

UNIVERSITE PARIS 7 - DENIS DIDEROT
FACULTE DE MEDECINE

Année 2010

n°

THESE
Pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTORAT EN MEDECINE
(Médecine générale)
PAR

M'BOW WOLNY Romain Ousseynou
Né le 21 Août 1977 à Paris 75015

Présentée et soutenue publiquement le 11 Juin 2010

**COMPARAISON D'UN TEST SEMI-QUANTITATIF (PCT-Q ®) ET D'UN TEST
QUANTITATIF (KRYPTOR ®) POUR DOSER LA PROCALCITONINE DANS LES
NEUTROPÉNIES FÉBRILES AUX URGENCES.**

Président: Monsieur le Professeur E. AZOULAY

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur J.P. FONTAINE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Je tiens à remercier
le Professeur Elie Azoulay, président,
les Professeurs Yves Beuzard et Vincent Lévy pour leur contribution à l'élaboration de
cette thèse et leur soutien.

Mes remerciements vont également au docteur Jean Paul Fontaine, directeur de cette
thèse, qui a su faire preuve d'une patience rare avec moi.

Je remercie également le Docteur Raphaël Porcher et Mr Nadir Adoui qui ont apporté
une grosse pierre à l'édifice de ce travail.

J'exprime une pensée toute particulière pour mon père qui, malgré toutes les
difficultés que nous avons rencontré ensemble, a toujours été fier de mon parcours.

Je remercie mon frère Charly qui est aussi mon fils et mon pote capable d'écouter
mes conseils comme mes pleurs.

Je tiens à exprimer une énorme pensée vers tous mes compagnons de route, ces
saltimbanques qui me donnent une amitié pleine d'amour.

Je tiens à crier mon amour pour toi, Magali, qui m'accompagne dans toutes mes
frasques et ne cesse de me supporter, dans tous les sens du terme.

Je ne pourrais jamais assez remercier celle qui a fait ce que je suis aujourd'hui, celle
qui m'a toujours défendu, celle qui m'a toujours aimé : ma Maman chérie que j'aime et
que j'adore de tout mon cœur. Elle comprendra...

A ma grand-mère Anna qui est à l'origine de tout cela...

*« Je n'aime pas le travail, nul ne l'aime ; mais j'aime ce qui est dans le travail
l'occasion de se découvrir soi-même. »*

[Joseph Conrad]

Extrait de *Coeur des ténèbres*

INTRODUCTION	6
I. PROCALCITONINE: DONNEES GENERALES	6
I.A ASPECTS PHYSIOLOGIQUES	7
I.B MECANISME DE PRODUCTION DANS LE SEPSIS	8
I.C LES AUTRES CAUSES D'AUGMENTATION DE LA PROCALCITONINE	11
II. INTERET CLINIQUE DE LA PROCALCITONINE	13
II.A. PROCALCITONINE ET SEPSIS	13
II.B. PROCALCITONINE ET BACTERIEMIE	15
II.C. PROCALCITONINE ET MENINGITE	16
II.D. PROCALCITONINE ET BRONCHO-PNEUMOPATHIES	17
II.E. PROCALCITONINE ET MALADIES SYSTEMIQUES	18
II.F. PROCALCITONINE : MARQUEUR PRONOSTIQUE	19
III. PROCALCITONINE ET NEUTROPENIE FEBRILE	20
III.A PROCALCITONINE ET INFECTION DOCUMENTEE	21
III.B. PROCALCITONINE ET BACTERIEMIE	22
III.C PROCALCITONINE : MARQUEUR PRONOSTIQUE	26
IV. TECHNIQUES DE MESURE DE LA PROCALCITONINE	27
IV.A. IMMUNODOSAGE EN CHIMILUMINESCENCE	28
IV.A.1. LE TEST MANUEL : LE LIA® (B.R.A.H.M.S.)	28
IV.A.2. L'ESSAI AUTOMATISE : LE LIAISON® (B.R.A.H.MS.)	30
V.B. IMMUNODOSAGE EN ELECTROCHIMILUMINESCENCE	31
IV.C. IMMUNOCHROMATOGRAPHIE : LE PCT-Q® (B.R.A.H.M.S.)	32
IV.D. IMMNUODOSAGE EN PHASE HOMOGENE	34

IV. PRESENTATION DE L'ETUDE	36
IV.A. OBJECTIF DE L'ETUDE	36
IV.B. METHODE	36
IV.B.1. CRITERES D'INCLUSION	36
IV.B.2. CRITERES D'EXCLUSION	37
IV.B.3. CRITERE DE JUGEMENT ET ANALYSE STATISTIQUE	37
IV.C. DEROULEMENT DE L'ETUDE	38
V. RESULTATS	40
V.A. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE	40
V.B. CARACTERISTIQUES DES TECHNIQUES DE MESURE	46
V.B.1. CONCORDANCE ENTRE LES DEUX TECHNIQUES DE MESURE	46
V.B.2. ASSOCIATION AVEC UNE HEMOCULTURE POSITIVE	46
V.B.3. VALEUR PRONOSTIQUE POUR LE DECES A 30 JOURS.	50
VI. DISCUSSION	53
VII. CONCLUSION	56
ANNEXES	58
BIBLIOGRAPHIE	60

INTRODUCTION

La procalcitonine a été proposée dans de nombreuses pathologies comme marqueur d'infection bactérienne systémique. Plusieurs implications ont été proposées : la décision d'un traitement ou non par antibiotiques devant une réponse inflammatoire (SIRS), le dépistage de patients potentiellement instables, la prédiction d'une bactériémie ou l'appréciation du risque de décès. En dehors des méningites, des pneumopathies, des sepsis sévères et des chocs septiques, la neutropénie fébrile fait partie des champs d'investigations possibles de la procalcitonine notamment aux urgences.

Plusieurs méthodes de dosage sont aujourd'hui disponibles. Après la mise à disposition d'un test semi-quantitatif le PCT-Q® (laboratoire B.R.A.H.M.S.), un test quantitatif produit par ce même laboratoire, le Kryptor®, a été développé. Il aurait l'avantage de la précision du test quantitatif, avec des capacités de détections de valeurs très basses de procalcitonine et la rapidité d'action recherchée par les urgentistes et les réanimateurs.

Nous avons voulu comparer ces deux test chez des patients adultes pris en charge dans le service des urgences de l'hôpital Saint-Louis (AP-HP) pour une neutropénie fébrile en mesurant la concordance entre le PCT-Q® et le Kryptor® puis en évaluant leurs performances diagnostiques jugées sur la capacité de ces tests à prédire une bactériémie et le risque de décès à 30 jours.

I. PROCALCITONINE: DONNEES GENERALES

I.A ASPECTS PHYSIOLOGIQUES

La procalcitonine, dont la structure est connue depuis 1984, est une protéine de 116 acides aminés de poids moléculaire de 13 kDa (1). Chez le sujet sain, son rôle est celui de précurseur de l'hormone calcitonine qui est la principale hormone hypocalcémisante (2).

La procalcitonine est produite principalement dans les cellules C de la thyroïde. Dans ces cellules, la transcription du gène CALC-I situé sur le bras court du chromosome 11, est responsable de la synthèse de la pré-procalcitonine, elle-même dégradée en procalcitonine dans le réticulum endoplasmique. La procalcitonine subit une nouvelle protéolyse intra-cellulaire pour donner naissance à la calcitonine constituée de 32 acides aminés, à la katacalcine et la partie N-terminal de la procalcitonine (figure 1).

Dans les conditions physiologiques, pratiquement toute la procalcitonine est convertie en calcitonine. Elle est ensuite stockée dans des granules sécrétrices. Nous savons, aussi, que la transcription du gène CALC-I dans les autres types cellulaires que les cellules thyroïdiennes est inhibée (2, 4).

La demi-vie plasmatique de la procalcitonine est longue, de 25 à 30 heures, en comparaison de la demi-vie de 4 à 5 minutes de la calcitonine (5). Ceci peut être expliqué par le fait qu'aucune enzyme plasmatique n'est capable de lyser la procalcitonine circulante.

Le processus d'élimination n'est pas bien connu. L'excrétion rénale joue un rôle mineur. On remarque qu'il n'y a pas d'accumulation de procalcitonine chez les patients insuffisants rénaux (6). Il n'existe pas de corrélation entre les taux plasmatiques de créatinine et de procalcitonine (7, 8).

Concernant la cinétique de la procalcitonine, un certain nombre d'études ont été faites dont celle effectuée par *Dandona et al.* (9). Les résultats obtenus après injection chez des volontaires sains d'endotoxine d'*Escherichia Coli* montrent une élévation de la procalcitonine dès la 2^o heure, un pic vers la 8^o heure, une phase en plateau jusqu'à la 24^o heure puis une décroissance (la CRP atteint son taux maximum vers la 30^o heure). Il semble que la détection de la procalcitonine puisse se faire précocement.

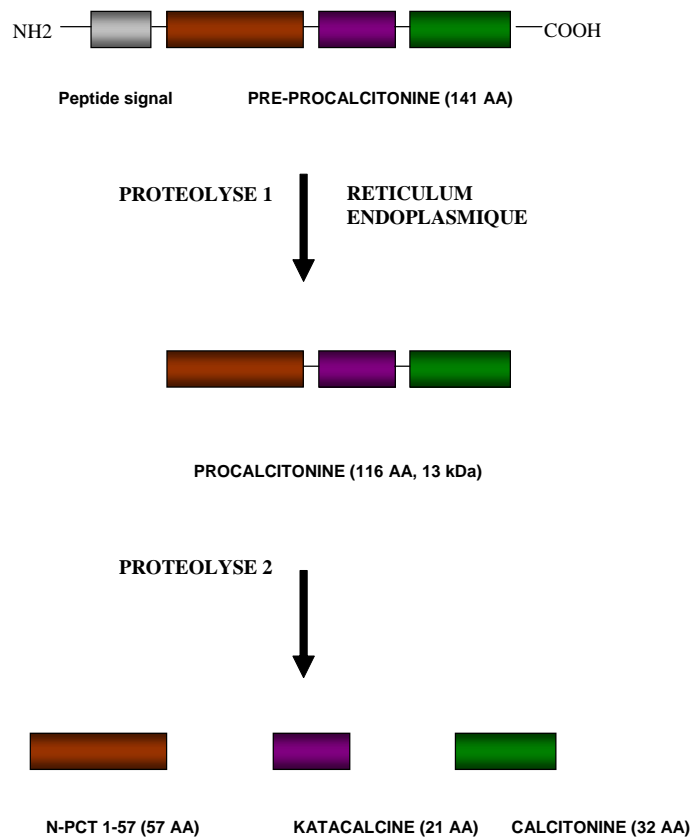


Figure 1: Représentation schématique de la procalcitonine et de ses produits de clivage dans les cellules thyroïdiennes dans les conditions physiologiques.

I.B MECANISME DE PRODUCTION DANS LE SEPSIS

Depuis 1993, on sait que la procalcitonine est impliquée dans la physiopathologie du sepsis (3). Un certain nombre d'auteurs ont cherché à comprendre quel mécanisme était responsable de sa production.

En l'absence de réponse inflammatoire systémique, la transcription extra-thyroïdienne du gène CALC-I est inhibée. Par contre, en cas d'infection bactérienne, on note une augmentation de la transcription de ce gène et un relargage de procalcitonine provenant d'un grand nombre de tissus parenchymateux et de cellules différenciées à travers l'organisme (4, 10, 11, 12). Pour étayer cette affirmation, une étude a montré que les patients thyroïdectomisés pouvaient synthétiser la procalcitonine en cas d'infection bactérienne (13).

Par contre, la transcription du gène CALC-I est relativement basse dans les globules blancs (12). Aucune expression du gène n'est retrouvée dans ces cellules si elles sont prélevées sur des patients septiques ayant de forts taux de procalcitonine. De plus, on retrouve des taux importants chez des patients septiques en aplasie fébrile. Cela signifie que la procalcitonine est produite par d'autres types cellulaires et que les globules blancs ont un rôle mineur dans la sécrétion de la procalcitonine.

Au cours du sepsis, plusieurs fragments de procalcitonine de poids moléculaires différents de la forme circulante habituelle ont été identifiés (14) : une forme de 12 kDa (pro-CT 3-116) se clivant en deux fragments de 8 et 10 kDa (figure 2). Aucune signification physiopathologique de cette différenciation moléculaire n'a encore été mise en évidence dans le sepsis.

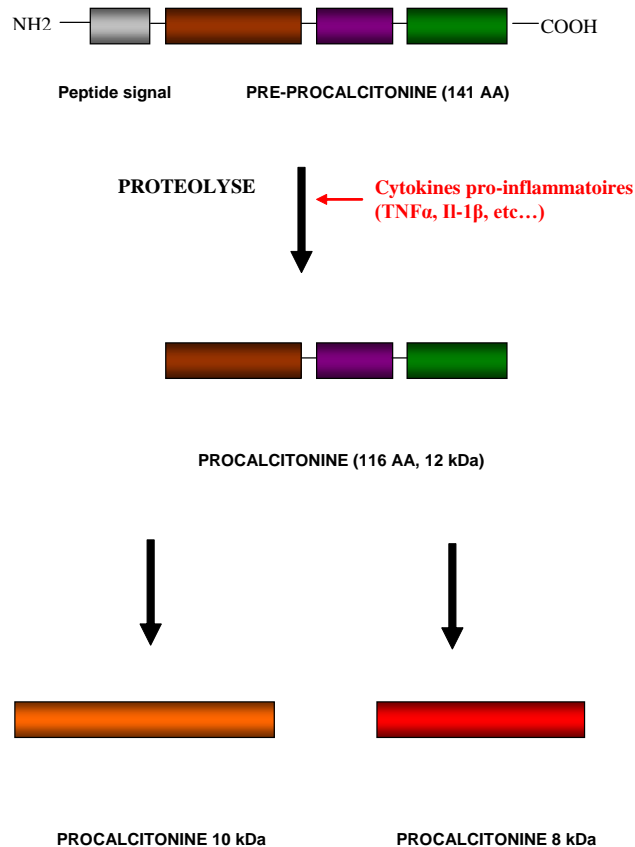


Figure 2: Représentation schématique de la procalcitonine et de ses produits de clivage dans les cellules parenchymateuses, en cas d'infection bactérienne.

Le rôle précis de la procalcitonine dans les états septiques est encore inconnu. Le stimulus principal de sa production semble être l'endotoxine bactérienne (9, 11). Des études *in vitro* ont démontré que la procalcitonine était un facteur chimiotactique des monocytes humains (15). L'adjonction de procalcitonine sur des cellules mononucléées de volontaires sains n'induit pas d'augmentation des cytokines circulantes (16). Par contre, on sait que, dans le sepsis, la transcription de l'ARN messager de la calcitonine est plus importante que celle des cytokines classiques comme le TNF α et l'interleukine 6 (11). De même, l'augmentation des taux sériques

de l'interleukine 1 β et du TNF α est beaucoup moins importante que l'élévation du taux de procalcitonine (16).

Certaines études expérimentales suggèrent que la procalcitonine puisse avoir un rôle délétère sur l'organisme. En effet, deux études effectuées chez l'animal, l'une chez le hamster (17), l'autre chez le porc (18) montrent que, dans un modèle expérimental de péritonite, l'injection de procalcitonine augmente la mortalité. A l'inverse, l'administration d'anticorps dirigés contre la procalcitonine protège quasi systématiquement du décès par sepsis, que l'anticorps soit administré de manière prophylactique, une heure avant l'infection intra-péritonéale, ou thérapeutique 24 heures plus tard (17, 18).

Il semblerait, donc, que la procalcitonine joue un rôle majeur dans la réponse à l'infection bactérienne. Elle serait un médiateur secondaire dans la réponse à un état septique et pourrait avoir une action cytokine-like dans les tissus.

I.C LES AUTRES CAUSES D'AUGMENTATION DE LA PROCALCITONINE

Il existe un certain nombre de phénomènes autres que le sepsis bactérien qui peuvent faire augmenter le taux de procalcitonine (19). Elles sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1. Les différentes causes d'augmentation du taux de procalcitonine autres que l'infection bactérienne

Infections fongiques systémiques (20, 21)

Accès palustre à *Plasmodium falciparum* (22, 23, 25)

Administration d'immunoglobulines monoclonales ou polyclonales anti-thymocyte

dans le traitement anti-rejet post-transplantation (29)

Syndrome inflammatoire avec réponse systémique (SIRS) comme dans le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D (26) ou les perfusions

Syndrome de détresse respiratoire aiguë (19)

Traumatismes sévères (19)

Brûlures sévères étendues (19)

Suites de chirurgie traumatique (19)

Nouveaux nés dans les premiers jours de leur vie (19)

Une étude faite par *Dornbusch et al.* (20) en 2005 a montré que dans un peu plus de la moitié de 55 cas d'infections fongiques systémiques prouvées ou probables, le taux de procalcitonine était élevé. Il semblerait que le taux de procalcitonine soit corrélé à la gravité et au pronostic des infections fongiques (21).

Dans les accès palustres à *P. falciparum*, le taux de procalcitonine est corrélé à la parasitémie (22, 23, 24).

Certains syndromes de réponse inflammatoire systémique (SIRS) sont concernés par cette augmentation possible de la procalcitonine comme le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D (23), la maladie de Still, la maladie de Kawasaki (24) ou lors de la perfusion thérapeutique de TNF α dans les mélanomes (25, 26).

D'autres traitements seraient susceptibles de faire augmenter le taux de procalcitonine et plus particulièrement l'administration d'immunoglobulines anti-thymocyte dans le traitement anti-rejet post-transplantation rénale. Une étude a

montré que cette injection augmentait de plus de 10 fois le taux de procalcitonine (29).

Il faut donc garder à l'esprit que certaines circonstances donnent lieu à un nombre accru de faux positifs. Il faut en tenir compte dans la démarche diagnostique.

II. INTERET CLINIQUE DE LA PROCALCITONINE

II.A. PROCALCITONINE ET SEPSIS

Le sepsis est défini comme la présence concomitante d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) et d'une infection. Pour le clinicien, il est important de différencier rapidement un sepsis d'un SIRS sans infection, et d'appliquer le traitement approprié, notamment une antibiothérapie.

La distinction entre ces deux entités est difficile. Un certain nombre de signes cliniques et biologiques aspécifiques se retrouvent dans les deux tableaux : fièvre, tachycardie, signes de choc. Par ailleurs, ni la numération formule sanguine, ni la CRP ne sont suffisamment discriminantes.

Une étude réalisée par *Assicot et coll.* a permis d'envisager l'existence d'un marqueur biologique qui puisse identifier spécifiquement les infections bactériennes (3). Ils ont étudié un groupe de 79 enfants hospitalisés en pédiatrie pour suspicion de sepsis. Ils ont observé un taux de procalcitonine élevé (de 6 à 53 ng/mL) chez 100% des 19 enfants souffrant d'un sepsis sévère alors que 86% des 21 enfants souffrant d'infections virales avaient un taux de procalcitonine ne dépassant pas 1,4 ng/mL, que 100% des 11 enfants ayant une d'infection bactérienne localisée avaient des taux

de procalcitonine faible (0,3 à 1,5 ng/mL) et que 100% des 21 enfants ne présentant pas d'infection avaient un taux de procalcitonine indétectable. Ces résultats suggèrent que la stimulation massive de la procalcitonine requiert une infection bactérienne systémique, alors que les infections bactériennes localisées et les infections virales ne provoquent qu'une faible augmentation de la procalcitonine.

Deux méta-analyses sont arrivées à des conclusions similaires. La première méta-analyse effectuée par *Simon et coll.* a été réalisée sur 12 études portant sur des patients hospitalisés, que ce soit en réanimation ou non (38). La population n'était pas homogène et présentait des tableaux cliniques diverses (sepsis, sepsis sévère, choc septique, défaillance multi-viscérale, méningite, pneumonie, infections nosocomiales). Les auteurs ont observé que les performances de la procalcitonine pour le diagnostic de sepsis étaient élevées (une sensibilité de 88% et une spécificité de 81% avec une aire sous la courbe (AUC) de 0,89). La deuxième méta-analyse regroupant 25 études portait sur des patients hospitalisés en réanimation ou en chirurgie et présentant un sepsis, un sepsis sévère ou un choc septique (39). Lorsque le sepsis était comparé aux inflammations systémiques d'origine non-infectieuse, la sensibilité et la spécificité globales étaient d'un peu plus de 80% chacune, avec une AUC de 0,78. Par ailleurs, l'Odds-Ratio (OR) de la procalcitonine était de 15,7. Cela signifie que le risque d'avoir une procalcitonine positive chez patients infectés est 16 fois plus important que chez les patients non-infectés.

Toutes ces données laissent penser que la procalcitonine pourrait être utilisée en première intention en cas de suspicion de sepsis.

II.B. PROCALCITONINE ET BACTERIEMIE

Différentes populations étudiées ont permis d'identifier la procalcitonine comme un bon marqueur d'hémoculture positive.

Aalto et coll. ont observé, chez des patients admis aux urgences pour suspicion d'infection systémique, une sensibilité de 92% et une valeur prédictive négative de 98% pour le diagnostic de bactériémie, à une valeur seuil de procalcitonine de 0,4 ng/mL, avec une AUC de 0,85 (33). Des résultats similaires ont été retrouvés par *Chirouze et coll.* qui ont observé, à un seuil de procalcitonine de 0,4 ng/mL, une sensibilité de 95,2% et une valeur prédictive négative de 98,8% pour le diagnostic de bactériémie (34). Dans une étude réalisée sur une population de patients âgés de plus de 65 ans et admis dans un service d'urgence gériatrique pour fièvre, il a été observée une sensibilité de 92% et une valeur prédictive négative de 97% à une valeur seuil de 0,2 ng/mL (35). Une autre étude réalisée chez des patients consultant aux urgences pour une fièvre supérieure ou égale à 38,5°C a montré une sensibilité de 87% et une valeur prédictive négative de 92% pour le diagnostic de bactériémie, à une valeur seuil de 0,2 ng/mL (36).

Par contre, cette sensibilité diminue à 85,7% lorsqu'on fixe le seuil de procalcitonine à 0,55 ng/mL (33) voire à 57% à une valeur seuil de procalcitonine de 0,5 ng/mL (35).

Cette caractéristique de la procalcitonine a été utilisée dans une étude portant sur le diagnostic d'endocardite. Le dosage initial de procalcitonine était significativement plus élevé chez les patients ayant un diagnostic confirmé d'endocardite (6,56 vs 0,44 ng/mL, $p < 0,001$) (37).

Enfin dans une méta-analyse portant sur des patients pris en charge dans un service d'urgences, *Jones et coll.* ont retenu 17 études sur 348 publications,

concernant 2008 patients. Ils concluent au faible apport diagnostique de la procalcitonine dans les bactériémies avec une sensibilité de 76 % (95% CI 0,66 to 0,84) et une spécificité de 70 % (95% CI 0,60 to 0,79), en poolant les résultats des études utilisant un seuil de 0,5 ou 0,4 ng/mL (40).

II.C. PROCALCITONINE ET MENINGITE

La distinction entre méningite bactérienne et méningite virale est un problème pour le clinicien, la méningite étant une urgence thérapeutique.

Le travail effectué par *Gendrel* (41) a permis de montrer, chez l'enfant, une différence significative entre les taux sériques de procalcitonine dans les méningites bactériennes (4,8-110 ng/L) et les méningites virales (0-1,7 ng/L). Une étude réalisée par *Viallon et coll.* réalisée sur 105 patients adultes retrouve une sensibilité et une spécificité de 100% si on place le seuil de décision à 0,2 ng/L (42). Dans ces études, la CRP, elle, ne permet pas de faire une discrimination entre les 2 types de méningite.

Le taux de procalcitonine présente une sensibilité de 94 à 100% et une spécificité de 93 à 100% ce qui fait de la procalcitonine un très bon marqueur de méningite bactérienne.

L'intérêt principal du dosage de la procalcitonine dans ce contexte est la prise en charge thérapeutique des méningites à examen direct négatif, notamment dans le cas des méningites à formule du LCR panachée.

II.D. PROCALCITONINE ET BRONCHO-PNEUMOPATHIES

Dans les infections, les poumons représentent l'une des portes d'entrée principales. Un diagnostic de certitude, pour le clinicien, est difficile car la réunion des éléments cliniques et para-cliniques, dans certains cas, ne suffit pas. Cela aboutit à une prescription massive d'antibiotiques avec, comme conséquence, un surcoût non négligeable et l'apparition de souches bactériennes résistantes.

Il semblerait que la procalcitonine soit, dans ce cas précis, un véritable outil de décision thérapeutique. L'équipe de *Christ-Crain et coll.* a mis en place une étude qui a démontré les bénéfices de la procalcitonine dans l'utilisation des antibiotiques en milieu hospitalier (43). Les patients consultant aux urgences pour suspicion d'infection respiratoire basse étaient randomisés en deux groupes :

- un groupe pour lequel l'antibiothérapie était guidée par le dosage de la procalcitonine. Les patients étaient classés en quatre sous-groupes. Un taux de procalcitonine inférieur à 0,1 ng/mL suggérait l'absence d'infection bactérienne et l'initiation de l'antibiothérapie était fortement déconseillée. Un taux de procalcitonine compris entre 0,1 et 0,25 ng/mL indiquait qu'une infection bactérienne était peu probable et l'initiation de l'antibiothérapie était déconseillée. Un taux de procalcitonine compris entre 0,25 et 0,5 ng/mL indiquait une possible infection bactérienne et l'initiation de l'antibiothérapie était conseillée. Un taux de procalcitonine supérieur à 0,5 ng/mL suggérait la présence d'une infection bactérienne et l'antibiothérapie était fortement conseillée.
- l'autre groupe qui était pris en charge de façon habituelle.

Les deux groupes étaient comparables à l'inclusion et dans leur profil évolutif à 30 jours. Dans le groupe standard, 83% des patients ont reçu des antibiotiques contre

seulement 44% du groupe guidé par la procalcitonine. Cette étude a montré que la procalcitonine était un excellent outil de décision dans un contexte d'urgence, dans ce cadre précis des infections respiratoires basses.

Une étude portant sur des patients chez qui on suspectait une pneumopathie communautaire a montré la même proportion de réduction de l'utilisation des antibiotiques, à savoir environ 50% (44). Par ailleurs, elle rapportait que le suivi de la décroissance de la procalcitonine permettrait de réduire de façon significative la durée de l'antibiothérapie. Dans une autre étude, cette durée a été réduite de 25% sans compromettre l'évolution de la maladie, avec une valeur seuil de procalcitonine ramenée à 0,25 ng/L (45).

II.E. PROCALCITONINE ET MALADIES SYSTEMIQUES

La fièvre est un motif de consultation des patients sous traitement immunosuppresseur pour une maladie systémique. La difficulté du diagnostic réside dans la distinction entre une poussée évolutive de la maladie et une complication infectieuse qui est une urgence thérapeutique du fait du traitement immunosuppresseur.

Il semble que la procalcitonine soit un bon facteur discriminant bien qu'un certain nombre de situations engendre des faux positifs. Une étude portant sur des patients atteints de lupus systémique ou de vascularite à ANCA a comparé la procalcitonine à d'autres marqueurs de l'inflammation : la CRP, l'interleukine 6, la néoptérine (46). Il a été montré que les taux de procalcitonine n'augmentaient pas lors de poussée de la maladie systémique. Elles n'ont augmenté que dans les complications infectieuses survenues chez 11 patients ayant une vascularite à ANCA.

Les autres marqueurs biologiques augmentaient dans les 2 situations, avec une spécificité de 15%. Cette augmentation de la procalcitonine a été démontrée dans les complications infectieuses des lupus systémiques et non dans les poussées évolutives de la maladie (47).

Une autre étude a rapporté une absence d'élévation de la procalcitonine au cours des poussées de la maladie de Behçet (48).

Ces résultats suggèrent qu'il est impératif de chercher un foyer infectieux lors d'un pic fébrile dans toutes les maladies systémiques, même si le taux de procalcitonine peut augmenter lors de poussées évolutives.

II.F. PROCALCITONINE : MARQUEUR PRONOSTIQUE

A côté de l'utilisation diagnostique du marqueur, les applications pronostiques sont peut-être plus intéressantes. Elles avaient déjà été identifiées lors de l'étude réalisée par *Assicot* (3). Les enfants présentant les états infectieux les plus graves étaient également ceux qui avaient les taux de procalcitonine les plus élevés. Depuis, un certain nombre d'auteurs ont rapporté que les valeurs de procalcitonine augmentaient graduellement en fonction de l'état septique selon la classification internationale en SIRS, sepsis, sepsis sévère et choc septique (49, 50, 51, 52). Les performances étaient meilleures lorsque la procalcitonine était comparée à différents paramètres comme le TNF-alpha, l'IL-6, l'IL-8, la CRP ou le taux de lactates avec des seuils de procalcitonine entre 1 et 2 ng/mL pour le diagnostic de sepsis (49, 50, 51). Le taux de procalcitonine est également corrélé aux scores de gravité utilisés en réanimation comme l'APACHE III (*acute physiology and chronic health evaluation*) ou

au *pneumonia severity index* utilisé pour évaluer la gravité des pneumonies communautaires (53, 54).

Concernant la mortalité, les taux de procalcitonine étaient plus élevés chez les patients décédés que chez les survivants (53, 55, 56, 57).

Une étude réalisée sur des patients atteints de paludisme à *Plasmodium falciparum* a montré que le taux de procalcitonine était corrélé à la parasitémie et à la gravité de l'accès. Six des sept patients décédés avaient un taux de procalcitonine supérieur à 25 ng/mL. Enfin, la décroissance de la procalcitonine dès le deuxième jour de traitement n'était observée que chez les survivants (23).

Par conséquent, on peut considérer que l'augmentation de la procalcitonine est directement proportionnelle à la sévérité du sepsis et donc au pronostic. A l'inverse, une décroissance rapide du taux de procalcitonine chez des patients sous traitement permet d'entrevoir une évolution favorable.

III. PROCALCITONINE ET NEUTROPENIE FEBRILE

Pour le clinicien, la difficulté réside d'une part, dans la distinction des fièvres d'origine bactérienne des fièvres d'origine indéterminée et d'autre part, dans l'identification des patients infectés ayant le plus mauvais pronostic. Dans ce contexte, il semble que la procalcitonine se révèle être un outil d'orientation diagnostique intéressant. Rappelons que les polynucléaires neutrophiles ne sont pas des cellules prépondérantes dans la sécrétion de la procalcitonine.

III.A PROCALCITONINE ET INFECTION DOCUMENTEE

Plusieurs études ont montré un taux de procalcitonine significativement plus élevé dans les infections microbiologiquement ou cliniquement documentées (tableau 2) que dans les fièvres non documentées (58, 59, 60, 61, 62).

Tableau 2. Comparaison des taux de procalcitonine suivant le caractère documenté ou non de la fièvre chez les patients neutropéniques

	Type de Néoplasie	Nombre de patients	Taux PCT (médiane) en ng/ml		<i>p</i>
			Inf. non documentées	Inf. documentées	
<i>Bernard et al. 1998</i>	Hémopathie	32	0,23	0,52	<0,05
<i>Engel et al. 1999</i>	Hémopathie / Tumeur solide	103	0,26	0,51	0,03
<i>Ruokonen et al. 1999</i>	Hémopathie	28	0,3	0,5	<0,01
<i>De Bont et al. 2000</i>	Hémopathie / Tumeur solide	66	0,26	0,34	NS
<i>Fleishback et al. 2000</i>	Hémopathie / Tumeur solide	376	0,24	0,34	<0,01

Bernard et coll. ont étudié 32 épisodes de neutropénie fébrile chez des patients adultes atteints d'hémopathie maligne (58). Au premier jour de fièvre, la médiane dans les fièvres non documentées était de 0,23 ng/mL alors qu'elle est de 0,52 ng/mL dans les infections documentées. La différence est significative ($p < 0,005$). Plus récemment, une étude réalisée chez des enfants atteints de leucémie aigue lymphoblastique montrait des taux de procalcitonine significativement plus élevés dans les infections documentées (63).

Dans une population adulte de 66 épisodes de neutropénie fébrile, *De Bont et coll* ne retrouvaient pas de différence significative ($p=0,26$) entre les infections documentées et les fièvres non documentées (61).

Un certain nombre d'études avait pour objectif de déterminer le seuil optimal de procalcitonine dans le cadre de la détection des infections documentées (tableau 3).

Tableau 3. Performances de la procalcitonine dans le diagnostic d'infection documentées chez les patients neutropéniques fébriles

	Nombre de patients	Seuil de PCT (ng/mL)	Méthode de dosage	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
<i>Ruokonen 1999</i>	28	0.5		54.5	88.2	NP	NP
<i>Engel 1999</i>	103	0.51		51	89	87	57
<i>Bernard 1998</i>	32	0.5		60	100	100	70

Toutes les études avait fixé un seuil optimal à 0,5 ng/mL. A ce seuil, on remarquait une sensibilité médiocre (de 51 à 60%) et une très bonne spécificité (88 à 100%).

Une seule étude, plus récente, a montré, chez des enfants, une sensibilité de 95% et une spécificité de 93% (64). Cependant *les auteurs* ne précisent pas le seuil de procalcitonine étudié.

III.B. PROCALCITONINE ET BACTERIEMIE

Il semble que l'interprétation du taux de procalcitonine soit plus informative dans le diagnostic des bactériémies chez le neutropénique fébrile que pour le diagnostic d'infection documentée.

L'une des premières équipes à l'avoir démontré est celle de *Giamarellos-Bourboulis* (65). Dans cette étude, le taux médian de procalcitonine était significativement plus important dans les bactériémies que dans les infections microbiologiquement documentées (respectivement 8,23 ng/mL et 0,86 ng/mL, $p < 0.017$).

Plusieurs études ont montré par la suite des résultats similaires :

- *Jimeno* (66) a retrouvé, sur une population de 104 épisodes de neutropénie fébrile, un taux médian de procalcitonine significativement plus important dans les bactériémies que dans les infections cliniquement documentées ou les fièvres d'origine indéterminée (respectivement 1,24 ng/mL, 0,27 ng/mL, 0,21 ng/mL ; $p < 0,01$).
- *Von Lilienfeld et coll.* ont retrouvé un taux médian de procalcitonine significativement plus élevé dans les bactériémies que dans les pneumonies et les fièvres d'origine indéterminée (67).
- *Kitanovski* (63), *Hitoglou-Hazi* (64) et *Stryjewski* (87) ont obtenu des résultats similaires.

Ces résultats sont comparables qu'il s'agisse d'une population d'adultes ou d'enfants.

S'il est reconnu que la procalcitonine est un marqueur qui s'élève rapidement et de façon importante en cas de bactériémie, les études divergent sur son pouvoir discriminant. En effet, la sensibilité pour le diagnostic de bactériémie varie de 44,2% à 92,9% selon les auteurs (tableau 4).

Tableau 4. Critères d'évaluation diagnostique de la procalcitonine dans le cadre des bactériémies

	Type population	Nombre de patients	Seuil PCT (ng/mL)	Méthode de dosage	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
<i>Engel 1999</i>	adulte	103	0.51		73	86	73	86
<i>Giamarellos-Bourboulis 2000</i>	adulte	115	0.5		92.9	45.5	81.3	NP
<i>Jimeno 2003</i>	adulte	104	0.5		66.7	NP	NP	93.9
<i>Giamarellou 2003</i>	adulte	158	1		44.2	64.3	82.1	18.8
<i>Von Lilienfeld 2004</i>	adulte	53	0.62		72	NP	NP	84
<i>L. Kitanovski 2006</i>	enfant	68	0.55		93.8	NP	NP	97.3

D'après *Jimeno et coll.* une bactériémie peut être éliminée dans 93,9% des cas pour un taux de procalcitonine inférieur à 0,5 ng/mL avec une sensibilité moyenne, soit 72% (66). Lorsque la procalcitonine est associée à un score de sévérité tel que le MASCC score index (annexe 1), la sensibilité s'améliore (86,7%). Il en est de même lorsque la procalcitonine est associée à un autre marqueur biologique comme l'IL-8 (68).

Certains auteurs ont classé les bactériémies en fonction du type de bactérie retrouvée. D'après *Ruokonen* (60), les patients qui présentaient une bactériémie à Gram négatif avaient un taux de procalcitonine supérieur à 0,5 ng/mL (100% des cas) tandis que ceux qui présentaient une bactériémie à Gram positif avaient une procalcitonine indétectable.

Cette donnée semble confirmée par *Giamarellos-Bourboulis EJ* (65) qui observa un taux médian de procalcitonine largement supérieur pour les bactériémies à Gram négatif (12,37 ng/mL) par rapport à celles à cocci à Gram positif (1,29 ng/mL). *Giamarellou* (69) a retrouvé une différence significative entre les bactériémies dues aux bactéries à Gram négatif et les staphylocoques à *coagulase négative* (CNS).

Dans cette dernière étude, lorsqu'on compareait les bactériémies aux autres sous-populations (infections localisées et fièvre d'origine indéterminée), la différence n'était pas significative. Cela était probablement dû à une grande proportion de CNS détectés par les hémocultures (50% des germes retrouvés). Le taux moyen de procalcitonine chez les CNS, les autres cocci à Gram positif et les bactéries à Gram négatif étaient respectivement de 0,83 ng/mL (+/- 0,21), 3,22 ng/mL (+/- 1,62) et 6,22 ng/mL (+/- 2,49).

D'après *Fleischback et coll.*, le seuil optimal de détection d'une bactériémie à Gram négatif est 0,5 ng/mL avec une sensibilité modérée à 62,5% et une spécificité à 81,5% (62). Lorsqu'on fixe un seuil de 1,1 ng/mL, la sensibilité est de 57% avec une spécificité de 94% (59). Une bactériémie à Gram négatif pourrait être éliminée dans 92% des cas si le taux de procalcitonine est inférieur à 1,1 ng/mL.

Persson (70) a évalué la procalcitonine à un seuil de 0,5 ng/mL pour la détection de bactériémie non-CNS et trouve une sensibilité de 58% avec une valeur prédictive négative de 87%. Dans cette étude, l'auteur étudiait la procalcitonine suivant le délai qui séparait le prélèvement du début de la fièvre. Ainsi, à un seuil de procalcitonine de 1,3 ng/mL, la sensibilité (79%) était plus importante quand la procalcitonine était prélevée entre 20 et 30 heures après le début de la fièvre, alors qu'elle était de 75% quand ce délai était compris entre 30 heures et 2 jours.

III.C PROCALCITONINE : MARQUEUR PRONOSTIQUE

Toutes les études effectuées chez les patients immunocompétents ont démontré un intérêt à utiliser la procalcitonine comme facteur pronostique. La procalcitonine permettrait, par ailleurs, de juger l'efficacité d'une thérapie dirigée contre l'infection microbienne. Cette question a été étudiée chez les patients neutropéniques.

Jimeno (66) a étudié la relation entre la valeur de la procalcitonine et la survenue d'un échec défini par :

- la persistance de la fièvre plus de 72 heures ou sa réapparition avec ou sans bactériémie,
- la progression de l'infection ou l'aggravation des signes d'infection pouvant aller jusqu'au choc septique voire jusqu'au décès.

Dans cette étude, la proportion de patients présentant un taux de procalcitonine supérieur à 0,5 ng/mL était plus importante chez les patients en échec de traitement. La sensibilité pour prédire la survenue d'un échec de traitement était de 70% à une valeur seuil de 0,5 ng/mL. La sensibilité augmentait à 90% en cas d'utilisation croisée de la procalcitonine avec le MASCC score index. Dans cette série, 76% des patients présentaient un faible risque de complications sévères, selon le MASCC score index.

Persson (71) considère qu'il n'y a pas de risque d'aggravation pour 91% des patients si la procalcitonine reste inférieure à 0,4 ng/ml durant 3 jours de suite. Cette étude a également montré des taux de procalcitonine

significativement plus élevés chez les patients dont l'épisode de neutropénie fébrile allait se compliquer.

D'après une autre étude effectuée dans notre service (72), la valeur de la procalcitonine semblait refléter la gravité des patients neutropéniques fébriles. On retrouvait plus fréquemment un taux de procalcitonine inférieur à 0,5 ng/mL chez les patients sans signes de sepsis grave ou de choc ainsi que chez les patients non bactériémiques. Inversement, les taux de procalcitonine supérieurs à 0,5 ng/mL augmentaient avec la sévérité du sepsis et l'existence d'une bactériémie.

IV. TECHNIQUES DE MESURE DE LA PROCALCITONINE

Au terme d'une vingtaine d'années de recherche, Il apparaît que la procalcitonine est un outil diagnostique d'urgence et joue un rôle de facteur pronostique. Par ailleurs, différents auteurs ont montré un intérêt à détecter des taux faibles de procalcitonine dans un certain nombre de pathologies. Il va de soi que les techniques de mesure ont du s'améliorer en termes de détection, de précision et de rapidité d'exécution.

Plusieurs techniques de dosage existent sur le marché, chacune apportant son intérêt.

IV.A. IMMUNODOSAGE EN CHIMILUMINESCENCE

IV.A.1. Le test manuel : LE LIA® (B.R.A.H.M.S.)

Il s'agit d'un immunodosage en chimiluminescence en une étape utilisant le principe du tube revêtu avec deux anticorps monoclonaux qui sont placés en excédent. Ce test se fait manuellement.

Deux tests sont réalisés. Le deuxième sert de contrôle.

On pipette 20µl de l'échantillon qui peut être soit du plasma soit du sérum (jamais le sang total) et 250 µl de traceur dans le tube revêtu d'un anticorps monoclonal spécifique de la calcitonine (Coated tube System). Le traceur est un anticorps anti-calcitonine monoclonal marqué à l'acridine. On laisse incuber pendant une heure à température ambiante (18-25°C) sur un appareil rotatif horizontal dans le noir.

Après incubation, on enlève le traceur par un lavage soigneux que l'on effectue 3 fois en utilisant la solution de lavage et on laisse sécher 10 minutes. Il se produit donc une réaction de type « sandwich » par laquelle l'anticorps luminescent est lié à la surface du tube (figure 3).

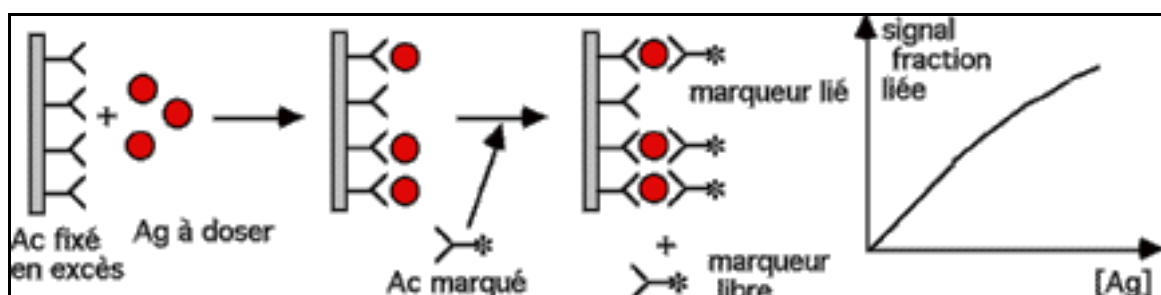


Figure 3 : Schéma représentant la technique sandwich.

Puis on mesure le résultat pendant 1 seconde dans un luminomètre. Pour la mesure, de l'hydroxyde de sodium puis de l'eau oxygénée sont injectés automatiquement dans le tube par le luminomètre. La réaction chimique produit une émission courte de lumière qui sera quantifiée. La taille du signal luminescent est directement proportionnelle à la concentration en procalcitonine. On calcule le résultat à partir d'une courbe standard qui est établie sur les valeurs de signal luminescent des standards apportés (concentrations antigène connues, calibrées de la procalcitonine humaine intacte et synthétique). On peut également lire les concentrations de procalcitonine inconnues sur une courbe modèle établie par B.R.A.H.M.S. et qui donne les valeurs du signal de luminescence des calibres apportés (figure 4).

La procédure dans son ensemble dure environ 2 heures 30.

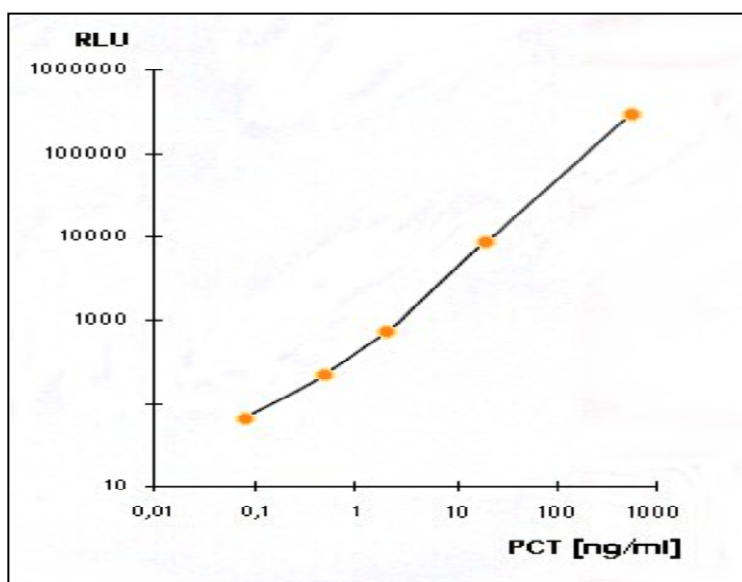


Figure 4 : Concentration de la procalcitonine en fonction du signal de luminescence

Une des caractéristiques (communiquées par B.R.A.H.M.S.) de ce test est l'absence d'effet crochet jusqu'à 1500 ng/mL. L'effet crochet correspond à une chute du signal en présence d'une trop forte concentration d'antigène. Il en résulte une liaison insuffisante de l'antigène à l'anticorps et donc non quantitative à la phase solide.

L'inconvénient de ce test est une faible sensibilité fonctionnelle (définie comme la plus petite valeur détectable avec une précision inter-essai de 20%) avec une limite de détection à 0,3 ng/mL. Cela signifie qu'il n'est pas assez sensible pour les augmentations faibles à modérées de la procalcitonine, ce qui limite l'utilisation diagnostique dans des conditions autres que le sepsis.

IV.A.2. L'essai automatisé : LE LIAISON® (B.R.A.H.M.S.)

C'est un essai automatisé quantitatif qui repose sur un immunodosage en chimiluminescence en deux étapes utilisant deux différents anticorps monoclonaux hautement spécifiques pour le revêtement de la phase solide (particules magnétiques) et pour le traceur.

On pipette 75 μ L d'échantillon, soit du sérum soit du plasma (jamais le sang total), et 100 μ L de traceur anticorps dans le tube test. Le traceur est un anticorps anti-calcitonine monoclonal marqué par de l'isoluminol.

Une première incubation est effectuée pendant 10 minutes. Puis, on additionne 20 μ L de particules revêtues d'anticorps magnétiques. Ce sont des anticorps anti-katacalcine monoclonaux de souris.

Une deuxième incubation est faite pendant 10 minutes. Un cycle de lavage soigneux est réalisé pour éliminer l'excès de traceur.

La mesure est faite en 3 secondes et le calcul est fait automatiquement par le système.

La procédure dure environ 30 à 45 minutes.

L'automate peut délivrer jusqu'à 180 résultats par heure.

L'avantage de ce test est la rapidité d'obtention du résultat. De plus, il n'y a pas d'effet crochet jusqu'à 1000 ng/mL.

Par contre, comme pour le LIA®, on note une faible sensibilité fonctionnelle avec une limite de détection à 0,3 ng/mL.

Les coefficients de variation intra-essai et inter-essai sont respectivement inférieurs à 5% et 10%.

V.B. IMMUNODOSAGE EN ELECTROCHIMILUMINESCENCE

Il s'agit du test Eclesys® PCT qui s'utilise sur les analyseurs Eclesys® et Cobas Modular E170 produits par le laboratoire ROCHE. Au moment de notre étude, ce test n'était pas encore disponible.

Dans une prise d'essai de 30 µL, l'antigène est mis en présence d'un anticorps monoclonal anti-procalcitonine spécifique biotinylé et d'un anticorps monoclonal anti-procalcitonine spécifique marqué au ruthéniuma. Il se produit alors une réaction de type « sandwich ».

Les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell.

Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en deux points et une courbe de référence mémorisée dans les codes-barres du réactif.

La durée totale du cycle analytique est de 18 minutes. La sensibilité fonctionnelle est importante avec une limite de détection inférieure à 0,06 ng/mL. La sensibilité analytique est de 0,02 ng/mL. Le test ne montre pas de réactions croisées avec les substances suivantes : katalcalcine humaine, calcitonine humaine, neuropeptide alpha-CGRPb humain, bêta-CGRP humain.

IV.C. IMMUNOCHROMATOGRAPHIE : LE PCT-Q® (B.R.A.H.M.S.)

Il s'agit d'un test immunochromatographique pour la mesure de procalcitonine dans le sérum ou le plasma. Il est indépendant d'un appareil avec un temps d'incubation de 30 minutes, sans nécessité de calibrage.

Le test utilise un anticorps anti-katalcalcine de souris monoclonal (traceur) conjugué avec de l'or colloïdal, et un anticorps anti-calcitonine polyclonal de mouton (en phase fixe). Après l'application de l'échantillon du patient (sérum ou plasma) sur les bandes de test, le traceur se lie à la procalcitonine de l'échantillon et un complexe anticorps-antigène marqué apparaît. Ce complexe bouge au moyen d'une force capillaire à travers le système de test et passe ainsi la zone de la bande du test. Là, le

complexe anticorps-antigène marqué se lie à l'anticorps anti-calcitonine fixé et forme un complexe « sandwich ».

Le test se fait en une étape: on pipette 200 µL de sérum ou plasma dans la cavité circulaire. On doit noter l'heure sur la carte de référence. Puis on laisse incuber pendant 30 minutes à température ambiante.

Après 30 minutes (maximum 45 minutes), on détermine l'intervalle de concentration de la procalcitonine de l'échantillon en comparant l'intensité de la bande test avec l'abascq de couleur de la carte de référence. L'intensité de la couleur de la bande est directement proportionnelle à la concentration de procalcitonine. Avec une concentration inférieure à 0,5 ng/mL; le complexe « sandwich » n'est pas visible.

Il existe 4 catégories de concentrations en fonction de l'intensité:

>Catégorie I: inférieure à 0,5 ng/mL

>Catégorie II: 0,5-2 ng/mL

>Catégorie III: 2-10 ng/mL

>Catégorie IV: supérieure ou égale à 10 ng/mL

Le traceur non lié diffuse dans la zone de bande de contrôle, y est fixé et engendre une bande de contrôle de couleur rouge intense. Si elle n'est pas visible, le test n'est pas valable et le résultat ne pourra pas être exploité.

Ce test a été comparé au LIAISON®. Ont été réalisées 2 études : la première dans des conditions expérimentales (30) et la deuxième dans des conditions d'utilisation de routine (31). Il a été montré une corrélation exacte des résultats dans plus de 80% des cas (30). Dans 99,2% des cas, les résultats étaient corrélés dans la catégorie exacte ou dans les catégories juste supérieures ou inférieures (31).

Cela signifie que les taux de procalcitonine augmentés doivent conduire à la recherche intensive d'une infection localisée. Les taux de procalcitonine supérieurs à 10 ng/mL indiquent la présence probable d'une infection sévère ou d'un choc septique.

Les données fournies par le laboratoire B.R.A.H.M.S. montrent une spécificité de 92 à 98% et une sensibilité de 90 à 92%.

IV.D. IMMUNODOSAGE EN PHASE HOMOGENE

Il s'agit du test automatisé quantitatif Kryptor® (B.R.A.H.M .S.). Il repose sur un immunodosage en phase homogène (technique « sandwich ») utilisant la technologie TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission) qui est basée sur un transfert d'énergie non radiatif amplifié.

On utilise 2 conjugués contenus dans des ampoules: un premier qui contient un anticorps anti-calcitonine polyclonal de mouton conjugué avec de l'euporium crypté, un tampon, de l'albumine bovine, des immunoglobulines de souris non-immunisés et du fluorure de potassium; un deuxième dans lequel il y a un anticorps anti-katacalcine monoclonal conjugué avec du XL665, un tampon, de l'albumine bovine, des immunoglobulines de souris non-immunisés et du fluorure de potassium.

Les étapes du dosage se déroulent comme suit: on distribue les conjugués et les échantillons dans les puits et une mesure du signal émis est faite périodiquement. Si un échantillon présente une concentration plus élevée que celle de la zone de lecture directe, il est détecté dans les toutes premières secondes de l'incubation et est dilué puis mesuré automatiquement.

Les 50 µL d'échantillon (sérum ou plasma) sont automatiquement pipetés dans le tube test. L'incubation dure 19 minutes avec un dosage continu.

Le résultat est calculé automatiquement par le système.

Les autres caractéristiques de ce test sont un calibrage de l'automate stable pendant 15 jours et une stabilité du kit assurée pendant 29 jours.

Les anticorps utilisés dans ce dosage ne montre pas de réactions croisées avec la calcitonine et la katacalcine humaines.

Une étude réalisée par *Steinbach et coll.* portant sur 696 échantillons de plasma, a montré une sensibilité fonctionnelle de 0,04 ng/mL. Les précision intra et inter-essai étaient respectivement sous les seuils de 5% et 10%. Ces résultats étaient supérieurs à ceux du LUMItest® (32).

Il a été montré que le temps mis pour 50 résultats était de 45-60 minutes avec le Kryptor® alors qu'il était d'au moins 3 heures avec le LUMItest®.

Cette étude comparait, dans une cohorte de patients atteints de pancréatite surinfectée, les résultats trouvés avec le LUMItest® et le Kryptor®. Le diagnostic de pancréatite surinfectée restait inchangé.

Par conséquent, ce test a des performances comparables au LUMItest® avec une meilleure rapidité de réalisation.

IV. PRESENTATION DE L'ETUDE

IV.A. OBJECTIF DE L'ETUDE

Cette étude se propose de comparer deux tests de dosage de la procalcitonine dans le cadre de la neutropénie fébrile, à savoir le dosage semi-quantitatif PCT-Q® de B.R.A.H.M.S. et l'essai automatisé quantitatif Kryptor® de B.R.A.H.M.S.

L'objectif principal est de comparer la concordance des résultats pour ces deux méthodes.

L'objectif secondaire est de comparer les performances diagnostiques de ce test sur leur capacité à prédire la mortalité à 30 jours et l'apparition d'une hémoculture positive.

IV.B. METHODE

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique conduite dans le service des urgences de l'hôpital Saint Louis du 22 août 2004 au 30 juillet 2006.

IV.B.1. Critères d'inclusion

Tout patient présentant aux urgences une hyperthermie définie par une fièvre supérieure à 38,3 degrés ou à 38 degrés à deux reprises à une heure d'intervalle et une neutropénie définie par un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500

éléments/mm³ ou inférieur à 1000 éléments/mm³ avec une décroissance attendue sous les 500 éléments/mm³.

IV.B.2. Critères d'exclusion

Si un patient consultait à deux reprises pour un même épisode de neutropénie, il n'était inclus que pour la première consultation.

IV.B.3. Critère de jugement et analyse statistique

Pour l'objectif principal, le critère de jugement est le taux de concordance mesuré par l'indice kappa et interprété suivant *Altman* (tableau 5).

Tableau 5. Interprétation du kappa selon Altman (1991)

Valeur de kappa	Qualité de la concordance
< 0.20	Mauvaise
0.21 – 0.40	Faible
0.41 – 0.60	Modérée
0.61 – 0.80	Bonne
0.81 – 1.00	Très bonne

Pour les objectifs secondaires, les critères de jugement sont l'apparition d'une hémoculture positive évaluée par la construction d'une courbe ROC (*Receiver Operating Characteristics*) et la mesure de l'AUC (*Area Under Curve*), et la mortalité à 30 jours évaluée par la technique de l'Odds-Ratio.

L'analyse statistique des données a été réalisée avec l'aide du Département de Biostatistique et Informatique Médicale de l'hôpital Saint Louis.

IV.C. DEROULEMENT DE L'ETUDE

L'accueil des patients était assuré par l'Infirmière d'Accueil et d'Orientation (IAO). Les patients étaient alors orientés en fonction du degré de gravité à l'aide d'une classification de triage (CIMU : Classification Infirmière des Malades d'Urgences).

Pour ces patients étaient recueillis :

- Le pouls, la tension artérielle, la fréquence respiratoire, la saturation périphérique en oxygène et la température ;
- Les antécédents, l'histoire de la maladie et les traitements en cours.

Le patient était alors vu par un médecin (senior ou interne) qui précisait l'interrogatoire et faisait son examen clinique. En outre, il devait recueillir :

- Les éléments du MASSC score index ;
- Les facteurs de risque d'infection sévère (annexe 2).

Un bilan biologique était prélevé et acheminé au laboratoire d'analyses biologiques et bactériologiques (annexe 3). Il comportait :

- Une numération formule sanguine avec taux de plaquettes sanguines ;
- Une glycémie, un ionogramme sanguin avec créatininémie et urémie ;
- Un bilan hépatique comprenant une bilirubinémie totale et libre, les transaminases, les phosphatases alcalines et les GGT ;
- Au moins deux hémocultures dont un sur le cathéter central si il était présent ;
- Un tube était prélevé pour le dosage de la procalcitonine par le PCT-Q®.
Le dosage était réalisé immédiatement dans le laboratoire de biochimie ;

- Un tube était prélevé pour une sérothèque et congelé à – 80°C afin de réaliser, dans un deuxième temps, un dosage avec l'automate Kryptor®.

Pour rappel, le Kryptor® est une technique de mesure quantitative et continue. Les résultats du PCT-Q®, qui est une technique de mesure semi-quantitative, étaient rendus en fonction de 4 catégories :

- Catégorie I: inférieure à 0.5 ng/mL
- Catégorie II: 0.5-2 ng/mL
- Catégorie III: 2-10 ng/mL
- Catégorie IV: supérieure ou égale à 10 ng/mL

Si il y avait présence de signe de gravité, le bilan biologique était complété par :

- Gaz du sang artériel avec lactatémie ;
- LDH ;
- Calcémie et phosphorémie ;
- TP-TCK, taux de fibrinogène ;
- RAI.

Concernant les autres examens complémentaires, on réalisait de façon systématique une radiographie pulmonaire de face à compléter avec une incidence de profil en fonction du point d'appel infectieux.

D'un point de vue bactériologique, outre les hémocultures, un examen cytobactériologique des urines (ECBU) était systématiquement prélevé. En fonction

du contexte clinique, d'autres examens bactériologiques pouvaient être réalisés (coproculture, expectoration, écouvillonnages, etc...).

La positivité des hémoculture était retenue pour au moins une culture positive à germe pathogène et au moins deux cultures positifs pour un germe saprophyte (*Staphylococcus à coagulase négative*).

Au terme de cette démarche, nous évaluions la gravité de chaque patient. Les critères retenus pour apprécier la gravité du sepsis étaient :

- La gravité du sepsis classée en sepsis, sepsis grave et choc selon la définition de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation ;
- Le nombre de défaillances d'organes.

V. RESULTATS

V.A. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

Dans la population étudiée, 243 épisodes de neutropénie fébrile ont été pris en charge dans le service d'urgence. Sur les 243 patients, il s'agissait, pour 5 épisodes, d'une continuité de neutropénie fébrile déjà pris en charge dans le service. Le prélèvement n'a pas pu être récupéré dans 5 cas (tube égaré lors de l'acheminement au laboratoire, ou endommagé).

Un dosage de procalcitonine avec le test PCT-Q® a été réalisé chez 233 patients. Sur les 233 tubes ayant bénéficié de la mesure par le PCT-Q®, 221 dosages quantitatifs par la technique Kryptor® ont été réalisés.

Ce travail porte, donc, sur une population de 221 épisodes de neutropénie fébrile ayant bénéficié des deux techniques de dosage de procalcitonine.

On remarque que la population était plutôt jeune avec une moyenne d'âge de 53 ans (+/- 16 ans) et une prédominance d'hommes (sex ratio : 0.62).

La neutropénie était connue, à l'arrivée aux urgences, pour un peu moins d'un tiers d'entre eux. Une antibiothérapie (amoxicilline - acide clavulanique ou cefuroxime +/- fluoroquinolone de 2^o génération type ofloxacine ou ciprofloxacine) avait déjà été débutée chez 36% des patients.

On remarque que plus de 2 patients sur 3 présentaient une hémopathie maligne (tableau 6). Il s'agissait d'un lymphome dans 50% des cas (77 patients) et d'une leucémie, tous types confondus, dans 20% des cas (31 patients).

Concernant les tumeurs solides, qui représentaient un tiers des cas, les deux plus fréquents étaient les cancers pulmonaires (29 cas) et les cancers du sein (21 cas).

Tableau 6. Caractéristiques de la population de neutropénie fébrile à l'arrivée aux urgences

Caractéristiques de la population étudiée	
Patients n	221
Moyenne d'age (+/- écart-type)	53 (+/- 16 ans)
Sexe ratio mâle	0,62
Hémopathie/Tumeur solide n (%)	157 (71) / 64 (29)
Chimiothérapie récente n (%)	180 (81)
Neutropénie connue à l'arrivée n (%)	59 (27)
Antibiothérapie préalable n (%)	80 (36)
Apparition de la fièvre:	
moins de 24heures n (%)	103 (47)
entre 24 et 48 heures n (%)	39 (18)
plus de 48 heures n (%)	74 (33)
non précisé n (%)	5 (2)

A leur arrivée aux urgences, seul un tiers des patients présentait un risque faible de complication sévère suivant le MASCC score index. Les patients présentaient des un sepsis sévère dans 72% des cas, un choc dans 11% des cas, et au moins une défaillance d'organe dans 76% des cas (tableau 7).

Tableau 7. Répartition des patients en fonction de leur gravité

Sévérité des épisodes neutropéniques		
	n	%
Gravité du sepsis:		
sepsis simple	37	17
sepsis sévère	160	72
choc	24	11
Nombre de défaillances:		
aucune défaillance	76	34
une défaillance	83	38
plus d'un défaillance	62	28
MASCC Score Index < 21	75	34

Lors de la consultation aux urgences, un point d'appel clinique était évoqué chez 55% des patients. Il s'agissait principalement des portes d'entrée pulmonaire (tableau 8).

Tableau 8. Points d'appel clinique évoqués

Point d'appel infectieux		
	n	%
Infections pulmonaires	22	37
Infections cutanées	9	15
Infections ORL	18	30
Infections digestives	9	15
Infection des voies urinaires	2	33

Les infections documentées représentaient 55% des patients (tableau 9). Parmi les infections microbiologiquement documentées, un peu plus de 50% ont été mises en évidence par hémoculture (31 cas).

Tableau 9. Documentation de la fièvre

Documentation de la fièvre		
	n	%
Cliniquement documentée	60	27
Microbiologiquement documentée	61	28
Non documentée	100	45

Parmi les infections microbiologiquement documentées (hémocultures et autres prélèvements), environ 70% des germes retrouvés étaient des bacilles à Gram négatif (tableau 10). On observe une prédominance d'*Escherichia coli* et de *Pseudomonas aeruginosa* (28% des cas chacun). Les coques à Gram positif ne représentaient que 18% des cas avec une faible proportion à CNS (3 cas).

Tableau 10. Répartition des germes mis en évidence par tous types de prélèvements bactériologiques

Germes retrouvés dans les prélèvements bactériologiques		
	n	%
Bacilles à Gram négatif:	43	70
<i>Escherichia coli</i>	17	28
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17	28
<i>Pseudomonas putida</i>	1	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	3
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	3
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	2
<i>Campylobacter fetus</i>	1	2
<i>Capnocytophaga spp</i>	1	2
<i>Serratia marcescens</i>	1	2
Coques à Gram positif	11	18
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	8
<i>Staphylococcus coagulase négative</i>	3	5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	3
<i>Micrococcus spp</i>	1	2
Autres germes:	7	12
<i>Clostridium difficile</i>	3	5
<i>Bacillus spp</i>	1	2
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	2
<i>Pneumocystis carinii</i>	1	2
CMV	1	2
Total	61	100

Parmi les germes retrouvés dans les hémocultures, plus de deux tiers sont des bacilles à Gram négatif (tableau 11).

Tableau 11. Répartition des germes mis en évidence dans les hémocultures

Germes retrouvés dans les hémocultures		
	n	%
Bacilles à Gram négatif:	23	74
<i>Escherichia coli</i>	12	39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	20
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	3
<i>Campylobacter fetus</i>	1	3
<i>Serratia marcescens</i>	1	3
Coques à Gram positif:	7	23
<i>Staphylococcus coagulase négative</i>	3	10
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	7
<i>Micrococcus spp</i>	1	3
Autres:	1	3
<i>Bacillus spp</i>		
Total	31	100

Suite à la prise en charge diagnostique faite par le médecin, une hospitalisation a été décidée pour la quasi-totalité des sujets soit 98% d'entre eux. Le service de réanimation a accueilli 16 patients dont la moitié dans le cadre d'une prise en charge initiale (tableau 12).

Sur l'ensemble de la population, 22 patients sont décédés dans les 30 jours qui ont suivi l'hospitalisation. La moitié des décès étaient imputables à un sepsis.

Tableau 12. Orientation des patients hospitalisés

Orientation des patients		
	n	%
Hospitalisation	216	98
Passage en Réanimation dont:	16	7
hospitalisation initiale	8	3.5
passage secondaire	8	3.5
Décès	23	10

V.B. CARACTERISTIQUES DES TECHNIQUES DE MESURE

V.B.I. Concordance entre les deux techniques de mesure

Les mesures sont concordantes entre les deux tests dans 167 cas sur 221 soit 76% des cas. Cependant, le taux de concordance varie suivant les tranches étudiées. Ainsi le taux de concordance semble être le plus élevé (plus de 85%) dans les tranches de procalcitonine inférieures à 0,5 ng/mL (tableau 13).

Dans notre étude, le kappa s'établit à 0,59 (95%CI : 0,49-0,67), ce qui indique une concordance moyenne à assez bonne entre les deux méthodes.

Tableau 13. Nombres de cas concordants et d'erreurs de classement entre les techniques de mesure

PCT Kryptor (ng/mL)	PCT semi-quantitative (ng/mL)				Total	concordance (%)
	<0.5	0.5-2	02-10.0	>10		
<0.5	112	13	1	0	126	89
0.5-2	14	28	3	1	46	61
02-10.0	4	10	14	5	33	42
>10	0	0	3	13	16	81
Total	130	51	21	19	221	
concordance (%)	86	55	67	68		

V.B.2 Association avec une hémoculture positive

Le tableau 14 représente les valeurs de procalcitonine mesurées avec les deux méthodes en fonction de la positivité des hémocultures.

Tableau 14. Répartition des valeurs de procalcitonine en fonction de la positivité des hémocultures

	Hémoculture	
	Négative (n=190)	Positive (n=31)
PCT-Q® (ng/mL)		
<0.5 N(%)	120 (63.2)	10 (32.3)
0.5-2 N(%)	44 (23.2)	7 (22.6)
2-10.0 N(%)	13 (6.8)	8 (25.8)
>10 N(%)	13 (6.8)	6 (19.4)
PCT Krytpor® (ng/mL)		
Médiane (range)	0.26 (0-87.5)	1.61 (0.03-300)
<0.5 N(%)	117 (61.6)	9 (29.0)
0.5-2 N(%)	38 (20.0)	8 (25.8)
2-10.0 N(%)	24 (12.6)	9 (29.0)
>10 N(%)	11 (5.8)	5 (16.1)

Quelle que soit la technique de mesure utilisée, environ un tiers des patients ayant une hémoculture positive ont un taux de procalcitonine inférieur à 0,5 ng/mL.

Une hémoculture positive sera retrouvée dans seulement 45% des cas par les deux techniques.

Bien que la nature des résultats des deux méthodes soit différente (résultat par tranches pour le PCT-Q® et résultats de type continu pour le Krytpor®), nous avons tracé une courbe ROC (figure 5).

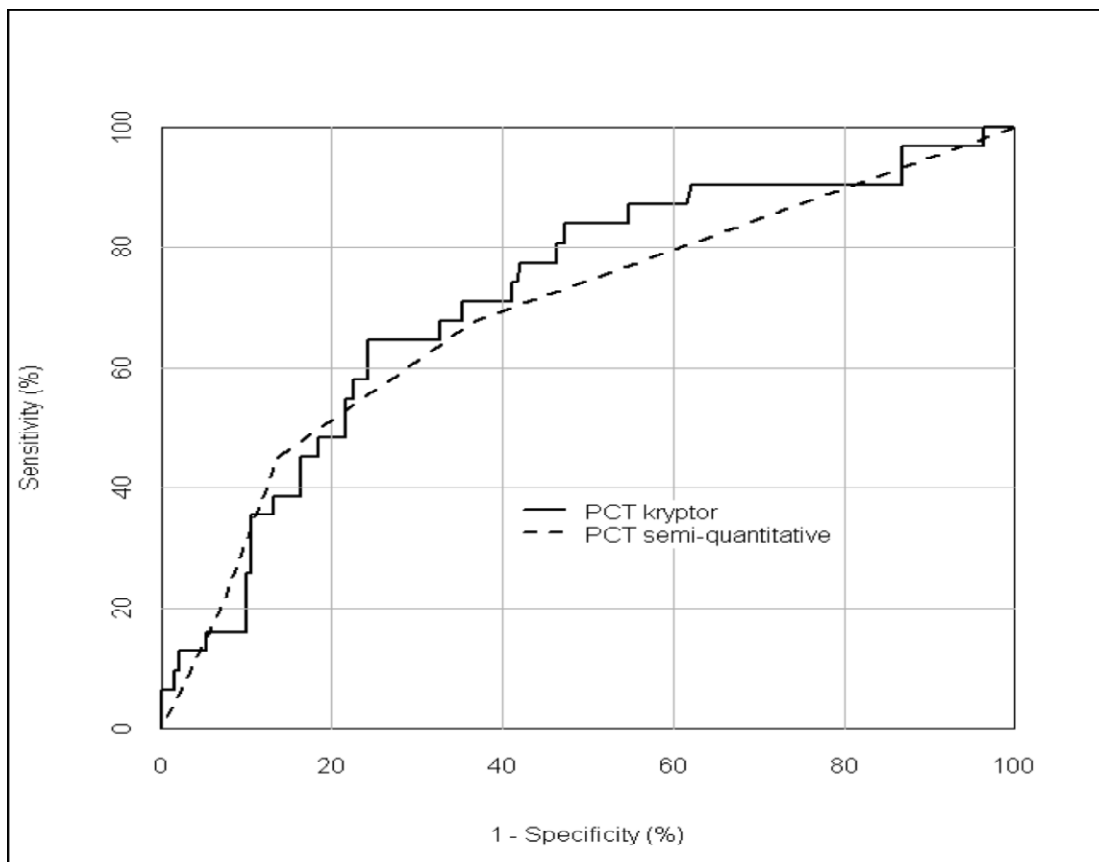


Figure 5 : Courbes ROC calculées pour le Kryptor® et le PCT-Q®

L'aire sous la courbe est de 0,689 pour le PCT-Q® et 0,694 pour le Kryptor®. Les courbes ROC montrent des performances entre les deux techniques très proches pour discriminer entre hémocultures positives et négatives. Ces deux techniques restent très moyennes pour prédire une hémoculture positive.

Si on compare les résultats obtenus avec les deux techniques au seuil de 0,5 ng/mL (tableau 15), on obtient respectivement une sensibilité de 68% et 71% pour le PCT-Q® et le Kryptor®, et une spécificité de 64 et de 62%.

Tableau 15. Répartition des hémocultures en fonction des taux de procalcitonine avec un seuil de 0,5 ng/mL mesurées avec le Kryptor® et le PCT-Q®

	Kryptor®		PCT-Q®	
	PCT < 0,5 ng/mL	PCT > 0,5 ng/mL	PCT < 0,5 ng/mL	PCT > 0,5 ng/mL
Hémoculture +	9	22	10	31
Hémoculture -	117	73	121	69

La technique Kryptor® est la seule à pouvoir améliorer la performance de la procalcitonine pour le diagnostic de bactériémie à des seuils inférieurs à 0,5 ng/mL. Si on étudie la répartition du taux d'hémocultures positives au seuil de procalcitonine de 0,2 ng/ml (tableau 16), on améliore la sensibilité qui passe de 71% (seuil de procalcitonine de 0,5 ng/mL) à 87% au détriment d'une diminution de la spécificité qui passe de 62 % (seuil de procalcitonine de 0,5 ng/mL) à 42%.

On peut noter que la proportion de patients situés dans un intervalle de procalcitonine entre 0,2 et 0,5 ng/mL (au total 42 cas), représentent un tiers de patients présentant un taux de procalcitonine inférieur à 0,5 ng/mL, soit 20% de l'échantillon total.

Tableau 16. Répartition des hémocultures en fonction des taux de procalcitonine avec un seuil de 0,2 ng/mL mesurés avec le Kryptor®

	Kryptor®	
	PCT < 0,2 ng/mL	PCT > 0,2 ng/mL
Hémoculture +	4	27
Hémoculture -	79	111

V.B.3. Valeur pronostique pour le décès à 30 jours.

Dans cette étude, le taux de mortalité à 30 jours est de 10% (tableau 12). Nous avons voulu regarder quels étaient les déterminants de la mortalité. Nous nous sommes intéressés à la procalcitonine, l'hémoculture, la documentation de la fièvre, l'existence d'une défaillance multi-viscérale et au facteur de risque d'infection sévère suivant le MASCC score index.

Suivant un système de régression logistique, le fait d'avoir une hémoculture positive n'augmente pas, de façon significative, le risque de décès dans les 30 jours (tableau 17). Au vu des différents résultats, le fait d'avoir une hémoculture positive paraît moins grave que d'avoir une fièvre documentée, une défaillance multi-viscérale ou des facteurs de risque d'infection sévère suivant le MASCC score index.

Parmi les paramètres étudiés, la présence d'un taux de procalcitonine supérieur à 10 ng/mL représente le risque le plus élevé de décès dans les 30 jours qui suivent la prise en charge aux urgences. En effet, un patient présentant un taux de procalcitonine supérieur à 10 ng/ml a environ 9 fois plus de risque avec le Kryptor® et 10 fois plus de risque, avec le PCT-Q®, de décès dans les 30 jours que les patients présentant un taux de procalcitonine inférieur à 0,5 ng/mL ($p=0.0001$). A titre de comparaison, 16 patients de cette étude présentent un taux de procalcitonine supérieur à 10 ng/mL avec la méthode Kryptor®. Le taux de décès dans cette population est de 60% ; comparativement avec la même technique de dosage, parmi 126 patients présentant un taux de procalcitonine inférieur à 0,5 ng/mL, 9 seront décédés à J30, soit un taux de décès dans cette sous-population de 7%.

Un taux de procalcitonine compris en 0,5 et 10 ng/mL n'augmente pas de manière significative le risque de décès dans les 30 jours, quelle que soit la technique utilisée.

Tableau 17. Risque de décès en fonction certains déterminants de la mortalité

	N (% du total)	N (%) décès à 30j	OR (95%CI)	P
Total	221	23 (10.4)		
Procalcitonine PCT-Q®				
<0.5	130 (58.8)	9 (6.9)	1	-
0.5-2	51 (23.1)	5 (9.8)	1.46 (0.47-4.59)	0.52
2.0-10	21 (9.5)	1 (4.8)	0.67 (0.08-5.60)	0.71
>10	19 (8.9)	8 (42.1)	9.78 (3.14-30.4)	0.0001
Procalcitonine Kryptor®				
<0.5	126 (57.0)	8 (6.3)	1	-
0.5-2	46 (20.8)	5 (10.9)	1.80 (0.56-5.81)	0.33
2.0-10	33 (14.9)	4 (12.2)	2.03 (0.57-7.22)	0.27
>10	16 (7.2)	6 (37.5)	8.85 (2.56-30.6)	0.0006
Hémoculture				
Négative	190 (80.0)	19 (10.0)	1	
Positive	31 (14.0)	4 (12.9)	1.33 (0.42-4.22)	0.62
Fièvre				
Non documentée	100 (45.2)	5 (5.0)	1	
Documentée (clinique ou microbiologique)	121 (54.8)	18 (14.9)	3.32 (1.19-9.29)	0.022
Défaillance multi viscérale				
Non	159 (71.9)	10 (6.3)	1	
Oui	62 (28.1)	13 (21.0)	3.95 (1.63-9.58)	0.002
MASCC				
Risque faible	75 (33.9)	4 (5.3)	1	
Risque élevé	146 (66.1)	19 (13.0)	2.66 (0.87-8.11)	0.086

L'association entre la procalcitonine mesurée par Kryptor® (exprimée en log en base 2) et le décès à 30 jours est significative ($p=0.0009$). La figure 6 montre que, sur une échelle logarithmique, cette association est linéaire.

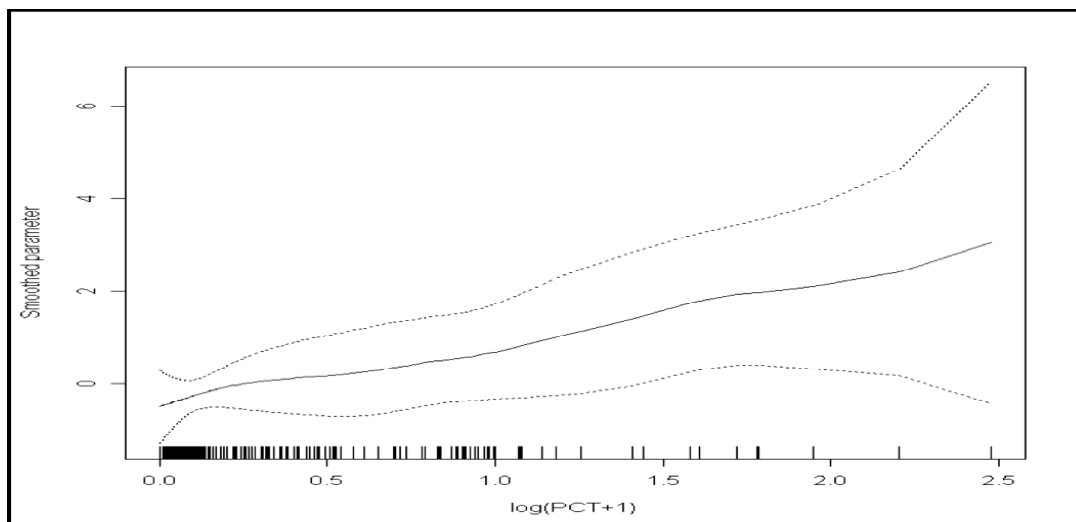


Figure 6 : Mortalité à 30 jours en fonction de la procalcitonine mesurée par Kryptor® (exprimée en log en base 2).

Si on étudie ce qui se passe pour de petites valeurs de procalcitonine mesurées par Kryptor®, à savoir celles inférieures à 0,5 ng/mL, il apparaît qu'une procalcitonine entre 0,2 et 0,5 ng/mL donne le même risque de décès à 30 jours qu'une procalcitonine entre 0,5 et 2 ng/mL.

La mesure de procalcitonine par le PCT-Q® est liée au risque de décès dans les 30 jours ($p=0,001$). Une relation linéaire entre le passage d'une classe à l'autre et le risque de décès à 30 jours ne peut être exclue.

Les capacités discriminantes des modèles obtenus pour chacune des deux techniques de mesure sont très proches, avec des c-index (équivalent d'une aire sous la courbe ROC) de 0,680 pour les deux techniques, ce qui correspond à une capacité discriminante moyenne.

Si on analyse le décès à 30 jours à l'aide d'un modèle logistique multiple, avec sélection de variables en pas à pas descendant, deux variables sont trouvées

significativement associées avec le décès : la défaillance multi-viscérale et la procalcitonine mesurée par Kryptor®. Par rapport à un modèle avec la défaillance multi-viscérale seule qui donne un c-index de 0,659, ce dernier modèle est significativement meilleur ($p=0,01$) avec un c-index 0,733. Il apparaît que le fait d'associer ces deux variables permet d'obtenir une bonne prédiction du décès dans les 30 jours qui suivent le début de la fièvre.

VI. DISCUSSION

Différents éléments de cette étude peuvent prêter à discussion et tout d'abord le choix de la thématique abordée ici dans la mesure où nous avons étudié dans un travail précédent la place potentielle de la procalcitonine dosée de façon semi-quantitative par le PCT-Q® dans les neutropénies fébriles. Dans ce travail précédent on observait déjà que la valeur de la procalcitonine semblait refléter la gravité des patients neutropéniques :

- Les taux de procalcitonine inférieurs 0,5 ng/mL étaient plus fréquents chez les patients sans signe de sepsis grave ou de choc ainsi que chez les patients non bactériémiques.
- Les taux de procalcitonine supérieurs 0,5 ng/mL augmentaient avec la sévérité du sepsis et l'existence d'une bactériémie.

Cependant la valeur de la procalcitonine ne semblait pas refléter le nombre de défaillances d'organes associées à la neutropénie fébrile.

Une des conclusions de ce travail était que la valeur seuil de 0,5 ng/mL fréquemment décrite comme discriminante chez les patients neutropéniques fébriles, ne traduisait pas l'absence de sepsis grave et n'était pas assez sensible pour le diagnostic positif de bactériémie. Il semblait donc licite d'étudier ce que pouvait apporter le dosage de la procalcitonine de façon quantitative comme le Kryptor®.

L'objectif principal était donc d'établir une comparaison de ces deux tests en mesurant tout d'abord la concordance des mesures avant de s'intéresser aux capacités diagnostiques. Une seule étude comparant le Kryptor® et le PCT-Q® avait été réalisée. Elle montrait une concordance moyenne entre les deux techniques avec un indice kappa de 0,44 (73).

Concernant les résultats, l'une des interrogations portait notamment sur les valeurs potentiellement mal explorées par le PCT-Q® : la tranche de procalcitonine inférieure à 0,5 ng/mL. Dans le travail présenté ici, la concordance est plutôt moyenne suivant l'interprétation du kappa selon Altman. Il apparaît finalement que le meilleur taux de concordance des mesures est justement obtenu pour les valeurs de procalcitonine basses (85% de concordance de la tranche de procalcitonine inférieur à 0,5 ng/mL).

L'intérêt potentiel d'utiliser des seuils de détection plus faible, permettrait de reclasser 20 % de notre population dont le taux de procalcitonine se trouve avec le Kryptor® entre 0,2 et 0,5ng/mL.

Le gain de sensibilité sur la discrimination entre bactériémie avérée ou non (de 71% à 87%) était prévisible en passant de 0,5 ng/mL à 0,2 ng/mL. Cependant cette sensibilité au seuil de 0,2 ng/mL reste inférieure à celles obtenues par Giamarellos-Bourboulis (65) ou Kitanovski (63) avec un seuil plus élevé (autour de 0,5 ng/mL). Ceci rend compte de la grande variabilité d'interprétation de la procalcitonine dans

l'abord du critère de bactériémie (40) et quelle que soit la technique utilisée, les performances diagnostiques de la procalcitonine dans la prévision d'hémoculture positive sont moyenne en terme de couple sensibilité-specificité, et similaires en terme d'aire sous la courbe ROC.

Dans le cadre des neutropénies fébriles, il reste encore difficile d'envisager, à l'encontre d'autres pathologies, de s'abstenir d'administrer une antibiothérapie suivant un taux de procalcitonine inférieur à un certain seuil, fut-il de 0,2 ng/mL (75).

De plus l'intérêt de ce paramètre, utile en terme de description, doit être relativisé dans la mesure où, dans notre échantillon, le fait qu'une bactériémie soit avérée n'est pas un facteur de surmortalité significatif (OR 1,33).

Enfin, si une relation existe entre le taux de procalcitonine et le décès à trente jours, il semble difficile d'en retirer des enseignements en pratique clinique. Le taux de décès à trente jours est de 10% dans cette étude.

Si un taux de procalcitonine très élevé (supérieur à 10 ng/mL) est lié à une surmortalité (OR aux alentours de 9 avec les deux techniques), on remarque que ces patients sont soit en choc septique, soit en sepsis sévère à l'arrivée aux urgences. L'interprétation de ce paramètre dans cette sous-population ne modifierait pas la conduite à tenir en terme d'antibiothérapie ou de critère d'hospitalisation. Il n'est pas évident qu'elle modifierait l'orientation spécifique du patient (admission ou non en réanimation).

Il apparait qu'il n'y a pas de sur-risque de mortalité entre 0,5 et 10 ng/mL.

Bien que les performances des deux tests soient équivalentes pour prédire le décès en terme de c-index, si la procalcitonine devait être proposée comme marqueur pronostique, cette étude suggère que l'utilisation du Kryptor® permettrait d'analyser

plus finement le risque de décès surtout pour les taux inférieurs à 0,2 ng/ml qui présentent un taux de décès relativement plus faible (4%) dans cette étude.

Cette étude reste une étude monocentrique. Si l'objectif principal était de comparer les performances de deux tests, il reste à déterminer la place exacte de ce marqueur dans l'évaluation, le traitement et l'orientation des patients neutropéniques fébriles aux urgences. Ces résultats ne peuvent être extrapolés à l'ensemble des patients neutropéniques fébriles du fait des spécificités de la population prise en charge dans cette étude (taux d'hospitalisation de 98%, 71% d'hémopathie, facteurs de risques d'infection sévère élevés ...).

L'analyse des facteurs liés à la mortalité (MASCC score index ou score de défaillance par exemple) éventuellement associés au dosage de la procalcitonine pourrait permettre d'affiner les capacités pronostiques de ce marqueur. Il conviendrait dans ce cas d'utiliser notamment des scores de défaillance d'organe validé (travail en cours).

VII. CONCLUSION

Dans cette étude de 221 patients pris en charge pour une neutropénie fébrile aux urgences de l'hôpital Saint-Louis (AP-HP), comparant deux méthodes de mesure de la procalcitonine, la concordance entre le test semi-quantitatif (PCT-Q®) et le test quantitatif (Kryptor®) est moyenne à assez bonne (kappa = 0,59).

Les performances des deux techniques sont semblables et restent moyennes que ce soit :

- pour prédire une bactériémie (aire sous la courbe : 0,689 pour le PCT-Q® et 0,694 pour Kryptor®),
- ou pour estimer le risque de décès à trente jours (c-index de 0,680).

L'apport de la procalcitonine dans l'évaluation et la prise en charge des neutropénies fébriles reste à déterminer.

En effet, l'appréciation en soi, du risque de bactériémie est peut être à relativiser, dans la mesure où cet évènement ne semble pas influencer sur la mortalité à J30. Si un dosage de la procalcitonine était proposé dans cette optique, l'utilisation d'un test quantitatif comme le Kryptor®, qui est capable d'utiliser des seuils de détection plus faible que le PCT-Q®, pourrait augmenter la sensibilité dans la détection des bactériémies chez les patients neutropéniques fébriles.

D'autre part, l'étude de ce marqueur à des fins pronostiques montre un risque significativement accru de décès chez les patients dont le taux de procalcitonine dépasse 10 ng/ml. Cependant, ces patients présentent tous cliniquement un sepsis sévère voire un choc septique.

Des travaux complémentaires combinant une classification de gravité du sepsis ou de défaillances d'organe, pourraient permettre de préciser la place de la procalcitonine dans la prise en charge des patients neutropéniques fébriles aux urgences.

ANNEXES

ANNEXE 1

Calcul du MASCC Score index

Caractéristiques	Points
Neutropénie fébrile sans ou avec peu de symptômes	5
Pas d'hypotension (pression systolique > 90 mmHg)	5
Pas de maladie pulmonaire chronique obstructive	4
Tumeur solide ou tumeur hématologique sans infection fongique préalable	4
Pas de déshydratation nécessitant une perfusion	3
Neutropénie avec des symptômes modérés	3
Patient qui vient consulter à l'hôpital (non hospitalisé)	3
Age < 60 ans	2
TOTAL (compris entre 0 et 26)	risque faible si < 21

ANNEXE 2

Critères de risque d'infection sévère selon l'IDSA édités en 2002 :

Présence d'au moins un des items suivants :

- Une neutropénie ou un taux de monocytes inférieur à 100 éléments/mm³.
- Un foyer pulmonaire radiologique.
- Une altération du bilan hépatique ou de la fonction rénale.
- Une neutropénie depuis plus de sept jours.
- La résolution de la neutropénie prévue dans un délai supérieur à 10 jours.
- Une infection du cathéter central.
- L'absence d'argument pour une reprise d'activité de la moelle.
- Une progression de la pathologie cancéreuse sous-jacente.
- Une température supérieure à 39°C.
- Un point d'appel infectieux ou d'un signe de gravité hémodynamique, neurologique ou respiratoire.
- Des vomissements.

ANNEXE 3

Examens complémentaires à réaliser en cas de neutropénie fébrile aux Urgences de l'hôpital Saint-Louis

À visée microbiologique :

Bilan minimum si pas de point d'appel :

- Hémoculture n°1 à l'arrivée sur voie périphérique (aérobie et anaérobie puis pose d'un obturateur ou garde veine).
- Hémoculture n°2 avant l'administration d'antibiotiques, rapidement (30 à 60 min) sur cathéter central ou, à défaut, sur veine périphérique.
- ECBU systématique (quel que soit le résultat de la BU).
- Radio de thorax de face.

(Ni l'ECBU, ni la RX ne doivent retarder l'antibiothérapie)

Bilan orienté si point d'appel présent :

- Poumon : radio de thorax face de profil et antigénurie légionnelle.
- Cathéter : deux hémocultures, périphérique et centrale, simultanées sur isolator.
- Séreuse : ponction orientée (LCR, plèvre, articulation, ascite).
- Digestif : coproculture avec recherche de toxine *Clostridium difficile*.

À visée générale :

Bilan minimum si absence de comorbidités :

- NFS-plaquettes
- Glycémie, ionogramme, urée-créatinine
- Transaminases

Si signes de gravité ajouter :

- Gaz du sang artériel et lactate
- LDH, Calcium-Phosphore, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine
- TP-TCK, fibrinogène

- RAI
- ECG

BIBLIOGRAPHIE

1. LeMoullec JM JA, Chenais J. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett* 1984; 93-97.
2. Becker KL, B. M, Nylén ES, Cohen R, Silvia OL, Snider RH. Calcitonin gene family of peptides. In: Becker KL, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia, USA: J.B Lippincott Co 2001, 2001: 520-31.
3. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341: 515-8.
4. Linscheid P, Seboek D, Nylén ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, Keller U, Müller B: In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003; 144: 5578-84.
5. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R: Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49 Suppl 1: S57-61.
6. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K: The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 79-87.
7. Level C, Chauveau P, Delmas Y, Lasseur C, Pelle G, Peuchant E, Montaudon D, Combe C: Procalcitonin: a new marker of inflammation in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2001 May;16(5):980-6.
8. Reinhart K, Karzai W, Meisner M: Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1193-200.
9. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Dec;79(6):1605-8.
10. Russwurm S, Stonans I, Stonane E, Wiederhold M, Lubner A, Zipfel PF, Deigner HP et al. Procalcitonin and CGRP-1 mRNA expression in various human tissues. *Shock* 2001; 16: 109-12.
11. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-receptor-like receptor gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jan;86(1):396-404.
12. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med.* 2004

Aug;32(8):1715-21.

13. Nishikura T. Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1031.

14. Ittner L, Born W, Rau B, Steinbach G, Fischer JA. Circulating procalcitonin and cleavage products in septicemia compared with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 727-31.

15. Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, Tiefenthaler W, Wiedermann CJ, Lindner KH et al. Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Crit Care Med* 2002; 30: 1112-7.

16. Whang KT, Vath SD, Becker KL, Snider RH, Nylén ES, Müller B et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine in interactions in sepsis. *Shock*. 1999 Oct;12(4):268-73.

17. Nylén ES, Whang KT, Snider RH Jr, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis." *Crit Care Med*. 1998 Jun;26(6):1001-6.

18. Becker KL, Nylén ES, Snider RH, Müller B, White JC. Immunoneutralization of procalcitonin as therapy of sepsis." *J Endotoxin Res*. 2003;9(6):367-74.

19. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly*. 2005 Aug 6;135(31-32):451-60.

20. Dornbusch HJ, Strenger V, Kerbl R, Lackner H, Schwinger W, Sovinz P et al. Procalcitonin--a marker of invasive fungal infection? *Support Care Cancer*. 2005 May;13(5):343-6.

21. Christofilopoulou S, Charvalos E, Petrikos G. Could procalcitonin be a predictive biological marker in systemic fungal infections?. Study of 14 cases. *Eur J Intern Med*. 2002 Dec;13(8):493-495.

22. Uzzan B, Izri A, Durand R, Deniau M, Bouchaud O, Perret GY. Serum procalcitonin in uncomplicated falciparum malaria: a preliminary study. *Travel Med Infect Dis*. 2006 Mar;4(2):77-80.

23. Chiwakata CB, Manegold C, Bonicke L, Waase I, Julch C, Dietrich M. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* 2001;183:1161-4.

24. Okada Y, Minakami H, Tomomasa T, Kato M, Inoue Y, Kozawa K, Kimura H, Morikawa A. Serum procalcitonin concentration in patients with Kawasaki disease. *J Infect*. 2004 Feb;48(2):199-205.

25. Hollenstein U, Looareesuwan S, Aichelburg A, Thalhammer F, Stoiser B, Amradee S et al. Serum procalcitonin levels in severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 1998 Dec;59(6):860-3.

26. Simon A, Bijzet J, Voorbij HA, Mantovani A, van der Meer JW, Drenth JP. Effect of inflammatory attacks in the classical type hyper-IgD syndrome on immunoglobulin D, cholesterol and parameters of the acute phase response. *J Intern Med.* 2004 Sep;256(3):247-53.
27. Kettelhack C, Hohenberger P, Schulze G, Kilpert B, Schlag PM. Induction of systemic serum procalcitonin and cardiocirculatory reactions after isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor-alpha and melphalan. *Crit Care Med.* 2000 Apr;28(4):1040-6.
28. Kettelhack C, Hohenberger P, Furchtbar S, Schulze G, Schlag PM. Procalcitonin as marker of systemic inflammatory reaction after isolated extremity perfusion. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 1998;115(Suppl I):399-402
29. Eberhard OK, Langefeld I, Kuse ER, Brunkhorst FM, Kliem V, Schlitt HJ et al. Procalcitonin in the early phase after renal transplantation--will it add to diagnostic accuracy? *Clin Transplant.* 1998 Jun;12(3):206-11.
30. Meisner M, Rotgeri A, Brunkhorst FM. Ein semi-quantitativer Schnelltest zur Bestimmung von Procalcitonin." *J Lab Med.* 2000;24: 76-85.
31. Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB, Schmidt J, Lestin HG, Reinhart K. Clinical experiences with a new semi-quantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med.* 2000 Oct;38(10):989-95.
32. Steinbach G, Rau B, Debard AL, Javourez JF, Bienvenu J, Ponzio A et al. Multicenter evaluation of a new assay for procalcitonin measurement on the Kryptor System. *Clin Chem Lab Med.* 2004 Apr;42(4):440-9.
33. Aalto H, Takala A, Kautiainen H, Repo H. Laboratory markers of systemic inflammation as predictors of bloodstream infection in acutely ill patients admitted to hospital in medical emergency. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004 Sep;23(9):699-704.
34. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer JM et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis.* 2002 Jul 15;35(2):156-61.
35. Caterino JM, Scheatzle MD, Forbes ML, D'Antonio JA. Bacteremic elder emergency department patients: procalcitonin and white count. *Acad Emerg Med.* 2004 Apr;11(4):393-6.
36. Hausfater P, Haroche J, Juillien G, Madonna-Py B, Rozenberg F, Bernard M, et al. "Intérêt du dosage couplé de la procalcitonine et de l'interféron alpha dans le diagnostic des hyperthermies aux urgences." *Rev Med Int* 2005 ;6 (suppl. 1):S79.

37. Mueller C, Huber P, Laifer G, Mueller B, Perruchoud AP. Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis. *Circulation*. 2004 Apr 13;109(14):1707-10.
38. Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum pro- calcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection : a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:206–17. 2000;28:950–6.
39. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2006;34:1996–2003.
40. Alan E. Jones, MD James F. Fiechtl, MD Michael D. Brown et al. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Annals of Emergency Medicine* July 2007 Volume 50 N°1.
41. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis*. 1997;24:1240–2.
42. Viallon A, Zeni F, Lambert C. et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 1999;28:1313–6.
43. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004;363:600–7.
44. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:84–93.
45. Kristoffersen KB, Søgaaard OS, Wejse C, Black FT, Greve T, Tarp B, Storgaard M, Sodemann M. « Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission--a randomized trial. » *Clin Microbiol Infect*. 2009 May;15(5):481-7.
46. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for the differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 1997;40:1250–6.
47. Delevaux I, André M, Colombier M, Albuisson E, Meylheuc F, Bègue R-J, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003;62:337–40.
48. Adam B, Calikoglu E. Serum interleukin-6, procalcitonin and C reactive protein levels in subjects with active Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:318–20.

49. De Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolero R, Yersin B, Gallati H, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997;25:607–13.
50. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977–83.
51. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:396–402.
52. Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 2000;26:1193–200.
53. Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002;30:757–61.
54. Masia M, Gutierrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, et al. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest* 2005;128:2223–9.
55. Van Langevelde P, Joop K, Van Loon J, Frölich M, Groeneveld PHP, Westendorp RGJ, et al. Endotoxin, cytokines, and procalcitonin in febrile patients admitted to the hospital: identification of subjects at high risk of mortality. *Clin Infect Dis* 2000;31:1343–8.
56. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1166–9.
57. Luyt CE, Guérin V, Combes A, Trouillet JL, Ben Ayed S, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:48–53.
58. Bernard L, Ferrière F, Casassus P, Malas F, Lévêque S, Guillevin L, Lortholary O. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis*. 1998 Oct;27(4):914-5.
59. Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. *Scand J Infect Dis*. 1999;31(2):185-9.
60. Ruokonen E, Nousiainen T, Pulkki K, Takala J. Procalcitonin concentrations in patients with neutropenic fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999 Apr;18(4):283-5.
61. De Bont ES, Vellenga E, Swaanenburg J, Kamps W. Procalcitonin. a diagnostic marker of bacterial infection in neutropenic cancer patients with fever? *Infection*. 2000 Nov-Dec;28(6):398-400.

62. Fleischhack G, Cipic D, Juettner J, Hasan C, Bode U. Procalcitonin-a sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. *Intensive Care Med.* 2000 Mar;26 Suppl 2:S202-11.
63. Kitanovski L, Jazbec J, Hojker S, Gubina M, Derganc M. Diagnostic accuracy of procalcitonin and interleukin-6 values for predicting bacteremia and clinical sepsis in febrile neutropenic children with cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006 Jun;25(6):413-5.
64. Hitoglou-Hatzi S, Hatzistilianou M, Gougoustamou D, Rekliti A, Agguridaki Ch, Athanassiadou F, Frydas S, Kotsis A, Catriu D. Serum adenosine deaminase and procalcitonin concentrations in neutropenic febrile children with acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Exp Med.* 2005 Jul;5(2):60-5.
65. Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Poulakou G, Anargyrou K, Katsilambros N, Giamarellou H. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2001 Jun 15;32(12):1718-25.
66. Jimeno A, García-Velasco A, del Val O, González-Billalabeitia E, Hernando S, Hernández R, Sánchez-Muñoz A, López-Martín A, Durán I, Robles L, Cortés-Funes H, Paz-Ares L. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer.* 2004 Jun 1;100(11):2462-9.
67. Von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004 Jul;23(7):539-44.
68. Stryjewski GR, Nylén ES, Bell MJ, Snider RH, Becker KL, Wu A, Lawlor C, Dalton H. Interleukin-6, interleukin-8, and a rapid and sensitive assay for calcitonin precursors for the determination of bacterial sepsis in febrile neutropenic children. *Pediatr Crit Care Med.* 2005 Mar;6(2):129-35.
69. Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P, Galani L, Anagnostopoulos N, Grecka P, Lubos D, Aoun M, Athanassiou K, Bouza E, Devigili E, Krçmery V, Menichetti F, Panaretou E, Papageorgiou E, Plachouras D. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2004 Jul;10(7):628-33.
70. Persson L, Engervall P, Magnuson A, Vikerfors T, Söderquist B, Hansson LO, Tidefelt U. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(5):365-71.
71. Persson L, Söderquist B, Engervall P, Vikerfors T, Hansson LO, Tidefelt U. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Haematol.* 2005 Apr;74(4):297-303.

72. Attia L. La procalcitonine reflète-t-elle la gravité des patients neutropéniques fébriles pris en charge aux Urgences de l'Hôpital Saint-Louis ? Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Médecine. 2006. Faculté Paris VII.

73. Manzano S, Bailey B, Girodias JB, Cousineau J, Delvin E, Gervais A. Comparison of procalcitonin measurement by a semi-quantitative method and an ultra-sensitive quantitative method in a pediatric emergency department. *Clin Biochem.* 2009 Oct;42(15):1557-60.

74. Schuetz P, Christ-Crain M, Huber AR, Müller B. Long-term stability of procalcitonin in frozen samples and comparison of Kryptor and VIDAS automated immunoassays. *Clin Biochem.* 2010 Feb;43(3):341-4.

75. Lila Bouadma, Charles-Edouard Luyt, Florence Tubach et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 463–74

PAGE DU PERMIS D'IMPRIMER

Vu :
Le Président de Thèse
Université Paris Diderot - VII
Mr le Professeur Elie AZOULAY

Vu :
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Paris Diderot – Paris VII
Mr le Professeur Benoît SCHLEMMER

Vu et permis d'imprimer
Pour le Président de l'Université Paris Diderot – Paris VII
et par délégation

Le Doyen

Benoît SCHLEMMER

RESUME

Comparaison d'un test semi-quantitatif (PCT-Q®) et d'un test quantitatif (Kryptor®) pour doser la procalcitonine dans les neutropénies fébriles aux urgences.

Introduction: La procalcitonine (PCT) a été proposée comme marqueur d'infection bactérienne utilisable aux urgences dans certaines situations dont la neutropénie fébrile. Plusieurs méthodes de dosages sont actuellement disponibles. Nous avons voulu comparer un test quantitatif, le Kryptor® (B.R.A.H.M.S.) avec un test semi-quantitatif plus ancien, le PCT-Q® (B.R.A.H.M.S.).

Méthode: Etude prospective monocentrique incluant les patients adultes pris en charge dans le service des urgences de l'hôpital Saint-Louis (AP-HP) pour lesquels un dosage semi-quantitatif (PCT-Q®) et un dosage quantitatif (Kryptor®) étaient réalisés. La concordance était mesurée par le coefficient kappa (Altman). Les performances diagnostiques étaient évaluées sur la capacité des tests à prédire une bactériémie (courbes ROC) et le décès à 30 jours (c-index).

Résultats: Dans une population de 221 patients, la concordance entre les deux tests est moyenne à assez bonne (Kappa = 0,59). Les performances des deux techniques pour prédire une hémoculture positive sont proches (aire sous la courbe : 0,689 pour le PCT-Q® et 0,694 pour Kryptor®). L'utilisation d'un seuil de PCT à 0,2 ng/ml par Kryptor® permettrait d'augmenter la sensibilité à 85% (71% pour un seuil de 0,5 ng/ml) au détriment d'une baisse de spécificité à 42% (62% pour un seuil de 0,5 ng/ml). Les capacités discriminantes de la PCT avec les deux tests sont similaires (c-index de 0,680).

Conclusion : La concordance de mesure entre le PCT-Q® et le Kryptor® est moyenne à assez bonne. Les capacités de ces deux tests pour prédire une bactériémie et le décès à 30 jours sont similaires et assez moyennes. Si un dosage de la PCT était proposé, l'utilisation d'un test quantitatif comme le Kryptor® permettant d'utiliser des seuils de détection plus faible pourrait augmenter la sensibilité dans la détection des bactériémies chez les patients neutropéniques fébriles.

Mots Clé :
Procalcitonine
Neutropénie fébrile
Urgences
Kryptor®
PCT-Q®