infections hospitalières) associée à ce type d'infection,
- de la pharmacodynamie des molécules utilisées et des risques d'intolérance prévisibles.

CHAPITRE 2 : ETUDE PERSONNELLE

OBJECTIF

Le sepsis, dont la fréquence ne cesse de croître, est donc un problème de santé publique mondial. Sa prise en charge doit être rapide et nécessite l'introduction précoce d'une antibiothérapie adaptée. Or, l'utilisation massive et inappropriée des antibiotiques conduit à l'émergence de résistances bactériennes. Le faible nombre de nouveaux antibiotiques ne permet pas de faire face au développement de ces résistances. L'utilisation de biomarqueurs pour le diagnostic du sepsis permettrait d'identifier l'origine infectieuse d'un SRIS et de n'avoir recours à une antibiothérapie que si nécessaire. Le biomarqueur le plus aisément disponible au SU est la procalcitonine.

Cependant dans un objectif de rapport coût/efficacité, celle-ci ne doit être prescrite que dans des contextes cliniques évocateurs de sepsis au moins, et d'infection respiratoire, de septicémie ou d'infection méningée au mieux.

Lors de cette étude, nous évaluerons la bonne observance des critères de prescription de dosage de PCT dans un service d'urgences d'un CHR.

MATERIEL ET METHODE

2.1. TYPE D'ETUDE

Notre étude est une analyse descriptive, rétrospective et monocentrique de la prescription de dosage sanguin de PCT au SU adultes de Mercy du Centre Hospitalier Régional de Metz-Thionville sur une période de 1 mois, du 1^{er} octobre 2013 au 31 octobre 2013.

2.2. POPULATION

Durant cette période, nous avons recensé tous les patients majeurs ayant bénéficié d'un dosage de procalcitonine.

2.2.1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus tous les patients majeurs sans limite d'âge supérieure.

Nous avons identifié parmi les patients inclus :

- Les patients déjà sous antibiothérapie à l'arrivée au SU,
- Les patients sous antipyrétiques à l'arrivée au SU.

2.2.2. Critères d'exclusion

Les patients mineurs ont été exclus puisque notre étude concernait l'analyse de la prescription de PCT au SU adultes.

Les patients dont le résultat de PCT n'est retrouvé ni dans Resurgences® ni dans le logiciel DxCare®, alors que la prescription était faite, ont été exclus.

Les patients ayant bénéficié d'un unique dosage de PCT en unité d'hospitalisation de courte durée (U.H.C.D) ont été exclus.

Pour les patients ayant bénéficié d'un contrôle de PCT lors de leur hospitalisation en U.H.C.D, seul le premier dosage réalisé au SU a été pris en compte.

2.3. METHODE D'INTERVENTION

L'extraction des dossiers s'est faite via le logiciel Résurgences®. Résurgences® est une solution Intranet/Extranet pour la gestion du SU et la mise en œuvre de réseaux d'urgences ; les échanges se font via un navigateur internet par l'intermédiaire d'un réseau spécialisé santé qui assure le plus haut niveau de confidentialité et de protection des données médicales (87). Nous avons effectué la recherche avec le mot clé suivant : **procalcitonine** dans l'onglet « Examen laboratoire », période du 01/10/2013 00:01 au 31/10/2013 23:59.

Les données suivantes ont été extraites automatiquement :

- Numéro de dossier IPP attribué au passage du patient,
- Nom et prénom du patient,
- Date et heure d'arrivée et de sortie,
- Constantes : fréquence cardiaque, saturation capillaire en oxygène, fréquence respiratoire,
- Diagnostic principal,

- Orientation : retour à domicile, médecin traitant, consultation, transfert interne (identification des patients hospitalisés en U.H.C.D) ou transfert externe, contre avis, décès.

Les données suivantes ont été extraites manuellement pour chaque dossier:

- Age et sexe du patient,
- Antibiothérapie en cours,
- Patient sous antipyrétiques à l'arrivée,
- Constantes : température, tension artérielle systolique et diastolique, identification des patients sous oxygénothérapie, Score de Glasgow,
- Données biologiques : PCT, leucocytes et hémocultures,
- Données thérapeutiques : remplissage et drogues vasopressives, introduction d'une antibiothérapie/poursuite ou modification d'une antibiothérapie déjà en cours.

Nous avons utilisé le logiciel DxCare® (logiciel utilisé par le CHR pour regrouper les dossiers médicaux de chaque patient, ses résultats d'examens médicaux, ses courriers de consultation) lorsque le résultat de procalcitonine était manquant dans le dossier patient Résurgences®. La recherche s'effectuait avec le nom et prénom du patient afin d'accéder à son dossier médical puis de sélectionner le dossier se référant à son passage au SU grâce à la date et l'heure de son passage.

La méthode de dosage utilisée par le laboratoire du CHR Mercy est le dosage par chimiluminescence sur l'appareil VIDAS de la société Biomérieux® (liaison de la procalcitonine sur des anticorps spécifiques, eux-mêmes déclencheurs d'un signal lumineux, proportionnel à la concentration sérique de procalcitonine).

Les patients ont été séparés en deux groupes en fonction des critères de SRIS, définis par la présence d'au moins deux des critères suivants : température $> 38,3$ °C ou < 36 °C, fréquence cardiaque > 90 b/min, fréquence respiratoire > 20 c/min et leucocytes $> 12\ 000/\text{mm}^3$ ou $< 4\ 000/\text{mm}^3$ ou > 10 % de formes immatures :

- les patients présentant les critères de SRIS définis comme étant le groupe « SRIS »,
- les patients ne les présentant pas définis comme étant le groupe « Non-SRIS ».

2.4. METHODE D'EVALUATION

Critère de jugement

Afin d'évaluer l'adhésion aux recommandations de prescription de procalcitonine aux urgences, nous observerons les prescriptions de PCT réalisées dans les groupes « SRIS » et « Non-SRIS » et nous nous intéresserons aux résultats dans ces deux groupes.

Critères descriptifs

Nous observerons la performance de prédiction de bactériémie de la PCT dans notre étude.

Nous observerons l'introduction d'une antibiothérapie chez les patients présentant une PCT positive par rapport à ceux présentant une PCT négative, dans les groupes « SRIS » versus « Non-SRIS ».

Enfin, nous observerons les résultats de cette étude dans le sous-groupe des patients âgés de plus de 75 ans.

2.5. METHODE D'EXPLOITATION DES DONNEES

L'étude statistique a été réalisée par un médecin de santé publique du Département d'Information Médicale (DIM) du CHR de Metz-Thionville.

Les données sont traitées à l'aide du logiciel EXCEL (Microsoft®). Elles sont ensuite récupérées, puis étudiées en analyse univariée, pour décrire des variables qualitatives avec effectif et pourcentage, et bivariée afin de comparer les variables qualitatives avec un test du Chi2. Les tests statistiques sont réalisés au moyen du logiciel SAS 9.3 (SAS Inst., Cary, NC).

Les résultats sont présentés sous forme de tableaux de contingence.

Le test du Chi 2 permet d'évaluer l'indépendance des variables observées. Il est considéré significatif statistiquement pour $p < 0,05$. Il permet ainsi d'évaluer si les différences observées sont statistiquement significatives, avec une probabilité d'erreur de 5%.

3. RESULTATS

3.1. POPULATION

Au cours de la période considérée, 3817 passages sont recensés au SU adultes de Mercy. 848 patients bénéficient d'un dosage de PCT et 658 patients sont inclus dans l'étude, soit 17,2% des patients ayant consulté au SAU durant cette période.

Parmi les 190 patients exclus :

- 127 patients de moins de 18 ans, soit 66,8 % des patients exclus,
- 49 patients avec dossier doublon (second dosage de PCT en U.H.C.D), soit 25,8 % des patients exclus,
- 14 dossiers pour lesquels le résultat de PCT n'est retrouvé ni dans le fichier Resurgences® ni dans le fichier DxCare®, soit 7,4 % des patients exclus.

-

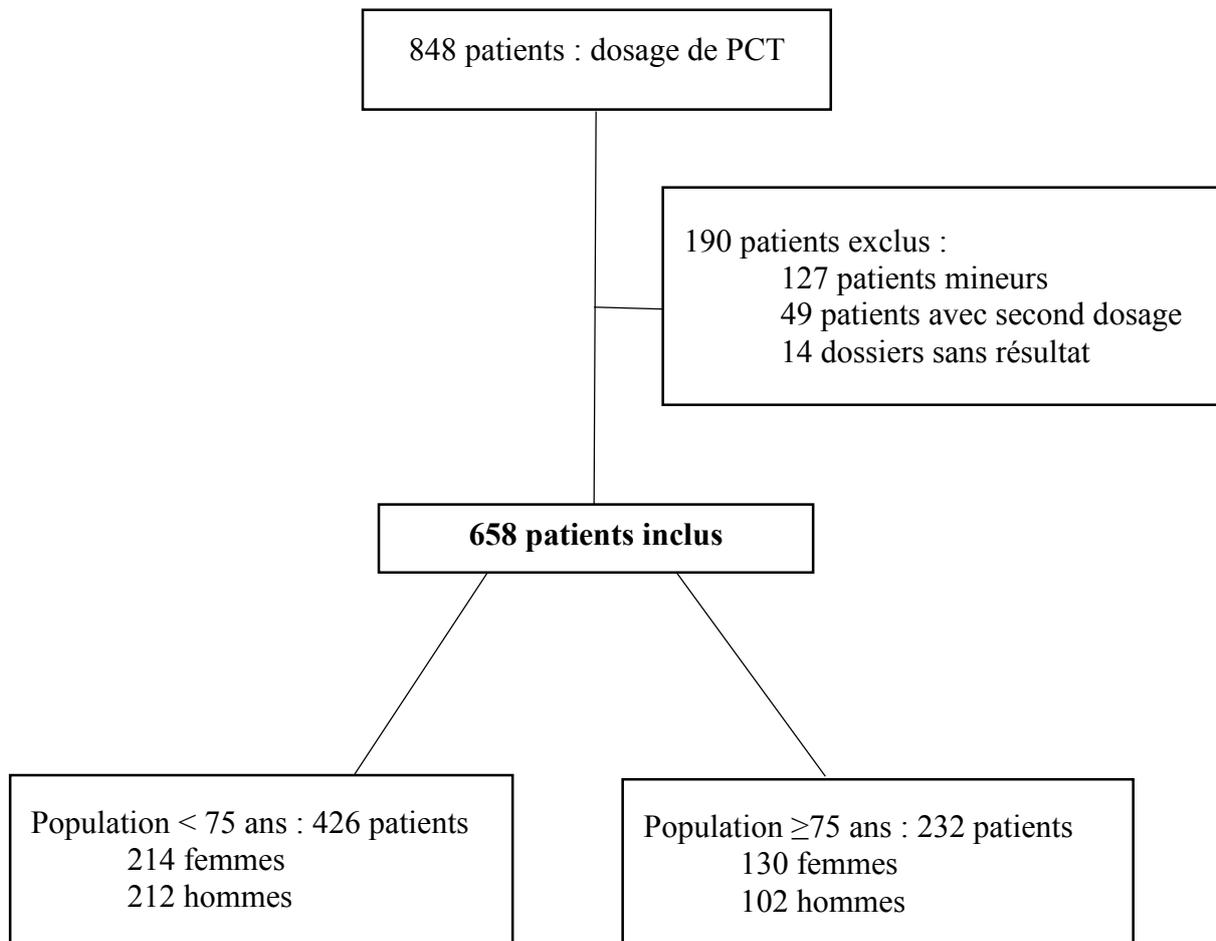
L'âge moyen de la population est de 62 ans (écart type 22 ans).

La répartition de la population par âge et par sexe est représentée dans le tableau 1 :

	Femmes	Hommes	Total
< 75 ans	214 (32,5 %)	212 (32,2 %)	426 (64,7 %)
≥75 ans	130 (19,8 %)	102 (15,5%)	232 (35,3 %)
Total	344 (52,3 %)	314 (47,7 %)	658 (100 %)

Tableau 1 : Répartition de la population

Diagramme des patients de l'étude :



3.2. CONSTITUTION DES GROUPES DE PATIENTS

Nous avons constitué deux groupes au sein de la population de notre étude.

Le premier groupe de patients présente un tableau clinique de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) et justifie donc d'un dosage de PCT en urgence et, le second groupe ne présente pas de tableau clinique de SRIS. Nous avons réalisé l'étude sur l'ensemble de la population puis nous l'avons ciblée sur les patients âgés de 75 ans et plus.

Comme nous l'avons précédemment décrit, le SRIS est caractérisé par la présence d'au moins deux des critères suivants : température $> 38,3$ °C ou < 36 °C, FC > 90 b/min, FR > 20 c/min, leucocytes $> 12\ 000/\text{mm}^3$ ou $< 4\ 000/\text{mm}^3$ ou > 10 % de formes immatures.

La mesure de la FR, trop peu renseignée dans les dossiers médicaux (< 30 %) ne peut être utilisée comme élément discriminant. Le dosage sanguin de leucocytes, même si le résultat n'est

pas forcément disponible lors de la demande de dosage de PCT, a été intégré dans les critères justifiant le dosage de PCT.

3.3. RESULTAT DE PROCALCITONINE

La prescription de PCT dans la population est représentée dans le tableau 2 :

Prescription de PCT	
Groupe SRIS	173 (26,3%)
Groupe Non-SRIS	485 (73,7 %)
Total	658 (100%)

Tableau 2 : Répartition des prescriptions de PCT

Selon les références du laboratoire du CHR de Metz-Thionville, la PCT est positive si sa valeur est supérieure ou égale à 0,5 µg/L.

Les résultats de PCT de la population sont présentés dans le tableau 3 :

	Groupe SRIS	Groupe Non-SRIS	Total
PCT positive	62 (9,4 %)	41 (6,2 %)	103 (15,6 %)
PCT négative	111 (16,9 %)	444 (67,5 %)	555 (84,4 %)
Total	173 (26,3 %)	485 (73,7 %)	658 (100 %)

Tableau 3 : Résultats de PCT dans les groupes « SRIS » et « Non-SRIS »

La sensibilité, c'est-à-dire la fréquence avec laquelle la PCT est positive chez les patients présentant un SRIS, est de 36 %.

La spécificité, c'est-à-dire la fréquence avec laquelle la PCT est négative chez les patients ne présentant pas de SRIS, est de 92 %.

La prévalence d'une PCT positive dans le groupe « Non-SRIS » est de 8,5 %.

La présence d'une PCT positive dans le groupe « SRIS » est significativement plus importante que dans le groupe « Non-SRIS » : test du Chi², (p > 0,001).

3.4. PRESCRIPTION D'HEMOCULTURES ET DE PCT

Parmi le groupe « SRIS », 56 patients ont eu une hémoculture soit 32,4 % de la population SRIS.

Parmi le groupe « Non-SRIS », 54 patients ont eu une hémoculture soit 11,1 % de la population « Non-SRIS ».

Les résultats d'hémocultures de la population sont présentés dans le tableau 4 :

	Groupe SRIS	Groupe Non-SRIS	Total
Hémocultures positives	8 (7,3 %)	7 (6,3 %)	15 (13,6 %)
Hémocultures négatives	48 (43,6 %)	47 (42,8 %)	95 (86,4 %)
Total	56 (50,9 %)	54 (49,1 %)	110 (100%)

Tableau 4 : Résultats des hémocultures dans les groupes « SRIS » et « Non-SRIS »

Autant d'hémocultures ont été prescrites dans les groupes SRIS et non SRIS. La présence d'une hémoculture positive dans le groupe « SRIS » n'est pas significative versus le groupe « Non-SRIS » ($p = 0,84$) si l'on compare les résultats d'hémocultures positives versus négatives.

Les résultats d'hémocultures en fonction des résultats de PCT de la population sont présentés dans le tableau 5 :

	Groupe SRIS		Groupe Non-SRIS		Total
	Hémocultures positives	Hémocultures négatives	Hémocultures positives	Hémocultures négatives	
PCT positive	7	31	6	31	75
PCT négative	1	17	1	16	35
Total	8	48	7	47	110

Tableau 5 : Résultats d'hémocultures et de PCT dans les groupes « SRIS » et « Non-SRIS »

Groupe SRIS

La sensibilité, c'est-à-dire la fréquence avec laquelle la PCT est positive chez les patients présentant une bactériémie, est de 87,5 %.

La spécificité, c'est-à-dire la fréquence avec laquelle la PCT est négative chez les patients ne présentant pas de bactériémie, est de 35 %.

La valeur prédictive négative de la procalcitonine est de 94 %.

Groupe Non-SRIS

La sensibilité, c'est-à-dire la fréquence avec laquelle la PCT est positive chez les patients présentant une bactériémie, est de 86 %.

La spécificité, c'est-à-dire la fréquence avec laquelle la PCT est négative chez les patients ne présentant pas de bactériémie, est de 34 %.

La valeur prédictive négative, c'est-à-dire la probabilité de ne pas présenter de bactériémie quand la PCT est négative, est de 94 %.

Population totale

Si l'on considère la population totale de l'étude, la présence d'une hémoculture positive dans le groupe PCT positive contre le groupe PCT négative est significative si l'on compare les résultats d'hémocultures positives versus négatives ($p = 0,01$).

3.5. ANTIBIOTHERAPIE ET PCT

Les résultats d'introduction ou non d'antibiothérapie en fonction des résultats de PCT sont présentés dans le tableau 6 :

	Groupe SRIS		Groupe Non-SRIS		Total
	Introduction d'une antibiothérapie	Absence d'antibiothérapie	Introduction d'une antibiothérapie	Absence d'antibiothérapie	
PCT positive	46	16	24	17	103
PCT négative	32	79	59	385	555
Total	78	95	83	402	658

Tableau 6 : Nombre de patients mis sous antibiothérapie en fonction du résultat de PCT dans les groupes « SRIS » et « Non-SRIS »

La prescription d'antibiothérapie est significativement plus importante dans le groupe « SRIS » que dans le groupe « Non-SRIS » ($p > 0,001$).

Parmi les 658 patients, la prescription d'antibiothérapie est significativement plus importante chez les patients ayant une PCT positive que chez les patients ayant une PCT négative ($p > 0,001$).

Notre étude montre que :

2/3 des PCT prescrites sur un mois l'ont été chez des patients sans critère de SRIS (485 patients soit 73,7 %).

La présence d'une PCT positive dans le groupe « SRIS » est significativement plus importante que dans le groupe « Non-SRIS ».

La prévalence de PCT positive dans le groupe « Non-SRIS » est inférieure à 10 %.

La présence d'une hémoculture positive dans le groupe PCT positive est significative par rapport au groupe PCT négative.

3.6. PATIENTS AGES DE 75 ANS ET PLUS

Après avoir observé la population dans sa globalité, nous avons focalisé notre étude sur la population âgée de 75 ans et plus, et plus particulièrement sur le groupe Non-SRIS.

Cette population croît rapidement et est plus souvent hospitalisée que la population standard. Les infections constituent fréquemment le diagnostic final d'hospitalisation. Or, le diagnostic d'infection est d'autant plus difficile chez la personne âgée que les symptômes et signes cliniques sont souvent aspécifiques et atypiques. Le développement de biomarqueurs spécifiques d'infection est donc primordial tout particulièrement pour cette population.

Dans l'étude, 232 patients font partie de cette tranche d'âge.

3.6.1. Résultat de Procalcitonine

Les résultats de PCT de la population ≥ 75 ans sont présentés dans le tableau 7 :

	Groupe SRIS	Groupe Non-SRIS	Total
PCT positive	34 (14,6 %)	21 (9,1 %)	55 (23,7 %)
PCT négative	31 (13,4 %)	146 (62,9 %)	177 (76,3 %)
Total	65 (28 %)	167 (72 %)	232 (100 %)

Tableau 7 : Résultats de PCT dans le groupe 75 ans et plus

La sensibilité, c'est-à-dire la fréquence avec laquelle la PCT est positive chez les patients présentant un tableau clinique de SRIS, est de 52 %.

La spécificité, c'est-à-dire la fréquence avec laquelle la PCT est négative chez les patients ne présentant pas un tableau clinique de SRIS, est de 87 %.

La prévalence d'une PCT positive dans le groupe « Non-SRIS » est de 12,6 %.

La présence d'une PCT positive dans le groupe ≥ 75 ans « SRIS » est significativement plus importante que dans le groupe ≥ 75 ans « Non-SRIS » : test du Chi², ($p > 0,001$).

La comparaison des résultats de PCT entre les populations de < 75 ans et celle de ≥ 75 ans est présentée dans le tableau 8 :

	PCT positive	PCT négative	Total
Patients ≥ 75 ans	55 (8,4 %)	177 (26,9 %)	232 (35,3 %)
Patients < 75 ans	48 (7,3 %)	378 (57,4 %)	426 (64,7 %)
Total	103 (15,7 %)	555 (84,3 %)	658 (100 %)

Tableau 8 : Comparaison des résultats de PCT entre les patients de 75 ans et plus (« SRIS » et « Non-SRIS ») et les patients de moins de 75 ans (« SRIS » et « Non-SRIS »)

Le pourcentage de PCT positive chez les ≥ 75 ans est de 23 % contre 11 % chez les < de 75 ans. Il existe une différence significative de PCT positive entre le groupe < 75 ans et le groupe ≥ 75 ans ($p > 0,001$).

L'analyse des groupes « SRIS » montre que cette différence significative semble due plus à l'âge qu'à la présence d'un « SRIS » (tableau 9) :

SRIS	PCT positive	PCT négative	Total
Patients ≥ 75 ans	34 (19,7 %)	31 (17,9 %)	65 (37,6 %)
Patients < 75 ans	28 (16,2 %)	80 (46,2 %)	108 (62,4 %)
Total	62 (35,9 %)	111 (64,1 %)	173 (100 %)

Tableau 9 : Comparaison des résultats de PCT entre les patients de 75 ans et plus et les patients de moins de 75 ans du groupe « SRIS »

Le pourcentage de PCT positive chez les patients du groupe « SRIS » âgés de 75 ans et plus est de 52% contre 26% chez les moins de 75 ans ($p > 0,001$).

3.6.2. Prescription d'hémocultures et de PCT dans le groupe « Non-SRIS »

Parmi le groupe « Non-SRIS » ≥ 75 ans, 15,6% des patients ont une hémoculture prescrite, contre 8,8% des patients « Non-SRIS » de moins de 75 ans.

Non-SRIS	Hémocultures positive	Hémocultures négative	Total
Patients ≥ 75 ans	6 (11,1 %)	20 (37 %)	26 (48,1 %)
Patients < 75 ans	1 (1,9 %)	27 (50 %)	28 (51,9 %)
Total	7 (13 %)	47 (87 %)	54 (100 %)

Tableau 10 : Comparaison des résultats d'hémocultures entre les groupes moins de 75 ans et 75 ans et plus « Non-SRIS »

Chez les patients « Non-SRIS », le pourcentage d'hémocultures positives chez les ≥ 75 ans est de 23 % contre 4 % chez les < 75 ans. Il existe une différence significative d'hémocultures positives entre les groupes « Non-SRIS » < 75 ans et ≥ 75 ans ($p = 0,03$).

Mais les hémocultures ne sont pas significativement positives dans le groupe PCT positive chez les < 75 ans versus ≥ 75 ans ($p = 0,56$).

Les résultats d'hémocultures en fonction des résultats de PCT du groupe « Non-SRIS » de ≥ 75 ans sont présentés dans le tableau 11 :

Non-SRIS	Hémocultures positives	Hémocultures négatives	Total
PCT positive	5 (19,2 %)	8 (30,8 %)	13 (50 %)
PCT négative	1 (3,8 %)	12 (46,2 %)	13 (50 %)
Total	6 (23 %)	20 (77 %)	26 (100 %)

Tableau 11 : Résultats des hémocultures en fonction des résultats de PCT chez les patients de 75 ans et plus du groupe « Non-SRIS »

La sensibilité de la PCT chez les patients de plus de 75 ans présentant une bactériémie est de 83 %.

La spécificité de la PCT chez les patients de plus de 75 ans ne présentant pas de bactériémie est de 60 %.

La valeur prédictive négative, c'est-à-dire la probabilité de ne pas présenter de bactériémie quand la PCT est négative, est ici de 92 %.

3.6.3. Antibiothérapie et PCT dans le groupe « Non-SRIS »

29 patients sans critères de SRIS, de plus de 75 ans, avec une PCT négative ont été mis sous antibiothérapie, soit 69 % des patients mis sous antibiothérapie.

Les résultats d'introduction ou non d'antibiothérapie en fonction des résultats de PCT sont présentés dans le tableau 12 :

Non-SRIS	Introduction d'une antibiothérapie	Absence d'antibiothérapie	Total
PCT positive	13 (7,8 %)	8 (4,8 %)	21 (12,6 %)
PCT négative	29 (17,4 %)	117 (70 %)	146 (87,4 %)
Total	42 (25,2 %)	125 (74,8 %)	167 (100 %)

Tableau 12 : Nombre de patients « Non-SRIS » de 75 ans et plus mis sous antibiothérapie

CHAPITRE 3 : DISCUSSION

1. INTERETS DE L'ETUDE

Le but de notre étude est d'étudier le respect des règles de prescription de la PCT au SU adultes de Mercy. Nous voulons répondre à deux questions principales :

- La prescription de PCT au SU est-elle conforme à ses indications (existence de critères de SRIS) ?
- Le résultat de PCT est-il pris en compte dans la démarche diagnostique et thérapeutique ?

Pour cela, nous avons réalisé une analyse descriptive, rétrospective et monocentrique sur une période d'un mois pris au hasard.

Le test du Chi 2 a été utilisé pour évaluer si les différences observées étaient statistiquement significatives pour $p < 0,05$.

2. BIAIS DE L'ETUDE

2.1. BIAIS D'INCLUSION

Nous avons séparé les patients en deux groupes : un avec ceux présentant des critères de SRIS en tenant compte de la température, la fréquence cardiaque et du nombre de leucocytes, et un autre avec ceux ne les présentant pas.

Nous n'avons pas pu prendre en compte la fréquence respiratoire qui était trop peu renseignée dans les dossiers médicaux (moins de 30 %). Nous ne répondons donc pas avec exactitude à la définition de SRIS et certains patients auraient pu être inclus dans le groupe SRIS si cette donnée avait été renseignée.

2.2. BIAIS DE CONFUSION

Nous avons inclus les patients sous antibiothérapie à l'arrivée, donc la procalcitonine peut être négative chez des patients ayant une antibiothérapie efficace.

2.3. BIAIS DE CLASSEMENT

La numération leucocytaire a été prise en compte. Or, la prescription de NFS et de PCT est simultanée. Par conséquent, en conditions réelles, le médecin urgentiste prescrit la PCT avant de connaître le résultat de la formule sanguine.

La température n'était pas renseignée dans 17 dossiers inclus, et certains patients ont pu prendre des antipyrétiques avant leur venue aux urgences. Dans certains cas, cette donnée est renseignée mais elle peut être sous-estimée.

2.4. BIAIS DE MESURE

La méthode de dosage utilisée par le laboratoire du CHR Mercy durant la période de l'étude était le dosage par chimiluminescence sur l'appareil VIDAS de la société Biomérieux®. Cette méthode est moins sensible dans la détection des valeurs de PCT basses que celle utilisée actuellement. La procalcitonine peut donc être faussement négative.

Depuis le 1^{er} janvier 2014, le dosage de PCT est réalisé sur l'appareil Kryptor compact de la société Thermo scientific, dont la sensibilité est plus importante pour des valeurs de PCT basses.

2.5. BIAIS D'INTERPRETATION

Nous avons utilisé les valeurs de seuil de positivité de PCT du laboratoire du CHR de Metz-Thionville. La PCT est positive si sa valeur est supérieure ou égale à 0,5 µg/L.

En fonction de l'infection suspectée, cette valeur seuil est variable. En cas de suspicion d'infection des voies respiratoires basses, la PCT est positive pour une valeur supérieure ou égale à 0,25 µg/L en théorie. Nous n'avons pas tenu compte de cette variabilité pathologie-dépendante pour notre étude, uniquement des valeurs jugées significatives selon le seuil de détection de l'appareil de mesure.

Nous n'avons pas identifié les points d'appel infectieux.

3. DIFFICULTES DE L'ETUDE

Le logiciel Résurgences® permet de visualiser rapidement les constantes et les résultats biologiques.

De nombreux dossiers étaient incomplets à la première lecture. Tous les dossiers ont été lus dans leur intégralité afin de récupérer des données qui n'étaient pas à leur emplacement prévu (Constantes : température, FC et FR).

La température n'était pas renseignée dans 17 des 685 dossiers, la FR était non renseignée dans plus de 70 % des dossiers.

4. RESULTATS OBTENUS

Dans les services d'urgences, la procalcitonine est prescrite au quotidien. Ce marqueur, qui a fait l'objet de multiples études durant ces vingt dernières années, est maintenant largement utilisé.

Notre hypothèse de travail était l'existence d'une prescription non appropriée de procalcitonine. Notre étude montre que la procalcitonine est sur-prescrite et que l'algorithme de prescription d'antibiothérapie est peu respecté.

La PCT

Le dosage de procalcitonine est significativement plus souvent positif dans le groupe « SRIS » que dans le groupe « Non-SRIS » ($p < 0,001$). La prévalence de PCT positive dans le groupe « Non-SRIS » est inférieure à 10 %.

26 % des patients de notre étude présentent un tableau clinique de « SRIS ». Plus de 70 % des patients n'en présentent pas, en rappelant les biais de classement comme la FR non renseignée et la température qui pourrait être masquée par la prise d'antipyrétiques. Les 485 prescriptions de PCT au sein du groupe « Non-SRIS » correspondent à plus de 10 000 euros d'examen biologiques sur une période d'un mois.

En dehors de signes cliniques évocateurs, la prescription de PCT n'est pas contributive chez les patients ne présentant pas de SRIS et hors toute indication actuelle de prescription de procalcitonine. La prescription de PCT chez un patient immunocompétent ne présentant pas de tableau clinique de SRIS n'est pas raisonnable.

La sur-prescription de PCT au SU peut être expliquée par la méconnaissance des règles de prescription de ce biomarqueur par les médecins.

Notre hypothèse principale de mésusage de la PCT est donc confirmée avec une sur-prescription importante potentiellement responsable d'un surcoût annuel de 120 000 euros au SU.

Les hémocultures

La présence d'une hémoculture positive dans le groupe « SRIS » est significative par rapport au groupe « Non-SRIS » ($p = 0,02$).

Comme décrit dans la littérature, une PCT positive est prédictive d'une bactériémie. Notre étude montre que la présence d'une hémoculture positive, quel que soit le groupe initial, est significative chez les patients avec une PCT positive par rapport à ceux avec une PCT négative ($p = 0,01$). Ce nonobstant, ce résultat est à modérer car les germes obtenus n'ont pas été identifiés. Certains peuvent être liés à des contaminations par des germes saprophytes.

Que l'on soit dans le groupe « SRIS » ou le groupe « Non-SRIS », la VPN de la PCT est supérieure à 94 %.

Une PCT négative écarte le risque de bactériémie avec une VPN très élevée et ce, même pour un seuil plus élevé ($0,5 \mu\text{g/L}$) que celui préconisé dans la littérature.

Par conséquent, en dehors d'une hyperthermie isolée, la réalisation d'hémocultures chez des patients ayant une PCT négative n'est pas contributive. Dans notre étude, 35 patients ayant une PCT négative (18 patients du groupe « SRIS » et 17 du groupe « Non-SRIS ») ont eu un prélèvement d'hémocultures, responsables d'un surcoût de 880 euros environ.

En théorie, nous pourrions proposer de doser des hémocultures que si la PCT s'avère positive. Mais dans la pratique quotidienne, cela ne semble pas à l'heure actuelle compatible avec l'impératif de temps inhérent à toute prise en charge aux urgences. Le dosage de la PCT prend actuellement deux heures entre l'envoi des prélèvements au laboratoire, leur analyse, et la communication des résultats au service. Si le patient présente un pic fébrile dans ce laps de temps, on ne peut différer le prélèvement des hémocultures.

L'antibiothérapie

La prescription d'antibiothérapie est significativement plus importante dans le groupe « SRIS » que dans le groupe « Non-SRIS » ($p > 0,001$).

Parmi les 658 patients, la prescription d'antibiothérapie est significativement plus importante chez les patients ayant une PCT positive que chez les patients ayant une PCT négative ($p > 0,001$).

Néanmoins, 16 patients du groupe « SRIS » ont une PCT positive et n'ont pas bénéficié d'une antibiothérapie et 17 du groupe « Non-SRIS ». Il existe dans certains cas une inadéquation entre le résultat de l'examen biologique et son interprétation avec la décision finale de ne pas instaurer d'antibiothérapie. A l'inverse, 29 % des patients du groupe « SRIS » ont une antibiothérapie débutée avec une PCT négative et 13 % du groupe « Non-SRIS » avec une PCT négative ont des antibiotiques de débutés. Il existe une inadéquation entre le résultat de PCT et la décision d'introduire une antibiothérapie au sein des deux groupes, à nuancer par le fait que nous n'avons pas tenu compte dans notre analyse de l'examen clinique. En plus d'un surcoût induit par cette prescription d'antibiothérapie non justifiée, le patient est exposé à une thérapeutique sans bénéfice pour lui, qui participe au développement des résistances bactériennes à l'échelle collective.

Différents paramètres peuvent expliquer ces données.

La stabilité du patient d'un point de vue hémodynamique et/ou l'absence de point d'appel infectieux clinique évident peut inciter le médecin à attendre la réalisation de prélèvements bactériologiques avant d'introduire une antibiothérapie appropriée, qui peut être introduite en secteur d'hospitalisation donc non vue dans notre étude.

D'autre part, il peut exister des facteurs confondants de faux positifs dont le médecin se doit de tenir compte dans un but d'économie bactérienne. En particulier si le patient a une néoplasie, et pas de point d'appel clinique infectieux évident, le médecin urgentiste peut décider de surveiller le patient avant d'instaurer une énième antibiothérapie. La question du dosage de la PCT se pose alors. Pourquoi a-t-elle été faite si le patient ne présente pas de critères cliniques d'une infection évolutive ?

Si le patient présente des critères de SRIS marqués voire une instabilité hémodynamique, l'antibiothérapie doit être instaurée dans l'heure suivant le début des symptômes. Cela peut expliquer une antibiothérapie chez des patients ayant finalement une PCT négative.

En outre, la PCT n'est valable que dans certaines infections définies comme démontré au chapitre 1. Si le sepsis a un autre point de départ, elle n'est pas interprétable.

En revanche, la décision d'instaurer une antibiothérapie chez des patients ne présentant aucun critère de SRIS semble difficile à analyser. Il est possible qu'une partie soit liée au biais de classement. Une sous-estimation de la température initiale ou la présence d'une élévation de la FR peut avoir incité le médecin à débiter des antibiotiques. Cependant, si la FR n'a pas été prise en compte, son élévation témoigne dans le cas d'un sepsis d'une infection respiratoire aiguë

basse pour laquelle la PCT a une valeur diagnostique. Donc, une PCT négative malgré une FR élevée devrait limiter l'antibiothérapie initiale.

Les patients âgés de 75 ans et plus

L'évolution démographique montre la tendance au vieillissement de la population en France, avec des patients de plus en plus âgés. Cette population fragile, plus susceptible de développer des pathologies infectieuses que le sujet jeune, augmente également au SU. Le diagnostic d'infection bactérienne est d'autant plus difficile que le patient est âgé car souvent les rares signes cliniques sont aspécifiques d'une origine bactérienne (89).

La procalcitonine permettrait d'aider le médecin tout particulièrement chez cette population (90) (91). Or, les études réalisées sur la PCT jusqu'à maintenant ont été réalisées majoritairement dans une population plus jeune.

Notre étude montre que le dosage de procalcitonine est significativement plus souvent positif dans le groupe « SRIS » que dans le groupe « Non-SRIS » ($p > 0,001$).

Notre étude montre qu'il existe une différence significative de PCT positive entre le groupe de 75 ans et plus et le groupe moins de 75 ans ($p < 0,001$). Or l'analyse des groupes SRIS montre que cette différence ne serait pas due à la présence d'un SRIS mais plutôt à l'âge.

Les patients âgés présentent des tableaux cliniques moins riches malgré une plus grande proportion de bactériémie. En effet, les hémocultures sont significativement plus souvent positives chez les 75 ans et plus ne présentant pas de critères de SRIS que chez les moins de 75 ans ne présentant pas de SRIS ($p = 0,03$). De même, il nous est difficile de conclure à la réalité du sepsis dans la mesure où les germes n'ont pas été identifiés.

Au total, chez les patients de plus de 75 ans, les critères de SRIS ne suffisent pas à la décision de doser la PCT ou non, ni à l'instauration d'une antibiothérapie ou non. D'autres critères cliniques interviennent : un dosage en cas de syndrome confusionnel, ou d'altération de l'état général même en l'absence de point d'appel infectieux clinique, peut se justifier. En revanche, une PCT positive semble plus sensible que chez les patients de moins de 75 ans, et les hémocultures se révèlent plus fréquemment positives. Il serait intéressant de préciser ces résultats par une étude adaptée centrée sur les patients de plus de 75 ans.

AU TOTAL :

Cette étude a permis de mettre en évidence :

- des prescriptions de dosages biologiques de PCT et d'hémocultures, au SU, qui ne respectent pas les recommandations en la matière. Ces "sur-prescriptions" sont responsables d'un surcoût élevé au SU.

- une utilisation imparfaite des résultats du dosage de PCT, principalement dans la mise en route d'une antibiothérapie dès le SU.

Notre étude confirme donc l'impression initiale de surconsommation du dosage de PCT au SU.

PROPOSITIONS :

Afin de réduire les coûts engendrés par l'utilisation massive et non justifiée de procalcitonine, nous proposons :

- La formation des médecins du SU adultes sous forme de présentation d'une quinzaine de minutes rappelant les indications de prescription de PCT. Il est important de rappeler lors de cette formation :
 - Les indications de prescription,
 - Les différentes valeurs seuil en fonction de la pathologie suspectée (Annexe 4),
 - La prédiction d'une bactériémie en fonction du résultat et donc la pertinence de prescription d'hémoculture (Annexe 4),
 - La prise en compte du résultat pour la prescription d'une antibiothérapie (Annexe 4).
- Le retrait de la procalcitonine dans l'onglet automatique « infectieux ». Cet onglet est composé de la CRP, l'hémoculture et la PCT. Lorsqu'il est sélectionné, ces 3 marqueurs sont prescrits. Le médecin a la possibilité de supprimer l'un ou l'autre des examens biologiques. A l'inverse, il peut le sélectionner sans l'adapter à la situation clinique.
- Les constantes doivent être remplies intégralement, notamment la fréquence respiratoire, par l'infirmier(e) d'accueil et d'orientation. Si l'un des critères nécessaires

pour répondre à la définition du SRIS est manquant, le médecin devra le recueillir et l'intégrer au dossier médical.

- Les résultats de NFS étant obtenus en 30 minutes, nous pourrions réfléchir à la possibilité technique de réaliser le prélèvement sanguin et de prescrire le dosage de procalcitonine qu'une fois la valeur de leucocytes obtenue (et donc la définition de SRIS complète).
- Le seuil de la procalcitonine pourrait être diminué à 0,25 µg/L afin d'améliorer sa sensibilité.
- Un protocole de prescription (Annexe 5).

Au vu des premiers résultats de notre étude, nous pourrions réaliser une évaluation des pratiques professionnelles concernant la prescription de procalcitonine.

CHAPITRE 4 : CONCLUSION

La procalcitonine est un biomarqueur spécifique d'infection bactérienne lorsqu'il est prescrit dans le cadre d'infections respiratoires basses, de méningites et de suspicions de bactériémie. De plus, la procalcitonine est prédictive d'une bactériémie avec une forte valeur prédictive négative. Dans le cadre des services d'urgence, notre étude montre que son accès facile et la rapidité d'obtention de son résultat en font un marqueur trop souvent mal prescrit. En dehors de tableaux cliniques évocateurs, la prescription de procalcitonine doit être réservée uniquement aux patients présentant un tableau de SRIS et pour lesquels nous suspectons une pathologie infectieuse sus-citée. De plus, sa négativité doit conduire à ne pas prescrire d'hémoculture ou du moins à diminuer les prescriptions et inversement.

D'autre part, la valeur de la procalcitonine pourrait être influencée par l'âge du patient. Une analyse adaptée pourrait être intéressante chez les patients de plus de 75 ans, afin de préciser les indications et les limites de ce marqueur et d'adapter les algorithmes thérapeutiques.

Devant la mise en évidence du mésusage de procalcitonine au SU adultes de Mercy, avec une tendance à la prescription massive et inappropriée, nous proposons des actions correctrices permettant une prescription adaptée aux situations cliniques et la diminution des coûts occasionnés par des prescriptions peu contributives d'emblée. En plus d'améliorer la pertinence de la prescription de procalcitonine, nous pensons également améliorer celle des hémocultures et des antibiotiques. Une procalcitonine négative, prédictive de l'absence de bactériémie, devra être prise en compte, en dehors d'instabilité hémodynamique, par le médecin prescripteur ultérieurement d'antibiothérapie. La prescription d'hémocultures doit rester liée en pratique à la clinique mais cela n'empêche pas de l'associer au résultat de procalcitonine. Nous espérons diminuer le coût engendré par la prescription d'hémocultures chez les patients avec une procalcitonine négative et diminuer l'exposition aux antibiotiques chez les patients avec une procalcitonine négative afin de contribuer à la lutte contre les résistances aux antibiotiques.

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Structure de la préprocalcitonine.....	23
Figure 2 : Structure de la procalcitonine.....	24
Figure 3 : Cinétique de la procalcitonine.....	25
Figure 4 : Caractéristiques du biomarqueur idéal.....	26
Figure 5 : Tableau de contingence.....	27
Figure 6 : Sensibilité et spécificité des leucocytes, de la Protéine C Réactive et de la procalcitonine.....	29
Figure 7 : Comparaison des performances diagnostiques de la procalcitonine et de la Protéine C Réactive pour le diagnostic différentiel de sepsis.....	30
Figure 8 : Procalcitonine et gravité de l'état septique.....	30
Figure 9 : Augmentation de la procalcitonine reflétant l'évolution continue du patient sain vers les stades les plus sévères.....	31
Figure 10 : Méthodes de dosage de la procalcitonine.....	33
Figure 11 : Méthodes de dosage de la procalcitonine.....	33
Figure 12 : Prescription d'antibiotiques dans les différents sous-groupes d'infection respiratoire basse comparaison groupe standard et groupe procalcitonine.....	39
Figure 13 : Causes de SRIS.....	44
Figure 14 : SRIS, sepsis, sepsis sévère et choc septique.....	45
Figure 15 : Critères de diagnostic du sepsis.....	46
Tableau 1 : Répartition de la population.....	52
Tableau 2 : Répartition des prescriptions de PCT.....	54
Tableau 3 : Résultats de PCT dans les groupes SRIS et Non-SRIS.....	54
Tableau 4 : Résultats des hémocultures dans les groupes SRIS et Non-SRIS.....	55
Tableau 5 : Résultats d'hémocultures et de PCT dans les groupes SRIS et Non-SRIS.....	55
Tableau 6 : Nombre de patients mis sous antibiothérapie en fonction du résultat de PCT dans les groupes SRIS et Non-SRIS.....	57
Tableau 7 : Résultats de PCT dans le groupe 75 ans et plus.....	58
Tableau 8 : Comparaison des résultats de PCT entre les patients de 75 ans et plus (SRIS et Non-SRIS) et les patients de moins de 75 ans (SRIS et Non-SRIS).....	59
Tableau 9 : Comparaison des résultats de PCT entre les patients de 75 ans et plus et les patients de moins de 75 ans du groupe SRIS.....	59

Tableau 10 : Comparaison des résultats d'hémocultures entre les groupes moins de 75 ans et 75 ans et plus Non-SRIS.....	60
Tableau 11 : Résultats des hémocultures en fonction des résultats de PCT chez les patients de 75 ans et plus du groupe Non-SRIS.....	60
Tableau 12 : Nombre de patients Non-SRIS de 75 ans et plus mis sous antibiothérapie.....	61

CHAPITRE 5 : BIBLIOGRAPHIE

1. Institut Pasteur (2014) Journée Mondiale De Lutte Contre Le Sepsis [Consulté le 13/09/2014]. Disponible à partir de : URL:<<http://journee-mondiale-sepsis.com>>
2. Schorr Christa A, Dellinger RP (2014) The Surviving Sepsis Campaign: past, present and future. *Trends in Molecular Medicine* 20(4):192-4.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A and al (2013) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 41(2):580-637.
4. Leblanc R-M (2013) Du bon usage de la procalcitonine. *Option Bio* 24(493):20-21.
5. Tubiana M, Milhau G, Coutris G and al (1968) Medullary Carcinoma and Thyrocalcitonin. *Br Med J* 4(5623):87-89.
6. Chourrout P (2008) La procalcitonine : de la découverte à l'utilisation clinique. *Médecine Nucléaire* 32(3):132-137.
7. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D and al (1993) High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 341(8844):515-518.
8. Biomarqueurs Infos (2014) Généralités biochimiques [Consulté le 12/03/2014]. Disponible à partir de : URL:<<http://biomarqueursinfos.fr/biomarqueurs/marqueurs-infectiologie/procalcitonine-generalites>>
9. Venet C, Tardy B, Zéni F (2002) Marqueurs biologiques de l'infection en réanimation chez l'adulte : place de la procalcitonine. *Réanimation* 11(3):156-171.
10. Gaillard O (2002) La procalcitonine (PCT). *Immuno-Analyse & Biologie spécialisée* 17(2):82-84.
11. Biomarqueurs Infos (2014) Contexte clinique [Consulté le 12/03/2014]. Disponible à partir de : URL:<<http://biomarqueursinfos.fr/biomarqueurs/marqueurs-infectiologie/procalcitonine-contexte>>
12. De Talancé N, Schumacher H, Mertes P and al (2001) Intérêts du dosage de procalcitonine en infectiologie. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée* 16(1):18-21.
13. Wolff M, Joly-Guillou ML (2011) La procalcitonine (PCT) : Un outil diagnostique et de stratégie thérapeutique. *Revue Francophone des Laboratoires* 434:39-43.
14. Conlon JM, Grimelius L, Thim Lars (1988) Structural characterization of a high-molecular-mass form of calcitonin [procalcitonin-(60-116)-peptide] and its corresponding N-terminal flanking peptide [procalcitonin-(1-57)-peptide] in a human medullary thyroid carcinom. *Biochem J* 256(1):245-250.

15. Thermofischer. B.R.A.H.M.S PCT [Consulté le 07/08/2014]. Disponible à partir de : URL:<<http://www.procalcitonin.com/>>
16. Nishikura T (1999) Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient. *Intensive Care Med* 25(9):1031.
17. Müller B, White JC, Nylén ES and al (2001) Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 86(1):396-404.
18. Meisner M, Müller V, Khakpour Z and al (2003) Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model. *Shock* 19(2):187-190.
19. Dandona P, Nix D, Wilson MF and al (1994) Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 79(6):1605-1608.
20. Bouree P, N'simba B (2013) Procalcitonine - un dosage utile dans la prescription des antibiotiques. *Option Bio* 24(498):16-17.
21. Hausfater P (2014) Biomarkers and infection in the emergency unit. *Med Mal Infect* 44(4):139-145.
22. Linscheid P, Seboek D, Nylén ES and al (2003) In Vitro and in Vivo Calcitonin I Gene Expression in Parenchymal Cells: A Novel Product of Human Adipose Tissue. *Endocrinology* 144(12):5578-5584.
23. Arai T, Kumasaka K, Nagata K and al (2014) Prediction of blood culture results by measuring procalcitonin levels and other inflammatory biomarkers. *Am J Emerg Med* 32(4):330-333.
24. Nylén ES, Whang KT, Snider RH Jr and al (1998) Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 26(6):1001-1006.
25. Barraud D, Gibot S (2009) Apport des marqueurs biologiques de l'infection aux urgences et en réanimation. In: *Procédures infectieuses. Edition Réanimation médicale, 2nd Edition*:988-998.
26. Delacour H, Servonnet A, Roche C (2009) Critères d'évaluation de la validité d'un test biologique. *Revue Francophone Des Laboratoires* (412):41-48.
27. Nendaz MR, Perrier A (2008) Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative d'un test diagnostique. *Revue des Maladies Respiratoires* 21(2), 390-393.
28. Martinot A, Dubos F, Hue V (2005) Valeur des examens complémentaires aux urgences : interprétation des résultats. *Archives de Pédiatrie* 12(6):700-702.
29. Cho SY, Choi JH (2014) Biomarkers of Sepsis. *Infection & Chemotherapy* 46(1):1-12.
30. Ray P (2011) Intérêt et limites des biomarqueurs en médecine d'urgence. *Le praticien en anesthésie réanimation* 15(3):154-164.

31. Riedel S, Melendez JH, An AT and al (2011) Procalcitonin as a Marker for the Detection of Bacteremia and Sepsis in the Emergency Department. *Am J Clin Pathol* 135(2):182-189.
32. De Talancé N, Claudel C, Burlet C (2003) La procalcitonine (PCT) est-elle le marqueur spécifique du choc septique ? *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée* 18(2):120-122.
33. Hausfater P (2007) Le dosage de la procalcitonine en pratique clinique chez l'adulte. *Rev Méd Interne* 28(5):296-305.
34. Hausfater P, Garric S, Ben Ayed S and al (2002) Usefulness of Procalcitonin as a Marker of Systemic Infection in Emergency Department Patients: A Prospective Study. *Clin Infect Dis* 34(7):895-901.
35. Delevaux I, Andre M, Colombier M and al (2003) Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes ? *Ann the Rheum Dis* 62(4):337-440.
36. Simon L, Gauvin F, Amre DK and al (2004) Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 39(2):206-217.
37. Chan YL, Tseng CP, Tsay PK and al (2004) Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 8(1):12-20.
38. Hausfater P, Garric S, Ben Ayed S and al (2001) La procalcitonine : marqueur idéal des infections systémiques ? Étude prospective dans un service d'accueil des urgences. *Rev Méd Interne* 22(Supplément 4):441s.
39. Biomarqueurs Infos (2014) Données cliniques [Consulté le 12/03/2014]. Disponible à partir de : URL:<<http://biomarqueursinfos.fr/biomarqueurs/marqueurs-infectiologie/procalcitonine-donnees>>
40. Ben Safta B, Ben Ammar J, Dhahri B and al (2015) Apport de la procalcitonine dans l'évaluation initiale de la sévérité des pneumopathies aiguës communautaires. *Revue des Maladies Respiratoires* 32(Suppl.):A172.
41. Anand D, Das S, Bhargava S and al (2015) Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture negative bacterial sepsis and SIRS: a prospective, observational, cohort study. *J Crit Care* 30(1):218.e7-12.
42. Giamarellos-Bourboulis EJ, Giannopoulou P, Grecka P and al (2004) Should procalcitonin be introduced in the diagnostic criteria for the systemic inflammatory response syndrome and sepsis? *J Crit Care* 19(3):152-7.
43. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R and al (2009) Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: The prohoSp randomized controlled trial. *JAMA* 302(10):1059-1066.
44. Monneret G, Doche C, Giraud N and al (1997) Procalcitonine : Aspects analytiques et données cliniques préliminaires. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée* 12(3):118-121.

45. Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL and al (2012) Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med* 8(9):530-540.
46. Lagabrielle J-F, Tachet A, Boin V (2008) Dosage de la procalcitonine : comparaison des résultats obtenus sur Kryptor® (Brahms) et Vidas® (BioMérieux). *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée* 23(4):245-250.
47. Pugin J, Meisner M, Léon A and al (2011) Guide for the Clinical Use of Procalcitonin (PCT) [Consulté le 29/04/2011]. Disponible à partir de : URL :<http://www.procalcitonin.com/pct-guide/pdf/2011-04/pct_guide_fr.pdf>
48. ThermoFischer SCIENTIFIC (2014) About sepsis [Consulté le 29/04/2014]. Disponible à partir de : URL:<<http://www.thermofisher.com/global/en/aboutsepsis/sepsis-procalcitonin.asp#.VOCivy4S2w>>
49. Elkharrat D, Brun-Ney D, Cordier B and al (2003) Prescriptions d'antibiotiques dans 34 services d'accueil et de traitement des urgences français. *Médecine et Maladies Infectieuses* 33(2):70-77.
50. Claessens Y-E, Mallet-Coste T, Riqué T and al (2014) Biomarqueurs en médecine d'urgence : progrès et mésusage. *Presse Méd* 43(1):74-80.
51. Quenot JP, Luyt CE, Roche N and al (2013) Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review II: clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy. *Annals of Intensive Care* 3(1):1-17.
52. Philippart F (2006) Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'immunocompétent. Partie concernant les définitions, l'épidémiologie et les éléments du diagnostic. *Médecine et Maladies Infectieuses* 36(11-12):784-802.
53. SPILF (2006) Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent [Consulté le 09/04/2014]. Disponible à partir de URL:<http://www.sfm.org/documents/consensus/inf_respir_long2006.pdf>
54. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R and al (2004) Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 363(9409):600-607.
55. Ader F, Etienne M, Hansmann Y and al (2014) Infections broncho-pulmonaires du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte. In: ECN.PILLY. Edition ALINEA Plus:81-88.
56. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (2010) Mise Au Point : Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte [Consulté le 20/12/2014]. Disponible à partir de : URL:<http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2010-infVRB-spilf-afssaps.pdf>
57. Schuetz P, Amin DN, Greenwald JL (2012) Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections. *CHEST* 141(4):1063-1073.
58. SPILF (2006) Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent [Consulté le 29/04/2014]. Disponible à partir de :

URL:<http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/inf_respir_long2006.pdf>

59. Bendaya S, Bouchet-Benezech B, Bianchi C and al (2014) Guide parcours de soins Bronchopneumopathie chronique obstructive [Consulté le 22/12/2014]. Disponible à partir de : URL:<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_bpco_finale.pdf>
60. Roche N, Cuvelier A, Diot P and al (2010) Bronchopneumopathie chronique obstructive [Consulté le 29/04/2014]. Disponible à partir de : URL:<<http://www.fascicules.fr/data/consulter/pneumologie-polycopie-BPCO.pdf>>
61. Albrich WC, Dusemund F, Bucher B and al (2012) Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in « real life »: An international, multicenter poststudy survey (proreal). *Arch Inter Med* 172(9):715-722.
62. CMIT, APNET, SFM and al (2008). Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse [Consulté le 16/06/2014]. Disponible à partir de : URL:<http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/Meningites_consensus-long.pdf>
63. Carbonnelle E (2009) Apport des examens biologiques dans le diagnostic positif, la détermination de l'étiologie et le suivi d'une méningite suspectée bactérienne. *Médecine et Maladies Infectieuses* 39(7-8):581-605.
64. Viallon A, Zeni F, Lambert C and al (1999) High Sensitivity and Specificity of Serum Procalcitonin Levels in Adults with Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis* 28(6):1310-1316.
65. Mallat H, Grohs P, Levy A and al (2004) Étude rétrospective des bactériémies diagnostiquées aux urgences : fréquence, sensibilité des microorganismes et intérêt dans la prise en charge thérapeutique. *Médecine et Maladies Infectieuses* 34(7):310-315.
66. Albrich WC, Mueller B (2011) Predicting bacteremia by procalcitonin levels in patients evaluated for sepsis in the emergency department. *Expert Rev Anti Infect Ther* 9(6):653-656.
67. Kim MH, Lim G, Kang SY and al (2011) Utility of Procalcitonin as an Early Diagnostic Marker of Bacteremia in Patients with Acute Fever. *Yonsei Med J* 52(2):276-281.
68. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C and al (2002) Low Serum Procalcitonin Level Accurately Predicts the Absence of Bacteremia in Adult Patients with Acute Fever. *Clin Infect Dis* 35(2):156-161.
69. Bell K, Wattie M, Byth K and al (2003) Procalcitonin: a marker of bacteraemia in SIRS. *Anaesth Intensive Care* 31(6):629-636.
70. Bossink AW, Groeneveld AB, Thijs LG (1999) Prediction of Microbial Infection and Mortality in Medical Patients with Fever: Plasma Procalcitonin, Neutrophilic Elastase- α 1-Antitrypsin, and Lactoferrin Compared with Clinical Variables. *Clin Infect Dis* 29(2):398-407.

71. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T and al (2010) Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest* 138(1):121-129.
72. Hicks CW, Engineer RS, Benoit JL and al (2014) Procalcitonin as a biomarker for early sepsis in the emergency department. *Eur J Emerg Med* 21(2):112-117.
73. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R and al (2005) Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 365(9459):579-587.
74. OMS (2011) Résistance aux antimicrobiens : un nouvel exemple de la « tragédie des biens communs» [Consulté le 17/03/2014]. Disponible à partir de : URL:<<http://www.who.int/bulletin/volumes/88/11/10-031110/fr/>>
75. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé (2011) Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. [Consulté le 20/12/2014]. Disponible à partir de : URL:<http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf>
76. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (2013) Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012 [Consulté le 19/05/2014]. Disponible à partir de : URL:<http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c0f2214612db70f038b235423908adf5.pdf>
77. AFSSAPS, AFU, CTIN ILS and al (2008) Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. Recommandation HAS [Consulté le 16/06/2014]. Disponible à partir de : URL:<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bon_usage_des_antibiotiques_recommandations.pdf>
78. M J-M (2014) PCT, marqueur d'inflammation et d'économie de santé. *Revue Francophone des Laboratoires* (462):12.
79. Wiel E, Joulin O (2007) État septique aigu (choc septique). *Médecine Urgence (Article 25-090-A-10)*:1-11.
80. Joulin O, Petillot P, Peres D (2006) Physiopathologie du choc septique. Paris : SFAR [Consulté le 08/04/2014]. Disponible à partir de : URL:<http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/mu06/html/mu06_01/urg06_01.htm#46469>
81. Adib-Conquy M, Cavaillon J-M (2012) Réponse inflammatoire et anti-inflammatoire de l'hôte au cours du sepsis. *Pathologie Biologie* 60(5):306-313.
82. Groupe transversal sepsis (2007) Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. *Réanimation*, 16(Suppl)1:S1-21.
83. Jones AE, Puskarich MA (2014) The Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2012: Update for Emergency Physicians. *Ann Emerg Med* 63(1):35-47.

84. Annane D, Carlet J, Dhainaut J-F and al (2005) Groupe Transversal Sepsis « Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant » [Consulté le 11/05/2014]. Disponible à partir de : URL:<http://www.sfar.org/_docs/articles/90-pecsepsisgrave_expcoll.pdf>
85. Levraut J, Weil E (2013) Choc septique : du préhospitalier à l'admission en réanimation. SFMU [Consulté le 15/03/2014]. Disponible à partir de : URL:<<http://www.sfm.org/documents/File/JScientifique/2013/1jssfmu2013.pdf>>
86. Denes E, Bergogne-Bérézin E (2008) Les bases de l'antibiothérapie aujourd'hui : diagnostics rapides, nouvelles méthodes, innovations. *Antibiotiques* 10(3):128-33.
87. NEC Computers (2008) La solution ResUrgences : les composantes de la solution [Consulté le 02/01/2015]. Disponible à partir de : URL:<http://www.nec.com/en/global/ad/itnw/france/pdf/la_solution_wp.pdf>
88. Hausfater P (2009) Procalcitonine ou CRP : quelle utilisation rationnelle en médecine d'urgence de deux biomarqueurs de l'inflammation et de l'infection ? *Urgences* 55:567-75.
89. Bouvard E, Steichen O, Grateau G and al (2008) Valeur diagnostique de la procalcitonine en gériatrie aiguë. *Rev Médecine Interne* 29(Suppl 3)S326-7.
90. Gavazzi G (2010) Procalcitonine chez le sujet âgé : état des lieux. *Antibiotiques* 12(2):82-99.
91. Dwolatzky T, Olshtain-Pops K, Yinnon AM and al (2005) Procalcitonin in the elderly: normal plasma concentrations and response to bacterial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 24(11):763-765.

CHAPITRE 6 : ANNEXES

Annexe 1 : le score APACHE II (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation)

Variable	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Température, °C	≥ 41	39,0-40,9		38,5-38,9	36,0-38,4	34,0-35,9	32,0-33,9	30,0-31,9	≤ 29,9
Pression artérielle moyenne, mmHg	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
Fréquence cardiaque, BPM	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Fréquence respiratoire, PM	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6		≤ 5
Oxygénation									
FiO ₂ ≥ 50 % A-aDO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
FiO ₂ < 50 % PaO ₂					PaO ₂ > 70	PaO ₂ 61-70		PaO ₂ 55-60	PaO ₂ < 55
pH artériel	≥ 7,70	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Sodium sanguin, mEq/L	≥ 180	160-179		150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
Potassium sanguin, mEq/L	≥ 7,0	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,	2,5-2,9		< 2,5
Créatinine sanguine, mg/dL	≥ 3,5				0,6-1,4		< 0,6		
Hématocrite, %	≥ 60	2,0-3,4		46,0-49,9	30,0-45,9		20,0-29,9		< 20
Score de Glasgow	15 – Score actuel								
Score de l'âge	Score de sante chronique Cirrhose, insuffisance cardiaque terminale Insuffisance respiratoire chronique sévère Insuffisance rénale avec dialyse Immunosuppression Score 5 si médical ou postopératoire d'urgence Score 2 si postopératoire programmé								
Âge	Points								
≤ 44	0								
45-54	2								
55-64	3								
65-74	5								
75	6								

Score A : somme des points attribués aux 12 variables

Score B : points attribués à l'âge

Score C :

- Pathologie médicale ou chirurgicale urgente : + 5 points
- Chirurgie programmée : + 2 points

SCORE APACHE II : Somme de A + B + C

Annexe 2 : le score SOFA (Sequentiel Organ Failure Assessment)

SOFA score	1	2	3	4
Système respiratoire PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	< 400	< 300	< 200	< 100 avec support respiratoire
Coagulation Plaquettes × 10 ³ /mm ³	< 150	< 100	< 50	< 20
Foie Bilirubine, mg/dL (μmol/L)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	12,0 (> 204)
Système cardiovasculaire Hypotension	MAP < 70 mmHg	dopamine ≤ 5 μg/kg/min ou dobutamine (toute dose)*	dopamine > 5 μg/kg/min ou adrénaline ≤ 0,1 μg/kg/min ou noradrénaline ≤ 0,1 μg/kg/min	dopamine > 15 μg/kg/min ou adrénaline ≤ 0,1 μg/kg/min ou noradrénaline ≤ 0,1 μg/kg/min
Système nerveux central Score de Glasgow	13-14	10-12	6-9	< 6
Système rénal Créatinine, mg/dL (μmol/L) ou débit urinaire	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440) ou < 500 mL/j	5,0 (> 440) ou < 200 mL/

La somme des points attribués à chaque critère définit le score SOFA.

Ce score témoigne de la gravité de la défaillance multiviscérale en cas de sepsis.

Annexe 3 : Stades de sévérité de BPCO (59)

STADE I LÉGER VEMS/CV < 70 % VEMS ≥ 80 % de la valeur prédite	STADE II MODÉRÉ VEMS/CV < 70 % 50 % ≤ VEMS < 80 % de la valeur prédite	STADE III SÉVÈRE VEMS/CV < 70 % 30 % ≤ VEMS < 50 % de la valeur prédite	STADE IV TRÈS SÉVÈRE VEMS/CV < 70 % VEMS < 30 % de la valeur prédite ou VEMS < 50 % de la valeur prédite avec insuffisance respiratoire chronique
---	--	---	--

Annexe 4 : Application de la PCT aux urgences



Procalcitonine (PCT) aux urgences : valeurs de référence

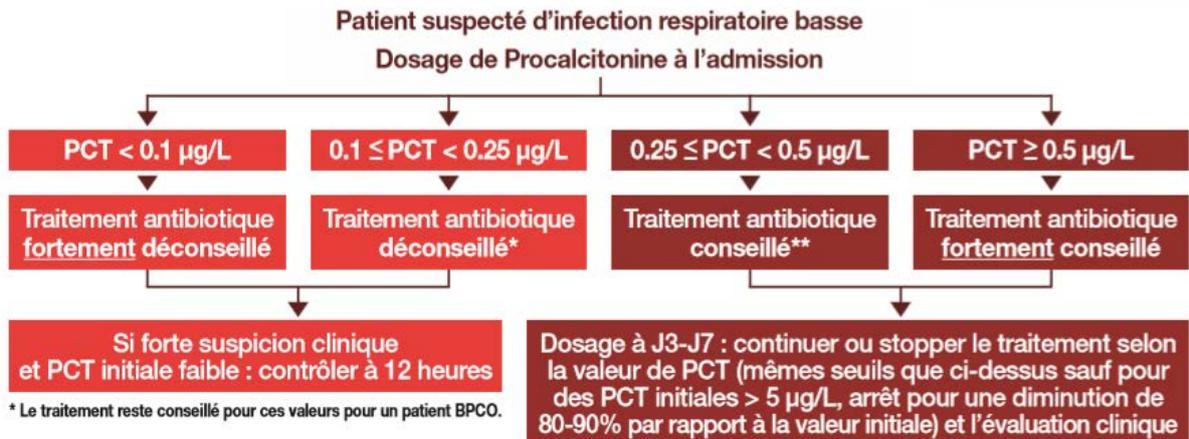
<p>Diagnostic d'infection bactérienne systémique ⁽¹⁾</p> <p>PCT > 0.5 µg/L : fortement en faveur de sepsis ou de l'origine bactérienne d'une méningite à examen direct négatif (conformément aux dernières recommandations, nouveaux nés de moins de 48h exclus)</p>	<p>PCT et hémocultures ⁽²⁾</p> <p>PCT < 0.25 µg/L (voire < 0.1) : pour exclure les hémocultures inutiles dans un contexte de fièvre, de sepsis d'origine urinaire ou pulmonaire ou de pneumonie aigüe communautaire</p>
<p>Pronostic du patient fébrile ⁽³⁾</p> <p>PCT > 2 µg/L : conforte le maintien en observation (patient à risque élevé de décès et/ou admission en réanimation)</p>	<p>Surinfection de grippe aux urgences ⁽⁴⁾</p> <p>PCT ≥ 0.1 µg/L : pour identifier les patients éligibles à une antibiothérapie associée au traitement antiviral</p>

Avertissement : les intervalles de référence, ci-dessus, doivent être considérés comme indicatifs : il est recommandé de confronter les résultats de PCT aux autres résultats de laboratoire et de les interpréter dans le contexte clinique de chaque patient. Le clinicien doit vérifier auprès du laboratoire qu'il dispose d'une technique de dosage adaptée aux seuils recommandés.

(1) Recommandations de prise en charge de la méningite bactérienne aiguë communautaire (...), 17^e conférence de consensus de la SPILF (nov 2008). Riedel et al. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73 (3), Jul: 221-7.
(2) Albrich et al. Expert Review of Anti-infective Therapy 2011. Riedel et al. *Am J Clin Pathol* 2011. Van Nieuwkoop et al. *Critical Care* 2010. Muller et al. *Chest* 2010. Kim et al. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute Fever. *Yonsei Med J* 2011;52 (2): 276-81.
(3) Hausfater et al. Serum Procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care* 2007;11 (3): R60.
(4) Rapport du Comité d'experts du COREB 14/12/10. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des cas suspects de grippe en période d'épidémie de grippe saisonnière aux urgences et au cours des premières heures d'hospitalisation.



PCT et antibiothérapie aux urgences : traiter ou ne pas traiter ?



Kook et al. Impact of the use of procalcitonin assay in hospitalized adult patients with pneumonia at a community acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33 (4), Apr: 424-6.
 Soni et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy. *Comparative Effectiveness Review* Number 78 (octobre 2012).
 Schuetz et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;55 (5), Sep: 651-62.
 Schuetz et al. Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections. *Chest* 2012;141 (4), Apr: 1063-73.
 Albrich 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;172(9):715-722.
 España et al. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (août 2012).
 Maisel et al. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(3):278-86.
 Quenot et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review II: clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy. *Ann Intensive Care*. 2013 Jul 8;3(1):21.

Annexe 5 : Protocole de prescription de Procalcitonine au SU

 <p>Centre Hospitalier Régional METZ-THIONVILLE</p>	DOSAGE DE LA PROCALCITONINE (PCT)
--	-----------------------------------

Etiquette du patient

Date / heure :

Médecin sénior prescripteur :

Service :

Tube sec (bouchon rouge), 5 mL Transport rapide au Laboratoire

Indication de la prescription (cocher la case correspondante) :

Tableau clinique de SRIS et :

- Suspicion de pneumopathie aiguë communautaire
- Syndrome méningé
- Suspicion de bactériémie
- Fièvre isolée > 5 jours, sans point d'appel clinique

- Indications EXCEPTIONNELLES (veuillez préciser l'indication)

.....
.....
.....

Aucun dosage de PCT ne sera réalisé sans cette feuille dûment remplie par le clinicien
--

CENTRE HOSPITALIER REGIONAL DE METZ-THIONVILLE

Date d'application : 1^{er} mars 2015

Annexe 6 : Résultats non significatifs obtenus dans l'étude :

SRIS	PCT positive	PCT négative	Total
Nombre de patients	62	111	173
% de patients	35,8 %	64,2 %	100 %

Tableau 1 : Résultats de PCT dans le groupe SRIS

SRIS	Hémocultures positives	Hémocultures négatives	Total
Nombre de patients	8	48	56
% de patients	14,3 %	85,7 %	100 %

Tableau 2 : Résultats des hémocultures dans le groupe SRIS

SRIS	Hémocultures positives	Hémocultures négatives	Total
PCT positive	7 (12,5 %)	31 (55,4 %)	38 (67,9 %)
PCT négative	1 (1,8 %)	17 (30,3 %)	18 (32,1 %)
Total	8 (14,3 %)	48 (85,7 %)	56 (100 %)

Tableau 3 : Résultats des hémocultures et de PCT dans le groupe SRIS

Non-SRIS	PCT positive	PCT négative	Total
Nombre de patients	41	444	485
% de patients	8,5 %	91,5 %	100 %

Tableau 4 : Résultats de PCT dans le groupe Non-SRIS

Population Générale	Poursuite de l'antibiothérapie	Modification de l'antibiothérapie	Arrêt de l'antibiothérapie	TOTAL
PCT positive	4	4	2	10
PCT négative	14	10	28	52
TOTAL	18	14	30	62

TABLEAU 5 : PATIENTS SOUS ANTIBIOTHERAPIE A L'ARRIVEE

Non-SRIS	Hémocultures positives	Hémocultures négatives	Total
Nombre de patients	6	20	26
% de patients	23,0 %	77,0 %	100

Tableau 6 : Résultats des hémocultures dans le groupe 75 ans et plus Non-SRIS

SRIS et Non-SRIS	Hémocultures positives	Hémocultures négatives	Total
Patients ≥75 ans	9 (12 %)	40 (53,4 %)	49 (65,4 %)
Patients < 75 ans	4 (5,3 %)	22 (29,3 %)	26 (34,6 %)
Total	13 (17,3 %)	62 (82,7 %)	75 (100 %)

Tableau 7 : Résultats des hémocultures chez les patients ayant une PCT positive

RESUME DE LA THESE :

Devant l'inquiétante émergence de la résistance aux antibiotiques, le Ministère de la Santé a proposé un troisième plan national, Le « Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 », qui a plus que jamais pour vocation d'améliorer la prescription des antibiotiques.

La procalcitonine, marqueur spécifique d'infection bactérienne, est prescrite quotidiennement dans les services d'accueil des urgences pour aider le médecin à identifier les infections d'origine bactérienne. Elle permet de les identifier rapidement et de mettre en place précocement les mesures thérapeutiques adaptées recommandées par la « Surviving Sepsis Campaign ».

Dans une étude descriptive réalisée sur une période d'un mois, nous avons mis en évidence une prescription de procalcitonine très fréquente. 658 patients ont bénéficié d'un dosage de procalcitonine, ce qui représente près de 20 % de l'ensemble des patients ayant consulté au SU sur cette période. Les prérequis de prescription sont dépassés, 70 % des prescriptions sont réalisées chez des patients ne présentant pas de tableau clinique de SRIS alors que la prévalence de PCT positive chez ces patients Non-SRIS est inférieure à 10 %.

Un résultat négatif de procalcitonine écarte le risque de bactériémie et la nécessité d'une antibiothérapie. La prise en charge médicale s'est avérée discordante par rapport aux valeurs de PCT obtenues puisque 32 % des patients ayant une procalcitonine positive n'ont pas été mis sous antibiothérapie et des hémocultures ont été prélevées chez 33 % des patients ayant une procalcitonine négative.

Les résultats obtenus au sein de la population jeune semblaient ne pas être extrapolables à une population plus âgée pour laquelle la valeur de procalcitonine était influencée par l'âge.

Il existe un mésusage de la procalcitonine avec une tendance à la sur-prescription. Des actions correctrices ont été proposées afin de rendre la prescription de procalcitonine plus pertinente.

TITRE EN ANGLAIS :

EVALUATION OF LIMITATION OF DETERMINATION OF BLOOD PROCALCITONIN IN THE EMERGENCY DEPARTEMENT (Mercy, CHR Metz-Thionville)

THESE DE MEDECINE GENERALE – ANNEE 2015

MOTS CLES : Procalcitonine, SU, SRIS,

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de médecine de Nancy
9 avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex