

**UNIVERSITE MOHAMMED V -SOUISSI-  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT-**

*ANNEE: 2013*

*THESE N°: 09*

**LA PROCALCITONINE : OUTIL  
DIAGNOSTIQUE, PRONOSTIQUE ET GUIDE  
THÉRAPEUTIQUE DANS LES INFECTIONS  
BACTÉRIENNES**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le:.....*

**PAR**

*Melle. Taidi Louahabi Habiba*

*Née le 01 Janvier 1987 à Tetouan*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie**

**MOTS CLES** : Procalcitonine, états septiques, CRP, infection bactérienne.

**MEMBRES DE JURY**

**Mr. M. ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**PRESIDENT**

**Mme. S. TELLAL**

Professeur de Biochimie

**RAPPORTEUR**

**Mr. A. AGADR**

Professeur de Pédiatrie

**Mme. S. EL HAMZAOUI**

Professeur de Microbiologie

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إنك أنت العليم  
الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI**

**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur AbdelmajidBELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen: Professeur NajiaHAJJAJ  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

*PROFESSEURS:*

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie  
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed
7. Pr. HAMANI Ahmed\*
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
9. Pr. SBIHI Ahmed
10. Pr. TAOBANE Hamid\*

Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Anesthésie –Réanimation  
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali\*
12. Pr. BENOMAR M'hammed
13. Pr. BENSOUDA Mohamed
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'Barek \*
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENSAID Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain \*
31. Pr. IRAQI Ghali
32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
athologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale

35. Pr. CHAHED OUAZZANI Houriaép.TAOBANE	Gastro-Entérologie
36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq	Pneumo-phtisiologie
37. Pr. EL HAITEM Naïma	Cardiologie
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*	Chimie-Toxicologie Expertise
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
41. Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
42. Pr. OHAYON Victor*	Médecine Interne
43. Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
45. Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
46. Pr. FAIK Mohamed	Urologie
47. Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
48. Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
50. Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
53. Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
54. Pr. CHKOFF Rachid	Urologie
55. Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
56. Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
57. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
58. Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
59. Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
61. Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
62. Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
67. Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
68. Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
69. Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique

70. Pr. CHABRAOUI Layachi
71. Pr. CHANA El Houssaine\*
72. Pr. CHERRAH Yahia
73. Pr. CHOKAIRI Omar
74. Pr. FAJRI Ahmed\*
75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*
76. Pr. KHATTAB Mohamed
77. Pr. NEJMI Maati
78. Pr. OUAALINE Mohammed\*
79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
80. Pr. TAOUFIK Jamal

Biochimie et Chimie  
 Ophtalmologie  
 Pharmacologie  
 Histologie Embryologie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Préventive, Santé  
 Pharmacologie  
 Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

81. Pr. AHALLAT Mohamed
82. Pr. BENOUDA Amina
83. Pr. BENSOUADA Adil
84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
85. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
86. Pr. CHRAIBI Chafiq
87. Pr. DAOUDI Rajae
88. Pr. DEHAYNI Mohamed\*
89. Pr. EL HADDOURY Mohamed
90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
91. Pr. FELLAT Rokaya
92. Pr. GHAFIR Driss\*
93. Pr. JIDDANE Mohamed
94. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
95. Pr. TAGHY Ahmed
96. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Gastro-entérologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Neurochirurgie  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie

#### Mars 1994

97. Pr. AGNAOU Lahcen
98. Pr. AL BAROUDI Saad
99. Pr. BENCHERIFA Fatiha
100. Pr. BENJAAFAR Noureddine
101. Pr. BENJELLOUN Samir
102. Pr. BEN RAIS Nozha
103. Pr. CAOUI Malika
104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
106. Pr. EL AOUAD Rajae
107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
108. Pr. EL HASSANI My Rachid
109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*
111. Pr. ERROUGANI Abdelkader
112. Pr. ESSAKALI Malika
113. Pr. ETTAYEBI Fouad

Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Ophtalmologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie Générale  
 Biophysique  
 Biophysique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Gynécologie Obstétrique  
 Immunologie  
 Traumato-Orthopédie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Cardio- Vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Immunologie  
 Chirurgie Pédiatrique

114. Pr. HADRI Larbi\*  
 115. Pr. HASSAM Badredine  
 116. Pr. IFRINE Lahssan  
 117. Pr. JELTHI Ahmed  
 118. Pr. MAHFOUD Mustapha  
 119. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
 120. Pr. OULBACHA Said  
 121. Pr. RHRAB Brahim  
 122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR  
 123. Pr. SLAOUI Anas

Médecine Interne  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique  
 Traumatologie – Orthopédie  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie –Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

124. Pr. ABBAR Mohamed\*  
 125. Pr. ABDELHAK M'barek  
 126. Pr. BELAIDI Halima  
 127. Pr. BRAHMI Rida Slimane  
 128. Pr. BENTAHILA Abdelali  
 129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
 130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
 131. Pr. CHAMI Ilham  
 132. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae  
 133. Pr. EL ABBADI Najia  
 134. Pr. HANINE Ahmed\*  
 135. Pr. JALIL Abdelouahed  
 136. Pr. LAKHDAR Amina  
 137. Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Neurologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Gynécologie – Obstétrique  
 Traumatologie – Orthopédie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Neurochirurgie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie

Mars 1995

138. Pr. ABOUQUAL Redouane  
 139. Pr. AMRAOUI Mohamed  
 140. Pr. BAIDADA Abdelaziz  
 141. Pr. BARGACH Samir  
 142. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane\*  
 143. Pr. BENZAOUZ Mustapha  
 144. Pr. DIMOU M'barek\*  
 145. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*  
 146. Pr. EL MESNAOUI Abbes  
 147. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
 148. Pr. FERHATI Driss  
 149. Pr. HASSOUNI Fadil  
 150. Pr. HDA Abdelhamid\*  
 151. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
 152. Pr. IBRAHIMY Wafaa  
 153. Pr. MANSOURI Aziz  
 154. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
 155. Pr. RZIN Abdelkader\*  
 156. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
 157. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Médecine Préventive, Santé Publique  
 Cardiologie  
 Urologie  
 Ophtalmologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Génétique  
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

158. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
159. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
160. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
161. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
162. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
163. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
164. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
165. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
166. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
167. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
168. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
169. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
170. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
171. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

172. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
173. Pr. BEN AMAR Abdeselem	Chirurgie Générale
174. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
175. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
176. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
177. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
178. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
179. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
180. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
181. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
182. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
183. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
184. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
185. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
186. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
187. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
188. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
189. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
190. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
191. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

192. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-entérologie
193. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie

194. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
195. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
196. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
197. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
198. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
199. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
200. Pr. LAZRAK Khalid ( M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

201. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
202. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
203. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

204. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
205. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
206. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophthalmologie
207. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
208. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
209. Pr. CHAOUI Zineb	Ophthalmologie
210. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
211. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
212. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
213. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
214. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
215. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
216. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
217. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
218. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
219. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
220. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
221. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
222. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

223. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
224. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
225. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
226. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
227. Pr. BENCHEKROUN Nabih	Ophthalmologie
228. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
229. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation

230. Pr. EL HASSANI Amine  
231. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
232. Pr. EL KHADER Khalid  
233. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
234. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
235. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
236. Pr. LACHKAR Azzouz  
237. Pr. LAHLOU Abdou  
238. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
239. Pr. MAHASSINI Najat  
240. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
241. Pr. NASSIH Mohamed\*  
242. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

Décembre 2001

243. Pr. ABABOU Adil  
244. Pr. AOUAD Aicha  
245. Pr. BALKHI Hicham\*  
246. Pr. BELMEKKI Mohammed  
247. Pr. BENABDELJLIL Maria  
248. Pr. BENAMAR Loubna  
249. Pr. BENAMOR Jouda  
250. Pr. BENELBARHDADI Imane  
251. Pr. BENNANI Rajae  
252. Pr. BENOACHANE Thami  
253. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
254. Pr. BERRADA Rachid  
255. Pr. BEZZA Ahmed\*  
256. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
257. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
258. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
259. Pr. CHAT Latifa  
260. Pr. CHELLAOUI Mounia  
261. Pr. DAALI Mustapha\*  
262. Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
263. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
264. Pr. EL HIJRI Ahmed  
265. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
266. Pr. EL MADHI Tarik  
267. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
268. Pr. EL OUNANI Mohamed  
269. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
270. Pr. ETTAIR Said

Anesthésie-Réanimation  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Cardiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Pédiatrie

271. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 272. Pr. GOURINDA Hassan  
 273. Pr. HRORA Abdelmalek  
 274. Pr. KABBAJ Saad  
 275. Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 276. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 277. Pr. LEKEHAL Brahim  
 278. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 279. Pr. MEDARHRI Jalil  
 280. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 281. Pr. MOHSINE Raouf  
 282. Pr. NABIL Samira  
 283. Pr. NOUINI Yassine  
 284. Pr. OUALIM Zouhir\*  
 285. Pr. SABBAH Farid  
 286. Pr. SEFIANI Yasser  
 287. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
 288. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie  
 Urologie

Décembre 2002

289. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 290. Pr. AMEUR Ahmed \*  
 291. Pr. AMRI Rachida  
 292. Pr. AOURARH Aziz\*  
 293. Pr. BAMOU Youssef \*  
 294. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 295. Pr. BENBOUAZZA Karima  
 296. Pr. BENZEKRI Laila  
 297. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
 298. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 299. Pr. BICHRHA Mohamed Zakariya  
 300. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 301. Pr. CHKIRATE Bouchra  
 302. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 303. Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
 304. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 305. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 306. Pr. EL MANSARI Omar\*  
 307. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 308. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 309. Pr. HADDOUR Leila  
 310. Pr. HAJJI Zakia  
 311. Pr. IKEN Ali  
 312. Pr. ISMAEL Farid

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie

313. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 314. Pr. KRIOULE Yamina  
 315. Pr. LAGHMARI Mina  
 316. Pr. MABROUK Hfid\*  
 317. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 318. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 319. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 320. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 321. Pr. OUJILAL Abdelilah  
 322. Pr. RACHID Khalid \*  
 323. Pr. RAISS Mohamed  
 324. Pr. RHOU Hakima  
 325. Pr. SIAH Samir \*  
 326. Pr. THIMOU Amal  
 327. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 328. Pr. ZRARA Ibtisam\*

Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

**PROFESSEUR**  
**AGREGES**

Janvier 2004

329. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 330. Pr. AMRANI Mariam  
 331. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 332. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 333. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 334. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 335. Pr. BOULAADAS Malik  
 336. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 337. Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 338. Pr. CHERRADI Nadia  
 339. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 340. Pr. EL HANCHI ZAKI  
 341. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 342. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 343. Pr. HACHI Hafid  
 344. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 345. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 346. Pr. KHABOUZE Samira  
 347. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 348. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 349. Pr. MOUGHIL Said  
 350. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 351. Pr. SAADI Nozha  
 352. Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
 353. Pr. TARIB Abdelilah\*  
 354. Pr. TIJAMI Fouad  
 355. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

### **Janvier 2005**

356. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
357. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
358. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
359. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
360. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
361. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophthalmologie
362. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
363. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
364. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
365. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
366. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophthalmologie
367. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
368. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophthalmologie
369. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
370. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophthalmologie
371. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
372. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
373. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
374. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
375. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
376. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophthalmologie
377. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
378. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
379. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
380. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
381. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
382. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
383. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophthalmologie
384. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

### **AVRIL 2006**

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire

432. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 434. Pr. DOGHMI Nawal  
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa  
 436. Pr. FELLAT Ibtiham  
 437. Pr. FAROUDY Mamoun  
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham  
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
 442. Pr. JROUNDI Laila  
 443. Pr. KARMOUNI Tariq  
 444. Pr. KILI Amina  
 445. Pr. KISRA Hassan  
 446. Pr. KISRA Mounir  
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 450. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 451. Pr. NAZIH Naoual  
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 453. Pr. SAFI Soumaya\*  
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 455. Pr. SEFIANI Sana  
 456. Pr. SOUALHI Mouna  
 457. Pr. TELLAL Saida\*  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Gastro-entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila  
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 461. Pr. LALAOU SALIM Jaafar \*  
 462. Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 463. Pr. TOUATI Zakia  
 464. Pr. OUZZIF Ezzohra \*  
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 466. Pr. SELKANE Chakir \*  
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 469. Pr. EL ABSI Mohamed  
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad \*

Anatomie pathologique  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésier réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Cardiologie  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale

472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 473. Pr. GHARIB Nouredine  
 474. Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 475. Pr. ISMAILI Nadia  
 476. Pr. MASRAR Azlarab  
 477. Pr. RABHI Monsef \*  
 478. Pr. MRABET Mustapha \*  
 et hygiène  
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 480. Pr. SEFFAR Myriame  
 481. Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 482. Pr. MRANI Saad \*  
 483. Pr. GANA Rachid  
 484. Pr. ICHOU Mohamed \*  
 485. Pr. TACHFOUTI Samira  
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 487. Pr. MELLAL Zakaria  
 488. Pr. AMMAR Haddou \*  
 489. Pr. AOUIFI Sarra  
 490. Pr. TLIGUI Houssain  
 491. Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 492. Pr. ACHACHI Leila  
 493. Pr. MARC Karima  
 494. Pr. BENZIANE Hamid \*  
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 496. Pr. EL OMARI Fatima  
 497. Pr. MAHI Mohamed \*  
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 499. Pr. KEBDANI Tayeb  
 500. Pr. SIFAT Hassan \*  
 501. Pr. HADADI Khalid \*  
 502. Pr. ABIDI Khalid  
 503. Pr. MADANI Naoufel  
 504. Pr. TANANE Mansour \*  
 505. Pr. AMHAJJI Larbi \*

Chirurgie générale  
 Chirurgie plastique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Dermatologie  
 Hématologie biologique  
 Médecine interne  
 Médecine préventive santé publique  
  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Virologie  
 Neuro chirurgie  
 Oncologie médicale  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 ORL  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Pharmacie clinique  
 Pharmacie galénique  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Réanimation médicale  
 Réanimation médicale  
 Traumatologie orthopédie  
 Traumatologie orthopédie

#### Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. AZENDOUR Hicham \*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen

Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie  
 Cardiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimiHachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

### **Octobre 2010**

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique

Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. RAISSOUNI Zakaria\*  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. LEZREK Mounir  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*

Chirurgie plastique et réparatrice  
 Chirurgie pédiatrique  
 Urologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 ORL  
 Ophtalmologie  
 Hématologie  
 Anatomie pathologique  
 Anatomie pathologique  
 Physiologie  
 Biochimie chimie  
 Microbiologie

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**  
**PROFESSEURS**

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUAZZANI LallaChadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
 Biochimie  
 Pharmacologie  
 Histologie-Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Applications Pharmaceutiques  
 Génétique Humaine  
 Microbiologie  
 Biochimie  
 Physiologie  
 Chimie Analytique  
 Pharmacognosie  
 Zootechnie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique  
 Pharmacologie  
 Biochimie  
 Biologie  
 Biochimie  
 Chimie Organique  
 Pharmacognosie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique

*\* Enseignants Militaire*



# *DEDICACES*

*A tous les membres de ma famille*



*Vous avez toujours fait preuve d'attachement, de sincérité, et de considération envers ma personne.*

*Je voudrais pouvoir vous apporter ici la chaleur de mon affection et de mon amour.*

*Votre aide, votre générosité extrême, votre soutien, étaient pour moi une source de courage, de conscience et de patience.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer longue vie.*

*A tous mes maîtres, professeurs à la faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.*

*A tous ceux qui me sont chers*

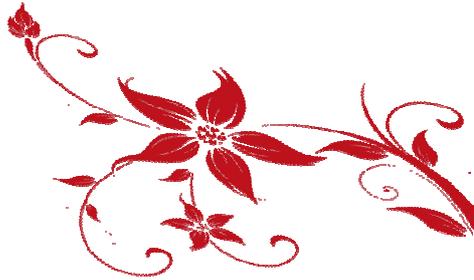


*REMERCIEMENTS*

*A notre maître et président de thèse*

*Monsieur Mimoun Zouhdi*

*Professeur de Microbiologie*



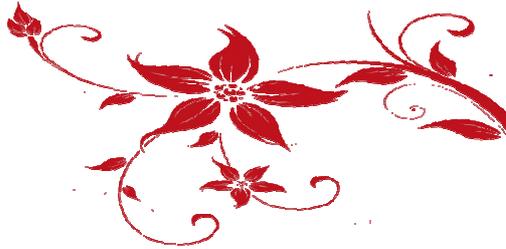
*En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur.*

*Votre compétence, votre rigueur et vos qualités humaines exemplaires,  
ont toujours suscité notre admiration.*

*Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail, l'expression de  
notre très haute considération et notre profonde gratitude.*

*A notre maître et rapporteur de thèse*  
*Madame Saida Tellal*

*Professeur de Biochimie*



*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous la conseillère et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.*

*Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect.*

*Nous tenons à vous adresser nos plus vifs remerciements pour nous avoir suggéré ce sujet très passionnant.*

*Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, chère Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude*

*A notre maître et juge de thèse*  
*Monsieur Aomar Agadr*

*Professeur de pédiatrie*



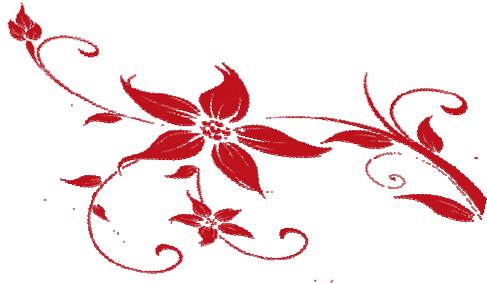
*C'est un réel plaisir et un honneur pour nous de vous compter  
parmi les membres de ce jury de thèse.*

*En dépit de vos nombreuses occupations vous avez accepté de  
venir juger ce travail.*

*Veillez trouver, cher maître, l'expression de notre très haute  
considération et notre profonde gratitude.*

*A notre maître et juge de thèse*  
*Madame Sakina El Hamzaoui*

*Professeur de Microbiologie*



*Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous  
faites en siégeant dans notre jury.*

*Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle  
vous avez accepté de juger notre travail*

*Veillez croire, cher Maître, à l'expression de notre profond  
respect et de notre considération*

## Les figures

<b>Figure N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Figure 1</b>	Représentation schématique de la biosynthèse de la PCT	<b>16</b>
<b>Figure 2</b>	Structure de la PCT	<b>16</b>
<b>Figure 3</b>	Représentation schématique de la synthèse de la PCT dans les conditions normales et au cours d'une infection bactérienne	<b>18</b>
<b>Figure 4</b>	Représentation schématique de la PCT et de ses produits de clivage dans les cellules parenchymateuses, en cas d'infection bactérienne	<b>19</b>
<b>Figure 5</b>	Cinétique de la PCT selon l'étude allemande de Brunkhorst	<b>21</b>
<b>Figure 6</b>	Schéma représentant la technique sandwich	<b>23</b>
<b>Figure 7</b>	Analyseur Elcesys et Cobas modular E 170	<b>24</b>
<b>Figure 8</b>	Test PCT- Q (BRAHMS).	<b>25</b>
<b>Figure 9</b>	Appareil de VIDAS (BRAHMS)	<b>26</b>
<b>Figure 10</b>	Appareil Kryptor (BRAHMS).	<b>27</b>
<b>Figure 11</b>	Graphe présentant les résultats de la prescription d'antibiotique dans les deux groupes étudiés (Christ-Crain 2004).	<b>68</b>
<b>Figure 12</b>	Graphe présentant les résultats de la durée d'antibiothérapie (jours) dans les deux groupes étudiés (Michel Wolffa 2010)	<b>72</b>
<b>Figure 13</b>	Graphe présentant les résultats des études de la PCT pour optimiser la durée (jours) de l'antibiothérapie, résultats des principales études	<b>74</b>
<b>Figure 14</b>	Aide de la PCT dans le diagnostic du sepsis	<b>82</b>
<b>Figure 15</b>	Aide de la PCT au monitoring des patients septiques	<b>84</b>

## Les tableaux

<b>Tableau N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau I</b>	Définitions clinicobiologiques des états septiques selon Brun Buisson C	<b>5</b>
<b>Tableau II</b>	Performances de la PCT et de la CRP pour le diagnostic d'infection bactérienne versus inflammation sans infection (méta-analyse de Simon, 2004)	<b>29</b>
<b>Tableau III</b>	Performances de la PCT, de la CRP et du taux de leucocytes pour le diagnostic d'infection bactérienne (Guyen, 2002).	<b>31</b>
<b>Tableau IV</b>	Valeurs de la PCT dans différentes situations d'infection et d'absence d'infection (De Kruif, 2010)	<b>33</b>
<b>Tableau V</b>	Performances de la PCT pour le diagnostic d'infection bactérienne: résultats des études	<b>34</b>
<b>Tableau VI</b>	Résumé des études observationnelles évaluant la PCT dans les pneumonies	<b>38</b>
<b>Tableau VII</b>	Sensibilité et spécificité de l'analyse cytochimique du LCR et de la PCT pour le diagnostic de méningite bactérienne (Viallon 1999).	<b>40</b>
<b>Tableau VIII</b>	Performances diagnostiques du taux de leucocytes sanguin, de la CRP, de la PCT et de l'analyse cytochimique du LCR pour le diagnostic de méningite bactérienne (Jereb 2001)	<b>42</b>
<b>Tableau IX</b>	Performances de la clinique, de l'analyse du LCR, de la CRP et de la PCT sérique pour le diagnostic de méningite bactérienne (Ray 2007).	<b>43</b>
<b>Tableau X</b>	Une synthèse des principaux résultats des quatre études	<b>44</b>
<b>Tableau XI</b>	Valeurs et performances diagnostiques de la PCT et de la CRP dans les endocardites infectieuses (Kocazeybek 2003).	<b>49</b>
<b>Tableau XII</b>	Performances diagnostiques du dosage de la PCT dans l'infection materno-foetale	<b>52</b>
<b>Tableau XIII</b>	Résumé des études ayant évalué la PCT pour le diagnostic différentiel infection bactérienne /	<b>56</b>

	poussée de maladie auto-immune	
<b>Tableau XIV</b>	Comparaison des taux de PCT suivant le caractère documenté ou non de la fièvre chez les patients neutropéniques	<b>57</b>
<b>Tableau XV</b>	Critères d'évaluation diagnostique de la PCT dans le cadre des bactériémies chez les neutropéniques	<b>59</b>
<b>Tableau XVI</b>	PCT et sévérité de l'infection	<b>63</b>
<b>Tableau XVII</b>	Synthèse des études comparant l'antibiothérapie guidée par la PCT à la prise en charge habituelle	<b>73</b>
<b>Tableau XVIII</b>	Valeurs de référence et interprétation des concentrations de PCT plasmatique données par la société BRAHMS	<b>83</b>

## Liste des abréviations

<b>AA</b>	: Acide aminé
<b>AGPI</b>	: Acide gras polyinsaturé
<b>ANP</b>	: Peptide natriurétique de type A
<b>APACHE II</b>	: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
<b>ARNm</b>	: Acide ribonucléique messenger
<b>AROC</b>	: Aire sous la courbe ROC
<b>BGN</b>	: Bacille Gram Négatif
<b>CGRP</b>	: Calcitonin gene related peptide
<b>CHU</b>	: Centre hospitalier universitaire
<b>CIVD</b>	: Coagulation intravasculaire disséminée
<b>CRP</b>	: C réactive Protéine
<b>CNS</b>	: Staphylocoque Coagulase Négative
<b>DMSA</b>	: Acide dimercaptosuccinique
<b>DAMPs</b>	: Damage Associated Molecular Patterns
<b>EAA</b>	: Endotoxine Activity Assay
<b>EDTA</b>	: Acide éthylène diamine tétraacétique
<b>EABPO</b>	: Exacerbation aiguë de broncho pneumopathie obstructive
<b>EI</b>	: Endocardite infectieuse
<b>GB</b>	: Globule blanc
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>INF-<math>\alpha</math></b>	: Interféron- $\alpha$
<b>IMF</b>	: Infection materno-foetale
<b>IC</b>	: Intervalle de confiance
<b>LTC4</b>	: lymphocyte C 4
<b>LTD4</b>	: lymphocyte D 4
<b>LBP</b>	: Lipoprotein Binding Protein
<b>LCR</b>	: Liquide céphalo rachidien
<b>LED</b>	: Lupus érythémateux disséminé
<b>LPS</b>	: Lipopolysaccharides
<b>MAMPs</b>	: Motifs moléculaires microbiens multiples
<b>MH</b>	: Maladie de Horton
<b>NFS</b>	: Numération de la formule sanguine
<b>PIRO</b>	: Prédisposition, Infection, Réponse, Défaillance d'Organe
<b>PM</b>	: Poids moléculaire
<b>PGE</b>	: Prostaglandine
<b>PCT</b>	: Procalcitonine

<b>PPR</b>	: Pseudo polyarthrite rhumatoïde
<b>PAC</b>	: Pneumopathie aigue communautaire
<b>RVN</b>	: Rapport de vraisemblance négatif
<b>RVP</b>	: Rapport de vraisemblance positif
<b>ROC</b>	: Receiver operating characteristic
<b>RR</b>	: Risque relatif
<b>SFAR</b>	: Société Français d'Anesthésie Réanimation
<b>SOFA</b>	: Sequential Organ Failure Assesement
<b>SIRS</b>	: Syndrome de réponse inflammatoire systémique
<b>Se</b>	: Sensibilité
<b>Sp</b>	: Spécificité
<b>SPA</b>	: Spondylarthrite ankylosante
<b>TLR</b>	: Récepteur de type Toll
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Facteur de nécrose tumorale- $\alpha$
<b>TREM</b>	: Triggering Receptor Expressed on Myeloid cell 1
<b>USI</b>	: Unité de soins intensifs
<b>VS</b>	: Vitesse de sédimentation
<b>VPP</b>	: Valeur prédictive positive
<b>VANCA</b>	:Vascularite positives (anticorps anticytoplasmiques de neutrophiles)
<b>VPN</b>	: Valeur prédictive négative

# SOMMAIRE

<b>I.INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>II.RAPPELS SUR LES ETATS SEPTIQUES.....</b>	<b>4</b>
II.1.Définition .....	5
II.2.Critères d'identification .....	5
II.3.Principaux éléments de la physiopathologie du sepsis .....	7
II.3.1.Activation de la cascade inflammatoire .....	7
II.3.2.Inflammation et hémostase.....	8
II.3.3.Dérivés réactifs de l'oxygène et stress oxydatif.....	8
II.3.4.Synthèse des prostaglandines et leucotriènes .....	8
II.4.Marqueurs biologiques du sepsis.....	9
II.4.1.Cytokines.....	9
II.4.2.Protéines de l'inflammation .....	10
II.4.3.Endotoxine bactérienne .....	11
II.4.4.Autres marqueurs .....	11
<b>III.GENERALITES SUR LA PROCALCITONINE .....</b>	<b>13</b>
III.1.Historique .....	14
III.2.Biosynthèse .....	15
III.3.Cinétique .....	20
III.4.Rôle physiopathologique de la procalcitonine .....	21
III.5.Techniques de dosage de la procalcitonine .....	22
III.5.1.Conditions pré- analytiques .....	22
III.5.2.Techniques de dosage .....	22
III.5.2.1.Immunodosage en chimiluminescence .....	22
III.5.2.1.1.Test manuel: LIA (BRAHMS) .....	22
III.5.2.1.2.Essai automatisé: LIAISON (BRAHMS) .....	23
III.5.2.2.Immunodosage en électrochimiluminescence .....	24
III.5.2.3.Immunochromatographie: PCT- Q (BRAHMS).....	25
III.5.2.4.Dosage immuno-enzymatique: VIDAS (BRAHMS) .....	26

III.5.2.5.Immunodosage en phase homogène: Kryptor (BRAHMS) .....	27
<b>IV.INTERETS CLINIQUES DE LA PROCALCITONINE.....</b>	<b>28</b>
IV.1.Intérêt diagnostique .....	29
IV.1.1.Procalcitonine et bactériémie .....	29
IV.1.2 Procalcitonine et infections bactériennes localisées.....	35
IV.1.2.1 Procalcitonine et pneumopathie.....	35
IV.1.2 2.Procalcitonine et méningite .....	39
IV.1.2 3.Procalcitonine et infections urinaires.....	45
IV.1.2 4.Procalcitonine et infections abdominales .....	47
IV.1.2 5.Procalcitonine et infections postopératoires .....	48
IV.1.2 6.Procalcitonine et endocardites infectieuses .....	48
IV.1.3.Procalcitonine et infections materno-fœtales.....	50
IV.1.4.Procalcitonine et infections non bactériennes .....	53
IV.1.4 1.Procalcitonine et infections fongiques.....	53
IV.1.4 2.Procalcitonine et infections parasitaires .....	53
IV.1.4 3.Procalcitonine et infections virales .....	54
IV.1.5.Procalcitonine et pathologies inflammatoires.....	54
IV.1.5 1.Procalcitonine et maladies auto- immunes .....	54
IV.1.5.2.Procalcitonine et neutropénie fébrile .....	57
IV.1.5.2.1.Procalcitonine et infections documentées.....	57
IV.1.5.2.2.Procalcitonine et bactériémie.....	58
IV.1.5.2.3.Procalcitonine: marqueur pronostique .....	60
IV.2.Intérêt pronostique .....	61
IV.2.1.Différenciation entre SIRS, sepsis, sepsis sévère et choc septique .....	62
IV.2.2.Procalcitonine et mortalité.....	64
IV.2.2.1.PCT versus CRP dans la corrélation avec la mortalité.....	65
IV.2.2.2.PCT versus lactate dans la corrélation avec la mortalité .....	65
IV.3.Intérêt dans le monitoring de l'antibiothérapie.....	66
<b>V.LIMITES DU DOSAGE DE LA PROCALCITONINE .....</b>	<b>75</b>
V.1.Faux négatifs .....	76

V.2.Faux positifs .....	77
V.3.Coût du dosage .....	78
<b>VI.APPLICATIONS ET RECOMMDATIONS.....</b>	<b>79</b>
<b>VII.CONCLUSION .....</b>	<b>85</b>
<b>RESUMES</b>	
<b>ANNEXE</b>	



# *INTRODUCTION*

En dépit des immenses progrès réalisés dans le domaine de la santé, les états septiques restent à l'heure actuelle, un véritable problème pour le médecin. Le syndrome septique représente 37% des admissions dans les services de réanimation européens, le choc septique est associé à une mortalité pouvant atteindre 70% [1, 2], alors que le diagnostic rapide et la prise en charge adéquate de ces pathologies, sont la clé pour en réduire la mortalité et en améliorer le pronostic [3, 4].

Le diagnostic d'une infection bactérienne demeure difficile pour de multiples raisons; soit du fait d'une inaccessibilité technique du site infectieux (cas d'une grande partie des pneumopathies communautaires); soit du fait d'un échec de l'isolement de la bactérie causale, ou encore un manque de spécificité de la technique utilisée. Dans ces situations, la décision de délivrer une antibiothérapie repose sur une démarche médicale, intégrant l'existence d'un foyer infectieux clinique, des critères biologiques comme une hyperleucocytose aux polynucléaires neutrophiles ou une augmentation de la C réactive protéine (CRP) dont aucun n'est suffisamment sensible et/ou spécifique à dicter fermement la conduite à tenir [3].

Le corollaire est une prescription probabiliste d'antibiotique, dont une quantité non chiffrable s'avère inutile.

La démarche diagnostique est rendue encore plus complexe lorsqu'il n'existe pas de fièvre, comme chez certains patients sous traitements immunosuppresseurs, corticothérapies et antipyrétiques. Le mode de présentation d'une infection bactérienne peut alors revêtir des aspects trompeurs aussi variés qu'une simple altération de l'état général, une dyspnée, ou un trouble de la vigilance.

Pour toutes les raisons sus-citées (rationalisation des antibiothérapies, traitement précoce des états septiques graves) la mise à disposition pour les médecins d'un marqueur sensible, spécifique et pronostique des infections bactériennes, représente un enjeu considérable. Une étape a été franchie avec la découverte il y a une vingtaine d'années de la procalcitonine (PCT) marqueur d'infection bactérienne [5].

Ce travail a pour objectifs; d'une part de colliger les données accumulées à ce jour sur la PCT concernant l'historique, la biosynthèse, la cinétique, les techniques de dosage et leurs limites, ainsi que les domaines de son application en pratique clinique médicale; d'autre part la mise en évidence de son intérêt comme un outil diagnostique, pronostique ainsi comme guide thérapeutique dans les infections bactériennes.



*RAPPELS SUR LES  
ETATS SEPTIQUES*

## II.1.Définition

Indépendamment de sa gravité, l'état septique est défini par la présence d'une infection documentée ou fortement suspectée, associée à des signes caractérisant la réponse inflammatoire [7].

## II.2.Critères d'identification

Le sepsis est un terme longtemps utilisé de manière interchangeable avec ceux de bactériémie, sepsis sévère ou choc septique

En 1992, une conférence de consensus organisée par l'American College of Chest Physicians et par la Society of Critical Care Medicine, a clarifié la terminologie utilisée pour la description des états septiques. Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) fut individualisé, car il était devenu évident que des tableaux analogues à ce qui était jusqu'alors dénommé « sepsis », pouvaient être observés en l'absence de toute infection [8]. Les définitions proposées (tableau I), quoique critiquées pour leur manque de spécificité, ont été et sont largement encore utilisées et n'ont été depuis que marginalement modifiées

**Tableau I** : Définitions clinicobiologiques des états septiques selon Brun Buisson C [8]

<b>Bactériémie</b>	Présence de germe (s) viable (s) dans le sang (hémoculture positive).
<b>SIRS</b>	Au moins deux des signes suivants <ul style="list-style-type: none"><li>▪ une température corporelle &gt; 38 °C ou &lt; 36 °C,</li><li>▪ une fréquence cardiaque &gt; 90 battements par minute,</li><li>▪ une fréquence respiratoire &gt; 20/min ou hyperventilation se traduisant par une PaCO<sub>2</sub> &lt; 32 mm Hg (&lt; 4,3 kPa) en air ambiant,</li><li>▪ une leucocytose &gt; 12.000/mm<sup>3</sup> ou &lt; 4.000/mm<sup>3</sup> ou &gt; 10 % de cellules immatures.</li></ul>
<b>Sepsis</b>	SIRS et infection cliniquement ou biologiquement documentée.

<b>Sepsis sévère</b>	Sepsis et: Acidose lactique Ou hypotension artérielle Ou défaillance d'au moins un organe incluant, mais non limitée à: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Une oligurie</li> <li>▪ Une hypoxémie</li> <li>▪ Une anomalie de la coagulation</li> <li>▪ Altération aiguë de l'état de conscience.</li> </ul>
<b>Choc septique</b>	Sepsis sévère et hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat et/ou nécessité de drogues inotropes ou vasoactives.

En 2001, lors de la réactualisation de la conférence internationale de définition du sepsis, il a été décidé de ne pas modifier les définitions existantes, mais, d'élargir les critères diagnostiques du sepsis [9]. A cette occasion deux nouveaux éléments ont été introduits:

- La PCT, en rejoignant les autres critères biologiques comme l'hyperpolynucléose neutrophile, la leucopénie ou l'augmentation des lactates
- Le concept « PIRO » qui est une méthode de stadification. Son but est de mieux différencier le sepsis en se basant sur:
  - La prédisposition génétique (terrain, tares...): **P**
  - L'infection en cause (type, origine, germe, virulence...): **I**
  - La réponse de l'hôte (SISR, sepsis, sepsis sévère, choc septique): **R**
  - Les défaillances organiques: **O**

L'état septique est maintenant défini comme une infection prouvée ou suspectée, combinée à la présence de certains signes cliniques, inflammatoires (dont la PCT fait partie), d'instabilité hémodynamique, d'atteinte viscérale ou d'hypo perfusion tissulaire.

### **II.3.Principaux éléments de la physiopathologie du sepsis [10, 11, 12, 13, 14]**

La physiopathologie du sepsis est complexe. La réponse inflammatoire initiale va être accompagnée d'évènements complexes et intriqués; activation de la coagulation, augmentation de la production de radicaux libres, modification de celle des eicosanoïdes au niveau de l'endothélium vasculaire et la stimulation de l'expression de molécules d'adhésion, favorisant le passage des polynucléaires vers les tissus. Tous ces phénomènes contribuent à la constitution des défaillances viscérales.

#### **II.3.1.Activation de la cascade inflammatoire**

Lors de la rencontre de l'organisme avec un agent pathogène, la mise en jeu immédiate des mécanismes de l'immunité innée permet le déclenchement de la réponse inflammatoire. L'immunité acquise, humorale et cellulaire, ne sera mise en jeu que dans un deuxième temps. Les récepteurs de type Toll (TLR), jouent ici un rôle central. Ces récepteurs transmembranaires, localisés sur les polynucléaires, les monocytes, les macrophages et les épithéliums en contact avec le milieu extérieur, reconnaissent des motifs moléculaires microbiens multiples, les « Microbial Associated Molecular Patterns » (MAMPs) présents sur tous les types de pathogènes. Le plus étudié est le TLR4, qui reconnaît le lipopolysaccharide (LPS) de la paroi des bactéries à Gram-négatif (BGN). Une fois l'antigène fixé, l'activation de voies de signalisation intracellulaires faisant intervenir le Nuclear Factor- $\kappa$ B, va conduire à l'expression de gènes commandant la production de cytokines pro-inflammatoires comme le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF $\alpha$ ), les interleukines 6, 1 $\beta$  (l'IL-6 et l'IL-1 $\beta$ ), mais également de cytokines anti-inflammatoires. Des molécules endogènes produites lors de lésions tissulaires et constituant des signaux de danger, les « Damage Associated Molecular Patterns » (DAMPs), peuvent également activer les TLR. Cela pourrait expliquer le déclenchement de la réponse inflammatoire lors des agressions non infectieuses. Cette réponse, au départ locale, va devenir systémique au cours du SIRS, les cytokines étant alors détectables dans le plasma.

### **II.3.2.Inflammation et hémostase**

Au cours de la réponse inflammatoire, on observe de manière constante une activation de la coagulation faisant coexister des phénomènes thrombotiques ou hémorragiques.

### **II.3.3.Dérivés réactifs de l'oxygène et stress oxydatif**

Au cours du fonctionnement normal de l'organisme, de petites quantités de dérivés réactifs de l'oxygène sont produites en permanence. Ces dérivés comprennent des radicaux libres (radical superoxyde  $O_2^{\bullet-}$ , hydroxyle  $HO^{\bullet-}$ , monoxyde d'azote NO) et des dérivés non radicalaires (peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ , peroxyde d'azote  $ONOO^-$ ). Ces espèces portant un électron célibataire non apparié ont la capacité de réagir avec les acides nucléiques et les macromolécules biologiques lipidiques ou protéiques, entravant leur fonctionnement et entraînant parfois des réactions en chaîne comme au cours de la peroxydation lipidique. La protection des tissus est assurée principalement par des enzymes et des piègeurs éboueurs (scavengers) de radicaux libres. Parmi les enzymes, les superoxydes dismutases ont comme cofacteurs le manganèse ou le cuivre et le zinc.... les principaux scavengers sont les vitamines C et E et le glutathion.

Au cours du SIRS, il existe à la fois une surproduction de radicaux libres, par différents mécanismes, et une déplétion des systèmes antioxydants ou de leurs cofacteurs, conduisant à un débordement des mécanismes de défense et au stress oxydatif.

### **III.3.4.Synthèse des prostaglandines et leucotriènes**

Au sein des mécanismes de modulation de la réaction inflammatoire décrite précédemment, la composition lipidique des membranes cellulaires tient une place toute particulière. En effet, c'est à partir des acides gras polyinsaturés (AGPI) relargués par ces membranes, que sont synthétisés les eicosanoïdes, puissants médiateurs de l'inflammation et de l'immunité. AGPI classe n-6 conduisent aux prostaglandines de séries 1 et 2 (PGE1 et PGE2) et aux leucotriènes de série 4. Les PGE 1 et 2 ont un puissant effet myorelaxant sur la paroi des vaisseaux, et inhibent la réaction immunologique, en diminuant la mitogenèse, la prolifération des lymphocytes CD4 cytotoxiques et killer et la production d'IL-2, de  $TNF\alpha$ , d'IL-1 et d'IL-6 [14, 15]. A l'opposé, les leucotriènes, lymphocytes C4 et D4

(LTC4 et LTD4) sont myoconstricteurs et agissent, comme agents chimiotactiques pour les lymphocytes, les polynucléaires et les monocytes. Ils augmentent la production de TNF $\alpha$ , d'IL-1 et d'IL-6 par les monocytes et les macrophages, stimulent la synthèse d'interféron alpha (IFN $\alpha$ ), favorisent la diapédèse et l'adhésion des cellules à l'endothélium vasculaire, augmentant la perméabilité vasculaire, le flux sanguin local et la formation d'œdème.

#### **II.4. Marqueurs biologiques du sepsis**

De nombreux marqueurs biologiques d'inflammation ont été étudiés à la recherche de marqueurs qui seraient spécifiques d'une inflammation d'origine infectieuse. Parmi les plus étudiés, on retrouve les cytokines (TNF- $\alpha$ , IL 1, IL 6 et IL 8) ainsi que, les protéines de l'inflammation (CRP, PCT) ou les endotoxines bactériennes.

##### **II.4.1. Cytokines**

**TNF- $\alpha$ :** est le médiateur principal de la réponse immunitaire face aux (BGN), sa source principale est les macrophages activés par les (LPS), mais d'autres types cellulaires la synthétisent, dont les lymphocytes T. Son élévation est précoce (1heure) et de courte durée.

- Il est activateur de nombreux types cellulaires impliqués dans la réponse immunitaire (neutrophiles, monocytes-macrophages, LT et B,...),
- Il induit la synthèse de nombreux médiateurs de l'inflammation (cytokines, protéines de la phase aiguë, PGE...),
- Il active le système de coagulation et, à forte dose, est à l'origine de la CIVD.
- Il est pyrogène et responsable de la cachexie.

##### **Interleukines: IL1, IL6, IL8:**

- ❖ **IL 1:** Synthétisée par les macrophages activés par le LPS. Elle stimule la prolifération et l'activation des lymphocytes T, et stimule de nombreuses cellules de la réponse immunitaire et inflammatoire. L'IL 1 partage de nombreuses propriétés physiopathologiques du TNF- $\alpha$  (inducteur de l'IL 6, synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, fièvre, cachexie...).
- ❖ **IL 6:** Principalement induite par les monocytes, mais aussi par les endothéliums vasculaires, les fibroblastes. Produite sous l'action des LT et B, elle est aussi un facteur de leur différenciation terminale et de leur maturation. Elle participe à

l'hématopoïèse précoce, elle induit la synthèse de protéines de la phase aiguë de l'inflammation (CRP, PCT, haptoglobine, fibrinogène).

Son élévation est en relation avec l'intensité de la réponse inflammatoire, mais non spécifique de l'infection bactérienne. Son induction est rapide (en 1 à 2 heures après l'agression), mais sa décroissance est très rapide également, avec un pic 6 heures après l'injection d'endotoxine, et un retour aux taux de base à la 8<sup>ème</sup> heure. L'intensité de la réponse est réduite chez les patients immunodéprimés [16].

- ❖ **IL8**: C'est une cytokine de type chimiokine, produite également par les monocytes macrophages. Induite précocement au cours de la réponse inflammatoire, c'est un attractant puissant pour les neutrophiles [13].

Etudiées surtout en réanimation, les cytokines sont les cibles de nouvelles thérapies anti-infectieuses. Néanmoins, si leur élévation au cours du sepsis est précoce et corrélée à leur sévérité, elle est non seulement aspécifique, mais aussi transitoire et inconstante, ce qui limite la place des cytokines dans le diagnostic des infections, particulièrement aux urgences [17, 18].

#### **II.4.2. Protéines de l'inflammation:**

**CRP**: Découverte lors de la phase aiguë d'une infection à pneumocoques. Elle réagit avec le polysaccharide C du pneumocoque, d'où son nom « C réactive protéine ». Il s'agit d'une protéine synthétisée par le foie, induite par l'IL6. Le taux normal est inférieur à 6 mg/L. L'élévation est détectable dès la 6<sup>ème</sup> heure d'une inflammation, avec un pic entre le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> jour. La demi-vie de la CRP est de 8 heures. Le taux se normalise en 8 à 10 jours [19, 20].

La CRP est un marqueur d'inflammation qui montre une bonne sensibilité dans le diagnostic du sepsis, mais manque de spécificité (augmentation au cours des processus inflammatoires non infectieux, augmentation certes moindre au cours des infections virales, mais absence de corrélation claire avec le pronostic).

**PCT**: fera l'objet d'un développement détaillé plus loin.

### **II.4.3.Endotoxine bactérienne:**

Le dosage d'endotoxine bactérienne « Endotoxine Activity Assay » (EAA.) présente un regain d'intérêt depuis le développement d'une technique de dosage immunoluminométrique de bonne sensibilité, pratiquée sur sang total. Deux études cliniques dans un service de soins intensifs, retrouvent une valeur prédictive négative (VPP) très élevée pour les infections à BGN à l'admission, mais sans rapport avec l'intensité de la réponse inflammatoire. L'absence de relation avec la sévérité des infections, limite son utilité en pratique clinique [21].

### **II.4.4.Autres marqueurs:**

De nombreux autres marqueurs potentiels font actuellement l'objet d'études:

**Les marqueurs du système de la coagulation:** auraient un intérêt en tant que marqueurs pronostiques dans les sepsis sévères [22]

**Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 1(TREM-1):** Ce sont des récepteurs solubles, retrouvés à la surface des polynucléaires neutrophiles, et des monocytes, et dont l'expression est sujette à un rétrocontrôle positif en présence d'éléments microbiens [21].

**La Lipoprotein Binding Protein (LBP):** C'est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, impliquée dans la réponse immunitaire déclenchée par les endotoxines bactériennes. Une étude sur le dosage de la LPB dans les neutropénies fébriles, parvient à des résultats encourageants pour le diagnostic de bactériémie à BGN (sensibilité (Se) de 100 % et spécificité (Sp) de 92%). Cependant, la cinétique d'induction et d'élimination du LBP est lente, et sans relation avec la sévérité [23].

**Le Mid pro-atrial natriuretic peptide (mid pro-ANP):** C'est un marqueur pronostique intéressant dans le sepsis. Il fait partie des peptides natriurétiques, marqueurs de l'insuffisance cardiaque congestive, dont le relargage est stimulé par l'étirement de la paroi de l'oreillette droite: Ces marqueurs ont été l'objet d'étude dans le choc septique, et il existe une relation entre leur élévation, la dépression des fonctions cardiaques et la survie [21, 24].

L'intérêt potentiel des marqueurs biologiques des états septiques est évident; d'une part à visée diagnostique, étant donné vu le grand polymorphisme des modes de présentation de ces états infectieux, et d'autre part à visée pronostique, devant le décalage temporel, qui peut exister entre une réaction systémique inflammatoire, et l'apparition des premiers signes de défaillance d'organe.

Les deux principaux marqueurs de l'infection aux urgences sont la CRP et la PCT, accessibles en pratique courante.



*GENERALITES SUR LA PCT*

### **III.1.Historique**

A partir de 1968, la détermination de la calcitonine sérique est utilisée pour le diagnostic des formes héréditaires et sporadiques, du cancer médullaire de la thyroïde [25].

Des augmentations de la calcitonine sont reconnues dans d'autres pathologies tumorales (au 1<sup>er</sup> rang desquelles le cancer du poumon à petites cellules), mais aussi dans des pathologies non tumorales, telles que pancréatites aiguës, brûlures étendues et méningites [26].

Après la découverte que la calcitonine est issue d'un précurseur, dénommé PCT, l'équipe de Bohuon de l'Institut Gustave Roussy en France, en voulant développer une nouvelle méthode de dosage de la calcitonine, a produit des anticorps dirigés contre son précurseur. En 1984, ils ont mis au point une technique de dosage radioimmunométrique standardisée de la PCT. Ils l'ont testée chez plusieurs types de patients, et ont ainsi mis en évidence que le taux de PCT, était particulièrement élevé chez les patients atteints de cancer du poumon à petites cellules. L'exploitation clinique de la PCT semblait alors peu intéressante, et les études cliniques s'y intéressant, ont été abandonnées durant plusieurs années [27].

En 1991, un groupe de médecins militaires français, l'équipe du Dr Carsin, s'est intéressée aux marqueurs de lésions pulmonaires sévères dues à l'inhalation de gaz toxiques. Bohuon leur a suggéré de tester la PCT. Après plusieurs mois d'études sur des brûlés avec ou sans inhalation de fumée, ils ont constaté que les patients qui avaient des taux élevés de PCT, souffraient du sepsis sévère, ou de choc septique. Du fait des multiples pathologies intriquées chez ces patients brûlés, il était difficile de conclure à une corrélation entre taux de PCT élevé et sepsis (étude non publiée, mais relatée) [27].

C'est ainsi qu'en 1993, à l'hôpital parisien Saint-Vincent-de-Paul, la PCT était dosée dans le sérum d'enfants, témoins ou présentant des infections bactériennes ou virales: les résultats montraient de manière spectaculaire, que la PCT était élevée dans les infections

bactériennes, mais normale, dans les infections virales. De plus, la valeur de la PCT semblait corrélée à la sévérité de l'infection [5].

En 1994, l'équipe américaine du Pr Dandona et al, a administré un bolus d'endotoxine à des volontaires sains et dosé la PCT et des cytokines à différents temps, pour en étudier la cinétique [28].

A Bangkok, en 1995, le Pr Smith et al, ont étudié les valeurs de PCT chez des patients atteints de mélioïdose, maladie dont le taux de mortalité est d'environ 50 %. Un lien entre une forte augmentation de la PCT (> 100 µg/L) et la mortalité a été mis en évidence [29].

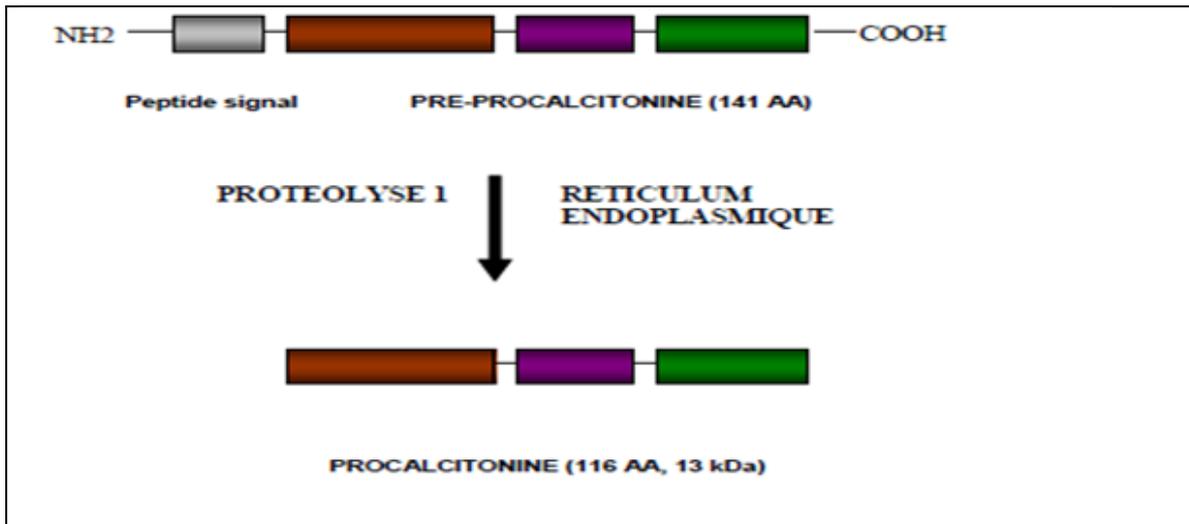
En Australie, en 1994, le Pr Davis et al, observaient une augmentation de la PCT, dans des cas de paludisme sévère [6].

Rétrospectivement, un certain nombre d'augmentations de la calcitonine plasmatique non liées au cancer médullaire de la thyroïde, rapportées avant 1980, peuvent s'expliquer par un défaut de spécificité des tests utilisés à cette époque. Ainsi l'hypercalcitoninémie décrite en 1976 chez les nouveau-nés est expliquée par l'augmentation physiologique de la PCT aux premiers jours de la vie.

### **III.2.Biosynthèse**

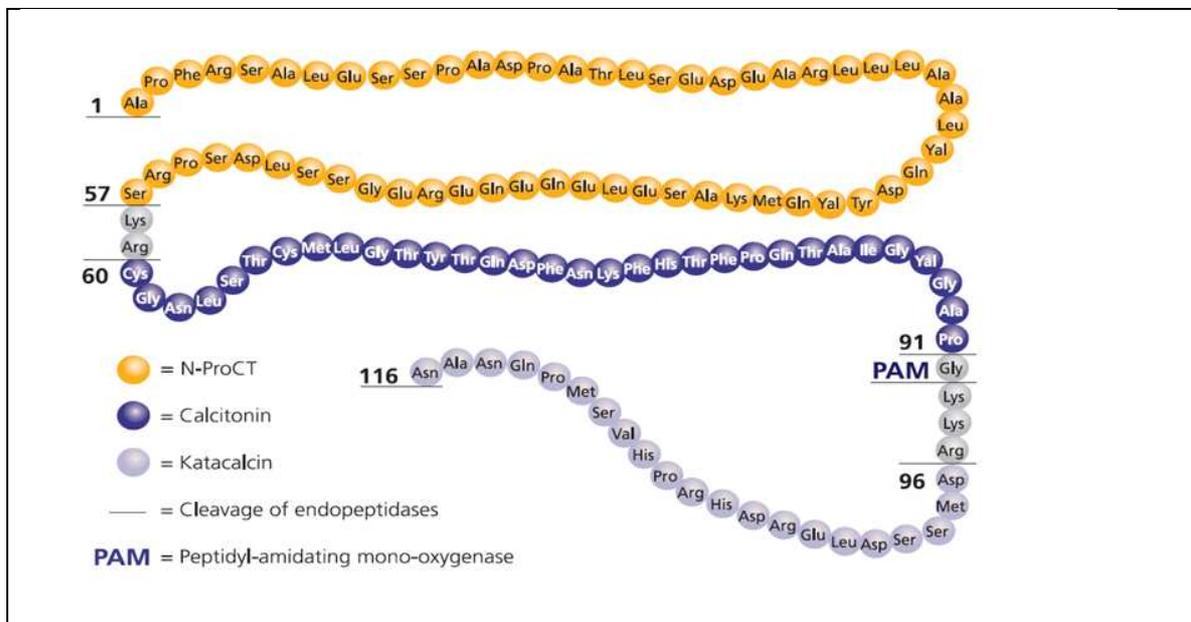
La calcitonine et par conséquent son précurseur, la PCT, est codée par un seul gène des gènes CALC, le gène CALC-I. trois des quatre autres gènes de cette famille CALC-II, CALC-IV et CALC-V, dérivés du même gène ancestral, codent respectivement pour le calcitonin-gene-related-peptide-II (CGRP-II), l'amyline et l'adrenomedulline. Le CALC-III est un pseudogène sans produit de transcription.

La structure du gène CALC-I est située chez l'homme sur le bras court du chromosome 11p15.4. Il est représenté par six exons, séparés par cinq introns: un mécanisme d'épissage alternatif du transcrit primaire aboutit dans les cellules C de la thyroïde à l'ARN messenger de la préprocalcitonine (exons I, II, III, IV) (figure 1) et dans les cellules des ganglions neuronaux à l'ARN messenger de la CGRP-I (exons I, II, III, V et VI)



**Figure 1:** Représentation schématique de la biosynthèse de la PCT [30].

La préprocalcitonine est un polypeptide de 141 acides aminés (PM: 16000), les 25 premiers acides aminés (AA) de cette molécule constituent un signal, qui favorise la liaison de la protéine au réticulum endoplasmique. Ce peptide signal, est alors clivé par une endopeptidase, la protéine restante est la PCT (figures 1, 2).



**Figure 2:** Structure de la PCT [30]

La PCT, est un polypeptide de 116 AA de PM de 12 kD. Les AA polybasiques, situés dans les régions 58-59 et 92-95 constituent les sites d'action d'enzymes protéolytiques qui conduisent à la libération des différents produits de clivage de la PCT:

- L'aminoprocaltitonine du côté N- terminal, constituée des 57 premiers AA;
- la calcitonine immature (33 AA), partie intermédiaire, qui après amidation de la proline C-terminale, devient la calcitonine active mature de 32 AA;
- la Katalcine ou carboxy-terminal-calcitonin-peptide qui correspond aux 21 derniers résidus de l'extrémité carboxy- terminale (96 à 116).

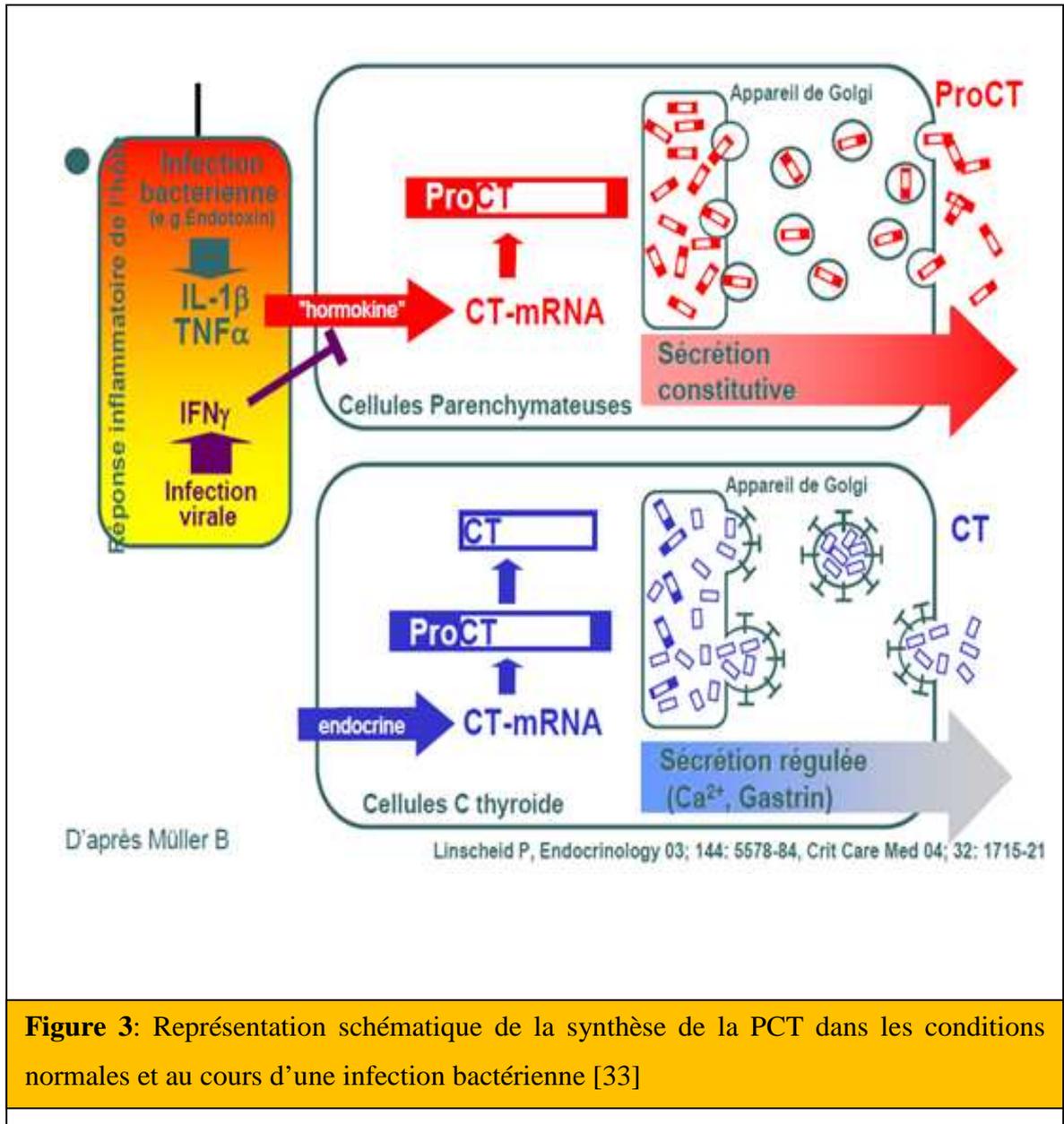
Dans des conditions normales, l'expression du gène CALC-I est limitée aux cellules C de la thyroïde et en particulier au niveau du réticulum endoplasmique (figure 3) et aux cellules K neuroendocriniennes du poumon. La calcitonine mature est stockée dans les vésicules denses, et sa sécrétion extracellulaire obéit à des signaux endocriniens.

Au cours de l'infection bactérienne, l'expression du gène CALC-I est amplifiée et la PCT est sécrétée sans intervention de la machinerie enzymatique de maturation protéique spécifique [30] (figure 3), mais l'origine de cette importante synthèse reste obscure.

En effet, cette prohormone est retrouvée dans le tissu thyroïdien, elle n'est pas sécrétée dans le sérum de sujets sains, alors qu'une concentration très importante peut être observée au cours d'infection sévère. Cette production massive de PCT ne peut être assumée par les seules cellules C thyroïdiennes, d'autant que cette production peut être observée chez des patients infectés et thyroïdectomisés, permettant raisonnablement d'exclure une synthèse thyroïdienne au cours de sepsis [31].

En 2001, chez le hamster où le sepsis est reproduit par un implant péritonéal de bactéries, on retrouve une surexpression du gène CALC-I dans tous les tissus étudiés. Du fait de sa masse, le foie semble le plus gros pourvoyeur de PCT circulante. Ceci a été confirmé par une étude expérimentale de modèle du sepsis chez des babouins hépatectomisés qui a rapporté l'incapacité de ces animaux, à produire de la PCT, laissant suggérer que le parenchyme hépatique serait déterminant [32].

Par ailleurs, une étude in vitro a révélé une stimulation de synthèse de PCT dans des adipocytes humains en culture par le TNF- $\alpha$  et l'interleukine-1 $\beta$ . Cette stimulation est par ailleurs, partiellement inhibée, par l'interféron- $\gamma$ , médiateur impliqué dans la réponse aux infections virales [33]. Cependant, à l'heure actuelle, il n'est pas possible de savoir avec certitude quel tissu ou type de cellules, est majoritairement responsable de la synthèse de PCT au cours du sepsis .

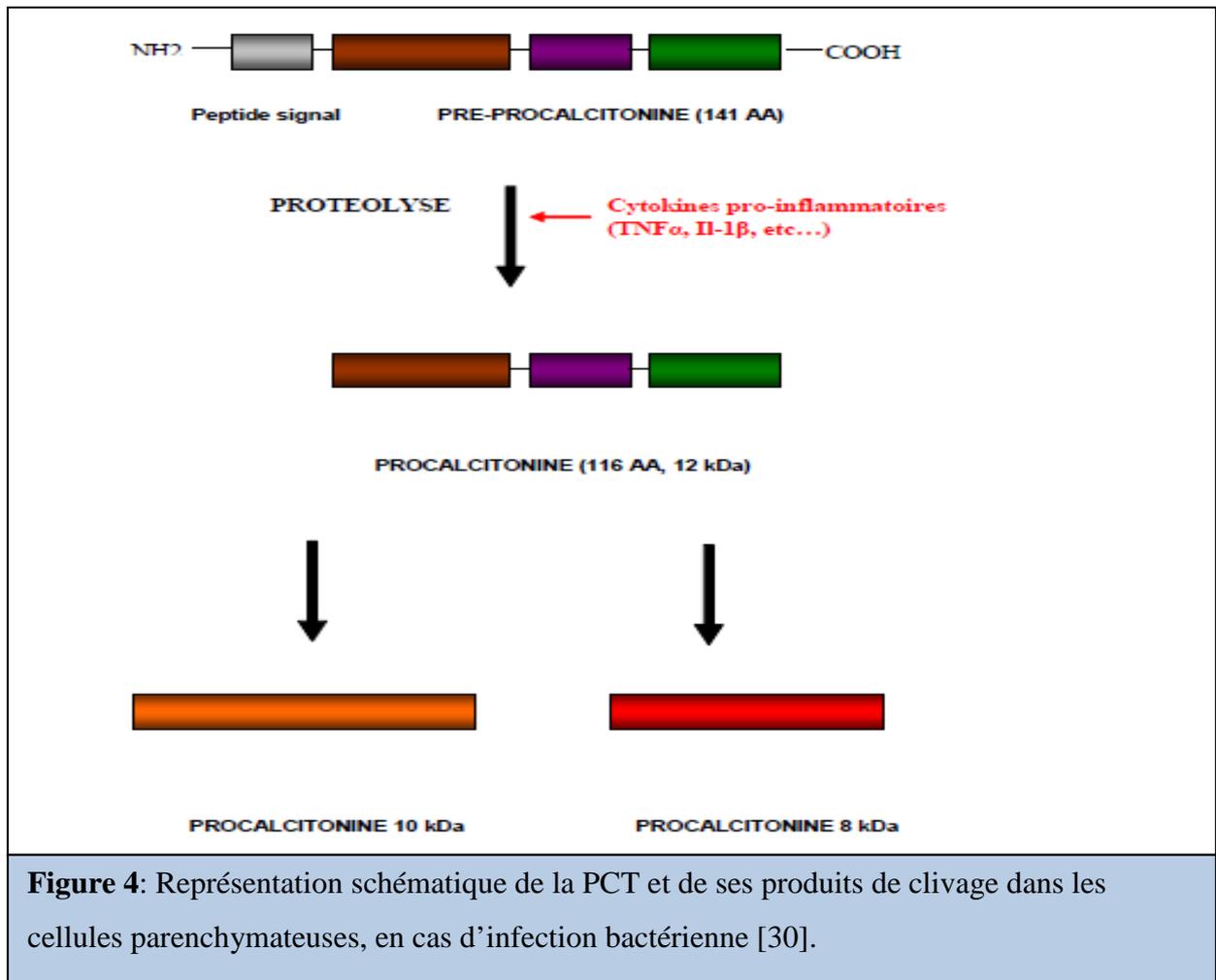


**Figure 3:** Représentation schématique de la synthèse de la PCT dans les conditions normales et au cours d'une infection bactérienne [33]

CT: Calcitonine

ProCT: Procalcitonine

Au cours du sepsis, plusieurs fragments de PCT de PM différents de la forme circulante habituelle ont été identifiés: fragments de 8 et 10 kDa (figure 4). Aucune signification physiopathologique de cette différenciation moléculaire n'a encore été mise en évidence dans le sepsis [33].



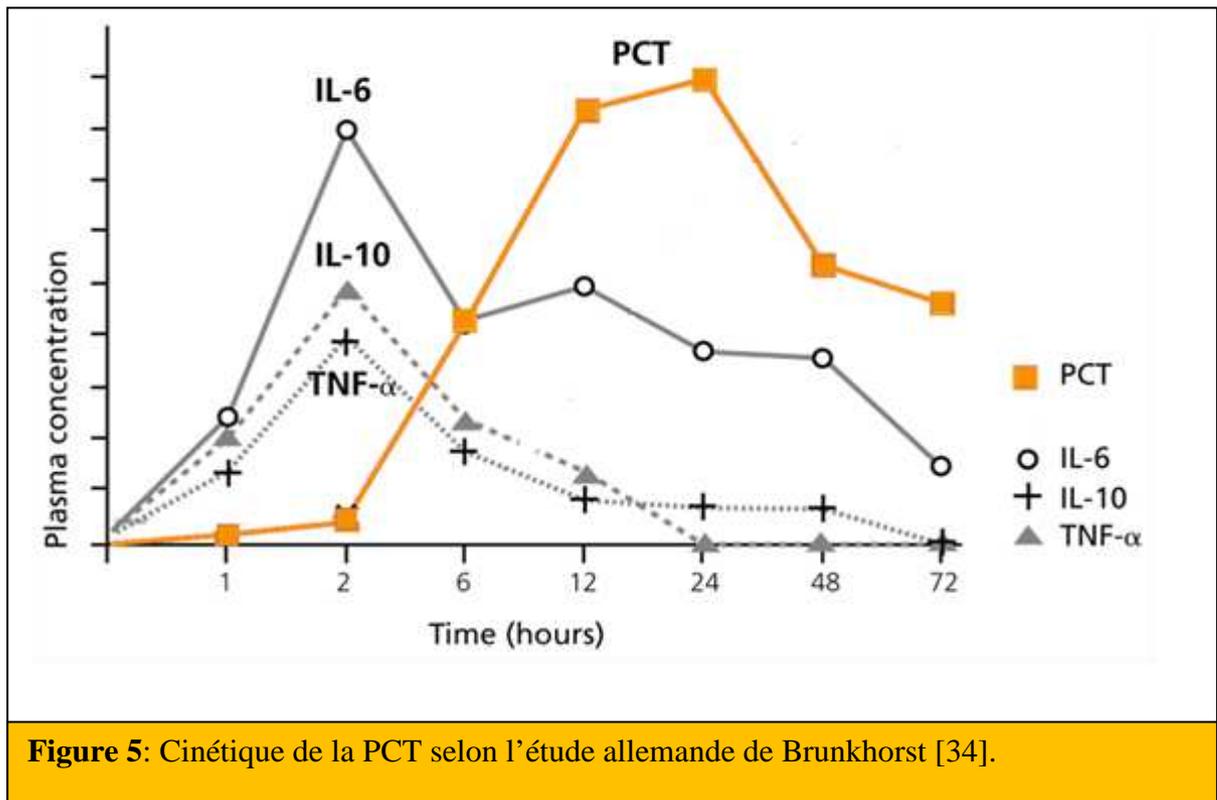
**Figure 4:** Représentation schématique de la PCT et de ses produits de clivage dans les cellules parenchymateuses, en cas d'infection bactérienne [30].

### III.3.Cinétique

La PCT suit une voie d'expression semblable, aux cytokines. L'activation des cellules de L'immunité, en réponse à des micro-organismes ou à des endotoxines bactériennes, provoque la libération de cytokines de l'inflammation telles que le TNF- $\alpha$  et IL-6. Quand les mécanismes de régulation sont dépassés, et ne peuvent pas limiter une réponse systémique importante, il en résulte des dysfonctionnements d'organes majeurs. Le TNF- $\alpha$  et l'IL-6, les premières cytokines impliquées dans l'initiation de la cascade inflammatoire, sont libérées par les cellules circulantes du sang. La synthèse de la PCT est constatée après celle de ces deux cytokines, et semble jouer un rôle intermédiaire important dans cette cascade.

En 1994, dans une étude chez des volontaires sains, après injection d'endotoxine d'*Escherichia coli*, un pic de TNF- $\alpha$  à 90 minutes et d'IL-6 à trois heures avec un retour aux valeurs de base, à six et huit heures respectivement, a été observé. La PCT était détectable à la quatrième heure, atteignait son pic en six heures, puis se maintenait à une valeur stable entre la huitième et la vingt quatrième heure. La synthèse de la PCT suivait immédiatement le pic de TNF- $\alpha$ . La demi-vie de la PCT était de 20 à 24 heures [28].

En 1998, l'étude allemande de Brunkhorst et al rapportait la cinétique de la PCT d'après l'observation d'un sepsis iatrogène provoqué par un traitement intraveineux (sérum de veau déprotéiné) contaminé par *Acinetobacter baumannii* (figure 5). La PCT était indétectable une heure et demi après l'inoculation (0,01  $\mu\text{g/L}$ ), détectable après deux heures et demi (2,2  $\mu\text{g/L}$ ), atteignait son pic (environ 3 000 fois le taux de base soit 268  $\mu\text{g/L}$ ) au bout de 13 heures et demi. La demi-vie plasmatique était de 22 heures et demi. Le TNF- $\alpha$  était déjà largement augmenté après une heure et demi (316  $\mu\text{g/L}$ ), atteignait son pic au bout de deux heures et demi (> 1700  $\mu\text{g/L}$ ), et diminuait ensuite très rapidement (après neuf heures: 44  $\mu\text{g/L}$ ). L'IL-6 restait à son taux maximum (> 1 540  $\mu\text{g/L}$ ) entre une heure et demi et 14 heures, puis diminuait ensuite très fortement (84  $\mu\text{g/L}$ ) [34].



**Figure 5:** Cinétique de la PCT selon l'étude allemande de Brunkhorst [34].

### III.4. Rôle physiopathologique de la PCT

Chez le sujet sain la PCT n'a pas de rôle physiologique connu, excepté celui de servir de précurseur à la calcitonine. En cas d'inflammation systémique (d'origine infectieuse bactérienne) le rôle exact de la PCT au sein de la cascade de l'inflammation n'est pas complètement établi. Mais la PCT semble être plus qu'un simple médiateur. Elle semble avoir un rôle physiopathologique. En effet, deux études chez l'animal, l'une chez le hamster, l'autre chez le porc montrent que dans un modèle expérimental de péritonite, l'injection de PCT augmente la mortalité des animaux. Inversement, l'administration d'anticorps dirigés contre la PCT protège quasi systématiquement de décès par sepsis, que l'anticorps soit administré de manière prophylactique, une heure avant l'infection intrapéritonéale, ou thérapeutique 24 heures plus tard [35, 36].

Une autre étude *in vitro* sur des monocytes humains rapporte un effet chimiotactique dose dépendant de la PCT sur ces cellules [37].

### **III.5. Techniques de dosage de la procalcitonine**

#### **III.5.1. Conditions pré- analytiques**

La PCT est une molécule stable avec une demi-vie de l'ordre de 20 à 24 heures ce qui la rend plus facile à doser et à utiliser en pratique clinique. Elle est peu dégradée au fil du temps, même si l'échantillon est conservé à température ambiante, la décomposition de la PCT, après recueil des échantillons, est très lente (2% par heure au cours des 3 premières heures), Ce taux chute à 0,2% par heure au cours des heures suivantes. Donc, il n'est pas nécessaire de congeler les échantillons si les dosages sont réalisés le même jour.

La PCT peut être déterminée dans le sang veineux ou artériel, bien que la concentration en PCT mesurée dans le sang artériel, soit plus élevée que dans le sang veineux (approximativement de 4%).

Des cycles de congélations/décongélations successifs des échantillons, ont un effet négligeable sur le dosage de la PCT. Au-delà de 3 cycles, la concentration de PCT décroît de moins de 2%.

Le PCT peut être dosée indifféremment sur plasma hépariné, EDTA ou sérum.

#### **III.5.2. Techniques de dosage**

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

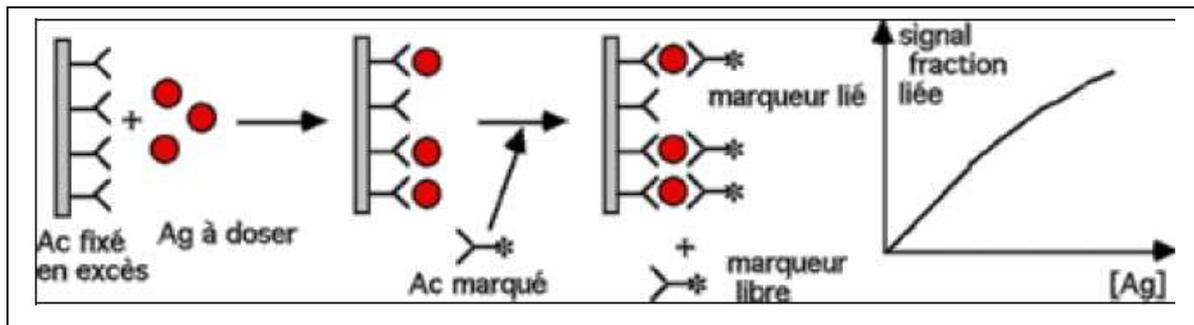
##### **III.5.2.1. Immunodosage en chimiluminescence**

###### **III.5.2.1.1. Test manuel: LIA (BRAHMS)**

Ce test est basé sur la technique sandwich, en utilisant deux anticorps monoclonaux qui sont placés en excédent.

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

Après incubation, on enlève le traceur par un lavage soigneux que l'on effectue 3 fois. On laisse sécher 10 min. il se produit donc une réaction de type sandwich (figure 6) par laquelle l'anticorps luminescent est lié à la surface de tube.



**Figure 6:** Schéma représentant la technique sandwich.

On mesure ensuite le résultat pendant 1 seconde dans un luminomètre. La taille du signal luminescent, est directement proportionnelle à la concentration en PCT. On calcule le résultat à partir d'une courbe standard, qui est établie sur les valeurs de signal luminescent des standards apportés. On peut également lire les concentrations de PCT inconnues, sur une courbe modèle établie par BRAHMS et qui donne les valeurs du signal de luminescence des calibreurs apportés.

La procédure dans son ensemble dure environ 2 heures 30.

Une des caractéristiques de ce test est l'absence d'effet crochet jusqu'à 1500 µg/l. (L'effet crochet correspond à une chute du signal, en présence d'une trop forte concentration d'antigènes. Il en résulte une liaison insuffisante de l'antigène à l'anticorps).

L'inconvénient de ce test est une faible sensibilité fonctionnelle, avec une limite de détection à 0,3 µg/L. Cela signifie qu'il n'est pas assez sensible pour les augmentations faibles à modérées de la PCT, ce qui limite l'utilisation diagnostique.

### III.5.2.1.2. Essai automatisé: LIAISON (BRAHMS)

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

On pipette 75µl d'échantillon, soit du sérum, soit du plasma, et 100 µl de traceur anticorps dans le tube test. Le traceur est un anticorps anticalcitonine monoclonal, marqué

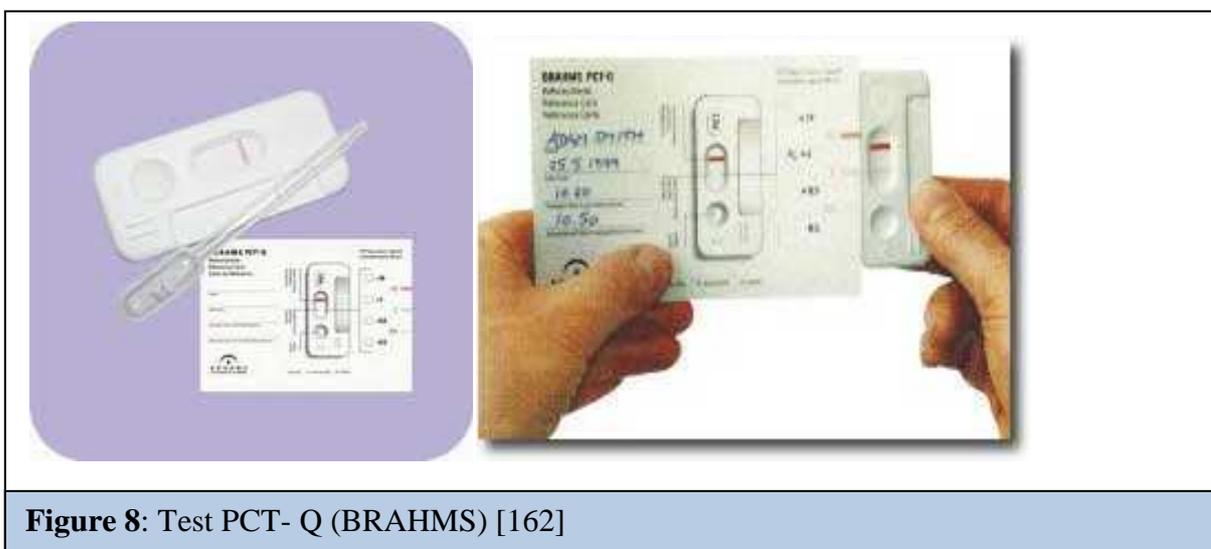


Les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide, par une liaison streptavidine-biotine.

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

Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée pour l'analyseur utilisé, par une calibration en deux points, et une courbe de référence mémorisée dans les codes-barres du réactif. La durée totale du cycle analytique est de 18 minutes. La sensibilité fonctionnelle est importante, avec une limite de détection inférieure à 0,06 µg/L. La sensibilité analytique est de 0,02µg/L. Le test ne montre pas de réactions croisées avec les substances suivantes: Katalcalcine humaine, calcitonine humaine, neuropeptide alpha-CGRPb humain, bêta-CGRP humain.

### III.5.2.3.Immunochromatographie: PCT- Q (BRAHMS)



**Figure 8:** Test PCT- Q (BRAHMS) [162]

Il s'agit d'un test permettant la mesure de la PCT dans le sérum ou le plasma (fig 8). Il est indépendant d'un appareil avec un temps d'incubation de 30 minutes, sans nécessité de calibrage.

Le test utilise un anticorps anti-katalcalcine de souris monoclonal (traceur) conjugué avec de l'or colloïdal, et un anticorps anti-calcitonine polyclonal de mouton (en phase fixe). Après l'application de l'échantillon, un complexe anticorps-antigène marqué

apparaît. Ce complexe bouge au moyen d'une force capillaire, à travers le système de test et passe ainsi la zone de la bande du test. Là, le complexe anticorps-antigène marqué, se lie à l'anticorps anti-calcitonine fixé et forme un complexe sandwich.

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

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

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

- Catégorie I: inférieure à 0,5µg/L
- Catégorie II: 0,5-2 µg/L
- Catégorie III: 2-10 µg/L
- Catégorie IV: supérieure ou égale à 10 µg/L

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

#### **III.5.2.4. Dosage immuno-enzymatique: VIDAS (BRAHMS)**



**Figure 9:** Appareil de VIDAS (BRAHMS) [162]

Il s'agit d'une méthode immunologique, dont le principe, associe une méthode immuno-enzymatique à une détection finale en fluorescence (fig 9).

### III.5.2.5. Immunodosage en phase homogène



**Figure 10:** Appareil Kryptor BRAHMS [162]

Il s'agit du test automatisé quantitatif Kryptor (BRAHMS) (fig 10). Il repose sur un immunodosage en phase homogène, (technique sandwich) utilisant la technologie TRACE qui est basée sur un transfert d'énergie non radiatif amplifié entre un donneur et une molécule acceptrice, résultant d'une réaction immunitaire isolée. Elle permet d'effectuer des mesures en phase homogène. Ses atouts:

- une mesure extrêmement précise
- une excellente reproductibilité
- une incubation d'une durée réduite
- une évaluation anticipée du résultat final permettant des dilutions « intelligentes » offrant un gain de temps
- pas d'étapes de séparation peu de déchets liquides.



*INTÉRÊTS  
CLINIQUES DE LA PCT*

## IV.1.Intérêt diagnostique

### IV.1.1.Procalcitonine et bactériémie

Aux urgences, la bactériémie est une infection potentiellement mortelle, dont le pronostic est très dépendant du dépistage précoce, et du traitement par des antibiotiques appropriés. La PCT semble dans ce contexte, être un marqueur biologique diagnostique. Elle permet rapidement et avec précision, la distinction entre bactériémie et états inflammatoires non infectieux.

Une méta-analyse publiée en 2004 par Simon et al, a inclus les études prospectives qui évaluaient dans le même temps la CRP et la PCT comme marqueurs d'infection bactérienne, chez des patients hospitalisés de toutes les classes d'âge. Elle a pris en compte 12 études, regroupant 46 nouveau-nés, 638 enfants et 702 adultes, provenant pour environ la moitié d'unités de soins intensifs. La PCT était significativement plus performante que la CRP, pour distinguer une infection bactérienne des causes non infectieuses d'inflammation (tableau II) [38].

**Tableau II:** Performances de la PCT et de la CRP pour le diagnostic d'infection bactérienne vs inflammation sans infection [38]

	Se (%) (IC 95 %)	Sp (%) (IC 95%)	RVN (IC95 %)	RVP (IC 95 %)
PCT	85 (76-91)	83 (68-92)	3,58 (2,99-4,28)	0,18 (0,15-0,23)
CRP	78 (70-85)	60 (38-79)	2,43 (2,03-2,92)	0,42 (0,36-0,49)

RVN : rapport de vraisemblance négatif

RVP : rapport de vraisemblance positif

Se: sensibilité

Sp: spécificité

Les auteurs ont conclu que les performances de la PCT sont supérieures à celle de la CRP, pour les patients hospitalisés suspects d'infection bactérienne.

Une méta- analyse de la littérature publiée en 2007 par Jones, en incluant 17 études évaluant les caractéristiques de la PCT dans le diagnostic de bactériémie en ambulatoire, a démontré que la PCT était significativement plus élevée chez les patients atteints d'une bactériémie, que chez ceux non atteints de bactériémie, notamment dans la population pédiatrique fébrile, en particulier ceux à risque de bactériémie occulte. Il a été également démontré que la PCT est plus fiable que la CRP ou la VS [39, 40].

Une étude publiée en 2002 est incluse dans la méta-analyse de Simon. Son objectif était d'évaluer la valeur de la PCT, pour distinguer les infections avec bactériémie, des infections sans bactériémie chez des patients fébriles. Tous les adultes hospitalisés dans un service de maladies infectieuses, et dans un service de médecine interne pour fièvre aiguë, (température  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) ont été prospectivement inclus. Sur les 165 patients, 22 (13 %) patients avaient une bactériémie.

Le taux moyen de PCT et de CRP étaient significativement plus élevés, dans le groupe ayant une bactériémie que dans l'autre groupe. La différence la plus significative, était retrouvée pour la PCT. La plus forte VPP égale à 98,8 %, était obtenue avec le seuil de PCT de 0,4  $\mu\text{g/L}$ . L'AROC de la PCT était de 0,83 et était significativement supérieure à celle de la CRP égale à 0,68;  $p < 0,001$ . Le seul cas de bactériémie avec une PCT  $< 0,4 \mu\text{g/L}$  (PCT = 0,2  $\mu\text{g/L}$ ) concernait un patient ayant une cirrhose hépatique, et une leucémie lymphoïde chronique.

Les auteurs ont conclu que la PCT peut aider les médecins à limiter la prescription d'hémocultures, et la prescription d'antibiotiques [40].

Une autre étude publiée dans la même année, est incluse dans la méta-analyse de Jones. Son objectif était d'évaluer la validité de la PCT, de la CRP et du taux de leucocytes pour le diagnostic précoce d'infection bactérienne. Les patients ont été répartis en deux groupes sur la base des éléments cliniques:

- 19 patients avec « suspicion de bactériémie »,
- 15 patients n'ayant « pas de suspicion de bactériémie ».

Ils ont obtenu les résultats suivants :

- les valeurs moyennes de PCT étaient significativement différentes ( $p < 0,001$ ) entre les deux groupes: 67,89  $\mu\text{g/L}$  dans le groupe « suspicion de bactériémie », (forte suspicion clinique et risque augmenté par les comorbidités, ou une hospitalisation antérieure), vs 0,23  $\mu\text{g/L}$  dans le groupe « pas de suspicion de bactériémie ».
- les valeurs moyennes de CRP et du taux de leucocytes des deux groupes, n'étaient pas significativement différentes

Les performances de la PCT, de la CRP, et du taux de leucocytes pour le diagnostic d'infection bactérienne, documentée sont résumées dans le tableau III:

**Tableau III:** Performances de la PCT, de la CRP et du taux de leucocytes pour le diagnostic d'infection bactérienne [41]

	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
PCT >2 $\mu\text{g/L}$	78,9	100	100	78,9
CRP >5 mg/L	68,42	0	46,42	0
Leucocytes <4000 ou >12000 éléments/mm <sup>3</sup>	47,4	46,7	52,9	41,2

Se : sensibilité

Sp : spécificité

VPP : valeur prédictive positive

VPN : valeur prédictive négative

Les auteurs ont conclu que du fait de sa meilleure efficacité diagnostique, et de sa plus grande spécificité, comparativement à la CRP, la PCT peut être utile à la prise en charge des patients suspects d'une infection bactérienne aux urgences, avant la documentation bactériologique [41].

Aalto et al ont publié en 2004, une étude qui fait partie de la méta-analyse de Simon. Le but de l'étude était d'évaluer la valeur prédictive de bactériémie de la PCT, et d'autres marqueurs de l'inflammation (CRP, IL-6, IL-8 et récepteur IL-2 soluble). Les auteurs ont inclus 92 patients, à qui une hémoculture avait été prescrite, (et par ce fait, jugés suspects d'infection) consultant aux urgences.

La PCT comme marqueur d'hémoculture positive, avait les caractéristiques suivantes :

- AROC: 0,85; IC 95 % [0,62-0,94]
- avec un seuil à 0,4 µg/L, elle avait une sensibilité de 92 %, IC 95 % [64-100], une spécificité de 70 %, IC 95 % [58-79], une VPP de 33 %, IC 95 % [19-51] et une VPN de 98 %, IC 95 % [90-100] [42].

Par ailleurs, dans une étude publiée en 2005, les auteurs ont comparé la PCT à d'autres marqueurs biologiques (endotoxine, IL-6 et CRP) pour le diagnostic d'infection bactérienne chez des patients, suspects d'infection (c'est-à-dire remplissant au moins deux des critères suivants:

- Fièvre > 37,5°C ou température < 36°C;
- leucocytes > 9000 ou < 4 000/mm<sup>3</sup>;
- CRP > 30 mg/L).

Les patients (n = 255) ont été répartis en cinq groupes:

- bactériémie (n = 20),
- infection bactérienne localisée (n = 70),
- absence d'infection bactérienne (n = 26),
- suspicion d'infection bactérienne (n= 69),
- pathologie non infectieuse (n = 60 auxquels ont été rajoutés vingt volontaires sains).

La comparaison des groupes sur les valeurs de PCT a donné les résultats suivants:

- la PCT était significativement plus élevée dans le groupe bactériémie, et dans le groupe infection localisée comparés aux groupes infection non bactérienne, et au groupe pathologie non infectieuse (p < 0,05).
- les caractéristiques de la PCT pour le diagnostic d'infection bactérienne vs absence d'infection bactérienne étaient les suivantes :
  - AROC = 0,84, ce qui était significativement supérieure à celle de l'endotoxine (0,6; p < 0,001) et avait une tendance à être supérieure à celle de l'IL-6 (0,77; p = 0,22) et à celle de la CRP (0,78; p = 0,32) sans atteindre le seuil de significativité.
  - pour un seuil à 0,5 µg/L, la sensibilité était de 64,4 % et la spécificité de 86 % [43, 44].

Hausfater et al en 2007, ont évalué la valeur de la PCT pour diagnostiquer une infection bactérienne, ou parasitaire chez 243 patients fébriles, âgés de plus de 15 ans, consultant aux urgences, 167 (69 %) patients avaient une infection bactérienne ou parasitaire (un cas de paludisme et un cas de pneumocystose).

Le meilleur seuil était 0,2 µg/L avec une sensibilité = 77 %, IC 95 % [70-82] et une spécificité = 59 %, IC 95 % [48-70].

Pour une PCT ≥ 5 µg/L, 51 % des patients étaient critiques (décès ou admission en USI) vs 13 % pour une PCT < 5 µg/L [45].

Dans une autre étude publiée en 2010, les auteurs ont évalué l'apport diagnostique de la PCT dans la prise en charge des patients aux urgences. Ils ont inclus 211 patients fébriles hospitalisés dans un service de médecine interne. Ils les ont répartis en quatre groupes :

- Infection confirmée (n = 73),
- Infection probable (n = 58),
- Infection non exclue (n = 46),
- Absence d'infection (n = 34).

Le tableau IV contient les valeurs mesurées de la PCT dans les différentes situations [46].

**Tableau IV:** Valeurs de la PCT dans différentes situations d'infection et d'absence d'infection [46]

	Infection confirmée	Infection probable	Infection non exclue	Pas d'infection
PCT µg/L moyenne (IQ)	0,67 (0,15-3,3)	0,29 (0,06-1,79)	0,13 (0,03-0,51)	0,15 (0,04-0,35)

IQ : interquartile

**Tableau V:** Performances de la PCT pour le diagnostic d'infection bactérienne: résultats des études

Auteur, année	Pays	Effectif	Lieu	Seuil PCT (µg/L)	Se (%) (IC 95 %)	Sp (%) (IC 95 %)
Chirouze, 2002	France	165	Sce hosp	0,4	95,5 (78,2-99,2)	57,4 (49,2-65,3)
Guyen, 2002	Turquie	34	Urgences	2	100 (77,2-100)	81 (60-92,3)
Aalto, 2004	Finlande	92	Urgences	0,4	92 (64-100)	70 (58-79)
Aikawa, 2005	Japon	176	7 hôpitaux	0,5	64,4	86
Hausfate, 2007	France	243	Urgences	0,2	77 (70-82)	59 (48-70)
De Kruif, 2010	Pays-Bas	211	Urgences	0,2	66	68

Sce hosp : service de médecine hospitalier

Se : sensibilité

Sp : spécificité

IC 95% : intervalle de confiance

D'après ces études et méta-analyses, si l'on devait résumer en une phrase les caractéristiques de dosage de la PCT dans ce contexte, on pourrait dire que la PCT est un bon marqueur d'hémoculture positive. Le dosage de PCT dans cette optique, a été étudié sur différentes populations; adultes fébriles aux urgences (y compris la population gériatrique), patients adultes hospitalisés en médecine interne, ou maladies infectieuses pour fièvre.

Plus intéressant, la VPN est excellente à 98% dans les deux études, ayant pris un seuil à 0,4 µg/L, faisant envisager aux auteurs, la possibilité de limiter le nombre d'hémoculture à prélever chez les patients ayant un dosage de PCT inférieur à ce seuil [40, 45, 47].

Cette capacité diagnostique de la PCT, peut être influencée par le type de germe en cause. Ainsi, chez les patients présentant un sepsis clinique, une bactériémie gram négatif, pourrait être associée à des valeurs de PCT, supérieures à celles trouvées dans les bactériémies gram positif, quelle que soit la gravité de la maladie [48].

## **IV.1.2 Procalcitonine et infections bactériennes localisées**

### **IV.1.2.1 Procalcitonine et pneumopathie**

Dans les infections, les poumons représentent l'une des portes d'entrée principales. Un diagnostic de certitude, pour le clinicien, est difficile, car la réunion des éléments cliniques et para-cliniques dans certains cas, ne suffit pas. Cela aboutit à une prescription massive d'antibiotiques, comme conséquence, un surcoût non négligeable, et l'apparition des souches bactériennes résistantes. Il semblerait que la PCT soit, dans ce contexte, un véritable outil pronostique dans la prédiction de la gravité des infections pulmonaires.

Masia et al ont publié en 2005, une étude dont l'objectif était d'évaluer l'utilité diagnostique et pronostique de la PCT dans les pneumonies, en fonction du score PSI. Les auteurs ont inclus de manière prospective 240 cas de pneumonie hospitalisés. La PCT a été mesurée dans 185 cas. L'étiologie a pu être documentée dans 131 cas :

- bactéries pathogènes classiques dans 56 cas,
- germes atypiques dans 43 cas,
- virus dans 16 cas,
- étiologie mixte dans 16 cas.

Les patients qui ont eu des complications, (dont le décès) avaient une valeur de PCT moyenne significativement plus élevée que les autres: 2,3 µg/L (étendue: 0,1 à 8,95) vs 0,36 µg/L (étendue: 0,1 à 10,57);  $p < 0,0001$ .

Les auteurs ont conclu que la PCT a été intéressante pour prédire l'étiologie microbiologique des pneumonies des classes de score PSI bas. Pour les pneumonies de score PSI élevé, elle est un bon marqueur pronostique, mais un mauvais marqueur diagnostique [49].

En 2008, une étude a été réalisée dans le but de savoir si la PCT a ajouté de l'information pronostique, à celle des scores PSI\* et CURB-65\*. C'est une étude multicentrique (28 services d'urgence), prospective, incluant 1651 patients, avec une pneumonie (diagnostique clinique et radiologique). Les auteurs ont montré qu'utilisés seuls la PCT, le score PSI et le score CURB-65, étaient des marqueurs pronostiques moyens.

Les caractéristiques de la PCT (avec un seuil à 0,1 µg/L), pour prédire la mortalité à 30 jours étaient les suivantes; spécificité de 35 %; sensibilité de 92 %, RVP de 1,41; IC 95 % [1,32-1,51], et un RVN de 0,22 ; IC 95 % [0,11-0,43].

Les auteurs ont conclu qu'ajoutée aux scores habituellement utilisés, la PCT a pu apporter de l'information pronostique supplémentaire, pour les patients à risque élevé [50].

Par ailleurs, Krüger et al ont publié en 2009, une étude dans laquelle ils se sont intéressés à la valeur de la PCT, de la CRP et du taux de leucocytes, pour prédire l'origine microbiologique des pneumonies. Les auteurs ont montré que les valeurs de ces trois paramètres, étaient significativement plus élevées, en cas d'infection à une bactérie typique, qu'en cas de germe atypique ou de virus. Elles ne permettaient pas de distinguer les bactéries atypiques, des virus. A la différence de la CRP, et du taux de leucocytes, la PCT était significativement corrélée à la sévérité de la pneumonie (évaluée par le score CURB-65).

Les auteurs ont conclu que seule la PCT a été utile à l'évaluation de la sévérité des pneumopathies aiguës communautaires (PAC) [51].

---

\*PSI: Pneumonia Severity Index

\*CURB 65:(Confusion, Urea > 7 mmol/l, Respiratory rate ≥ 30/min, Blood pressure: systolic < 90 mmHg or diastolic ≤ 60 mmHg, 65 Age ≥ 65) ou CRB 65 (score simplifié:Confusion, Respiratory rate ≥ 30/min, Blood pressure: systolic < 90 mmHg or diastolic ≤ 60 mmHg, 65 Age ≥ 65)  
scores à utiliser pour orienter la prise en charge intrahospitalière des pneumopathies communautaires

Dans une autre étude publiée en 2009, les auteurs ont évalué l'utilité de la CRP et de la PCT, pour distinguer les tuberculoses pulmonaires, des pneumonies aiguës communautaires bactériennes, dans une région où la prévalence de la tuberculose est moyenne. Ils ont inclus 87 patients, dont 57 ayant une PAC bactérienne, et 30 ayant une tuberculose pulmonaire. La valeur moyenne de la CRP en cas de PAC bactérienne, était de 145,8 mg/L (étendue: 30 à 366,1 mg/L) vs 52,7 mg/L (étendue : 2,4 à 132,2 mg/L) en cas de tuberculose pulmonaire ( $p < 0,001$ ). La valeur moyenne de la PCT était de 0,514  $\mu\text{g/L}$  (étendue: 0,01 à 27,75  $\mu\text{g/L}$ ) en cas de PAC bactérienne, vs 0,029  $\mu\text{g/L}$  (étendue: 0,01 à 0,87 $\mu\text{g/L}$ ) en cas de tuberculose pulmonaire ( $p < 0,001$ ). Ils ont trouvé que les deux marqueurs n'étaient pas différents dans leur valeur discriminative ( $p = 0,733$ ). Les auteurs ont conclu que la CRP et la PCT, sont utiles pour faire la distinction tuberculose pulmonaire / PAC [52].

Afin d'évaluer la valeur pronostique de la PCT et de la CRP après 72 heures de traitement d'une pneumonie, Menéndez et al, ont inclus 394 patients hospitalisés pour une PAC. Ils ont mis en évidence que les 220 patients cliniquement stables à 72 heures, avaient des valeurs de CRP (42 mg/L vs 70 mg/L), et des valeurs de PCT (0,33  $\mu\text{g/L}$  vs 0,48  $\mu\text{g/L}$ ) inférieures aux autres. En cas de stabilité clinique à 72 heures associée à une CRP inférieure à 30 mg/L, et une PCT inférieure à 0,25  $\mu\text{g/L}$ , aucune complication sévère (ventilation mécanique, choc, admission en USI, décès), n'était observée [53].

Une autre étude a été menée chez 17 patients, âgés de plus de 70 ans, hospitalisés dans un service de médecine interne pour des pneumonies, les auteurs ont évalué les taux de PCT, de CRP, et de leucocytes à l'entrée et leur évolution à 24 heures. Ils n'ont pas mis en évidence de corrélation, entre les valeurs à l'admission, et l'évolution des malades. Ils ont par contre observé, une nette augmentation de la PCT, en 24 heures dans le groupe de patients décédés, ce qu'ils n'ont pas observé pour la CRP et le taux de leucocytes. Les auteurs ont conclu que la PCT dosée à 72, heures peut apporter une valeur ajoutée aux critères cliniques, sur la prédiction d'absence de complications des pneumonies du sujet âgé [54].

**Tableau VI** : Résumé des études observationnelles évaluant la PCT dans les pneumonies

Etude	Sujets, pathologie	Type d'étude	Objectif	Résultats
Masia, 2005 Espagne	240, pneumonie	Prospective	Valeur Etiologique et pronostique	Bonne valeur pronostique chez les patients ayant un score PSI haut.
Huang, 2008, Etats-Unis	1651, pneumonie	Prospective, multicentrique	Valeur pronostique: mortalité à 30 jours	PCT peut apporter de l'information pronostique supplémentaire pour les patients à risque élevé.
Krüger, 2009, Allemagne	1337, pneumonie	Prospective, multicentrique	Valeur étiologique Comparaison à la CRP et taux de leucocytes	La PCT est corrélée au score CURB-65, à la différence de la CRP et du taux de leucocytes .
Kang, 2009, Corée	87, pneumonie	Prospective	Distinction PAC /tuberculose pulmonaire	PCT plus élevée en cas de PAC
Menendez, 2009, Espagne	394, PAC	Prospective	Valeur pronostique Comparaison CRP	CRP et PCT inférieures chez les patients cliniquement stables à 72 heures:
Heppner, 2009, Allemagne	17, âge>70 ans, PAC	Observation	Valeur pronostique Comparaison CRP, leucocytes, PCT et score CURB-65	Croissance plus importante de la PCT en 24h dans le groupe des patients décédés.

Si la PCT manque de sensibilité pour les pneumopathies bactériennes, en revanche sa spécificité est bonne.

La PCT a surtout un intérêt pronostique, dans la prédiction de la gravité des infections pulmonaires.

Une étude menée au service des urgences du CHU Ibn Rochd à Casablanca, a démontré une corrélation significative, entre un taux sérique de PCT supérieur à 1,5µg/L, et la survenue d'une forme grave d'infection pulmonaire, avec une sensibilité de 87%, une spécificité de 82% et une VPP et VPN de 79% de 95% respectivement [55, 56].

Par ailleurs, si la PCT ne trouve pas de place diagnostique, elle semble être le meilleur marqueur pronostique, actuellement disponible, pour la pratique quotidienne, en ce qui concerne les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique [57].

#### **IV.1.2 2.Procalcitonine et méningite**

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

Les études qui ont évalué la PCT dans les méningites, ont été réalisées d'abord chez l'enfant puis chez l'adulte. Gendrel et al rapportent que la PCT sérique est le meilleur marqueur permettant de distinguer les méningites bactériennes, des méningites virales chez les enfants [58]. De 1999 à 2007, quatre études prospectives d'observation, ont évalué les performances diagnostiques de la PCT chez des adultes.

Viallon et al ont publié en 1999, une étude dont l'objectif était de déterminer la validité de la PCT, pour diagnostiquer une méningite, et en particulier, pour différencier une origine bactérienne d'une origine virale. Les auteurs ont inclus 105 patients d'un service d'urgence, ayant une suspicion de méningite aiguë. Ils les ont divisés en trois groupes:

Le groupe « méningites bactériennes » (n = 23)

- LCR trouble,
- Taux de leucocytes dans le LCR > 1 500/mm<sup>3</sup> avec plus de 50 % de neutrophiles,
- rapport glycorachie sur glycémie inférieur à 0,4,

- Protéinorachie > 2 g/L,
- une amélioration des paramètres du LCR après 48 heures d'antibiothérapie

Le groupe « méningites virales » (n = 57).

- culture virale positive,
- sérologie positive,
- PCR positive,
- LCR clair avec réaction inflammatoire,
- bactériologie négative et évolution favorable sans antibiothérapie.

Le groupe contrôle (n = 25)

- leucocytes dans le LCR < 2/mm<sup>3</sup>.

Les valeurs de la CRP, de la PCT et les paramètres du LCR (glycorachie, rapport avec la glycémie, protéinorachie et leucocytes) ont été relevés. Il existait pour toutes ces valeurs, une différence significative entre le groupe « méningites bactériennes » et le groupe « méningites virales ». Les étendues des valeurs du rapport glycorachie/glycémie, de la protéinorachie, du taux de leucocytes dans le LCR et de la CRP se chevauchaient sur une large zone, ce qui n'était pas le cas pour les valeurs de la PCT. Les performances pour le diagnostic de méningite bactérienne (sensibilité et spécificité) de ces différents paramètres, sont rapportées dans le tableau VII.

**Tableau VII:** Sensibilité et spécificité de l'analyse cytochimique du LCR et de la PCT pour le diagnostic de méningite bactérienne [59]

	Sensibilité	Spécificité
Protéinorachie > 1 g/L	95,6 %	80,4 %
Protéinorachie > 2 g/L	91 %	96,3 %
Glycorachie/glycémie < 0,4	78 %	98,7 %
PCT > 0,2 µg/L	100 %	100 %

La PCT a été détectée dans le LCR, uniquement chez deux patients, (3,8 et 1,6 µg/L) dont la ponction lombaire avait été traumatique provoquant un saignement. Ces deux patients, avaient un taux élevé de PCT sérique: 101 et 42 µg/L.

Les auteurs ont conclu que la PCT est le meilleur marqueur pour distinguer les méningites bactériennes, des méningites virales, et ce d'autant plus que le patient, n'a pas encore reçu d'antibiotique [59].

En 2000 Schwarz et al, ont réalisé une étude, dont le but était de tester la valeur de la PCT, pour distinguer une méningite bactérienne, d'une méningite non bactérienne. Les auteurs ont inclus 30 patients hospitalisés dans un service de neurologie. La méningite était d'origine bactérienne dans 16 cas.

Ces patients avaient une PCT, significativement supérieure à celle des patients, ayant une méningite non bactérienne: médiane à 1,75 µg/L (étendue: 0,16-59,92 µg/L) vs 0,24 µg/L (étendue: 0,12-0,29 µg/L),  $p < 0,0001$ . Avec un seuil à 0,5 µg/L, la PCT avait, pour le diagnostic de méningite bactérienne:

- une spécificité de 100 %, IC 95% [79-100 %],
- une sensibilité de 69 %, IC 95 % [41-89 %],
- une VPP de 100 %,
- une VPN de 74 %.

La PCT était normale chez cinq patients qui avaient une méningite bactérienne: une méningite tuberculeuse, une méningite de Lyme, une méningite à staphylocoque, une méningite à streptocoque, et une méningite attribuée à *Haemophilus influenzae*.

Après 48 +/- 12 heures de traitement, la PCT médiane passait de 1,75 à 1,05 µg/L, chez les patients avec une méningite bactérienne. Les trois patients pour qui la PCT ne diminuait pas ont eu une complication. Chez tous les patients ayant une méningite non bactérienne, la PCT était toujours normale au dosage de contrôle à 48 +/- 12 heures. Comparée aux autres paramètres biologiques, la PCT avait la meilleure spécificité, mais une, moins bonne sensibilité que la CRP, le taux de leucocytes sanguin et le taux de lactates dans le LCR.

Les auteurs ont conclu qu'une PCT élevée est très spécifique de l'origine bactérienne d'une méningite, mais que des faux négatifs sont possibles [60].

D'autre part, Jereb et al, en 2001, ont évalué la PCT sérique, et la PCT dans le LCR, pour distinguer les méningites bactériennes, des méningites virales et l'ont comparé aux paramètres usuels (taux de leucocytes dans le sang, CRP, analyse cytochimique du LCR). Les auteurs ont inclus 45 patients hospitalisés dans un service de maladies infectieuses. Les patients ont été divisés en deux groupes: le groupe « méningites bactériennes » et le groupe « méningo-encéphalites à tiques ». Les critères diagnostiques retenus pour poser le diagnostic de méningite, étaient les suivants: taux élevé de leucocytes dans le LCR ( $> 5 \times 10^6/L$ ), et signes cliniques évocateurs. Le diagnostic de méningite bactérienne (20 cas), était posé sur un examen microbiologique, au direct du LCR positif, ou l'isolement d'une bactérie sur le LCR et/ou sur une hémoculture. Le diagnostic de méningo-encéphalite à tiques (25 cas) était posé chez les patients, ayant une méningite aseptique et une sérologie positive [61].

Les performances diagnostiques des différents paramètres de l'étude sont résumées dans le tableau VIII.

**Tableau VIII:** Performances diagnostiques du taux de leucocytes sanguin, de la CRP, de la PCT et de l'analyse cytochimique du LCR pour le diagnostic de méningite bactérienne [61]

	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Leucocytes sériques $> 10.109/L$	85	48	80	80
CRP $> 50 \text{ mg/L}$	90	92	90	92
Leucocytes LCR $> 2.106/L$	35	100	100	66
Glycorachie /glycémie $< 0,23 \text{ g/L}$	85	100	100	89
Protéïnorachie $> 2,2 \text{ g/L}$	70	96	93	80
PCT sérique $> 0,5 \mu\text{g/L}$	90	100	100	93
PCT LCR $> 0,5 \mu\text{g/L}$	55	100	100	74

Les auteurs ont conclu que la PCT sérique et la PCT dans le LCR, sont deux bons marqueurs de méningite bactérienne, avec une VPP maximale et une bonne VPN.

De même Ray et al en 2007, ont évalué l'utilité de différents paramètres biologiques pour distinguer les infections bactériennes, des infections non bactériennes. Dans 151 cas de méningites avec un examen de LCR négatif à la coloration de Gram. L'étude a été menée dans trois services d'urgences. La PCT n'a été dosée que dans 63 cas. La CRP n'a été dosée que chez 112 patients.

La CRP, la PCT, les leucocytes dans le LCR, le rapport glycorachie / glycémie et la protéinorachie, étaient significativement plus élevés dans le groupe «méningites bactériennes ». Toutefois, seule la PCT était supérieure au diagnostic du médecin urgentiste, avec une efficacité diagnostique égale à 0,99; IC 95 % [0,95-1]. L'AROC de la CRP était de 0,81; IC 95 % [0,58-0,92]. Elle était de 0,98; IC 95 % [0,83-1] pour la PCT, avec une différence significative entre les 2 ( $p < 0,05$ ).

Les performances diagnostiques des différentes variables, sont résumées dans le tableau IX. Les valeurs seuil choisies pour chaque variable, ont été déterminées à l'aide des courbes ROC.

**Tableau IX :** Performances de la clinique, de l'analyse du LCR, de la CRP et de la PCT sérique pour le diagnostic de méningite bactérienne [62]

	Se (%)	Sp (%)	RVP	RVN	Efficacité Diagnostique
Diagnostic clinique	89	77	3,86	0,14	0,79
Leucocytes LCR > 3.108/L	50	94	8,33	0,53	0,71
Glycorachie/glycémie < 0,15 g/L	33	42	0,57	1,6	0,11
Protéinorachie > 1,31g/L	63	94	10,5	0,39	0,75

CRP > 22 mg/L	78	74	3	0,3	0,75
PCT > 2,13 µg/L	87	100	100	0,23	0,99

Les auteurs ont conclu que l'analyse du LCR est peu intéressante pour distinguer une méningite bactérienne, d'une méningite non bactérienne en cas d'examen direct avec coloration de Gram négatif, alors que, la PCT sérique a une excellente VPP de méningite bactérienne [62]

**Tableau X:** Une synthèse des principaux résultats des quatre études

Etude Année	Lieu d'étude	Effectifs	Valeurs PCT (µg/L) MB	Valeurs PCT (µg/L) MNB	Valeur seuil	Se (%)	Sp (%)
Viallon 1999	Urgences	23 MB 57 MNB	Moyenne 13,8	Moyenne 0,03	0,2	100	100
Schwarz 2000	Neurologie	16 MB 14 MNB	Médiane 1,75	Médiane 0,24	0,5	69	100
Jereb 2001	Maladies infectieuses	20 MB 25 MNB	Médiane 6,45	Médiane 0,27	0,5	90	100
Ray 2007	3 services d'urgences	8 MB 55 MNB	Médiane 3,75	Médiane 0,07	2,13	87	100

MB: méningite bactérienne

MNB: méningite non bactérienne

La PCT apparait dans ce contexte comme le paramètre le plus sensible et le plus spécifique, avec selon les études et les seuils, une sensibilité de 69% à 100% pour une valeur seuil, allant de 0,2 à 2,13 µg/L, rendant le dosage de la PCT très intéressant. Surtout en cas d'examen direct négatif et de formule panachée.

Les indices de performance diagnostique du taux de PCT dans le LCR, sont moins bons que ceux de la PCT sérique. Il est plus difficile d'identifier une valeur discriminante. Il arrive même, que la PCT ne soit pas détectée dans le LCR de méningite purulente. Il n'y a donc aucun intérêt à mesurer de PCT dans le LCR, plutôt que dans le sérum pour le diagnostic des méningites aiguës [63].

#### **IV.1.2 3. Procalcitonine et infections urinaires**

La PCT est d'un apport crucial dans la prise en charge des infections urinaires, particulièrement chez l'enfant. Une des principales indications, est la distinction entre les infections urinaires basses, et les pyélonéphrites.

La pyélonéphrite est définie comme une infection urinaire entraînant une inflammation du bassinet et/ ou du parenchyme rénal. C'est une affection fréquente chez l'enfant, d'évolution immédiate, habituellement bénigne sous traitement antibiotique. L'atteinte infectieuse du parenchyme rénal, ne doit cependant pas être méconnue, car les cicatrices rénales résiduelles peuvent entraîner des complications tardives. Or, il n'existe pas de réel gold standard, d'affirmer le diagnostic de l'atteinte parenchymateuse. Et celui-ci repose souvent sur un faisceau d'arguments, cliniques et biologiques, peu spécifiques.

En cas d'infection urinaire fébrile chez l'enfant, la scintigraphie à l'acide dimercaptosuccinique (DMSA) reste la méthode de référence. Mais son utilisation n'est pas anodine (outils coûteux, non disponible dans tous les hôpitaux, source de radiation).

L'utilisation d'un marqueur biologique pour faire cette distinction, serait donc d'un grand intérêt.

Dans une revue de la littérature de 1997 à 2008, s'intéressant à la valeur diagnostique de marqueurs biologiques dans les infections urinaires, Nanda et al, ont retenu six études prospectives, évaluant la PCT. Toutes ces études ont été menées en pédiatrie, avec comme

objectif de distinguer les pyélonéphrites aiguës, des infections urinaires basses. La sensibilité de la PCT variait de 58 % à 94,1 % et la spécificité de 36,4 % à 93,6 % [64, 65].

Martinot et al ont publié en 2001, une étude dont le but était d'évaluer la valeur de la PCT pour le diagnostic de pyélonéphrite de l'adulte. Les auteurs ont comparé les valeurs de la PCT dans un groupe de patients, hospitalisés en service de maladies infectieuses, pour pyélonéphrite, à celles obtenues dans un groupe témoin constitué de patients ayant une pathologie autre qu'une infection bactérienne ou fongique.

La PCT médiane dans le groupe pyélonéphrite était significativement plus élevée que la PCT médiane dans le groupe témoin: 0,46 µg/L vs 0,21 µg/L ( $p < 0,0005$ ). Pour la CRP, les valeurs médianes étaient de 51,4 µg/l pour le groupe témoin vs 220 mg/L pour le groupe pyélonéphrite ( $p < 0,0005$ ). Avec un seuil de 0,5 µg/L, la PCT avait une sensibilité de 44 % et une spécificité de 92 %. En comparaison, avec un seuil de 50 mg/L, la CRP avait une sensibilité de 91 % et une spécificité de 33 % [66].

En 2007, Lemiale et al, ont évalué la capacité de la PCT à distinguer les pyélonéphrites d'évolution compliquée, des pyélonéphrites d'évolution simple. Et donc, à décider de l'hospitalisation. Ils ont inclus de manière prospective, 58 femmes consultant aux urgences pour pyélonéphrite. La comparaison de la PCT chez les femmes, ayant une bactériémie (5 femmes dans chaque groupe) et chez celles n'ayant pas eu de bactériémie, a montré un taux significativement plus élevé dans le groupe bactériémie: médiane égale à 3,22 µg/L vs 0,06 µg/L [67].

Dans une étude prospective et multicentrique, menée dans 12 services d'urgences, Claessens et al, ont inclus 582 patients, ayant une pyélonéphrite, afin de savoir si les marqueurs biologiques évalués (PCT, CRP et ANP (facteur atrial natriurétique) pouvaient aider à la décision de l'hospitalisation. Les dosages étaient réalisés à l'aveugle. Les patients étaient, à 28 jours, sur analyse de leurs dossiers, par un comité d'experts. Et au vu de l'évolution, répartis en deux groupes: ceux qui auraient dû être hospitalisés, (126

patients), et ceux qui auraient dû être traités en ambulatoire, (456 patients). Les deux groupes ont été comparés sur les valeurs des trois marqueurs.

Les taux des trois marqueurs, étaient significativement plus élevés dans le groupe « à hospitaliser » ( $p < 0,01$  pour chaque marqueur). Les AROC étaient de :

- 0,75; IC 95 % [0,71-0,80] pour la PCT ;
- 0,69 ; IC 95 % [0,64-0,74] pour la CRP ;
- 0,75 ; IC 95 % [0,69-0,80] pour l'ANP.

Les performances de l'ANP et de la PCT étaient semblables ( $p = 0,77$ ). Celles de la CRP et de l'ANP n'étaient pas significativement différentes ( $p = 0,07$ ) alors que celles de la CRP et de la PCT l'étaient ( $p < 0,01$ ) [68].

Plusieurs auteurs, ont montré que la PCT possède une bonne spécificité, ainsi qu'une bonne sensibilité pour le diagnostic de pyélonéphrite. Si la CRP présente une excellente sensibilité dans ce contexte, son intérêt est limité par sa spécificité médiocre (33%).

De même, le taux de PCT est corrélé à la sévérité de l'atteinte parenchymateuse à l'admission et aux séquelles rénales retrouvées par la scintigraphie au DMSA dans les pyélonéphrites [41].

#### **IV.1.2 4. Procalcitonine et infections abdominales**

L'intérêt de la PCT dans les infections abdominales, a été exploré de façon partielle. Les études sur ce sujet, se sont intéressées essentiellement aux appendicites [69, 70], aux pancréatites aiguës, [71, 72] et à la détection des complications infectieuses postopératoires [73, 74]. Il en ressort que, la PCT au seuil de 0,5  $\mu\text{g/L}$ , a un intérêt diagnostique dans les appendicites compliquées avec une bonne corrélation à la gravité dans ces formes.

La PCT apparaît également intéressante, dans les pancréatites aiguës pour diagnostiquer les infections de nécrose (sensibilité 94%, spécificité 91% pour une valeur seuil à 1,8  $\mu\text{g/L}$ ) [71]. Pour le diagnostic de sévérité, le pronostic et surveillance des complications infectieuses, la PCT apparaît bien corrélée à l'infection, et non à l'extension de la nécrose. Elle ne présente pas d'intérêt dans le diagnostic de la pancréatite en tant que telle. La CRP, à un seuil entre 110 et 150  $\text{mg/L}$ , est un bon marqueur de la sévérité dans les pancréatites aiguës, mais c'est un marqueur tardif (48 à 72 heures) [72].

La PCT a également été étudiée dans les suspicions d'infection du liquide d'ascite chez des patients cirrhotiques, infections dont on connaît la difficulté diagnostique. Une étude menée dans les péritonites spontanées chez le cirrhotique, concluait que la PCT au seuil de 0,75 µg/L était à la fois plus sensible, et plus spécifique que la CRP, pour le diagnostic d'infection du liquide d'ascite (95 et 98% versus 62 et 92%). Aucune augmentation de la PCT dans le liquide d'ascite n'a été rapportée [158, 159].

#### **IV.1.2 5. Procalcitonine et infections postopératoires**

La PCT permet la détection précoce des complications infectieuses postopératoires. Si une élévation modérée est constatée en absence d'infection au stade précoce, dans la chirurgie cardiaque et digestive lourde, une élévation persistante au 3ème jour, et évocatrice d'une complication infectieuse, de même qu'une élévation plus précoce après une intervention moins invasive [76, 77, 78].

Une méta-analyse incluant 25 études entre 1997 et 2002, a évalué l'apport diagnostique de la PCT dans la survenue de sepsis en postopératoire ou en post-traumatisme, et a objectivé la supériorité de la PCT sur la CRP [78].

La PCT peut même aider dans la décision d'une réintervention, après un traitement chirurgical initial d'un foyer intra-abdominale septique selon une étude allemande [79].

#### **IV.1.2 6. Procalcitonine et endocardites infectieuses**

L'endocardite infectieuse, (EI) reste une pathologie de mauvais pronostic, et ayant un taux de mortalité élevé. Les tableaux cliniques prennent différentes formes, en fonction de la manifestation initiale, de l'éventuelle cardiopathie sous-jacente, du micro-organisme impliqué, d'éventuelles complications et des caractéristiques du patient. De nouveaux facteurs de risque sont apparus: les prothèses valvulaires, la sclérose valvulaires dégénérative, la toxicomanie intra-veineuse, ceux-ci s'ajoutant à une plus grande utilisation de procédures médicales invasives à risque de bactériémie.

La suspicion clinique d'une endocardite infectieuse est renforcée par les signes biologiques: augmentation de la CRP, augmentation du taux de leucocytes, anémie et hématurie microscopique. Toutefois, ceux-ci manquent de spécificité.

Une étude publiée en 2003, a évalué les valeurs étiologiques et pronostiques de la PCT et de la CRP dans l'endocardite infectieuse. Les auteurs ont comparé trois groupes:

- un groupe de 50 cas d'endocardite infectieuse;
- un groupe de 40 patients avec une bactériémie sans endocardite;
- un groupe de 50 sujets sains.

Le tableau XI montre les résultats de la PCT et de la CRP pour le diagnostic positif d'endocardite. La comparaison des valeurs de PCT n'a pas montré de différence significative entre le groupe des endocardites infectieuses, et le groupe des bactériémies ( $p > 0,05$ ). Par contre elle a montré, une différence significative entre les groupes des malades, et le groupe de sujets sains ( $p < 0,001$ ). Les constatations ont été les mêmes, en comparant les différents groupes sur les valeurs de CRP.

**Tableau XI :** Valeurs et performances diagnostiques de la PCT et de la CRP dans les EI [80].

	EI	Patients non EI	Sujets sains	Se (%)	Sp (%)
PCT médiane (étendue) $\mu\text{g/L}$	3,48 (0,25-19,87)	4,15 (0,71-35,5)	0,19 (0,1-1,22)	84	88
CRP mg/L	95 (47-307)	106 (57,1-620,7)	5 (0-71)	100	72

EI : endocardite infectieuse

Il a été également retrouvé, une supériorité significative des valeurs de PCT dans les cas de bactériémie à Gram négatif, comparés aux cas de bactériémie à Gram positif, dans le groupe des patients sans endocardite. Les valeurs de PCT à J15 étaient significativement supérieures dans le groupe des patients, ayant nécessité un traitement chirurgical ( $n = 18$ ), comparé au groupe des patients ayant répondu au traitement médical ( $n = 32$ ): médiane égale à  $0,44 \mu\text{g/L}$  (valeur considérée comme normale) vs  $4,22 \mu\text{g/L}$  ( $p < 0,05$ ). Les valeurs médianes de CRP à l'admission, à 24 heures et à J15 étaient similaires dans les deux groupes.



Ces dernières années, ont vu l'émergence d'une multitude d'étude, portant sur l'intérêt de l'utilisation de nouveaux marqueurs, pour tenter de pallier les défauts du marqueur de référence classiquement utilisé qu'est la CRP; ainsi, l'IL 6 ou 8 et la PCT ont été proposés comme nouveaux marqueurs de l'IMF [83].

Concernant la PCT, malgré sa précocité, sa bonne sensibilité, et son excellente VPP dans ce contexte (tableau XII), Il existe d'importance variations physiologique chez les nouveaux- nés, au cours des deux premiers jours, et ses concentrations, sont physiologiquement augmentées. En effet, à j0 (prélèvement au cordon ombilical), le seuil de la PCT est de 0,5  $\mu\text{g/L}$ , entre la première et la sixième heure de la vie, il varie entre 1,5 et 2  $\mu\text{g/L}$ , et entre la dix-huitième et trentième heure le seuil peut atteindre un maximum de 21 $\mu\text{g/L}$  [82]. Par conséquent, durant cette période, des valeurs de référence spécifiques doivent être appliquées en fonction de l'âge postnatal. Certains auteurs ont, rapporté une augmentation modérée des concentrations de la PCT en cas de pathologies néonatales sévères non infectieuses comme la détresse respiratoire néonatale, la souffrance foetale aigüe, les troubles hémodynamique non infectieux, les hémorragies intraventriculaires, les pneumothorax en cas d'administration intrachéale de surfactant exogène et chez les nouveaux- nés de mère diabétique en l'absence d'infection [84].

**Tableau XII** : Performances diagnostiques du dosage de la PCT dans l'infection Materno-foetale [83]

auteurs	Population infectée/non infectée	Age de prélèvement	Valeurs seuils $\mu\text{g/L}$	Sp%	Sp%	VPN	VPP
Gendrel (1996)	18/159 (1 à 15 jour)	Admission	9	100	100	-	-
Kuhn (1997)	31/334	0-12H	1				
Chiesa (1998)	28/75	0-48H	Variable	71	88	35,5	97
Lapilonne (1998)	19/131	Moy 2,3J	5	84	50	-	-
Franz (1999)	6/116	<H12	0,5	57	66	40	79
Guibourdenche (2002)	136	<H24	2,5	87	90	86	93
Joram (2006)	16/167	Cordon	0,5	87,5	98,5	87,5	98,7
Lopez (2007)	69/317	Naissance	$\geq 0,5$	75,4	72,3	51,2	88,4
Ali (2008)	42/69	$\leq 24\text{H}$	1,5	92,9	85,2	84,8	76,7
Brouyahya (2009)	17/25	<H12	1,5 à J0	80	80	85	100
Chaouachi (2011)	47/92	H12	3,78	89,5	73,9	94,4	58,6
Chemsi (2012)	57/43	$\leq \text{H6}$	1,99	89,29	100	87,8	100

VPN: valeur prédictive négative; VPP: valeur prédictive positive; H: heures

Le dosage de la PCT est un examen biologique intéressant dans les IMF du fait de sa précocité, de sa sensibilité et de sa VPN.

Cependant, son augmentation physiologique au cours des premiers jours de la vie représente un obstacle devant son usage.

#### **IV.1.4. Procalcitonine et infections non bactériennes**

##### **IV.1.4 1. Procalcitonine et infections fongiques**

Des taux très importants de PCT ont été mesurés chez des patients atteints de candidose, ou d'aspergillose systémique et indemnes d'infection bactérienne. Cependant, cette élévation est inconstante, et les concentrations sont moins élevées que celle retrouvées en cas d'infection bactérienne [85, 86, 87, 88].

Une étude, évaluant l'intérêt de la PCT, pour le diagnostic de candidémie ou bactériémie chez des patients septiques, a conclu que pour un seuil de 2µg/L, elle peut discriminer les infections fongiques (candidose et aspergillose) de l'infection bactérienne, avec 92% de sensibilité, 93% de spécificité, et une VPP et VPN de 94% [89].

##### **IV.1.4 2. Procalcitonine et infections parasitaires**

Certaines infections parasitaires sévères, comme les infections à plasmodium falciparum, peuvent élever le taux de PCT de façon variable, selon les micro-organismes [90, 91].

Pour le paludisme, les dosages sont fréquemment élevés, y compris, lors des accès palustre simples. Une corrélation avec la gravité, l'importance de la parasitémie et le pronostic a été rapportée par certains auteurs. Nous citons par exemple, une étude où étaient inclus 66 patients, avec un accès palustre à plasmodium falciparum, le taux de PCT était corrélé à la présence de la parasitémie et à la gravité de l'accès. Six des sept patients décédés, avaient une PCT supérieure à 25 µg/L. Enfin, la décroissance de la PCT, dès le deuxième jour de traitement n'était observée que chez les survivants [93].

### **IV.1.4 3. Procalcitonine et infections virales**

La distinction entre une infection bactérienne et une infection virale n'est pas toujours aisée, au vu des seuls éléments cliniques, alors que les stratégies thérapeutiques sont totalement différentes. Le dosage de la CRP et la numération de la formule sanguine (NFS) ne permettent pas toujours, d'établir l'étiologie de ces infections. A l'inverse, La PCT ne s'élève jamais à des taux significatifs en cas d'infection virale non compliquée de surinfection bactérienne. Ce marqueur trouve naturellement une application dans ce contexte. Le modèle des méningites est celui qui a été le plus étudié [58, 59, 60, 61, 62, 63].

La prise en charge des suspicions d'infection respiratoire basse est un autre domaine d'application de la PCT pour la différenciation entre infection bactérienne et infection virale. Sachant que cette difficulté pratique de différencier entre eux cause une prescription massive d'antibiotiques, et donc un surcoût non négligeable avec apparition de souches bactériennes résistantes.

### **IV.1.5. Procalcitonine et pathologies inflammatoires**

#### **IV.1.5 1. Procalcitonine et maladies auto- immunes**

Chez les patients fébriles, ayant une maladie auto-immune systémique, faire la distinction entre une poussée de la maladie chronique, et une infection aiguë, est un enjeu diagnostique, qui se pose fréquemment dans leur prise en charge initiale. En effet, les signes cliniques et biologiques (en particulier, la CRP) sont rarement discriminants.

Ce paragraphe reprend les résultats des principales études qui ont évalué la PCT dans: le lupus érythémateux disséminé (LED), les vascularites, la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Horton (MH).

Eberhard et al, ont réalisé une étude rétrospective, publiée en 1997, dont l'objectif était de savoir si le dosage de la PCT pouvait aider à distinguer une infection systémique d'une poussée de maladie auto-immune, à partir de 387 prélèvements sanguins, provenant de 53 patients (18 cas de LED et 35 cas de vascularité à ANCA). Une infection systémique avait été diagnostiquée chez onze patients; ayant tous une vascularite. Chez les 42 patients qui

n'avaient pas d'infection, la PCT était normale ( $< 0,5 \mu\text{g/L}$ ). Les valeurs de la néoptérine, de l'IL-6 et de la CRP étaient augmentées chez les patients ayant une maladie chronique active en l'absence de signe clinique d'infection. Chez les 11 patients infectés, la PCT était nettement augmentée et diminuait après contrôle de l'infection.

Les auteurs ont conclu que la PCT peut être utile pour faire la différence entre un LED actif, ou une vascularite active, et une infection bactérienne [94].

Dans une étude publiée en 1998, les auteurs ont observé que chez des patients ayant un LED actif ( $n = 8$ ) et chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde active ( $n = 14$ ), les taux de PCT étaient normaux ( $< 0,5 \mu\text{g/L}$ ) mais qu'ils étaient parfois augmentés en cas de poussée de maladie de Wegener et de polyangéite microscopique en l'absence d'infection (chez 4 patients sur 22). Le seuil de PCT retenu pour le diagnostic d'infection chez un patient ayant une vascularite à ANCA était de  $0,89 \mu\text{g/L}$  [95].

En 2001, Shin et al, ont publié une étude prospective d'observation des valeurs de PCT chez , des patients fébriles atteints de LED. Ils ont montré que les patients ayant un LED, et une infection bactérienne ou fongique ( $n = 9$ ), avaient des valeurs de PCT significativement plus élevées, que les patients ayant une infection virale ( $n = 3$ ) ou une poussée de lupus ( $n = 7$ ) et les sujets du groupe témoin (11 patients avec un LED inactif) [96].

Dans l'étude de Delèvaux et al, publiée en 2003, les auteurs ont inclus 173 patients, ayant de la fièvre et/ou un syndrome inflammatoire. Ils les ont répartis en deux groupes: infection bactérienne ( $n = 59$ ) ou fongique ( $n = 1$ ) et absence d'infection bactérienne ( $n = 113$ ). Les 13 cas de MH avaient une VS et une CRP augmentées, alors que, les valeurs de PCT étaient inférieures à  $0,5 \mu\text{g/L}$ . Soixante cinq pour cent (39/60) des patients du groupe infections bactériennes /fongique avaient une PCT  $> 0,5 \mu\text{g/L}$ , certaines valeurs dépassant  $1,2 \mu\text{g/L}$ .

Les auteurs ont conclu qu'en cas de PCT  $> 1,2 \mu\text{g/L}$  chez un patient ayant une MH avec une fièvre isolée, une infection bactérienne est probable [97].

Schmidt et al, ont publiée une étude en 2009, dont L'objectif était d'estimer la valeur de la PCT au début d'une MH / pseudo-polyarthrite rhumatoïde(PPR). Les auteurs ont rapporté que la PCT était normale dans tous les cas de MH (n = 36) ou PPR (n =10) de diagnostic récent, alors que, les marqueurs d'inflammation usuels étaient augmentés [98].

**Tableau XIII :** Résumé des études ayant évalué la PCT pour le diagnostic différentiel infection bactérienne / poussée de maladie auto-immune

Auteur,	Maladie inflammatoire		Infection	
	Effectif	PCT µg/L	Effectif	PCT µg/L
Eberhard, 1997	18 LED 24 VANCA	< 0,5 sur 321	16 VANCA)	1,93 ± 1,19
Schwenger, 1998	17 Wegener 5 polyang micro 17 LED 14 PR	0,19 0,27 0,16 0,20	7 (Wegener)	1,36
Shin, 2000	7LED	0,24 ± 0,18	9 infect bact/fongique	0,98 ± 0,12
Delèvaux, 2003	113 maladies inflamm,	< 0,5 chez 108	60 infect bact/fongique	> 0,5 chez 39
Schmidt, 2009	36 MH 10 PPR	< 0,12 dans tous les cas	0	

ET : écart-type

LED : lupus érythémateux disséminé

PR : polyarthrite rhumatoïde

infect bact : infection bactérienne

VANCA: Vascularite positive (anticorps anticytoplasmiques de neutrophiles

polyang micro : polyangéite microscopique

PPR: pseudo polyarthrite rhumatoïde

sd inflamm : syndrome inflammatoire

Il semble que la PCT, soit un bon facteur distinguant entre poussée inflammatoire et infection dans les pathologies auto- immunes. D'après les études, il a été démontré que les taux de PCT n'augmentaient pas lors de poussée de la maladie systémique. Ils n'ont augmenté que dans les complications infectieuses, alors que les autres marqueurs biologiques étaient élevés dans les deux situations

#### IV.1.5.2. Procalcitonine et neutropénie fébrile

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

##### IV.1.5.2.1. Procalcitonine et infections documentées

Plusieurs études ont montré un taux de PCT significativement plus élevé, dans les infections microbiologiquement ou cliniquement documentée, que dans les fièvres non documentée (tableau XIV) [100, 101, 102, 103].

**Tableau XIV:** comparaison des taux de PCT suivant le caractère documenté ou non de la fièvre chez les patients neutropéniques [101]

auteur	Type de néoplasie	Nombre de patients	Taux PCT (médiane) en µg/L		
			Inf. non documentées	Inf. documentées	P
Bemardet al. 1998	hémopathie	32	0,23	0,52	<0,05
Angel et al. 1999	Hémopathie/tumeur solide	103	0,26	0,51	0,03
Ruokonen et al. 1999	hémopathie	28	0,3	0,5	<0,01
De Bonet et al. 2000	Hémopathie/tumeur solide	66	0,26	0,34	NS
Fleishback et al. 2000	Hémopathie/tumeur solide	376	0,24	0,34	<0,01

NS: non significatif

inf: infection

Bernard et al, ont étudié 32 épisodes de neutropénie fébrile chez des patients adultes atteints d'hémopathie maligne. Au premier jour de fièvre, la médiane dans les infections non documentées était de 0,23 µg/L alors qu'elle était de 0,52 µg/L dans les infections documentées. La différence est significative [100].

Une autre étude réalisée chez des enfants atteints de leucémie aigue lymphoblastique, montrait des taux de PCT significativement plus élevés, dans les infections documentées [104].

Par ailleurs, un certain nombre d'études avait pour objectif, de déterminer le seuil optimal de PCT dans le cadre de la détection des infections documentées (Tableau XIV)

Presque toutes ces études, avait fixé un seuil optimal à 0,5 µg/L. A ce seuil, on remarquait une sensibilité médiocre (de 51 à 60%) mais une très bonne spécificité (88 à 100%) [101].

#### **IV.1.5.2.2.Procalcitonine et bactériémie**

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

Dans l'étude de l'équipe Giamarellos- Bourboulis, le taux médian de PCT était significativement plus important dans les bactériémies, que dans les infections microbiologiquement documentées (respectivement 8,23 µg/L et 0,86 µg/L,  $p < 0,017$ ) [105].

Plusieurs études ont montré aussi des résultats similaires. En effet, Jimeno a retrouvé, sur une population de 104 épisodes de neutropénie fébrile, un taux médian de PCT significativement plus important, dans les bactériémies, que dans les infections cliniquement documentées, ou les fièvres d'origine indéterminée (respectivement 1,24 µg/L, 0,27 µg/L, 0,21 µg/L,  $p < 0,01$ ) [106].

Von lilienfeld et al, ont retrouvé un taux médian de PCT significativement plus élevé, dans les bactériémies, que dans les pneumonies, et les fièvres d'origine indéterminée [107]. Enfin, Kitanovski, Hitoglou- Hazi ont obtenu des résultats similaires [104, 108].

Ces résultats sont comparables, qu'il s'agisse d'une population d'adulte ou d'enfants (tableau XV)

**Tableau XV** : critères d'évaluation diagnostique de la PCT dans le cadre des bactériémies [40]

auteurs	Type population	Nombre patients	Seuil PCT $\mu\text{g/L}$	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Engel 1999	adulte	103	0,51	73	86	73	86
Giamarellos-Bourboulis (2000)	adulte	115	0,5	92,9	45,5	81,3	NR
Jimeno(2003)	adulte	104	0,5	66,7	NR	NR	93,9
Giamarellos(2003)	adulte	158	1	44,2	64,3	82,1	18,8
Von lilienfeld (2004)	adulte	53	0,62	72	NR	NR	84
Kitanovski (2006)	enfant	68	0,55	93,8	NR	NR	97,3

NR: non réalisé

Certains auteurs, ont classé les bactériémies en fonction du type de bactérie retrouvée. D'après Ruokonen, les patients, qui présentaient une bactériémie à Gram négatif avaient un taux de PCT supérieur à 0,5  $\mu\text{g/L}$  (100% des cas) tandis que, ceux, qui présentaient une bactériémie à Gram positif avaient une PCT indétectable [102].

Cette donnée semble confirmée par Giamarellos- Bourboulis, qui a observé un taux médian de PCT largement supérieur pour les bactériémies à Gram négatif (12,37  $\mu\text{g/L}$ ) par rapport à celles à cocci à Gram positif (1,29  $\mu\text{g/L}$ ). Giamarellou a retrouvé une différence significative, entre les bactériémies dues aux BGN, et les staphylocoques à coagulase négative (CNS) [105].

D'après Fleischback et al, le seuil optimal de détection d'une bactériémie à Gram négatif est 0,5 µg/L avec une sensibilité modérée à 62,5% et une spécificité à 81,5% [103]. Lorsqu'on fixe un seuil de 1,1 µg/L, la sensibilité est de 57% avec une spécificité de 94%. Une bactériémie à Gram négatif pourrait être éliminée dans 92% des cas si le taux de PCT est inférieur à 1,1 µg/L [101, 102].

D'autre part, Persson a évalué la PCT à un seuil de 0,5 µg/L pour la détection de bactériémie non- CNS et a trouvé une sensibilité de 58% avec une VPN de 87% [109].

#### **IV.1.5.2.3. Procalcitonine: marqueur pronostique**

Toutes les études effectuées chez les patients immunocompétents, ont démontré un intérêt à utiliser la PCT, comme facteur pronostique. Cette propriété a été étudiée chez les patients neutropéniques.

Jimeno, a étudié la relation entre la valeur de la PCT, et la survenue d'un échec défini par:

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

Dans cette étude, la proportion des patients présentant un taux de PCT supérieur à 0,5 µg/L, était plus importante chez les patients en échec de traitement. La sensibilité pour prédire la survenue d'un échec de traitement était de 70% à une valeur seuil de 0,5 µg/L [106].

Persson, a considéré qu'il n'y pas de risque d'aggravation pour 91% des patients si la PCT reste inférieur à 0,4 µg/L durant 3 jours de suite. Cette étude a également montré des taux de PCT significativement plus élevés chez les patients dont l'épisode de neutropénie fébrile allait se compliquer [110].

D'après une étude effectuée dans le service des urgences de l'hôpital Saint Louis à Paris, la valeur de la PCT semblait refléter la gravité des patients neutropéniques fébriles. On retrouvait plus fréquemment un taux de PCT inférieur à 0,5 µg/L chez les patients sans signes de sepsis grave ou de choc septique ainsi que chez les patients non bactériémiques. Inversement, les taux de PCT supérieurs à 0,5 µg/L augmentaient avec la sévérité du sepsis et l'existence d'une bactériémie [111, 112].

#### **IV.2.Intérêt pronostique**

A côté de l'utilisation diagnostique du marqueur, les applications pronostiques sont peut-être les plus intéressantes en pratique clinique. Elles avaient déjà été identifiées lors de l'étude princeps, puisque les enfants présentant les états infectieux les plus graves, étaient également ceux qui avaient les taux de PCT les plus élevés [5]. Depuis, l'ensemble des études publiées sur ce marqueur, ont confirmé la corrélation entre la valeur absolue du dosage et le pronostic de l'infection. De façon similaire, plusieurs auteurs, ont rapporté que les valeurs de PCT augmentaient graduellement en fonction de la gravité de l'état septique. Ainsi, on retrouve une corrélation significative entre les taux croissants de PCT, et les critères de Bone (sepsis, sepsie sévère et choc septique), ou les scores de gravité comme Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)\*, l'Acute Physiology, Age, Chronic Health, Evaluation (APACHE II\*) ou (PSI) [92, 113, 114, 115, 116].

Les performances de la PCT dans ce contexte, étaient meilleures comparées à différents paramètres comme la TNF- $\alpha$ , l'IL-6, l'IL-8, la CRP ou le taux de lactates [117, 118].

Le facteur favorisant la croissance de taux de PCT ne serait pas l'infection elle-même, mais l'infection accompagnée de réactions systémiques sévères.

---

\* APACHE II: l' Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II

→score de gravité utilisé en réanimation, il s'agit d'un outils épidémiologiques. utilisés pour évaluer globalement la gravité des malades et les stratifier en réanimation

\*SOFA Sequential Organ Failure Assessment: Élaboré pour évaluer l'état clinique d'un patient septique en unité de réanimation médicale ou postchirurgicale (fait intervenir Respiration, Coagulation, Système cardiovasculaire, Score de Glasgow, Fonction hépatique et Fonction rénale.

#### **IV.2.1. Différenciation entre SIRS, sepsis, sepsis sévère et choc septique**

La distinction entre un syndrome inflammatoire aiguë (SIRS), un sepsis, un sepsis sévère ou un choc septique est particulièrement difficile. Or, le pronostic sévère des états septiques graves peut être amélioré par des thérapeutiques multiples, dont l'efficacité est directement corrélée à la précocité de mise en route du traitement.

La libération de PCT, lors d'une infection, apparaît en relation avec la gravité de l'infection. En cas de bactériémie associée à l'épisode infectieux, les taux de la PCT sont plus élevés dès l'admission, ou à partir de j1. La PCT s'avère, surtout être un bon marqueur de la gravité du retentissement systémique de l'infection. Zéni et al, les premiers, dès 1994, et d'autres ensuite, ont mis en évidence une augmentation significative, des taux de PCT en fonction de la gravité clinique du sepsis, évaluée par les critères de Bone. Ainsi, sepsis, sepsis sévère et choc septique, se caractérisent par des taux croissants de PCT (tableau XVI). Il est actuellement établi que les patients en choc septique présentent les plus hauts taux de PCT (en général  $> 10\mu\text{g/L}$ ) [113]

**Tableau XVI:** PCT et sévérité de l'infection

auteurs	populations	Nombre de patients testées	Résultats PCT en µg/L	Témoins	
	Populations testée		testées	Nombre de témoins	Résultats de PCT en µg/L
Brunkhorst (2000)	Sepsis	61	0,53+/-2,9	17	0,41+/-3,04
	Sepsis sévère	68	6,9+/-3,9*	SIRS	
	Choc septique	39	12,9+/-4,4*		
Harbarth (2001)	Sepsis	14	3,5 (0,4-6,7)*	18	0,6 (0-5,3)
	Sepsis sévère	21	6,2 (2,2-85) **■	SIRS	
	Choc septique	25	21,3 (1,2-654)*×		
Suprin(2000)	Sepsis	24	1,3+/-2,7	20	3,8+/-6,9
	Sepsis sévère	27	9,1+/-18,2	SIRS	
	Choc septique	24	38,5+/-59,1*×		
Zeni 1994	Sepsis	106	3,1+/-6,5	18	0,2+/-0,08
	Sepsis sévère	18	14,7+/-4,7*■	SIRS	
	Choc septique	12	35,1+/-15,8*×		

Valeurs de PCT en µg/L présentées sous forme de moyenne+/-écart type ou médiane

\*Significatif par rapport à la valeur soulignée issue de la même étude

×significatif par rapport à sepsis sévère et sepsis

■significatif par rapport à sepsis.

#### **IV.2.2.Procalcitonine et mortalité**

Selon une étude, incluant des malades en réanimation médicale et chirurgicale avec sepsis, Harbarth et al, ont démontré qu'aucun malade dont le taux de PCT au 4ème jour n'avait pas baissé d'au moins 80% n'a survécu. Par contre, 89% des patients dont les taux de PCT avaient baissé de plus de 80% ont survécu [117].

Un taux de PCT  $> 2 \mu\text{g/L}$  doit faire amener à soupçonner une sévérité sous jacente à l'infection, à fortiori si le taux est  $>5 \mu\text{g/L}$ . [119]

Des valeurs de PCT  $\geq 10 \mu\text{g/L}$  obtenues au moment de l'admission à l'USI, représentent un fort prédicteur de la mortalité à court terme [120].

Casado-Flores et al, ont employé le test PCT-Q pour déterminer le pronostic des enfants, présentant des infections à méningocoques, et ont observé que les enfants ayant une PCT  $< 10 \mu\text{g/L}$  ont survécu, alors que, ceux ayant des PCT  $\geq 10 \mu\text{g/L}$  avec dysfonction de plusieurs organes sont décédés [121].

Dans l'étude de Jensen et al, (où a été évaluée la relation entre les fluctuations quotidiennes de la PCT et la mortalité à 90 jours, toutes causes confondues) on trouve que le niveau médian de PCT maximum des survivants était de  $2,7 \mu\text{g/L}$  contre  $16 \mu\text{g/L}$  pour les non-survivants [122].

De plus, Clec'h et al, ont observé qu'un niveau de PCT à  $6 \mu\text{g/L}$ , peut entraîner une discrimination entre les non-survivants et les survivants de choc septique [123].

Une autre étude évaluant le risque de mortalité dans le cas de PAC, portant sur 1671 patients, et l'intérêt de la PCT, CRP, GB et le score de gravité CRUB-65, a conclu que, seule la PCT était corrélée à la mortalité avec une pertinence similaire au CRUB-65, et qu'elle était significativement plus élevée chez les non survivants (4%) [124]. Ainsi, en termes de mortalité, les valeurs de PCT sont plus élevées chez les patients dont l'issue du sepsis sera fatale que chez les survivants. Cette valeur prédictive de la PCT est présente soit dès l'entrée, soit sur l'absence de décroissance du marqueur à 48 heures. Cette

caractéristique cinétique a été confirmée au cours des accès palustres; le taux de PCT était corrélé à la parasitémie, et à la gravité de l'accès. Les patients décédés avaient une PCT supérieure à 25 µg/L [6, 57].

#### **IV.2.2.1.PCT versus CRP dans la corrélation avec la mortalité**

Une étude évaluant l'intérêt de la PCT versus CRP dans la corrélation avec la mortalité, a démontré que la PCT est supérieure au score APACHE II et à la CRP dans ce contexte. En effet, un taux de PCT  $\geq 10$  µg/L a été supérieur à l'utilisation de APACHE II  $\geq 25$  ou CRP  $\geq 10$  mg /L en tant que prédicteur d'un mauvais pronostic (admission en réanimation ou décès) [120].

Plusieurs études rapportent le faible, ou l'absence d'impact de la CRP sur la mortalité. Selon un travail étudiant la valeur pronostique de la PCT vs CRP au cours de 53 chocs septiques, les deux étaient élevées dans 100% des cas à 24h, et étaient corrélées au score APACHE II, mais seule la PCT des survivants avait baissé à 24 et 48h (80 vs 41%). Au contraire, la décroissance la CRP ne devenait informative qu'à 120h (63 vs 37%) [125].

La variabilité des seuils utilisés pour l'interprétation de la CRP, le manque de spécificité vis-à-vis de l'infection bactérienne et l'absence de prédictivité correcte pour un choix thérapeutique, rendent la CRP peu utile dans la démarche diagnostique et thérapeutique de prise en charge des patients infectés aux urgences. De plus sa recherche n'a que peu d'intérêt pour évaluer la gravité d'un syndrome septique [126].

#### **IV.2.2.2.PCT versus lactate dans la corrélation avec la mortalité**

Le lactate est un bon marqueur d'hypoxie tissulaire, et donc de gravité. Le dosage de la lactatémie sérique est un atout précieux, mais cependant trop rarement utilisé dans le dépistage des états septiques, et l'évaluation de leur gravité.

Au cours du choc septique et hémorragique, l'hyperlactatémie est fréquente [127, 128]. Shapiro et al, ont démontré l'augmentation parallèle de la mortalité et de la lactatémie. Un taux de lactate supérieur ou égal à 4 mmol/L, est ainsi prédictif d'une mortalité de près de 30 % [127].

L'étude Mikkelsen et Cristie, a inclus 830 adultes, se présentant aux urgences avec un sepsis sévère, et a démontré que l'hyperlactatémie ( $> 2$  mmol/l) été corrélée à une plus grande mortalité. Cette association, s'est avérée indépendante d'une défaillance d'organe comme l'insuffisance rénale aigue, ou l'insuffisance cardiaque [128].

Une étude française menée aux urgences de l'hôpital de Pitié-Salpêtrière à Paris, a rapporté que les dosages couplés de la PCT, et des lactates apportaient des informations complémentaires pour l'évaluation des états septiques aux urgences. Si l'augmentation des lactates est prédictive d'un état septique grave, son élévation semble non corrélée à celle de la PCT, mais leur élévation conjointe, semble plus prédictive d'un mauvais pronostic, que leur élévation isolée. Bien que le taux d'admission ne comporte que peu ou pas de valeur pronostique, l'évolution de la PCT dans les premiers jours après le début des symptômes est un indicateur de réponse clinique et de pronostic vital.

En effet, les patients qui vont bien évoluer sur le plan clinique voient leurs taux diminuer rapidement, généralement  $> 50\%$  en 48 heures. La stagnation des taux de PCT ou leur augmentation au cours des premiers jours est fréquemment synonyme de mauvais contrôle du syndrome septique et est associée à un pronostic sombre [112, 129].

#### **IV.3. Intérêt dans le monitoring de l'antibiothérapie [130, 131, 132].**

Le manque de spécificité des signes cliniques et de la biologie usuelle, pour distinguer une étiologie bactérienne d'une étiologie virale, en présence d'une infection, amène les médecins à prescrire des antibiotiques par excès. Cette surconsommation d'antibiotiques, favorise le développement de résistances bactériennes. Elle est source d'effets indésirables médicamenteux, et de coûts évitables.

La recherche d'un élément décisionnel supplémentaire, dans la décision d'antibiothérapie aura beaucoup de bénéfices:

- A long terme, une diminution du risque d'émergence de résistances bactériennes.
- Moins de chances de subir les effets indésirables d'une antibiothérapie inutile.
- Un bénéfice économique, avec la suppression des coûts directs des antibiothérapies évitées, et des coûts secondaires engendrés par leurs effets indésirables.

De nombreuses études ont évalué l'intérêt de la PCT en tant qu'un outil fiable, pour identifier les patients chez qui, une antibiothérapie pouvait être évitée, dans différents cadres pathologiques, et ceux chez qui l'antibiothérapie est de mise, tout en réduisant sa durée sans risque d'aggravation, soulignant ainsi l'intérêt medico-économique.

A l'heure actuelle, plus de 1700 publications et déjà une dizaine d'études interventionnelles randomisées, (3680 malades) démontrent toutes l'utilité de la PCT pour réduire l'exposition des patients infectés aux antibiotiques.

Parmi les domaines intéressés par l'utilité de la PCT dans la prise en charge thérapeutique des infections, figurent les infections broncho- pulmonaires celles-ci largement étudiées. Puisqu'elles sont un motif de consultation fréquent, dans les cabinets de médecine générale, et elles sont dans la majorité des cas traitées par antibiotique, malgré une origine le plus souvent virale.

Dans une étude publiée en 2004, l'équipe suisse de Christ-Crain et al, a inclus de manière prospective 243 patients consultant aux urgences avec suspicion d'infection respiratoire basse, et les ont répartis en deux groupes après randomisation:

- Le groupe « témoin » (n = 119)
- Le groupe » PCT » (n = 124).

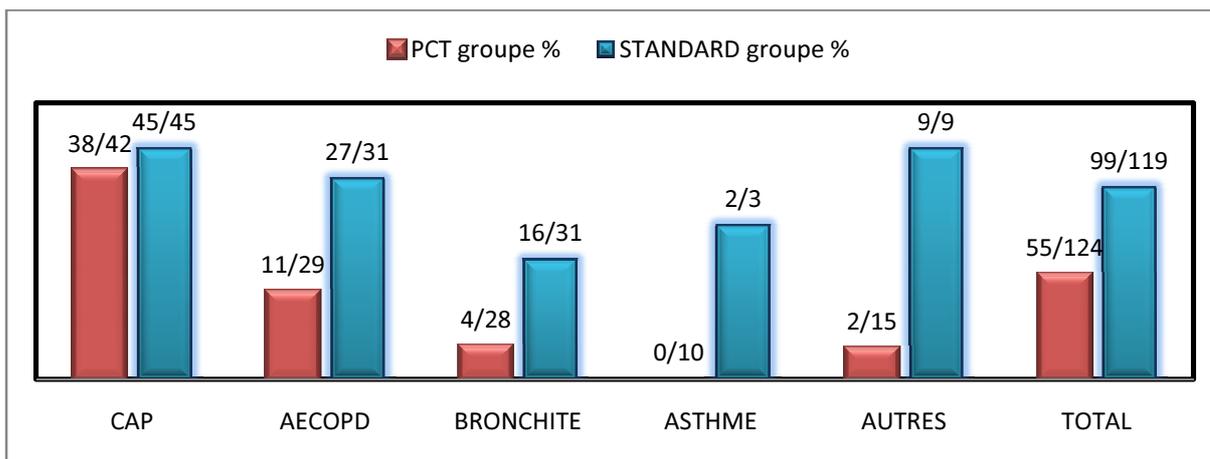
Le premier groupe a bénéficié d'une prise en charge traditionnelle, l'antibiothérapie étant initiée sur des critères cliniques et paracliniques classiques, laissés à l'appréciation du thérapeute. Dans le deuxième groupe l'antibiothérapie était guidée par le dosage sérique de PCT selon le schéma suivant:

> 0,25 µg/l :	antibiothérapie déconseillée
0,25- 0,5 µg/l :	antibiothérapie conseillée
< 0,5 µg/l :	antibiothérapie fortement conseillée

Le dosage préalable de PCT permettait de diminuer d'environ 42% les prescriptions d'antibiotiques (55/124 contre 99/119,  $P < < 0,001$ ). Cette diminution était surtout marquée dans les situations d'exacerbation aiguës de BPCO, et de bronchites (figure 11).

L'antibiothérapie des infections respiratoires basses, guidée par le taux de PCT, conduisait à un risque relatif ajusté d'exposition aux antibiotiques de 0,49; IC 95 % [0,44-0,55] comparativement au groupe témoin ( $p < 0,0001$ ).

L'évolution clinique (fréquence et durée d'hospitalisation, séjour en soins intensifs, décès, taux de rechute et réadmission pour exacerbation de BPCO dans les 6 mois), et biologique était la même, dans le groupe PCT, que dans le groupe témoin, et était favorable dans 97 % des cas [133].



**Figure 11:** Graphe présentant les résultats de la prescription d'antibiotique dans les deux groupes étudiés [133]

CAP: pneumopathie aigue communautaire;

AECOPD: Exacerbation aiguë de broncho pneumopathie obstructive

La même équipe précédente en 2006, a réalisé une autre étude. Les auteurs ont inclus de manière consécutive, 302 patients hospitalisés avec suspicion de PAC et les ont répartis en deux groupes après randomisation :

- Le groupe « PCT » (n =151)
- le groupe « témoin » (n = 151).

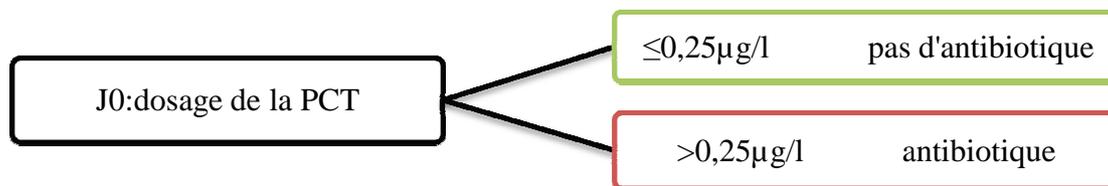
Ils ont conclu que l'antibiothérapie guidée par la PCT des pneumonies, conduit à un risque relatif d'exposition globale aux antibiotiques de 0,52 ; IC 95 % [0,48-0,55] comparativement au groupe témoin ( $p < 0,001$ ). L'évolution était comparable dans les deux groupes et favorable dans 83 % des cas [134].

D'autre part, Stolz et al, en 2007, ont inclus 208 patients consécutifs consultant aux urgences, et nécessitant une hospitalisation pour EABPO.

L'antibiothérapie guidée par le taux de PCT, amenait à une diminution de l'exposition aux antibiotiques, avec un risque relatif de 0,56 ; IC 95 % [0,43-0,73], comparativement au groupe témoin ( $p < 0,0001$ ). Le risque relatif d'exposition globale aux antibiotiques, était également significativement diminué = 0,76; IC 95 % [0,64-0,92],  $p = 0,004$ . L'évolution clinique était la même dans les deux groupes [135].

Dans une étude publiée en 2008, cinquante trois médecins généralistes ont inclus 458 patients, ayant une infection respiratoire aiguë, justifiant d'une antibiothérapie d'après le jugement clinique du médecin.

L'antibiothérapie était guidée par le dosage sérique de PCT selon le schéma suivant:



Le taux de prescription d'antibiotiques, était diminué de 72 %; IC 95 % [66-78 %] dans le groupe PCT, comparé au groupe témoin. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes sur l'absence de guérison ou la rechute dans les 28 jours [136].

Dans un grand essai suisse multicentrique, Schuetz et al, ont inclus 1 359 patients de six services d'urgences. Ils les ont répartis également en deux groupes: groupe « PCT » et groupe « témoin ».

L'antibiothérapie était plus courte dans le groupe PCT, que dans le groupe standard: Durée moyenne diminuée de 34,8 %; IC 95 % Ceci s'est vérifié également dans les analyses de sous-groupes diagnostiques :

- Dans le groupe pneumonie (7,2 jours vs 10,7 jours soit -32,4 %)
- Dans le groupe EABPO (2,5 jours vs 5,1 jours soit -50,4 %)
- Dans le groupe bronchite aiguë (1 jour vs 2,8 jours soit -65%;

Les effets secondaires des antibiotiques, étaient moins fréquents dans le groupe « PCT »: 19,8 % vs 28,1 % soit une différence de 8,2 % ; IC 95 % [-12,7 % à -3,7 %].

Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence entre les deux groupes, en termes d'évolutions défavorables dans les 30 jours (décès, admission en USI, complications de l'infection respiratoire, et rechute de la maladie nécessitant une antibiothérapie) [137].

Une autre étude menée en 2009 par Kristoffersen et al, ont inclus 210 patients de deux services hospitaliers (maladies infectieuses et médecine interne), suspects d'infection respiratoire basse (d'après l'examen clinique). Les patients ont été, après randomisation, répartis en deux groupes :

- Un groupe « PCT » (n = 110)
- Un groupe « témoin » (n = 113).

La durée de l'antibiothérapie au cours de l'hospitalisation, était significativement plus courte dans le groupe PCT. Elle était en moyenne diminuée de 25 %, [IC 95 % (7-38)] p = 0,007. Il n'y avait pas de différence significative en première analyse sur la durée moyenne de l'hospitalisation. Pour les cas de BPCO (n = 89), elle était de 4,8 jours ; IC 95 % [3,8-6,1] dans le groupe « PCT » vs 7,1 jours; IC 95 % [5,9-8,5] dans le groupe « témoin » (p = 0,009) [138].

Une étude, publiée en 2010, a été menée en deux temps: une étude observationnelle dans un premier temps (702 patients, 45 médecins généralistes) qui montrait un taux de prescription d'antibiotiques de 30,3 %.

Une étude interventionnelle menée dans un deuxième temps (550 patients) montrait un taux de prescription de 36,7 % le groupe « contrôle » vs 21,5 % dans le groupe « PCT », soit une diminution de 41,6 % [139].

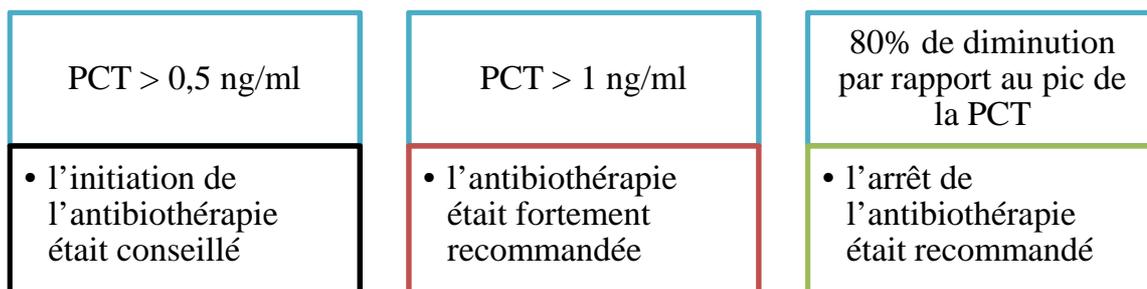
En 2011 à San- Diego. La même équipe Suisse, a réalisé une étude portant sur l'utilisation des antibiotiques dans les exacerbations de BPCO: 226 patients présentant une exacerbation de BPCO, avaient été randomisés en deux groupes, la prescription

d'antibiotiques étant guidée dans un de ces deux groupes par le dosage de la PCT selon l'algorithme habituel

Concernant l'antibiothérapie, 40% avaient eu une prescription dans le groupe « PCT », contre 72% dans le groupe « contrôle » ( $P << 0,001$ ).

L'évolution immédiate (durée hospitalisation, nécessité de soins intensifs), et le suivi des patients à 6 mois n'ont montré aucune différence dans les deux groupes [139]. Cette étude confirme donc celles de 2004 et 2006, sur un plus grand nombre de patients, et cette fois-ci spécifiquement sélectionnés comme souffrant d'exacerbations de BPCO.

L'étude PRORATA de L.Bouadma et al, [140] confirme aussi l'intérêt de l'utilisation de la PCT pour guider l'antibiothérapie avec des seuils toutefois différents. Dans le groupe expérimental de cette étude multicentrique, la valeur de la PCT guidait le traitement de la manière suivante:

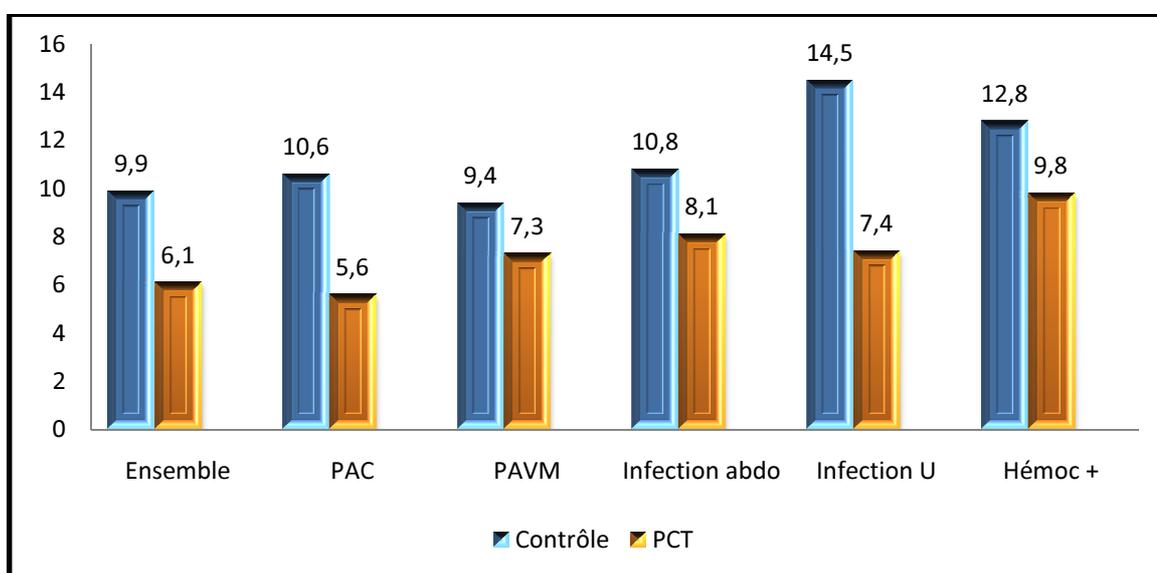


Une équipe française s'est intéressé également à un guidage de la prescription, fondé sur le dosage de la PCT. Les auteurs ont conduit une étude randomisée menée dans 8 USI françaises en comparant un groupe de 307 patients chez lesquels l'antibiothérapie était mise en place lorsque le taux de PCT dépassait 0.5 µg/L et arrêtée dès qu'elle redevenait inférieure à ce seuil.

Un groupe « témoin » de 314 patients, a été traité selon les recommandations classiques. Les critères d'inclusion comportaient une suspicion d'infection bactérienne dans le contexte d'un état critique et un séjour prévisible en USI d'au moins 3 jours, les décès aux 28<sup>ème</sup> et 60<sup>ème</sup> jours ainsi que le nombre de jours sans antibiotiques à J28.

Les résultats obtenus montrent clairement une diminution de la durée du traitement chez les patients du groupe « PCT » (figure 12).

Le plus important est que cette diminution guidée de la durée du traitement, ne pénalisait pas le patient puisque la mortalité à J28 et J60 était équivalente dans les 2 groupes (21 % vs 20 % et 30 % vs 26 %). La diversité des causes et des sites d'infection présents dans cette étude, et le raccourcissement significatif de la durée de traitement, permettent de penser que les conclusions tirées pourraient être applicables à la majorité des patients non chirurgicaux dans les USI, y compris les sujets immunodéprimés, et de repenser à la stratégie de prescription des antibiotiques dans ces circonstances [142].



**Figure 12 :** Graphe présentant les résultats de la durée d'antibiothérapie (jours) dans les deux groupes étudiés [142]

PAC: pneumopathie aigue communautaire

PAVM: Pneumopathies Acquises sous Ventilation Mécanique

Infection abdo: infection abdominale

infection U: infection urinaire

Hémoc +: hémoculture positive

**Tableau XVII :** Synthèse des études comparant l'antibiothérapie guidée par la PCT à la prise en charge habituelle [139, 141]

Auteur, année	Lieu d'étude	Eff	Infection	CJP	Résultat
Christ-Crain, 2004	Urgences	243	IRB	Exposition antibiotique	RRa = 0,49
Christ-Crain, 2006,	Urgences	302	PAC	Exposition antibiotique	RRa = 0,52
Stolz 2007	Urgences	208	EBPCO	Exposition antibiotique	RRa = 0,56
Briel, 2008	53 MG	458	IR	Jours avec restriction des activités	Différence NS : + 0,14 jour
Schuetz, 2009	6 services d'urgences	1359	IRB	Evénements indésirables	Différence NS : -3,5 %
Kristoffersen 2009	Maladies infectieuses + Médecine interne	223	IRB	Durée antibiothérapie	durant l'hospitalisation Diminution de 25 %
Burkhardt, 2010	45 MG	550	IR	Jours avec restriction des activités	Différence NS : + 0,04 jour
Michel Wolffa 2010	8 USI	621	Dif inf	Durée antibiothérapie	Diminution de la durée d'hospitalisation

CJP: critère de jugement principal

IRB: infection respiratoire basse

PAC: pneumopathie aigüe communautaire

EBPCO: Exacerbation aigüe de broncho pneumopathie obstructive

MG: médecin généraliste

RRa: risque relatif d'exposition aux antibiotiques

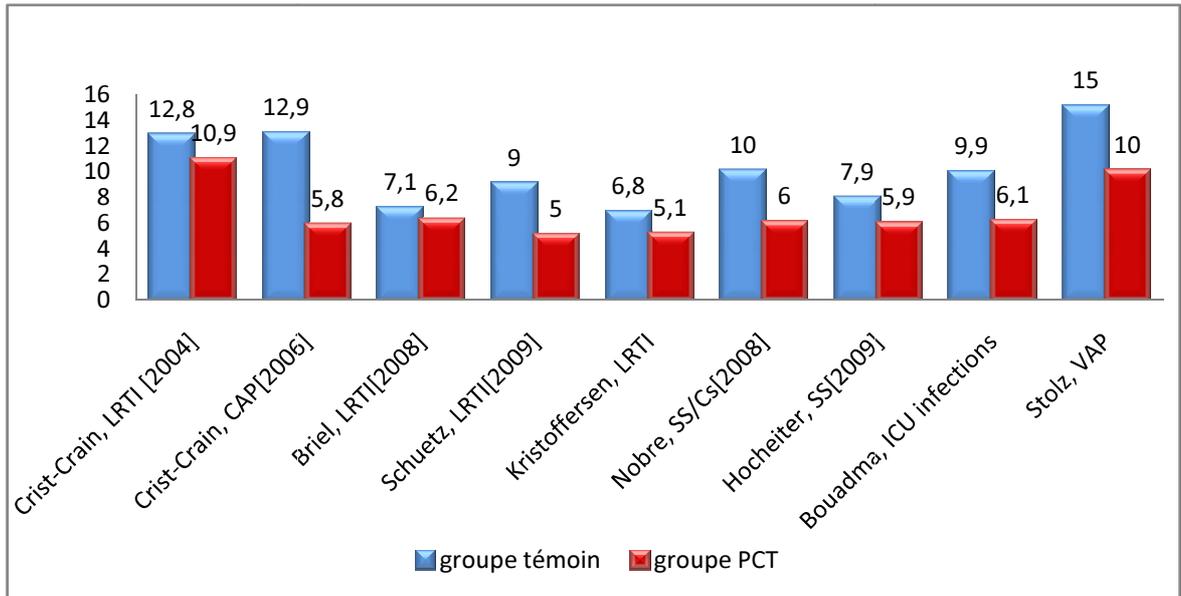
Dif inf : différentes infections

NS: non significatif

IR: infection respiratoire aigüe

USI: unité de soins intensifs

eff : effectif



**Figure 13:** Graphe présentant les résultats des études de la PCT pour optimiser la durée (jours) de l'antibiothérapie, [139, 141].

L'utilisation de la PCT offre ainsi une nouvelle possibilité, simple à utiliser, de réduire le « surtraitement » par antibiotiques, en particulier lors de maladies comme la bronchite aiguë, et l'exacerbation aiguë d'une bronchite chronique. Le nombre de prescriptions d'antibiotiques est directement corrélé à l'importance, et à l'augmentation des résistances aux antibiotiques. C'est pourquoi la réduction d'une antibiothérapie par la détermination du taux de PCT peut avoir des conséquences très importantes sur le développement de résistances aux antibiotiques et sur les coûts.



*LIMITES  
DE DOSAGE DE LA PCT*

## V.1.Faux négatifs

La PCT est avant tout, un marqueur d'infection bactérienne sévère. Ce qui signifie qu'une infection localisée, ne s'accompagnera pas systématiquement d'une élévation significative du marqueur. C'est le cas des abcès des parties molles, des médiastinites, ou de l'appendicite aiguë non compliquée [143]. De même, il est en théorie possible chez un patient vu très précocement, d'être dans les trois à quatre heures précédant l'apparition de PCT dans le sérum. Il faut alors, savoir répéter le dosage 12 à 24 heures plus tard.

La PCT semble s'élever plus souvent, lorsque la bactérie en cause, est un pyogène que lorsqu'il s'agit d'un germe atypique ou intracellulaire. En effet certaines infections notamment dues à des bactéries intracellulaires, ne s'accompagnent pas d'une élévation de PCT: outre certaines pneumopathies atypiques, c'est le cas de la brucellose, de la maladie de Lyme et de la tuberculose [144].

Une circonstance particulière pouvant expliquer un dosage faussement négatif de PCT, est la présence d'une antibiothérapie efficace au moment du dosage. En effet, chez un patient sous antibiothérapie, compte tenu de la cinétique de décroissance rapide du marqueur, la PCT peut se normaliser très rapidement, alors même que la fièvre n'a pas disparu, dès lors cette antibiothérapie est active sur la bactérie causale. Cette particularité, est difficilement interprétable, en terme diagnostique chez un patient sous antibiotique. Il a été rapporté, chez une population adulte, que la sensibilité de la PCT pour le diagnostic d'infection systémique (et pour un seuil à 0,5 µg/L) passait de 14 à 39% respectivement selon que les patients étaient ou non déjà traités par antibiotique à leur arrivée aux urgences [145].

Certains auteurs, ont rapporté une élévation significativement plus importante de la PCT, au cours des infections à BGN par rapport aux infections à Gram positif [80]. Plus particulièrement, il semble que l'élévation de la PCT, soit moindre au cours des bactériémies à CNS, notamment chez les patients neutropéniques [100, 105].

Enfin, la négativité d'un test est directement dépendante du seuil de positivité qu'on lui a donné. Donc la notion de seuil, est déterminante dans l'interprétation d'un dosage de PCT et ce seuil, varie selon le mode d'exercice, et l'utilisation diagnostique ou pronostique du marqueur.

## **V.2.Faux positifs**

Il existe des situations cliniques non infectieuses, associées à une augmentation de la PCT. Cette réactivité du marqueur, pourrait s'expliquer tantôt par un mécanisme physiopathologique impliquant le TNF- $\alpha$ , tantôt par l'implication des cellules C de la thyroïde, ou de cellules proches de part leur origine embryologique. Le premier cas de figure pourrait expliquer l'élévation de la PCT au cours du syndrome d'activation macrophagique, de la maladie de Kawasaki, du coup de chaleur, dans tous les premiers jours du polytraumatisé ou après injection d'OKT3 en post- transplantation d'organe [148]. La seconde hypothèse, pourrait expliquer l'élévation du marqueur au cours de certains carcinomes bronchiques, à petits cellules, ou cancer médullaires de la thyroïde [30].

Par ailleurs, il existe probablement d'autres voies de stimulation de la synthèse de la PCT, comme en témoigne l'augmentation de ce marqueur dès les premiers jours chez les grands brûlés, (en absence de TNF- $\alpha$  détectable ou infection documentée) ou chez le nouveau-né dans le premier jour de vie [150, 151].

De même, une étude menée chez des patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, a rapporté des valeurs médianes de PCT de 3,7+/- 6,6  $\mu$ g/L au premier jour de fièvre, lors des réactions de rejet du greffon contre l'hôte [152].

Une étude a rapporté une élévation de la PCT dans une cohorte de 22 patients, atteints d'un syndrome d'hyper-IgD [153].

L'insuffisance rénale chronique non terminale, ne modifie pas les valeurs de base de PCT. En revanche, les patients en insuffisance rénale préterminale, ou bénéficiant de

séances itératives d'hémodialyse, ont des valeurs de PCT entre 0,5 et 1,5 µg/L en dehors de tout contexte infectieux [154, 155].

### **V.3.Coût du dosage**

Un dosage sérique de PCT, code en France pour un B110, soit à ce jour 29,70 euros. Il n'y a pas pour l'instant d'étude médico- économique, sur le surcoût ou l'économie que représenterait une généralisation de l'utilisation de la PCT en infectiologie. Cet aspect économique, a cependant, été évoqué dans deux études:

L'étude de Christ-Crain 2004, citée précédemment, montre que le coût de l'antibiothérapie par patient est diminué de plus de la moitié (202 € versus 96 €) dans le groupe « PCT » [133].

Dans l'étude de: Christ-Crain 2006, sur les PAC, là encore, et fort logiquement, une diminution du coût de l'antibiothérapie dans le groupe PCT (190 € versus 100 €), le coût des dosages initiaux et répétés de PCT, entraînait un surcoût dans le groupe « PCT » (290 € versus 190€) [134].

Ces données doivent être tempérées par d'autres éléments qui n'ont pas été pris en compte par les auteurs, leurs travaux n'étant pas spécifiquement médico- économique. Par exemple, ils n'ont pas pu intégrer les économies réalisées en termes de coût hospitalier (notamment sur la durée de séjour). En outre, ils n'ont pas non plus, intégré la possible notion de diminution des résistances bactériennes, induites par une moindre antibiothérapie.



*APPLICATIONS  
ET RECOMMANDATIONS*

Lors du 35<sup>ème</sup> congrès de la SRLF (société de réanimation langue française) [156], il a été retenu que, parmi les différents marqueurs de sepsis évalués dans la prise en charge des patients suspectés d'infection bactérienne, la PCT serait le marqueur biologique le plus performant, précoce, spécifique, et de cinétique plus rapide que la CRP.

L'intégration du dosage de la PCT, pourrait avoir un impact sur la réduction de la consommation d'antibiotiques. Il pourrait de plus guider le monitoring thérapeutique, sous réserve d'en renouveler le dosage, de considérer le contexte clinique lors de son interprétation, et d'utiliser un seuil adapté au type du patient.

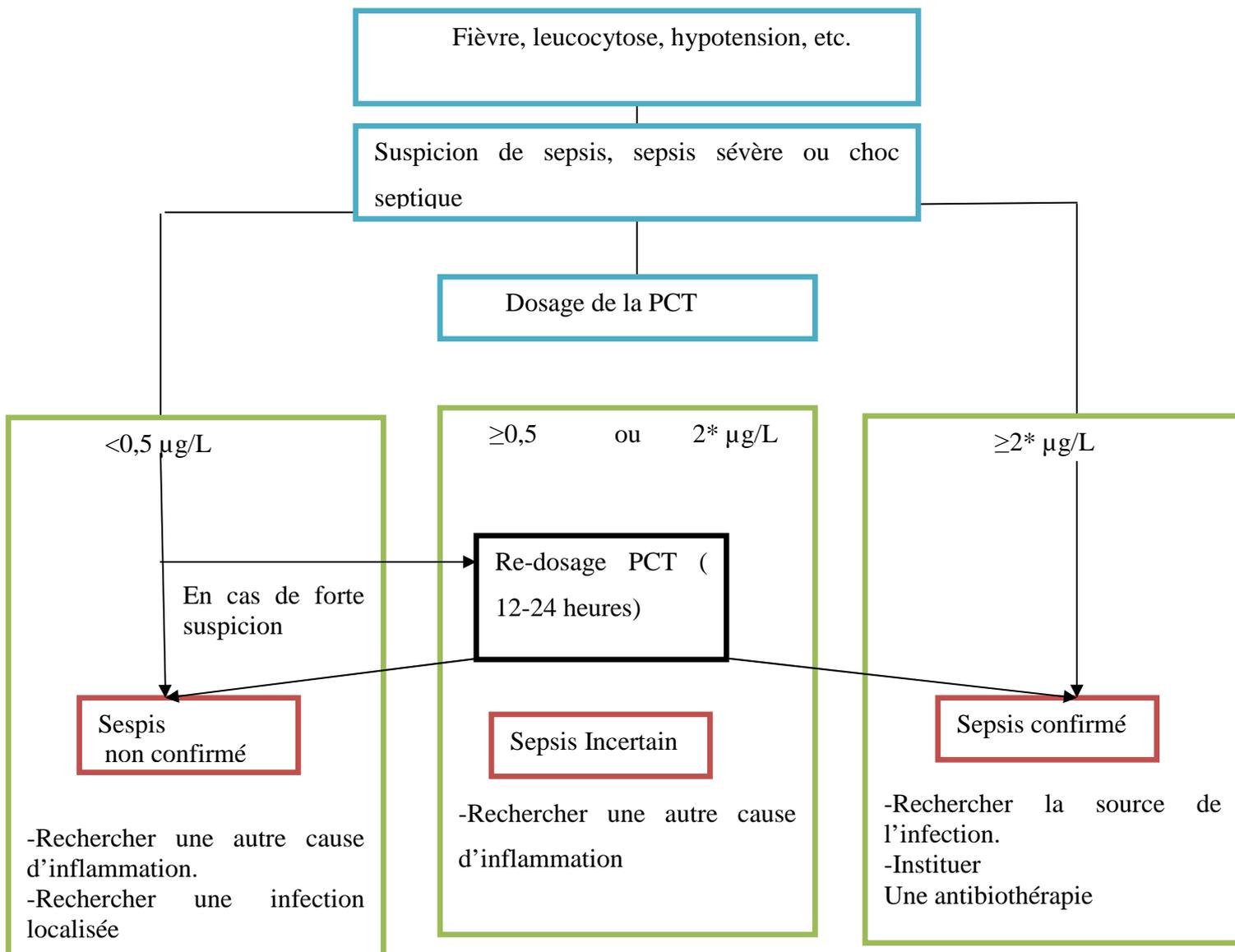
Toutefois, il est primordial de déterminer, avant le dosage de la PCT, ce qu'on en attend: ces dosages n'ont d'intérêt sur le plan diagnostique que lorsqu'il existe une hésitation sur une étiologie infectieuse, soit de l'absence du point d'appel infectieux, ou en raison du type de pathologie (pathologie broncho-pulmonaires, syndrome méningé, ...), ou encore en raison de signes de gravité avec un tableau clinique frustré, état de choc, hypothermie ... et ce dans un service fréquemment surchargé, comme le service des urgences.

Lorsque le diagnostic est évident, et qu'il n'y a pas de signes de gravité, il n'y a pas d'intérêt à réaliser ces dosages. La décision thérapeutique repose toujours sur un faisceau d'arguments, et si la clinique est suffisante, elle s'impose à la biologie (dans le cas d'un abcès dentaire par exemple, on traitera quel que soit la biologie, le dosage est donc inutile). Les principales indications de prescription proposées lors de ce congrès sont les suivantes:

- Dans le diagnostic étiologique des patients fébriles: Toute suspicion d'état septique présentant « une forme atypique » est une indication de prescription de PCT.
- Pour l'identification précoce des patients présentant un sepsis sévère d'emblée, ou ceux susceptibles de le devenir, à risque de développer un choc septique.
- Un marqueur d'aide à la décision de traitement ambulatoire, ou de prescription antibiotique chez les patients fébriles.

Vu l'intérêt de la PCT dans le diagnostic, le pronostic et dans le monitoring de l'antibiothérapie, des recommandations sont à proposer:

- ❖ Sensibiliser les cliniciens et les professionnels de santé, notamment les urgentistes sur l'intérêt de l'utilisation de la PCT ;
- ❖ Introduire le dosage de la PCT parmi les examens effectués par les laboratoires des CHU publics ;
- ❖ Développer et valider les algorithmes de prise en charge du sepsis incluant la PCT, accessible en pratique courante (figure 14) ;
- ❖ Intégrer les dosages de la PCT dans la démarche diagnostique des patients suspects d'infection, en respectant les indications précises de ce biomarqueur, ceci permet de:
  - identifier précocement l'infection bactérienne, en conséquence, de décider l'administration d'une antibiothérapie.
  - limiter la consommation excessive d'antibiotiques, en guidant la durée du traitement.
  - disposer d'une appréciation de la sévérité liée à l'agent pathogène.
- ❖ Encourager le dosage de la PCT, pour mieux surveiller les patients sous traitements, et mieux dépister les patients dont l'évolution pourrait être défavorable (figure 15).

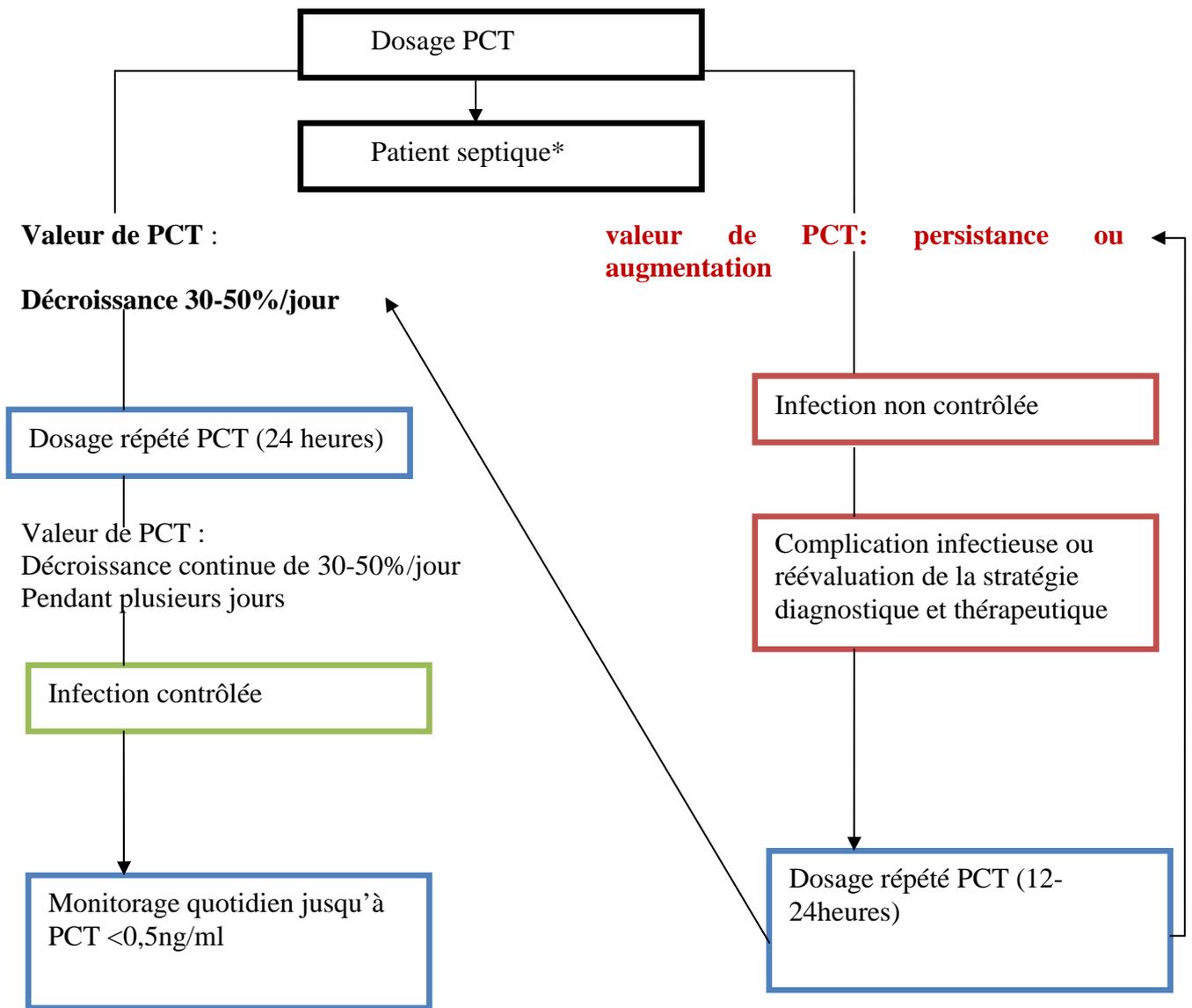


**Figure 14 :** Aide de la PCT dans le diagnostic de sepsis [157]

\*le seuil de 2  $\mu\text{g/L}$  présenté ici, est donné à titre indicatif. Chaque institution devra l'adapter conformément à l'expérience issue de son recrutement.

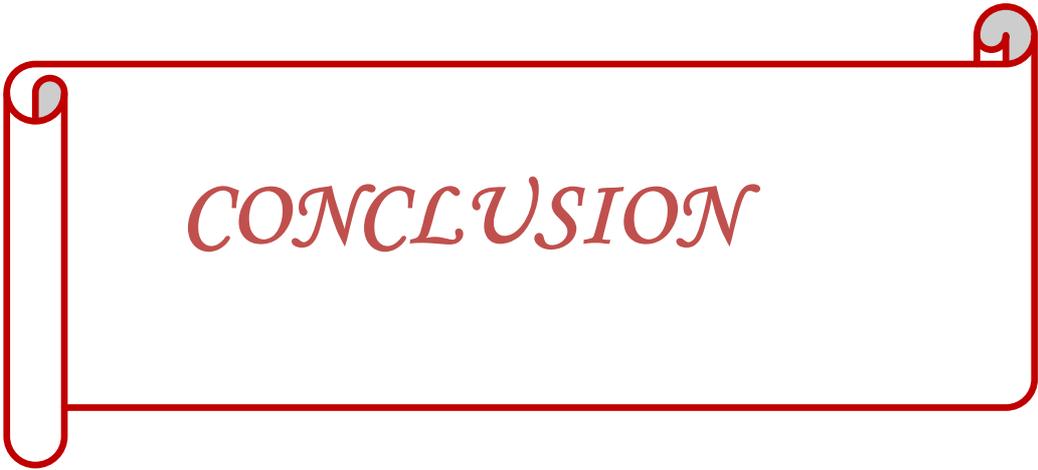
**Tableau XVIII :** Valeurs de référence et interprétation des concentrations de PCT plasmatique données par la société BRAHMS [157]

<p>Valeur normales : &lt;0,05µg/l -Sujet sains (âge≥3jours de vie)</p>	<p>-Valeur normale de PCT (95% IC). Pas de réponse inflammatoire systémique</p>
<p>PCT&lt;0,5µg/l  -DéTECTABLE mais réponse clinique non significative</p>	<p>-Réponse inflammatoire mineure ou non significative. -Infection et inflammation locale possible</p>
<p>PCT ≥0,5- 2µg/l  -Réponse inflammatoire systémique significative mais modérée - l'infection est possible mais le résultat doit être interprété en fonction du contexte (polytraumatisé, chirurgie majeure...)</p>	<p>-Renouvellement du dosage recommandé (6à 24heures).</p>
<p>PCT≥2- &lt;10µg/l  -Réponse inflammatoire élevée due, vraisemblablement, à une infection en absence d'a cause (voir les faux positifs).</p>	<p>-Risque élevé de défaillance viscérale, un dosage quotidien est recommandé. -En l'absence de diminution des valeurs de PCT, reconsidérer la stratégie diagnostique et thérapeutique</p>
<p>PCT≥10µg/l  Réponse inflammatoire systémique majeure en rapport avec un sepsis sévère ou un choc septique</p>	<p>-Souvent associé à une défaillance viscérale, gravité du pronostic. -Un dosage quotidien est recommandé</p>



**Figure 15 :** Aide de la PCT au monitoring des patients septiques [157]

\*ici : sepsis= sepsis sévère ou choc septique



*CONCLUSION*

Au début des années 1993, la PCT est décrite comme un marqueur de l'inflammation spécifique des infections bactériennes, peu influencé dans les infections virales et les syndromes inflammatoires sans cause infectieuse. En outre, la PCT semble être un indicateur de la sévérité de l'infection, utilisable pour une évaluation du pronostic. Depuis, de très nombreux travaux ont été consacrés tant aux aspects biochimiques et physiopathologiques de cette nouvelle protéine de l'inflammation, qu'à son évaluation dans de multiples situations pathologiques. D'ores et déjà, sur la base de résultats d'études rétrospective et interventionnelles, certaines équipes médicales retiennent le dosage de la PCT parmi les critères de diagnostic, de pronostic et de suivi thérapeutique d'infections bactériennes. En plus, elle a démontré sa supériorité sur la CRP qui manque de spécificité et de corrélation avec le pronostic.

L'acquisition des droits de distribution de ce biomarqueur par des grandes compagnies de diagnostic, représente un témoignage de l'intérêt qu'il suscite.

Cependant, ce biomarqueur n'est pas empreint de caractère magique qu'on souhaiterait pouvoir lui porter. En effet, le dosage de la PCT s'intègre dans une démarche diagnostique globale complexe, ce serait une erreur de réaliser des dosages de la PCT sans en cibler précisément les indications. De plus, son coût cher suggère un dosage au cas par cas.

La réalisation d'autres travaux avec un nombre d'effectifs importants est nécessaire, afin de compléter et finaliser les données sur ce biomarqueur, notamment pour préciser son rôle physiopathologique; rationaliser les seuils décisionnels et guider le monitoring de l'antibiothérapie dans des autres infections que les infections broncho-pulmonaires



*RESUMES*

# Résumé

**Titre:** La procalcitonine: outil diagnostique, pronostique et guide thérapeutique dans les infections bactériennes

**Auteur:** Habiba TAIDI LOUAHABI

**Mots clés:** Procalcitonine, états septiques, CRP, infection bactérienne

## **Résumé**

---

La possibilité de disposer d'un marqueur biologique sensible, spécifique et pronostique des infections bactériennes représentent un enjeu considérable. Une étape a été franchie avec la découverte de la procalcitonine.

Notre travail a pour objectif de colliger les données accumulées à ce jour sur la procalcitonine concernant son intérêt diagnostique, pronostique ainsi le guidage dans l'antibiothérapie.

La procalcitonine est considérée comme étant, un des meilleurs marqueurs de l'infection bactérienne systémique. En effet, son élévation est plus précoce que celle de la CRP et sa spécificité est meilleure comparée à l'IL- 6 et l'IL- 8. Le taux de la procalcitonine reste faible en présence d'infection virale.

La procalcitonine est également un marqueur pronostique, son élévation est corrélée avec la sévérité de l'infection, et sa diminution est un bon témoin de l'efficacité de l'antibiothérapie mise en place.

Lors d'infections respiratoires basses, les études cliniques ont démontré que la procalcitonine aide à différencier les patients nécessitant une antibiothérapie de ceux présentant une infection virale, ou infection bactérienne mineure. De plus, elle permet de réduire la durée de l'antibiothérapie de manière significative.

Comme tout marqueur, elle présente néanmoins quelques limites qui rendent son utilisation moins performante dans certains contextes.

L'intégration de la procalcitonine dans le processus de décision clinique, permet d'une part d'identifier précocement une infection bactérienne, et donc limiter la consommation abusive d'antibiotiques, et d'autre part de disposer d'une appréciation de la sévérité de l'infection.

# **SUMMARY**

**Title:** Procalcitonin: a diagnostic tool, prognostic and therapeutic guide in bacterial infections,

**Author:** Habiba Taidi Louahabi

**Keywords:** Procalcitonin, sepsis, CRP, bacterial infection

---

The availability of a sensitive, specific and predictive of bacterial infection represents a considerable challenge. A milestone was reached with the discovery of procalcitonin. Our work aims to collect data accumulated to date on procalcitonin for its diagnostic, prognostic and guidance in antibiotics.

Procalcitonin is considered one of the best markers of systemic bacterial infection. Indeed, its elevation is earlier than CRP and its specificity is better compared to IL-6 and IL-8. The rate of procalcitonin remains low in the presence of viral infection.

Procalcitonin is a marker prognosis, its elevation is correlated with the severity of the infection and its reduction is a good indicator of the effectiveness of antibiotic development.

In lower respiratory tract infections, clinical studies have shown that procalcitonin help to differentiate patients requiring antibiotics for those with a viral or bacterial infection minor. In addition it reduces the duration of antibiotic therapy significantly.

Like any marker procalcitonin has some limitations that make its use less effective in certain contexts.

The integration of procalcitonin in the clinical decision-making on the one hand allows early identification bacterial infection and therefore limit the abuse of antibiotics, and secondly to have an appreciation of the severity of infection.

## ملخص

العنوان البروكليستونين : وسيلة تشخيص و تنبؤ و توجيه علاجي خلال التهاب بكتري

من طرف: حبيبة التايدي الوهابي

الكلمات الأساسية البروكليستونين , التهاب بكتيري , تعفن الدم , البروتين المتفاعل( )

---

إيجاد علامة بيولوجية حساسة و محددة و تنبؤية لالتهابات البكتيرية تحدي كبير ثم تخطيه مع اكتشاف البروكليستونين

الهدف من دراستنا هو جمع البيانات المتراكمة إلى يومنا هذا عن البروكليستونين مع بيان دوره في التشخيص و التنبؤ و كذا التوجيه العلاجي بالمضادات الحيوية .

يعتبر البروكليستونين أحسن علامة بيولوجية في الإلتهابات البكتيري و ذلك نظرا لإرتفاعه المبكر مقارنة مع " البروتين المتفاعل ( ) " و قيمته أكثر تحديدا للالتهابات البكتيرية مقارنة مع انترلوكين-6 و انترلوكين-8, بينما قيمته لا ترتفع في حالة وجود الالتهابات فيروسية.

يعد البروكليستونين أيضا علامة تنبؤية مميزة حيث إن ارتفاعه يتناسب مع شدة الإصابة بالالتهابات البكتيري وإنخفاضه مؤشر جيد لفعالية المضادات الحيوية.

و قد أظهرت الدراسات السريرية لمرضى دو الالتهابات في الجهاز التنفسي انه بالإعتماد على البروكليستونين يمكن التميز بين المرضى الذين يحتاجون إلى العلاج بالمضادات الحيوية و آخرون مصابون بالالتهابات فيروسية , إضافة إلى أنه يمكن من تقليص مدة العلاج بنسبة مهمة.

إلا أنه للبروكليستونين حدود في بعض استعمالاته.

يمكننا القول تدخل البروكليستونين في التشخيص الطبي يمكن من جهة , التعرف المبكر على وجود الالتهابات البكتيرية و بالتالي تقليص الإستعمال التعسفي للمضادات الحيوية , و من جهة أخرى على التوصل إلى تحديد شدة الإصابة



*ANNEXE*

## Rappels statistiques

### ▪ Sensibilité et spécificité

En statistique, la **sensibilité** d'un test mesure sa capacité à donner un résultat positif lorsqu'une hypothèse est vérifiée. Elle s'oppose à la **spécificité**, qui mesure la capacité d'un test à donner un résultat négatif lorsque l'hypothèse n'est pas vérifiée.

	<b>Malade</b>	<b>Non malade</b>
<b>Test positif</b>	VP	FP
<b>Test négatif</b>	FN	VN

Le tableau montre les résultats possibles lors de la mesure de la validité intrinsèque d'un test. Dans ce tableau, on observe que :

- VP (vrais positifs) représente le nombre d'individus malades avec un test positif,
- FP (faux positifs) représente le nombre d'individus non malades avec un test positif,
- FN (faux négatifs) représente le nombre d'individus malades avec un test négatif,
- VN (vrais négatifs) représente le nombre d'individus non malades avec un test négatif.

La sensibilité, ou la probabilité que le test soit positif si la maladie est présente, se

mesure chez les malades seulement. Elle est donnée par  $\frac{VP}{VP + FN}$ . Une mesure de la sensibilité s'accompagne toujours d'une mesure de la spécificité. Cette dernière se mesure chez les non-malades seulement ainsi la spécificité, ou la probabilité d'obtenir un test

négatif chez les non-malades, est donné par  $\frac{VN}{VN + FP}$ .

### ▪ Valeur prédictive positive et négative : VPN, VPP

-La valeur prédictive positive est la probabilité que la maladie soit présente lorsque le test est positif.

-La valeur prédictive négative est la probabilité que la maladie ne soit pas présente lorsque le test est négatif.

la valeur prédictive positive est  $\frac{VP}{VP + FP}$  et la valeur prédictive négative est  $\frac{VN}{VN + FN}$ . Un tel mode de calcul n'est valide que lorsque l'échantillon sur lequel on étudie le test ou l'examen est représentatif de la population dont il est extrait

- **Rapport de vraisemblance positif : RVP**

Le rapport de vraisemblance positif (RV(+)) est le rapport entre la probabilité de présenter un test positif quand la personne est malade et la probabilité de présenter un test positif quand la personne n'est pas malade.

$$RV(+) = \frac{p(\text{positif} / \text{malade})}{p(\text{positif} / \text{non-malade})} = \frac{Se}{1 - Sp}$$

- **Rapport de vraisemblance négatif : RVN**

Le rapport de vraisemblance négatif (RV(-)) est le rapport entre la probabilité de présenter un test négatif quand la personne est malade et la probabilité de présenter un test négatif quand la personne n'est pas malade.

$$RV(-) = \frac{p(\text{négatif} / \text{malade})}{p(\text{négatif} / \text{non-malade})} = \frac{1 - Se}{Sp}$$

### **Ecart type et intervalle de confiance 95%**

L'écart type est une notion mathématique définie en probabilités et appliquée à la statistique. L'écart type est une mesure de la dispersion d'une variable aléatoire réelle. Il est défini comme la racine carrée de la variance. Il a la même dimension que la variable aléatoire dont on calcule la dispersion. L'écart type sert à mesurer la dispersion d'un ensemble de données. Plus il est faible, plus les valeurs sont regroupées autour de la moyenne, il permet de déterminer un intervalle dans lequel on trouve une majorité de la population. L'écart type est aussi utilisé pour construire un intervalle de confiance (IC 95%) attribuable à un échantillon.

- **Etendue**

L'étendue d'une série statistique est la différence entre sa valeur la plus élevée et sa valeur la moins élevée.

- **Ecart interquartile**

En statistiques, l'écart interquartile ou étendue interquartile (EI) est une mesure de dispersion qui s'obtient en faisant la différence entre le premier et le troisième quartiles :

- $EI = Q3 - Q1$ .
- L'EI est un estimateur statistique robuste.
- 

- **Courbe ROC**

la courbe ROC (de l'anglais Receiver Operating Characteristic) est une mesure de la performance d'un classificateur binaire, c'est-à-dire d'un système qui a pour objectif de catégoriser des entités en deux groupes distincts sur la base d'une ou plusieurs de leurs caractéristiques. Graphiquement, on représente souvent la mesure ROC sous la forme d'une courbe qui donne le taux de vrais positifs (sensibilité: fraction des positifs qui sont détectés (correctement)) en fonction du taux de faux positifs (fraction des négatifs qui sont détectés (incorrectement)) pour ce même groupe.

- **Risque relatif (RR)**

Le risque relatif est pour un événement donné le rapport entre le risque dans le groupe traité et le risque dans le groupe témoin

- Si le risque relatif est  $<1$  cela signifie que le risque dans le groupe traité est moindre que dans le groupe témoin.
- Si le risque relatif est  $>1$  cela signifie que le risque dans le groupe traité est plus grand que dans le groupe témoin (par exemple pour un effet secondaire).

Exemple:

- Si dans le groupe placebo il y a 4,1% d'événements cardiaques et dans le groupe traité 2,7%

- Le risque relatif =  $2,7/4,1 = 0,66$

⇒ ce qui signifie que le risque d'une affection cardiaque chez les patients traités s'élève à 66% de celui des patients non traités

⇒

- **La valeur p**

La valeur p est la probabilité qu'un événement quelconque soit le simple fait du hasard.

- De façon purement arbitraire, on considère en général comme « statistiquement significatives » les valeurs de p inférieures à 1 chance sur 20 autrement dit que la probabilité (p) qu'une valeur soit due au hasard ne dépasse pas 5%
- $p < 0,05 \Rightarrow$  différence statistiquement significative
- $p > 0,05 \Rightarrow$  différence non statistiquement significative.



*REFERENCES*

*BIBLIOGRAPHIQUES*

[1] **Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al.** Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* **2006**;34:344–53.

[2] **Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM.** Septic shock. *Lancet* **2005**; 365:63–78.

[3] **Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al.** Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* **2001**; 345:1368–77.

[4] **Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al.** Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* **2006**; 34:1589–96.

[5] **Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C.** High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* **1993**; 341:515-8.

[6] **Davis TM, Assicot M, Bohuon C, St John A, Li GQ, Anh TK.** Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **1994**; 88:670-1.

[7] **Brun-Buisson C, Martin C** Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant *An Fr Anesth Réa* **2007** ; 26 (1): 53-73.

[8] **Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Phillip Dellinger R, Fein AM, Knaus WA, et al.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* **1992**; 10:1644–55.

[9] **levy.M, Fink MP, Marshall J C, et al.** SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* **2003**; 29: 530-8

- [10] **Sriskandan S, Altmann DM.** The immunology of sepsis. *J Pathol* **2008**; 214:211–23.
- [11] **Tesniere A, Pène F, Mira JP.** Endogenous danger signal participate in immune system activation in sepsis. *Reanimation* **2008**;17:379–86.
- [12] **Olivier M, Xavier D, Majid A, Michel H.** SIRS, Sepsis, CARs, SDRA: comprendre différents aspects de l'inflammation en réanimation *Nutrition clinique et métabolisme* 23 **2009** 185–191.
- [13] **M. Adib-Conquy, J.-M. Cavillon.** Réponse inflammatoire et anti-inflammatoire de l'hôte au cours du sepsis. *Pathologie Biologie* 60 **2012** 306–313
- [14] **Roper RL, Phipps RP.** Prostaglandin E2 regulation of the immune response. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* **1994**; 22:101–11.
- [15] **Miles EA, Allen E, Calder PC.** In vitro effects of eicosanoids derived from different 20-carbon Fatty acids on production of monocyte-derived cytokines in human whole blood cultures. *Cytokine* **2002**; 20:215–23.
- [16] **Meisner M.** Biomarkers of sepsis: clinically useful *Curr Opin Crit Care* **2005**; 11(5):473-80.
- [17] **Preas HL, Nylen ES, Snider RH, et al.** Effects of anti-inflammatory agents on serum levels of calcitonin precursors during human experimental endotoxemia. *J Infect Dis* **2001** ; 1; 184(3): 373-6.
- [18] **Monneret G.** Place de la procalcitonine dans la physiologie inflammatoire: Intérêt diagnostique dans le choc septique. *Eurobiologiste* **2002**: 33-40.
- [19] **Volanakis J, Human.C.** Reactive protein : expression, structure and fonction mol. *Immunol* **2001**; 38 (2-3) : 189-97

- [20] **Gilbert Nizeyimana**. Place de la PCT parmi les marqueurs biologiques d'infection bactérienne chez les patients hospitalisés en réanimation médicale de l'hôpital militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat : Etude rétrospective de 75 cas. N° Faculté de médecine et pharmacie Rabat **2011**.
- [21] **Meisner M**. Biomarkers of sepsis clinically useful *Curr Opin Crit Care* 2005; 11(5): 473-80.
- [22] **Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, et al**. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med* **2005**; 33(2):341-8.
- [23] **Oude Nijhuis CS, Vellenga E, Daenen SM, et al**. Lipopolysaccharide-binding protein: a possible diagnostic marker for Gram negative bacteremia in neutropenic cancer patients. *Intensive Care Med*. **2003**; 29(12): 2157-61.
- [24] **Morgenthaler NG, Struck J, Christ-Crain M, et al**. Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study. *Crit Care Med*. **2005**; 9(1): R37-45.
- [25] **Tubiana M, Milhaud G, Coutris G, Lacour J, Parmentier C, Bok B** Medullary carcinoma and thyrocalcitonin. *Br Med J* **1968** Oct 12; 4(5623):9-87.
- [26] **Moya F, Nieto A, JL RC**. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem* **1975**; 55: 13-407.
- [27] **Bohuon C**. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med* **2000**; 26 Suppl 2:S146-7.
- [28]: **Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al**. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **1994**; 79:1605-8.
- [29] **Smith MD, Suputtamongkol Y, Chaowagul W, Assicot M, Bohuon C, Petitjean S, et al**. Elevated serum procalcitonin levels in patients with melioidosis. *Clin Infect Dis* **1995**; 20:641-5.

- [30] **Becker KI, Müller B, Nylén ES, Cohen R, White JC, Snider Jr RH.** Calcitonin gene family of peptides. Structure, molecular biology, and effects. Principles of Bone Biology, 2<sup>nd</sup> edition. Academic Press; **2002** PP. 39-629
- [31] **Nishikura T.** Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient. Intensive Care Med **1999**; 25:1031.
- [32] **Meisner M, Müller V, Khakpour Z, Toegel E, Redl H.** Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model. Shock **2003**; 19:187-90.
- [33] **Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B.** Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. Crit Care Med **2004**; 32:21-1715.
- [34] **Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF.** Kinetics of procalcitonin in septic patients. Intensive Care Med **1998**; 24:888-9.
- [35] **Nylen ES, Whang Kt, Snider Jr, RH, Steinwald PM, White JC, et al.** Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin experimental sepsis. Crit Care Med **1998**; 26:6-1001.
- [36] **Becker KL, Nylen ES, Snider RH, Müller B, White JC.** Immunoneutralization of procalcitonin as therapy of sepsis. J Endotoxin Res **2003**;9:74-367.
- [37] **Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, Tiefenthaler W, Wiedermann CJ, et al.** Migration of Human monocytes in response to procalcitonin. Crit Care Med **2002**;30:7-1112.
- [38] **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**; 39:206-17.

[39] **Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, et al.** Procalcitonin Test in the Diagnosis of Bacteremia : A Meta-analysis infectious disease. *Ann Emerg Med* **2007**; 50 (1): 34-41.

[40] **El Kouche Kh.** L'apport de la procalcitonine dans les états septiques aux urgences. Thèse pour l'Obtention du Doctorat en Médecine N° 85. Faculté de Médecine Casablanca **2011**

[40] **Chirouze C, Schumacher H, Rabaud C, et al.** Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis* **2002** ; 35 : 156-61.

[41] **Guven H, Altintop L, Baydin A, Esen S, Aygun D, Hokelek M, et al.** Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *Am J Emerg Med* **2002**; 20:202-6.

[42] **Aalto H, Takala A, Kautiainen H, Repo H.** Laboratory markers of systemic inflammation as predictors of bloodstream infection in acutely ill patients admitted to hospital in medical emergency. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2004**; 23:699-704.

[43] **Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, et al.** Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother* **2005**; 11:152-9.

[44] **Raul Ruiz-Esteban , Pilar Relea Sarabia , Emilio García Delgado , et al.** Procalcitonin and C-reactive protein levels as diagnostic tools in febrile patients admitted to a General Internal Medicine ward *Clinical Biochemistry* **2012** 22–25.

[45] **Hausfater P.** Procalcitonin measurement in adult clinical practice. *Rev Med Interne* **2007**; 28:296-305.

[46] **de Kruif MD, Limper M, Gerritsen H, Spek CA, Brandjes DP, ten Cate H, et al.** Additional value of procalcitonin for diagnosis of infection in patients with fever at the emergency department. *Crit Care Med*; 38:457-63. **2010**

[47] **Caterino JM, Scheatzle MD, Forbes ML, et al.** Bacteremic elder emergency department patients: procalcitonin and white count. *Acad Emerg Med* **2004**; 11: 393-6.

[48] **Charles PE, Ladoire S, Aho S, et al.** Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria. *BMC Infectious Diseases* **2008** ; 8: 38.

[49] **Masia M, Gutierrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, et al.** Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patient's outcome research team pneumonia severity index. *Chest* **2005**; 128:2223-9.

[50] **Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al.** Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* **2008**; 52:48-58

[51] **Kruger S, Ewig S, Papassotiriou J, Kunde J, Marre R, von Baum H, et al.** Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res* **2009**; 10:65.

[52] **Kang YA, Kwon SY, Yoon HI, Lee JH, Lee CT.** Role of C-reactive protein and procalcitonin in differentiation of tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia. *Korean J Intern Med* **2009**; 24:337-42.

[53] **Menendez R, Martinez R, Reyes S, Mensa J, Polverino E, Filella X, et al.** Stability in community-acquired pneumonia: one step forward with markers? *Thorax* **2009**; 64:987-92.

- [54] **Heppner HJ, Bertsch T, Alber B, Esslinger AS, Dragonas C, Bauer JM, et al.** Procalcitonin: inflammatory biomarker for assessing the severity of community acquired pneumonia--a clinical observation in geriatric patients. *Gerontology*;56:385-9.
- [55] **Khaleq K, Mouhaoui M, Yaqini K, et al.** La procalcitonine : valeur prédictive de gravité dans les pneumopathies aiguës communautaires. *Ann Fr Anesth Réa* **2009** ; 28S ; S232–S235.
- [56] **Steven J. Palazzo, PhD, RN, CCRN, Terri Simpson, RN, PhD,** Biomarkers for ventilator-associated pneumonia: Care of Critically Ill Adults Lynn Schnapp, MDa, *bheart & lung* **2011** 293 -298
- [57] **Luyt CE, Combes A, Trouillet JL, Nieszkowska A, et al.** « Mise au point » : Marqueurs sériques et alvéolaires de pneumonies acquises sous ventilation mécanique : pour qui, pourquoi, comment *Réanimation* **2010**, 19, 35-42.
- [58] **Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al.** Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis.* **1997**;24:1240–2.
- [59] **Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C, et al.** High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* **1999**; 28:1313-6.
- [60] **Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W.** Serum procalcitonin levels in bacterial meningitis. *Crit care med* **2002**; 28: 1828-32.
- [61] **Jereb M, Muzlovic I, Hojker S, Strle F.** Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis. *Infection* **2001**;29:209-12.

[62] **Ray P, Badarou-Acossi G, Viallon A, Boutoille D, Arthaud M, Trystram D, et al.** Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis, in case of negative gram-stained smear. *Am J Emerg Med* **2007**; 25:179-84.

[63] **Dubos F, Moulin F, Gendrel D, et al.** Comment distinguer les méningites virales et bactériennes de l'enfant aux urgences *Arch Pédiatr* **2008**; 15: 724-5.

[64] **Nanda N, Juthani- Mehta M.** Novel Biomarkers for the diagnosis of urinary tract infection-a systematic review. *Biomark insights* **2009**; 4:21-111.

[65] **S. Leroy, A. Gervaix.** La procalcitonine : un marqueur utile pour l'enfant présentant une infection urinaire *Archives de Pédiatrie* **2012**;xxx:1-9.

[66] **Martinot M, Hansmann Y, De Martino S, Lesens O, Coumaros G Pencreach E, et al.** Procalcitonin in pyelonephritis and acute community acquired pneumonia in adults. *Presse Med* **2001**; 30:1091-6.

[67] **Lemiale V, Renaud B, Moutereau S, N'Gako A, Salloum M, Calmettes MJ, et al.** A single procalcitonin level does not predict adverse outcomes of women with pyelonephritis. *Eur Urol* **2007**; 51:1394-401.

[68] **Claessens YE, Schmidt J, Batard E, Grabar S, Jegou D, Hausfater P, et al.** Can Creactive protein, procalcitonin and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide measurements guide choice of in-patient or out-patient care in acute pyelonephritis? Biomarkers in Sepsis (BIS) multicentre study. *Clin Microbiol Infect*; 16:753-60.

[69] **Kafetzis DA, Velissariou LM, Nikolaidis P, et al.** Procalcitonin as a predictor of severe appendicitis in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2005**; 24(7): 484-7.

[70] **Kouame DB, Garrigue MA, Lardy H, et al.** Is procalcitonin able to help in pediatric appendicitis diagnosis? *Ann Chir* **2005**; 130(3): 169-74

- [71] **AL-Bahrani AZ, Ammori BJ.** Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clin Chim Acta* **2005** ; 362(1-2): 26-48.
- [72] **Bihari D.** Monitoring procalcitonin is of value in acute pancreatitis. *BMJ* **2004** ; 24; 329 (7459): 232.
- [73] **Rau B, Kruger CM, Schilling MK.** Procalcitonin: improved biochemical severity stratification and postoperative monitoring in severe abdominal inflammation and sepsis. *Langenbecks Arch Surg* **2004**; 389(2): 134-44.
- [74] **Mokart D, Merlin M, Sannini A, et al.** Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth* **2005**; 94(6): 767-73.
- [75] **Smolkin V, Koren A, Raz R, et al.** Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. *Pediatr Nephrol* **2002**; 17 : 409-12.
- [76] **Aouifi A, Piriou V, Bastien O, et al.** Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* **2000**; 28(9): 3171-6.
- [77] **Ito S, Sato N, Kojika M, et al.** Serum procalcitonin levels are elevated in esophageal cancer patients with postoperative infections complications. *Eur Surg Res* **2005**; 37(1): 22-8.
- [78] **Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al.** Procalcitonin a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma : A systemic review and meta-analysis. *Crit Care Med* **2006**, 34 (7) :1996-2003.
- [79] **Alexander R, Novotny K, Emmanuel N, et al.** Procalcitonin ratio indicates successful surgical treatment of abdominal sepsis. *Surgery* **2009**; 145 (1): 20-6.
- [80] **Kocazeybek B, Kucukoglu S, Oner YA.** Procalcitonin and C-reactive protein in infective endocarditis: correlation with etiology and prognosis. *Chemotherapy* **2003**; 49:76-84.

- [81] **Mueller C, Huber P, Laifer G, Mueller B, Perruchoud AP.** Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis. *Circulation* **2004**; 109:1707-10.
- [82] **M Chemsî, A Habzi, A Harrak, S Benomar.** Performances de la PCT dans le diagnostic de l'infection maternofoetale. *Journal de pédiatrie et de puériculture* **2012** 25, 185-192.
- [83] **S Chaouachi, O Marrakchi, E ebn Hamida, K abidi, Z Béchir.** Apport de la PCT dans le diagnostic précoce de l'infection materno-foetale bactérienne. Etude prospective. *Archives de Pédiatrie* **2011**;18:267-271.
- [84] **C Savagner, A Hoppe, Y Montcho, B Leboucher, S Le Bouedec.** Intérêt de la PCT pour le diagnostic d'infections nosocomiales bactériennes en néonatalogie : étude rétrospective sur 40 enfants. *Journal de pédiatrie et de puériculture* **2008** 21, 292-298.
- [85] **Eloy O, Vauloup C, Therond P, et al.** Intérêt du dosage de la procalcitonine dans les infections profondes fongiques à *Candida*. *Ann Biol Clin* **2001**; 59(4) : 502-5.
- [86] **PetrikkoS GL, Kosmidis C.J, et al.** Value of measuring serum procalcitonin, C-reactive protein, and mannan antigens to distinguish fungal from bacterial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2005** ; 24 : 272-5.
- [87] **Charles PE, Dalle F, Aho S, et al.** Serum procalcitonin measurement contribution to the early diagnosis of candidemia in critically ill patients. *Intensive Care Med* **2006**; 32: 1577-83.
- [88] **Charles PE, Castro C, Ruiz-Santana S, et al.** Serum procalcitonin levels in critically ill patients colonized with *Candida* spp: new clues for the early recognition of invasive candidiasis *Intensive Care Med* **2009**; 35:2146–50.
- [89] **Gottin L, Martini A, Menestrina N, et al.** Procalcitonin levels in surgical patients at risk of candidemia. *J Infection* **2010** ; 60 (6) : 425-30.

[90] **Dornbusch HJ, Strenger V, Kerbl R, et al.** Procalcitonin marker of invasive fungal infection Support Care Cancer **2005**; 13(5): 343-6.

[91] **Christofilopoulou S, Charvalos E, Petrikkos G.** Could procalcitonin be a predictive biological marker in systemic fungal infections Study of 14 cases. Eur J Intern Med **2002**; 13(8): 493-5.

[92] **Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenauer F, et al.** Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. Clin Microbiol Infect **2002**; 8: 93-100.

[93] **Chiwakata CB, Manegold C, Bonieke L, et al.** Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with Plasmodium falciparum malaria. J Infect Dis **2001**; 183(7): 1161-4.

[94] **Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R.** Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. Arthritis Rheum 1997; 40:1250-6.

[95] **Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K.** CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. Infection **1998**; 26:274-6.

[96] **Shin KC, Lee YJ, Kang SW, Baek HJ, Lee EB, Kim HA, et al.** Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patients with SLE. Ann Rheum Dis **2001**; 60:988-9.

[97] **Delevaux I, Andre M, Colombier M, Albuissou E, Meylheuc F, Begue RJ, et al.** Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes Ann Rheum Dis **2003**; 62:337-40.

- [98] **Schmidt J, Duhaut P, Bourgeois AM, Salle V, Smail A, Chatelain D, et al.** Procalcitonin at the onset of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: the GRACG prospective study. *Rheumatology (Oxford)* **2009**; 48:158-9.
- [99] **Hugle T, Schuetz P, Mueller B, Laifer G, Tyndall A, Regenass S, et al.** Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* **2008**; 26:453-6.
- [100] **Bernard L, Ferrière F, Casassus P, Malas F, Lévêque S, Guillevin L, Lortholary O.** Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis.* **1998** Oct;27(4):914-5.
- [101] **Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV.** Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. *Scand J Infect Dis.* **1999**;31(2):185-9.
- [102] **Ruokonen E, Nousiainen T, Pulkki K, Takala J.** Procalcitonin concentrations in patients with neutropenic fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **1999** Apr;18(4):283-5.
- [103] **Fleischhack G, Cipic D, Juettner J, Hasan C, Bode U.** Procalcitonin-a sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. *Intensive Care Med.* **2000** Mar;26 Suppl 2:S202-11.
- [104] **Kitanovski L, Jazbec J, Hojker S, Gubina M, Derganc M.** Diagnostic accuracy of procalcitonin and interleukin-6 values for predicting bacteremia and clinical sepsis in febrile neutropenic children with cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **2006** Jun;25(6):413-5.
- [105] **Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Poulakou G, Anargyrou K, et al.** Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* **2001** Jun 15;32(12):1718-25.
- [106] **Jimeno A, García-Velasco A, del Val O, González-Billalabeitia E, et al.** Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer.* **2004** Jun 1;100(11):2462-9.

- [107] **Von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C et al.** Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **2004** Jul;23(7):539-44.
- [108] **Hitoglou-Hatzi S, Hatzistilianou M, Gougoustamou D, Rekliti A, et al.** Serum adenosine deaminase and procalcitonin concentrations in neutropenic febrile children with acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Exp Med.* **2005** Jul;5(2):60-5.
- [109] **Persson L, Engervall P, Magnuson A, Vikerfors T, Söderquist B, et al.** Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis.* **2004**;36(5):365-71.
- [110] **Persson L, Söderquist B, Engervall P, Vikerfors T, Hansson LO.** Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Haematol.* **2005** Apr;74(4):297-303.
- [111] **Attia L.** La procalcitonine reflète-t-elle la gravité des patients neutropéniques fébriles pris en charge aux Urgences de l'Hôpital Saint-Louis Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Médecine. **2006.** Faculté Paris VII.
- [112] **M'bow Wolny R.** Comparaison d'un test semi-quantitatif (pct-q ®) et d'un test quantitatif (kryptor ®) pour doser la procalcitonine dans les neutropénies fébriles aux urgences. These pour le diplome d'etat de doctorat en médecine. **2010.** Faculté Paris VII.
- [113] **Brunkhorst FM, Forycki ZF, Brunkhorst R.** Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* **2000**; 26 (suppl): S 148- S52.
- [114] **A. Lavrentieva , S. Papadopoulou , J. Kioumis , E. Kaimakamis , M. Bitzani .**PCT as a diagnostic and prognostic tool in burn patients. Whether time course has a role in monitoring sepsis treatment. *Burns* 38 (**2012**) 356–363.

[115] **Venet C, Tardy B, Zeni F.** Marqueur biologiques de l'infection en réanimation chez l'adulte : place de la procalcitonine. *Réanimation* **2002** ; 11 : 1-16.

[116] **Wunder C, Eichelbronner O, Roewer N.** Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II. *Inflamm Res* **2004**; 53: 158-63.

[117] **Herbarth S, Holeckova K, froidevaux C, et al.** Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8, in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit care med* **2001**; 164:396-402.

[118] **Antonia-Panagiota Georgopoulou MD , Athina Savva MD et al.** Early changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis. *Journal of Critical Care* (**2011**) 26, 331.e1–331.e7

[119] **Viallon A, Guyualmarc'h S, Marjollet O, et al.** Can emergency physicians identify a high mortality subgroup of patients with sepsis : role of procalcitonin. *Emerg Med J* **2008**; 15 (1) : 26-33.

[120] **Meng FS, Su L, Tang YQ, et al.** Serum procalcitonin at the time of admission to the ICU as a predictor of short-term mortality. *Clinical Biochemistry Elsevier* **2009**; 42 : 1025–31.

[121] **Casado-Flores J, Blanco-Quiros A, Nieto M, et al.** Prognostic utility of the semi-quantitative procalcitonin test, neutrophil count and C-reactive protein in meningococcal infection in children. *Eur J Pediatr* **2006**; 165: 26-9.

[122] **Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, et al.** Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* **2006**; 34 (10) : 2596-602.

[123] **Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, et al.** Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* **2004**; 32: 1166-9.

[124] **Kruger S, Ewing S, Marre R, et al.** Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* **2008**, 31 : 349-55.

[125] **Claeys R, Vinken S, Spapen H, Ver Elst K, et al.** Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* **2002**; 30(4): 757-62.

[126] **Asseray N, Leconte C, El Kouri D, et al.** Utilité du dosage de la CRP pour la prise en charge des infections bactériennes aux urgences. *Presse Méd* **2005** ; 34 (Issue 8) : 561-5.

[127] **Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al.** Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* **2005**; 45: 524-8.

[128] **Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al.** Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*, **2009** ; 37(5): 1670-7.

[129] **Jansen TC, Van Bommel J, Mulder PG, et al.** The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: a pilot study. *Crit care* **2008** ; 12(6): R160.

[130] **Ancesco Blasi , Marialuisa Bocchino , Fabiano Di Marco , Luca Richeldi , Stefano Aliberti.** The role of biomarkers in low respiratory tract infections. *European Journal of Internal Medicine* 23 (**2012**) 429–435.

[131] **Susanna Esposito, Claudia Tagliabue, Irene Piccioli, et al.** Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia. *Respiratory Medicine* (**2011**) 105, 1939-1945.

[132] **K. Saeed, M. Dryden, S. Bourne, C. Paget, A. Proud.** Reduction in antibiotic use through procalcitonin testing in patients in the medical admission unit or intensive care unit with suspicion of infection. *Journal of Hospital Infection* 78 (2011) 289-292.

[133] **Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al.** Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363:600-7.

[134] **Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, et al.** Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:84-93.

[135] **Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C, et al.** Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131:9-19.

[136] **Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, et al.** Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008; 168:2000-7; discussion 7-8.

[137] **Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B.** Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*; 8:575-87.

[138] **Kristoffersen KB, Sogaard OS, Wejse C, Black FT, Greve T, Tarp B, et al.** Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission--a randomized trial. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:481-7.

[139] **F. Mahboub**. Décompensation de la Broncho-pneumopathie chronique Obstructive et antibiothérapie, intérêt de la PCT. Etude prospective à propos de 187 cas. Thèse pour l'obtention du Doctorat en Médecine N°115 Faculté de Médecine da Casablanca **2011**

[140] **Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Wolff M, et al for the PRORATA trial group**. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): A multicentre randomised controlled trial. The Lancet, Early Online Publication, 23 January **2010**. Doi:10.1016/S0140-6736(09)61879-1.

[141] **Konrad Reinhart , Christiane S. Hartog**. Biomarkers as a guide for antimicrobial therapy International Journal of Antimicrobial Agents 36S (2010) S17–S21.

[142] **Michel Wolffa, Maire-Laure Joly-Guilloub**. La procalcitonine (PCT) : un outil diagnostique et de stratégie thérapeutique revue francophone des laboratoires - juillet-août **2011** - N°434.

[143] **Blad E, Kohlhuber U, Tillawi S, Schweitzer M, Stangl G, Ogris E, et al**. Advancements in the diagnosis of acute appendicitis in children and adolescents. Eur J Pediatr Surg **2004**;14:9-404.

[144] **Hedlund J, Hansson LO**. Procalcitonin and C reactive protein levels in community-acquire pneumonie: correlation with etiology and prognosis. Infection **2000**;28:68-73.

[145] **Hausfater P, Garric S, Ben Ayed S, 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**;34:895-901.

[148] **Nylen ES, Al Arifi A, Becker KL, Snider Jr, RH, Alzeer A**, Effect of classic heatstroke on serum procalcitonin. Crit care Med **1997**;25:5-1362.

- [149] **Okada Y, Minakami H, Tomomasa T, Kato M, Inoue Y, Kozawa K, et al.** Serum procalcitonin concentration in patients with Kawasaki Disease. *J Infect* **2004**;48:199-205.
- [150] **Carsin H, Assicot M, Feger F, Roy O, Pennacino I, Le bever H, et al.** Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF-alpha and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns* **1997**;23:24-218.
- [151] **Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J.** Procalcitonin and C reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* **1997**;86:12-209.
- [152] **Ortega M, Rovira M, Filella X, Almela M, de la Bellacasa JP, Carreras E, et al.** Prospective evaluation of procalcitonin in adults with febrile neutropenia after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* **2004**;126:6-372.
- [153] **Simon A, Bijzet J, Voorbij HAM, Mantovani A, VAN De Meer JWM, Drenth JPH.** Effect of inflammatory attacks in the classical type Hyper-IgD syndrome on immunoglobulin D, cholesterol and parameters of acute phase response. *J Intern Med* **2004**;256:53-247.
- [154] **Dahaba AA, Rehak PH, List WF,** Procalcitonin and C reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing haemodialysis. *Intensive Care Med* **2003**;29:83-579.
- [155] **Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Pietruk F, Hüsing J, et al.** Procalcitonin for accurate detection of infection in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* **2001**;16:9-975
- [156] compte rendu du 35<sup>ème</sup> congrès de la société de réanimation de langue française 2007 : « Le dosage de la procalcitonine : Impact en Réanimation et en médecine d'urgence ». Atelier de Biotechnologie du 17 Janvier 2007.

[157] Guide for the clinical Use of procalcitonin. 8ème 2dition: Janvier 2011

[158] **Viallon A, Zeni F, Pouzet V et al.** Serum and ascitic procalcitonin levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis: diagnostic value and relationship to pro-inflammatory cytokines. *Intensive Care Med*, **2000**; 26(8): 1082-8.

[159] **Spahr L, Morard I, Hadengue A et al.** Procalcitonin is not an accurate marker of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Hepatogastro-Enterology* **2001**; 48: 502-5.

### **Wibographie :**

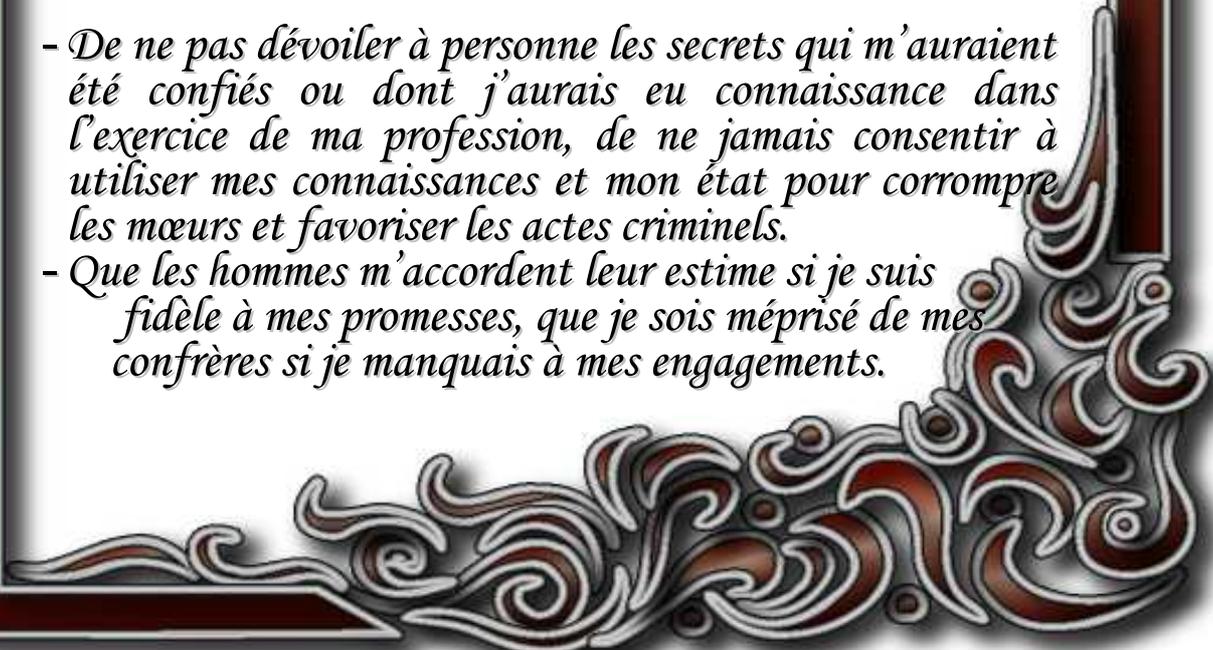
[160] <http://fr.medwow.com/used-immunoassay-analyzer/roche-diagnostics/electsys-1010-system/423649232.item>.

[161] [www.roche.es/portal/roche-spain/modulo-e170](http://www.roche.es/portal/roche-spain/modulo-e170).

[162] [www.procalcitonin.com](http://www.procalcitonin.com).

## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
  - D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
  - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
  - De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
  - Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

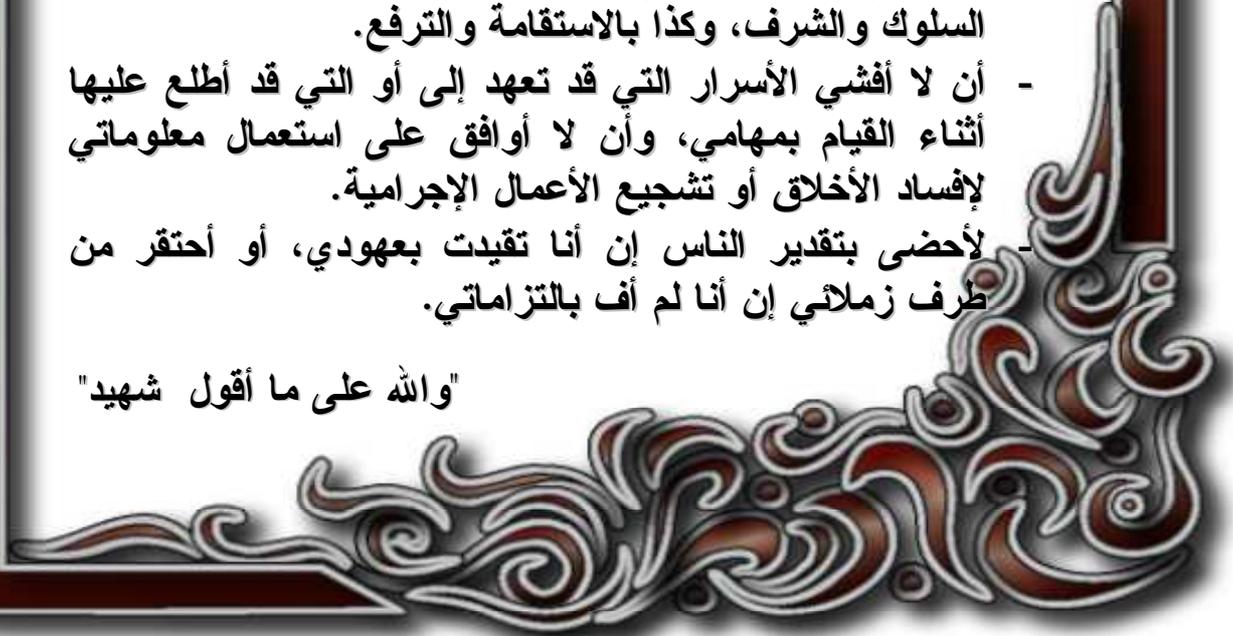
### قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَسْأَلُ اللَّهَ الْعَظِيمَ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من ظرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



## البروكليستونين : وسيلة تشخيص و تنبؤ و توجيه علاجي خلال التهاب بكتيري

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

الآنسة : حبيبة التايري الوهابي

المزداة في 01 يناير 1987 بتطوان

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية : البروكليستونين، التهاب بكتيري، تعفن الدم، البروتين المتفاعل C

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : ميمون الزهدي

أستاذ في علم الأحياء المجهرية

مشرفة

السيدة : سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

أعضاء

السيد : عمر أگدار

أستاذ في طب الأطفال

السيدة : سكينة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء المجهرية