



Thèse

2006

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Intérêt du dosage de la procalcitonine chez le sujet âgé

Stucker, Fabien

How to cite

STUCKER, Fabien. Intérêt du dosage de la procalcitonine chez le sujet âgé. Doctoral Thesis, 2006. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:428

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:428>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:428](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:428)

UNIVERSITE DE GENEVE FACULTE DE MEDECINE
Section de médecine clinique
Département de Réhabilitation et
Gériatrie

Thèse préparée sous la direction du Docteur François Herrmann, P.D.,
et du Professeur Karl-Heinz Krause

INTERET DU DOSAGE DE LA PROCALCITONINE CHEZ LE SUJET AGE

Thèse présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

Par

Fabien STUCKER

de

Neuchâtel

Thèse n° 10486

Genève

2006

Table des matières

- 1. Résumé**
- 2. Introduction**
- 3. Hypothèse et buts de l'étude**
- 4. Méthode**
 - 4.1 Patients**
 - 4.2 Dosage procalcitonine**
 - 4.3 Statistiques**
- 5. Résultats**
- 6. Discussion**
- 7. Conclusion**
- 8. Annexes**
- 9. Références**

1. Résumé

La procalcitonine a été étudiée à de nombreuses reprises chez l'adulte jeune présentant des infections bactériennes comme marqueur spécifique et précoce de l'inflammation, ainsi que comme prédicteur de la sévérité de l'atteinte. L'intérêt de son dosage chez la personne âgée n'a jamais été démontré.

Une étude observationnelle a donc été conduite chez 218 patients âgés, non sélectionnés, admis en secteur hospitalier et les sensibilité (24%) et spécificité (94%) de la procalcitonine comme prédicteur d'une infection ont été comparées à celles d'autres facteurs mieux étudiés comme le SIRS et la CRP.

Si dans cette étude une valeur de procalcitonine ≥ 0.5 ng/ml est associée à une mortalité accrue à 30 jours, son dosage dans une population âgée non sélectionnée n'apporte que peu de contributions lors d'une suspicion d'infection bactérienne.

2. Introduction

1. Etat des connaissances et intérêt scientifique

La procalcitonine (PCT) est un polypeptide de 116 acides aminés, précurseur de la calcitonine, dont la structure est composée de 3 peptides, la calcitonine (sous forme immature), la katalcalcine, et un troisième formant la partie N-terminale de la protéine. Elle est synthétisée à partir du gène CALC-I, situé sur le chromosome 11 (1). Ce gène a été identifié comme ayant un haut degré de conservation inter-espèce, laissant supposer une importance biologique majeure. Il code de manière alternée pour plusieurs protéines, dont la synthèse va dépendre d'une part du type de cellules impliqué et d'autre part du genre de stimulus reçu par celle-ci. Par exemple, chez le sujet sain, le mRNA issu du gène CALC-I n'est retrouvé pratiquement que dans les cellules C de la thyroïde, lieu de sécrétion de la calcitonine, et sa synthèse est stimulée principalement par la calcémie. Or, en cas d'infection notamment, on retrouve une production accrue du mRNA aux niveaux hépatique, pulmonaire, rénal et testiculaire, lieux supposés de la synthèse de la procalcitonine. La voie par laquelle la synthèse de la PCT est stimulée, ainsi que son site d'action biologique et son rôle n'ont pour l'instant pas été identifiés. Il a néanmoins été découvert que son action mène notamment à la diminution de l'induction du $TNF\alpha$, possiblement dans le but de réguler la production cytokinique lorsqu'elle atteint des taux délétaires (2). De manière opposée, il a été suspecté que la procalcitonine a également un effet toxique direct. Dans une étude animale, des hamsters en bonne santé et d'autres avec un sepsis ont reçu une injection intraveineuse de PCT humaine. Si le devenir des premiers n'a pas été modifié par l'injection, la mortalité du second groupe a doublé. De plus, lorsqu'un antisérum de chèvre neutralisant la procalcitonine humaine était donné au second groupe, la survie s'en trouvait améliorée. Il en a été déduit par

les auteurs que la présence de PCT seule n'était pas suffisante pour induire une réaction inflammatoire, mais qu'elle agirait plutôt comme un médiateur permettant de faire perdurer et d'accroître une cascade inflammatoire déjà initiée (3). Les voies d'élimination de la PCT n'ont pas été non plus totalement élucidées à l'heure actuelle. Si la stabilité de la protéine dans le plasma (sa demi-vie est estimée entre 18 et 24h (4), sur la base d'un cas clinique isolé de sepsis iatrogène) semble exclure une protéolyse par les enzymes plasmatiques, son faible poids moléculaire (13kDa) rendent une élimination hépatique et rénale possibles. Une étude a été menée sur des patients atteints d'un SIRS ou d'un sepsis, mesurant la clairance de la PCT sur la base des taux urinaires et sanguins, qui ont été corrélés à la fonction rénale. Si les résultats montrent qu'il y a effectivement un certain degré d'élimination rénale, celui-ci semble n'être que partiel, vu l'absence d'accumulation plasmatique retrouvée même lorsque l'élimination rénale est extrêmement réduite (5). Si l'implication de la PCT dans la pathogénie du sepsis a été évoquée par plusieurs travaux (2, 3), c'est avant tout son rôle comme marqueur d'une part prédictif, et d'autre part pronostique des états infectieux, qui a motivé la publication de plus de 500 travaux à l'heure actuelle. En effet, elle se comporte comme une protéine de phase aiguë de l'inflammation (6-8) et est actuellement considérée comme un marqueur plus spécifique et plus précoce que d'autres paramètres de l'inflammation dans plusieurs situations infectieuses (bactériennes, fongiques et parasitologiques) chez l'adulte jeune (6-10). Pour cette raison il s'agit d'un dosage déjà utilisé en routine dans de nombreuses unités de soins intensifs pour la détection d'une infection bactérienne chez des patients nouvellement admis (11). Elle permettrait en outre de différencier les pathologies bactériennes des pathologies virales, tant chez l'enfant (12) que chez l'adulte (13), dans certaines pathologies infectieuses sévères comme les méningites (7). Toutefois, la sensibilité de la PCT n'est pas parfaite (6, 8, 9, 10) ; il existe notamment un manque de données concernant les infections focales sans gravité (8, 9). Pour les pneumonies,

la majorité des études sont limitées, puisque les diagnostics bactériologiques sont inconstants et ne peuvent éliminer une cause virale (connue pour ne pas modifier les taux sanguins de PCT) ; elles montrent néanmoins que la valeur prédictive positive (VPP) de la PCT est bonne (85-92%) et la valeur prédictive négative mauvaise (VPN), aux environs de 60 % (8, 9). Une étude effectuée dans un service d'urgences, proposant l'introduction d'un traitement antibiotique basé sur le taux de PCT chez les patients avec une suspicion d'infection des voies aériennes inférieures a permis une diminution significative de la prescription d'antibiotiques, sans modification de l'issue clinique ou biologique (14). En ce qui concerne les pyélonéphrites aiguës, peu d'études ont été réalisées. Mais là encore, la VPP est plutôt bonne et la VPN plutôt mauvaise en raison d'une bonne spécificité et d'une moins bonne sensibilité du test pour des valeurs seuils de 0.5 ng/ml (8).

Par ailleurs, quelques études ont aussi montré un manque de spécificité de la PCT comme aide à la détection de problèmes infectieux et notamment son augmentation dans des situations pathologiques inflammatoires fréquentes chez les patients âgés (néoplasies évolutives, chirurgie et traumatisme récents) (15, 16).

Le diagnostic d'une pathologie infectieuse aiguë chez le sujet âgé est souvent difficile en raison de présentations cliniques atypiques (17) et de colonisations microbiennes dans des sites habituellement stériles (bactériurie asymptomatique) (18). L'évaluation de la sévérité d'une pathologie aiguë chez le sujet âgé est elle aussi difficile en raison de la polypathologie et des présentations inhabituelles pouvant mimer des signes de gravité. Il existe donc de nombreux facteurs conduisant soit à des antibiothérapies abusives, soit a contrario, à des antibiothérapies retardées.

L'intérêt d'un marqueur biologique plus spécifique d'une pathologie infectieuse bactérienne aiguë et/ou de sa sévérité chez le sujet âgé est par conséquent évident :

- Sur le plan individuel, la possibilité d'introduire plus précocément une antibiothérapie dans les situations où les probabilités clinique et biologique d'infection bactérienne sont élevées et, de manière opposée, de reporter la mise en place d'un traitement antibactérien lorsque ces probabilités sont faibles
- Sur le plan collectif, il pourrait permettre de limiter l'utilisation d'examen paracliniques (hémocultures, bilans biologiques standards répétés) peu sensibles ou/et peu spécifiques. En raison d'une plus grande spécificité et d'une meilleure évaluation de la sévérité des infections, une réduction de la consommation d'antibiotiques, ainsi que de ses corollaires que sont les effets secondaires, seraient aussi possibles. Enfin, l'impact sur l'écologie microbienne par une réduction de l'utilisation de l'antibiothérapie devrait permettre, en théorie au moins, une stabilisation de la prévalence des résistances microbiennes vis-à-vis des antibiotiques les plus courants (19).

L'intérêt du dosage de la PCT d'une part comme aide à la présomption d'une infection bactérienne et d'autre part comme facteur pronostique (en particulier en terme de mortalité) n'est donc pas encore démontré chez le sujet âgé.

Une étude observationnelle des taux de PCT chez les patients de plus de 75 ans admis en secteur gériatrique hospitalier a donc été réalisée afin de déterminer la sensibilité et la spécificité de la PCT dans la détection d'une infection bactérienne.

La suspicion d'un état infectieux bactérien repose actuellement le plus souvent sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques et biologiques. Sur le plan clinique, le syndrome inflammatoire de réponse systémique (SIRS) est utilisé mais n'a jamais été réellement évalué chez le sujet âgé. Le SIRS est défini comme le premier stade d'une réponse systémique consécutive à une agression de l'organisme. Sa sensibilité et sa spécificité en termes prédictif

(prévalence des états infectieux) et pronostique (mortalité) sont variables (6, 10). Une étude pilote, récente non publiée concernant la prévalence du (SIRS) a été conduite sur 1 mois à l'Hôpital de Gériatrie des Hôpitaux Universitaires de Genève. Un SIRS était présent chez 37% des patients (n=40/150) à l'admission. Un état infectieux confirmé au 3^{ème} jour (J3) était présent chez 15% des patients admis (n=22). Seulement 50% des patients SIRS positif (SIRS+) à l'entrée présentaient un état infectieux confirmé (n=20/40), mais 90% des patients infectés avaient un SIRS positif à l'admission (n=20/22). La valeur prédictive négative du SIRS semble donc le désigner comme un élément d'orientation dans le diagnostic de pathologie infectieuse chez le sujet âgé. Les sensibilité et spécificité du SIRS ont donc été comparées avec celles de la PCT.

Sur le plan biologique, la C Reactive Protein (CRP), autre protéine de la phase aiguë de l'inflammation (demi-vie de 24 heures environ), est habituellement considérée comme sensible mais peu spécifique dans la détection des états infectieux (9). Dans la majorité des études comparatives, elle apparaît comme un marqueur plus sensible, mais moins spécifique que la PCT (9). Ces 2 valeurs ont également été comparées dans l'étude.

3. Hypothèse et buts de l'étude

Perspectives

Cette étude pourrait correspondre à une première étape dans l'amélioration de la qualité du dépistage des infections du sujet âgé : l'amélioration de ce dépistage permettrait une meilleure définition des critères de mise en route d'une antibiothérapie probabiliste et par là une amélioration de l'utilisation des antibiotiques.

Buts

Nos objectifs principaux ont été de déterminer la sensibilité et la spécificité de la PCT dans le dépistage des pathologies infectieuses du sujet âgé et de préciser le rôle de la PCT comme facteur prédictif de mortalité chez le patient âgé présentant ou non une infection.

Les buts secondaires sont

- d'évaluer les facteurs prédictifs de faux positifs (FP) et/ou faux négatifs (FN) chez le sujet âgé,
- d'établir, puis comparer l'intérêt diagnostique de la PCT avec celui du SIRS et de la CRP.

4. Méthode

4.1 Patients

Tous les patients de plus de 75 ans capables de discernement et consentant au projet de manière libre et éclairée, se présentant à l'hôpital de gériatrie de Genève dans la période du 1.12.2002 au 28.02.2003 ont été inclus dans notre étude.

Le seul critère d'exclusion valait pour les personnes connues pour être sous tutelle et celles incapables de discernement. Sur les 500 admissions faites à l'hôpital de gériatrie pendant la période d'inclusion, seules 218 ont été enrôlées dans l'étude. Les raisons en sont discutées plus bas.

4.2 Dosage de la procalcitonine

Après obtention du consentement éclairé, un tube de sang citraté de 7 ml a été prélevé, centrifugé, puis gardé au congélateur jusqu'au rassemblement de la totalité des prélèvements. Ceci fait, l'ensemble fut envoyé au laboratoire central de chimie clinique, département des immunoassays des Hôpitaux Universitaires de Genève, pour mesure de la procalcitonine.

Celle-ci fut mesurée par une méthode immuno-luminométrique (LUMitest PCTTM, Brahms Diagnostica, Berlin, Germany) (20).

Une valeur de PCT ≥ 0.5 ng/ml a été considérée comme positive, le seuil ayant été choisi afin d'être en accord avec la littérature (21).

Une valeur de CRP ≥ 3 mg/ml a été prise en compte comme valeur positive, selon le seuil de détection du laboratoire.

Un SIRS positif a été défini par la présence de 2 critères positifs sur les items suivants : température $\leq 36^\circ$ ou $\geq 38^\circ$ Celsius, pouls ≥ 90 /min, fréquence respiratoire ≥ 20 /min, une leucocytose $\leq 4'000$ /mm³ ou $\geq 12'000$ /mm³ et une déviation gauche $\geq 12\%$. Cette définition diffère légèrement par rapport à la version initiale du SIRS : les critères plus petits ou égaux (\leq) au lieu de strictement plus petits ($<$) et plus grands ou égaux (\geq) au lieu de strictement plus grands ($>$) ont effectivement été utilisés afin d'augmenter la sensibilité des différents paramètres cliniques dans la détection des infections chez le sujet âgé (22). Le sepsis était lui défini par un SIRS positif et une infection confirmée, le sepsis sévère valait pour un sepsis accompagné d'une dysfonction d'organe, et le choc septique correspondait à un sepsis sévère associé à une hypotension réfractaire. La suspicion clinique d'infection posée par le clinicien sur la base de l'anamnèse, du status et des premiers examens complémentaires a également été recueillie à l'admission.

Parmi les données de l'admission ont été recueillies une liste de paramètres cliniques et biologiques ainsi que les principales co-morbidités de chaque patient (cf. annexe 1).

Un index de co-morbidités selon Charlson (cf. annexe 2) a été établi pour chacun d'entre eux, afin d'utiliser un score validé (23). Le status fonctionnel des patients a été évalué par le score de mesure d'indépendance fonctionnelle (MIF) (24). La présence ou l'absence d'une infection à J5 a également été relevée en accord avec les critères de la classification internationale des maladies de l'OMS (ICD-10) (25). A titre d'exemple, parmi les diagnostics les plus fréquents, les infections pulmonaires étaient diagnostiquées en présence d'une clinique et d'une

radiographie du thorax évocatrices, les infections urinaires en présence de symptômes et d'une bactériurie significative ($> 10^5$). Les hémocultures ont également été collectées.

Le second événement relevé était la mortalité intra et extra hospitalière à 30 jours, ainsi que la date éventuelle de décès, obtenues de la base de données de l'office cantonal de la population du canton de Genève.

4.3 Statistiques

Pour modéliser la survenue d'événements binaires (tel qu'infection bactérienne ou décès) à partir des antécédents, ou des paramètres cliniques et biologiques, des modèles de régressions logistiques ont été utilisés (26, 27). En mode univarié et multiple, en particulier pas à pas antérograde (stepwise forward : sélection récursive de la meilleure variable prédictive, puis des suivantes) et rétrograde (stepwise backward : à partir d'un modèle complet, retrait récursif des variables non significatives). Les rapports de cotes (odds ratio ou OR) obtenus correspondent à des estimations du risque relatif de survenue de l'événement.

Les courbes de survie ont été établies selon la méthode de Kaplan Meier, qui a la particularité par rapport à la méthode actuarielle d'avoir une longueur des intervalles qui varie en fonction de l'occurrence des événements. Ces courbes ont été comparées par le test du "log rank".

L'analyse multiple des variables dépendantes du temps, comme l'analyse des délais jusqu'au décès (survie) a été réalisée par des régressions selon Cox, qui permettent l'estimation du risque de survenue d'un événement ajusté pour les paramètres introduits dans les modèles. Les hazard ratio (HR) obtenus correspondent à des estimations du risque relatif de survenue des événements.

5. Résultats

Caractéristiques des patients. 218 patients ont été inclus conformément aux critères d'inclusion et d'exclusion. Parmi eux se trouvaient 174 femmes (79.8%) et 44 hommes (20.2%), l'âge moyen était de 85.5 ± 6.8 ans (moyenne \pm écart-type) dans notre population féminine et 84.6 ± 5.9 ans chez les hommes. 94.2% vivaient à domicile et 5.9% dans une pension. 96 (44.0%) patients étaient hospitalisés dans un autre établissement avant leur arrivée à l'hôpital de gériatrie, 41 (42.7%) venaient du service des urgences et 55 (57.3%) d'une division hospitalière autre.

A l'admission, 50 patients (22.9%) présentaient un SIRS positif, 22 (10.1%) un sepsis, 11 (5.1%) un sepsis sévère et aucun n'avait un tableau clinique et biologique compatible avec un choc septique. 22 patients (10.1%) présentaient une PCT positive et 151 (69.3 %) une CRP \geq 3.

Tableau 1 : Nombres (%) de patients présentant des antécédents et co-morbidités

	Oui	Non
Insuffisance rénale	80 (37.0)	136 (63.0)
Chutes	66 (30.3)	152 (69.7)
Démence	58 (26.9)	158 (73.2)
Diabète	40 (18.4)	177 (81.6)
Fracture	38 (17.4)	180 (82.6)
Ischémie / infarctus	37 (17.1)	179 (82.9)
Pathologie neurologique	33 (15.3)	183 (84.7)
Pathologie pulmonaire	30 (13.8)	188 (86.2)
Chirurgie récente	30 (13.8)	188 (86.2)
Antécédents d'AVC	20 (9.2)	198 (90.8)
Maladie immunitaire	18 (8.3)	199 (91.7)
OAP à l'entrée	17 (7.8)	201 (92.2)
Cathéter veineux	13 (6.0)	205 (94.0)
Corticothérapie / Immunosuppression	12 (5.5)	205 (94.5)
Autre cathéter	10 (4.6)	208 (95.4)
Etat confusionnel	10 (4.6)	208 (95.4)
Cancer	9 (4.1)	209 (95.9)
Sonde urinaire	9 (4.1)	208 (95.9)
Frissons	4 (1.8)	214 (98.2)

Pancréatite	3 (1.4)	215 (98.6)
Troubles de déglutition	2 (0.9)	216 (99.1)
Cirrhose	2 (0.9)	216 (99.1)
Fièvre médicamenteuse	1 (0.5)	217 (99.5)

L'index de Charlson (tableau 2 et annexe 2) a été calculé en fonction des co-morbidités, antécédents et diagnostics de chaque patient (tableau 1). Ces 2 tableaux sont commentés dans la discussion.

Tableau 2 : Index de Charlson dans la population étudiée

Index de Charlson	Nombre	Fréquence (%)	Fréquence cumulée
0	24	11.0	11.0
1	24	11.0	22.0
2	46	21.1	43.1
3	69	31.7	74.8
4	26	11.9	86.7
5	16	7.3	94.0
6	6	2.8	96.8
7	1	0.5	97.3
8	6	2.8	100.0

Le tableau 2 montre la polymorbidité de la population étudiée, dont 78% avait un score de Charlson ≥ 2 .

Au 5^{ème} jour d'hospitalisation, le(s) diagnostic(s) retenu(s) a été recueilli. L'ensemble des diagnostics retenus a été rassemblé par ordre de fréquence (tableau 3).

Tableau 3 : Diagnostic principal à J5

Diagnostic	nombre	%	Diagnostic	nombre	%
Fracture	36	16.6	Eczéma du visage	1	0.5
Pneumonie	29	13.8	Encéphalopathie hépatique	1	0.5
Décomp. cardiaque	13	6.0	Entorse	1	0.5
Chute multi-factorielle	12	5.5	Escarre sacré	1	0.5
Démence	12	5.5	Cryptococcose systémique	1	0.5
Infection urinaire haute	12	5.5	Fibrose pulmonaire	1	0.5
Lombalgies	8	3.7	Coxarthrose	1	0.5

Néoplasie	6	2.8		Cupulolithiase	1	0.5
Bactériémie isolée/ Endocardite	4	1.8		Hémorragie digestive	1	0.5
Dépression	4	1.8		Hépatite non infectieuse	1	0.5
Ischémie myocardique	4	1.8		Cystite	1	0.5
AVC	3	1.4		Hyperparathyroïdie primaire	1	0.5
Ulcère cutané	3	1.4		Hyponatrémie	1	0.5
Tassements vertébraux	3	1.4		Hypotension orthostatique	1	0.5
Dermo-hypodermite	3	1.4		Ablation polype vésical	1	0.5
Anémie	3	1.4		Décomp. Diabétique	1	0.5
Canal lombaire étroit	2	0.9		Asthme	1	0.5
Diarrhées aiguës	2	0.9		Bradycardie	1	0.5
Confusion	2	0.9		Coprostase	1	0.5
Décomp. BPCO	2	0.9		Tuberculose disséminée	1	0.5
Vertiges	2	0.9		Macro CK type I	1	0.5
Fibrillation auriculaire	2	0.9		Malaise	1	0.5
Gastro-entérite virale	2	0.9		Mégacôlon toxique	1	0.5
Hypertension	2	0.9		Troubles du rythme	1	0.5
Insuff. Rénale aigue	2	0.9		Nucalgies	1	0.5
Ileus	2	0.9		Ostéoporose	1	0.5
Lombarthrose	2	0.9		Troubles de l'équilibre	1	0.5
Parkinson	2	0.9		Troubles de la marche	1	0.5
Anorexie	1	0.5		Reflux gastro-oesophagien	1	0.5
Déplacement prothèse	1	0.5		SIADH	1	0.5
Cataracte bilatérale	1	0.5		Suite cholecystite	1	0.5
Côlon irritable	1	0.5		Suite pneumonie	1	0.5
Diarrhées chroniques	1	0.5		Syndrome inflammatoire X	1	0.5
Constipation	1	0.5				
Douleurs neurogènes	1	0.5				
Douleurs post zoster	1	0.5				

Du tableau 3, 2 informations principales peuvent être retenues : d'une part, le diagnostic à J5 de 50 (22.9%) cas d'infections bactériennes a été retenu selon les critères de classification internationale ICD-10, dont 17 (7.8%) confirmées par la bactériologie et, parmi celles-ci, 8 étaient associées à une bactériémie (Tableau 4).

D'autre part, est retrouvée la part importante des fractures, dont on sait de la littérature (16) qu'elles peuvent provoquer une élévation transitoire de la PCT.

Tableau 4 : listes des hémocultures positives et germes incriminés

Bactérie incriminée	Fréquence
Campylobacter Jejuni	1
Escherichia Coli	2
Enterobacter Cloacae	1
Klebsiella Oxytoca	1
Staphylococcus Aureus	1
Staphylococcus coagulase nég.	1
Autre	1
Total	8

Les sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative des principaux critères biologiques ont également été déterminées (Tableau 5).

Tableau 5 : sensibilité, spécificité, VPP, VPN du SIRS, de la PCT, de la CRP, et des critères du SIRS à l'admission pour la prédiction d'une infection à J5. Valeurs codées en binaire.

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
PCT	24%	94%	55%	81%
SIRS	49%	84%	48%	85%
CRP	92%	36%	30%	94%
Globules blancs	30%	89%	45%	81%
Déviation gauche	7%	100%	100%	79%
Température	20%	98%	71%	80%
Pouls	34%	87%	45%	82%
Fréquence resp	38%	74%	32%	79%

Ces résultats sont particulièrement marquants par le défaut de sensibilité majeur de la PCT. Ils sont discutés plus bas. Les valeurs prédictives du SIRS et de la CRP y sont également commentées.

Plusieurs modèles ont été alors effectués pour rechercher les facteurs permettant de prédire une infection. Tout d'abord sur la base des antécédents (tableau 6).

Tableau 6 : Modèle de prédiction univarié d'une infection sur la base des antécédents (IC : intervalle de confiance).

Infection	OR	Ecart-type	P	IC 95%
Chute	0.23	0.12	0.007	0.08-0.67
Etat confusionnel	1.55	0.54	0.207	0.78-3.05
Frissons	1.76	0.65	0.125	0.85-3.62
Chirurgie récente	0.21	0.16	0.037	0.48-0.91
Maladie immunitaire	2.99	1.51	0.030	1.11-8.05
Sonde urinaire	0.95	0.78	0.952	0.19-4.74
Cathéter veineux	1.54	0.96	0.491	0.45-5.22
Pancréatite	1.69	2.09	0.670	0.15-19.08
Cathéter autre	0.83	0.67	0.821	0.17-4.06
Ischémie myocardique	1.12	0.47	0.794	0.49-2.56
Atcd neurologique	0.56	0.29	0.267	0.21-1.55
Démence	1.23	0.44	0.567	0.61-2.46
Tr. Déglutition	3.41	4.85	0.389	0.21-55.49
AVC	0.57	0.37	0.381	0.16-2.02
Atcd pulmonaire	2.21	0.93	0.058	0.97-5.03
Diabète	1.14	0.46	0.745	0.51-2.53
Cirrhose	3.41	4.85	0.389	0.21-55.49
Corticoides	3.66	2.20	0.031	1.12-11.90
Insuffisance rénale	1.90	0.63	0.051	1.00-3.63

L'information principale du tableau 6 est la forte association entre une anamnèse de chute et la présence d'une infection bactérienne retrouvée au 5^{ème} jour d'hospitalisation. Ceci corrobore le fait que les présentations anamnestique et clinique d'un état infectieux chez la personne âgée sont souvent atypiques (17).

Les paramètres cliniques et biologiques, en analyses univariée, puis multiple, sont présentés dans les tableaux 7 et 8, le modèle multiple ayant été construit avec toutes les variables ayant un $p < 0.20$, selon la méthode pas à pas antérograde (stepwise forward). La notion d'infection clinique, c'est-à-dire d'infection initialement suspectée par le clinicien sur la base de paramètres anamnestiques, cliniques et biologiques disponibles à l'entrée a aussi été intégrée secondairement dans le modèle (tableau 8). Or, dans un modèle où la suspicion clinique d'infection posée par le clinicien à l'entrée est prise en compte, force est de constater que toutes les autres variables disparaissent, à part la CRP et l'insuffisance rénale, qui sont juste

significatives. C'est-à-dire qu'une fois la suspicion établie, peu de tests cliniques ou biologiques apportent une aide fiable à l'avancée diagnostique.

En présence d'une suspicion clinique positive, on retrouvait 95.5% d'infection bactérienne (21/22). En son absence, cette proportion baissait à 14.8% (29/196).

Tableau 7 : Modèles univarié et multiple de prédiction d'une infection bactérienne, sans tenir compte de la notion d'infection clinique (Sn : sensibilité du modèle, Sp : spécificité, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative, pseudo R² : contribution du modèle à l'identification de la variable étudiée (ici : l'infection)).

	OR brut	IC 95%	p	OR ajusté	IC 95%	P
SIRS	5.06	2.51-10.18	<0.001	2.46	1.05-5.75	0.038
Température	10.19	3.04-34.16	<0.001	5.61	1.42-22.10	0.014
CRP	6.46	2.22-18.84	0.001	4.47	1.42-14.10	0.011
PCT	4.99	2.01-12.41	0.001	2.61	0.88-7.80	0.085
Insuff. Rénale	1.90	1.00-3.63	0.051	2.63	1.21-5.71	0.015
Atcd pulmonaire	2.21	0.97-5.03	0.058	2.59	0.95-7.09	0.063
	N	Sn	Sp	VPP	VPN	Pseudo R2
	205	0.33	0.96	0.73	0.83	0.21

Tableau 8 : Modèles univarié et multiple de prédiction d'une infection bactérienne, stepwise forward

	OR brut	IC 95%	p	OR ajusté	IC 95%	P
Infection clinique	120.93	15.66-934.16	<0.001	75.22	7.34-770.64	<0.001
SIRS	5.06	2.51-10.18	<0.001	0.70	0.21-2.36	0.571
Température	10.19	3.04-34.16	<0.001	2.37	0.34-16.54	0.383
CRP	6.46	2.22-18.84	0.001	3.43	1.10-10.66	0.033
PCT	4.99	2.01-12.41	0.001	1.77	0.48-6.64	0.393
Insuffisance rénale	1.90	0.998-3.63	0.051	2.33	0.998-5.44	0.050
Atcd pulmonaire	2.21	0.97-5.03	0.058	1.67	0.46-6.06	0.435
	N	Sn	Sp	VPP	VPN	Pseudo R2
	206	43.75%	99.37%	95.45%	85.33%	0.3266

Dès lors, ont été recherchés les facteurs permettant de présager une infection quand la suspicion clinique initiale était négative, c'est-à-dire les cas pour lesquels le tableau clinique et biologique initial n'était pas évocateur, mais qui étaient bel et bien infectés. Le modèle (tableau 9) n'a donné comme seul résultat significatif que la valeur de CRP.

Tableau 9 : modèle de prédiction multiple si la suspicion clinique d'infection était négative à l'admission

	OR	IC 95%	P
SIRS	0.72	0.21-2.45	0.601
Température	1.42	0.13-15.07	0.770
CRP	3.35	1.08-10.42	0.037
PCT	2.47	0.67-9.20	0.176
Insuffisance rénale	2.13	0.90-5.03	0.086
Atcd pulmonaire	1.50	0.38-5.93	0.564
	N	Sn	Sp
	184	0%	100%
	VPP	VPN	Pseudo R²
	.	85.33%	0.069

Une valeur positive de procalcitonine, quant à elle, n'est pas associée à une infection au 5^{ème} jour en analyse multiple, que la notion d'infection clinique soit intégrée ou non.

Au vu du nombre important de faux négatifs (38/218 cas), notamment plus élevé que dans toutes les études effectuées chez le sujet jeune, les situations favorisant ont été analysées en les comparant aux vrais positifs (12/218 cas), c'est-à-dire, chez les patients infectés, comment prédire si la procalcitonine sera positive ou pas.

Les deux groupes ont été comparés afin d'analyser, parmi les cas confirmés d'infection, quels éléments étaient différents entre les patients exprimant une PCT et ceux ne la produisant pas de manière accrue. Pour cela, ont été utilisés initialement un test des rangs selon Wilcoxon, puis une régression logistique, afin d'obtenir des odd ratios.

Tableau 10 : analyse des faux négatifs, par rapport aux vrais positifs, valeur de P calculée par un test des rangs selon Wilcoxon.

	PCT négatives (N = 38)	PCT positives (N=12)	P
Age	86.6 ± 6.6	87.2 ± 5.6	0.790
Globules blancs	9728.9 ± 4522.4	14491.6 ± 6889.4	0.006
Déviations gauches	2.1 ± 3.4	8.2 ± 10.3	0.008
CRP (mg/l)	33.5 ± 33.2	139.8 ± 99.9	0.0002
Vitamine B12 (mg/l)	321.0 ± 204.6	457.6 ± 204.1	0.005
Clairance de la créatinine	44.1 ± 18.1	29.7 ± 13.4	0.010
MIF score (max 126pts)	86.0 ± 26.1	69.4 ± 29.4	0.090

Le tableau 10 montre que les patients avec une infection bactérienne qui expriment une valeur de procalcitonine considérée comme positive, présentent également un taux de globules blancs plus élevé, une déviation gauche plus importante, une insuffisance rénale plus marquée et une valeur de CRP nettement supérieure au groupe avec une PCT < 0.5. Ces résultats évoquent fortement que les patients exprimant la PCT de manière accrue sont ceux atteints d'une infection plus sévère, et avec des répercussions systémiques (p.e insuffisance rénale) plus importantes. Tableau 11 : analyse univariée, par régression logistique, des faux négatifs, comparés aux vrais positifs pour la PCT comme facteur prédictif d'une infection au jour 5.

	OR	IC 95%	P
Clairance de la créatinine	0.94	0.89-0.99	0.024
CRP	1.03	1.01-1.05	0.001
Globules blancs	1.01	1.00-1.01	0.022
Déviati on gauche	1.19	1.01-1.41	0.046
Température	2.67	0.61-11.76	0.195
Pouls	0.96	0.24-3.80	0.955
Fréquence respiratoire	1.47	0.38-5.79	0.578
SIRS	3.67	0.84-16.03	0.084
Sexe	1.75	0.46-6.73	0.413
Age	1.02	0.92-1.13	0.754
Albumine	0.89	0.77-1.03	0.117
MIF	0.97	0.95-1.00	0.076

Le tableau 11 donne comme information complémentaire une estimation du risque relatif par le biais de l'OR. Les valeurs d'OR sont proches de 1 en raison de l'utilisation des variables en valeur continue, l'estimation du risque relatif correspondant à une modification d'une unité de la variable impliquée. L'interprétation des résultats est reprise dans la discussion.

Mortalité

Le nombre de décès à 1 mois se montait à 8 cas sur 218 patients (3.7%). Parmi ces 8 patients, 4 appartenaient au groupe PCT ≥ 0.5 ng/ml (18.15%) et 4 (2.38%) au groupe avec un niveau de PCT < 0.5 ng/ml. La différence entre les 2 groupes était statistiquement significative ($p=0.001$).

En analyse univariée, le SIRS ($p=0.004$), l'albumine ($p=0.003$) et la MIF ($p=0.003$) étaient associés significativement à une augmentation du nombre de décès (tableau 12).

Tableau 12 : analyse univariée par régression selon Cox des variables prédictrices de mortalité à 30 jours.

	HR	IC 95%	P
PCT	9.85	2.45-39.45	0.001
SIRS	10.24	2.06-50.76	0.004
Albumine	0.87	0.79-0.95	0.003
MIF	0.96	0.93-0.99	0.003

Par contre, le sexe ($p=0.73$), l'âge ($p=0.34$), les antécédents de cancer ($p=0.26$), la présence d'un oedème aigu du poumon à l'admission ($p=0.088$) et la vitamine B12 ($p=0.78$) notamment n'ont pas été significativement associés à une mortalité accrue à 30 jours.

L'évolution des décès sur les 30 premiers jours a été exprimée en fonction de différentes valeurs biologiques et cliniques telles la PCT, le SIRS et la CRP. Pour ce faire, des courbes selon Kaplan Meier ont été utilisées (figure 1-3).

Figure 1 : Courbe de survie à 30 jours, selon Kaplan Meier, en fonction de la valeur de PCT

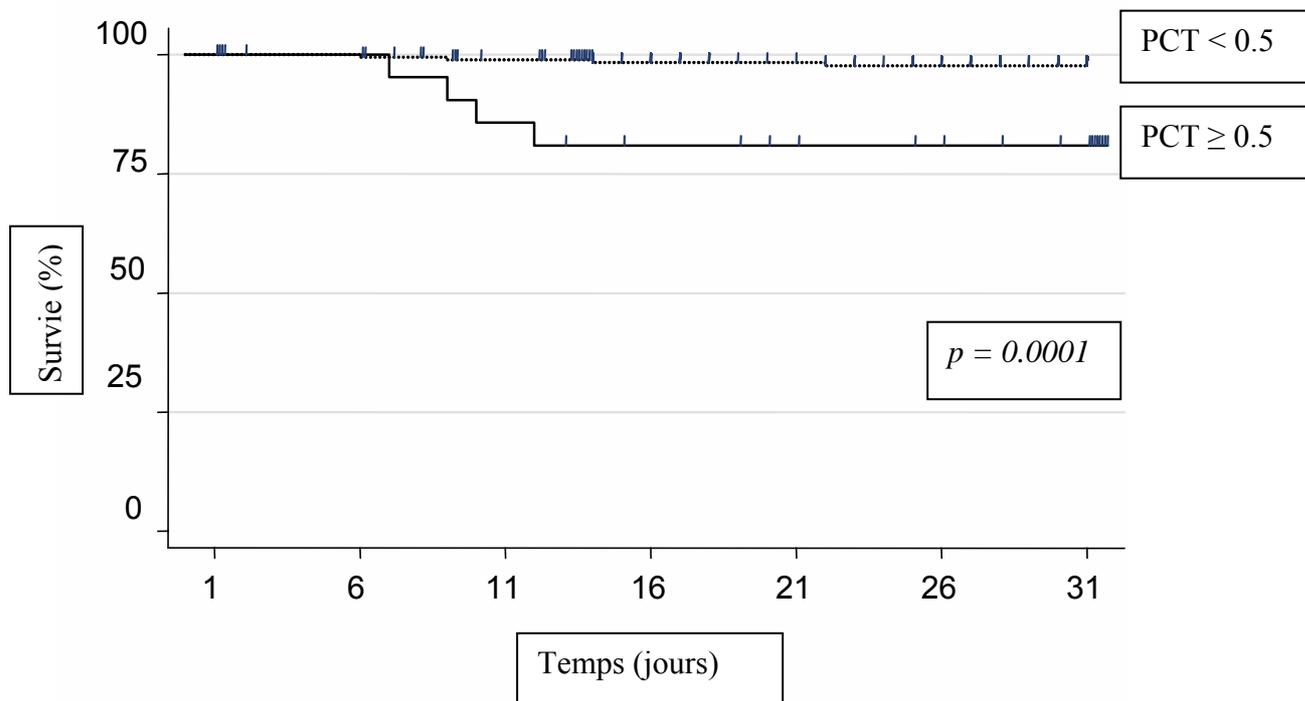


Figure 2 : Courbe de survie à 30 jours, selon Kaplan Meier, en fonction de la valeur du SIRS

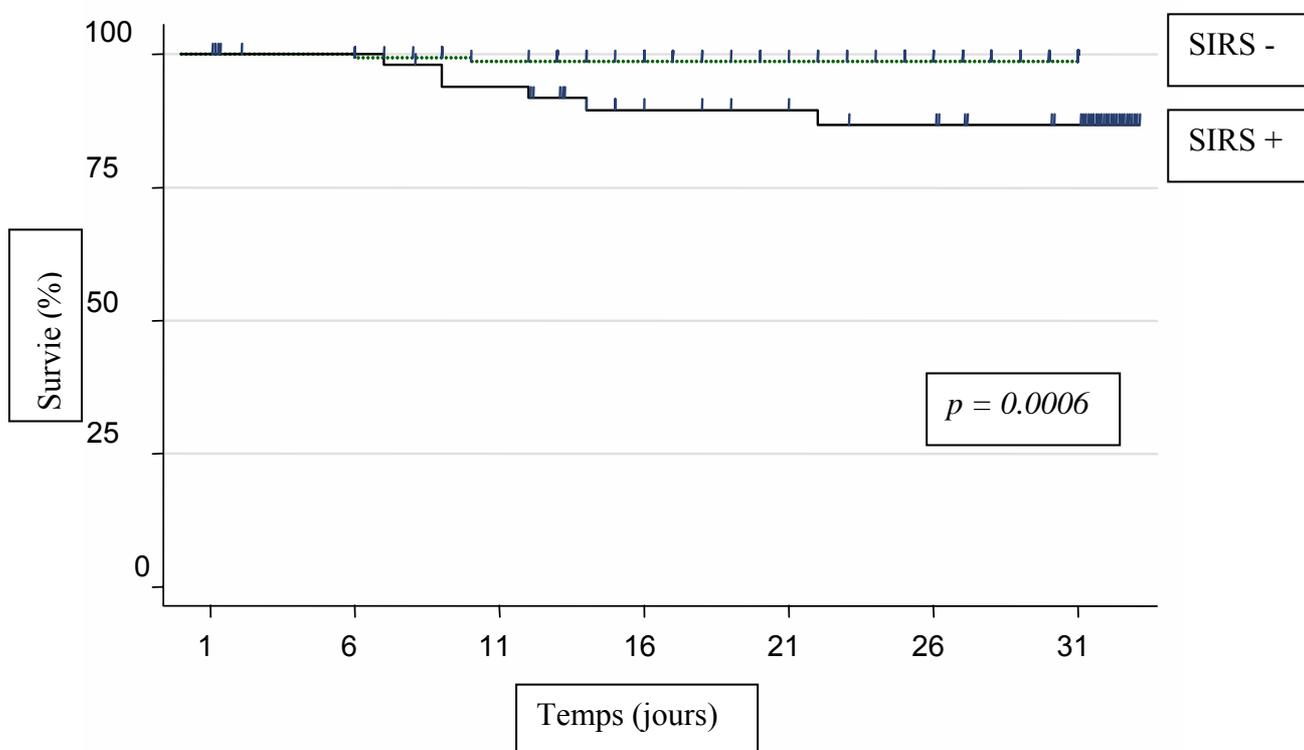
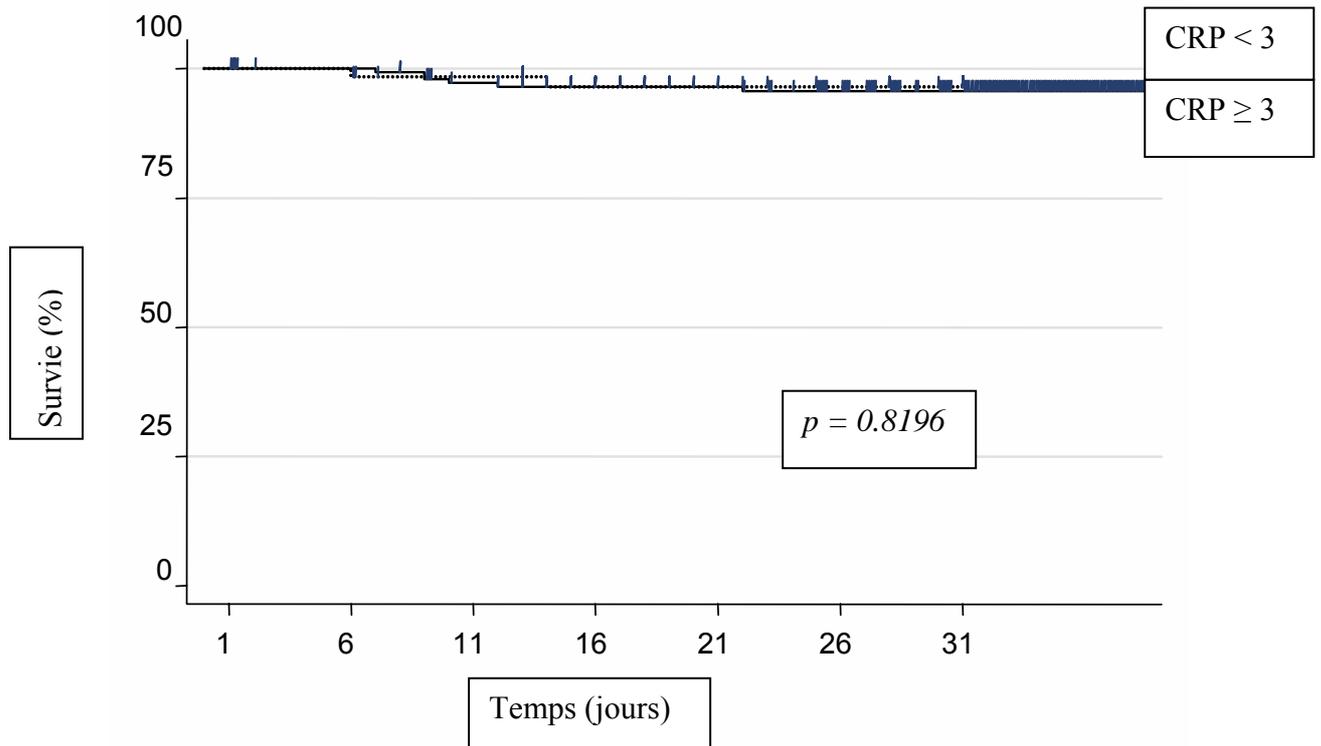


Figure 3: Courbe de survie à 30 jours, selon Kaplan-Meier, en fonction de la valeur de CRP



Modèle de prédiction de la mortalité à 30 jours

En fonction des résultats issus de l'analyse univariée, un modèle de régression logistique multiple a été constitué (tableau 13), et complété d'un modèle de régression selon COX, pour mieux comprendre l'évolution en fonction de la temporalité (tableau 14).

Tableau 13 : Modèles univarié et multiple de prédiction de mortalité par régression logistique, avec intégration du MIF

	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
PCT	10.67	2.46-46.29	0.002	39.24	1.18-1299.59	0.040
SIRS	11.32	2.21-58.02	0.004	32.43	0.63-1657.14	0.083
Albumine	0.85	0.77-0.95	0.004	0.70	0.53-0.93	0.015
Sexe	1.33	0.26-6.84	0.73	5.30	0.15-191.9	0.363
Age	1.06	0.95-1.18	0.338	0.97	0.76-1.24	0.822
Cancer	3.61	0.40-32.92	0.255	3.16	0.69-143.67	0.555
OAP	4.33	0.80-23.35	0.088	1.54	0.03-70.55	0.824
vit. B12	1.0005	0.997-1.004	0.782	0.99	0.98-0.999	0.049
MIF	0.96	0.93-0.99	0.008	0.95	0.89-1.005	0.074
	N	Sn	Sp	VPP	VPN	Pseudo R²
	210	66.67%	99.02%	66.67%	99.02%	0.63

Tableau 14 : Modèle de mortalité, régression selon Cox, avec MIF, sur 218 patients

	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P
PCT	9.85	2.46-39.45	0.001	22.53	1.12-453.10	0.042
SIRS	10.24	2.06-50.76	0.004	17.68	0.70-445.78	0.081
Albumine	0.87	0.79-0.95	0.003	0.79	0.66-0.94	0.010
Sexe	1.25	0.25-6.22	0.781	2.25	0.17-30.31	0.541
Âge	1.05	0.94-1.17	0.370	0.98	0.80-1.20	0.862
Cancer	3.11	0.38-25.32	0.288	4.66	0.26-85.06	0.299
OAP	3.94	0.80-19.52	0.093	2.95	0.22-40.04	0.416
vit. B12	1.0005	0.997-1.004	0.785	0.99	0.986-0.9994	0.033
MIF	0.96	0.94-0.99	0.006	0.96	0.91-1.01	0.088
	N					
	218					

Les résultats sont congruents dans les deux modèles et montrent en analyse univariée que la PCT, le SIRS, le taux d'albumine et le MIF sont associés de manière statistiquement significative à une mortalité accrue à 30 jours. L'analyse multiple retient l'albumine, la PCT et la vitamine B12 comme variables indépendamment corrélées à la mortalité. L'interprétation des résultats est reprise dans la discussion.

6. Discussion

Pendant la période d'inclusion, 500 patients se sont présentés à l'hôpital de gériatrie des Hôpitaux Universitaires de Genève. De ceux-ci, 282 n'ont pas été enrôlés dans l'étude pour diverses raisons : la première fut l'impossibilité d'obtenir un consentement, soit en raison d'une incapacité de discernement, soit en raison du refus du patient. La deuxième cause de non-inclusion fut l'absence de prélèvement sanguin fait dans les 48 premières heures. Furent exclus également dès l'admission tous les patients n'ayant pas 75 ans révolus. Malheureusement, la proportion exacte des patients appartenant à chacune de ces catégories n'a pu être obtenue. Sur les 218 patients inclus dans l'étude, l'âge moyen est de 85 ans, ce qui correspond à l'objectif visé, soit une population très âgée. En terme de données démographiques, il faut relever également la part importante de patients venant d'un autre établissement avant l'arrivée en gériatrie, mais dans plus de la moitié de ces cas, ils n'y avaient en fait effectué qu'un court (normalement moins de 48h) séjour, principalement aux urgences.

L'âge et la durée de séjour des patients inclus en font un échantillon représentatif des admissions à l'hôpital de Gériatrie en 2002 et 2003. La proportion d'hommes dans l'étude est légèrement plus faible, sans qu'une explication ait été trouvée.

Les comorbidités les plus fréquemment retrouvées furent l'insuffisance rénale (37.0 %), les chutes (30.3%), les démences (26.9%), le diabète de type 2 (18.4%) et les fractures (17.4%), pathologies extrêmement fréquentes chez le sujet âgé. La proportion de démence est par ailleurs très probablement sous-évaluée, d'une part parce qu'à l'admission à l'hôpital de nombreux patients atteints de troubles cognitifs n'ont pas encore de diagnostic établi, d'autre part en raison de l'exclusion de tous les patients incapables de discernement, situation fréquente chez les patients atteints de démence sévère.

A l'admission, 23% des patients présentaient un SIRS positif, ce qui s'est révélé inférieur aux 37% retrouvés lors de la précédente étude conduite à l'hôpital de Gériatrie de Genève. Une des raisons retenues fut l'incidence moins importante de virose dans notre période d'inclusion par rapport à celle de la précédente étude.

Facteurs associés à la présence d'une infection à J5.

Dans notre modèle de prédiction multiple (tableau 8), il faut noter la part prépondérante de la suspicion clinique d'infection posée à l'admission. Pour rappel, cette suspicion était établie sur les données anamnestiques, cliniques et biologiques initiales, sans connaissance de la valeur de la procalcitonine ou des éventuels prélèvements bactériologiques. Les modèles effectués sans cette valeur sont caractérisés par une baisse abrupte de la variance expliquée (R^2). En cherchant à détecter les infections qui n'étaient pas initialement suspectées, seule la CRP garde un rôle statistiquement significatif. Pour cette valeur, un seuil limite à 3 a été retenu, ce qui provoque probablement une perte importante de spécificité.

Quant à la PCT, si elle est effectivement associée à une infection bactérienne à J5 en analyse univariée, on remarque qu'elle n'apporte pas d'aide supplémentaire par rapport aux autres variables utilisées couramment. En particulier, il faut remarquer le défaut majeur de sensibilité (24%), malgré sa bonne spécificité (94%), avec une valeur prédictive positive de 54% et une valeur prédictive négative de 80%, rendant son utilisation difficile en pratique quotidienne dans cette indication. Cela est renforcé par l'association avec une infection à J5 retrouvée en analyse univariée qui disparaît complètement dans les modèles multiples.

A l'opposé, une méta-analyse récente sur des populations jeunes montre que la procalcitonine est un marqueur utile pour détecter une infection bactérienne, présentant à la fois une bonne

sensibilité (88%) et spécificité (81%) (28). Chez une autre population de patients d'âge moyen de 68 ans admis à l'hôpital avec une fièvre et/ou une CRP élevée et/ou une VS élevée, la sensibilité pour une valeur seuil de procalcitonine à 0.5 était de 65%(29). La sensibilité de notre collectif est donc très en-dessous des études précédentes (28-32) alors que la spécificité semble conservée. Les explications possibles sont nombreuses : en premier lieu les caractéristiques des groupes étudiés sont très diverses, et les études adultes ont été souvent réalisées sur de plus petits collectifs (entre 90 et 165 patients) (8, 9, 30, 31). Les critères d'inclusions varient, eux aussi, du patient fébrile (30), au patient présentant un SIRS, voire un sepsis (8, 9). De plus, plusieurs de ces études ont été effectuées dans des milieux de soins intensifs, dans lesquels les infections sont souvent plus sévères. En effet, il semble que la sensibilité de la PCT est bien meilleure chez les patients sévèrement malades ou admis aux soins intensifs. Par contre, lorsque les patients étudiés présentent des infections focales (8) ou sans répercussion sévère (9, 31), la sensibilité est moins bonne : par exemple, chez 63 patients atteints soit de pneumopathie communautaire aigue, soit de pyélonéphrite aigue, comparée à 30 sujets contrôle, la PCT affichait une sensibilité de 61% et 44%, respectivement (8).

Cependant, peu d'études ont été effectuées dans des départements de médecine d'urgence : dans un petit groupe de patients, Guven H et al (33) montre que la PCT est un meilleur facteur prédicteur d'infection (sensibilité 78%) que le comptage des globules blancs ou la CRP : Toutefois, à nouveau, les cas étudiés semblent plus gravement atteints puisque 65% présentent une bactériémie, et que la mortalité hospitalière est de 30%.

De manière opposée, chez des adultes d'âge moyen de 47 ans se présentant en salle d'urgence avec une suspicion d'infection ou d'inflammation, Hausfater et al (32) trouve pour une PCT avec une valeur seuil à 0.5 une sensibilité de 35% pour un phénomène infectieux, la spécificité étant similaire à la nôtre. Son analyse des vrais positifs et faux négatifs montre un

taux de globules blancs plus important dans le groupe des vrais positifs, suggérant des infections plus graves dans ce groupe.

Dans notre étude, l'analyse des faux négatifs et des vrais positifs (tableaux 10 et 11) semble également montrer que les patients exprimant la procalcitonine en présence d'une infection bactérienne, expriment aussi de manière plus importante que les patients infectés avec une procalcitonine inférieure à 0.5 ng/ml d'autres paramètres inflammatoires telles la CRP, la leucocytose ou la déviation gauche. Ceci pourrait indiquer que le manque de sensibilité de la PCT chez la personne âgée pour la prédiction d'un état infectieux bactérien confirmé au 5^{ème} jour est fonction de la capacité du sujet à produire une réaction inflammatoire, ou peut-être, plus que la capacité, de l'importance de cette réponse.

Ils présentent également une fonction rénale plus altérée, ces analyses étant indices à la fois d'une infection plus grave, mais aussi d'un état clinique plus précaire. Cette conjonction de résultats pourrait encore signifier que la PCT est, plus qu'un marqueur de l'infection, un marqueur de sévérité de l'atteinte infectieuse.

Une autre explication pourrait être reliée à la cinétique de la procalcitonine, qui a peut-être été mesurée trop tôt dans notre étude, expliquant la baisse de sensibilité. Cela semble toutefois peu probable étant donné que plus de 90% des patients inclus avaient présenté des symptômes plus de 48 heures avant l'hospitalisation.

Un des points fréquemment discuté dans les publications actuelles est le manque de sensibilité du test utilisé dans notre étude, en comparaison avec des procédés plus récents, avec un seuil de détection à 0.5ng/ml (34). On peut y répondre que nos résultats relèvent une sensibilité très abaissée de la PCT dans la détection d'une infection bactérienne, y compris lorsqu'on la compare aux sensibilités trouvées dans d'autres études utilisant le même test (6, 9, 28, 29, 31). De la même manière, la valeur seuil de détection utilisée est similaire aux autres études du domaine (6, 9, 29, 31, 35). De plus, le test faisant référence actuellement n'est par ailleurs pas

encore validé chez la personne âgée (cohorte de 18-62 ans) (36). Il n'était également pas disponible lors de la soumission du protocole au comité d'éthique.

Finalement, le manque de sensibilité peut être secondaire à un défaut de production lié au processus de vieillissement. D'une part, le site de production de la procalcitonine n'est pas encore définitivement établi, et si le foie est souvent évoqué, aucune corrélation entre le taux d'albumine (en admettant qu'elle puisse être un marqueur de la fonction hépatique) et celui de PCT n'a été mise en évidence. D'autre part, plusieurs fonctions biologiques, et notamment le niveau du système immunitaire sont modifiées par le vieillissement. Il y a actuellement quelques évidences qui montrent par exemple un transfert de la réponse lymphocytaire Th1 vers une réponse Th2 face à un stress aigu chez la personne âgée, impliquant également une diminution des taux de TNF- α , d'IL-6 et d'autres cytokines pro-inflammatoires (37, 38). Or il a été montré que la sécrétion de PCT dépend de ces cytokines (39, 40).

L'apport de la PCT à la détection d'un état infectieux bactérien est donc sur la base de cet étude nul chez la personne âgée admise en secteur de soins aigus. Cependant, compte tenu de nos résultats, il est possible qu'elle ait un rôle intéressant chez les patients présentant des états inflammatoires ou des pathologies aiguës sévères, sa sensibilité semblant varier avec la sévérité de l'infection. Par contre, de manière surprenante, ni l'âge, ni le nombre important de comorbidités ne diminuent la spécificité du test.

A défaut d'être utilisée comme facteur prédictif d'une infection bactérienne, il est dès lors possible que la PCT devienne un élément pronostique dans les états infectieux. Mais cela reste à déterminer.

Mortalité

La mortalité globale de 3.7% à 30 jours correspond globalement au chiffre attendu pour une population gériatrique hospitalisée.

Les modèles effectués en intégrant toutes les valeurs (y compris la mesure d'indépendance fonctionnelle, MIF) permettent de mettre en évidence 3 facteurs principaux associés à une mortalité accrue : la vitamine B12, l'albumine et la procalcitonine. Les 2 premières variables ont déjà été bien étudiées (24). La corrélation significative entre un taux de PCT ≥ 0.5 ng/ml et une mortalité augmentée à 30 jours peut être expliquée de deux manières :

- 1) la PCT ayant été étudiée comme un facteur prédictif et pronostique d'infections bactériennes, notamment aux soins intensifs (41, 42), il est possible d'imaginer que le groupe PCT positif avait des infections plus graves et, par là même, une mortalité plus élevée. Toutefois, les infections confirmées au 5^{ème} jour n'ont eu aucun pouvoir prédictif démontrable sur la mortalité, à la fois en analyse univariée et multiple. De plus la PCT n'était positive que dans 24% des infections bactériennes.
- 2) par ailleurs, notre étude montre que la procalcitonine, plus qu'un facteur prédictif d'infection bactérienne, est un marqueur de la sévérité de la réponse inflammatoire. Dès lors, plus que sa présence, l'amplitude de cette réponse inflammatoire serait responsable, ou au moins associée, à une mortalité accrue.

Une limite importante à cette interprétation repose sur le très faible nombre de décès retrouvé dans l'étude. En effet, 8 décès ont été enregistrés parmi les 218 patients, 4 dans le groupe PCT ≥ 0.5 ng/ml et 4 dans celui avec un taux de PCT inférieur à la valeur seuil de notre étude. Si la

différence est statistiquement significative, ce résultat doit être confirmé dans un plus grand groupe de patients avant qu'un lien puisse être formellement établi.

D'autant plus, notre modèle d'analyse multiple comporte un grand nombre de variables pour un collectif très faible. Il est donc le reflet de notre population, et permet de mieux appréhender comment les variables sont associées entre elles sans permettre d'extrapoler à une situation plus générale. Il serait nécessaire de le valider sur un autre collectif plus important pour faire la preuve de son utilité.

Il est finalement intéressant de constater que, dans notre modèle, les co-morbidités selon l'index de Charlson ne sont pas associées significativement à une mortalité augmentée à 30 jours, ce qui n'est guère surprenant, puisque cet index est validé pour exprimer un risque de mortalité à 1 an.

7. Conclusion

Aucune donnée n'était publiée avant ce travail sur le rôle de la procalcitonine chez la personne âgée (43). Sur la base des résultats trouvés dans cette recherche plusieurs éléments doivent être soulignés :

Qu'en terme de marqueur d'une infection, la procalcitonine ne joue pas le même rôle chez le jeune en bonne santé habituelle que chez le patient de 80 ans, polymorbide. Si le test reste spécifique, il faut noter particulièrement une perte importante de sensibilité d'une part liée à la différence de collectif, d'autre part à une réponse inflammatoire probablement très différente chez la personne âgée. La PCT n'étant dès lors qu'un marqueur de sévérité de cette réponse inflammatoire.

Par contre la PCT semble associée à une mortalité accrue dans les 30 premiers jours d'hospitalisation et ce indépendamment de l'étiologie du décès et du statut fonctionnel.

Des études ultérieures sont toutefois nécessaires pour confirmer ce résultat.

Facteurs de risque

- Chirurgie récente
 - Maladie immunitaire
 - Sonde urinaire
 - Fièvre médicamenteuse
 - Cathéter veineux
 - Pancréatite
 - Autre cathéter
 - Ischémie / Infarctus
 - Neuro
 - Démence
 - Troubles déglutition
 - AVC
 - Pulmonaire
 - Diabète
 - Cirrhose
 - Corticothérapie / immunosuppresseurs
 - Insuffisance rénale
 - Charlson Index
 - Autre
- date :
- type :
- antécédents :

Biologie

- globules blancs
- plaquettes
- CRP
- albumine
- urée
- créatinine
- Cl créat
- procalcitonine
- PCT à J1
- vitamine B12

Hémocultures

- négative - positive

- Germes :

Antibiotiques préalables

- oui/non: - nom - durée ttt

Evolution à J5

- Sepsis confirmé: - origine

- Sepsis sévère

- choc septique - origine

- Bactériémie primaire

- Bactériémie secondaire

Porte d'entrée : pulmonaire - bilio/digestif - uro/génital - cutané - neuro - cathéter -dentaire

ORL

Evolution à J30

- vivant - décédé - date

- cause décès

- MIF J4

- date de sortie

Annexe 2 :

Charlson Index (23)

Pondération attribuée	Maladie
1	infarctus du myocarde
1	insuffisance cardiaque congestive
1	maladie vasculaire périphérique
1	maladie cérébro-vasculaire
1	démence
1	maladie pulmonaire chronique
1	connectivite
1	maladie ulcéreuse
1	maladie hépatique légère
1	diabète
2	hémiplégie
2	insuffisance rénale modérée à sévère
2	diabète avec dommage d'organe terminal
2	tumeur
2	leucémie
2	lymphome
3	maladie hépatique modérée à sévère
6	tumeur solide métastatique
6	SIDA

Score	mortalité à 1 an
0	12%
1 à 2	26%
3 à 4	52%
≥ 5	85%

9. Références

- 1 Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta*. 2002; 323(1-2): 17-29.
- 2 Monneret G, Pachot A, Laroche B, Picollet J, Bienvenu J. Procalcitonin and calcitonin gene-related peptide decrease LPS-induced TNF production by human circulating blood cells. *Cytokine*. 2000; 12(6): 762-764.
- 3 Nylen ES, Whang KT, Snider RH Jr, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med*. 1998; 26(6): 1001-1006.
- 4 Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med*. 1998; 24(8): 888-889.
- 5 Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol*. 2001; 18(2): 79-87.
- 6 Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2000; 26 Suppl 2: S148-S152.
- 7 Viallon A, Zeni F, Lafond P, Venet C, Tardy B, Page Y, Bertrand JC. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 1999; 28(6): 1313-1316.
- 8 Martinot M, Hansmann Y, De Martino S, Lesens O, Coumaros G, Pencreach E, Bertrand M, Christmann D. Procalcitonin in pyelonephritis and acute community acquired pneumonia in adults. *Presse Med*. 2001; 30(22): 1091-1096.

- 9 Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection*. 2000; 28(2): 68-73.
- 10 Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med*. 2000; 26(9): 1193-1200.
- 11 Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J; Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(3): 396-402.
- 12 Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guerin S, Ravilly S, Lefevre H, Royer C, Lacombe C, Palmer P, Bohuon C. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18(10): 875-881.
- 13 Monneret G, Doche C, Durand DV, Lepape A, Bienvenu J. Procalcitonin as a specific marker of bacterial infection in adults. *Clin Chem Lab Med*. 1998; 36(1): 67-68.
- 14 Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Muller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004; 363(9409): 600-607.
- 15 Kallio R, Surcel HM, Bloigu A, Syrjala H. C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-8 in the primary diagnosis of infections in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2000; 36(7): 889-894.
- 16 Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med*. 1998; 24(2): 185-188.

- 17 Jarrett PG, Rockwood K, Carver D, Stolee P, Cosway S. Illness presentation in elderly patients. *Arch Intern Med.* 1995; 155(10): 1060-1064.
- 18 Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am.* 1997; 11(3): 647-662.
- 19 Guillemot D, Courvalin P; French Working Party to Promote Research to Control Bacterial Resistance. Better control of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(4): 542-547.
- 20 Hubl W, Krassler J, Zingler C, Pertschy A, Hentschel J, Gerhards-Reich C, Mack M, Demant T. Evaluation of a fully automated procalcitonin chemiluminescence immunoassay. *Clin Lab.* 2003; 49(7-8): 319-327.
- 21 Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, Kushimoto S, Yukioka H, Kato N, Totsuka K, Kikuchi K, Ikeda T, Ikeda K, Harada K, Satomura S. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother.* 2005; 11(3): 152-159.
- 22 Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med.* 2000; 26 Suppl 1: S64-S74.
- 23 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40(5): 373-383.
- 24 Ponzetto M, Maero B, Maina P, Rosato R, Ciccone G, Merletti F, Rubenstein LZ, Fabris F. Risk factors for early and late mortality in hospitalized older patients: the continuing importance of functional status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003; 58(11): 1049-1054.
- 25 World Health Organisation: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic criteria for research. Geneva, World Health Organization, 1993.

- 26 Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB, Rosati RA. Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Stat Med.* 1984; 3(2): 143-152.
- 27 Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* 1996; 15(4): 361-387.
- 28 Simon L, Gauvin F, Amre DK, 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.* 2004; 39(2): 206-217.
- 29 Delevaux I, Andre M, Colombier M, Albuisson E, Meylheuc F, Begue RJ, Piette JC, Aumaitre O. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(4): 337-340.
- 30 Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer JM, May T, Hoen B. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis.* 2002; 35(2): 156-161.
- 31 Chan YL, Tsenq CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care.* 2004; 8(1): R12-R20.
- 32 Hausfater P, Garric S, Ayed SB, Rosenheim M, Bernard M, Riou B. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study. *Clin Infect Dis.* 2002; 34(7): 895-901.
- 33 Guven H, Altintop L, Baydin A, Esen S, Aygun D, Hokelek M, Doganay Z, Bek Y. Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *Am J Emerg Med.* 2002; 20(3): 202-206.

- 34 Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin – you only find what you look for, and you only look for what you know. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54(3): 546.
- 35 Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med.* 2000; 28(6): 1828-1832.
- 36 Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Seidel-Mueller E, Beier W, Bergmann A. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab.* 2002; 48(5-6): 263-270.
- 37 Lord JM, Butcher S, Killampali V, Lascelles D, Salmon M. Neutrophils ageing and immunesenescence. *Mech Ageing Dev.* 2001; 122(14): 1521-1535.
- 38 Castle SC. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis.* 2000; 31(2): 578-585.
- 39 Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Muller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med.* 2004; 32(8): 1715-1721.
- 40 Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000; 49 Suppl 1: S57-S61.
- 41 Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escrivan T, Guery B. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection.* 2005; 33(4): 257-263.
- 42 Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, Cohen Y. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004; 32(5): 1166-1169.
- 43 Stucker F, Herrmann F, Graf JD, Michel JP, Krause KH, Gavazzi G. Procalcitonin and infection in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53(8): 1392-1395.

Remerciements : à mes directeurs de thèse et à Gaëtan, pour leur aide et leurs relectures attentives, à ma famille et à mes amis, pour leur soutien et leur patience, et aux médecins et infirmiers de l'hôpital de Gériatrie, pour leur contribution à la récolte de données.