

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

Année 2015

Thèse n°

### **THESE**

#### **POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement  
le 30 septembre 2015 à Poitiers  
par Madame Catherine TABOURET

**Evaluation de la cinétique de la procalcitonine dans les  
neutropénies fébriles**

#### **COMPOSITION DU JURY**

**Présidente** : Madame le Professeur France CAZENAVE-ROBLOT

**Membres**:  
Monsieur le Professeur Pascal ROBLOT  
Monsieur le Professeur Christophe BURUCOA  
Monsieur le Docteur Frédéric FAVREAU  
Monsieur le Docteur Mathieu PUYADE

**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur Guillaume BERAUD

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

Année 2015

Thèse n°

### **THESE**

#### **POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement  
le 30 septembre 2015 à Poitiers  
par Madame Catherine TABOURET

### **Evaluation de la cinétique de la procalcitonine dans les neutropénies fébriles**

#### **COMPOSITION DU JURY**

**Présidente** : Madame le Professeur France CAZENAVE-ROBLOT

**Membres**:  
Monsieur le Professeur Pascal ROBLOT  
Monsieur le Professeur Christophe BURUCOA  
Monsieur le Docteur Frédéric FAVREAU  
Monsieur le Docteur Mathieu PUYADE

**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur Guillaume BERAUD



*Le Doyen,*

Année universitaire 2015 - 2016

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### *Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers*

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- EUGENE Michel, physiologie (**surnombre jusqu'en 08/2016**)
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
- GUILLET Gérard, dermatologie
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (**en détachement**)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PAQUEREAU Joël, physiologie (**jusqu'au 31/10/2015**)
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- POURRAT Olivier, médecine interne (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

**Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie (ex-CATEAU)
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

**Professeur des universités de médecine générale**

- GOMES DA CUNHA José

**Professeurs associés de médecine générale**

- BINDER Philippe
- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

**Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BOUSSAGEON Rémy
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

**Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- JORDAN Stephen, maître de langue étrangère
- SASU Elena, contractuelle enseignante

**Professeurs émérites**

- DORE Bertrand, urologie (08/2016)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

**Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMBERT Jacques, biochimie
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

# REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement le **docteur Guillaume Beraud** pour m'avoir encadrée au cours de la réalisation de ma thèse, pour ses bonnes idées, son humeur toujours positive, sa disponibilité à toute heure et son soutien.

## **A Madame le Professeur France Roblot:**

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie de l'écoute et de la disponibilité dont vous avez fait preuve envers moi au cours de ces années d'internat.

## **A Monsieur le Professeur Pascal Roblot:**

Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse. Je vous remercie pour les visites enrichissantes dans le service de médecine interne.

## **A Monsieur le Professeur Christophe Burucoa:**

Merci d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse et de m'avoir accordé votre temps.

## **A Monsieur le docteur Frédéric Favreau:**

Merci d'avoir eu la gentillesse d'accepter de juger ce travail sans me connaître et de m'avoir accordé votre temps.

## **A Monsieur le docteur Mathieu Puyade:**

Merci d'avoir accepté de juger cette thèse. Merci pour ton aide précieuse, ta gentillesse et tes conseils avisés depuis le début de mon internat.

Je souhaite également remercier **Monsieur Farid Guetarny** et ses associées **Flavie** et **Morgane** pour leur aide précieuse dans la réalisation des tests statistiques.

Merci au **Docteur Cendrine Godet** pour son soutien au cours de ces semestres en infectiologie, pour m'avoir enseigné la rigueur en médecine, pour sa façon de raisonner et pour son humour.

Merci à mes co-internes d'infectiologie de ce dernier semestre d'internat **Florie, Aurore, Julien, Anna et Edouard**, pour avoir été compréhensifs et pour la bonne ambiance de travail (et la lutte contre les bactéries! ), sans laquelle la rédaction de cette thèse en parallèle aurait été plus difficile.

Merci à ma famille, à ma sœur **Laurence** pour sa relecture méticuleuse qui, si elle avait eu lieu, aurait pu être profitable, à ma sœur **Claire** pour ses encouragements et pour m'avoir donné l'envie de suivre sa voie, à mon frère **Hugo**, pour le lit de camp qu'il m'a généreusement prêté de nombreuses fois lors de mes formations à Paris, et pour ses talents de traducteur anglophone à ses heures, à **mes chers parents**, qui m'ont toujours soutenue voire supportée, je vous dédie cette thèse, j'espère qu'elle vous rendra fiers.

Merci à mon amie (et colocataire) **Audelaure (alias Audoudou)**, qui a toujours été présente depuis 4 ans et demi, dans les moins bons comme dans les meilleurs moments. Merci pour ses encouragements, sa patience, son aide précieuse et son amitié. Merci d'avoir si bien su illustrer la loi de l'entropie en milieu domestique.

Enfin et surtout, merci à mon bien-aimé **Guillaume** pour ses encouragements quotidiens, sa foi en moi et son amour. Un grand merci pour ses lumières en informatique, qui m'ont beaucoup aidé et m'ont permis de gagner un temps précieux. Merci de m'avoir supporté et d'avoir su me faire rire même dans ces moments studieux. Tout ce qui nous attend sera encore meilleur...Je t'aime.

# Sommaire

I Introduction.....	1
II Patients et méthodes .....	5
II.1- Critères d'inclusion.....	6
II.2- Méthodologie de l'étude.....	6
II.3- Mode d'évaluation des patients et traitement .....	7
II.4- Méthodes statistiques .....	9
II.5- Ethique.....	9
III Résultats .....	10
III.1- Caractéristiques de la population étudiée .....	10
III.2- Données cliniques et bactériologiques .....	13
III.3- Données thérapeutiques.....	15
III.4- Cinétique de la CRP et de la PCT .....	16
III.5- Influence de l'état de neutropénie sur les marqueurs de l'inflammation .....	21
III.6- Valeur prédictive positive et négative de la PCT et de la CRP.....	21
III.7- Sensibilité et spécificité de la PCT et de la CRP .....	22
IV Discussion.....	23
Annexe 1: Score MASCC .....	33
Annexe 2: Fiche d'information au patient.....	34
Références bibliographiques .....	35
Résumé et mots clés.....	39
Serment d'Hippocrate.....	40



# I Introduction

La procalcitonine (PCT) est constituée de 116 acides aminés et dérive de la pré-procalcitonine, précurseur de 141 acides aminés. Elle est composée d'une portion N-terminale, de la calcitonine et de la catacalcine [1]. La PCT est présente dans le tissu thyroïdien en tant que pro-hormone. Seules les cellules C de la thyroïde peuvent la cliver en calcitonine dans un contexte physiologique. Au cours d'un sepsis, les cellules qui la sécrètent sont encore mal connues, mais le rôle inducteur du lipopolysaccharide, des endotoxines bactériennes et de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 bêta et le TNF-alpha a été démontré in vitro [2]. Al Nawas et al. ont démontré que la leucopénie et la lymphopénie n'avaient pas d'influence sur la production de PCT [3].

La PCT a été identifiée pour la première fois en 1993 par Assicot et al. comme étant un marqueur biologique spécifique d'infection bactérienne, peu augmenté par ailleurs dans les infections de cause virale et les syndromes inflammatoires de cause non infectieuse. Cette étude suggérait également sa corrélation à la gravité du sepsis [4]. La PCT présente un intérêt diagnostique comme marqueur précoce des infections bactériennes, fongiques et parasitaires sévères [5-7].

Dandona et al. ont montré qu'après injection d'une endotoxine d'*Escherichia coli* à des volontaires sains, la PCT était détectable dès la quatrième heure, avec un pic à la sixième heure, suivi d'une phase de plateau de 8 à 24 heures. La demi-vie de la PCT est de 22,5 heures [8].

La valeur plasmatique de la PCT chez le sujet sain est inférieure à 0.1 ng/ml [1]. La valeur seuil de référence est fixée à 0,5 ng/ml

Sa principale indication est la distinction entre une infection et une inflammation non liée à une infection, et, dans le cadre des infections, la distinction entre les étiologies bactériennes et les étiologies virales.

En néonatalogie et en pédiatrie, la PCT fait partie des critères diagnostics d'un sepsis [9]. Son utilisation est recommandée chez l'adulte aux urgences [10] et en réanimation dans le diagnostic d'un sepsis, en tant qu'indicateur pronostic et afin de suivre l'évolution d'une infection prouvée [11]. Elle est utile pour réduire la durée d'une antibiothérapie probabiliste chez les patients de réanimation [12]. Son utilisation est validée dans les méningites communautaires de l'enfant (excepté le nouveau-né) et de l'adulte pour différencier les étiologies bactériennes et virales [13]. Elle a également cette fonction dans les pneumopathies communautaires [14,15] et nosocomiales (y compris les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique) [16] de l'adulte et de l'enfant de plus de 3 ans [17], et permet d'évaluer la réponse au traitement du fait de sa décroissance rapide sous antibiothérapie adaptée. Dans les exacerbations de BPCO (Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive), la PCT est utilisée pour distinguer les patients nécessitant une antibiothérapie [18]. La PCT a une valeur pronostique supérieure à celle de la CRP dans les pancréatites aiguës, corrélée à l'apparition de formes compliquées [19].

Chez les patients atteints d'un cancer solide et présentant un fièvre hors neutropénie, la procalcitonine a une bonne valeur prédictive négative de bactériémie. Elle est utile dans le diagnostic différentiel entre une fièvre paranéoplasique et une fièvre d'origine infectieuse [20].

Dans le cadre d'une maladie systémique inflammatoire chronique traitée par des agents immunosuppresseurs, la PCT permet de distinguer une infection d'une poussée de la maladie inflammatoire lors d'un épisode de fièvre [21,22]. En post-greffe d'organe solide, sa cinétique est ascendante en cas de complication infectieuse, mais pas en cas de rejet aigu [23].

Toute fièvre chez un patient neutropénique est une urgence diagnostique et thérapeutique. Une antibiothérapie probabiliste à large spectre doit être mise en place dans la première heure d'apparition de la fièvre, selon les données de l'examen clinique et, si nécessaire, radiologique, souvent pauvres dans ce contexte d'immunodépression. L'antibiothérapie doit être secondairement adaptée à une éventuelle documentation microbiologique ou à la découverte d'un foyer infectieux.

Chez les patients d'onco-hématologie, il y a un fort intérêt à épargner l'antibiothérapie afin de diminuer la pression de sélection sur les germes et d'éviter l'apparition de mutants résistants. Il s'agit en effet d'une population particulière car amenée, en rapport avec les phases de traitement de l'hémopathie, à présenter plusieurs épisodes de neutropénie. Le mésusage ou l'usage excessif des antibiotiques au cours d'un épisode de neutropénie fébrile a un impact sur l'écologie du patient et peut compliquer la prise en charge lors des épisodes de neutropénie fébrile ultérieurs.

Les recommandations de l'IDSA (Infectious Disease Society of America) 2010 [24] sur la prise en charge du patient neutropénique fébrile préconisent la simplification de l'antibiothérapie chez les patients jugés à bas risque selon le score de MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk) [25] (**Annexe 1**). Chez ces patients, le passage des antibiotiques d'une forme intraveineuse à une forme per os est recommandée, en l'absence de troubles digestifs ou d'absorption médicamenteuse. L'IDSA recommande également chez les patients avec documentation clinique et/ou microbiologique de poursuivre l'antibiothérapie au minimum jusqu'à la sortie de neutropénie, voire au delà si nécessaire. Pour les patients sans documentation clinique ni microbiologique, même lorsqu'ils deviennent apyrétiques, il est recommandé de poursuivre l'antibiothérapie jusqu'à la sortie de neutropénie. L'usage de la PCT dans ce contexte n'est pas recommandée du fait de données insuffisantes.

L'ECIL 4 (4th European Conference on Infections in Leukaemia) recommande de ne pas élargir le spectre antibiotique chez un patient neutropénique, restant fébrile mais stable, après 72-96h d'antibiothérapie probabiliste, mais de poursuivre les investigations à la recherche d'une documentation clinique, microbiologique ou radiologique pour expliquer la fièvre. L'antibiothérapie empirique peut être arrêtée après au moins 72 heures chez un patient stable sur le plan hémodynamique depuis le début de l'hospitalisation, apyrétique depuis au moins 48 heures et chez qui la fièvre n'a pas été documentée cliniquement ou microbiologiquement. L'hospitalisation doit

néanmoins être prolongée 24 à 48 heures si le patient reste neutropénique [26]. Le dosage de PCT et sa cinétique ne font pas partie des critères décisionnels dans l'arrêt de l'antibiothérapie.

Plusieurs études menées chez l'enfant [27,28] comme chez l'adulte neutropénique [29] ont démontré qu'il n'y avait pas de surmortalité ni d'augmentation du nombre de sepsis sévères lorsque l'antibiothérapie était arrêtée pendant la neutropénie chez des patients apyrétiques depuis au moins 48h et sans documentation à la fièvre.

Actuellement, nous ne disposons pas de marqueur fiable en pratique courante nous permettant de prédire la survenue d'une bactériémie et la négativation des hémocultures. De ce fait, on observe une tendance à la poursuite d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre, parfois inadaptée, excessive ou inutilement prolongée, jusqu'à la sortie de neutropénie, chez des patients pour lesquels il y a pourtant une nécessité de diminuer la pression de sélection exercée sur les germes et d'éviter l'apparition de résistances aux traitements antibiotiques, en prévision des futures périodes d'aplasie au cours de la prise en charge de leur hémopathie.

La PCT ne fait actuellement pas partie des critères permettant l'arrêt ou la désescalade d'une antibiothérapie chez un patient neutropénique fébrile stable sans documentation microbiologique.

La CRP, bien que peu spécifique, est couramment utilisée en onco-hématologie alors qu'elle ne figure pas non plus dans les critères décisionnels de prescription et de réévaluation d'une antibiothérapie. Il n'y a pas d'étude indiquant que son dosage est plus pertinent que celui de la PCT. Il s'agit sans doute plus d'une habitude de prescription.

Selon les recommandations actuelles, l'arrêt des antibiotiques chez un patient neutropénique nécessite toujours une apyrexie d'au moins 48 heures. Un marqueur fiable, rentrant dans un ensemble de critères décisionnels, serait utile pour décider d'un arrêt de l'antibiothérapie chez un

patient neutropénique restant fébrile, sans documentation clinique ou microbiologique, ou pour renforcer la recommandation d'arrêter l'antibiothérapie en cas d'apyrexie.

Peu d'études se sont intéressées à la cinétique de la PCT comme facteur prédictif potentiel de survenue puis de résolution d'une bactériémie. L'étude de Gac a démontré, dans une population de patients neutropéniques fébriles au cours de la prise en charge d'une leucémie aigue myéloblastique, que la cinétique de la PCT, dosée tous les 4 jours, était ascendante dans les bactériémies, avec des valeurs dépassant le seuil de 0.5 ng/ml. Cette cinétique prédisait une bactériémie lorsque la PCT dépassait ce seuil à J15 de la chimiothérapie [30]. En revanche, une autre étude française récente retrouvait un intérêt moindre de la PCT par rapport à la CRP [31]. Nous avons donc souhaité confirmer l'intérêt de la PCT dans un cadre nosologique et temporel plus large que celui de l'étude de Gac.

L'objectif principal de cette étude est de mettre en évidence une corrélation entre la cinétique de la procalcitonine et la survenue d'une bactériémie ainsi que sa résolution (négativisation des hémocultures) chez les patients neutropéniques fébriles. Les objectifs secondaires sont d'évaluer la valeur prédictive négative de la PCT, de comparer la sensibilité et la spécificité de la PCT à celles de la CRP dans la prédiction de survenue d'une bactériémie et de négativisation des hémocultures.

## **II Patients et méthodes**

## **II.1- Critères d'inclusion**

Tous les patients de 18 ans et plus, hospitalisés dans le secteur stérile du service d'onco-hématologie du CHU de Poitiers de Novembre 2014 à Mai 2015, en cours de traitement par chimiothérapie, autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou allogreffe de moelle dans le cadre d'une hémopathie (Leucémie aigue myéloblastique ou lymphoblastique, lymphome, myélome, syndrome myélodysplasique) et ayant présenté un ou plusieurs épisodes de neutropénie fébrile ont été inclus.

## **II.2- Méthodologie de l'étude**

Il s'agissait d'une étude observationnelle prospective.

La PCT était dosée dès l'entrée du patient dans le service, puis toutes les 48 heures. Le dosage était implémenté sur le prélèvement sanguin de biochimie que l'on effectue quotidiennement à chaque patient selon le protocole du service, dans le cadre de la surveillance pré et post-traitement. De ce fait, aucune ponction supplémentaire n'a été réalisée, la prise de sang étant effectuée dans le cadre des soins habituels. En cas de fièvre, la PCT était dosée les premier et deuxième jours de la fièvre, puis à nouveau toutes les 48 heures jusqu'à la sortie de neutropénie. Un dosage de PCT était réalisé après la sortie de neutropénie et répété tous les 4 jours en cas d'élévation persistante.

Les numérations formule sanguine (NFS) avec comptage des polynucléaires neutrophiles (PNN) ainsi que le dosage de la CRP étaient réalisés quotidiennement chez tous les patients, conformément au protocole habituel du service.

La neutropénie était définie par un chiffre absolu de polynucléaires neutrophiles circulants (PNN) inférieur à 500/mm<sup>3</sup>, ce qui correspond au grade IV de neutropénie selon l'OMS. On qualifie de neutropénies de courte durée les neutropénies inférieures ou égales à 7 jours, et les neutropénies de longue durée celles qui sont supérieures à 7 jours.

La fièvre était définie par une prise de température supérieure à 38,3°C, ou 2 prises de température supérieures ou égales à 38°C à 1 heure d'intervalle [24]. Les fièvres d'origine indéterminée (FOI) étaient définies par des fièvres pour lesquelles il n'y avait pas de documentation microbiologique ni de foyer clinique d'infection.

La température corporelle était prise toutes les 4 heures chez les patients neutropéniques et toutes les 8 heures chez les patients non neutropéniques, par voie axillaire, en rajoutant 0,9°C à la valeur affichée. En cas de fièvre supérieure ou égale à 38°C et inférieure à 38,3°C, la température du patient était contrôlée une heure plus tard: le protocole d'antibiothérapie était alors débuté en cas de température supérieure ou égale à 38°C. Une température mesurée à 38,3°C d'emblée conduisait également à l'application du protocole d'antibiothérapie.

### **III.3- Mode d'évaluation des patients et traitement**

La PCT était dosée sur les chaînes Cobas<sup>R</sup>, par le test Elecsys BRAHMS PCT, test de dosage quantitatif in vitro de la PCT dans le sérum et le plasma humains. Il s'agit d'un test d'électrochimiluminescence, basé sur la méthode "sandwich", utilisant un anticorps monoclonal anti-PCT biotinylé et un anticorps anti-PCT marqué au ruthénium, l'antigène de l'échantillon étant mis en contact avec ces 2 éléments. Des microparticules de streptavidine sont ajoutées et viennent se fixer au complexe immun. Dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues par un aimant et la fraction libre est éliminée. Il y a production de luminescence en fonction de la différence de potentiel. Cette luminescence est quantifiée afin de donner le résultat.

La prise en charge clinique, thérapeutique et les investigations biologiques (réalisation d'hémocultures périphériques aérobies et anaérobies, voire d'hémocultures centrales si possible, examen cyto-bactériologique des urines, analyse du liquide céphalo-rachidien, mise en culture du cathéter en cas de retrait, examen du lavage broncho-alvéolaire, coproculture en fonction des points d'appel cliniques) et radiologiques (radiographies, scanners, échographies) étaient conformes à la

prise en charge habituelle et aux protocoles du service. L'antibiothérapie instituée pour la prise en charge de la neutropénie fébrile était conforme au protocole du service et aux recommandations actuelles.

Les hémocultures étaient considérées comme contaminées dès lors qu'un seul flacon, ou deux flacons d'une même paire, était positifs à une espèce bactérienne telle qu'un Staphylocoque blanc (*S. épidermidis*, *S. capitis*, *S. haemolyticus...*), une corynébactérie, un germe du groupe Bacillus, ou un *Propionibacterium acnes*.

En l'absence de signe de sepsis sévère ou de choc septique, les patients présentant une fièvre pendant la période de neutropénie étaient traités en monothérapie par bêtalactamine de type Piperacilline Tazobactam. Dans le cas contraire uniquement, une trithérapie était initiée, comprenant, en plus de la bêtalactamine, un aminoside et de la Vancomycine. L'Imipenem était réservé aux cas d'antécédent personnel d'infection à germe possédant une BLSE (Béta Lactamase à Spectre Elargi), et le Céfépime aux cas d'allergie aux bêtalactamines. La Vancomycine était rajoutée en cas d'infection clinique du dispositif intraveineux longue durée (DIVLD), et de l'Erythromycine était rajoutée, en parallèle à la réalisation d'exams d'imagerie et de prélèvements respiratoires, en cas de signes de pneumopathie. L'antibiothérapie était réévaluée à 72-96 heures, avec une adaptation à l'antibiogramme en cas de documentation microbiologique, l'ajout d'un antifongique en cas d'échec sans documentation, ou l'arrêt des aminosides (et de la Vancomycine en l'absence de germe à cocci gram positif) en cas de succès clinique sans documentation.

Les informations relatives au patient, telles que l'âge, le sexe, les comorbidités, l'hémopathie, le traitement entrepris (autogreffe, allogreffe, chimiothérapie), les traitements antibiotiques, antifongiques et antiviraux mis en place au cours de la période de neutropénie, ont été collectées en consultant le dossier papier ainsi que le dossier électronique Télémaque<sup>R</sup> du patient. Elles ont été anonymisées. Les données biologiques (valeur des polynucléaires neutrophiles, de la CRP, de la PCT) ont été obtenues par le biais du logiciel Cyberlab<sup>R</sup>.

## **II.4- Méthodes statistiques**

Les variables qualitatives et ordinales ont été décrites avec les effectifs et la fréquence de chaque modalité. La comparaison de ces variables s'est faite avec un test du chi<sup>2</sup> ou un test de Fisher en cas d'effectif théoriques inférieur à 5.

Les variables quantitatives ont été décrites par la médiane et l'écart-type, et leur comparaison s'est faite avec un test du t de Student ou un test de Mann-Whitney-Wilcoxon si approprié.

La comparaison des risques entre le groupe bactériémie et le groupe sans bactériémie s'est faite avec des courbes de survie et un test du logrank. La variable censurée était la sortie de neutropénie, et l'évènement, une CRP ou une PCT supérieure au seuil.

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide de l'environnement statistique R 3.1.1.

## **II.5- Ethique**

Tous les patients inclus ont été informés oralement et à l'aide d'une fiche d'information (**annexe 2**).

Aucun patient n'a exprimé son opposition à participer à l'étude.

## III Résultats

### III.1- Caractéristiques de la population étudiée

Entre novembre 2014 et mai 2015, dans le secteur stérile du service d'onco-hématologie du CHU de Poitiers, 64 patients ont été inclus, ce qui correspondait à 79 épisodes de neutropénie fébrile. Il y avait 48 hommes et 16 femmes, âgés de 18 à 83 ans (médiane de 57,5 ans).

Les hémopathies retrouvées étaient constituées de 30 leucémies aiguës (46,9%), dont 19 étaient des leucémies myéloïdes, 14 lymphomes (21,9%), 14 myélomes (21,9%), et 6 syndromes myélodysplasiques (9,4%) (**Tab.1**).

**Tab.1 Hémopathies dans la population étudiée.**

Hémopathie	sous-groupe 1	sous-groupe 2	Nombre de patients	
<b>Leucémies aiguës</b>	LAM	LAM 0	1	
		LAM 1	5	
		LAM 3	2	
		LAM 4	5	
		LAM 5	2	
		LAM 6	1	
		LAM 7	1	
		LAM NR	2	
		LAL	LAL T	2
			LAL B	5
LA à CD	-		2	
<b>Lymphomes</b>	LA NR	-	2	
	LH	-	4	
	LMNH	-	8	
	L Burkitt	-	2	
<b>Myélomes</b>	-	-	14	
<b>SMD</b>	AREB 1	-	2	
	AREB 2	-	2	
	SMD avec myélofibrose	-	1	
	myélodysplasie avec CRDM	-	1	

(AREB: Anémie réfractaire avec excès de blastes; CD: Cellules dendritiques; CRDM: cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée; LAL: Leucémie aiguë lymphoblastique; LAM: Leucémie aiguë myéloblastique; L Burkitt: Lymphome de Burkitt; LH: Lymphome de Hodgkin; LMNH: Lymphome malin non hodgkinien; NR: non renseigné; SMD: syndrome myélodysplasique)

Dix patients (15,62%) sur 64 ont eu plus d'un épisode de neutropénie fébrile. Le taux de bactériémies était de 24% parmi les patients ayant eu plusieurs séjours de neutropénie fébrile, contre 26% chez les patients n'ayant eu qu'un seul épisode de neutropénie fébrile. Les patients ayant eu plusieurs séjours de neutropénie fébrile ont présenté une FOI dans 48% des cas, contre 30% chez les autres patients, et des infections documentées seulement cliniquement et/ou radiologiquement dans 28% des cas, contre 44% respectivement.

Concernant les phases de traitement, il y avait 23 autogreffes (soit 29,2%), 22 chimiothérapies d'induction (27,8%), 15 allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (19%), 13 chimiothérapies de consolidation (16,5%), 2 épisodes de neutropénie en contexte de post-traitement (2,5%), 2 épisodes de neutropénie en pré-traitement (2,5%), et 2 chimiothérapies de rattrapage (2,5%) **(Tab.2)**.

Au total, dans 20 épisodes de neutropénie fébrile, il y a eu une ou plusieurs bactériémies vraies (25,3%). Pour 59 épisodes, il n'y a pas eu de bactériémie vraie, mais pour 7 d'entre eux, on retrouve un ou plusieurs prélèvements contaminés. Dans 31 épisodes, il y a eu une fièvre documentée sur le plan clinique ou radiologique uniquement (39,2%). Dans 28 épisode, il y a eu une fièvre d'origine indéterminée (35,4%).

**Tab.2 Description de la population étudiée répartie en groupe avec bactériémie et en groupe sans bactériémie.**

		Bactériémie vraie (=20)	Absence de bactériémie (=59)	p
<b>Age moyen</b>		52,95 ans (18 à 68a)	53,3 ans (18 à 83a)	0,919
<b>Sex-ratio</b>		14 h/6 f (70% h)	45 h/14 f (76,27% h)	0,577
<b>Hémopathie sous jacente</b>	LA	14 (70%)	27 (45,76%)	0,272
	Lymphome	2 (10%)	15 (25,42%)	
	Myélome	3 (15%)	11 (18,64%)	
	SMD	1 (5%)	6 (10,17%)	
<b>Phase du traitement</b>	induction	5 (25%)	17 (28,81%)	0,258
	consolidation	4 (20%)	9 (15,25%)	
	autogreffe	3 (15%)	20 (33,90%)	
	allogreffe	7 (35%)	8 (13,56%)	
	rattrapage	1 (5%)	1 (1,69%)	
	post-traitement	0 (0%)	2 (3,39%)	
<b>Ligne de traitement</b>	pré-traitement	0 (0%)	2 (3,39%)	0,544
	1 <sup>ère</sup>	16 (80%)	41 (69,49%)	
	2 <sup>ème</sup>	1 (5%)	11 (18,64%)	
	3 <sup>ème</sup>	2 (10%)	5 (8,47%)	
	4 <sup>ème</sup>	1 (5%)	1 (1,69%)	
<b>Durée d'aplasie</b>	5 <sup>ème</sup>	0 (0%)	1 (1,69%)	0,333
	Aplasia longue (> 7 jours)	18 (90%)	45 (76,27%)	
<b>PCT et CRP</b>	PCT moyenne [min; max] pendant NP	0,754 [0; 4,54]	0,824 [0; 27,76]	0,909
	CRP moyenne [min; max] pendant NP	83,03 [0; 290]	96,52 [0; 407]	

(f: femmes; h: hommes; LA: Leucémie aiguë; NP: Neutropénie; SMD: Syndrome myélodysplasique)

### III.2- Données cliniques et bactériologiques

La médiane [min; max] de suivi était de 17 [1; 91] jours.

La durée des épisodes de neutropénie était de 19,4 jours en moyenne, avec des valeurs allant de 4 à 74 jours (médiane de 16 jours). Seize épisodes (20.25%), étaient des neutropénies courtes (inférieures ou égales à 7 jours).

La médiane d'apparition de la fièvre à partir du début de la neutropénie, tous groupes confondus et chaque groupe pris séparément, était de 3 jours (de 1 à 14 jours).

Pour 34 épisodes (43%), aucun foyer n'a été identifié cliniquement ou radiologiquement. Chez les patients pour lesquels le foyer infectieux était identifié, nous avons observé: 19 foyers pulmonaires, 19 foyers digestifs, 10 foyers urinaires, 8 points d'appel cutanéomuqueux, 6 foyers ORL, 5 écoulements purulents et/ou une inflammation locale au niveau du dispositif intra veineux longue durée (DIVLD), 2 points d'appel articulaires.

La médiane de survenue d'une bactériémie à partir de l'entrée dans la neutropénie était de 7 jours (de 0 à 34 jours).

Dans 46 épisodes de neutropénie fébrile (58,2%), au moins un germe a été isolé chez le patient. On retrouve 39 germes isolés dans les hémocultures, 29 dans les urines, 4 dans les selles, 4 dans le LBA, 2 dans les cultures de DIVLD retiré, et 1 dans un abcès de marge anale (**Tab.3**).

Dans les hémocultures, on retrouvait 53,8% de cocci gram positifs (CGP), 33,3% de bacilles gram négatif (BGN), 10,3% de bacilles gram positif (BGP) et 2,6% d'anaérobies gram positif.

Germes	Type de prélèvement						Total
	Hemoc.	ECBU	LBA	DIVLD	selles	abcès	
<b>CGP</b>							<b>31</b>
	Staphylocoques CN	14	2	1			17
	<i>S. epidermidis</i>	1+7		1			
	<i>S. haemolyticus</i>	2+3	1				
	<i>S. capitis</i>	1					
	<i>Staphylococcus aureus méti-S</i>	1			1		
	<i>Streptococcus mitis</i>	3					
	<i>Streptococcus sanguis</i>	1					
	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	4				
	<i>Enterococcus faecium</i>		1				1
	<i>Abiotrophia defectiva</i>	1					
<b>BGN</b>							<b>37</b>
	<i>Escherichia coli</i>						24
		BLSE	3	2			
		non BLSE	5	14			
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	BLSE		1			
		non BLSE	3	1			
	<i>Klebsiella oxytoca</i>			1			
	<i>Citrobacter koseri</i>				1		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1		1		
	<i>Enterobacter cloacae</i>			1			
	<i>Enterobacter aerogenes</i>		1				
<b>BGP</b>							<b>5</b>
	<i>Corynebacteries</i>						
	<i>C. jeikeium</i>	1+1					
	<i>C. tuberculostearicum</i>	1					
	<i>C. covleae</i>	1					
	<i>Lactobacillus</i>		1				
<b>Anae GP</b>							<b>3</b>
	<i>Propionibacterium acnes</i>	1					
	<i>Clostridium difficile</i>					2	
<b>Non bact.</b>							<b>2</b>
	<i>Giardia intestinalis</i>					1	
	<i>Aspergillus</i>			1			

**Tab.3: Répartition des germes isolés et de leur site d'isolement**

Pour les hémocultures, les contaminations ont été renseignées en italique  
 (Anae GP: germe anaérobie gram positif; BGN: bacille gram négatif; BGP: bacille à gram positif; BLSE: béta lactamase à spectre élargi; CGP: cocci gram positif; CN: coagulase négative; DIVLD: dispositif intra-veineux longue durée; ECU: examen cyto-bactériologique des urines; Hemoc: hémocultures; LBA: lavage broncho-alvéolaire; méti-S: méticilline sensible; non bact.: germe non bactérien)

### **III.3- Données thérapeutiques**

Tous les patients ont reçu une antibiothérapie, débutée dès l'apparition de la fièvre pendant la neutropénie (ou avant l'entrée dans la neutropénie en cas de fièvre ou d'infection identifiée), et prolongée au minimum jusqu'à la sortie de neutropénie. Pour une durée moyenne de neutropénie de 19,4 jours, on note une durée moyenne d'antibiothérapie pendant la neutropénie de 16 jours. Cent soixante-dix antibiotiques ont été débutés à titre probabiliste, et 47 étaient des antibiothérapies orientées par le germe retrouvé dans les hémocultures ou les autres prélèvements bactériologiques. Dans 58 épisodes, l'antibiothérapie initiale était une monothérapie par bêta-lactamine. Dans 9 épisodes, il s'agissait d'une bithérapie initiale, justifiée soit par une instabilité hémodynamique (ajout d'un aminoside), soit par la suspicion clinique d'une infection à staphylocoque (ajout de Vancomycine), soit par l'existence d'un foyer infectieux pulmonaire (ajout d'une quinolone). Deux patients ont reçu une trithérapie initiale (ajout d'un antifongique et de Vancomycine dans un des cas, ajout d'un aminoside et de Vancomycine dans l'autre cas). Vingt-neuf patients ont reçu de la Vancomycine, dont 20 en probabiliste (comprenant les patients avec point d'appel en faveur d'une infection à staphylocoque). Quarante-cinq antifongiques et 8 antiviraux ont également été utilisés. Quarante-quatre antifongiques ont été prescrits à titre probabiliste, et 2 étaient prescrits sur documentation microbiologique. 9 antiviraux ont été prescrits dans le cadre d'infections ou de réactivations de virus HHV6 (Human herpes virus 6) (7), de CMV (Cytomégalovirus) (1) et d'épisode de grippe (1).

### III.4- Cinétique de la CRP et de la PCT

Nous avons étudié les médianes de CRP et de PCT pendant la neutropénie en comparant les épisodes avec hémoculture positive (y compris hémocultures contaminées) avec les épisodes avec hémocultures négatives. Nous avons également comparé le groupe des bactériémies vraies avec les épisodes sans bactériémie vraie, puis le groupe des épisodes avec infection certaine (incluant les bactériémies vraies et les épisodes avec foyer infectieux identifié) (**Tab.4**).

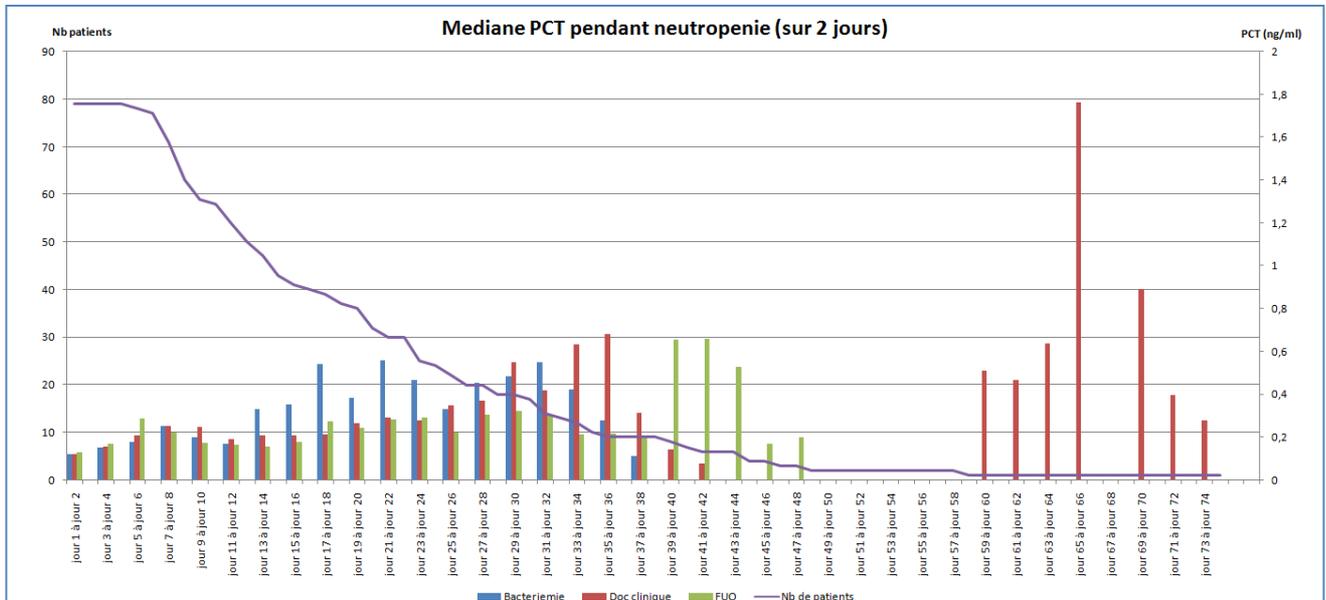
			medianes [min;max]	p
CRP (mg/l)	Hemocultures	positive	54 [0;290]	0,2923
		négative	69 [0;407]	
	Bactériémie vraie	oui	41 [0;277]	0,2644
		non	60 [0;407]	
	Infections certaines	oui	35 [0;277]	0,0535
		non	22 [0;415]	
PCT (ng/ml)	Hemocultures	pos	0,25 [0;4,54]	0,9092
		neg	0,279 [0;27,76]	
	Bactériémie vraie	pos	0,2255 [0;7,32]	1
		neg	0,28 [0;27,76]	
	Infections certaines	oui	0,165 [0;7,32]	0,8089
		non	0,1885 [0,27,6]	

**Tab.4 Médianes des PCT et des CRP**

Nous avons étudié les médianes de PCT pour les 3 groupes d'épisodes: le groupe avec bactériémie vraie, le groupe avec infection documentée sur le plan clinique (et/ou radiologique) uniquement, et le groupe présentant une fièvre d'origine indéterminée (FOI).

Lorsque l'on étudie le graphique (**Fig.1**), la moyenne des procalcitonines était de 0,94 ng/ml dès les premières 48 heures de neutropénie chez les patients qui ont présenté une bactériémie, contre 0,55 ng/ml chez les patients ayant présenté une fièvre documentée seulement cliniquement et 0,15 ng/ml dans le groupe des FOI. Cependant, on retrouve des valeurs de PCT (médiane et moyenne) plus

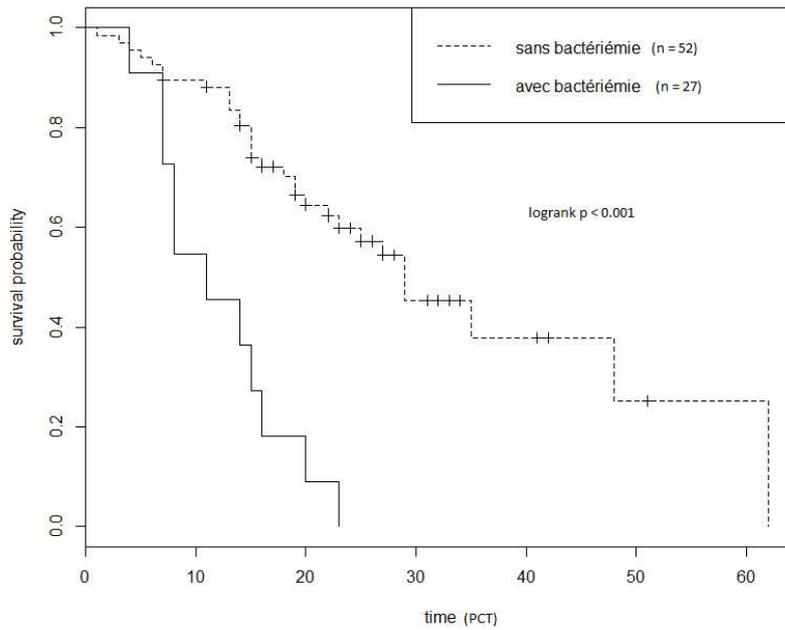
élevées du 13<sup>ème</sup> au 24<sup>ème</sup> jour chez les patients qui ont présenté une bactériémie pendant la période de neutropénie, en comparaison aux patients ayant une infection documentée uniquement sur le plan clinique et non microbiologique, ou ayant une fièvre d'origine indéterminée.



**Fig.1 Médianes de PCT sur 48 heures en fonction du jour de neutropénie**

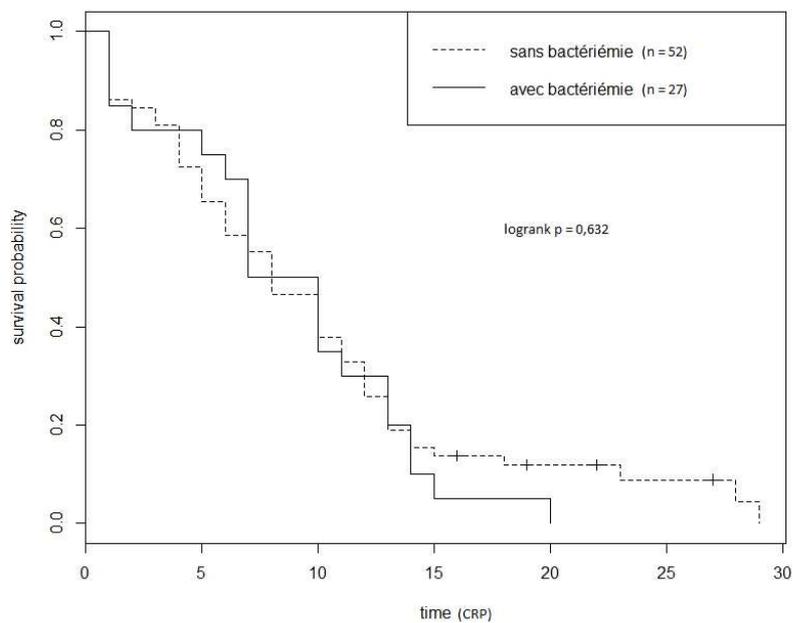
(Doc: documentation; FUI: Fever of Undetermined Origin; Nb: nombre)

Avec un seuil de 0.5 ng/ml pour la PCT et de 20 mg/l pour la CRP, nous avons réalisé des courbes de survie pour le groupe de patients avec bactériémie (y compris les hémocultures contaminées) et le groupe n'ayant pas présenté de bactériémie. Un événement était représenté par l'élévation de la PCT ou de la CRP au-dessus du seuil de positivité (**Fig.2**). Au 23<sup>ème</sup> jour de neutropénie, dans 100% des épisodes avec hémocultures positives, la PCT avait dépassé le seuil de 0.5 ng/ml ou les patients étaient sortis de neutropénie, contre 40% dans le groupe sans bactériémie.



**Fig.2 Analyse de la survie (absence d'élévation de la PCT au-dessus du seuil) en fonction de la survenue d'une bactériémie.**

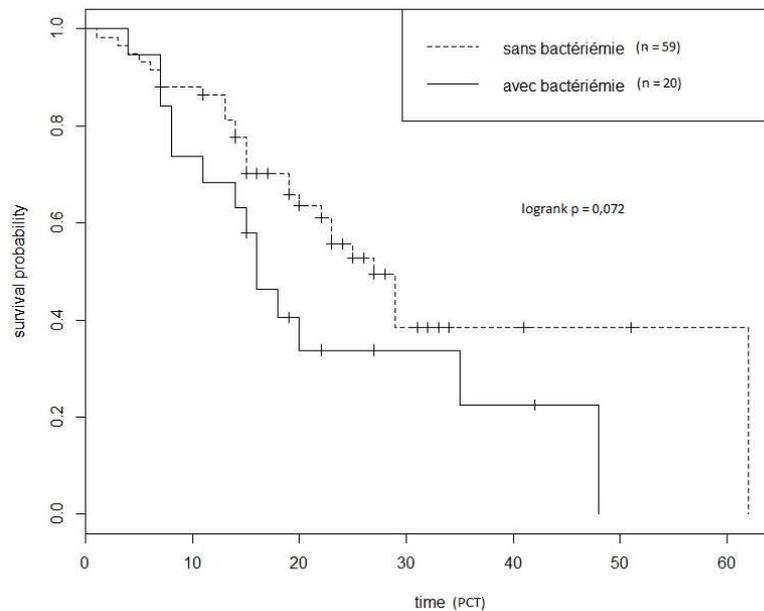
Au 20ème jour de neutropénie, 100% des épisodes du groupe bactériémie avaient eu une CRP ayant dépassé le seuil de 20mg/L, contre 90% des épisodes du groupe sans bactériémie (**Fig 3**).



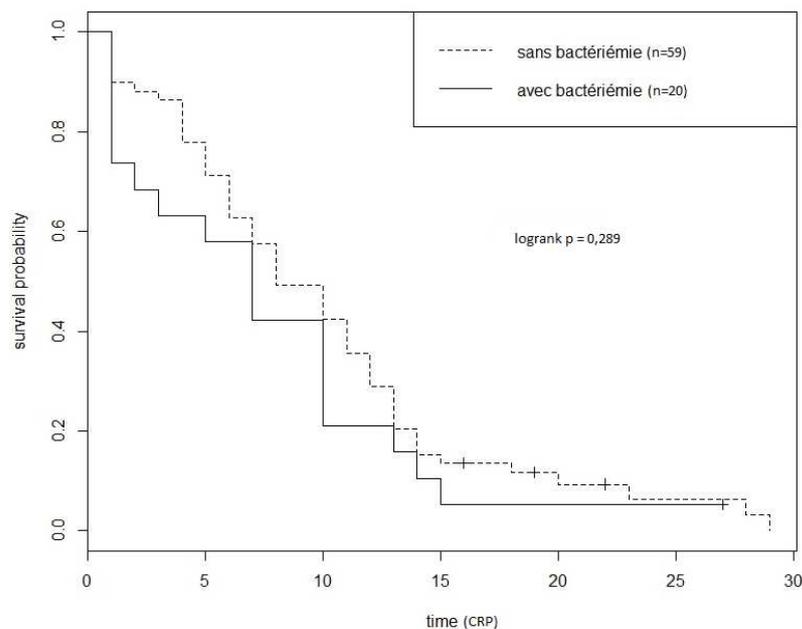
**Fig.3 Analyse de la survie (absence d'élévation de la CRP au-dessus du seuil) en fonction de la survenue d'une bactériémie.**

Les patients ayant présenté une bactériémie avaient donc plus de chances d'avoir une PCT élevée par rapport aux patients n'ayant pas présenté de bactériémie ( $p < 0,001$ ), ce qui n'est pas le cas pour la CRP.

Nous avons ensuite réalisé ces courbes de survie en comparant les patients ayant présenté une bactériémie vraie (hors hémocultures contaminées) et ceux n'ayant pas présenté de bactériémie (Fig.4 et Fig.5).



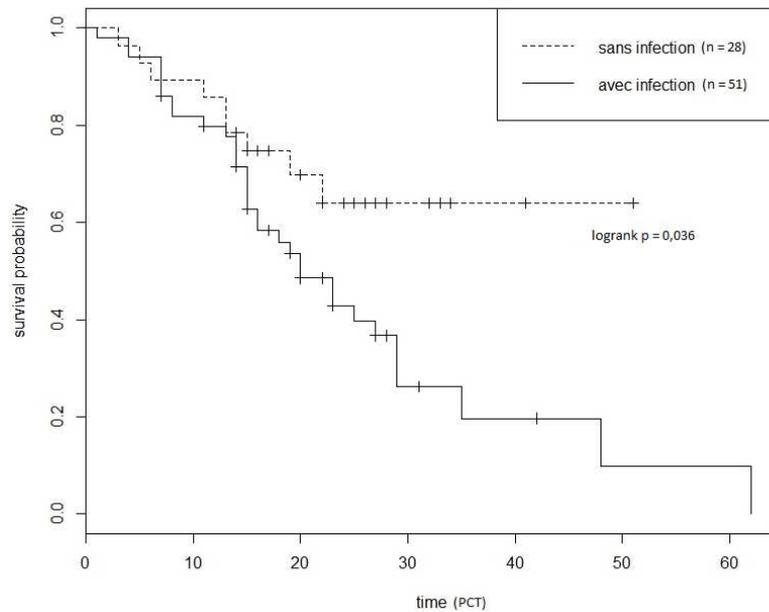
**Fig.4 Analyse de la survie (absence d'élévation de la PCT au-dessus du seuil) en fonction de la survenue d'une bactériémie vraie.**



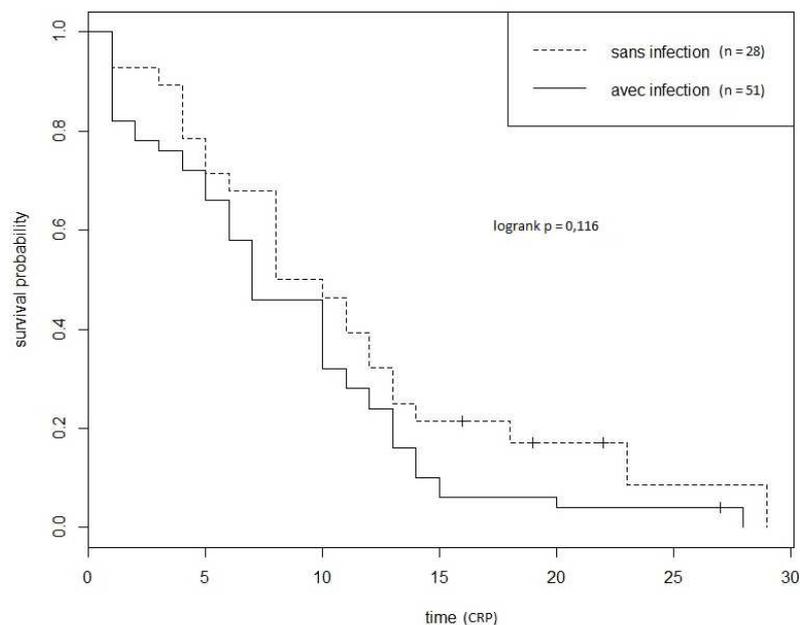
**Fig.5 Analyse de la survie (absence d'élévation de la CRP au-dessus du seuil) en fonction de la survenue d'une bactériémie vraie.**

Lorsque l'on ne considère que les bactériémies vraies, les patients ayant présenté une bactériémie tendaient à avoir une PCT positive ( $p=0,072$ ) ce qui n'était pas le cas de la CRP ( $p=0,289$ ).

Nous avons réalisé ces courbes de survie en comparant les patients ayant eu une infection certaine (bactériémie vraie ou infection cliniquement prouvée) avec les patients ayant présenté une FOI (Fig.6 et Fig.7).



**Fig.6 Analyse de la survie (absence d'élévation de la PCT au-dessus du seuil) en fonction de la survenue d'une infection certaine**



**Fig.7 Analyse de la survie (absence d'élévation de la CRP au-dessus du seuil) en fonction de la survenue d'une infection certaine**

Si l'on prend l'ensemble des patients ayant présenté une infection certaine, la PCT avait significativement plus de chances de s'élever ( $p=0,0361$ ) par rapport aux patients ayant présenté une FOI, ce qui n'est pas le cas pour la CRP ( $p=0,116$ ).

### III.5- Influence de l'état de neutropénie sur les marqueurs de l'inflammation

Nous avons étudié les valeurs de la PCT et de la CRP en dehors des périodes de neutropénie chez les patients n'ayant pas présenté de bactériémie, et, parmi ceux-ci, chez les patients classés dans le groupe des fièvres d'origine indéterminée (FOI)(**tableau 4**).

**Tab.4 Valeurs moyennes (et écart-types) de PCT et de CRP pendant et en dehors de la période de neutropénie**

	Groupe FOI	
	Hors NP	Pendant NP
<b>PCT</b> (ng/ml)	0,237 (0,661)	0,473 (1,494)
<b>CRP</b> (mg/l)	21,12 (32,01)	32,54 (41,83)

(FOI: Fièvre d'Origine Indéterminée; NP: neutropénie)

La PCT et la CRP n'augmentent pas de façon significative lors de la neutropénie, en dehors d'un contexte d'infection (groupe FOI) ( $p = 0,448$  et  $0,256$  pour la PCT et la CRP respectivement).

### III.6- Valeur prédictive positive et négative de la PCT et de la CRP

Lorsque l'on tient compte des valeurs de CRP et de PCT le jour même et tous les jours précédant une hémoculture positive chez les patients neutropéniques, la valeur prédictive positive (VPP) d'une CRP supérieure au seuil de 20mg/l est de 21% et celle d'une PCT supérieure au seuil de 0.5 ng/ml est de

24%. Si l'on ne considère que les valeurs de PCT et CRP des jours précédant l'hémoculture positive, la VPP de la CRP est de 14% et celle de la PCT est de 19%.

Concernant la valeur prédictive négative (VPN) de la CRP et de la PCT, elles sont respectivement de 45% et 73% lorsque l'on considère les valeurs de CRP et PCT le jour même et les jours précédant une hémoculture positive. En considérant uniquement les valeurs de PCT et de CRP précédant l'hémoculture positive, la VPN de la CRP est de 33%, contre 72% pour la PCT.

### **III.7- Sensibilité et spécificité de la PCT et de la CRP**

La CRP a une sensibilité de 70% lorsque l'on considère les valeurs avant et le jour de l'hémoculture positive, contre 40% pour la PCT.

Dans les FOI, la PCT a une spécificité de 75%, contre 14% pour la CRP. Si l'on considère l'ensemble des patients n'ayant pas eu de bactériémie vraie (FOI et infections documentées seulement cliniquement), la spécificité de la PCT est de 57%, contre 9% pour la CRP.

## IV Discussion

Ce travail confirme l'intérêt de la PCT dans l'arsenal diagnostique d'une bactériémie chez un patient neutropénique fébrile en cours de traitement pour une hémopathie maligne. La PCT semble être un marqueur plus spécifique que la CRP dans ce contexte, et avoir une meilleure valeur prédictive négative. Mais, le diagnostic d'une infection étant difficile en contexte de neutropénie, la pertinence de ces valeurs est discutable. En effet, il n'existe pas de Gold Standard dans le diagnostic des infections chez le neutropénique fébrile. De ce fait, nous avons pu classer dans le groupe des FOI des patients ayant réellement présenté une infection mais sans preuve clinique ou microbiologique du fait de la rapidité de la mise en place du traitement. A l'inverse, nous avons pu méconnaître une élévation de PCT chez des patients avec infection prouvée traitée précocement, du fait de la rapidité de décroissance de la PCT sous traitement antibiotique efficace. L'examen des données au cas par cas a permis en effet de mettre en évidence plusieurs patients ayant présenté un épisode de neutropénie fébrile avec une élévation importante de la PCT et de la CRP, sans foyer infectieux identifié et ayant évolué favorablement sous antibiothérapie. Ces patients ont probablement présenté une authentique infection mais ont été classés par défaut dans le groupe des FOI. La PCT n'est pas non plus un marqueur parfait dans sa capacité à prédire une infection puisqu'un patient a présenté une bactériémie à *Staphylococcus aureus*, alors que la PCT est restée inférieure au seuil. En outre, la mise en route précoce d'une antibiothérapie dans ce contexte de neutropénie a possiblement limité l'élévation des marqueurs.

L'étude de la cinétique retrouve une ascension de la PCT survenant à partir du 13<sup>ème</sup> jour de neutropénie pour les patients bactériémiques. La médiane des PCT des patients bactériémiques dépasse le seuil de 0,5 ng/ml à partir du 17<sup>ème</sup> jour. Cette élévation persiste jusqu'au 22<sup>ème</sup> jour de neutropénie. Dans ce groupe, on observe un deuxième pic de PCT au 31<sup>ème</sup> jour, mais le nombre total de patients restant neutropéniques est alors inférieur à 20. Cela est en accord avec l'étude de

Gac [30] où la PCT s'élevait principalement après 2 semaines de neutropénie, mais surtout, souligne l'importance de tenir compte de la chronologie des événements.

Concernant le groupe de patients dont la fièvre est documentée uniquement sur le plan clinique ou radiologique, les médianes de PCT restent très proches de celles du groupe des FOI jusqu'au 29<sup>ème</sup> jour de neutropénie, où ces valeurs augmentent et sont supérieures au seuil de 0.5 ng/ml jusqu'à J36. Cela témoigne peut-être d'une probabilité plus forte qu'une fièvre soit d'origine infectieuse au-delà de 2 semaines de neutropénie. Cependant, le nombre de patients atteignant plus de 29 jours de neutropénie est inférieur à 20. De même, les élévations de PCT de J59 à J74 sont le fait d'un seul patient et sont donc difficilement interprétables.

Pour le groupe des patients ayant présenté une FOI, on retrouve des médianes de PCT restant inférieures au seuil de 0,5 ng/ml jusqu'à la période de J39 à J44. Au delà de J39, il reste moins de 10 patients et l'interprétation est difficile. Devant un patient neutropénique fébrile, sans signe clinique ou radiologique d'infection, une cinétique de PCT ne s'élevant pas au dessus du seuil de 0,5 ng/ml est fortement en faveur d'une FOI.

Nous notons une tendance globale à l'augmentation de la PCT jusqu'à J30, observable pour tous les groupes de patients, y compris ceux ne présentant pas de bactériémie. Cela peut être expliqué par des facteurs confondants, connus (présence d'une mucite, d'une réaction du greffon contre l'hôte infra-clinique, de réactions allergiques) ou inconnus, survenant au cours de l'hospitalisation et conduisant indépendamment à une élévation de PCT.

L'intérêt de la PCT réside dans l'analyse de sa temporalité, ce qui nous a conduit à réaliser des courbes de survie.

L'analyse de survie retrouve une différence statistiquement significative entre les groupes avec et sans bactériémie pour le marqueur PCT. La différence est à la limite de la significativité si l'on ne considère que les bactériémies vraies (hors hémocultures contaminées) et comparaison aux autres patients. Ces analyses montrent que l'élévation de la PCT au-dessus du seuil de 0,5 ng/ml est corrélée

à la survenue d'une bactériémie au cours de l'épisode de neutropénie. Néanmoins, 6 patients ayant présenté une bactériémie n'ont pas eu d'augmentation de la PCT au-delà du seuil pendant la durée de la neutropénie. Parmi ces patients, nous retrouvons une seule bactériémie à BGN (*Pseudomonas aeruginosa*) doublée d'une bactériémie à *Streptococcus mitis*, les autres étant des bactériémies à germe gram positif (1 *streptococcus mitis*, 2 SCN, 1 *Staphylococcus aureus*, 1 *Corynebacterium jeikeium*).

On note une tendance en faveur d'une augmentation plus importante de la PCT dans les bactériémies à germe gram négatif. Effectivement, dans notre étude, la médiane des PCT pendant la neutropénie chez les patients ayant une bactériémie à germe gram positif est de 0,192 ng/ml, contre 0,293 ng/ml pour les bactériémies à gram négatif (les bactériémies poly microbiennes à germe gram positif et gram négatif ont été comptabilisées dans les 2 groupes; les hémocultures contaminées n'ont pas été prises en compte). Dans 91,7% des bactériémies à germe gram négatif, la PCT s'est élevée au dessus du seuil de 0,5 ng/ml, contre 40% pour les bactériémies à germe gram positif. Cette tendance est retrouvée dans certaines études, dont celle de Leli et al., qui retrouve une différence significative des valeurs de PCT entre les bactériémies à germe gram négatif et les bactériémie à germe gram positif, avec une valeur de 10,8 ng/ml comme meilleure valeur seuil. Cette étude a aussi mis en évidence une différence significative des valeurs de PCT entre les bactériémies à germe gram négatif et les fongémies [32]. Une autre étude de Brodska et al. a également retrouvé ces résultats, et a montré que la CRP n'avait pas ce pouvoir discriminant [33].

L'analyse de survie retrouve également une différence statistiquement significative pour les valeurs de PCT lorsque l'on compare le groupe des patients ayant une infection certaine (prouvée cliniquement ou microbiologiquement), avec le groupe des patients ayant présenté une FOI.

Concernant la CRP, l'analyse de survie montre une différence non significative entre les groupes avec et sans bactériémie. Il en est de même lorsque l'on considère le groupe des bactériémies vraies comparé aux autres patients, et lorsque l'on compare le groupe des infections certaines avec le

groupe des FOI. Il n'y a donc pas de corrélation statistiquement significative entre l'élévation de la CRP au-dessus du seuil de 20mg/l et la survenue d'une bactériémie ou d'une infection documentée cliniquement.

La taille de l'échantillon étudié était faible si l'on considère qu'une bactériémie n'est mise en évidence que dans 29% des épisodes de neutropénie fébrile [34]. Si on tient compte du fait qu'une proportion incompressible de patients sera classé à tort, un plus grand nombre de patients est nécessaire pour bénéficier d'une puissance statistique satisfaisante.

La prise de température des patients était effectuée par le personnel paramédical du service, selon un protocole bien établi, décrit dans la partie "Patients et Méthodes", et conditionnait la mise en route d'un traitement antibiotique. Cependant, un biais de mesure ne peut être exclu du fait de l'expérience personnelle des soignants et de la part de subjectivité, dans une étude réalisée en "ouvert".

Dans notre étude, le groupe avec et le groupe sans bactériémie étaient comparables sur l'âge moyen, mais pas sur le sexe, avec plus de femmes dans le groupe avec bactériémie, ni sur les hémopathies, avec un taux plus élevé de leucémies aiguës dans le groupe des bactériémies. Concernant le type et la phase du traitement, il y avait une plus grande proportion d'allogreffés dans le groupe des bactériémies, et une plus grande proportion d'autogreffés dans le groupe sans bactériémie, cela étant très probablement lié à la durée de neutropénie prolongée pour les premiers, et au contraire plus courte pour les deuxièmes. Effectivement, selon ce qui était attendu, 90% des séjours avec bactériémie sont des aplasies longues ( $p = 0.333$ ) (**Tab.2**). L'échantillon de population que nous avons choisi d'étudier est effectivement disparate, réunissant à la fois des neutropénies courtes et des neutropénies longues. La généralisation des résultats peut donc être difficile. Néanmoins, nous avons souhaité réaliser cette étude pilote, incluant différentes pathologies hématologiques, afin d'évaluer la pertinence d'une étude de plus grande ampleur. On suppose également qu'il existe une

susceptibilité individuelle au risque de neutropénie fébrile, dont les facteurs seraient le type d'hémopathie, les protocoles de chimiothérapie des LAM, le taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl et le taux plaquettaire inférieur à  $140\ 000/\text{mm}^3$  avant traitement. L'administration de facteurs de croissance de la lignée granulopoïétique (GCSF) serait un facteur protecteur [35]. De plus, tous les patients n'ont pas été inclus à la phase initiale de leur traitement, et leurs antécédents infectieux lors de précédents épisodes de neutropénie n'ont donc pas été pris en compte. Les éventuelles antibioprophylaxies prises avant inclusion étaient très hétérogènes et ont pu influencer le risque infectieux. Néanmoins, le but de ce travail n'était pas d'évaluer le risque infectieux et ce type de variable est difficile à introduire dans une analyse de type survie. Cela peut induire un biais de représentativité de notre population.

Dans la revue de littérature de Lo Menzo et al. publiée en 2015, la répartition des différents types de germes dans les bactériémies vraies chez le neutropénique fébrile est proche de la nôtre: avec 50% de bactériémies à germe gram positif (contre 45,8% dans notre étude), ils retrouvent une majorité de bactériémies à SCN (staphylocoques à coagulase négative) à 25% de l'ensemble des bactériémies (contre 12,5% dans notre étude), et 5% de streptocoques du groupe *viridans* (contre 16,6% dans notre étude) [36]. Concernant les bactériémies à BGN, nous retrouvons moins de *Pseudomonas* (8,3% vs 18 à 24%) et une proportion comparable d'*Escherichia coli* et de *Klebsielles* (respectivement 33,3% et 12,5%, contre respectivement 18 à 45% et 11 à 18%).

Le choix du seuil de 0,5 ng/ml pour la PCT est décrit comme pertinent dans de nombreux articles. Dans la méta-analyse de Wu et al. publiée en 2015, ce seuil était associé à une sensibilité de 67% mais à une spécificité de 86% chez les neutropéniques fébriles [37]. Dans l'étude de Gac, plusieurs seuils sont testés (0,5 ng/ml, 0,8 ng/ml et 1 ng/ml): le seuil de 1ng/ml avait les meilleures spécificité et VPP (Spé.86%, VPP 55%), et le seuil de 0.8 ng/ml avait la meilleure VPN (86%), mais la population de cette étude était restreinte aux LAM [30]. Une méta-analyse de Sakr et al. retrouvait, pour des seuils de PCT allant de 0,4 à 1,3 ng/ml, des sensibilités et des spécificités allant respectivement de

33,3 à 87,5% et de 61 à 92% dans le diagnostic des bactériémies chez les neutropéniques fébriles [38].

Le choix du seuil de 20 mg/l pour la CRP est plus discutable. Dans la méta-analyse de Sakr et al., pour des seuils allant de 3,2 à 143 mg/l, les sensibilités allaient de 34,6 à 83% et les spécificités de 21,4 à 86,3%. Le seuil de 124 mg/l était le plus pertinent avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 86,3% [38].

Néanmoins, le diagnostic d'infection est difficile chez les patients neutropéniques, et toutes les neutropénies fébriles conduisent à la prescription d'antibiotiques. Inévitablement, des patients fébriles sans infection vraie ont donc été traités, tandis que certaines infections vraies n'ont pas été confirmées par une documentation microbiologique et ont été classées comme FOI. Par conséquent, les indicateurs tels que la VPP, VPN, sensibilité et spécificité sont forcément biaisés en l'absence de gold-standard pour le diagnostic de l'infection et n'ont donc qu'un intérêt limité. Nous les avons néanmoins fournis à titre indicatif et de comparaison avec la littérature.

Dans l'étude de Gac et al., la PCT a été dosée au premier jour de la chimiothérapie puis tous les 4 jours chez les patients traités pour une LAM et présentant une neutropénie fébrile. Leur effectif était plus faible (39 épisodes de neutropénies fébriles), mais leur population était plus homogène que la nôtre de par leur choix de n'inclure qu'un type d'hémopathie. A J15 de chimiothérapie, tous les patients avec bactériémie avaient atteint ou dépassé le seuil de PCT de 0,5 ng/ml, ce qui n'était pas le cas dans notre étude, où seulement 90% des patients bactériémiques dépassaient le seuil à J22 de neutropénie. Effectivement, 6 patients bactériémiques n'ont pas eu d'élévation de PCT au-delà du seuil au cours de leur neutropénie, parmi lesquels 5 avaient une bactériémie exclusive à germe gram positif. Dans l'étude de Gac et al., il y a eu 10 épisodes de bactériémie, dont 3 à germe gram positif. Aucune différence dans les concentrations de PCT n'a été mise en évidence en fonction du gram. Le référentiel de temps est également différent car nous avons choisi de déterminer le J1 comme

premier jour de la neutropénie, et non du traitement, du fait de l'hétérogénéité relative de notre population. Dans l'étude de Gac, les infections certaines prouvées cliniquement n'ont pas été prises en compte. Dans les 2 études, on retrouve une ascension plus rapide de la PCT chez les patients bactériémiques, à partir de J9-J12 de chimiothérapie dans l'étude de Gac et al. et plus tardive dans notre étude, à partir de J13-J14 de neutropénie. L'étude de Gac et al. recommandait de doser la PCT à J1 de la chimiothérapie, à J1 de la fièvre et à J15 de la chimiothérapie afin de diagnostiquer une bactériémie, car les PCT de tous les patients bactériémiques avaient dépassé le seuil à J15. Elle ne se prononçait pas sur la possibilité d'arrêter les antibiotiques en cas de PCT négative après J15. Nos résultats, ainsi que ceux retrouvés dans la littérature, soulignent l'importance de tenir compte de la temporalité dans l'analyse des résultats.

Dans l'étude de Cornillon et al., 74 patients avec neutropénie longue attendue ont été inclus. La PCT et la CRP ont été dosées tous les jours pendant la neutropénie. Cette étude n'a pas mis en évidence d'élévation significative de PCT chez ces patients entre le jour d'admission et les jours suivants. Cela était attribué à la mise en route précoce d'une antibiothérapie chez tous les patients fébriles. L'élévation de la PCT était corrélée à la survenue d'une bactériémie avec une VPP de 80%. Néanmoins, cette étude concluait sur l'importance d'une antibiothérapie précoce qui permettait de réduire la morbidité et la mortalité, mais qui limitait l'ascension de la PCT et de la CRP. La valeur pronostique de ces marqueurs était donc jugée peu fiable. Cette étude ne se prononçait pas sur l'utilité de la PCT dans la décision d'arrêt du traitement antibiotique [31]. Enfin et surtout, l'étude de Cornillon n'a pas analysé les liens entre PCT/CRP et bactériémie en tenant compte de la chronologie des événements avec une analyse de survie, comme dans notre étude et dans celle de Gac. Cela souligne donc l'importance du choix de l'analyse dans l'interprétation des résultats, et confirme la nécessité de tenir compte de la chronologie des événements pour être en mesure d'analyser ce type de résultats. Une autre approche pertinente (notamment pour évaluer également la décroissance de la PCT sous antibiotiques) serait l'utilisation de séries chronologiques qui sont parfaitement adaptées à ce type de problème, mais qui réclament un effectif plus important.

L'apport de la PCT dans la décision d'arrêt des antibiotiques a été évalué dans d'autres domaines que l'onco-hématologie. C'est alors la cinétique de la PCT qui est utilisée. Dans les infections respiratoires basses de l'adulte, il est recommandé d'arrêter les antibiotiques à J3 si la PCT est inférieure à 0,25 ng/ml ou si sa valeur a diminué d'au moins 80% par rapport à la valeur initiale, même en cas de documentation microbiologique. En réanimation, dans les sepsis non bactériémiques, avec foyer infectieux identifié, l'antibiothérapie peut également être arrêtée si la PCT est inférieure à 0,25 ng/ml à J3 ou si sa valeur a diminué d'au moins 80% par rapport à la plus haute valeur enregistrée. En l'absence de foyer infectieux identifié ou dans les endocardites infectieuses, infections ostéo-articulaires, médiastinites, abcès cérébraux ou intra-abdominaux, la PCT n'a pas été évaluée dans cette indication et ne doit pas être utilisée dans la décision d'arrêter une antibiothérapie [39]. Les algorithmes décisionnels incluant la PCT ont été évalués dans des populations de patients immunodéprimés, avec des résultats positifs autorisant l'application de ces algorithmes dans ces populations, mais ces études excluaient les patients neutropéniques et greffés de moelle [40].

Slobbe et al. ont également démontré que l'antibiothérapie pouvait être arrêtée chez les patients neutropéniques dans certaines conditions. Une étude réalisée chez des adultes neutropéniques a démontré qu'il était possible d'arrêter une antibiothérapie à large spectre après 72h, même chez un patient restant fébrile sans documentation, s'il recevait en parallèle une prophylaxie par quinolones et fluconazole. Il n'y avait pas d'augmentation de la mortalité ni de décès lié à une infection bactérienne non traitée chez ces patients [41]. Les critères d'arrêt de l'antibiothérapie à large spectre n'incluaient pas l'utilisation de biomarqueurs.

Comme pour tout test diagnostique, il existe des faux positifs pour la PCT. Du fait de l'implication du TNF alpha dans sa production, une élévation peut être observée dans des situations non bactériémiques telles que: défaillance multi-viscérale, arrêt cardiaque, choc cardiogénique sévère ou prolongé, intervention chirurgicale majeure et syndrome d'activation macrophagique [42].

L'implication des cellules C de la thyroïde et autres cellules du tissu neuroendocrine pourraient expliquer l'augmentation de la PCT lors des cancers médullaires de la thyroïde, des cancers bronchiques à petites cellules [43], des thyroïdites de De Quervain et des tumeurs carcinoïdes. Elle augmente également lors des GVHD (Graft Versus Host Disease) chez les allogreffés de moelle. Chez ces derniers, une étude de Mori et al. a montré que la PCT n'était pas un marqueur satisfaisant pour distinguer les patients infectés des autres patients, car 30% des patients avec GVH avaient une PCT positive en dehors d'un contexte infectieux. La PCT se positivait aussi pendant les réactions allergiques aux anti-thymocytes [44]. D'autres études, dont celle de Sarmati et al., ont montré que la présence d'une mucite était également un facteur indépendant d'élévation modérée de la PCT. Cependant, l'étude de la cinétique de la PCT, dosée quotidiennement pendant l'épisode de fièvre dans cette étude, permettait de diagnostiquer une bactériémie même en présence de facteurs confondants tels que la mucite ou la GVHD, à un seuil de 0,5 ng/ml, et était supérieure à la CRP [45].

A l'inverse, certaines infections localisées peuvent ne pas donner lieu à une élévation de la PCT, telles que l'appendicite non compliquée, les abcès des parties molles et les médiastinites.

La PCT peut être négative si elle est prélevée au cours des 6 premières heures du début d'une infection. Elle peut également être négative si le patient est sous antibiothérapie efficace lors du prélèvement, du fait de sa demi-vie courte (la PCT chute alors de 30 à 50% par 24h d'antibiothérapie efficace). L'étude de sa cinétique plutôt que de sa seule valeur initiale a donc beaucoup plus d'intérêt.

Notre étude confirme que l'état de neutropénie n'est pas un facteur indépendant d'augmentation significative de la PCT. Le **tableau 4** montre une différence très faible entre les moyennes de PCT en dehors et pendant la neutropénie dans le groupe des FOI, avec une valeur passant respectivement de 0,237ng/ml à 0,473ng/ml.

Nous avons montré que la PCT est un meilleur marqueur que la CRP pour prédire l'absence de survenue d'une bactériémie au cours d'un épisode de neutropénie fébrile lorsqu'elle reste inférieure

au seuil de 0,5 ng/ml. Néanmoins, ce marqueur n'est sans doute pas suffisant pour prendre la décision de ne pas prescrire d'antibiotique à un patient neutropénique fébrile. Il pourrait par contre être intéressant d'intégrer la PCT à un score décisionnel, associée à d'autres paramètres, permettant de choisir d'initier ou d'arrêter une antibiothérapie, et que son dosage soit standardisé. Chez les patients bactériémiques avec une PCT augmentée, il serait utile d'évaluer la possibilité d'arrêter l'antibiothérapie lorsque la cinétique de PCT est décroissante, et le pourcentage de décroissance nécessaire. Néanmoins, l'analyse fine de l'intérêt du suivi de la décroissance de la PCT pour décider d'un éventuel arrêt des antibiotiques réclamerait une plus grande puissance statistique, donc un effectif plus important.

Nous avons confirmé que le dosage quotidien de la CRP n'a pas d'intérêt dans le diagnostic d'une bactériémie du fait de sa très faible spécificité.

Il y a peu d'intérêt à doser la PCT toutes les 48h au lieu de tous les 4 jours car il n'a pas été mis en évidence d'ascension de PCT avant J13 dans les 2 cas. Chez les patients bactériémiques, nous avons observé une élévation de la PCT dès J13 de neutropénie, qui n'était pas notée dans les autres groupes. Les médianes de PCT dépassaient le seuil de 0,5 ng/ml à J17 chez ces patients.

A J22 de la neutropénie, 90% des patients bactériémiques avaient une PCT supérieure au seuil.

Malgré ce résultat, il est difficile de proposer l'arrêt des antibiotiques à J22 de neutropénie chez un patient avec une PCT restant inférieure au seuil, car il y aurait le risque de sous-traiter des infections à bactéries gram positif n'ayant pas conduit à une élévation de PCT. Néanmoins, le dosage de la PCT peut être utile dans la discussion visant à arrêter le traitement antibiotique.

En conclusion, La PCT semble être un marqueur plus pertinent que la CRP dans le contexte des neutropénies fébriles. Néanmoins, elle ne permet sans doute pas d'éviter la prescription d'antibiotique chez un patient neutropénique fébrile, mais pourrait peut être aider l'arrêt précoce d'une antibiothérapie en cours.

## Annexe 1: Score MASCC

Score MASCC (Klatersky et al, 2001)	Points (faible risque si > 20)
<b>Terrain</b>	
Age < 60 ans	2
Patient ambulatoire	3
Absence d'insuffisance respiratoire chronique obstructive	4
Pas d'antécédent d'infection fongique	4
<b>Clinique à l'admission</b>	
Pas ou peu symptomatique	5
Modérément symptomatique	3
Pression artérielle systolique > 90mmHg	5
Absence de déshydratation nécessitant une perfusion	3

## Annexe 2: Fiche d'information au patient



### Fiche d'information au patient

Madame, Monsieur,

Dans le cadre d'un projet de recherche sur la cinétique de la procalcitonine chez les patients neutropéniques fébriles en onco-hématologie, nous allons réaliser un dosage supplémentaire sur le tube de sang collecté de manière quotidienne conformément la prise en charge habituelle dans le service.

Aucune ponction supplémentaire ne sera nécessaire car l'analyse supplémentaire sera réalisée sur une prise de sang faite dans le cadre de vos soins habituels.

Cette recherche a pour objectif d'évaluer la pertinence d'un marqueur biochimique de l'inflammation, la procalcitonine, dans la prédiction de la survenue d'une bactériémie (présence de bactéries dans le sang), et de la disparition de cette bactériémie, en réalisant des dosages répétés (toutes les 48h) et en observant la cinétique. L'intérêt de cette recherche serait de pouvoir utiliser ce marqueur dans la décision d'arrêt ou de poursuite d'une antibiothérapie chez un patient neutropénique fébrile, lorsque l'on pense que la fièvre n'est pas d'origine bactérienne.

Aucun échantillon de sang ne sera conservé dans le cadre de cette étude.

Toutes les données vous concernant sont anonymisées.

Vous pouvez à tout moment vous opposer à participer à cette étude, en nous faisant part de cette décision par tout moyen. Vous pouvez également obtenir de plus amples informations concernant cette étude, ses avancées et ses résultats, par le biais de l'équipe médicale qui assure vos soins.

- Conformément à la loi (art. 16-1 et 16-6 du code civil), ce prélèvement ne pourra être cédé à titre commercial, ni donner lieu à une rémunération à votre bénéfice. Il pourra être utilisé pour des recherches effectuées en partenariat avec un ou plusieurs organismes publics ou privés.
- Les données médicales associées au prélèvement seront réunies sur un fichier informatique permettant leur traitement automatisé dans le cadre des recherches. Vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition conformément à la loi. (Loi relative à l'informatique et au libertés du 6 janvier 1978 modifiée le 6 août 2004)
- Les informations portées sur ce document sont confidentielles et couvertes par le secret médical. A aucun moment, les données personnelles qui y figurent n'apparaîtront lors de la publication des résultats des travaux de recherche.

Investigateurs: Dr Guillaume BERAUD, Catherine TABOURET

## Références bibliographiques

- [1] Ferrière F. Intérêt de la procalcitonine, nouveau marqueur de l'infection bactérienne. Annales de biologie clinique. 2000. vol 58 (n°1)p49-59.
- [2] Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis related cytokines in vitro. J Lab Clin Med 1999;134:49-55
- [3] Al Nawas B, Shah PM. Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. Infection 1996 ; 24 : 434-6.
- [4] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guillbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet 1993;341:515-8
- [5] Chiwakata C B, Manegold C, Bönicke L, Waase I, Jülch C, Dietrich M. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with plasmodium falciparum malaria. JID 2001;183 (1 April)
- [6] Davis TME, Assicot M, Bohuon C, St John A, Li GQ, Anh TK. Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. Trans Royal Soc Trop Med Hyg 1994 ; 88 : 670-1
- [7] Dou Y H, Du J-K, Liu H-L, Shong X-D. The role of procalcitonin in the identification of invasive fungal infection - a systemic review and meta-analysis, Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 76 (2013) 464–469
- [8] Dandona P, Nix D, Wilson M F, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1605-8
- [9] Report on the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis 8 June 2010, EMA London
- [10] Expert Consensus on PCT application in Emergency Chinese Journal of Emergency Medicine 2012; 21(9): 944-951
- [11] Guidelines for Quality Control in ED & ICU of Shanghai Issued by MOH of Shanghai, Dec 2011
- [12] Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Phillip Dellinger R et al. and the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup Intensive Care Med. 2013 ;39(2):165-228.
- [13] Practice guidelines for acute bacterial meningitides (except newborn and nosocomial meningitis) 17th consensus Conferecne on anti-infective chemotherapy Médecine et Maladies Infectieuses 2009; 39 (6): 356-367
- [14] Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections Woodhead M et al., Joint Taskforce of the European Respiratory Society (ERS) and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Clin Microbiol Infect 2011; 17(Suppl. 6): E1–E59

- [15] Management of lower respiratory tract infections in immunocompetent adults Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent Médecine et maladies infectieuses 2006; 36: 235–244
- [16] Blanquer J, Aspa J, Anzueto A, Ferrer M, Gallego M, Rajas O, Rello J, Rodríguez de Castro F, Torres A. SEPAR Guidelines for Nosocomial Pneumonia.. Arch Bronconeumol. 2011;47:510–20
- [17] The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Bradley J S et al. Clin Infect Dis. 2011;53(7):e25-76.
- [18] Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Swiss Guidelines Official Guidelines of the Swiss Respiratory Society. Russi E W et al. Respiration 2013;85:160–174
- [19] Guidelines for the management of acute pancreatitis: JPN guidelines 2010. Assessment of severity of acute pancreatitis according to new prognostic factors and CT grading. Takeda K, Yokoe M, Takada T, et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci (2010) 17: 37–44
- [20] Penel N, Fournier C, Degardin M, Kouto H, N'Guyen M. Fièvre et tumeur solide: valeur diagnostique de la procalcitonine et de la protéine C réactive. Rev Med Interne 2001; 22: 706-14
- [21] Song GG, Bae SC, Lee YH. Diagnostic accuracies of procalcitonin and C-reactive protein for bacterial infection in patients with systemic rheumatic diseases: a meta-analysis. Clin Exp Rheumatol. 2015 Mar-Apr;33(2):166-73. Epub 2015 Jan 20.
- [22] Sato H, Tanabe N, Murasawa A, Otaki Y, Sakai T, Sugaya T, Ito S, Otani H, Abe A, Ishikawa H, Nakazono K, Kuroda T, Nakano M, Narita I. Procalcitonin is a specific marker for detecting bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2012 Aug;39(8):1517-23.
- [23] Sandkovsky U, Kalil AC, Florescu DF. The use and value of procalcitonin in solid organ transplantation. Clin Transplant. 2015 Aug;29(8):689-96.
- [24] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JAH, Wingard JR. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. CID 2011;52 (15 February)
- [25] Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol. 2000 Aug;18(16):3038-51.
- [26] Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore D M, Mikulska M, Viscoli C, Gyssens I C, Kern W V, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, Akova M. European Guidelines For Empirical Antibacterial Therapy For Febrile Neutropenic Patients In The Era Of Growing Resistance: Summary Of The 2011 4<sup>th</sup> European Conference On Infections In Leukemia. Haematologica December 2013 98: 1826-1835
- [27] Santolaya ME, Villarroel M, Avendano LF, Cofre J. Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study. CID 1997;25(1):92–7.

- [28] Klaassen RJ, Allen U, Doyle JJ. Randomized placebo-controlled trial of oral antibiotics in pediatric oncology patients at low-risk with fever and neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol.*2000;22(5): 405–11.
- [29] Cornelissen JJ, Rozenberg-Arska M, Dekker AW. Discontinuation of intravenous antibiotic therapy during persistent neutropenia in patients receiving prophylaxis with oral ciprofloxacin. *Clin Infect Dis.* 1995;21(5): 1300–2.
- [30] Gac AC, Parienti JJ, Chantepie S, Fradin S, Le Contour X, Leclercq R, Reman O. Dynamics of procalcitonin and bacteremia in neutropenic adults with acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2011;35(10):1294-6.
- [31] Cornillon J, Bouteloup M, Lambert C. Evaluation of procalcitonin and CRP as sepsis markers in 74 consecutive patients admitted with prolonged febrile neutropenia. *J Infect.* 2011 Jul;63(1):93-5.
- [32] Leli C, Ferranti M, Moretti A, Al Dhahab ZS, Cenci E, Mencacci A. Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections. *Dis Markers.*;2015:701480.
- [33] Brodská H, Malíčková K, Adámková V, Benáková H, Šťastná MM, Zima T. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. *Clin Exp Med.* 2013;13(3):165-70.
- [34] Cordonnier C, Buzyn <http://cid.oxfordjournals.org.gate2.inist.fr/content/36/2/149.long> - aff-3 A, Leverger <http://cid.oxfordjournals.org.gate2.inist.fr/content/36/2/149.long> - aff-4 G, Herbrecht <http://cid.oxfordjournals.org.gate2.inist.fr/content/36/2/149.long> - aff-5 R, Hunault M, Leclercq R, Bastuji-Garin S, and Club de Réflexion sur les Infections en Onco-Hématologie. Epidemiology and Risk Factors for Gram-Positive Coccal Infections in Neutropenia: Toward a More Targeted Antibiotic Strategy. *CID* 2003; 36(2):149–158.
- [35] Limvorapitak W, Khawcharoenporn T. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Febrile Neutropenia in Thai Hematologic Malignancy Patients Receiving Chemotherapy: A 6-year Retrospective Cohort Study. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16 (14), 5945-5950
- [36] Lo Menzo S, La Martire G, Ceccarelli G, Venditti M. New Insight on Epidemiology and Management of Bacterial Bloodstream Infection in Patients with Hematological Malignancies. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2015;7(1):2015-044
- [37] Wu C, Wu J Y, Chen C K, Huang S L, Hsu S C, Lee M G, Chang S S, Lee C C. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis *Supportive Care in Cancer* 2015;23(10):2863-2872
- [38] Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The Role of Procalcitonin in Febrile Neutropenic Patients: Review of the Literature. *Infection* 2008; 36: 396–407

- [39] Quenot et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review II: clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy. *Annals of intensive care*. 2013;3:21
- [40] Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;375(9713):463-474.
- [41] Slobbe L, Van der Waal L, Jongman LR, Lugtenburg PJ, Rijnders BJA. Three-day treatment with imipenem for unexplained fever during prolonged neutropaenia in haematology patients receiving fluoroquinolone and fluconazole prophylaxis: A prospective observational safety study. *Eur J Cancer*. 2009;45(16):2810-2817.
- [42] Hausfater P, Le dosage de la procalcitonine en pratique clinique chez l'adulte. *La Revue de Médecine Interne* 28 (2007) 296-305
- [43] Ghillani PP, Motte P, Troalen F, Jullienne A, Gardet P, Le Chevalier T, et al. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases. *Cancer Res* 1989; 49 : 6845-51
- [44] Mori Y, Miyawaki K, Kato K, Takenaka K, Iwasaki H, Harada N, Miyamoto T, Akashi K, Teshima T. Diagnostic Value of Serum Procalcitonin and C-reactive Protein for Infections after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation versus Nontransplant Setting. *Intern Med* 2011;50:2149-2155.
- [45] Sarmati L, Beltrame A, Dori L et al. Procalcitonin is a reliable marker of severe systemic infection in neutropenic haematological patients with mucositis. *Am J Haematol* 2010;85(5):380-3

## Résumé

**Introduction:** Une fièvre chez un patient neutropénique impose une antibiothérapie sans délai. L'absence de spécificité de la fièvre pour diagnostiquer une infection est à l'origine d'antibiothérapies excessives et parfois inadaptées, occasionnant une pression de sélection importante. Actuellement, il n'y a pas de marqueur fiable permettant de prédire la survenue d'une bactériémie et la négativation des hémocultures. L'objectif principal de cette étude était de mettre en évidence une corrélation entre la cinétique de la procalcitonine (PCT) et la survenue d'une bactériémie ainsi que sa résolution chez les patients neutropéniques fébriles. L'objectif secondaire était de comparer la PCT à la C-Réactive Protéine (CRP).

**Patients et Méthodes:** Cette étude observationnelle prospective incluait tous les patients de 18 ans et plus, hospitalisés dans le secteur stérile d'onco-hématologie du CHU de Poitiers de Novembre 2014 à Mai 2015, en cours de traitement par chimiothérapie, autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou allogreffe de moelle dans le cadre d'une hémopathie et ayant présenté un ou plusieurs épisodes de neutropénie fébrile. La PCT était dosée à l'entrée dans le service, puis toutes les 48 heures jusqu'à la sortie d'aplasie, et, en cas de fièvre, au premier et deuxième jour de fièvre. Le reste de la prise en charge était conforme aux protocoles du service. Le critère de jugement principal était l'élévation de la PCT au dessus du seuil de 0,5 ng/ml et l'étude de sa cinétique, en fonction du diagnostic de bactériémie vraie, d'infection cliniquement documenté ou de fièvre d'origine indéterminée (FOI).

**Résultats:** Entre novembre 2014 et mai 2015, 64 patients ont été inclus, ce qui correspondait à 79 épisodes de neutropénie fébrile. Il y avait 30 leucémies aiguës (46,9%), 14 lymphomes (21,9%), 14 myélomes (21,9%) et 6 syndromes myélodysplasiques (9,4%). Dans 20 épisodes de neutropénie fébrile, il y a eu une ou plusieurs bactériémies vraies (25,3%). Dans 31 épisodes (39,2%), il y a eu une infection documentée uniquement sur le plan clinique ou radiologique. Vingt-huit épisodes (35,4%) ont été classés dans le groupe des FOI. Lorsque l'on considérait le groupe des infections certaines (bactériémies vraies et infections cliniquement prouvées), la PCT avait significativement plus de chances de s'élever ( $p = 0,0361$ ) par rapport au groupe des FOI, ce qui n'était pas le cas pour la CRP ( $p = 0.116$ ). Les valeurs médianes de PCT avaient tendance à être plus élevées du 13<sup>ème</sup> au 24<sup>ème</sup> jour de neutropénies chez les patients ayant présenté une bactériémie vraie pendant la période de neutropénie, en comparaison aux patients avec une infection documentée seulement cliniquement et aux patients avec FOI.

**Conclusion:** La PCT semble être un marqueur plus pertinent que la CRP dans le contexte des neutropénies fébriles. Néanmoins, elle ne permet sans doute pas d'éviter la prescription d'antibiotique chez un patient neutropénique fébrile, mais pourrait peut être aider l'arrêt précoce d'une antibiothérapie en cours.

**Mots-clé:** neutropénie fébrile, procalcitonine, cinétique

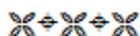


## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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



## Résumé

**Introduction:** Une fièvre chez un patient neutropénique impose une antibiothérapie sans délai. L'absence de spécificité de la fièvre pour diagnostiquer une infection est à l'origine d'antibiothérapies excessives et parfois inadaptées, occasionnant une pression de sélection importante. Actuellement, il n'y a pas de marqueur fiable permettant de prédire la survenue d'une bactériémie et la négativation des hémocultures. L'objectif principal de cette étude était de mettre en évidence une corrélation entre la cinétique de la procalcitonine (PCT) et la survenue d'une bactériémie ainsi que sa résolution chez les patients neutropéniques fébriles. L'objectif secondaire était de comparer la PCT à la C-Réactive Protéine (CRP).

**Patients et Méthodes:** Cette étude observationnelle prospective incluait tous les patients de 18 ans et plus, hospitalisés dans le secteur stérile d'onco-hématologie du CHU de Poitiers de Novembre 2014 à Mai 2015, en cours de traitement par chimiothérapie, autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou allogreffe de moelle dans le cadre d'une hémopathie et ayant présenté un ou plusieurs épisodes de neutropénie fébrile. La PCT était dosée à l'entrée dans le service, puis toutes les 48 heures jusqu'à la sortie d'aplasie, et, en cas de fièvre, au premier et deuxième jour de fièvre. Le reste de la prise en charge était conforme aux protocoles du service. Le critère de jugement principal était l'élévation de la PCT au dessus du seuil de 0,5 ng/ml et l'étude de sa cinétique, en fonction du diagnostic de bactériémie vraie, d'infection cliniquement documenté ou de fièvre d'origine indéterminée (FOI).

**Résultats:** Entre novembre 2014 et mai 2015, 64 patients ont été inclus, ce qui correspondait à 79 épisodes de neutropénie fébrile. Il y avait 30 leucémies aiguës (46,9%), 14 lymphomes (21,9%), 14 myélomes (21,9%) et 6 syndromes myélodysplasiques (9,4%). Dans 20 épisodes de neutropénie fébrile, il y a eu une ou plusieurs bactériémies vraies (25,3%). Dans 31 épisodes (39,2%), il y a eu une infection documentée uniquement sur le plan clinique ou radiologique. Vingt-huit épisodes (35,4%) ont été classés dans le groupe des FOI. Lorsque l'on considérait le groupe des infections certaines (bactériémies vraies et infections cliniquement prouvées), la PCT avait significativement plus de chances de s'élever ( $p = 0,0361$ ) par rapport au groupe des FOI, ce qui n'était pas le cas pour la CRP ( $p = 0,116$ ). Les valeurs médianes de PCT avaient tendance à être plus élevées du 13<sup>ème</sup> au 24<sup>ème</sup> jour de neutropénies chez les patients ayant présenté une bactériémie vraie pendant la période de neutropénie, en comparaison aux patients avec une infection documentée seulement cliniquement et aux patients avec FOI.

**Conclusion:** La PCT semble être un marqueur plus pertinent que la CRP dans le contexte des neutropénies fébriles. Néanmoins, elle ne permet sans doute pas d'éviter la prescription d'antibiotique chez un patient neutropénique fébrile, mais pourrait peut être aider l'arrêt précoce d'une antibiothérapie en cours.

**Mots-clef:** neutropénie fébrile, procalcitonine, cinétique