



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNÉE 2021

N°

**ÉTUDE DE LA VALEUR PRONOSTIQUE DE LA CINÉTIQUE
DE LA PROCALCITONINE DANS LES PNEUMOPATHIES
ACQUISES SOUS VENTILATION MÉCANIQUE**

THÈSE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 3 juin 2021

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par **Camille AQUIN CHARBONNEAU**

Née le 29 juin 1992

à Strasbourg

AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourtent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNÉE 2021

N°

**ÉTUDE DE LA VALEUR PRONOSTIQUE DE LA CINÉTIQUE
DE LA PROCALCITONINE DANS LES PNEUMOPATHIES
ACQUISES SOUS VENTILATION MÉCANIQUE**

THÈSE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 3 juin 2021

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par **Camille AQUIN CHARBONNEAU**

Née le 29 juin 1992

à Strasbourg

Année Universitaire 2020-2021
au 1^{er} Septembre 2020

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie

M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénérologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEUGRAND	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoît	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Pr Jean-Pierre QUENOT

Directeur : Pr Pierre-Emmanuel CHARLES

Autre membre : Dr Raphaël CLERE-JEHL

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

Professeur Charles, merci de me faire l'honneur d'avoir dirigé ma thèse. Votre exigence et vos enseignements m'ont permis de progresser. Merci également de m'avoir accompagnée non seulement pour ma thèse, mais également tout au long de mon internat, à m'aiguiller au fur et à mesure des semestres.

Professeur Quenot, je vous remercie de présider et de juger cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour votre accompagnement pendant mon internat.

Docteur Clere-Jehl, Raphaël, tu as été pour moi un soutien depuis l'externat, et un modèle. C'est en grande partie grâce à toi que mon cœur a penché vers la réanimation ! Merci pour tes précieux conseils tout au long de mes études.

À mes collègues

Aux séniors des services de Médecine Intensive Réanimation de Dijon où j'ai fait mes premiers pas, de Strasbourg lors de mon inter-CHU (au NHC), de Réanimation polyvalente de Mâcon où j'ai pu approfondir mes connaissances avec bienveillance ; merci de m'avoir transmis votre savoir-faire et vos connaissances.

Aux autres services où je suis passée dans mon internat, notamment l'Infectiologie et la Médecine Interne dijonnaises, l'onco-hématologie chalonnaise, et la cardiologie chalonnaise : merci d'avoir enrichi ma pratique par ces hors filières, et de m'avoir fait confiance lorsqu'il y avait des pathologies plus aiguës à gérer.

À mes co-internes et amis expatriés strasbourgeois à Dijon : merci pour avoir emmené avec vous un peu d'Alsace en Bourgogne : Célia, Cyril et Amir.

À mes anciens co-internes de Dijon, merci d'avoir illuminé mes stages : Alexia, Marie, Quentin, Nelly, Valentin, Jade, Vanessa.

Aux internes MIR du Grand Est, ça a été un vrai plaisir de faire ces cours de DES avec vous : Florian, Camille, Maxime, Guillaume, Tanguy, Antonin, Sibylle, Paul.

Merci aux infirmières et aides-soignantes des maladies infectieuses et de médecine interne 1 de Dijon : vous êtes l'âme de vos services, merci pour votre soutien, et ça a toujours été un plaisir pour moi de travailler avec vous !

À mes amis

À Quoc Huy, quelques mots ne suffisent pas pour traduire la reconnaissance que je te porte. Je ne te remercierai jamais assez pour ton aide précieuse pour les statistiques de l'étude, et pour tes conseils avisés.

À Mathou, qui est plus une sœur qu'une amie, merci pour ton amitié fidèle, pour ton soutien pendant le premier confinement et nos soirées pyjama/thèse.

À Réjane, ma première colocataire devenue amie, merci pour ces si beaux moments dijonnais, tu as su transformer ce 1^{er} lieu en une maison chaleureuse, puis ensuite tous les lieux où tu me rendais visite.

À Aliénor, mon amie d'enfance, que j'ai la chance de connaître depuis le Gabon, merci pour cette belle amitié qui se conserve avec les années.

À Joseph, mon ami depuis Rocamadour, merci pour ton amitié fidèle.

À Déborah et Pauline, merci pour votre soutien pendant ces années à étudier la médecine, merci pour ces beaux voyages et leurs souvenirs, au Vietnam, en

Mongolie et en Norvège ; merci pour votre amitié et bravo pour la fin de vos internats, je suis fière de vous.

À ma famille

À mes parents, pour vos sacrifices, vos encouragements et le goût du travail que vous avez su m'apporter. Merci maman pour ton aide et ton soutien sans faille.

À mes beaux-frères Charles Antoine et Yann ; à mes sœurs Lucile, Claire ma sœur jumelle, merci pour vos encouragements, votre amour, et votre présence ces dernières années.

À mes filleuls Aliénor et Augustin, et tous mes neveux et nièces, Côme, Foucauld et Elisabeth, la dernière entrée dans la famille : j'ai hâte de continuer de vous voir grandir.

À ma belle-famille québécoise, dont les retrouvailles ont été malmenées à cause de la pandémie, mais dont j'ai hâte de bientôt retrouver.

À mon fiancé

Le meilleur pour la fin, merci Philippe pour ton amour, ton soutien et ta patience, pour les kilomètres que l'on gère depuis plusieurs mois déjà. L'année québécoise qui rajoute à ces kilomètres, je n'ai pas de doute qu'elle se passera aussi bien que la pandémie et la grève SNCF. J'attends avec impatience la fin de la covidie afin de rendre notre mariage enfin possible !

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	8
ABRÉVIATIONS	15
INTRODUCTION	17
1) Généralités sur les pneumonies	17
A) Définitions	17
B) Épidémiologie : Incidence, et notion du coût économique	19
C) Taux de mortalité de la PAVM	20
2) Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique	22
A) Documentation bactérienne et bactéries les plus fréquentes	22
B) Facteurs de risque	24
C) Mesures de prévention	25
D) Antibiothérapie probabiliste	27
3) Outils diagnostiques	31
A) Diagnostic radiologique	31
B) Diagnostic bactériologique	32
C) Scores cliniques	34
4) Les biomarqueurs	36
A) Intérêts	36
B) Biomarqueurs possibles	37
C) Limites	41
5) La procalcitonine	42
A) Historique	42

B) Physiopathologie	43
C) Premières études	45
D) Diminution de l'antibiothérapie.....	48
E) Limites diagnostiques	56
F) Intérêt pronostique	60
MATERIELS ET METHODES	65
1) Critères d'inclusion.....	65
2) Critères d'exclusion	66
3) Caractéristiques des patients	67
4) Critères de jugement.....	68
5) Analyses statistiques.....	68
RÉSULTATS	70
1) Caractéristiques des patients	70
2) Analyse en sous-groupe	76
3) Analyse multivariée	84
DISCUSSION	86
CONCLUSIONS	96
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	97
ANNEXES	123

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU I : Caractéristiques des patients inclus.....	71
TABLEAU II : Indications d'admission en médecine intensive réanimation.....	72
TABLEAU III : Bactéries responsables de la PAVM.....	73
TABLEAU IV : Conditions cliniques au moment du diagnostic de la PAVM.....	74
TABLEAU V : Antibiothérapie pour le traitement de la PAVM.....	75
TABLEAU VI : Taux de la procalcitonine.....	76
TABLEAU VII : Complications rénales lors du séjour en réanimation.....	76
TABLEAU VIII : Relation entre la cinétique de la procalcitonine et la mortalité.....	77
TABLEAU IX : Relation entre la cinétique de la PCT et le devenir du patient.....	79
TABLEAU X : Comparaison des caractéristiques des patients en fonction de la cinétique de la PCT (Δ PCT J2-J3).....	80
TABLEAU XI : Indication d'admission en réanimation en fonction de la cinétique de la PCT.....	81
TABLEAU XII : Bactérie responsable de la PAVM en fonction de la cinétique de la PCT.....	82
TABLEAU XIII : Conditions cliniques au moment du diagnostic (J1) de PAVM en fonction de la cinétique de PCT.....	83
TABLEAU XIV : caractéristiques principales du patient selon la mortalité.....	123
TABLEAU XV : Conditions cliniques du patient selon la mortalité.....	124
TABLEAU XVI : Bactérie responsable de la PAVM en fonction de la mortalité.....	125
TABLEAU XVII : Indication d'admission en médecine intensive réanimation en fonction de la mortalité.....	126
TABLEAU XVIII : Régression logistique multinomiale selon les deux modèles.....	85

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 : Flow chart de l'étude.....	77
FIGURE 2 : Mortalité à 28 jours en fonction de la cinétique de procalcitonine.....	78

ABRÉVIATIONS

APACHE IV : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV (score)

BGN : Bacille à gram négatif

BLSE : β lactamase à spectre étendu

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CGP : Cocci gram positif

cf-DNA : circulating cell-free DNA

CFU : Colony forming unit

CT-proAVP : C terminal portion of provasopressin (copeptine)

CPIS : Clinical Pulmonary Infection Score

CRP : C-reactive protein

DAMP : Damage-Associated Molecular Patterns

EHPAD : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

FIO₂ : Fraction inspirée en oxygène

HAS : Haute Autorité de Santé

IGSII : Index de Gravité Simplifié II

LBA : Lavage broncho-alvéolaire

LPS : Lipopolysaccharide

LUS : Lung Ultrasound Score

MDR : Multiple drug resistance (BMR en français pour bactérie multi-résistante)

MR-proANP : Midregional pro-atrial natriuretic peptide

OR : Odds ratio

PAC : Pneumopathie aiguë communautaire

PAM : Pression artérielle moyenne

PAMP : Pathogen-associated molecular patterns

PaO₂ : Pression artérielle en oxygène

PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

PCT : Procalcitonine

PCT-c : Clairance de la procalcitonine

PMNCD64 index : Polymorphonuclear Neutrophil expression of the immunoglobulin-

Fc fragment receptor I CD64

proADM : Proadrénomédulline

PTX-3 : Plasma long pentraxin 3

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

sTREM1 : soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells

suPAR : soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor

TNF α : Tumor necrosis factor ou facteur de nécrose tumorale α

VNI : Ventilation non invasive

INTRODUCTION

I) Généralités sur les pneumonies

A) Définitions

Selon les lignes directrices françaises, une pneumonie est une infection du parenchyme pulmonaire, et doit être évoquée devant de la fièvre et des sécrétions purulentes. Plusieurs critères aident au diagnostic, que ce soit des signes cliniques (température supérieure à 38,3°C, sécrétions purulentes, toux, dyspnée), des signes biologiques (hyperleucocytose ou leucopénie, un syndrome inflammatoire), ou des signes radiologiques (avec un foyer de pneumonie systématisé). On précise qu'elle est associée aux soins lorsqu'elle survient dans les 48 heures après le début d'une hospitalisation, chez un résident vivant en institution, en soins de suite et réadaptation, ou vivant dans d'autres centres de soins. La définition peut également être élargie chez les patients ayant une pneumonie dans un contexte d'antibiothérapie intraveineuse récente, de chimiothérapie dans les 30 jours précédents, ou chez les patients régulièrement hospitalisés pour des séances d'épuration extra-rénale, par exemple. Elle est dite sévère en cas d'altération des paramètres d'oxygénation, de désaturation, pouvant entraîner une oxygénorequérance jusqu'à l'assistance ventilatoire.

Une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) est une pneumonie sévère, qui par définition, survient après au moins 48 heures de ventilation mécanique : elle n'est donc pas présente lors de l'intubation, ni en incubation¹. On peut différencier deux types de PAVM : les précoces, qui surviennent entre 48 heures de ventilation mécanique et dans un délai inférieur à 5 jours ; et les pneumonies tardives,

dont le délai est supérieur ou égal à 5 jours. Ce concept est basé sur des données de Langer et al, qui avaient démontré qu'environ 50% des patients sous ventilation mécanique développent une PAVM dans les 4 premiers jours après admission². La précision du moment de l'apparition de la pneumopathie est importante, car la documentation bactériologique n'est pas la même. Comme largement décrit dans la littérature, les PAVM tardives sont un facteur de risque important de germes multirésistants MDR (Multiple Drug Resistance), et la morbi-mortalité y est augmentée³. Quelques études récentes³⁻⁶ remettent en cause cette différenciation, et retrouvent des données similaires que la pneumopathie soit précoce ou tardive. Elle peut être documentée, si un pathogène a été isolé, que ce soit par une technique invasive (lavage broncho-alvéolaire par fibroscopie bronchique), non invasive (aspiration trachéale protégée, examen bactériologique d'un crachat), ou via une hémoculture, et devient alors, un argument supplémentaire en faveur du diagnostic de pneumopathie. Les seuils retenus sont différents en fonction de la technique utilisée, 10^4 CFU/ml étant suffisant pour un lavage broncho-alvéolaire, 10^6 sont nécessaires pour une aspiration trachéale protégée et 10^7 pour un examen bactériologique d'un crachat. On pourra considérer en dessous de ces seuils, une simple colonisation. La trachéobronchite est exclue de la définition de PAVM, où aucun foyer n'est systématisé sur la radiographie pulmonaire, même si elle peut être nosocomiale ou survenir sous ventilation mécanique⁷. Une pneumopathie nosocomiale sévère qui au cours de l'antibiothérapie, nécessite finalement une assistance ventilatoire, n'est pas considérée comme une PAVM. Les recommandations européennes⁷ et américaines⁸ proposent des définitions similaires.

B) Épidémiologie : Incidence, et notion du coût économique

La pneumonie associée aux soins, qu'elle soit acquise sous ventilation mécanique ou sous ventilation spontanée, est l'infection la plus fréquente en réanimation. Les données sont discordantes dans la littérature. L'étude de Vincent et al⁹ publiée en 1995 retrouvait une infection nosocomiale chez 20.6% des patients admis en réanimation, dont 45% de ceux-ci étaient des pneumonies. En 2011, Kruger et al¹⁰ ont démontré une fréquence de la PAVM de 10 à 30%. Dans une méta-analyse¹¹ regroupant 135 études, la cause la plus fréquente de sepsis était l'infection pulmonaire. L'étude PRORATA de Bouadma et al¹² retrouvait les mêmes données, avec chez des patients admis pour sepsis, près de 70% des infections étaient d'origine pulmonaire. En 2012, Magill et al¹³ ont montré que la pneumonie associée aux soins représentait 22% des infections nosocomiales. Malgré le développement de stratégies préventives, des données récentes suggèrent que cette fréquence n'est pas en diminution sur la dernière décennie¹⁴.

Aux États-Unis, l'incidence de la PAVM seule se situe entre 1.9 et 3.8 par 1000 jours de ventilation mécanique. D'autres études épidémiologiques¹⁵ montrent plutôt une incidence entre 2 et 16 épisodes par 1000 jours de ventilation mécanique. En Europe, l'incidence est de 18 épisodes pour 1000 jours de ventilation mécanique¹⁶ ; ou entre 5 et 35 épisodes par 1000 jours de ventilation¹⁷. Le taux d'incidence tend encore à augmenter chez les patients âgés, immunodéprimés, chirurgicaux, traumatisés ou cérébrlésés avec une incidence pouvant aller jusqu'à 50%¹⁸, probablement en lien avec des micro-inhalations survenant pendant le traumatisme, consécutives à l'altération du niveau de conscience.

Certains auteurs ont montré que le risque de PAVM était supérieur dès les premiers jours de ventilation mécanique. Cook et al¹⁹ ont montré que le risque de PAVM était temps dépendant. Le risque a été estimé à 3% par jour pendant les 5 premiers jours de ventilation mécanique, de 2% par jour de J5 à J10, et de 1% par jour pour les jours restants.

De plus, la PAVM est associée à une augmentation de la durée d'hospitalisation, de la durée de ventilation mécanique, de la consommation d'antibiotiques, et à un surcoût global²⁰. Aux États-Unis, le coût est approximativement estimé à 40 000\$ par patient²¹. Étant donné qu'il existe par année environ 250 000 cas de PAVM, le coût approche facilement les 10 milliards de dollars²². Au Royaume-Uni, l'estimation du coût pour une PAVM était de 10 000 livres sterling, alors que les mesures préventives sont estimées à environ 360 livres²³. En Turquie, dans les hôpitaux universitaires²⁴, le coût moyen de patients atteints d'une PAVM était 4 fois plus important en comparaison avec les patients sans PAVM.

C) Taux de mortalité de la PAVM

En réanimation, la PAVM est associée à un taux de mortalité de 20% à 50%²⁵, toutes causes confondues en lien avec cette infection. Cependant, la mortalité directe attribuable à cette infection reste débattue, étant estimée entre 5 et 13%²⁶. La mortalité attribuable est définie comme le pourcentage de décès qui ne seraient pas survenus en l'absence de l'infection. Une méta-analyse²⁵ récente d'études randomisées avait estimé la mortalité attribuable à 13%. La morbidité y est également augmentée : deux études récentes ont démontré que la PAVM augmente la durée de ventilation mécanique de 7.6 à 11.5 jours²⁷, et la durée d'hospitalisation de 11.5 à 13.1 jours²¹. Plusieurs facteurs semblent augmenter cette mortalité :

- Elle serait probablement plus importante dans certaines populations comme les patients atteints de BPCO²⁸ (bronchopneumopathie chronique obstructive); ayant des comorbidités importantes, ou chez les patients chirurgicaux, avec une mortalité attribuable estimée à 10%²⁹.
- Elle augmente lors d'un sepsis associé, et est plus importante chez les patients bactériémiques^{30,31,32}.
- Elle augmente également en cas d'aggravation de la détresse respiratoire, avec un OR (odds ratio) relatif de 11.9³³.
- Elle diffère selon le pathogène mis en évidence, et est plus importante avec les BGN (bacilles gram négatifs) non fermentants comme *P. aeruginosa*³⁴ ou *Acinetobacter spp*³⁵.
- Elle augmente lorsque l'antibiothérapie probabiliste initiale est inappropriée ou instaurée tardivement ; ainsi, une étude observationnelle prospective³⁶ a démontré que si l'antibiothérapie était débutée précocement, la mortalité était de 38%, si aucune antibiothérapie n'était initiée, la mortalité était de 60% et si l'antibiothérapie était inappropriée, la mortalité était de 91%. La mortalité était similaire même après adaptation de l'antibiothérapie au germe documenté sur le LBA (lavage broncho-alvéolaire), si l'antibiothérapie était initialement inadaptée.
- Elle dépend de la durée d'administration et si la posologie est optimale^{37,38}.

L'antibiothérapie est considérée inappropriée si tous les pathogènes considérés comme responsables de l'infection ne sont pas pris en compte. Elle est également inappropriée si la posologie est trop faible, si le délai d'administration par rapport au diagnostic est supérieur à 24 heures, ou si une bithérapie n'est pas mise en place alors qu'elle serait indiquée.

II) Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique

A) Documentation bactérienne et bactéries les plus fréquentes

Malgré les différents prélèvements possibles, avec des cultures pouvant être quantitatives ou qualitatives, les PAVM ne sont pas toujours documentées. Kouleri et al¹⁶ en 2016 ont montré qu'un germe était identifié dans environ 70% des cas avec, selon les réanimations, une variation pouvant aller de 40 à 90%. L'infection est souvent polymicrobienne (dans 30% des cas), et les micro-organismes en cause sont souvent résistants. Comme vu précédemment, leur profil de résistance dépend de leur durée d'apparition, le caractère précoce de la PAVM étant plus souvent associé à du *Streptococcus pneumoniae*, de l'*Haemophilus influenzae*, ou du *S. aureus* méthicilline sensible¹⁶, tandis les PAVM tardives sont plus souvent associées à des entérobactéries, du *P. aeruginosa*, de l'*A. baumannii* ou du *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM). En 1998, Trouillet et al³⁹ montraient que sur 135 PAVM, 74 (soit 54.8%) étaient polymicrobiennes. Les pathogènes les plus fréquemment mis en évidence étaient le *S. aureus* (21.3%), les entérobactéries (17.9%), le *P. aeruginosa* (15.9%), les streptocoques non-pneumococciques (13.5%), et l'*A. baumannii* (9%). Le pneumocoque était retrouvé dans moins de 2% des cas. Aucun SARM ou BGN non fermentant n'a été retrouvé avant J7, chez des patients non précédemment traités par antibiotiques. Sur une population plus importante, avec un total de 1689 pneumopathies acquises sous ventilation mécanique, 2490 pathogènes ont pu être documentés par fibroscopie bronchique. Chastre et al⁴⁰ ont retrouvé de manière prédominante du *P. aeruginosa* (24.4%), du *S. aureus* (20.4% des cas) dont la majorité (55.7%) était résistante à la méthicilline, et des entérobactéries (14.1%). Une cause fongique n'était retrouvée que dans 0.9% des cas.

Pathogènes responsables de PAVM selon Chastre et al.

Pathogen	(%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24.4
<i>Acinetobacter</i> spp.	7.9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1.7
Enterobacteriaceae*	14.1
<i>Haemophilus</i> spp.	9.8
<i>Staphylococcus aureus</i> [†]	20.4
<i>Streptococcus</i> spp.	8.0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4.1
Coagulase-negative staphylococci	1.4
<i>Neisseria</i> spp.	2.6
Anaerobes	0.9
Fungi	0.9
Others (< 1% each) [‡]	3.8

* Distribution when specified: *Klebsiella* spp., 15.6%; *Escherichia coli*, 24.1%; *Proteus* spp., 22.3%; *Enterobacter* spp., 18.8%; *Serratia* spp., 12.1%; *Citrobacter* spp., 5.0%; *Hafnia alvei*, 2.1%.

[†] Distribution when specified: methicillin-resistant *S. aureus*, 55.7%; methicillin-sensitive *S. aureus*, 44.3%.

[‡] Including *Corynebacterium* spp., *Moraxella* spp., and *Enterococcus* spp.

B) Facteurs de risque

Les facteurs de risque fournissent des informations sur la probabilité qu'une infection pulmonaire se développe, et peuvent ainsi contribuer à l'élaboration de stratégies préventives efficaces. Plusieurs facteurs de PAVM ont été identifiés par des analyses multivariées dans la publication de Chastre et al⁴⁰, à savoir un âge supérieur à 60 ans, une hypoalbuminémie témoignant d'une dénutrition, la présence d'un SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë) associé, des antécédents de BPCO ou une maladie respiratoire chronique, une immunodépression, une altération du niveau de conscience, en cas de polytraumatisme ou chez les patients brûlés, une dysfonction d'organe associée, une inhalation importante, une sinusite associée ou une colonisation des voies aériennes supérieures. Une colonisation dans les voies aériennes se modifie dans les 3-4 premiers jours, passant d'un type communautaire à un type nosocomial.

Des facteurs de risque de développer une PAVM à germe multirésistant ont aussi été identifiés³⁹ :

- Une antibiothérapie récente dans les 90 jours avec un odds ratio de 12.3. Cela était également un facteur de risque de développer une PAVM à SARM ou à *P. aeruginosa* MDR^{41,42}.
- En cas de caractère tardif de la PAVM^{4,6,43,44} ou en cas de durée de ventilation mécanique supérieure à 7 jours (OR 6).
- En cas de choc septique⁴⁵ associé (OR 2) ; ou d'un SDRA⁴¹ associé (OR 3.1).
- En cas d'épuration extra-rénale⁴¹ précédant la PAVM (OR 2.5).
- L'utilisation d'une corticothérapie systémique était associée à un risque augmenté de PAVM à germe multirésistant, mais cela n'était retrouvé que dans une seule étude⁴².

- L'écologie locale du service de réanimation, si défavorable, était un facteur de risque.

Un facteur protecteur a également été mis en évidence : la présence d'un coma à l'admission, avec un odds ratio à 0.21⁸. Cela était probablement expliqué par une plus grande proportion de patients neuro-lésés, qui développaient une PAVM précocement à leur admission en réanimation.

C) Mesures de prévention

Alors que plusieurs mesures de prévention ont été proposées par différentes études⁴⁶, seulement quelques-unes ont été validées par les recommandations. Ce qui est certain, c'est qu'il faut au maximum adopter des stratégies de sevrage précoce de la ventilation mécanique, favoriser le recours à la VNI (ventilation non invasive) dès que possible afin d'éviter l'intubation (dans les indications validées de la VNI, comme par exemple l'exacerbation de BPCO), limiter la durée de la sédation ainsi que sa dose (éviter la sédation profonde, ne donner que le minimum nécessaire et réaliser rapidement un sevrage, proposer des arrêts quotidiens et des essais de ventilation spontanée), favoriser l'intubation par voie orotrachéale. Prévenir les micro-inhalations semble être une bonne stratégie, en contrôlant régulièrement la pression du ballonnet de la sonde endotrachéale et en répétant les aspirations sous glottiques. Il faut également prévenir les translocations bactériennes en initiant précocement une nutrition entérale.

Ce qui est moins certain, mais qui pourrait être une mesure protectrice, en fonction de l'écologie du service et seulement si la prévalence de germes multirésistants est faible (< 20%), on peut proposer une décontamination digestive sélective avec une antibioprofylaxie systémique de durée courte (moins de 5 jours)

en association avec un topique antiseptique par voie entérale. L'utilisation d'une décontamination digestive reste débattue, elle fait partie des recommandations françaises¹, mais est plus discutée et n'est pas proposée par les recommandations européennes⁷. Selon les lignes directrices européennes, la décontamination sélective orale pourrait avoir un intérêt, sous réserve d'une faible prévalence de germes multi-résistants et d'une faible consommation d'antibiotiques dans le service de réanimation, mais cela relève d'une recommandation faible, avec un faible niveau de preuve. Pour les guidelines américaines^{8,47}, il pourrait y avoir un intérêt à administrer une antibioprophylaxie par céphalosporine, pour diminuer la colonisation par des germes communautaires, et ainsi éviter la PAVM précoce.

Les lignes directrices proposent des mesures à éviter. Il est ainsi recommandé de ne pas utiliser de manière systématique de prophylaxie antiulcéreuse, d'instaurer des probiotiques, de ne changer les circuits du respirateur ou les filtres humidificateurs que si dysfonction, de ne pas administrer d'antibioprophylaxie par aérosol, de ne pas utiliser de sonde endotrachéale imprégnée d'antiseptique, de ne pas réaliser de décontamination cutanée. Si possible, il faudra aussi éviter la trachéotomie précoce.

L'institut national de santé publique du Québec⁴⁸ partage les mesures préventives citées ci-dessus, et met l'accent également sur l'importance de l'élévation de la tête du lit de 30 à 45°, en l'absence de contre-indication, afin de diminuer le risque d'inhalation ; sur une bonne hygiène des mains, sur la mobilisation précoce des patients ventilés, et propose également une stratégie de décontamination orale quotidienne par chlorhexidine.

D) Antibiothérapie probabiliste

En cas de forte suspicion clinique de PAVM, il faudra instaurer une antibiothérapie probabiliste après réalisation de prélèvements bactériologiques pour documentation. Les recommandations françaises¹ suggèrent d'utiliser une monothérapie pour les patients immunocompétents, sans critère de gravité (défaillance hémodynamique, état de choc, défaillance respiratoire avec SDRA...), et sans facteur de risque de germe multirésistant (précédemment décrits). Le patient est dit à faible risque de mortalité, s'il a un risque de décès inférieur ou égal à 15%. Il faudra tenir compte de l'écologie locale du service (soins intensifs et écologie hospitalière), en cas par exemple, de colonisation à des germes BLSE (bêta-lactamase à spectre étendu). Si les prélèvements permettent d'identifier un germe, il faudra réduire le spectre dès que possible, y compris pour les BGN non fermentants, afin d'éviter de sélectionner des résistances, et de minimiser les effets secondaires de l'antibiothérapie, dont la colite à *C. difficile*. Il n'est pas recommandé d'utiliser des statines comme traitement adjuvant.

Des données récentes tendent à raccourcir la durée de l'antibiothérapie, avec une durée conseillée de 7 jours quel que soit le germe, en dehors d'indications spécifiques (pleuropneumopathie purulente, pneumonie abcédée ou nécrosante, chez le patient atteint de mucoviscidose...), que ce soit les recommandations françaises ou américaines. En effet, pour appuyer les recommandations américaines, Kalil et al⁸ en 2016 ont réalisé leur propre méta-analyse. Ils n'ont pas montré de différence que ce soit en termes de mortalité ou de récurrence de la pneumopathie, chez les patients dans le groupe « antibiothérapie courte » (7-8 jours) en comparaison au groupe « antibiothérapie prolongée » (10-15 jours). Une autre méta-analyse de Pugh et al⁴⁹, comprenant huit études et incluant 1703 patients, compare également les durées

d'antibiothérapie dans les PAVM (7-8 jours contre 10-15 jours). Les résultats sont similaires, à savoir l'absence de différence significative entre les groupes concernant la mortalité, l'échec thérapeutique ou la récurrence, la durée d'hospitalisation, etc. Cependant, l'analyse en sous-groupe montrait qu'en cas d'infection par des bacilles Gram négatifs non fermentants, le taux de récurrence d'infection était plus élevé dans le groupe de courte durée d'antibiothérapie ; ce qui n'était pas retrouvé chez Kalil et al. Des durées plus longues d'antibiothérapie pourraient être nécessaires en cas de mauvaise réponse clinique, ou en cas d'antibiothérapie initialement inappropriée. De plus, il est également conseillé dans les recommandations américaines⁸, de volontiers réaliser des dosages sanguins d'antibiotiques, afin d'optimiser l'antibiothérapie selon sa pharmacodynamie/pharmacocinétique, pour proposer des perfusions prolongées ou continues.

La flore microbienne est importante et peut varier considérablement selon les hôpitaux, les régions et les pays⁵⁰. Par exemple, les recommandations françaises suggèrent que l'antibiothérapie probabiliste ne cible pas de manière systématique le *S. aureus* résistant à la méthicilline ; alors qu'aux États-Unis, l'incidence du SARM étant plus importante, les recommandations américaines suggèrent assez facilement de cibler le SARM (le *P. aeruginosa* et autres BGN). Pour les américains⁸, l'indication à cibler le SARM est assez large : cela concerne les patients ayant un facteur de risque de MDR, si l'écologie locale comporte > 10-20% de SARM, et pour les patients traités dans des unités de réanimation où la prévalence du SARM n'est pas connue. Pour les patients ne faisant pas partie de ces critères, dans l'antibiothérapie probabiliste, il faudra au moins cibler le *S. aureus* sensible à la méthicilline. De manière générale, Fridkin et al⁵¹ ont démontré que l'écologie locale des hôpitaux était globalement le

reflet des bactéries documentées des infections nosocomiales, même si la prévalence du SARM pouvait être sous-estimée.

Comme monothérapie probabiliste de la PAVM, les recommandations américaines⁸ recommandent une antibiothérapie par pipéracilline-tazobactam, céfépime, lévofloxacine, imipénème ou méropénème, qui vont également cibler le *S. aureus* méthicilline sensible. S'il existe des facteurs de risque d'infection à SARM, les experts recommandent d'utiliser une antibiothérapie par vancomycine ou linézolide. Il faudra utiliser une bithérapie anti-pyocyanique seulement en cas de facteur de risque de bactérie multirésistante, en cas de prévalence supérieure à 10% de BGN résistant à l'une des monothérapies citées ci-dessous, ou si l'antibiogramme et l'écologie locale ne sont pas connus. Ils recommandent également de ne pas utiliser d'aminosides ou de colistine de manière systématique, si d'autres antibiotiques avec une activité anti-gram négatif sont disponibles.

Les recommandations européennes⁷ permettent une antibiothérapie probabiliste de spectre plus étroit. Elles préconisent, chez des patients ayant un faible risque de résistance, et en cas de PAVM précoce, d'utiliser une monothérapie par une céphalosporine de troisième génération, de l'ertapénème, de la lévofloxacine ou de la moxifloxacine. L'utilisation d'un spectre étroit est associée à une diminution des coûts, de la toxicité médicamenteuse, de l'émergence des résistances, mais le risque est de ne pas cibler le pathogène responsable de la PAVM, si celui-ci est résistant. Cependant, si l'antibiothérapie est inadaptée, elle entraîne un surcoût lié à une augmentation de la durée de ventilation mécanique, et de la durée d'hospitalisation. Chez les patients à haut risque, il faudra cibler les BGN dont le *P. aeruginosa*, les bactéries produisant une BLSE, l'*Acinetobacter* spp en cas de forte prévalence, ou encore le SARM. Si le patient est à haut risque et en l'absence de risque de SARM,

une monothérapie est également encore possible, par imipénème, méropénème, céfépime, pipéracilline-tazobactam, lévofloxacine ou ceftazidime ; sinon il faudra réaliser une bithérapie avec linézolide ou vancomycine. En cas de choc septique associé, une bithérapie anti-gram négatif sera utilisée, avec ajout d'aminosides (l'amikacine étant le plus indiqué) ou de fluoroquinolone anti-pyocyanique (ciprofloxacine ou lévofloxacine).

III) Outils diagnostiques

A) Diagnostic radiologique

Le diagnostic et le suivi de la PAVM sont actuellement basés sur la radiographie pulmonaire ; cependant, la radiographie réalisée au lit du patient offre une qualité souvent médiocre et une fiabilité limitée. Dans une étude sur des patients sous ventilation mécanique, Nseir et al⁵² ont montré que 38% avaient une radiographie pulmonaire anormale. L'interprétation de la radiographie devient alors délicate, l'aspect pathologique n'étant pas forcément imputé à la PAVM, les causes non infectieuses sont fréquentes. La probabilité qu'une opacité parenchymateuse observée sur une radiographie pulmonaire soit due à une pneumonie varie de 27 à 35%^{53,54}. Meduri et al⁵⁵ en 1994 ont démontré que chez plus de 50% des patients qui n'étaient pas atteints de SDRA, l'aspect pathologique de la radiographie était dû à de l'insuffisance cardiaque congestive ou à une atélectasie.

L'utilisation de l'échographie pulmonaire en réanimation est de plus en plus répandue, avec les avantages d'être une méthode non invasive, facilement reproductible au lit du patient, avec une courte période d'apprentissage. Un score échographique a été proposé, le LUS (Lung Ultrasound Score), qui évalue l'aération pulmonaire via la détection du nombre et de la coalescence des lignes B. Concrètement, il fournit des informations sur l'état, la morphologie, l'aération et la perfusion des poumons⁵⁶. Cette technique présente quelques limites, notamment chez les patients peu échogènes, comme les patients obèses ou au contraire cachectiques, ayant une BPCO surtout si celle-ci est emphysémateuse, ou en cas de pansements thoraciques volumineux en contexte postopératoire. En 2016, Mongodi et al⁵⁷ ont étudié ce score. Ils ont démontré que les résultats diffèrent selon le résultat du score avec, pour une petite consolidation sous-pleurale, la sensibilité était élevée, mais la

spécificité était faible. En cas de consolidations avec des bronchogrammes aériens dynamiques, la spécificité était élevée, mais la sensibilité était faible⁵⁸.

B) Diagnostic bactériologique

Même si la documentation bactérienne est importante dans la démarche diagnostique de la PAVM, il faut attendre au minimum entre 24 et 48 heures avant d'avoir les résultats⁵⁹. Selon les recommandations françaises, le choix des prélèvements respiratoires est laissé à l'appréciation du clinicien, devant l'absence de différence selon le type de prélèvement, retrouvé dans une méta-analyse⁶⁰. Les recommandations américaines⁸ suggèrent de favoriser les prélèvements non invasifs (aspiration trachéale protégée), qu'invasifs via une fibroscopie bronchique (LBA ou mini-LBA). Les techniques invasives n'ont pas montré leur supériorité, sont plus difficiles à réaliser, plus chères, et peuvent entraîner plus de complications que les techniques non invasives. Les prélèvements peuvent aussi être répétés après documentation. Les experts suggèrent d'arrêter l'antibiothérapie si la culture bactérienne s'avère positive en dessous des seuils diagnostiques⁶¹ (10^4 CFU/ml pour le LBA, 10^6 CFU/ml pour l'aspiration trachéale protégée). Cela pourrait diminuer les risques d'émergence de résistances, d'effets secondaires, de surinfection, et diminuer le coût lié à l'antibiothérapie ; cependant, l'avantage financier est à pondérer avec le coût de la technique invasive elle-même, qui n'est pas négligeable. Ceci constitue une recommandation faible, avec un très faible niveau de preuve.

Afin de préciser le diagnostic, d'autres techniques sont possibles comme la réalisation d'hémocultures ou d'antigénuries (légiennelle, pneumocoque), même si ces techniques possèdent des limites, notamment une faible sensibilité. Seulement 15%

des patients ayant une PAVM ont une bactériémie^{30,32,62}, et chez 25% de ces patients, la bactériémie est d'étiologie non pulmonaire.

Les techniques invasives et non invasives connaissent aussi leurs limites, et beaucoup de PAVM ne sont pas documentées. En 2005, Luyt et al⁶³ ont démontré que sur une population de 172 patients avec une suspicion clinique de PAVM, il n'y avait une confirmation microbiologique chez seulement 40% d'entre eux. En 2013, Phua et al⁶⁴ ont montré que sur 1001 patients admis en réanimation pour un sepsis (avec le plus fréquemment une origine pulmonaire), 41.5% d'entre eux avaient une culture négative. En 2016, Gupta et al⁶⁵ ont trouvé des résultats similaires, sur une cohorte plus importante de patients avec, chez 6 843 279 patients septiques, 47.1% d'entre eux avaient une culture négative.

D'autres études montrent qu'il peut y avoir de faux positifs dans les aspirations trachéales. Fujitani et al⁶⁶ ont démontré que chez environ 17.5% des patients, les cultures des aspirations trachéales étaient faussement positives. Plus récemment, Wang et al⁶⁷ ont également démontré qu'il n'y avait pas de différence significative de positivité des cultures des aspirations trachéales dans le groupe « récurrence infectieuse » que dans le groupe « infection contrôlée ». Ces résultats suggéraient que les cultures des aspirations trachéales ne sont pas des éléments prédictifs fiables de la récurrence infectieuse, et que l'interprétation s'avère délicate.

De manière générale, Fàbregas et al⁶⁸ en 1999 avaient retrouvé pour l'aspiration trachéale protégée, une sensibilité de 69%, une spécificité de 92%, une valeur prédictive positive de 90% et une valeur prédictive négative de 73%. Pour le lavage broncho-alvéolaire, la sensibilité était de 77%, la spécificité de 58%, la valeur prédictive positive de 67% et la valeur prédictive négative de 70%. Le lavage broncho-alvéolaire protégé (après un premier lavage de 20 cc de sérum salé isotonique stérile)

retrouvait une sensibilité bien moins importante de 39%, mais avec une spécificité de 100%, une valeur prédictive positive de 100% et une valeur prédictive négative de 60%.

C) Scores cliniques

Le diagnostic des PAVM est difficile, et les différents éléments paracliniques permettant son diagnostic (radiographique, microbiologique), comportent des limites. C'est pour cette raison que des scores cliniques ont été proposés, comme le CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score), mais il semble que ce score possède une faible performance diagnostique⁵⁸. Le score CPIS comporte des critères cliniques, biologiques et radiologiques. Un score > 6 suggère l'existence d'une pneumonie. Ce score, bien que chronophage, présente l'avantage de ne pas rajouter de coût supplémentaire.

Clinical Pulmonary Infection Score

	0 points	1 point	2 points
Temperature, °C	≥36.5 – ≤38.4	≥38.5 – ≤38.9	≥39.0 or ≤36.0
Leukocyte count, mm ³	≥4,000 – ≤11,000	<4,000 or >11,000	<4,000 or >11,000 >50% immature forms
Tracheal secretion	no tracheal secretion	non-purulent tracheal secretion	purulent tracheal secretion
Oxygenation: PaO ₂ /FIO ₂ , mm Hg	>240 or ARDS*		≤240 and no ARDS*
Chest x-ray	no infiltrates	diffuse infiltrates	localized infiltrates

Quelques études ont été favorables à son utilisation. En 2003, Luna et al⁶⁹ ont démontré que des mesures répétées du score CPIS, permettaient de différencier les patients en fonction de leur pronostic, et que cela était dû presque exclusivement à l'amélioration du rapport PaO₂/FiO₂ et du critère radiologique. En 2017, une analyse

statistique⁷⁰ a montré que le score CPIS pouvait être un facteur de risque de récurrence infectieuse. Lors de l'arrêt de l'antibiothérapie, si le score CPIS était supérieur ou égal à 5 points, le taux de récurrence de la PAVM était de 78.6%, tandis qu'il était de 24.3% lorsque le score était inférieur à 5.

Malgré des résultats qui semblent prometteurs, ce score n'est pas validé par les recommandations actuelles (françaises¹ ni américaines⁸) qui suggèrent de ne pas utiliser le CPIS pour le diagnostic des pneumonies associées aux soins. Kalil et al⁸ précisent qu'il faut utiliser les critères cliniques seuls pour décider de l'instauration ou non d'une antibiothérapie, ou de l'arrêt de celle-ci. Le CPIS possède des taux de 35% de faux négatifs, et 36% de faux positifs. La conséquence clinique est de ne pas initier une antibiothérapie dans le groupe des faux négatifs, ou d'en initier une en l'absence de PAVM dans le groupe des faux positifs. Les experts ont conclu qu'une telle fréquence de conséquences défavorables était inacceptable, et de ce fait, ne recommandent pas son utilisation. Il semble alors que ce score ne possède ni intérêt diagnostique, ni pronostique⁷¹. Seligman et al⁷² ont également démontré que la cinétique (ou delta CPIS), n'était pas corrélée à la survie.

L'hyperleucocytose et la fièvre, qui sont des indicateurs traditionnels d'infection, possèdent également des limites. Fry⁷³ a montré que le nombre de leucocytes restait élevé les premiers jours de l'infection, et que son taux restait globalement stable. Ce phénomène peut s'expliquer par une activation non spécifique de la cascade immunitaire qui est souvent observée chez les patients de réanimation. Luyt et al⁶³ avaient également retrouvé une stabilité du taux de leucocytes de J1 à J7 de l'infection, alors que l'infection, les dysfonctions d'organe ou le score SOFA s'amélioraient. À J7, il n'y avait pas de différence significative du nombre de leucocytes ou de la température dans le groupe « issue favorable » en comparaison au groupe « issue défavorable ».

Trasy et al⁵⁹ ont également démontré que la température restait globalement inférieure à 38°C dans les deux groupes.

Les symptômes de la PAVM ne sont pas spécifiques. De nombreux processus non infectieux⁶⁸ peuvent provoquer de la fièvre et une infiltration pulmonaire chez les patients sous ventilation mécanique. En 1994, Meduri et al⁵⁵ ont identifié 78 causes de fièvre (avec une médiane de deux par patient), principalement d'étiologie infectieuse. Sur les 45 patients qui avaient de la fièvre, 37 avaient au moins une infection identifiée ; pour les 8 autres, la fièvre était d'origine non infectieuse. 84% des infections étaient d'origine pulmonaire, sinusienne, urinaire ou liée à un cathéter. Une PAVM était présente dans 42% des cas. Lorsque l'étiologie de la fièvre était infectieuse, 62% des patients avaient une infection concomitante. Les causes non infectieuses de fièvre étaient plus fréquentes chez les 22 patients atteints de SDRA, et pouvaient être en lien avec une thrombose veineuse profonde, un sevrage médicamenteux, ou une évolution fibrosante pulmonaire prouvée à la biopsie.

IV) Les biomarqueurs

A) Intérêts

Le diagnostic d'une infection chez les patients de réanimation reste un défi. Compte tenu du manque de fiabilité des paramètres cliniques comme la température, les biomarqueurs peuvent présenter un intérêt potentiel. Contrairement aux résultats microbiologiques qui peuvent revenir sous 48-72 heures, les dosages des biomarqueurs sont rapidement accessibles, et pourraient permettre l'identification précoce des patients ne répondant pas au traitement. Par conséquent, cela pourrait permettre une réévaluation précoce, l'objectif étant de favoriser au maximum une

antibiothérapie adaptée⁷⁴. Une prise de décision appropriée est d'une importance capitale, car tout retard à l'antibiothérapie lors d'un sepsis ou d'un choc septique entraîne une surmortalité⁷⁵. D'autre part, une antibiothérapie inappropriée (non adaptée au germe ou en cas de diagnostic erroné d'une infection) entraîne l'émergence de bactéries multirésistantes⁷⁶, des effets secondaires et des dépenses de santé accrues. Nous avons vu précédemment les limites des techniques radiologiques, microbiologiques et cliniques. C'est pour faciliter le diagnostic que plusieurs biomarqueurs de l'infection ont été développés, détaillés ci-dessous. Les deux marqueurs les plus couramment utilisés restent la procalcitonine (PCT) et la C-reactive protein⁵⁹ (CRP).

B) Biomarqueurs possibles

Soluble Triggering receptor expressed on myeloid cells ou sTREM-1 a été étudié comme marqueur biologique de l'infection microbienne. Cette immunoglobuline est fortement exprimée sur les polynucléaires neutrophiles et les monocytes en cas d'infection bactérienne ou fongique⁷⁷. Son utilisation à visée diagnostique est controversée. Plusieurs études récentes^{78,79} suggèrent qu'il pourrait également être élevé dans les causes inflammatoires non infectieuses. Su et al⁸⁰ a montré que le sTREM1 en association avec le CPIS pouvait être utile au diagnostic de PAVM. Quelques études récentes^{81,82} ont retrouvé que le dosage du sTREM1 dans le lavage broncho-alvéolaire pouvait également être un marqueur d'infection.

Il a été démontré que les taux de copeptine augmentaient parallèlement à la gravité de la bactériémie et pouvaient être un marqueur pronostique. En cas de PAVM avec un choc septique associé, les patients qui présentaient une copeptine élevée

étaient ceux dont le pronostic était défavorable⁸³. Boeck et al⁸⁴ ont montré des résultats similaires dans une étude prospective.

Le Pro-atrial natriuretic peptide (pro-ANP) est un précurseur du peptide natriurétique auriculaire (ANP), sécrété par les oreillettes lors de contraintes pariétales. Il fait partie de la famille des peptides natriurétiques qui est un marqueur établi de l'insuffisance cardiaque congestive. Le proANP a montré sa pertinence pronostique dans les infarctus du myocarde et les maladies cardiovasculaires⁸⁵. Le MR-proANP (Midregional pro-atrial natriuretic peptide) est un fragment stable du pro-ANP. Boeck et al⁸⁴ ont mis en évidence que lors du diagnostic de PAVM, ce marqueur était plus élevé chez les patients dont l'évolution était défavorable. Seligman et al⁸⁶ ont montré qu'un taux de MR-proANP supérieur à un seuil de 489.0 pmol/L était le plus prédictif de mortalité dans la PAVM, et que son dosage à J0 avait la meilleure valeur prédictive positive. Ce marqueur pourrait donc être utile pour la stratification du risque cardiovasculaire. Kruger et al¹⁰ ont démontré que les scores cliniques (IGSII ou Indice de Gravité Simplifié et SOFA ou Sequential Organ Failure Assessment) étaient inférieurs au MR-proANP pour prédire la mortalité. Pova et al⁸⁷ ont montré des résultats moins favorables, avec un marqueur qui avait une pauvre performance diagnostique.

Le PTX-3 ou plasma long pentraxin 3 est produit localement par l'épithélium, les cellules endothéliales et les leucocytes dans la zone d'infection. Il augmente en 6 à 8 heures jusqu'à atteindre sa concentration maximale. Sa demi-vie est courte, estimée d'une heure. Sa concentration augmente, que l'infection soit bactérienne, virale ou fongique. Les taux plasmatiques de PTX-3 sont plutôt corrélés avec la gravité de la maladie⁸⁸, et sont plus élevés en cas de bactériémie et d'état de choc. Certaines études ont également montré que la concentration de PTX-3 augmentait dans la

pneumonie communautaire ou associée aux soins^{89,90}. Mauri et al⁹¹ ont démontré que le PTX-3 dosé dans le lavage broncho-alvéolaire de patients intubés était un marqueur précoce de la pneumonie avec une valeur prédictive négative élevée. Malgré le nombre limité d'études cliniques disponibles, PTX-3 pourrait être un biomarqueur prometteur dans le diagnostic précoce de la PAVM⁵⁸.

Les circulating cell-free DNA (cf-DNA) sont de petites molécules bicaténares acellulaires de poids moléculaire inférieur à l'ADN génomique, circulant dans le sang périphérique. Son origine n'a pas été complètement élucidée, mais serait libérée par les cellules apoptotiques. Des études⁹² ont retrouvé une concentration élevée en cas de sepsis avec une augmentation selon la gravité de l'infection, ce qui montrerait un intérêt pronostique pour ce marqueur. Garnacho-Montero et al⁹³ n'ont pas retrouvé d'utilité clinique de ce marqueur en routine clinique chez les patients ayant un syndrome de réponse inflammatoire systémique.

Les interleukines et d'autres médiateurs solubles (suPAR ou soluble urokinase-type plasminogen activator receptor) ont fait l'objet de plusieurs études, sans résultats concluants⁹⁴. Les concentrations d'interleukine 6 ne sont pas des marqueurs de l'infection, mais pourraient corrélérer avec le degré de sévérité de l'inflammation^{95,96}.

Garnacho et al⁹³ ont évalué l'hyperéosinophilie comme marqueur possible de l'infection. Ils ont démontré que le nombre d'éosinophiles était plus élevé chez les non-survivants que chez les survivants, mais cette différence n'était pas significative, ne permettant pas de proposer ce marqueur ni pour le diagnostic, ni pour le pronostic.

La CRP est un marqueur de l'inflammation, le plus connu et le plus utilisé. Cette protéine est synthétisée principalement par le foie, mais aussi par le tissu adipeux. La réponse est généralement retardée, avec une valeur maximale atteinte dans les 48 heures après un processus inflammatoire. Sa cinétique lente en fait un marqueur

inapproprié, ne permettant pas une réévaluation précoce nécessaire en réanimation^{97,98}. Son interprétation reste délicate, avec un marqueur qui est peu spécifique, et qui est élevé dans la plupart des cas⁵⁹ chez les patients de réanimation. Sa sensibilité est également limitée¹⁰. Quelques études ont montré des résultats positifs à son utilisation. Pova et al, en 2005⁹⁹, en 2006¹⁰⁰, puis en 2016⁸⁷ dans l'étude BioVAP ont montré que, parmi les biomarqueurs étudiés, seule la cinétique de la CRP était utile dans le diagnostic de la PAVM, et pouvait être un outil utile pour identifier une évolution défavorable. Il n'y avait pas de différence de température ou de taux de leucocytes entre les groupes. Seligman et al⁷², et Moreno et al¹⁰¹, ont trouvé des résultats similaires. En valeur absolue, le seuil de 9.6 mg/dL pouvait également être intéressant dans le diagnostic⁹⁹.

Au cours des dernières décennies, plusieurs scores biologiques ont été établis afin de proposer une aide au diagnostic ou au pronostic. En 2012, Gibot et al¹⁰² ont étudié un bioscore combinant l'indice PMNCD64 (Polymorphonuclear Neutrophil expression of the immunoglobulin-Fc fragment receptor I CD64) avec les taux sériques de PCT et de sTREM-1 dans le diagnostic du sepsis. Ils ont montré que lorsque deux des trois marqueurs étaient supérieurs au seuil, plus de 90% des patients avaient une infection avérée. En 2011, Boeck et al⁸⁴ ont comparé la valeur pronostique de la combinaison de deux biomarqueurs, le MR-proANP et la PCT, avec des scores de sévérité clinique (SOFA, IGSII), pour prédire dans la PAVM la mortalité à J28. Ils ont conclu que l'association de ces biomarqueurs aux scores cliniques avait de manière significative, amélioré la valeur prédictive de ces scores. En 2010, Blasi et al¹⁰³ ont montré que les taux de PCT, de CRP, de MR-proANP, de pro-vasopressine (CT-proAVP) et de proadrénomédulline (proADM) pouvaient prédire la mortalité des pneumonies, sans que l'aide soit significative. Cela confirme que les biomarqueurs

sont censés compléter plutôt que remplacer, le jugement du clinicien et les scores de sévérité déjà validés (SOFA, IGSII).

C) Limites

Les biomarqueurs semblent prometteurs mais peinent à prouver et ne sont pas encore validés dans le diagnostic de la PAVM. En effet, les recommandations françaises¹ suggèrent de n'utiliser que les critères cliniques, et de ne pas utiliser la CRP sérique ni le sTREM-1 dosé dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire plus les critères cliniques pour décider d'instaurer une antibiothérapie. Ils expliquent cela par un taux élevé de faux négatifs et de faux positifs (respectivement de 16% et 51%) pour le sTREM-1 dosé dans le LBA, et d'une faible spécificité pour la CRP. Le risque est d'initier une antibiothérapie en l'absence de PAVM, entraînant des effets secondaires et un surcoût financier non nécessaire ; ou de ne pas en initier alors que la PAVM est présente, entraînant une morbi-mortalité. Les experts ont décidé qu'une telle fréquence d'évènements indésirables était inacceptable et donc n'ont pas recommandé leur utilisation. Les recommandations européennes ne valident pas non plus le dosage des biomarqueurs (CRP, PCT, copeptine, MR-proANP) en routine clinique dans le but de prédire l'évolution à 72-96h. De plus, la CRP est généralement élevée chez la plupart des patients en soins intensifs, quelle que soit l'étiologie. Trasy et al⁵⁹ ont démontré que la CRP ne pouvait indiquer une infection ni par sa valeur absolue ni par sa cinétique. Dans leur étude, la CRP était élevée pour l'ensemble de la cohorte avec une médiane de près de 200 mmol/L, sans changement significatif dans le temps. Hillas et al¹⁰⁴ ont constaté qu'il n'y avait pas de différence dans les valeurs de CRP entre les survivants et les non-survivants, alors que les niveaux de

procalcitonine aux jours 1 et 7 étaient plus élevés chez les non-survivants. Luyt et al⁶³ ont démontré des résultats similaires.

V) La procalcitonine

A) Historique

Le premier signe indirect d'une hormone calciotrope, plus tard appelée calcitonine, a été présenté en 1962. Une expérimentation sur des thyroïdes canines lavées par des solutions hypercalcémiques, a fait attribuer la source de cette nouvelle hormone à la glande thyroïde. Ce sont Moya et al¹⁰⁵ en 1975 qui ont découvert les précurseurs intracellulaires de la calcitonine (préprocalcitonine et ses produits de dégradation).

La structure exacte de la procalcitonine est connue depuis 1981. Il était initialement difficile de comprendre clairement son rôle physiologique. Chez les sujets sains, les taux circulants de PCT sont habituellement indétectables. Son taux peut être augmenté en contexte carcinologique : dans le cancer médullaire de la thyroïde ou dans le cancer bronchique à petites cellules¹⁰⁶.

La procalcitonine a été décrite pour la première fois comme un marqueur d'infection bactérienne en 1993, lorsque chez des patients atteints de maladies extrathyroïdiennes, des concentrations élevées ont été détectées. Toujours en 1993, Assicot et al¹⁰⁷ étudiaient les concentrations de procalcitonine sur 79 enfants atteints d'infections bactériennes et virales. Les auteurs rapportent une augmentation de la procalcitonine, mesurée par test immunoradiométrique. Ils ont constaté que les taux sériques de PCT étaient élevés (6 à 53 ng/ml) lorsque l'infection était bactérienne invasive et sévère, contrairement aux patients présentant des infections bactériennes

locales modérées ou des infections virales (0.1–1.5 ng/ml). En outre, ils ont remarqué que les niveaux de PCT diminuaient sous antibiothérapie et que les taux de calcitonine étaient normaux chez tous les patients indépendamment des concentrations de PCT. Une étude de 1994¹⁰⁸ a également montré l'augmentation des niveaux de PCT en réponse à une infection bactérienne. De l'endotoxine d'*E. coli* était injectée à des volontaires sains, puis la procalcitonine était dosée de manière répétée. Le taux était détectable à H4, le sommet était atteint à H6 jusqu'à avoir un plateau entre 8 et 24 heures avant que le taux ne débute une décroissance. Ce marqueur est un médiateur des effets délétères de l'infection systémique¹⁰⁹. Quelques études^{110,111} ont démontré que la PCT avait une précision diagnostique supérieure de la bactériémie par rapport à d'autres biomarqueurs. Depuis 1993, la PCT est devenue un marqueur important dans la détection et le diagnostic différentiel des états inflammatoires¹⁰⁶.

B) Physiopathologie

La procalcitonine est un précurseur de la calcitonine qui est sécrétée de manière constitutive par les cellules C de la glande thyroïde et les cellules K du poumon, puis clivée de manière intracellulaire grâce à des enzymes protéolytiques vers l'hormone active. C'est une protéine de 116 acides aminés d'une masse moléculaire de 13 kDa¹⁰⁶. De manière physiologique, la PCT est normalement indétectable (< 0.01 ng/ml). En cas d'agression bactérienne, la PCT est rapidement produite dans les 3 heures jusqu'à atteindre un plateau 6 à 24 heures après. Sa demi-vie est d'environ 24 heures. L'expression est activée par le lipopolysaccharide (LPS), le facteur de nécrose tumorale des cytokines pro-inflammatoires α (TNF α), l'interleukine 6 et 1b.

La PCT détectable dans le plasma au cours de l'infection n'est pas produite par les cellules C de la thyroïde, mais principalement par les monocytes hépatiques, les macrophages et les lymphocytes pulmonaires et intestinaux¹¹². Son expression est atténuée par les cytokines généralement libérées en réponse à une infection virale (par exemple, l'interféron- γ)¹¹³, ce qui explique son intérêt discriminant entre une infection bactérienne d'une infection virale. Elle pourrait entraîner une diminution de l'activité phagocytaire et microbicide des neutrophiles et conduit également à une augmentation de la concentration d'ions calcium intracellulaires¹¹⁴ qui facilitent la réponse de l'hôte.

Elle a également un intérêt pronostic. L'explication proposée par Hoffman et al¹¹⁵ est que la procalcitonine agirait comme un modulateur qui augmente la réponse inflammatoire déclenchée par des agonistes comme le LPS, le TNF α et l'interféron- γ . Bien qu'il ne soit pas efficace en tant que stimulus unique, il pourrait contribuer à l'issue néfaste suite à une activation excessive de la cascade inflammatoire.

Sa sensibilité et sa spécificité pour le diagnostic des infections bactériennes semblent être supérieures à celles de la CRP. Cependant, les mêmes valeurs absolues de PCT ne peuvent pas être interprétées dans toutes les circonstances. Sa concentration est plus élevée chez les patients chirurgicaux que chez les patients médicaux. Plusieurs faux positifs ont également été rapportés, notamment en cas de traumatisme¹¹⁶, en post-chirurgical, en cas d'insuffisance cardiaque congestive, de choc cardiogénique, d'infarctus du myocarde ou après un arrêt cardiaque¹¹⁷, en cas de brûlures sévères, de cancer du poumon, dans les cancers hématologiques, et en cas d'insuffisance rénale chronique dialysée^{59,118}. Néanmoins, Meisner et al¹¹⁹ ont démontré que la présence d'une insuffisance rénale chez des patients de réanimation n'influençait pas la clairance de la PCT plasmatique. D'autres causes infectieuses non

bactériennes peuvent également augmenter son taux, comme le paludisme, la dengue. Les résultats sont variables en cas d'infection fongique, Shimetani et al¹²⁰ n'avaient pas retrouvé de PCT élevée chez des patients ayant une candidose pulmonaire. Il semble que les taux soient plus faibles en cas d'infection fongique que bactérienne¹¹⁸. Yan et al ont montré que les taux sériques de procalcitonine variaient considérablement en fonction de la localisation de l'infection (voies urinaires, abdominale, pulmonaire, endocardite infectieuse, ou liée aux cathéters). Elle serait plus élevée en cas d'infection à BGN, et pourrait donc ainsi faire la distinction entre une infection à gram positif ou négatif. Lorsque les seuils pour le PCT étaient de 10.335 et 15.000 ng/ml, la spécificité du biomarqueur était respectivement de 80.2% et 84.2%¹¹². Elle pourrait donc être un outil utile pour exclure une bactériémie ou pour prédire une forme sévère^{121,122}. Pour Iankova et al¹²², la sensibilité de la PCT est de 94% comme indicateur de sepsis. Il semble que la cinétique de PCT puisse être supérieure aux valeurs absolues⁵⁹.

C) Premières études

De nombreuses études se sont concentrées sur la PCT dans le diagnostic et le pronostic des maladies infectieuses, mais son utilisation est toujours débattue. Elle serait un bon marqueur pour l'identification des infections bactériennes et de la bactériémie. La méta-analyse de 2013 par Wacker et al⁹⁶ étudiait la PCT en tant que marqueur diagnostique de septicémie et comprenait 30 études observationnelles. Leur valeur seuil proposée était entre 1.0 et 2.0 ng/ml. La sensibilité et la spécificité étaient de 0.77 et 0.79 respectivement. Les auteurs ont conclu que le PCT est un marqueur potentiellement utile pour l'identification précoce du sepsis sous réserve d'une interprétation dans son contexte clinique, et pouvait aider à différencier une étiologie

septique d'autres causes inflammatoires. Muller et al¹⁰⁹ ont démontré que c'était un marqueur d'infection avec une meilleure sensibilité et spécificité que la CRP, l'interleukine 6, et le lactate, dans les unités de réanimation médicale. Simon et al¹²³ ont aussi montré que c'était un meilleur marqueur d'infection que la CRP. Charles et al¹²⁴ ont montré que la PCT à J0 était le meilleur marqueur d'infection ; contrairement à la CRP, au nombre de leucocytes et à la fièvre, qui avaient une faible valeur prédictive. La valeur seuil de PCT de 0.44 ng/ml avait une sensibilité et une spécificité de 65.2% et 83.0% respectivement, et pourrait donc être utile dans le diagnostic précoce d'une infection nosocomiale en réanimation.

En plus d'être un marqueur d'infection, des études ont également montré que la PCT améliorait la stratification du risque dans les infections respiratoires en général, comprenant la pneumonie communautaire et l'exacerbation de BPCO¹¹⁷. Une méta-analyse incluant plus de 4000 patients a révélé une association entre le taux de PCT à l'admission et l'échec du traitement dans différents types d'infections respiratoires. Dans une grande cohorte américaine¹²⁵ de pneumonies, la PCT permettait de classer les patients selon leur gravité. Un taux de PCT inférieur à 0.1 µg/L pouvait pratiquement exclure la mortalité.

Deux autres études ont comparé l'évolution clinique selon les concentrations de PCT et de CRP. Dans la première⁶³, les analyses multivariées ont retenu les taux sériques de PCT et le rapport PaO₂/FiO₂ aux jours 1, 3 et 7 comme de bons marqueurs prédictifs d'une issue défavorable. Ils avaient identifié la PCT à J7 avec un seuil de 0.5 ng/ml comme marqueur pronostique, avec une meilleure sensibilité et spécificité que le nombre de leucocytes et la CRP. La deuxième étude⁷² déterminait la valeur pronostique de la cinétique de la PCT et de la CRP chez des patients ayant une PAVM. Elle a montré qu'une diminution importante dans le Δ PCT(J4-J0) et le

Δ CRP(J4–J0) était corrélée avec la survie, et la différence était significative. Seligman et al⁸⁶ ont aussi montré dans une étude plus récente, qu'en comparaison avec la copeptine et le MR-proANP, la PCT avait la meilleure valeur prédictive pour prédire la mortalité dans la PAVM. Duflo et al¹²⁶ ont trouvé une différence significative des taux sériques de procalcitonine entre les survivants et les non survivants chez 96 patients atteints de PAVM. Les auteurs ont suggéré que le seuil de 2.6 ng/ml était un bon marqueur pronostic, avec une sensibilité et une spécificité de 0.74 et 0.75 respectivement. Ils ont trouvé un rapport de vraisemblance positive de 2.96 ; autrement dit, une concentration de procalcitonine supérieure à 2.6 ng/ml est presque trois fois plus susceptible de se produire chez un patient dont l'issue était défavorable. Pour Jain et al¹²⁷, la valeur seuil de PCT prédictive de mortalité était de 7 ng/ml à l'admission.

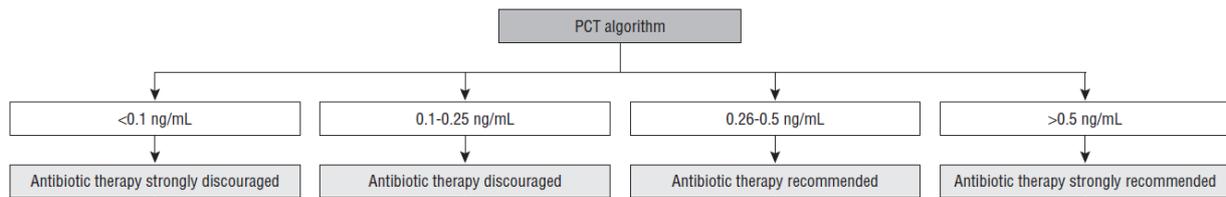
Il a également été démontré qu'une PCT élevée était corrélée au risque de bactériémie prouvée aux hémocultures. Aux urgences, dans la pneumopathie aiguë communautaire, la PCT permettrait de cibler le risque de bactériémie et ainsi de diminuer le nombre d'hémocultures inutiles. Elle possède une meilleure valeur prédictive de bactériémie que le taux de leucocytes, la CRP, ou d'autres paramètres cliniques. Les auteurs ont trouvé un seuil de PCT de 0.1 mg/L qui serait capable de diminuer de 12.6% le nombre d'hémocultures inutiles et identifierait 99% des hémocultures positives^{128,129}. Giamarellos et al¹³⁰ ont étudié cinq biomarqueurs chez des patients atteints de PAVM avec une bactériémie à bacille gram négatif résistants aux carbapénèmes. Parmi les cinq marqueurs testés, seule la diminution de la procalcitonine était associée à la résolution de la bactériémie. La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive et négative étaient respectivement de 66.7%, 83.3%, 90.0% et 52.6%.

Parmi les biomarqueurs, la PCT est donc apparue comme l'un des plus prometteurs pour prédire une bactériémie, un sepsis, une PAVM ainsi que sa gravité. Sa cinétique lors des premiers jours de bactériémie pourrait refléter l'efficacité de la réponse immunitaire de l'hôte vis-à-vis de la clairance bactérienne¹¹⁸. Elle serait également utile pour le diagnostic différentiel des infections bactériennes¹¹⁷.

D) Diminution de l'antibiothérapie

Aux urgences et en médecine ambulatoire, l'utilisation d'un algorithme d'arrêt de l'antibiothérapie guidé par la procalcitonine dans la bronchite, l'exacerbation de BPCO ou la pneumopathie aigue communautaire (PAC), a montré une diminution de la durée d'antibiothérapie sans que ce soit corrélé à une évolution défavorable¹³¹⁻¹³³. L'étude ProREAL¹³⁴ a montré que la prescription initiale d'antibiothérapie était réduite de 40% à 50% dans la gestion des infections respiratoires basses aux urgences, et de 70% à 80% chez les patients ambulatoires vus en médecine générale¹³⁵. L'antibiothérapie était arrêtée selon l'algorithme suivant : si la procalcitonine était inférieure à 0.1 ng/ml, l'antibiothérapie était fortement non recommandée, si la PCT était entre 0.1 et 0.25 ng/ml, l'antibiothérapie n'était pas recommandée, si la PCT était entre 0.26 et 0.5 ng/ml, l'initiation d'une antibiothérapie était encouragée, et si la PCT était supérieure à 0.5 ng/ml, l'antibiothérapie était fortement recommandée.

Algorithme de l'étude ProREAL



Toujours chez des patients admis aux urgences pour pneumopathie aiguë communautaire, Huang et al¹³⁶ ont montré des résultats moins favorables chez 1656 patients. Ils n'ont pas mis en évidence de différence significative sur la durée d'antibiothérapie entre les groupes, mais la durée de traitement était courte (4.2 et 4.3 jours). Une autre étude¹³⁷, observationnelle japonaise a suggéré que l'arrêt de l'antibiothérapie guidé par la PCT pouvait réduire la durée de l'antibiothérapie de 12.6 à 8.6 jours dans les pneumonies aiguës communautaires.

Chez les patients atteints de PAVM, les recommandations américaines⁸ suggèrent d'utiliser les taux sériques de PCT en association avec les critères cliniques pour guider l'arrêt de l'antibiothérapie, plutôt que des critères cliniques seuls, en précisant toutefois que le bénéfice n'est pas clair dans les unités de réanimation où l'antibiothérapie pour une PAVM est déjà établie à 7 jours ou moins. Cette précision est également partagée par les recommandations européennes⁷, qui suggèrent alors de ne pas utiliser la procalcitonine en routine lorsque la durée anticipée de l'antibiothérapie est de 7-8 jours. Cette recommandation est basée sur une revue de la littérature, avec 14 études¹¹⁷ sélectionnant 4221 patients atteints d'une infection respiratoire basse, où la diminution de l'antibiothérapie n'était pas associée à une surmortalité ni à un échec thérapeutique. Pour la PAVM spécifiquement, une méta-analyse de 3 études^{12,138,139} comprenant 308 patients dont la poursuite de l'antibiothérapie était guidée par des concentrations de PCT (en association aux

critères cliniques), l'antibiothérapie était significativement réduite de trois jours dans le groupe PCT (9.1 jours vs 12.1 jours), sans différence sur la mortalité. Il n'y avait également pas de différence sur la durée d'hospitalisation en réanimation ou d'hospitalisation globale, la durée de ventilation mécanique, la récurrence infectieuse ou l'émergence de résistances bactériennes. Une revue systématique¹⁴⁰ et une autre étude¹⁴¹ ont également évalué l'arrêt de l'antibiothérapie en fonction des taux sériques de PCT. Les résultats étaient similaires, avec une réduction moyenne de la durée de l'antibiotique de 2 jours, sans différence sur la mortalité hospitalière. En 2016, l'AHRQ (US Agency for Healthcare Research and Quality, qui est l'agence américaine pour la recherche et la qualité des soins de santé) a reconnu que la PCT avait un intérêt dans la réduction de l'antibiothérapie dans les pneumopathies, avec une relativement bonne innocuité¹⁴². Nobre et al¹⁴³ ont été les premiers à démontrer une réduction significative de l'antibiothérapie de 4 jours (6 versus 10) suivant une stratégie guidée par la procalcitonine chez des patients ayant une PAVM. Hey et al¹⁴⁴, dans une méta-analyse récente, ont retrouvé que chez 4090 patients ayant une pneumopathie, l'utilisation de la PCT diminuait la durée de l'antibiothérapie sans retentissement sur leur devenir (il n'y avait pas de différence ni sur la mortalité ni sur la durée d'hospitalisation).

Il est logique de penser que la diminution de l'exposition aux antibiotiques réduit les coûts et les effets secondaires liés aux antibiotiques, mais l'utilisation de la PCT elle-même entraîne un coût supplémentaire par rapport aux critères cliniques seuls. De manière pratique, le dosage de la PCT coûte 10 à 15 € en France. Le coût moyen d'une antibiothérapie pour traiter les infections nosocomiales chez les patients de réanimation est de 114 € par jour¹⁴⁵. Une étude canadienne¹³⁹ a montré que le coût du dosage de la PCT pendant 6 jours était contrebalancé par la réduction de 2 jours de l'antibiothérapie ; autrement dit que les coûts étaient équivalents, et qu'il n'y avait

donc pas de coût supplémentaire à son utilisation. Collins et al¹⁴⁶ en 2019, ont également montré que l'utilisation d'un algorithme d'antibiothérapie guidée par la PCT chez des patients septiques entraînait des économies de 45 \$ par patient, avec une prévision de 4840 \$ d'économies annuelles totales. Comme vu précédemment, l'utilisation de la PCT permettait de diminuer le nombre d'hémocultures inutiles. En prélevant des hémocultures uniquement en cas de PCT > 0.1 ng/ml, Muller et al¹²⁹ avaient diminué de 12.6% le nombre d'hémocultures tout en identifiant 99% des hémocultures positives. Une autre analyse en réanimation sur des patients septiques portait sur plus de 33 000 patients avec un dosage de PCT à l'admission, et plus de 98 000 patients sans dosage de PCT. Les auteurs ont montré que le dosage de PCT à l'admission était associé avec une réduction des coûts totaux, du fait d'une durée d'hospitalisation en réanimation et d'une durée totale de séjour significativement plus faibles, et d'une diminution des coûts pharmaceutiques¹⁴⁷. Toujours dans une optique de réduction des coûts, Johnson et al¹⁴⁸ ont essayé de développer un outil pour réduire les tests PCT inutiles. Cela a permis de réduire l'utilisation globale de la PCT de 18%, et de diminuer de manière significative le dosage de la PCT pour des indications autres que le sepsis et les infections respiratoires (environ 35% avant intervention à 4% après intervention), et globalement, à une utilisation plus optimale de la PCT.

D'autres bénéfices sont possibles à la diminution de la durée de l'antibiothérapie. À ce jour, aucune preuve n'a montré que le dosage de la procalcitonine réduirait le risque de colite à *C. difficile*. Cependant, les infections à *C. difficile* sont connues pour être associées à l'exposition aux antibiotiques ; il paraît donc logique que diminuer cette exposition puisse entraîner une diminution de l'incidence de ces infections. Parallèlement, aucune preuve n'a non plus démontré que l'utilisation de la procalcitonine réduirait la prévalence des bactéries multi-résistantes.

Néanmoins, l'émergence de la résistance est connue pour être associée à la consommation d'antibiotiques, et l'utilisation de la procalcitonine est en faveur de la diminution de cette exposition.

Il faut garder à l'esprit d'interpréter ce marqueur en fonction de ses limites, et qu'il existe de faux positifs et de faux négatifs. Des taux sériques de PCT faussement bas pourraient encourager l'arrêt inapproprié de l'antibiothérapie ; alors que des taux de PCT faussement élevés peuvent conduire à la poursuite d'une antibiothérapie inutile. De manière générale, la procalcitonine doit être interprétée comme un argument supplémentaire aux critères cliniques. La décision d'initier une antibiothérapie ou son arrêt ne devrait jamais être prise sur les seules modifications d'un biomarqueur⁷⁵.

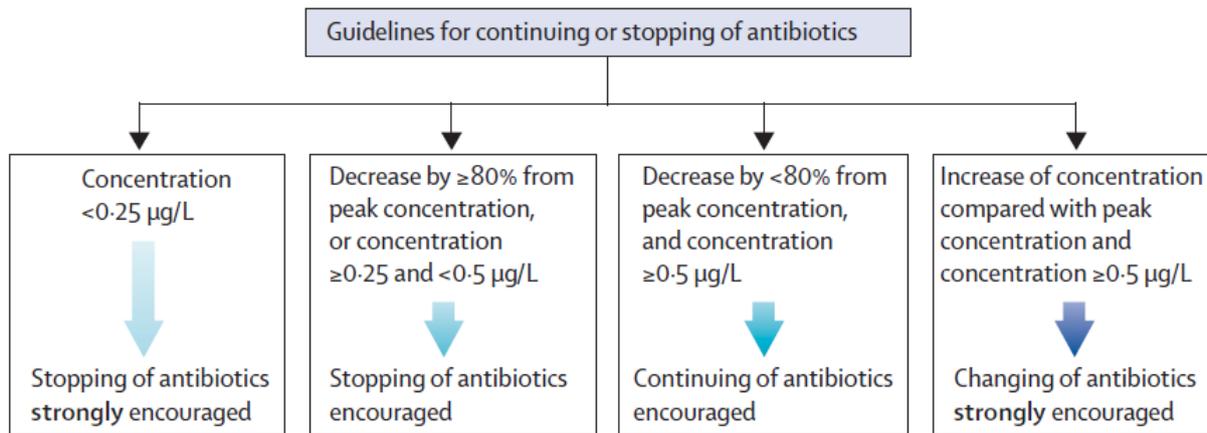
Les experts¹ ont considéré qu'en l'absence de facteurs de risque, la durée anticipée d'antibiothérapie était de 7-8 jours ; et que dans ce groupe de patients, il n'y avait pas de bénéfice à doser la procalcitonine et que cela entraînerait des coûts supplémentaires. Chez les patients immunodéprimés (neutropéniques ou ayant eu une greffe de cellules souches), ayant été traités par une antibiothérapie initiale inappropriée ou de deuxième ligne par colistine ou tigécycline, ayant présenté une infection par *Pseudomonas* et autres BGN non fermentants (*A. baumannii* ou entérobactéries productrices d'une carbapénémase), les preuves de l'innocuité d'une antibiothérapie de 7 à 8 jours sont moins claires, et dans ces populations, doit être prolongée. C'est donc pour ces patients que la procalcitonine présente un intérêt potentiel, et que son utilisation doit être considérée pour guider l'arrêt de l'antibiothérapie¹⁴⁹. Néanmoins, elle n'a pas été validée pour décider de l'initiation d'une antibiothérapie.

En 2017 aux États-Unis, la Food and Drug Administration a approuvé l'utilisation de la procalcitonine pour guider l'antibiothérapie chez les patients souffrant de pneumopathies aiguës et de sepsis¹⁵⁰. En dehors du cas précis de la PAVM et dans le sepsis en général, les guidelines de 2016 de la Surviving Sepsis Campaign⁷⁵ recommandent également l'utilisation de la procalcitonine pour guider l'arrêt de l'antibiothérapie chez les patients septiques. Une méta-analyse récente¹⁵¹ de 2019 comprenant 5158 patients a démontré des résultats similaires : l'utilisation d'un protocole de procalcitonine permettait de diminuer d'1.0 à 1.5 jour la durée d'antibiothérapie, sans différence sur la morbi-mortalité. La méta-analyse de 2019 de Meier et al¹⁵² incluait 523 patients septiques de 13 études. Elle montrait également que l'utilisation de la PCT diminuait la durée de l'antibiothérapie sans différence sur la mortalité à J30. La méta-analyse de 2016 de Iankova et al¹²² montrait des résultats semblables. Dans la méta-analyse de Wirz et al¹⁵³, la durée d'antibiothérapie était diminuée, avec une diminution de la mortalité et de la durée d'hospitalisation, par rapport au groupe contrôle. Le nombre de patients était conséquent avec 2252 patients dans le groupe PCT, 2230 dans le groupe contrôle. De Jong et al¹⁵⁴ en 2016 ont étudié 1500 patients septiques de réanimation aux Pays-Bas. L'antibiothérapie était arrêtée lorsque la valeur de PCT avait diminué de plus de 80% par rapport au pic ou lorsque sa valeur était inférieure à 0.5 ng/ml. Ils ont montré une réduction significative de l'utilisation d'antibiotiques (environ 5 jours d'antibiotiques pour le groupe « PCT » contre 7 jours pour le groupe standard) et une diminution de la mortalité à J28 dans le groupe « antibiothérapie guidée par la PCT ».

Différentes valeurs seuils ont été proposées en fonction de la population étudiée. Pour les infections respiratoires, que ce soit en ambulatoire en médecine générale, ou dans les services d'urgence, des valeurs seuils de 0.1 et 0.25 ng/ml ont

été utilisées. Pour les pneumopathies sévères des soins intensifs, des valeurs de 0.25 ng/ml, 0.5 et 2 ng/ml ont été utilisées¹⁵⁵. L'étude ProHOSP¹³³ en 2009 incluait 1359 patients atteints de pneumopathie admis aux urgences. L'arrêt des antibiotiques était fortement encouragé si la PCT était inférieure à 0.1 µg/L, l'arrêt était encouragé si la PCT était inférieure à 0.25 µg/L. Les auteurs ont montré une durée moyenne d'antibiothérapie de 5.7 jours pour le groupe PCT contre 8.7 jours dans le groupe contrôle avec une différence qui était significative, sans différence sur la mortalité. Dans l'étude ProVAP¹³⁸ et PRORATA¹², l'arrêt des antibiotiques était fortement encouragé si la PCT était inférieure à 0.25 µg/L ou si elle avait diminué de plus de 90% ; l'arrêt était encouragé si la PCT était inférieure à 0.5 µg/L ou si elle avait diminué de plus de 80%. Il y avait alors dans les deux études, une différence significative avec plus de jours sans antibiotique dans le groupe « PCT », sans augmentation de la mortalité. L'étude ProVAP¹³⁸ était multicentrique, randomisée contrôlée et comprenait 101 patients ayant une PAVM. La réduction de l'antibiothérapie était évaluée à 27% dans le groupe PCT, avec une durée moyenne de 9.5 jours d'antibiothérapie contre 13 jours dans le groupe standard. L'étude PRORATA¹² était également multicentrique, randomisée contrôlée et comprenait 621 patients septiques de réanimation. L'antibiothérapie était arrêtée selon l'algorithme précisé ci-dessous. Il y avait également une différence absolue de 2.7 jours entre les groupes, avec une durée moyenne de 11.6 jours d'antibiothérapie dans le groupe PCT contre 14.3 jours dans le groupe standard. Malgré une exposition plus faible aux antibiotiques dans le groupe PCT, Bouadma et al n'ont pas montré de différence sur la prévalence de bactéries multirésistantes entre les groupes.

Algorithme d'arrêt de l'antibiothérapie dans l'étude PRORATA



Les résultats d'autres études sont moins favorables à son utilisation. Une étude multicentrique australienne¹⁴¹ (étude ProGUARD) incluant 400 patients septiques en réanimation, a montré que l'utilisation d'un algorithme PCT avec un seuil de 0.1 ng/ml n'a pas permis de réduire de 25% la durée du traitement antibiotique. Il n'y avait également pas de différence de mortalité à J90 entre les groupes. On remarque que comparé à d'autres études, Shehabi et al ont utilisé un seuil de PCT assez bas (0.1 ng/ml) pour recommander l'arrêt de l'antibiothérapie, pouvant expliquer l'absence de réduction significative de jours sans antibiotique. Les différents algorithmes utilisés selon les études, sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Principaux algorithmes d'arrêt de l'antibiothérapie retrouvés dans la littérature

Année	Auteurs	Nombre de patients	Type de patients	Algorithme (arrêt ATB si...)
2008	Nobre	68	septiques	Baisse > 90% / J0, mais pas avant J3 (si PCT < 1) et pas avant J5 (si PCT > 1 ng/ml)
2009	Hochreiter	110	septiques	si PCT < 1 ou si > 1 ng/ml, mais avec une baisse de 25-35% /J0
2009	Schuetz	1359	pneumonie	< 0.1 : fortement encouragé ; 0.1 – 0.25 : encouragé
2009	Stolz	101	PAVM	< 0.25 ou baisse > 90% du pic :
2011	Bouadma	621	septiques	fortement encouragé ; 0.25 – 0.5 ou baisse > 80% du pic : encouragé*
2012	Albrich	1425	pneumonie	< 0.1 : fortement encouragé ; 0.1 – 0.25 : encouragé*
2014	Shehabi	394	septiques	<0.1 : arrêt ; 0.1 –0.25 arrêt si infection peu probable ; baisse > 90% de la valeur initiale
2016	De Jong	1575	septiques	baisse > 80% du pic, ou si < 0.5 ng/ml
2019	Beye	157	PAVM	baisse > 80% du pic, ou si < 0.5 ng/ml
2019	Wang	51	PAVM	si PCT < 0.5 + température < 38,5°C + GB < 15 G/L

* le reste de l'algorithme n'a pas été détaillé, devant l'absence de recommandation justifiant l'instauration d'une antibiothérapie selon une stratégie guidée par la procalcitonine.

E) Limites diagnostiques

Entre 2007 et 2015 dans les soins intensifs américains¹⁵⁶, l'utilisation de la PCT par rapport à la CRP est passée de 0.0% à 11.7%, alors que le dosage de CRP n'a augmenté que de 3%. Les auteurs ont également retrouvé que chez des patients

septiques, 18% avaient une PCT mesurée au moins une fois au cours de leur hospitalisation, et que 30% d'entre eux avaient des mesures répétées. Plusieurs limites ont été retrouvées pour la PCT. El Sohl⁸ et al ont voulu évaluer la valeur prédictive de la procalcitonine sérique pour distinguer une pneumopathie d'inhalation bactérienne par rapport à une pneumopathie d'aspiration simple. Ils ont conclu que la PCT avait une faible valeur diagnostique et ne pouvait pas être une aide à leur différenciation, mais pouvait être utile pour prédire la survie. Deux études^{157,158} chez des patients en post-arrêt cardiaque ont évalué la procalcitonine dans le diagnostic des pneumopathies d'inhalation, et ont également retrouvé dans cette indication une performance diagnostique médiocre. À noter qu'aucune de ces études n'a effectué une analyse de la cinétique des biomarqueurs. Les études dans les services d'urgence, et chez les patients âgés atteints de pneumopathie aiguë communautaire ou d'exacerbation de BPCO sont rares et donnent des résultats contradictoires¹⁵⁹.

Les recommandations françaises¹ suggèrent de ne pas utiliser la procalcitonine dans le diagnostic d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique. Le rationnel s'explique par l'analyse de plusieurs études^{80,124,160-162} avec un total de 589 patients, qui retrouvaient des performances diagnostiques insuffisantes : la sensibilité était de 54%, la spécificité de 67%, la valeur prédictive positive de 67%, et la valeur prédictive négative de 54%. La prévalence de la pneumopathie dans ces études était de 55%, et les seuils retenus pour le diagnostic variaient de 0.15 à 3.9 ng/ml. Les recommandations américaines⁸ suggèrent de n'utiliser que les critères cliniques plutôt que la procalcitonine en association aux critères cliniques, pour décider ou non d'instaurer une antibiothérapie dans une PAVM. Aucune étude remplissant tous les critères ci-dessous n'a été retrouvée. Le rationnel repose alors sur des études^{126,160-163} rapportant les performances diagnostiques de la procalcitonine pour le diagnostic

de PAVM, généralement diagnostiquées selon les définitions des guidelines de 2005. L'hypothèse était que si la PCT suggérait une PAVM, une antibiothérapie serait débutée, ce qui améliorerait les résultats cliniques. Là aussi, les valeurs seuils variaient de 0.5 à 3.9 ng/ml. La valeur seuil différait selon la situation clinique et le type d'étude. Une méta-analyse a été réalisée des études citées précédemment, incluant 665 patients septiques, dont 335 (soit 50,4%) étaient diagnostiqués d'une PAVM. La sensibilité était de 67%, la spécificité de 83%, le rapport de vraisemblance positif de 3.9, le rapport de vraisemblance négatif de 0.4. Les experts ont décidé a priori qu'ils pourraient recommander l'utilisation de la PCT en plus des critères cliniques pour initier une antibiothérapie, si la PCT avait une sensibilité et une spécificité de > 90%, ce qui entraînerait un nombre de faux positifs et de faux négatifs acceptables. Sur les études analysées, aucune n'a montré de chiffre souhaité, ce qui explique alors que son dosage n'est actuellement pas recommandé pour décider ou non d'instaurer une antibiothérapie. Les recommandations anglaises¹⁶⁴ via le National Institute for Health and Care Excellence en 2015 ont également conclu qu'il n'y avait pas suffisamment de preuves pour l'utilisation de la procalcitonine chez les patients septiques.

Il a également été démontré que l'utilisation de certains protocoles basés sur le dosage de la PCT pour instaurer une antibiothérapie a entraîné l'augmentation de l'incidence de l'exposition à des antibiotiques à large spectre. Jensen et al¹¹⁶ ont étudié en 2011 le devenir de 1200 patients d'unités de soins intensifs au Danemark, dont la décision d'initier une antibiothérapie était guidée par la procalcitonine. Ils ont montré que le groupe « procalcitonine » avait reçu des quantités significativement plus importantes de méropénème, de pipéracilline-tazobactam, de ciprofloxacine et ont passé plus de jours sous trithérapie que le bras standard sans amélioration de la survie. La durée d'hospitalisation en réanimation était prolongée et il y avait une

augmentation du nombre de jours sous ventilation mécanique. Une autre étude¹⁶⁵ a aussi montré que l'utilisation de protocoles d'antibiothérapie guidée par la procalcitonine était associée à davantage d'interventions, notamment plus d'admissions en réanimation, plus de vasopresseurs utilisés et plus de jours sous ventilation mécanique. Il s'agissait d'une étude rétrospective comprenant 933 591 patients septiques. Une revue Cochrane récente¹⁶⁶ incluant 1215 patients avec une stratégie d'antibiothérapie guidée par la procalcitonine, n'a pas retrouvé de baisse de mortalité, de diminution de jours de ventilation mécanique, ni de changement de durée d'antibiothérapie entre le groupe PCT et le groupe standard. La mesure de la PCT n'est donc pas utile pour déterminer si une antibiothérapie doit être initiée chez un patient ayant une PAVM suspectée, mais elle est utile pour réduire la durée du traitement antibiotique dans les centres qui n'utilisent pas systématiquement un traitement de courte durée⁴⁷.

Une étude prospective multicentrique américaine¹⁶⁷ chez des patients atteints de pneumopathie aiguë communautaire n'a pas réussi à identifier de seuil de procalcitonine qui permettrait en toute sécurité, de ne pas initier une antibiothérapie. Même à un seuil très bas inférieur à 0.1 ng/ml, la valeur prédictive négative de la procalcitonine pour exclure la pneumonie bactérienne n'était que de 82.4%, ce qui est insuffisant. Luyt et al¹⁶¹ ont constaté que la valeur absolue et la cinétique de la procalcitonine précédant le diagnostic avaient une performance diagnostique médiocre chez les patients atteints de PAVM tardive. Pour un seuil de 0.5 ng/ml, la procalcitonine avait une sensibilité de 72% et une spécificité de 24%. Pour Hattori et al¹²¹, sur une étude de 1331 patients, un seuil de PCT > 0.9 ng/ml avait une sensibilité de 71.9% et une spécificité de 69.1% pour prédire une bactériémie. Wacker et al⁹⁶, dans leur méta-analyse de 2013 qui comprenait 30 études et incluait 3244 patients,

ont démontré que la PCT pouvait être un marqueur diagnostic du sepsis avec une sensibilité et une spécificité globales de 77% et 79% respectivement. La population de patients était hétérogène avec des seuils variés. Pour Charles et al¹²⁴, une valeur seuil de PCT > 0.44 ng/ml avait une sensibilité et une spécificité de 65.2% et 83.0% respectivement, pour prédire une infection. Pour Dallas et al¹⁶², un seuil > 1 ng/ml avait une sensibilité de 50% et une spécificité de 49% pour le diagnostic de pneumonie nosocomiale. Les performances diagnostiques médiocres de la procalcitonine ont été attribuées à la virulence relativement faible des micro-organismes habituellement trouvés dans la PAVM¹⁵⁵, qui est également considérée comme une infection compartimentée⁸⁷.

Les guidelines 2019¹⁶⁸ de l'American Thoracic Society et de l'Infectious Diseases Society of America ne recommandent donc pas l'utilisation de la procalcitonine pour décider de la nécessité d'une antibiothérapie dans la pneumopathie aiguë communautaire.

F) Intérêt pronostique

Il semble alors se dégager que la PCT peine à prouver son intérêt dans le diagnostic, mais elle pourrait avoir un intérêt pronostic. Hong et al¹⁶⁹ ont étudié la valeur pronostique de la PCT selon une valeur absolue, chez 245 patients hospitalisés pour une pneumonie associée aux soins, dont 99 ont été admis en réanimation. Les patients ont été classés en trois groupes selon leur valeur de PCT : < 0.5, comprise entre 0.5–2.0, et > 2.0 ng/ml. Une PCT élevée à l'admission (> 2.0 ng/ml) était fortement associée à l'admission en réanimation et à la mortalité à 30 jours. Jain et al¹²⁷ ont montré qu'en cas de PCT à l'admission en réanimation supérieure à 7 ng/ml, la mortalité était 2.6 fois plus importante chez 54 patients septiques. Seligman et al⁸⁶

ont démontré qu'une valeur seuil de PCT de 0.47 ng/ml à J4, avait une sensibilité de 90% et une spécificité de 74% pour prédire la mortalité chez 71 patients ayant une PAVM. Moins récemment, Boussekey et al¹⁷⁰ ont retrouvé qu'une PCT à l'admission > 2 ng/ml avait une valeur pronostique, chez 110 patients ayant une PAC en réanimation. Ils n'ont par contre pas pu déterminer de valeur seuil prédisant la mortalité. Pour les patients septiques, la PCT à l'admission est généralement considérée comme un meilleur marqueur pronostique que les autres marqueurs inflammatoires. D'autres petites études prospectives¹⁷¹ en réanimation ont montré que des taux élevés de PCT à l'admission étaient associés à une mortalité accrue chez les patients septiques, ayant une pneumopathie aiguë communautaire ou acquise sous ventilation mécanique. Une méta-analyse de 21 études¹¹ comprenant 6007 patients ayant une pneumopathie aiguë communautaire a également montré qu'une PCT élevée était corrélée à une surmortalité. L'étude TRIAGE¹⁷² a montré que la PCT pouvait aider à améliorer la stratification du risque chez les patients admis aux urgences. Elle était observationnelle prospective multicentrique (Suisse, France et États-Unis) et portait sur 6970 patients présentant une infection. Les auteurs ont montré que la mortalité à 30 jours augmentait parallèlement avec la valeur de procalcitonine : lorsque la PCT était à 0.05, 0.1, 0.25, et 0.5 ng/ml, la mortalité était de 1%, 3%, 7%, 13% à 15%, respectivement. Pour Trasy et al⁵⁹, la valeur seuil de PCT pour indiquer une infection en réanimation était de 0.84 ng/ml avec une sensibilité de 61% et une spécificité de 72%, ce qui est insuffisant. Ils ont démontré que le delta-PCT (mesuré la veille et le jour où l'infection était suspectée) était un meilleur marqueur d'infection que la valeur absolue de la PCT mesurée à l'admission. Un delta-PCT (J-1 à J0) > 88% avait une sensibilité de 75% et une spécificité de 79% ; un delta-PCT de

plus de 0.76 ng/ml avait une sensibilité de 80% et une spécificité de 86% pour indiquer une infection.

On remarque donc qu'une valeur absolue donnée peut être limitée par rapport à sa cinétique, et ceci peut s'expliquer par le mécanisme de l'inflammation systémique. On a vu précédemment que la PCT pouvait être élevée en dehors de l'infection bactérienne (traumatisme, brûlures, ischémie-reperfusion, pancréatite, intervention chirurgicale majeure, etc). Ceci s'explique que dans ces situations cliniques, des molécules similaires que celles libérées lors d'une infection bactérienne, sont également libérées par les mitochondries. Elles sont appelées "damage-associated molecular patterns" (DAMP) ou "pathogen-associated molecular patterns" (PAMP). Une fois ces médiateurs libérés, ils agissent sur les mêmes récepteurs des monocytes, entraînant une réponse inflammatoire similaire, une élévation de la PCT et une dysfonction ultérieure des organes¹⁷³.

Plusieurs études¹⁷⁴ ont montré que les taux sériques de PCT diminuent avec la résolution infectieuse, et ont démontré que la cinétique de PCT avait une valeur pronostique. La PCT peut donc servir de complément aux paramètres cliniques et diagnostiques traditionnels, et aider à évaluer la résolution de l'infection et la réponse thérapeutique^{116,117,172}. En 2009, Charles et al¹⁷⁵ ont montré chez des patients septiques qu'une réduction importante des taux de PCT (reflet de sa clairance) dans les premiers jours, était associée à la survie globale et à une antibiothérapie adaptée. Une analyse rétrospective américaine¹⁷⁶ a démontré que l'absence de baisse > 80% de la PCT au cours des 72 premières heures était prédictive de mortalité chez 256 patients septiques de réanimation indépendamment des scores de risque habituels (IGSII et APACHE IV ou Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV). Une méta-analyse¹¹ de 2015 de 23 études observationnelles étudiait la PCT comme

marqueur prédictif de mortalité dans le sepsis, et incluait 3944 patients. Les études avaient des seuils de PCT différents, mais toutes faisaient des mesures répétées de PCT. Les auteurs ont constaté qu'une PCT élevée et une absence de clairance de la PCT étaient associées à une surmortalité avec des risques relatifs de 2.60 et 3.05 respectivement. Chez des patients hospitalisés en réanimation pour une PAC sévère, Boussekey et al¹⁷⁷ ont examiné la cinétique de la procalcitonine pour évaluer sa valeur pronostique. Ils ont observé qu'une augmentation de la PCT dans les 2 premiers jours est un facteur de risque de mortalité avec un odds ratio supérieur à 4. Ruiz-Rodriguez et al¹⁷⁸ et Suberviola et al¹⁷⁹ ont utilisé le concept de clairance de la PCT (PCT-c) pour évaluer sa relation avec la mortalité, chez des patients de réanimation admis pour choc septique. Les deux études ont rapporté une augmentation significative de la PCT-c chez les survivants et une réduction des non-survivants après 24 à 72 heures. Dans les deux études, la PCT-c a été déterminée par la formule suivante : $(\text{valeur initiale} - \text{valeur finale}) / \text{valeur initiale} \times 100$. Suberviola et al¹⁷⁹ ont étudié 88 patients, et ont montré que la mortalité chez les patients présentant une augmentation de la PCT-c au cours des 72 premières heures d'antibiothérapie était significativement plus faible que chez les patients présentant une PCT-c diminuée (15.4% vs 58.8%). Ruiz-Rodriguez et al¹⁷⁸ ont déterminé la PCT-c à 24, 48 et 72 heures après le traitement chez 27 patients et ont démontré des résultats similaires. En 2014, Azevedo et al⁷⁴ ont comparé le Δ SOFA sur 48 heures et la clairance de la PCT sur 24 et 48 heures, et ont montré que les deux marqueurs avaient un intérêt pronostique chez des patients septiques, et qu'une diminution de la PCT-c lors des 24 premières heures devrait entraîner une réévaluation du traitement. De façon similaire à l'étude TRIAGE aux urgences, l'étude MOSES¹⁷⁴ en réanimation qui incluait 858 patients septiques a montré que lorsque la PCT ne diminuait pas de plus de 80% entre J0 et J4, la mortalité à 28 jours doublait

(20% vs 10%; $p = 0.001$). Ceci a été confirmé comme un marqueur prédictif indépendant avec un hazard ratio de 1.97 après ajustement des facteurs confondants.

En tenant compte de tous ces aspects, l'objectif de notre projet était d'évaluer la cinétique de la PCT comme marqueur pronostique chez le patient atteint d'une PAVM.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective monocentrique, dans notre service de médecine intensive réanimation qui comporte 15 lits. L'objectif de ce projet était d'évaluer la cinétique de la procalcitonine entre J2 et J3 comme marqueur pronostique (reflet du devenir à J28) dans la prise en charge de patients atteints de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique.

1) Critères d'inclusion

Tout patient ayant un diagnostic de PAVM, admis dans notre unité de médecine intensive réanimation au Centre Hospitalo-Universitaire de Dijon, entre décembre 2005 et octobre 2017 était éligible à l'inclusion. Les patients avec une décision de limitation thérapeutique lors de l'admission dans l'unité n'ont pas été inclus.

Le diagnostic de PAVM était défini chez un patient par une période de ventilation mécanique d'au moins 48 heures, présentant un nouvel infiltrat radiologique, une persistance ou aggravation d'une imagerie pulmonaire, et au moins deux des éléments suivants : une température corporelle supérieure à 38°C ou inférieure à 36°C, une hyperleucocytose supérieure à 10 G/L ou inférieure à 5 G/L, des sécrétions trachéales purulentes et une altération des paramètres d'oxygénation.

Des dosages répétés de PCT ont été réalisés. Le J1, le J2 et le J3 correspondaient au jour même, au lendemain, et au surlendemain du diagnostic de PAVM, respectivement. La mesure sérique de la procalcitonine a été réalisée par dosage immunologique Kryptor® selon les instructions du fabricant (Brahms, Hennigsdorf, Allemagne). Le seuil de sensibilité du dosage était de 0.06 ng/ml.

2) Critères d'exclusion

Aucun protocole de dosage de PCT n'était en place lors de la période étudiée. Les patients pour lesquels la mesure de la PCT n'était pas disponible à J2 et J3 ont été exclus. Notre étude a retenu les valeurs de procalcitonine de J2 et J3, car dans la littérature, la cinétique de PCT entre J2 et J3 s'est avérée avoir une valeur pronostique statistiquement significative. Dans l'étude observationnelle de Charles et al¹⁷⁵ incluant 180 patients septiques de réanimation, la procalcitonine était prélevée quotidiennement de J1 (jour du diagnostic de PAVM) à J4. Une baisse de la procalcitonine entre J2 et J3 inférieure à 30% était plus fréquemment associée à la mortalité en réanimation (OR=2.94, p=0.02). Malgré une tendance à des valeurs supérieures chez les non survivants, ni la valeur absolue de la PCT à J1, ni celle de J2 n'étaient statistiquement associées à la mortalité. Ceci justifie l'utilisation du seuil de 30% pour le Δ PCT J2–J3 dans notre étude. Notre population a été divisée en trois groupes, selon leur cinétique de procalcitonine entre J2 et J3 (Δ PCT J2–J3). Le Δ PCT J2–J3 était calculé de la manière suivante :

$$\Delta \text{PCT J2-J3 \%} = \frac{(\text{PCT J2}) - (\text{PCT J3})}{(\text{PCT J2})} \times 100$$

Le premier groupe concernait les patients dont la procalcitonine diminuait de 30% et plus entre J2 et J3 (Δ PCT J2–J3 \geq 30%). Le deuxième groupe concernait les patients dont la procalcitonine diminuait entre 1% et 29% entre J2 et J3 (Δ PCT J2–J3 [1% – 29%]). Le troisième groupe concernait les patients dont la procalcitonine ne montrait aucune décroissance ou augmentait entre J2 et J3 (Δ PCT J2–J3 \leq 0%).

3) Caractéristiques des patients

Les caractéristiques cliniques des patients et leurs antécédents ont été collectés prospectivement. Ces données incluaient l'âge, le sexe, les comorbidités (présence d'une insuffisance rénale chronique, d'antécédents cardiaques, d'un diabète, d'une BPCO, d'une cirrhose, d'une immunodépression, d'un cancer solide en cours). La présence d'une insuffisance rénale aiguë avant le diagnostic de PAVM était précisée. Le motif d'admission en réanimation était également rapporté. La recherche de facteurs de risques de BMR (bactérie multi-résistante) tels que le caractère précoce ou tardif de la PAVM, une hospitalisation antérieure, une institutionnalisation en Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), ou une antibiothérapie préalable a été faite. L'hospitalisation antérieure était définie comme une hospitalisation dans l'année précédant l'hospitalisation actuelle. L'antibiothérapie préalable était définie comme une administration d'au moins deux jours consécutifs d'antibiotiques dans les 30 jours précédant la PAVM. Les facteurs de gravité tels que la survenue d'une insuffisance rénale aiguë de novo, ou l'aggravation d'une insuffisance rénale aiguë présente au diagnostic de PAVM, la nécessité d'une épuration extrarénale, ou la présence d'un choc septique ont été collectés.

Des prélèvements bactériologiques étaient réalisés pour chaque patient, et le type de prélèvement (aspiration trachéale, LBA, mini-LBA) laissé à l'appréciation du clinicien. Le pathogène responsable de la PAVM, l'antibiothérapie utilisée, son caractère adapté ou non, la valeur de la PCT à J2 et J3, et le devenir du patient à J28 (survie ou décès) ont été collectés. L'antibiothérapie utilisée était décidée selon le jugement du clinicien et basée sur les recommandations en vigueur.

Le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) tel que proposé dans la nouvelle définition (SEPSIS-3)¹⁸⁰ est un score créé initialement en 1994, permettant

de quantifier le nombre de dysfonctions d'organe. Le rapport PaO₂/FiO₂, le taux de plaquettes, la bilirubine, la créatinine, la diurèse, la pression artérielle et le score de Glasgow sont les paramètres inclus dans ce score. Moreno et al¹⁸¹ avaient évalué des mesures séquentielles de SOFA et corrélaté les résultats avec le devenir. Le score IGSII¹⁸² (Index de Gravité Simplifié II) est un score de gravité qui permet d'évaluer la sévérité d'un patient à l'admission en réanimation, avec plusieurs paramètres recueillis les 24 premières heures suivant l'admission. Il est calculé sur 15 paramètres, biologiques, cliniques ou physiologiques. Le Gall et al¹⁸² ont démontré dans une grande cohorte internationale (13 152 patients), l'intérêt de ce score dans la stratification du risque du patient de réanimation. Ce score est depuis, largement utilisé dans la littérature. Ces deux scores ont été calculés à J1 pour l'ensemble des patients inclus dans l'étude.

4) Critères de jugement

Le critère de jugement primaire était la mortalité à 28 jours (J28). Les critères de jugement secondaires étaient les facteurs associés à une non-diminution de la cinétique de PCT, et les facteurs associés à une mortalité à J28.

5) Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées dans SPSS version 26. Pour les analyses à variables binaires, le Fisher's exact test (2 groupes) et le Pearson Chi-square (3 groupes) ont été utilisés. L'analyse de normalité pour les variables continues était effectuée par la méthode Shapiro-Wilk, qui a seulement identifié des distributions non normales. Ainsi, des analyses de type Mann-Whitney U (2 groupes) et Kruskal-Wallis (3 groupes) ont été utilisées. Pour les analyses de survie, des analyses Log-

Rank et des régressions de Cox ont été effectuées. Un seuil de signification bilatérale est établi avec un $p < 0.05$.

Une analyse multivariée par régression multinomiale logistique en deux modèles est effectuée afin de tester la mortalité à 28 jours. Le premier modèle inclut les facteurs significativement associés au Δ PCT J2-J3 aux tests univariés, ainsi que les facteurs ayant un seuil de signification bilatérale de $p < 0.1$. Le deuxième modèle inclut les facteurs du modèle 1, de même que les facteurs associés à la mortalité à 28 jours. L'association est basée sur un seuil de signification bilatérale de $p < 0.1$.

6) Éthique

L'étude était conforme à la déclaration d'Helsinki et a été approuvée par le comité local d'éthique. Tous les identifiants personnels ont été supprimés avant l'analyse des données pour garantir l'anonymat et la confidentialité des patients. Cette étude a été réalisée sans financement.

RÉSULTATS

1) Caractéristiques des patients

Au cours de décembre 2005 et octobre 2017, 957 patients ont présenté une PAVM. Quatre cent trente-neuf patients ont été exclus de l'étude du fait de données manquantes, concernant la valeur de la PCT à J2 et/ou J3, et la mortalité à J28. Parmi les 518 patients inclus dans notre étude, 357 (68.9%) étaient des hommes. La moyenne d'âge était de 64.3 ± 14.3 ans. Dix-huit (3.5%) d'entre eux étaient institutionnalisés en EHPAD, et 326 (62.9%) d'entre eux avaient eu une hospitalisation antérieure. Cinquante et un (9.8%) patients avaient une insuffisance rénale chronique, 274 (52.9%) une insuffisance rénale aiguë, 208 (40.2%) des antécédents cardiaques, 116 (22.4%) un diabète, 100 (19.3%) une bronchopneumopathie chronique obstructive, 45 (8.7%) un cancer, 32 (6.2%) une cirrhose, et 31 (6%) étaient immunodéprimés. Les patients avaient un score IGSII en moyenne de 51.5 ± 16.0 . Ces résultats sont résumés dans le tableau I.

TABLEAU I : Caractéristiques des patients inclus

Caractéristiques n (%)	Population totale (N=518)
Âge (années), moyenne \pm Écart-type	64.3 \pm 14.3
Homme	357 (68.9)
Institutionnalisation	18 (3.5)
Hospitalisation antérieure	326 (62.9)
Insuffisance rénale chronique	51 (9.8)
Insuffisance rénale aiguë	274 (52.9)
Antécédent cardiaque	208 (40.2)
Diabète	116 (22.4)
Bronchopneumopathie chronique obstructive	100 (19.3)
Cirrhose	32 (6.2)
Immunosuppression	31 (6.0)
Cancer	45 (8.7)
Score Indice de Gravité simplifié (IGS) II , moyenne \pm Écart-type	51.5 \pm 16.0

Les raisons d'admission pour les patients admis dans la cohorte étaient : une origine respiratoire pour 220 (42.5%), infectieuse pour 128 (24.7%), cardiovasculaire pour 82 (15.8%), neurologique pour 55 (10.6%), métabolique pour 16 (3.1%), digestive pour 13 (2.5%), allergique pour 1 (0.2%), et choc hémorragique pour 3 (0.6%) patients. Ces résultats sont résumés dans le tableau II.

TABLEAU II : Indications d'admission en médecine intensive réanimation

Indications, n (%)	Population totale (N=518)
Respiratoire	220 (42.5)
Cardiovasculaire	82 (15.8)
Infectieuse	128 (24.7)
Neurologique	55 (10.6)
Choc hémorragique	3 (0.6)
Allergique	1 (0.2)
Digestive	13 (2.5)
Métabolique	16 (3.1)

Concernant le pathogène responsable de la PAVM, 185 (35.7%) étaient documentées à une entérobactérie, 102 (19.7%) à *P. aeruginosa*, et 61 (11.8%) à *S. aureus*. L'infection était due à un autre cocci à gram positif pour 39 (7.5%) des épisodes, et à un autre bacille à gram négatif pour 35 (6.8%) des épisodes. La culture était négative pour 135 (26.1%) patients ; ou polymicrobienne pour 90 (17.4%) patients. À noter que chez 158 (30.5%) patients, la bactérie était multirésistante. Ces résultats sont résumés dans le tableau III.

TABLEAU III : Bactéries responsables de la PAVM

Bactéries, n (%)	Population totale (N=518)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	102 (19.7)
Entérobactérie	185 (35.7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	61 (11.8)
Autre cocci à Gram positif	39 (7.5)
Autre bacille à Gram négatif	35 (6.8)
Culture négative	135 (26.1)
Polymicrobien	90 (17.4)
Bactérie multirésistante	158 (30.5)

En termes de délai de survenue de la PAVM, 163 (31.5%) étaient précoces, et 355 (68.5%) tardives. Au moment du diagnostic de PAVM, le score SOFA était en moyenne de 8.4 ± 3.0 . La PaO₂ était de 90.5 ± 41.5 mmHg, la FiO₂ de 0.6 ± 0.03 , pour un rapport PaO₂/FiO₂ moyen de 250.9 ± 126.3 mmHg. Le taux de plaquettes était de 248.9 ± 154.4 G/L, la bilirubine de 27.8 ± 71.5 µmol/L, la créatinine de 127.3 ± 105.8 µmol/L. Chez 344 (66.4%) patients, la pression artérielle moyenne était supérieure à 70 mmHg sans support vasopresseur. Quatre cent cinquante-deux (87.3%) patients avaient une antibiothérapie au préalable. L'antibiothérapie était appropriée chez 344 (66.4%) patients. Le nombre de jours médian sous ventilation mécanique avant le diagnostic de PAVM était de 9 [5-19] jours, et la médiane de durée de séjour en réanimation avant le diagnostic de PAVM était de 10 [6-20] jours. Ces résultats sont résumés dans le tableau IV.

TABLEAU IV : Conditions cliniques au moment du diagnostic (J1) de la PAVM

Paramètres, moyenne ± Écart-type	Population totale (N=518)
Délai de survenue de la PAVM, n (%)	
Précoce	163 (31.5)
Tardif	355 (68.5)
Pression artérielle en oxygène (PaO₂), mmHg	90.5 ± 41.5
Fraction inspirée en oxygène (FiO₂)	0.6 ± 0.03
Rapport PAO₂/FIO₂, mmHg	250.9 ± 126.3
Pression artérielle moyenne > 70mmHg sans support vasopresseur (mmHg), n (%)	344 (66.4)
Score du <i>Sequential organ failure assessment</i> (SOFA)	8.4 ± 3.0
Antibiothérapie au préalable, n (%)	452 (87.3)
Antibiothérapie adéquate, n (%)	344 (66.4)
Ventilation mécanique précédent J1	9 [5-19]
Séjour en réanimation précédent J1	10 [6-20]

L'antibiothérapie pour l'épisode de PAVM était la Pipéracilline-Tazobactam chez 118 (22.8%), le Linézolide chez 103 (19.9%), le Céfépime chez 62 (12%), la Céfazoline chez 55 (10.6%), le Méropénème chez 50 (9.7%), l'Imipénème chez 46 (8.9%), l'Amoxicilline – acide clavulanique chez 35 (6.8%), et l'Amoxicilline seule chez 7 (1.4%) patients. Une fluoroquinolone a été utilisée chez 29 (5.6%), l'aminoside chez 14 (2.7%), la Tigécycline chez 9 (1.7%), le Triméthoprime Sulfaméthoxazole (Bactrim) chez 8 (1.5%), la Pipéracilline chez 7 (1.4%), la Vancomycine chez 6 (1.2%), la Rifampicine chez 6 (1.2%), le Métronidazole chez 5 (1%), la Ticarcilline chez 5 (1%), et une céphalosporine de 3^e génération chez 3 (0.6%) patients. Chez 9 (1.7%) patients, une autre antibiothérapie était employée. Cent cinquante-huit (30.5%) patients avaient plus de deux antibiotiques utilisés, avec en moyenne un nombre d'antibiotiques par patient de 1.2 ± 0.8. Ces résultats sont résumés dans le tableau V.

TABLEAU V : Antibiothérapie pour le traitement de la PAVM

Antibiothérapie, n (%)	Population totale (N=518)
Céphalosporine de troisième génération	3 (0.6)
Imipénème	46 (8.9)
Pipéracilline-Tazobactam	118 (22.8)
Pipéracilline	7 (1.4)
Ticarcilline	5 (1.0)
Céfazoline	55 (10.6)
Céfépime	62 (12.0)
Linézolide	103 (19.9)
Vancomycine	6 (1.2)
Amoxicilline-Clavulanate	35 (6.8)
Amoxicilline	7 (1.4)
Fluoroquinolone	29 (5.6)
Aminoglycoside	14 (2.7)
Triméthoprim-Sulfamethoxazole (TMP/SMX)	8 (1.5)
Métronidazole	5 (1.0)
Rifampicine	6 (1.2)
Méropénème	50 (9.7)
Tigécycline	9 (1.7)
Autre	9 (1.7)
Nombre de patients avec ≥ 2 antibiotiques	158 (30.5)
NOMBRE D'ANTIBIOTIQUES PAR PATIENT, moyenne \pm Écart-type	1.2 \pm 0.8

Les taux sériques de procalcitonine à J2 et J3 étaient en moyenne de 7.7 ± 32.9 $\mu\text{g/L}$, et 8.0 ± 32.2 $\mu\text{g/L}$ respectivement. La cinétique entre la procalcitonine de J2 et J3 (Δ J2-J3) était de $18.2 \pm 280.0\%$. Ces résultats sont résumés dans le tableau VI.

TABLEAU VI : Taux de procalcitonine

Niveau de procalcitonine ($\mu\text{g/L}$), moyenne \pm Écart-type	Population totale (N=518)
J2	7.7 ± 32.9
J3	8.0 ± 32.2
Δ J2-J3 (%)	18.2 ± 280.0

Concernant les complications rénales au cours de l'hospitalisation en réanimation après le diagnostic de PAVM, 83 (16.0%) patients ont présenté une insuffisance rénale aiguë de novo ou aggravée, et 102 (19.7%) patients ont nécessité une épuration extra-rénale. Ces résultats sont résumés dans le tableau VII.

TABLEAU VII : Complications rénales lors du séjour en réanimation

Complications rénales	Nombre de patients n (%)
Insuffisance rénale aiguë	83 (16.0)
Épuration extrarénale	102 (19.7)

2) Analyse en sous-groupe

Comme mentionné dans la méthodologie de cette étude, la population totale a été divisée en 3 sous-groupes selon leur cinétique de procalcitonine. Le premier groupe incluait 148 (28.6%) patients, ayant une diminution de procalcitonine entre J2 et J3 de 30% et plus ($\geq 30\%$). Le deuxième groupe incluait 212 (40.9%) patients, ayant une diminution de procalcitonine entre J2 et J3, de 1 à 29%. Le reste des patients se

trouvait dans le troisième groupe (158 patients (30.5%)), et ils n'avaient pas de diminution ou une augmentation de la PCT ($\leq 0\%$). Ceci est résumé dans la figure 1 ci-dessous.

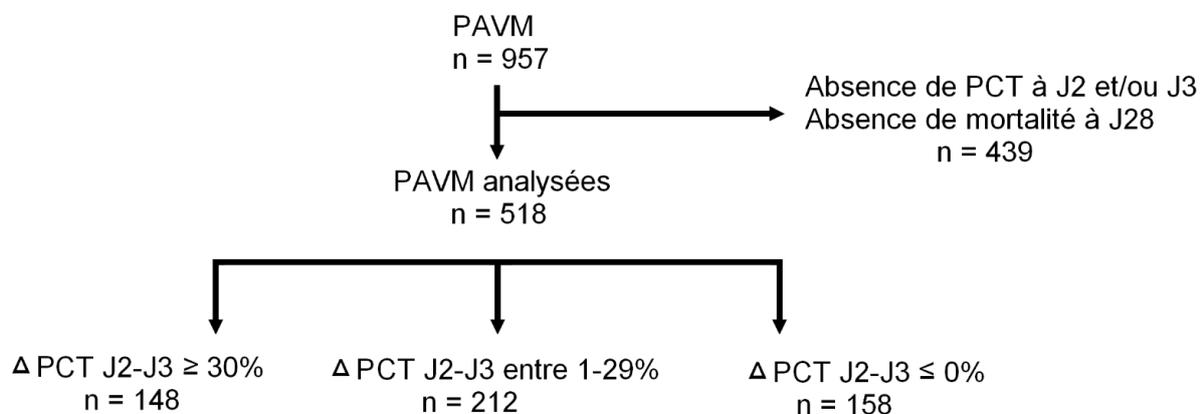


Figure 1 : Flow chart de l'étude

Nous avons ensuite étudié la relation entre la cinétique de la procalcitonine (Δ J2-J3) et la mortalité à 28 jours suivant le diagnostic de PAVM. Le 1^{er} groupe avait une mortalité de 29.7%, le 2^e groupe de 42.9%, et le 3^e groupe de 50.6%. Ces résultats sont résumés dans le tableau VIII.

TABLEAU VIII : Relation entre la cinétique de la procalcitonine et la mortalité

Δ J2-J3 de la procalcitonine	Nombre de patients n (%)	Mortalité à 28 jours (%)
Groupe 1 : Diminution $\geq 30\%$	148 (28.6)	44 (29.7)
Groupe 2 : Diminution entre 1-29%	212 (40.9)	91 (42.9)
Groupe 3 : Non amélioration soit $\leq 0\%$	158 (30.5)	80 (50.6)
TOTAL	518 (100.0)	215 (41.5)

Après analyse univariée, les taux de mortalité étaient significativement différents entre les groupes, avec une mortalité plus importante dans le groupe 3. L'analyse statistique a retrouvé une p-value de 0.001 (Cf Figure 2 et tableau IX).

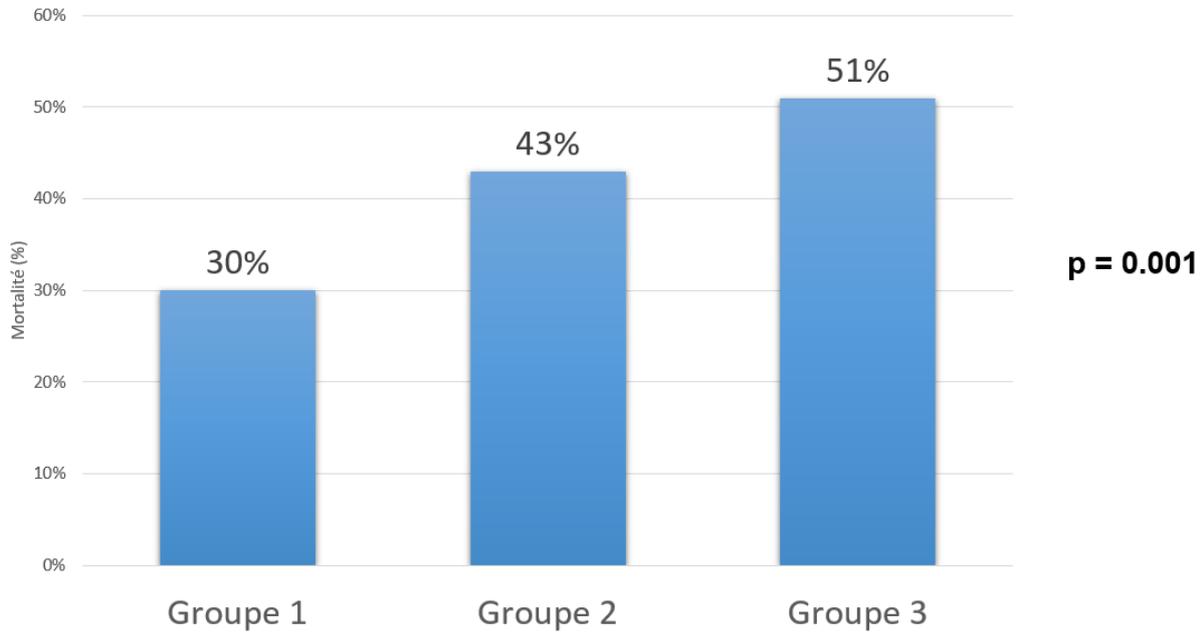


Figure 2 : Mortalité à 28 jours en fonction de la cinétique de procalcitonine

Le tableau IX présente également la survenue de complications rénales. La PAVM s'était compliquée d'une insuffisance rénale aiguë chez 27 (18.2%) patients du groupe 1, 27 (12.7%) patients du groupe 2, et 29 (18.4%) patients du groupe 3. Il n'y avait pas de différence statistique entre les groupes ($p=0.316$). Il semble y avoir dans le groupe 1, une proportion plus importante d'épuration extra-rénale mais la différence n'était pas significative ($p=0.082$).

TABLEAU IX : Relation entre la cinétique de la PCT et le devenir du patient

Devenir	Population totale (n=518)	Δ PCT J2-J3 $\geq 30\%$ (n=148)	Δ PCT J2-J3 [1-29%] (n=212)	Δ PCT J2-J3 $\leq 0\%$ (n=158)	P-value
Mortalité à 28 jours , n (%)	215 (41.5)	44 (29.7)	91 (42.9)	80 (50.6)	0.001
Insuffisance rénale aiguë , n (%)	83 (16.0)	27 (18.2)	27 (12.7)	29 (18.4)	0.316
Épuration extrarénale , n (%)	102 (19.7)	38 (25.7)	38 (17.9)	26 (16.5)	0.082

Nous avons également comparé les caractéristiques de base des patients en fonction de la cinétique de la PCT (Δ PCT J2-J3). Après analyse univariée, les différences étaient significatives concernant l'âge des patients ($p=0.014$), les comorbidités telles le diabète ($p=0.019$) et la cirrhose ($p=0.012$). Dans le groupe 1, il y avait donc une proportion moins importante de patients âgés, diabétiques, et cirrhotiques que les deux autres groupes. De plus, le groupe 1 avait plus de patients masculins et une proportion plus importante de patients ayant une BPCO, néanmoins, la différence n'était pas significative ($p=0.067$ et $p=0.102$, respectivement). Les autres caractéristiques n'étaient pas différentes entre les groupes, dont l'hospitalisation antérieure ($p=0.537$), ou le statut d'institutionnalisation ($p=0.378$). Les comorbidités comme les antécédents cardiaques, l'insuffisance rénale chronique, l'immunodépression, ou la présence d'un cancer, n'étaient pas significativement différentes entre les groupes (p -value respectives de 0.368, 0.832, 0.274, 0.564). Le score IGSII n'était pas statistiquement différent entre les groupes ($p=0.052$). Ces résultats sont résumés dans le tableau X.

TABLEAU X : Comparaison des caractéristiques des patients en fonction de la cinétique de la PCT (Δ PCT J2-J3)

Caractéristiques, n (%)	Population totale (n=518)	Δ PCT J2-J3 Diminution \geq 30% (n=148)	Δ PCT J2-J3 Diminution 1-29% (n=212)	Δ PCT J2-J3 Inchangé ou augmenté (n=158)	P-value
Âge (années), moyenne \pm Écart-type	64.3 \pm 14.3	61.1 \pm 16.0	66.2 \pm 13.7	64.7 \pm 12.9	0.014
Homme	357 (68.9)	112 (75.7)	136 (64.2)	109 (69.0)	0.067
Institutionnalisation	18 (3.5)	3 (2.0)	10 (4.7)	5 (3.2)	0.378
Hospitalisation antérieure	326 (62.9)	90 (60.8)	131 (61.8)	105 (66.5)	0.537
Insuffisance rénale chronique	51 (9.8)	13 (8.8)	23 (10.8)	15 (9.5)	0.832
Insuffisance rénale aiguë	274 (52.9)	71 (48.0)	116 (54.7)	87 (55.1)	0.386
Antécédent cardiaque	208 (40.2)	52 (35.1)	92 (43.4)	64 (40.5)	0.368
Diabète	116 (22.4)	21 (14.2)	57 (26.9)	38 (24.1)	0.019
Bronchopneumopathie chronique obstructive	100 (19.3)	37 (25.0)	38 (17.9)	25 (15.8)	0.102
Cirrhose	32 (6.2)	5 (3.4)	10 (4.7)	17 (10.8)	0.012
Immunosuppression	31 (6.0)	6 (4.1)	17 (8.0)	8 (5.1)	0.274
Cancer	45 (8.7)	11 (7.4)	22 (10.4)	12 (7.6)	0.564
Score Indice de Gravité simplifié (IGS) II , moyenne \pm Écart-type	51.5 \pm 16.0	51.6 \pm 15.8	53.2 \pm 16.3	49.2 \pm 15.8	0.052

Concernant l'indication d'admission en médecine intensive réanimation en fonction de la cinétique de la PCT (Δ PCT J2-J3), que la cause soit respiratoire, cardiovasculaire, infectieuse, neurologique, allergique, d'origine digestive, métabolique, ou un choc hémorragique, il n'y avait pas de différence de répartition

entre les groupes, avec des p-value qui étaient toutes supérieures à 0.249. Les résultats sont résumés dans le tableau XI.

TABLEAU XI : Indication d'admission en réanimation en fonction de la cinétique de la PCT

Indications, n (%)	Population totale (n=518)	Δ PCT J2-J3 Diminution \geq 30% (n=148)	Δ PCT J2-J3 Diminution 1-29% (n=212)	Δ PCT J2-J3 Inchangé ou augmenté (n=158)	P-value
Respiratoire	220 (42.5)	61 (41.2)	87 (41.0)	72 (45.6)	0.639
Cardiovasculaire	82 (15.8)	24 (16.2)	39 (18.4)	19 (12.0)	0.249
Infectieuse	128 (24.7)	34 (23.0)	55 (25.9)	39 (24.7)	0.813
Neurologique	55 (10.6)	17 (11.5)	19 (9.0)	19 (12.0)	0.589
Choc hémorragique	3 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.9)	0 (0.0)	0.489
Allergique	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0.319
Digestive	13 (2.5)	5 (3.4)	4 (1.9)	4 (2.5)	0.673
Métabolique	16 (3.1)	6 (4.1)	6 (2.8)	4 (2.5)	0.715

L'agent pathogène responsable de la PAVM n'était pas statistiquement différent entre les trois groupes. Le *S. aureus* et *P. aeruginosa* semblent être plus fréquents dans le groupe 3, et l'entérobactérie dans le groupe 1, mais la différence n'était pas significative (p-value respectives de 0.180, 0.319 et 0.273). Il semble que la bactérie était plus fréquemment multirésistante dans le groupe 3 (36.7% des patients contre 29.7% des patients du groupe 1), mais la différence n'était pas significative (p=0.108). Les résultats sont résumés dans le tableau XII.

TABLEAU XII : Bactérie responsable de la PAVM en fonction de la cinétique de la PCT

Bactérie, n (%)	Population totale (n=518)	ΔPCT J2-J3 Diminution ≥ 30% (n=148)	ΔPCT J2-J3 Diminution 1-29% (n=212)	ΔPCT J2-J3 Inchangé ou augmenté (n=158)	P- value
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	102 (19.7)	25 (16.9)	40 (18.9)	37 (23.4)	0.319
Entérobactérie	185 (35.7)	61 (41.2)	71 (33.5)	53 (33.5)	0.273
<i>Staphylococcus aureus</i>	61 (11.8)	18 (12.2)	19 (9.0)	24 (15.2)	0.180
Autre cocci à Gram positif	39 (7.5)	15 (10.1)	13 (6.1)	11 (7.0)	0.356
Autre bacille à Gram négatif	35 (6.8)	9 (6.1)	12 (5.7)	14 (8.9)	0.439
Culture négative	135 (26.1)	36 (24.3)	64 (30.2)	35 (22.2)	0.185
Polymicrobien	90 (17.4)	28 (18.9)	31 (14.6)	31 (19.6)	0.397
Bactérie multirésistante	158 (30.5)	44 (29.7)	56 (26.4)	58 (36.7)	0.108

Il y avait également des différences de conditions cliniques des patients au moment du diagnostic de la PAVM en fonction de la cinétique de procalcitonine. Il y avait significativement plus de PAVM précoces dans le groupe 1, et plus de PAVM tardives dans le groupe 3 ($p=0.003$). Il y avait dans le groupe 3, une plus grande proportion de chocs septiques, et une antibiothérapie adéquate moins importante, mais non statistiquement significatif ($p=0.115$ et $p=0.260$, respectivement). Le reste des caractéristiques telles que le rapport PaO_2/FiO_2 , la pression artérielle moyenne, le score SOFA, ne montraient pas de différence significative entre les groupes (p -value de 0.173, 0.675, 0.784 respectivement). La plupart des patients avaient déjà eu une antibiothérapie préalable, sans que ce soit différent entre les groupes ($p=0.136$). Les durées de ventilation mécanique et d'hospitalisation en réanimation précédents J1

étaient significativement supérieures dans le groupe 3, avec une p-value de 0.005 et 0.033 respectivement. Les résultats sont résumés dans le tableau XIII.

TABLEAU XIII : Conditions cliniques au moment du diagnostic (J1) de PAVM en fonction de la cinétique de PCT

Paramètres, moyenne \pm Écart-type	Population totale (n=518)	Δ PCT J2-J3 Diminution \geq 30% (n=148)	Δ PCT J2-J3 Diminution 1-29% (n=212)	Δ PCT J2-J3 Inchangé ou augmenté (n=158)	P-value
PAVM, n (%)					
Précoce	163 (31.5)	61 (41.2)	65 (30.1)	37 (23.4)	0.003
Tardif	355 (68.5)	87 (58.8)	147 (69.3)	121 (76.6)	
Pression artérielle en oxygène (PAO₂), mmHg	90.5 \pm 41.5	86.9 \pm 30.3	94.1 \pm 51.9	89.4 \pm 35.0	0.563
Fraction inspirée en oxygène (FIO₂), mmHg	0.6 \pm 0.3	0.4 \pm 0.2	0.6 \pm 0.3	0.8 \pm 0.5	0.583
Rapport PAO₂ / FIO₂, mmHg	250.9 \pm 126.3	236.3 \pm 123.4	261.3 \pm 127.2	251.3 \pm 127.4	0.173
PAM > 70mmHg sans support vasopresseur, mmHg	342 (66.0)	102 (68.9)	137 (64.6)	103 (65.2)	0.675
Score SOFA	8.4 \pm 3.0	8.4 \pm 2.9	8.3 \pm 3.0	8.5 \pm 3.1	0.784
Choc septique associé, n (%)	186 (35.9)	45 (30.4)	75 (35.4)	66 (41.8)	0.115
Antibiothérapie au préalable, n (%)	452 (87.3)	127 (85.8)	191 (90.1)	134 (84.8)	0.136
Antibiothérapie adéquate, n (%)	344 (66.4)	98 (66.2)	148 (69.8)	98 (62.0)	0.260
Ventilation mécanique précédent J1, médiane [IQR]	9 [5-19]	8 [4-15]	9 [6-19]	11 [6-20]	0.005
Séjour en réanimation précédent J1, médiane [IQR]	10 [6-20]	8 [5-17]	10 [6-20]	12 [8-21]	0.033

3) Analyse multivariée

Le modèle 1 permettait d'évaluer l'association entre la cinétique de PCT et la mortalité à J28 après ajustement sur les caractéristiques ayant une p-value < 0.1 en analyse univariée. Ainsi, les facteurs restant associés à la mortalité étaient l'âge, la cirrhose, le score IGS II, et le fait d'appartenir au groupe 3 (Tableau XVIII).

Étant donné que notre cohorte comportait un grand nombre de patients, nous avons la possibilité d'effectuer une analyse multivariée étendue comportant plus de facteurs que ceux inclus dans le modèle 1 (voir section méthodologie pour plus de détails). Cela dit, ce deuxième modèle incluait les facteurs du modèle 1 combiné à d'autres variables associées à la mortalité (Cf analyse univariée comparant les patients survivants des patients décédés présentés dans l'annexe). Les variables statistiquement associées à la mortalité à l'analyse univariée étaient les suivantes : l'âge ($p < 0.001$), l'insuffisance rénale chronique préexistante ($p < 0.001$) ou aiguë ($p < 0.001$) avant le diagnostic de PAVM, les antécédents cardiaques ($p < 0.001$), le score IGS II ($p < 0.001$), la présence d'un choc septique associé ($p = 0.004$), la cirrhose ($p = 0.005$), l'absence de cause d'admission neurologique ($p = 0.013$), ainsi que la présence d'un cocci gram plus autre que *S. aureus* ($p = 0.027$). Les facteurs qui se sont avérés significatifs à l'analyse multivariée du modèle 2 étaient l'âge, la cirrhose, l'insuffisance rénale chronique, et le fait d'appartenir au groupe 3 (Tableau XVIII). Les trois facteurs les plus associés à la mortalité étaient la cirrhose (OR 7.9), l'insuffisance rénale chronique (OR 2.4), et le fait d'appartenir au groupe 3 (OR 2.1). A noter que le diabète apparaissait comme un facteur protecteur avec un OR de 0.56, mais non significatif ($p = 0.051$).

TABLEAU XVIII : Régression logistique multinomiale selon deux modèles

Facteur	Modèle 1 : Analyse multivariée pour les facteurs associés aux groupes ΔPCT J2-J3 avec un P-value<0.10			Modèle 2 : Analyse multivariée pour les facteurs du modèle 1 et les facteurs associés à la mortalité à 28 jours avec un P-value<0.10		
	Odds-ratio	Intervalle de confiance de 95%	P-value	Odds-ratio	Intervalle de confiance de 95%	P-value
ΔPCT J2-J3						
Groupe 1	Réf.	Réf.	-	Réf.	Réf.	Réf.
Groupe 2	1.345	0.782-2.311	0.284	1.382	0.776-2.461	0.272
Groupe 3	2.060	1.157-3.667	0.014	2.138	1.159-2.138	0.015
Âge	1.053	1.034-1.073	<0.001	1.054	1.033-1.076	<0.001
Sexe						
Femme	Réf.	Réf.	-	Réf.	Réf.	-
Homme	0.929	0.583-1.481	0.758	0.841	0.506-1.399	0.505
Diabète	0.732	0.440-1.217	0.230	0.566	0.320-1.001	0.051
Cirrhose	6.240	2.577-15.106	<0.001	7.926	2.994-20.979	<0.001
Bronchopneumonie obstructive	0.896	0.513-1.563	0.699	0.818	0.449-1.489	0.510
Score de Glasgow	1.000	0.939-1.065	1.000	1.001	0.931-1.077	0.971
Score Indice de Gravité simplifié	1.015	1.000-1.029	0.046	1.016	0.999-1.033	0.062
Nombre de jours de ventilation mécanique avant jour 1	0.983	0.945-1.022	0.389	0.986	0.947*1.027	0.508
Nombre de jours en réanimation avant jour 1	1.006	0.968-1.046	0.751	1.003	0.964-1.043	0.888
Délai de survenu PAVM						
Précoce (Référence)	Réf.	Réf.	-	Réf.	Réf.	-
Tardif	1.351	0.802-2.275	0.257	1.226	0.698-2.154	0.478
Immunosuppression				2.380	0.921-6.153	0.074
Insuffisance rénale chronique	-	-	-	2.395	1.071-5.356	0.034
Insuffisance rénale aiguë	-	-	-	1.363	0.820-2.265	0.232
Antécédents cardiaques	-	-	-	1.195	0.731-1.953	0.478
Choc septique associé	-	-	-	1.030	0.613-1.730	0.912
Cocci gram + autre que S. aureus	-	-	-	1.809	0.736-4.446	0.197
Admission pour choc hémorragique	-	-	-	-*	-*	-*
Admission pour cause neurologique	-	-	-	0.463	0.194-1.106	0.083
Admission pour cause métabolique	-	-	-	0.411	0.098-1.728	0.225

*Il y a trop peu de cas de choc hémorragique pour être intégré au modèle 2.

DISCUSSION

Nous avons conçu cette étude pour tester l'hypothèse selon laquelle la cinétique de la procalcitonine entre J2 et J3 pourrait être une variable prédictive de la mortalité à J28 suivant un diagnostic de PAVM. Nos résultats ont montré que la mortalité était plus importante dans le groupe ayant une non-diminution ou une augmentation du taux sérique de la procalcitonine à J3, lorsque comparé à J2.

Des marqueurs inflammatoires tels que la leucocytose et la CRP sont encore largement utilisés dans le diagnostic de la PAVM alors même que leur sensibilité en réanimation est très limitée. La PCT est un marqueur plus précis de l'infection bactérienne, cependant elle n'est actuellement pas recommandée dans le diagnostic de PAVM^{1,8}. La PCT ne doit certes probablement pas être utilisée pour l'initiation d'une antibiothérapie, mais pourrait cependant jouer un rôle dans la réduction de la durée de celle-ci. Les méta-analyses les plus récentes n'ont trouvé qu'une réduction de 1 à 1.5 jour d'antibiotiques lorsqu'une stratégie utilisant la PCT est employée. L'impact d'une diminution de 1 à 1.5 jour de la durée de l'antibiothérapie sur l'émergence de résistances bactérienne n'est pas clair, mais sa diminution est louable¹¹. Cela justifie les recommandations américaines⁸ et européennes⁷ suggérant d'utiliser les taux sériques de PCT en plus des critères cliniques pour guider l'arrêt de l'antibiothérapie lorsque la durée anticipée d'antibiothérapie est supérieure à 7-8 jours.

À notre connaissance, notre étude correspond à la plus grande cohorte de patients évaluant la cinétique de la procalcitonine chez le patient ayant une PAVM. La cohorte de Schuetz et al¹⁷⁴ comportait 646 patients, mais concernait le sepsis toutes causes confondues. Les autres études étudiant la cinétique de la procalcitonine chez des patients septiques, incluaient 130 patients pour Azevedo et al¹⁸³, 114 patients pour Trasy et al⁵⁹, 95 patients pour Mat Nor et al¹⁸⁴, 56 patients pour Huang et al¹⁸⁵, et 27

patients pour Ruiz Rodriguez et al¹⁷⁸. Les études étudiant la cinétique de la procalcitonine chez des patients atteints de PAVM, incluaient 75 patients pour Seligman et al⁷², 63 patients pour Luyt et al⁶³, 60 patients pour Shi et al¹⁵⁹, et 35 patients pour Pova et al⁸⁷. L'étude comportant le plus de patients est celle de Boussekey et al¹⁷⁷ avec 100 patients, atteints de pneumonie aiguë communautaire. Cependant, les études précédemment citées étaient toutes prospectives, ce qui n'est pas le cas de la nôtre.

Les recommandations formalisées d'experts de la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation) et de la SRLF (Société de Réanimation de Langue Française) des pneumonies associées aux soins sont parues en juin 2017. Les derniers patients inclus dans notre étude étaient d'octobre 2017, ce qui sous-entend que le choix de l'antibiothérapie n'était pas guidé par des recommandations françaises chez la plupart des patients inclus dans l'étude, la SFAR et la SRLF n'ayant jamais proposé précédemment de référentiel consacré à la pneumonie associée aux soins. Les recommandations européennes⁷ et américaines⁸ sont également récentes (2017 et 2016). Il pourrait donc être intéressant de répéter l'étude sur la cinétique de la PCT maintenant que la gestion de l'antibiothérapie est mieux encadrée par les recommandations. Également dans notre étude, il n'y avait pas de données sur la durée de l'antibiothérapie, on ne sait donc pas si la durée était comparable entre les deux groupes, et cela peut représenter un biais dans l'interprétation de la cinétique de la procalcitonine. Néanmoins, nous avons préalablement observé que dans notre cohorte le suivi de la PCT pour guider la durée de l'antibiothérapie chez ces patients était associé à sa réduction¹⁸⁶.

La mortalité à J28 de notre population totale était de 41.5%. Si on compare la mortalité de notre étude par rapport aux autres publiés dans la littérature, les résultats varient.

- Pour Kunac et al³², la mortalité globale était de 10.2%.
- Pour Stolz et al¹³⁸, la mortalité à J28 était de 19.8%.
- Pour Luyt et al⁶³, la mortalité à J28 était de 22.2%.
- Pour Raman et al⁶¹, la mortalité globale (avant sortie de réanimation) était de 28.1%.
- Pour Seligman et al⁷², la mortalité globale à J28 était de 38.6%.
- Pour Tanriverdi et al¹⁸⁶, la mortalité globale à J28 était de 48.8%.
- Pour Melsen et al²⁵, dont la méta-analyse incluait 6284 patients provenant de 24 études, la mortalité attribuable à la PAVM était de 13%.

Il est cependant difficile de comparer les résultats de mortalité entre ces différentes études, puisque les critères d'admission en réanimation et la sévérité de la condition médicale/chirurgicale initiale peuvent grandement varier.

Les concentrations élevées de PCT et la non-clairance de la PCT sont fortement associées à la mortalité chez les patients septiques. Cependant, il semble difficile de trouver une valeur seuil de PCT ainsi qu'une définition optimale de cinétique de PCT pour une stratification précise du risque¹¹. La décroissance de 30% de la procalcitonine entre J2 et J3 avait été choisie pour notre étude sur la base de données publiées antérieurement. L'étude de Luyt et al⁶³ est l'une des premières à analyser la cinétique de la PCT. En effet ils ont démontré qu'une PCT qui augmente entre J1 et J7 suivant un diagnostic de PAVM est associée plus fréquemment à un devenir défavorable. Boussekey et al¹⁷⁷ et Seligman et al⁷² montrent des résultats similaires, les premiers lors d'une PAC sévère, et les deuxièmes lors d'une PAVM. Charles et

al¹⁷⁵ ont montré que le delta PCT (J2J3) $\geq 30\%$ (diminution de la PCT entre J2 et J3 de 30% et plus) était plus fréquemment retrouvé chez les patients dont l'évolution était favorable dans leur étude comportant une cohorte de 180 patients septiques. Mat Nor et al¹⁸⁴ ont démontré quant à eux qu'une PCTc-48 $> 30\%$ (baisse de la PCT entre J0 et J2 de plus de 30%) était associée à la survie chez les patients septiques. Malheureusement, la petite taille de l'échantillon et le caractère monocentrique de l'étude limitent la généralisation des résultats. Shi et al¹⁵⁹ ont de leur côté mesuré la PCT à J0, J3, J7 et à la fin de l'antibiothérapie. Le delta PCT à J3 $> 26.2\%$ (baisse de la PCT entre J0 et J3 de plus de 26.2%) associé avec un score CPIS < 6 , s'est avéré être le meilleur marqueur prédictif d'efficacité du traitement, avec une sensibilité et une spécificité de 81.3% et 86.5%, respectivement. Huang et al¹⁸⁵ ont retrouvé un delta PCT J1J3 et J1J5 supérieur dans le groupe de patients septiques, dont l'évolution était favorable. Schuetz et al¹⁷⁴ ont démontré qu'une incapacité de baisser la PCT $> 80\%$ entre J0 et J4 était associée à une mortalité à J28 plus importante chez les patients septiques. Tanriverdi et al¹⁸⁶ ont montré une baisse significative de la PCT de J0 à J7 dans le groupe des survivants. Finalement, Azevedo et al^{74,183} ont démontré que le delta PCT J0J1 et J0J2 étaient significativement plus élevés chez les survivants d'une condition septique. Ces principales données sont résumées par ordre d'année de parution dans le tableau ci-dessous.

Précisions du delta PCT utilisé dans la littérature

<i>Année</i>	<i>Auteurs</i>	<i>Nb de patients</i>	<i>Type de patients</i>	<i>Delta PCT</i>
2005	Luyt	63	PAVM	J1J7
2006	Seligman	75	PAVM	J0J4
2006	Boussekey	100	PAC sévère	J1J3
2009	Charles	180	septiques	J2J3 (=J1J2)
2012	Ruiz- Rodriguez	27	septiques	J0J2
2012	Suberviola	88	septiques	J0J3
2012	Azevedo	28	septiques	J0J1
2013	Schuetz	256	septiques	J0J3
2014	Azevedo	130	septiques	J0J1 et J0J2
2014	Basri	95	SIRS	J0J2
2014	Shi	60	Pneumonie nosocomiale	J0J3
2015	Tanriverdi	45	PAVM	J0J7
2016	Huang	48	septiques	J1J3 et J1J5
2017	Schuetz	858	septiques	J0J4

En dehors du fait qu'elle ait été validée par la littérature préexistante¹⁷⁵, la traduction clinique du Δ PCT J2-J3 correspond aux 48 premières heures de l'antibiothérapie, si celle-ci est débutée dès le diagnostic de PAVM. Compte tenu de la courte demi-vie de la PCT, celle-ci peut déjà amorcer une pente descendante à la 48^e heure d'antibiothérapie, ce qui correspond au J3. Généralement, c'est également à ce moment-là que l'antibiothérapie est réévaluée. Cette recommandation fait partie des

lignes directrices de l'HAS publiées en 2014¹⁸⁷ concernant le bon usage des antibiotiques.

Dans notre étude, nous précisons la présence d'une insuffisance rénale aiguë à J1, car l'interprétation de la PCT dans ce contexte peut se faire avec quelques réserves selon certaines études. Amour et al¹⁸⁸ ont montré que la PCT était significativement plus élevée chez les patients ayant une insuffisance rénale, autant dans le groupe contrôle que dans le groupe des patients infectés. Cependant, cette cohorte incluait uniquement des patients en post-opératoire d'une chirurgie aortique. Dahaba et al^{189,190} ont remarqué que la concentration de PCT diminue suivant les séances d'hémodialyse successives, ou lors d'hémofiltration. Toutefois, Meisner et al¹¹⁹, analysant une population de patients admis aux soins intensifs, ont démontré que la présence de divers degrés d'insuffisance rénale n'influçait pas le taux de clairance de la PCT plasmatique. Notre étude n'a pas montré de différence d'insuffisance rénale aiguë entre les différents groupes, ni d'épuration extra-rénale, ce qui rend l'interprétation probablement facilitée. De plus, comme précédemment mentionné, de faux positifs quant au dosage de la procalcitonine pouvaient survenir, notamment en cas de traumatisme¹¹⁶, en post chirurgical, en cas d'insuffisance cardiaque congestive, de choc cardiogénique, d'infarctus du myocarde ou après un arrêt cardiaque¹¹⁷, en cas de brûlures sévères, de cancer du poumon, dans les cancers hématologiques, et en cas d'insuffisance rénale chronique dialysée^{59,118}. Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative sur le motif d'admission des patients en réanimation. De même, ni les antécédents cardiaques, ni néoplasiques, ni la fréquence d'insuffisants rénaux chroniques n'étaient différents entre les groupes dans l'analyse univariée. Cependant, notre analyse univariée a pu démontrer qu'il y avait plus de patients cirrhotiques dans le groupe 3. Il peut être intéressant de se demander

si la cirrhose augmente les concentrations de PCT. La littérature est pauvre à ce sujet, et concerne principalement les complications infectieuses liées à la cirrhose, comme l'infection du liquide d'ascite par exemple. Une récente revue de la littérature¹⁹¹ et une étude rétrospective japonaise¹⁹² ont montré que les patients cirrhotiques avaient des taux sériques de procalcitonine plus élevés, indépendamment des infections bactériennes, et que cela était associé à un mauvais pronostic. Woźnica et al¹⁹³ émettent même l'hypothèse que la procalcitonine aurait un effet toxique et pourrait entraîner une nécrose hépatocytaire, et par conséquent une insuffisance hépatique, même si son mécanisme physiopathologique n'est pas encore connu.

L'analyse univariée a aussi montré une tendance à une plus grande proportion de patients BPCO dans le groupe 1 par rapport aux autres groupes, même si la différence n'était pas statistiquement significative. La littérature est plutôt en faveur d'une mortalité supérieure dans cette population de patients²⁸. On peut interpréter ce résultat par le fait que le recours à une antibiothérapie serait peut-être plus précoce chez les patients BPCO, connus pour être plus fréquemment colonisés. La BPCO est également un facteur de risque de PAVM identifié par Chastre⁴⁰. Une antibiothérapie plus fréquente, si adaptée, explique que la PCT montre une décroissance entre J2 et J3. Nous avons également montré (tableau XIII) dans l'analyse univariée qu'il y avait significativement plus de PAVM précoces dans le groupe 1, et plus de PAVM tardives dans le groupe 3. De même, le nombre de jours de ventilation mécanique précédant le diagnostic de PAVM est significativement supérieur dans le groupe 3. La mortalité était également significativement supérieure dans le groupe 3. On peut interpréter ces résultats selon le profil du pathogène responsable de la PAVM, qui est en fonction du caractère de la pneumopathie, plus fréquemment nosocomial et potentiellement multirésistant dans les PAVM tardives^{40,194-196}. Martin Loeches et al³ avaient démontré

que la mortalité était significativement supérieure lorsque la pneumonie nosocomiale était due à un germe multirésistant.

Après analyse multivariée, les facteurs indépendants associés à la mortalité étaient l'âge, la cirrhose, l'insuffisance rénale chronique, et l'appartenance au groupe 3. Du fait d'une population mondiale vieillissante, l'admission de patients âgés en réanimation soulève des questions éthiques, et demeure un enjeu actuel¹⁹⁷⁻¹⁹⁹. L'âge est un facteur de mortalité, même s'il doit être interprété en même temps que le statut nutritionnel, fonctionnel, cognitif et les comorbidités du patient. Néanmoins, Boumendil et al²⁰⁰ ont montré après ajustement en fonction de la gravité de la maladie, que les taux de mortalité en réanimation et dans les suites du séjour en réanimation sont plus élevés chez les patients âgés. Notre étude a démontré que le facteur qui était le plus fortement associé à la mortalité à J28 était la cirrhose, avec un odds ratio à 7.9. Kubesh et al²⁰¹ ont également démontré que la présence d'une cirrhose était un important facteur prédictif de mortalité chez les patients de réanimation. Le taux de mortalité des patients cirrhotiques et nécessitant une ventilation mécanique varie entre 60 et 91%. Pour Levesque et al²⁰², la mortalité à un an était de 89%. En ce qui concerne l'insuffisance rénale chronique, une revue systématique²⁰³ de la littérature a démontré que chez des patients sous ventilation mécanique, il existe une association avec la mortalité en réanimation.

De manière surprenante, le diabète semblait être un facteur protecteur dans notre étude avec un odds ratio à 0.56, avec une p-value très près de la significativité à 0.051. Cela n'est généralement pas retrouvé dans la littérature^{204,205}. On peut expliquer nos résultats en émettant l'hypothèse que chez les patients diabétiques connus, le contrôle glycémique était de meilleure qualité, alors que l'hyperglycémie est étroitement associée à un moins bon pronostic²⁰⁶. Une méta-analyse²⁰⁷ incluant 21

840 patients admis en réanimation a notamment démontré que chez les patients soumis à un contrôle glycémique intensif, la mortalité, la durée d'hospitalisation en réanimation, et l'incidence des infections acquises était considérablement réduite par rapport aux patients soumis au contrôle glycémique habituel.

En tenant compte de ces différents paramètres, notre étude a su démontrer qu'une cinétique de procalcitonine ne montrant aucune décroissance ou augmentant entre J2 et J3 ($\Delta\text{PCT J2-J3} \leq 0\%$) était un facteur associé à la mortalité à l'analyse multivariée, avec un odds ratio à 2.1. À la lumière de ces résultats, on pourrait supposer qu'une intensification de la prise en charge de ces patients permettrait d'améliorer leur devenir. Cela correspondrait par exemple à proposer des prélèvements invasifs (LBA) pour optimiser la documentation bactérienne et donc l'antibiothérapie.

Nous n'avons pas inclus le score SOFA dans l'analyse multivariée, puisqu'il s'est avéré non statistiquement significatif à l'analyse univariée ($p=0.784$). Il est assez surprenant que dans notre étude, ce score n'ait pas été associé à la mortalité de manière significative, alors qu'il quantifie le nombre de défaillances d'organe.

La procalcitonine étant un marqueur facile à obtenir et plus précoce qu'une documentation bactérienne éventuelle, on peut espérer dans le futur, que des tests de diagnostic rapides (en particulier la PCR²⁰⁸, mais aussi la spectrométrie de masse²⁰⁹) deviendront facilement accessibles, et du fait de leur sensibilité élevée, pourront permettre de proposer une antibiothérapie d'emblée adaptée, dès le diagnostic de PAVM. C'est d'ailleurs ce qu'ont étudié récemment Peiffer-Smadja et al²¹⁰, dont les résultats sont très prometteurs.

Notre étude présente plusieurs limites. Premièrement, il s'agit d'une étude rétrospective ce qui rend plus fréquente et plus susceptible la présence de biais.

Deuxièmement, notre étude était monocentrique, ce qui rend délicate la généralisation des résultats. Certaines variables confondantes peuvent avoir été omises. Troisièmement, compte tenu de la conception de l'étude, il y avait une présence de certaines données manquantes, notamment nous avons vu précédemment que la durée de l'antibiothérapie n'était pas connue. Enfin, la procalcitonine n'est pas un marqueur spécifique d'infection pulmonaire. En cas de co-infection, son interprétation peut s'avérer délicate.

THÈSE SOUTENUE PAR MME Camille AQUIN CHARBONNEAU

CONCLUSIONS

Notre étude suggère que la cinétique de la procalcitonine entre le lendemain et le surlendemain du diagnostic de PAVM (J2-J3) peut être un marqueur pronostique dans la pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, avec, en cas de non-diminution ou d'augmentation entre J2 et J3, une augmentation significative de la mortalité à 28 jours.

Des études complémentaires seraient nécessaires afin de confirmer la validité externe de ces résultats ; de préférence multicentrique ou prospective afin d'augmenter la pertinence clinique.

Le Président du jury,



Pr. J.-P. QUENOT

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 29 Avril 2021

Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Leone, A. M. *et al.* Healthcare associated pneumonia in intensive care unit.
2. Langer, M., Cigada, M., Mandelli, M., Mosconi, P. & Tognoni, G. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med.* **13**, 342–346 (1987).
3. Martin-Loeches, I. *et al.* Resistance patterns and outcomes in intensive care unit (ICU)-acquired pneumonia. Validation of European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification of multidrug resistant organi. *J. Infect.* **70**, 213–222 (2015).
4. Martin-Loeches, I. *et al.* Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med.* **39**, 672–681 (2013).
5. Ferrer, M. *et al.* Validation of the American thoracic society/Infectious diseases society of America guidelines for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Clin. Infect. Dis.* **50**, 945–952 (2010).
6. Restrepo, M. I. *et al.* Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies. *Respir. Care* **58**, 1220–1225 (2013).
7. Torres, A. *et al.* International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur. Respir. J.* **50**, (2017).

8. Kalil, A. C. *et al.* Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin. Infect. Dis.* **63**, e61–e111 (2016).
9. Vincent, J. L. *et al.* The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **274**, 639–644 (1995).
10. Krüger, S., Frechen, D. & Ewig, S. Prognosis of ventilator-associated pneumonia: What lies beneath. *Eur. Respir. J.* **37**, 486–488 (2011).
11. Liu, D., Su, L., Han, G., Yan, P. & Xie, L. Prognostic value of procalcitonin in adult patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **10**, 1–15 (2015).
12. Bouadma, L. *et al.* Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* **375**, 463–474 (2010).
13. Magill, S. S. *et al.* Prevalence of healthcare-associated infections in acute care hospitals in Jacksonville, Florida. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **33**, 283–291 (2012).
14. Wang, Y. *et al.* National Trends in Patient Safety for Four Common Conditions, 2005–2011. *N. Engl. J. Med.* **370**, 341–351 (2014).
15. Rosenthal, V. D. *et al.* International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am. J. Infect. Control* **40**, 396–407 (2012).

16. Koulenti, D., Tsigou, E. & Rello, J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **36**, 1999–2006 (2017).
17. Chevret, S., Hemmer, M., Carlet, J. & Langer, M. Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units. Results from a multicenter prospective study on 996 patients. European Cooperative Group on Nosocomial Pneumonia. *Intensive Care Med.* **19**, 256–264 (1993).
18. Asehnoune, K. *et al.* Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury (Corti-TC): A double-blind, multicentre phase 3, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* **2**, 706–716 (2014).
19. Cook, D. J. *et al.* Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann. Intern. Med.* **129**, 433–440 (1998).
20. Branch-Elliman, W., Wright, S. B. & Howell, M. D. Determining the ideal strategy for ventilator-associated pneumonia prevention: Cost-benefit analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **192**, 57–63 (2015).
21. Kollef, M. H., Hamilton, C. W. & Ernst, F. R. Economic Impact of Ventilator-Associated Pneumonia in a Large Matched Cohort. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **33**, 250–256 (2012).
22. Soo Hoo, G. W., Wen, Y. E., Nguyen, T. V & Goetz, M. B. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* **128**, 2778–2787 (2005).
23. Wyncoll, D. & Camporota, L. Number needed to treat and cost-effectiveness in

- the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care* **16**, 2011–2012 (2012).
24. Erbay, R. H., Yalcin, A. N., Zencir, M., Serin, S. & Atalay, H. Costs and risk factors for ventilator-associated pneumonia in a Turkish University Hospital's Intensive Care Unit: A case-control study. *BMC Pulm. Med.* **4**, 1–7 (2004).
 25. Melsen, W. G. *et al.* Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect. Dis.* **13**, 665–671 (2013).
 26. Bekaert, M. *et al.* Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: A reappraisal using causal analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **184**, 1133–1139 (2011).
 27. Muscedere, J. G., Day, A. & Heyland, D. K. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and Hospital-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* **51**, (2010).
 28. Davis, K. A. Ventilator-associated pneumonia: a review. *J. Intensive Care Med.* **21**, 211–226 (2006).
 29. Melsen, W. G., Rovers, M. M., Koeman, M. & Bonten, M. J. M. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies. *Crit. Care Med.* **39**, 2736–2742 (2011).
 30. Luna, C. M. *et al.* Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* **116**, 1075–1084 (1999).
 31. O'Keefe, G. E., Caldwell, E., Cuschieri, J., Wurfel, M. M. & Evans, H. L.

- Ventilator-associated pneumonia: bacteremia and death after traumatic injury. *J. Trauma Acute Care Surg.* **72**, 713–719 (2012).
32. Kunac, A. *et al.* Bacteremia and ventilator-associated pneumonia: A marker for contemporaneous extra-pulmonic infection. *Surg. Infect. (Larchmt)*. **15**, 77–83 (2014).
 33. Torres, A. *et al.* Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* **142**, 523–528 (1990).
 34. Micek, S. T. *et al.* An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: Impact of multidrug resistance. *Crit. Care* **19**, 1–8 (2015).
 35. Garnacho-Montero, J. *et al.* *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med.* **31**, 649–655 (2005).
 36. Luna, C. M. *et al.* Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* **111**, 676–685 (1997).
 37. Kollef, M. H., Sherman, G., Ward, S. & Fraser, V. J. Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* **115**, 462–474 (1999).
 38. Kumar, A. *et al.* Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* **136**, 1237–1248 (2009).
 39. Trouillet, J. L. *et al.* Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **157**, 531–539 (1998).

40. Chastre, J. & Fagon, J. State of the Art Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* **165**, 867–903 (2002).
41. Depuydt, P. *et al.* Systematic surveillance cultures as a tool to predict involvement of multidrug antibiotic resistant bacteria in ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* **34**, 675–682 (2008).
42. Giantsou, E. *et al.* Both early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. *Intensive Care Med.* **31**, 1488–1494 (2005).
43. Gastmeier, P. *et al.* Early- and late-onset pneumonia: Is this still a useful classification? *Antimicrob. Agents Chemother.* **53**, 2714–2718 (2009).
44. Ibrahim, E. H., Ward, S., Sherman, G. & Kollef, M. H. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* **117**, 1434–1442 (2000).
45. Parker, C. M. *et al.* Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: Prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. *J. Crit. Care* **23**, 18–26 (2008).
46. Álvarez Lerma, F. *et al.* Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia and their implementation. The Spanish ‘Zero-VAP’ bundle. *Med. intensiva* **38**, 226–236 (2014).
47. Metersky, M. L. & Kalil, A. C. Management of Ventilator-Associated Pneumonia: Guidelines. *Clin. Chest Med.* **39**, 797–808 (2018).
48. Annie Laberge, Alex Carignan, Lise-Andrée Galarneau, M. G. *La prévention de la pneumonie acquise sous ventilation mécanique.pdf.* (2014).

49. Pugh, R., Grant, C., Cooke, R. P. D. & Dempsey, G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**, (2015).
50. Rello, J., Sa-Borges, M., Correa, H., Leal, S. R. & Baraibar, J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: Implications for antimicrobial prescribing practices. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **160**, 608–613 (1999).
51. Fridkin, S. K., Edwards, J. R., Tenover, F. C., Gaynes, R. P. & McGowan, J. E. Antimicrobial resistance prevalence rates in hospital antibiograms reflect prevalence rates among pathogens associated with hospital-acquired infections. *Clin. Infect. Dis.* **33**, 324–329 (2001).
52. Nseir, S. *et al.* Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: A randomized, controlled, multicenter study. *Crit. Care* **12**, 1–12 (2008).
53. Lefcoe, M. S., Fox, G. A., Leasa, D. J., Sparrow, R. K. & McCormack, D. G. Accuracy of portable chest radiography in the critical care setting: Diagnosis of pneumonia based on quantitative cultures obtained from protected brush catheter. *Chest* **105**, 885–887 (1994).
54. Wunderink, R. G. *et al.* The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* **101**, 458–463 (1992).
55. Meduri, G. U. *et al.* Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* **106**, 221–235 (1994).

56. Mongodi, S. *et al.* Modified Lung Ultrasound Score for Assessing and Monitoring Pulmonary Aeration. *Ultraschall der Medizin* **38**, 530–537 (2017).
57. Mongodi, S. *et al.* Lung ultrasound for early diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* **149**, 969–980 (2016).
58. Haliloglu, M. *et al.* A new scoring system for early diagnosis of ventilator-associated pneumonia: LUPPIS. *Arch. Med. Sci.* **16**, 1040–1048 (2020).
59. Trásy, D. *et al.* Delta Procalcitonin Is a Better Indicator of Infection Than Absolute Procalcitonin Values in Critically Ill Patients: A Prospective Observational Study. *J. Immunol. Res.* **2016**, (2016).
60. Berton, D. C., Kalil, A. C. & Teixeira, P. J. Z. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, (2014).
61. Raman, K. *et al.* Early antibiotic discontinuation in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative bronchoscopy cultures. *Crit. Care Med.* **41**, 1656–1663 (2013).
62. Agbaht, K. *et al.* Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: A study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med.* **35**, 2064–2070 (2007).
63. Luyt, C. E. *et al.* Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **171**, 48–53 (2005).
64. Phua, J. *et al.* Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit. Care* **17**, R202 (2013).

65. Gupta, S. *et al.* Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest* **150**, 1251–1259 (2016).
66. Fujitani, S. *et al.* Comparison of semi-quantitative endotracheal aspirates to quantitative non-bronchoscopic bronchoalveolar lavage in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Respir. Care* **54**, 1453–1461 (2009).
67. Wang, Q. *et al.* Procalcitonin-guided antibiotic discontinuation in ventilator-associated pneumonia: A prospective observational study. *Infect. Drug Resist.* **12**, 815–824 (2019).
68. Fàbregas, N. *et al.* Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: Comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* **54**, 867–873 (1999).
69. Luna, C. M. *et al.* Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit. Care Med.* **31**, 676–682 (2003).
70. Larsson, J., Itenov, T. S. & Bestle, M. H. Risk prediction models for mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J. Crit. Care* **37**, 112–118 (2017).
71. Zilberberg, M. D. & Shorr, A. F. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin. Infect. Dis. an Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **51 Suppl 1**, S131-5 (2010).
72. Seligman, R. *et al.* Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care* **10**, 1–9 (2006).

73. Fry, D. E. Sepsis syndrome. *Am. Surg.* **66**, 126–132 (2000).
74. de Azevedo, J., Torres, O. & Malafaia, O. Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care* **17**, 456–460 (2013).
75. Rhodes, A. *et al.* *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Critical Care Medicine* vol. 45 (2017).
76. Luyt, C. E., Bréchet, N., Trouillet, J. L. & Chastre, J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit. Care* **18**, 1–12 (2014).
77. Bouchon, A., Dietrich, J. & Colonna, M. Cutting Edge: Inflammatory Responses Can Be Triggered by TREM-1, a Novel Receptor Expressed on Neutrophils and Monocytes. *J. Immunol.* **164**, 4991–4995 (2000).
78. Bopp, C. *et al.* Soluble TREM-1 is not suitable for distinguishing between systemic inflammatory response syndrome and sepsis survivors and nonsurvivors in the early stage of acute inflammation. *Eur. J. Anaesthesiol.* **26**, 504–507 (2009).
79. Ferat-Osorio, E. *et al.* Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 expression on monocytes is associated with inflammation but not with infection in acute pancreatitis. *Crit. Care* **13**, R69 (2009).
80. Su, L. *et al.* Diagnosing ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with sepsis. *Am. J. Crit. Care an Off. Publ. Am. Assoc. Crit. Nurses* **21**, e110-9 (2012).
81. Coffin, S. E. *et al.* Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **29 Suppl 1**, S31-40 (2008).

82. Klompas, M. *et al.* Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **35 Suppl 2**, S133-54 (2014).
83. Seligman, R., Papassotiriou, J., Morgenthaler, N. G., Meisner, M. & Teixeira, P. J. Z. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care* **12**, 1–9 (2008).
84. Boeck, L. *et al.* Midregional pro-atrial natriuretic peptide and procalcitonin improve survival prediction in VAP. *Eur. Respir. J.* **37**, 595–603 (2011).
85. Laukkanen, J. A. *et al.* Plasma N-terminal fragments of natriuretic propeptides predict the risk of cardiovascular events and mortality in middle-aged men. *Eur. Heart J.* **27**, 1230–1237 (2006).
86. Seligman, R., Seligman, B. G. S. & Teixeira, P. J. Z. Comparing the accuracy of predictors of mortality in ventilator-associated pneumonia. *J. Bras. Pneumol. publicacao Of. da Soc. Bras. Pneumol. e Tisiologia* **37**, 495–503 (2011).
87. Póvoa, P. *et al.* Biomarker kinetics in the prediction of VAP diagnosis: results from the BioVAP study. *Ann. Intensive Care* **6**, (2016).
88. Diamond, J. M. *et al.* Variation in PTX3 is associated with primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **186**, 546–552 (2012).
89. Lin, Q., Fu, F., Shen, L. & Zhu, B. Pentraxin 3 in the assessment of ventilator-associated pneumonia: an early marker of severity. *Heart Lung* **42**, 139–145 (2013).
90. Kao, S.-J. *et al.* Plasma long pentraxin 3 (PTX3) concentration is a novel marker

- of disease activity in patients with community-acquired pneumonia. *Clin. Chem. Lab. Med.* **51**, 907–913 (2013).
91. Mauri, T. *et al.* Alveolar pentraxin 3 as an early marker of microbiologically confirmed pneumonia: A threshold-finding prospective observational study. *Crit. Care* **18**, 1–10 (2014).
 92. Rhodes, A., Wort, S. J., Thomas, H., Collinson, P. & David, E. D. Plasma DNA concentration as a predictor of mortality and sepsis in critically ill patients. *Crit. Care* **10**, 1–7 (2006).
 93. Garnacho-Montero, J. *et al.* Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis. *Crit. Care* **18**, 1–9 (2014).
 94. Backes, Y. *et al.* Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: A systematic review. *Intensive Care Med.* **38**, 1418–1428 (2012).
 95. Harbarth, S. *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.* **164**, 396–402 (2001).
 96. Wacker, C., Prkno, A., Brunkhorst, F. M. & Schlattmann, P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* **13**, 426–435 (2013).
 97. Meisner, M., Tschaikowsky, K., Palmaers, T. & Schmidt, J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at. *Crit Care* **3**, 45–50 (1999).

98. Hochreiter, M. *et al.* Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: A randomized prospective controlled trial. *Crit. Care* **13**, 1–7 (2009).
99. Póvoa, P. *et al.* C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **11**, 101–108 (2005).
100. Póvoa, P. *et al.* Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: A prospective observational study. *Crit. Care* **10**, 1–8 (2006).
101. Moreno, M. S., Nietmann, H., Matias, C. M. & Lobo, S. M. C-reactive protein: a tool in the follow-up of nosocomial pneumonia. *J. Infect.* **61**, 205–211 (2010).
102. Gibot, S. *et al.* Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **186**, 65–71 (2012).
103. Blasi, F., Stolz, D. & Piffer, F. Biomarkers in lower respiratory tract infections. *Pulm. Pharmacol. Ther.* **23**, 501–507 (2010).
104. Hillas, G., Vassilakopoulos, T., Plantza, P., Rasidakis, A. & Bakakos, P. C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator-associated pneumonia. *Eur. Respir. J.* **35**, 805–811 (2010).
105. MOYA, F., NIETO, A. & R-CANDELA, J. L. Calcitonin Biosynthesis: Evidence for a Precursor. *Eur. J. Biochem.* **55**, 407–413 (1975).
106. Maruna, P., Nedělníková, K. & Gürlich, R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiological Research* vol. 49 (2000).
107. Assicot, M. *et al.* High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis

- and infection. *Lancet (London, England)* **341**, 515–518 (1993).
108. Dandona, P. *et al.* Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **79**, 1605–1608 (1994).
 109. Müller, B. *et al.* Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit. Care Med.* **28**, 977–983 (2000).
 110. Brunkhorst, F. M., Heinz, U. & Forycki, Z. F. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis [1]. *Intensive Care Med.* **24**, 888–889 (1998).
 111. Hamade, B. & Huang, D. T. Procalcitonin: Where Are We Now? *Crit. Care Clin.* **36**, 23–40 (2020).
 112. Yan, S. T. *et al.* Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *Am. J. Emerg. Med.* **35**, 579–583 (2017).
 113. Linscheid, P. *et al.* Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit. Care Med.* **32**, 1715–1721 (2004).
 114. Christ-Crain, M. & Müller, B. Calcitonin peptides--the mediators in sepsis or just another fairy tale? *Critical care medicine* vol. 36 1684–1687 (2008).
 115. Hoffmann, G., Czechowski, M., Schloesser, M. & Schobersberger, W. Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Crit. Care Med.* **30**, 2091–2095 (2002).
 116. Jensen, J. U. *et al.* Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: A randomized trial. *Crit. Care Med.* **39**, 2048–2058 (2011).

117. Schuetz, P. *et al.* Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: An individual patient data meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* **55**, 651–662 (2012).
118. Becker, K. L., Snider, R. & Nylan, E. S. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. *Crit. Care Med.* **36**, 941–952 (2008).
119. Meisner, M., Schmidt, J., Hüttner, H. & Tschaikowsky, K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med.* **26 Suppl 2**, S212-6 (2000).
120. Shimetani, N., Shimetani, K. & Mori, M. Clinical evaluation of the measurement of serum procalcitonin: Comparative study of procalcitonin and serum amyloid A protein in patients with high and low concentrations of serum C-reactive protein. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **64**, 469–474 (2004).
121. Hattori, T. *et al.* Clinical value of procalcitonin for patients with suspected bloodstream infection. *Am. J. Clin. Pathol.* **141**, 43–51 (2014).
122. Iankova, I. *et al.* Efficacy and safety of procalcitonin guidance in patients with suspected or confirmed sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.* **46**, 691–698 (2018).
123. Simon, L., Gauvin, F., Amre, D. K., Saint-Louis, P. & Lacroix, J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis. an Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **39**, 206–217 (2004).
124. Charles, P. E. *et al.* Serum procalcitonin for the early recognition of nosocomial

- infection in the critically ill patients: A preliminary report. *BMC Infect. Dis.* **9**, 1–9 (2009).
125. Huang, D. T. *et al.* Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann. Emerg. Med.* **52**, 48-58.e2 (2008).
126. Duflo, F. *et al.* Alveolar and serum procalcitonin: Diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* **96**, 74–79 (2002).
127. Jain, S. *et al.* Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: A prospective observational study. *BMC Res. Notes* **7**, 1–7 (2014).
128. Müller, B. *et al.* Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect. Dis.* **7**, 1–10 (2007).
129. Müller, F. *et al.* Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: A prospective cohort trial. *Chest* **138**, 121–129 (2010).
130. Giamarellos-Bourboulis, E. J. *et al.* A prognostic score for the resolution of bacteremia by Gram-negative bacteria resistant to carbapenems. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **37**, 2083–2089 (2018).
131. Christ-Crain, M. *et al.* Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: Cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* **363**, 600–607 (2004).
132. Christ-Crain, M. *et al.* Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: A randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **174**, 84–93 (2006).
133. Schuetz, P. *et al.* Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines

- on antibiotic use in lower respiratory tract infections: The ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **302**, 1059–1066 (2009).
134. Albrich, W. C. *et al.* Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in 'real life': an international, multicenter poststudy survey (ProREAL). *Arch. Intern. Med.* **172**, 715–722 (2012).
135. Burkhardt, O. *et al.* Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur. Respir. J.* **36**, 601–607 (2010).
136. Huang, D. T. *et al.* Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection. *N. Engl. J. Med.* **379**, 236–249 (2018).
137. Ito, A. *et al.* Impact of procalcitonin-guided therapy for hospitalized community-acquired pneumonia on reducing antibiotic consumption and costs in Japan. *J. Infect. Chemother. Off. J. Japan Soc. Chemother.* **23**, 142–147 (2017).
138. Stolz, D. *et al.* Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: A randomised study. *Eur. Respir. J.* **34**, 1364–1375 (2009).
139. Pontet J, Paciel D, Olivera W, Bentancourt S, Cancela M, G. J. Procalcitonin (PCT) guided antibiotic treatment in ventilator associated pneumonia (VAP). Multi-centre, clinical prospective, randomized-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* **175:A212**, (2007).
140. Heyland, D. K., Johnson, A. P., Reynolds, S. C. & Muscedere, J. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. *Crit. Care Med.* **39**, 1792–1799 (2011).

141. Shehabi, Y. *et al.* Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis: A randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **190**, 1102–1110 (2014).
142. McDonagh M, Peterson K, Winthrop K, *et al.* AHRQ. Interventions to improve antibiotic prescribing for uncomplicated acute respiratory tract infections. North Bethesda (MD): Agency for Healthcare Research and Quality. **15(16)-EH**, (2016).
143. Nobre, V., Harbarth, S., Graf, J. D., Rohner, P. & Pugin, J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: A randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **177**, 498–505 (2008).
144. Hey, J. *et al.* Procalcitonin guidance in patients with lower respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* **56**, 1200–1209 (2018).
145. Vandijck, D. M. *et al.* Daily cost of antimicrobial therapy in patients with Intensive Care Unit-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection. *Int. J. Antimicrob. Agents* **31**, 161–165 (2008).
146. Collins, C. D., Brockhaus, K., Sim, T., Suneja, A. & Malani, A. N. Analysis to determine cost-effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic use in adult patients with suspected bacterial infection and sepsis. *Am. J. Heal. Pharm.* **76**, 1219–1225 (2019).
147. Balk, R. A. *et al.* Effect of Procalcitonin Testing on Health-care Utilization and Costs in Critically Ill Patients in the United States. *Chest* **151**, 23–33 (2017).
148. Jennifer Johnson, Darcy Harris, James Pallett, Sameer Khan, T., Firoz,

- Christopher Song, Jeffrey Topal, Ellika Mardh, S. & Sussman. Optimization of procalcitonin testing. *Crit. Care Med.* **48**, 654–654 (2020).
149. Maves, R. C. Procalcitonin Is Not an Adequate Tool for Antimicrobial De-Escalation in Sepsis. *Crit. Care Med.* **48**, 1848–1850 (2020).
150. US Food and Drug Administration. FDA clears test to help manage antibiotic treatment for lower respiratory tract infections and sepsis. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm543160.htm>.
151. Pepper, D. J. *et al.* Procalcitonin-Guided Antibiotic Discontinuation and Mortality in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* **155**, 1109–1118 (2019).
152. Meier, M. A. *et al.* Procalcitonin-guided Antibiotic Treatment in Patients with Positive Blood Cultures: A Patient-level Meta-analysis of Randomized Trials. *Clin. Infect. Dis.* **69**, 388–396 (2019).
153. Wirz, Y. *et al.* Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: A patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care* **22**, 1–11 (2018).
154. de Jong, E. *et al.* Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: A randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect. Dis.* **16**, 819–827 (2016).
155. Schuetz, P. Procalcitonin Algorithms for Antibiotic Therapy Decisions. *Arch. Intern. Med.* **171**, 1322 (2011).
156. Chu, D. C., Mehta, A. B. & Walkey, A. J. Practice patterns and outcomes

- associated with procalcitonin use in critically ill patients with sepsis. *Clin. Infect. Dis.* **64**, 1509–1515 (2017).
157. Schuetz, P. *et al.* Serum procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell levels following hypothermia after cardiac arrest: a retrospective cohort study. *Eur. J. Clin. Invest.* **40**, 376–381 (2010).
158. Mongardon, N. *et al.* Value of procalcitonin for diagnosis of early onset pneumonia in hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Intensive Care Med.* **36**, 92–99 (2010).
159. Shi, Y. *et al.* Procalcitonin kinetics and nosocomial pneumonia in older patients. *Respir. Care* **59**, 1258–1266 (2014).
160. Ramirez, P. *et al.* Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur. Respir. J.* **31**, 356–362 (2008).
161. Luyt, C. E. *et al.* Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* **34**, 1434–1440 (2008).
162. Dallas, J. *et al.* Diagnostic utility of plasma procalcitonin for nosocomial pneumonia in the intensive care unit setting. *Respir. Care* **56**, 412–419 (2011).
163. Zhou, C., Lu, Z., Ren, N. & Zhang, G. [Diagnostic value of procalcitonin in ventilator associated pneumonia]. *Zhongguo wei zhong bing ji jiu yi xue = Chinese Crit. care Med. = Zhongguo weizhongbing jijiu yixue* **18**, 370–372 (2006).
164. National Institute for Health and Care Excellence. Procalcitonin testing for diagnosing and monitoring sepsis (ADVIA Centaur BRAHMS PCT assay, BRAHMS PCT Sensitive Kryptor assay, Elecsys BRAHMS PCT assay, LIAISON

- BRAHMS PCT assay and VIDAS BRAHMS PCT assay). DG 18. 1–22 (2015).
165. Gluck, E. *et al.* Real-world use of procalcitonin and other biomarkers among sepsis hospitalizations in the United States: A retrospective, observational study. *PLoS One* **13**, 1–18 (2018).
 166. Andriolo, B. N., Andriolo, R. B., Salomão, R. & Atallah, Á. N. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane database Syst. Rev.* **1**, CD010959 (2017).
 167. Self, W. H. *et al.* Procalcitonin as a Marker of Etiology in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Clin. Infect. Dis. an Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **65**, 183–190 (2017).
 168. Metlay, J. P. *et al.* Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **200**, E45–E67 (2019).
 169. Hong, D. Y. *et al.* Serum Procalcitonin: An Independent Predictor of Clinical Outcome in Health Care-Associated Pneumonia. *Respiration* **92**, 241–251 (2016).
 170. Boussekey, N. *et al.* Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection* **33**, 257–263 (2005).
 171. Bloos, F. *et al.* Multinational, observational study of procalcitonin in ICU patients with pneumonia requiring mechanical ventilation: A multicenter observational study. *Crit. Care* **15**, R88 (2011).
 172. Sager, R. *et al.* Are admission procalcitonin levels universal mortality predictors

- across different medical emergency patient populations? Results from the multi-national, prospective, observational TRIAGE study. *Clin. Chem. Lab. Med.* **55**, 1873–1880 (2017).
173. Zhang, Q. *et al.* Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* **464**, 104–107 (2010).
 174. Schuetz, P. *et al.* Serial procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients: Results from the multicenter procalcitonin monitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit. Care Med.* **45**, 781–789 (2017).
 175. Charles, P. E. *et al.* Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: Relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit. Care* **13**, 1–11 (2009).
 176. Schuetz, P. *et al.* Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients. *Crit. Care* **17**, R115 (2013).
 177. Boussekey, N. *et al.* Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* **32**, 469–472 (2006).
 178. Ruiz-Rodríguez, J. C. *et al.* Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study. *Med. Intensiva* **36**, 475–480 (2012).
 179. Suberviola, B., Castellanos-Ortega, A., González-Castro, A., García-Astudillo, L. A. & Fernández-Miret, B. Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock. *Med. Intensiva (English Ed.)* **36**, 177–184 (2012).
 180. Singer, M. *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **315**, 801–810 (2016).

181. Moreno, R. *et al.* The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med.* **25**, 686–696 (1999).
182. Le Gall, J. R., Lemeshow, S. & Saulnier, F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* **270**, 2957–2963 (1993).
183. de Azevedo, J. R. A., Torres, O. J. M., Beraldi, R. A., Ribas, C. A. P. M. & Malafaia, O. Prognostic evaluation of severe sepsis and septic shock: Procalcitonin clearance vs δ Sequential Organ Failure Assessment. *J. Crit. Care* **30**, 219.e9-219.e12 (2015).
184. Mat Nor, M. B. & Md Ralib, A. Procalcitonin clearance for early prediction of survival in critically ill patients with severe sepsis. *Crit. Care Res. Pract.* **2014**, (2014).
185. Huang, M. Y. *et al.* Serum procalcitonin and procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in patients with severe sepsis and septic shock. *Biomed Res. Int.* **2016**, 2–6 (2016).
186. Tanriverdi, H. *et al.* Prognostic value of serum procalcitonin and C-reactive protein levels in critically ill patients who developed ventilator-associated pneumonia. *Ann. Thorac. Med.* **10**, 137–142 (2015).
187. HAS. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours, recommandations de bonne pratique. (2014).
188. Amour, J. *et al.* Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin

- for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery. *Crit. Care Med.* **36**, 1147–1154 (2008).
189. Dahaba, A. A., Rehak, P. H. & List, W. F. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive Care Med.* **29**, 579–583 (2003).
190. Dahaba, A. A., Elawady, G. A., Rehak, P. H. & List, W. F. Procalcitonin and proinflammatory cytokine clearance during continuous venovenous haemofiltration in septic patients. *Anaesth. Intensive Care* **30**, 269–274 (2002).
191. Dong, R. *et al.* Procalcitonin and Liver Disease: A Literature Review. *J. Clin. Transl. Hepatol.* **7**, 51–55 (2019).
192. Sato, S. *et al.* Elevated serum procalcitonin levels and their association with the prognosis of patients with liver cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **32**, 1222–1228 (2020).
193. Woźnica, E. & Łysenko, L. Procalcitonin in liver dysfunction - Dr Jekyll or Mr Hyde? *Anaesthesiol. Intensive Ther.* **50**, 226–229 (2018).
194. Kollef, M. H., Silver, P., Murphy, D. M. & Trovillion, E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* **108**, 1655–1662 (1995).
195. Bert, F. & Lambert-Zechovsky, N. [Bacteria isolated from protected bronchopulmonary samples: variation as a function of the previous length of stay in the recovery room]. *Pathol. Biol. (Paris)*. **46**, 380–384 (1998).
196. Giard, M. *et al.* Early- and late-onset ventilator-associated pneumonia acquired in the intensive care unit: comparison of risk factors. *J. Crit. Care* **23**, 27–33

- (2008).
197. McDermid, R. C. & Bagshaw, S. M. Octogenarians in the ICU: are you ever too old? *Crit. Care* **15**, 125 (2011).
 198. Sim, Y. S., Jung, H., Shin, T. R., Kim, D. G. & Park, S. M. Mortality and outcomes in very elderly patients 90 years of age or older admitted to the ICU. *Respir. Care* **60**, 347–355 (2015).
 199. Haas, L. E. M., Kerckhoffs, M. C., Emmelot-Vonk, M. H., de Lange, D. W. & van Dijk, D. [Too old for the intensive care unit? Backgrounds and challenges]. *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* **163**, (2019).
 200. Boumendil, A., Somme, D., Garrouste-Orgeas, M. & Guidet, B. Should elderly patients be admitted to the intensive care unit? *Intensive Care Med.* **33**, 1252 (2007).
 201. Kubesch, A. *et al.* The presence of liver cirrhosis is a strong negative predictor of survival for patients admitted to the intensive care unit - Cirrhosis in intensive care patients. *Z. Gastroenterol.* (2021) doi:10.1055/a-1401-2387.
 202. Levesque, E., Saliba, F., Ichaï, P. & Samuel, D. Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU. *J. Hepatol.* **60**, 570–578 (2014).
 203. Dettmer, M. R. *et al.* Prognostic Factors for Long-Term Mortality in Critically Ill Patients Treated With Prolonged Mechanical Ventilation: A Systematic Review. *Crit. Care Med.* **45**, 69–74 (2017).
 204. Christiansen, C. F. *et al.* Type 2 diabetes and 1-year mortality in intensive care unit patients. *Eur. J. Clin. Invest.* **43**, 238–247 (2013).
 205. Ali Abdelhamid, Y. *et al.* Long-term mortality of critically ill patients with diabetes

- who survive admission to the intensive care unit. *Crit. care Resusc. J. Australas. Acad. Crit. Care Med.* **19**, 303–309 (2017).
206. Fahy, B. G., Sheehy, A. M. & Coursin, D. B. Glucose control in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* **37**, 1769–1776 (2009).
207. Yao, R.-Q. *et al.* Is intensive glucose control bad for critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Biol. Sci.* **16**, 1658–1675 (2020).
208. Torres, A., Lee, N., Cilloniz, C., Vila, J. & Van der Eerden, M. Laboratory diagnosis of pneumonia in the molecular age. *Eur. Respir. J.* **48**, 1764–1778 (2016).
209. Huang, A. M. *et al.* Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. *Clin. Infect. Dis. an Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **57**, 1237–1245 (2013).
210. Peiffer-Smadja, N. *et al.* Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or ventilated hospital-acquired pneumonia. *Crit. Care* **24**, 366 (2020).

ANNEXES

TABLEAU XIV : caractéristiques principales du patient selon la mortalité

Caractéristiques	Total (n = 518)	Patients survivants (n = 303)	Patients décédés (n = 215)	P-value
Âge (années), moyenne ± Écart-type	64.3 ± 14.3	61,5 ± 14,7	68,7 ± 11,3	< 0.001
Homme , n (%)	357 (68,9)	217 (71,6)	140 (65,1)	0.124
Institutionnalisation , n (%)	18 (3,5)	12 (4,0)	6 (2,8)	0.628
Hospitalisation antérieure , n (%)	326 (62,9)	189 (62,4)	137 (63,7)	0.782
Insuffisance rénale chronique , n (%)	51 (9,8)	15 (5,0)	36 (16,7)	< 0.001
Insuffisance rénale aiguë , n (%)	274 (52,9)	141 (46,6)	133 (61,9)	< 0.001
Antécédent cardiaque , n (%)	208 (40,2)	101 (33,3)	107 (49,8)	< 0.001
Diabète , n (%)	116 (22,4)	66 (21,8)	50 (23,3)	0.667
BPCO , n (%)	100 (19,3)	61 (20,1)	39 (18,1)	0.652
Cirrhose , n (%)	32 (6,2)	11 (3,6)	21 (9,8)	0.005
Immunosuppression , n (%)	31 (6,0)	13 (4,3)	18 (8,4)	0.059
Cancer , n (%)	45 (8,7)	26 (8,6)	19 (8,8)	0.875
Score Indice de Gravité simplifié (IGS) II , moyenne ± Écart-type	51.5 ± 16,0	49,8 ± 17,5	55,3 ± 18,9	< 0.001

TABLEAU XV : Conditions cliniques du patient selon la mortalité

Paramètres, moyenne ± Écart- type	Total (n = 518)	Patients survivants (n = 303)	Patients décédés (n = 215)	P-value
PAVM tardive, n (%)	355 (68,5)	198 (65,3)	157 (73,0)	0.055
Rapport PAO2/FIO2, mmHg	250.9 ± 126.3	261,1 ± 146,1	248,0 ± 138,5	0.870
PAM > 70mmHg sans vasopresseur, n (%)	342 (66,0)	204 (67,3)	138 (64,2)	0.510
Score du Sepsis related organ failure assessment (SOFA)	8.4 ± 3.0	8.0 ± 3,4	8.2 ± 3,9	0.357
Choc septique associé, n (%)	186 (35,9)	93 (30,7)	93 (43,3)	0.004
Antibiothérapie au préalable, n (%)	452 (87,3)	265 (87,5)	187 (87,0)	0.570
Antibiothérapie adéquate, n (%)	344 (66,4)	203 (67,0)	141 (65,6)	0.776
Ventilation mécanique précédent J1, médiane [IQR]	9 [5-19]	9 [5-18]	10 [6-17]	0.554
Séjour en réanimation précédent J1, médiane [IQR]	10 [6-20]	9 [5-20]	11 [7-19]	0.378
Insuffisance rénale aiguë, n (%)	83 (16,0)	55 (18,2)	28 (13,0)	0.255
Épuration extra- rénale, n (%)	102 (19.7)	66 (21,8)	36 (16,7)	0.318

TABLEAU XVI : Bactérie responsable de la PAVM en fonction de la mortalité

Bactérie, n (%)	Population totale (n=518)	Patients survivants (n = 303)	Patients décédés (n = 215)	P-value
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>, n (%)	102 (19,7)	56 (18,5)	46 (21,4)	0.433
Entérobactérie, n (%)	185 (35,7)	107 (35,3)	78 (36,3)	0.852
<i>Staphylococcus aureus</i>, n (%)	61 (11,8)	42 (13,9)	19 (8,8)	0.097
Autre cocci à Gram positif, n (%)	39 (7,5)	16 (5,3)	23 (10,7)	0.027
Autre bacille à Gram négatif, n (%)	35 (6,8)	23 (7,6)	12 (5,6)	0.478
Culture négative, n (%)	135 (26,1)	79 (26,1)	56 (26,0)	0.999
Polymicrobien, n (%)	90 (17,4)	53 (17,5)	37 (17,2)	0.999
Bactérie multirésistante, n (%)	158 (30,5)	88 (29,0)	70 (32,6)	0.438

TABLEAU XVII : Indication d'admission en médecine intensive réanimation en fonction de la mortalité

Indications, n (%)	Population totale (n=518)	Patients survivants (n = 303)	Patients décédés (n = 215)	P-value
Respiratoire	220 (42.5)	121 (39,9)	99 (46,0)	0.177
Cardiovasculaire	82 (15.8)	45 (14,9)	37 (17,2)	0.467
Infectieuse	128 (24.7)	72 (23,7)	56 (26,0)	0.605
Neurologique	55 (10.6)	41 (13,5)	14 (6,5)	0.013
Choc hémorragique	3 (0.6)	0 (0,0)	3 (1,4)	0.071
Allergique	1 (0.2)	1 (0,3)	0 (0,0)	0.999
Digestive	13 (2.5)	10 (3,3)	3 (1,4)	0.255
Métabolique	16 (3.1)	13 (4,3)	3 (1,4)	0.073

TITRE DE LA THÈSE : ÉTUDE DE LA VALEUR PRONOSTIQUE DE LA CINÉTIQUE DE LA PROCALCITONINE DANS LES PNEUMOPATHIES ACQUISES SOUS VENTILATION MÉCANIQUE

AUTEURE : CAMILLE AQUIN CHARBONNEAU

RÉSUMÉ :

Introduction

La pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) est une infection fréquente et grave. Malgré des critères cliniques, biologiques et radiologiques, le diagnostic est souvent difficile à poser. Les biomarqueurs ont été proposés comme outil diagnostique. Le dosage de la procalcitonine n'est pas recommandé à but diagnostique, mais de nombreuses études ont démontré son intérêt pronostique. L'utilisation de sa cinétique, plutôt qu'une valeur absolue, semble plus pertinente.

Matériel et méthodes

Les patients présentant un épisode de PAVM entre décembre 2005 et octobre 2017 ont été identifiés. Après exclusion des données manquantes, 518 patients ont été inclus et répartis en trois groupes selon leur cinétique de procalcitonine entre J2 et J3 (Groupe 1 : $\Delta\text{PCT}_{\text{J2-J3}} \geq 30\%$; groupe 2 : $\Delta\text{PCT}_{\text{J2-J3}} = [1-29\%]$; groupe 3 : $\Delta\text{PCT}_{\text{J2-J3}} \leq 0\%$).

Résultats

Le 1er groupe (148 patients) avait une mortalité à 28 jours de 29.7%, le 2e groupe (212 patients) de 42.9%, et le 3e groupe (158 patients) de 50.6%. La mortalité était significativement plus importante dans le groupe 3, après analyse univariée ($p=0.001$) et multivariée ($p=0.014$). L'analyse multivariée a identifié l'âge, la cirrhose, l'insuffisance rénale chronique, et l'appartenance au groupe 3 comme facteurs indépendants associés à la mortalité.

Conclusions

Notre étude suggère que la cinétique de la procalcitonine entre le lendemain et le surlendemain du diagnostic de PAVM (J2-J3) peut être un marqueur pronostique de mortalité. La mise en évidence de facteurs associés à la mortalité pourrait permettre l'identification précoce des patients à risque afin d'optimiser leur prise en charge.

Mots clés :

Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, biomarqueurs, procalcitonine, pronostic, cinétique, antibiothérapie.