

LA PROCALCITONINE POUR GUIDER L'ANTIBIOTHÉRAPIE EN RÉANIMATION

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR:

Adila ZOUHRI

Née A 18 aout 1991 à Taounate

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Procalcitonine, Biomarqueur, Antibiotique, SIRS, Réanimation.

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969 : Professeur_Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981 : Professeur Bachir LAZRAK 1981
1981 - 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général :

Mr. Mohamed KARRA



1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - **Clinique Royale**
Anesthésie –Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

Décembre 1988

Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taibi Mohamed Réda

Médecine Interne - **Doyen de la FMPR**
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aicha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- **Doyen de FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique **Méd. Chef Maternité des**

Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV Rabat**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale **Doyen de FMPT**
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994



* Enseignants Militaires

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. ŞENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali Réanimation

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia

* Enseignants Militaires

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Traumatologie - Orthopédie
Gynécologie -Obstétrique
Dermatologie

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie



Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My

Youssef

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB EI Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie - Directeur Hôp. Cheikh Zaid
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN EI Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires



Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Aff Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAQURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik

* Enseignants Militaires

Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. d'Enfants Rabat**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale



Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie ***(mise en disponibilité)***
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdeldkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn**

Sina Mé

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie

* Enseignants Militaires



Pr, KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr, ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie

* Enseignants Militaires



Pr. TOUATI Zakia

Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp.des Spécialités***
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram

Anesthésie réanimation
Médecine Interne ***Directeur ERSSM***
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie-Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie

* Enseignants Militaires



Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek *
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghir Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation

* Enseignants Militaires



Pr. EN-NOUALI Hassane *
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie-Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obsté*
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV

* Enseignants Militaires



Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES:

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rjae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires



1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz Applications	Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med Organique	Chimie
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 04/02/2020 Khaled Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR


RABAT
Mohammed VI
Abdellah KHALID



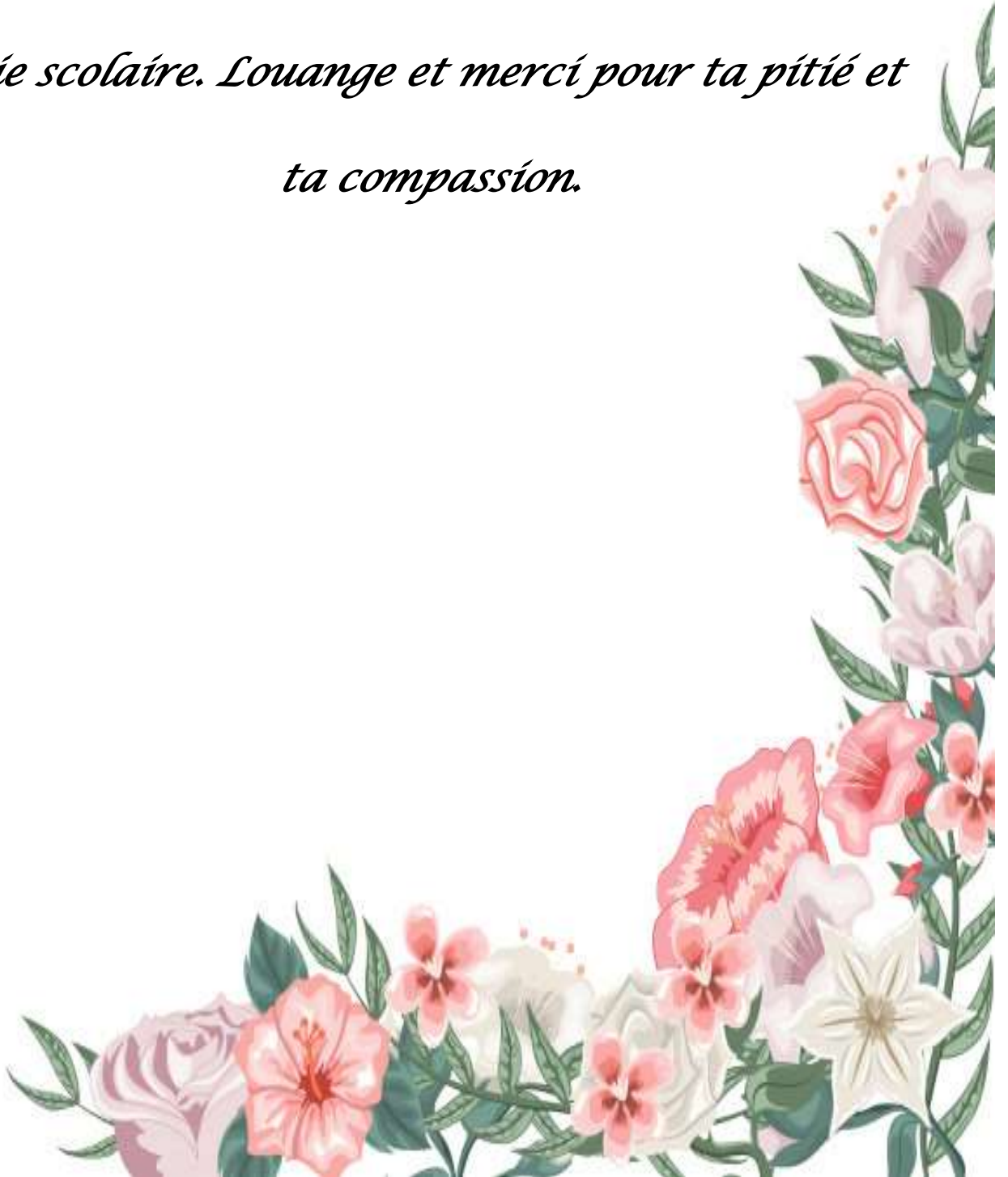
Dédicaces



A mon Dieu le tout puissant :

Qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.

*Qui m'a soutenu et fortifié tout au long de ma
vie scolaire. Louange et merci pour ta pitié et
ta compassion.*



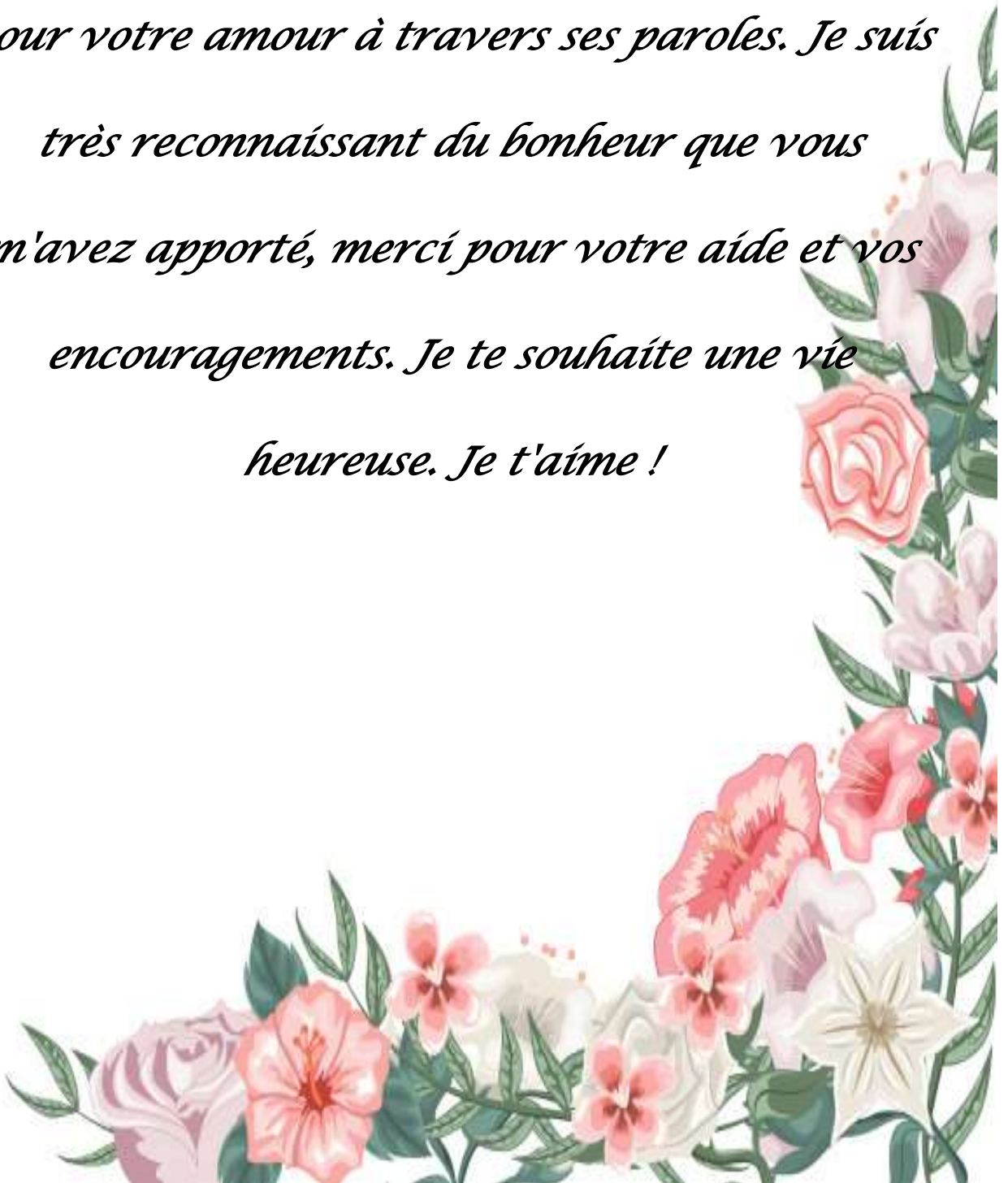
Mes Parents

Je te dédie ce travail pour te montrer mon respect, Je n'oublierai jamais les sacrifices que vous avez faits pour moi et tous vos efforts pour mon éducation et ma formation. Vos prières et suggestions m'ont toujours accompagné et ont inspiré mon chemin. Que le Tout-Puissant vous apporte une meilleure santé et une meilleure longévité. Je t'aime beaucoup !



*A mes très chers frères et sœur, Aziz,
Hanae, Youness*

*Je ne peux pas exprimer tous mes sentiments
pour votre amour à travers ses paroles. Je suis
très reconnaissant du bonheur que vous
m'avez apporté, merci pour votre aide et vos
encouragements. Je te souhaite une vie
heureuse. Je t'aime !*



A mes amis

*Au souvenir des moments qu'on a passé
ensemble.*

*Je vous dédie ce travail pour vous montrer ma
gratitude et mon respect*

A tous ceux qui me sont chers



Remerciements



A Notre Maître et Président de Thèse
Monsieur le Professeur Mimoun ZOUHDI
Professeur de Microbiologie

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

Nous avons eu le grand privilège de pouvoir bénéficier de votre
enseignement durant nos années d'étude.

Veillez cher maître, trouver dans ce travail, le témoignage de ma
gratitude, ma haute considération et mon profond respect.



A notre maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le Médecin Colonel Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie et Chef de service du laboratoire

de Recherche et de Biosécurité-P3 de l'HMIMV

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce
travail.*

*Merci chère professeur pour votre disponibilité et tolérance, votre
orientation et vos conseils précieux,*

*Vous étiez toujours un modèle pour moi en raison de votre modestie et
votre grand talent dans l'enseignement qui m'a permis d'acquérir
beaucoup de réflexes et de connaissances.*

*Veillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon
grand respect.*



A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur le Professeur Ahmed GAOUZI

Professeur en Pédiatrie à la Faculté de Médecine

et de Pharmacie de Rabat

*C'est un très grand honneur que vous ayez accepté de siéger parmi notre
honorabile jury.*

*Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes
qualités humaines.*

*Veillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et notre
profond respect.*



A Notre Maître et Juge de Thèse

Madame la Pharmacienne Colonel Saïda TELLAL

Professeur de Biochimie

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

*Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines seront pour
nous un exemple dans l'exercice de la profession.*

*Recevez cher maitre l'expression de notre profond respect et l'assurance
de notre grande*





*Liste des
Abréviations*



Liste des abréviations

AA	: Acide Aminé
AMP	: Adénosine Monophosphate
APACHE	: Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation
AUC	: Air sous la courbe
ATB	: Antibiotique
BPCO	: Bronchopneumopathie chronique obstructive
CHU	: Complexe hospitalo-universitaire
CLIA	: Chimiluminescence Immunoassay
CRP	: Protéine C réactive
DDJ	: Dose Définie Journalière
EABPO	: Exacerbation aigüe de bronchopneumopathie obstructive
ECLIA	: Electrochimiluminescence Immunoassay
EDTA	: Acide éthylène diamine tétraacétique
ELFA	: Enzyme Linked Fluorescent Assay
IC	: Intervalle de confiance
IL-6	: Interleukine 6
JH	: Journées d'Hospitalisation
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LoD	: Limite de détection
LoQ	: Limite de quantification
LPS	: Lipopolysaccharide
NO	: Monoxyde d'azote
PAC	: Pancréatite aigüe compliquée

PCT	: Procalcitonine
PNN	: Polynucléaire neutrophile
PPR	: Pseudo polyarthrite rhumatoïde
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
PSI	: Pneumonia severity index
RAISIN	: Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
ROC	: Receiver operating characteristic
SDRA	: Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue.
Se	: Sensibilité
SOFA	: Sepsis-Related Organ Faillure Assesement
Sp	: Spécificité
SRIS	: Syndrome de réponse inflammatoire systémique
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor
USI	: Unité des soins intensifs
VANCA	: Vascularite positives (anticorps anti cytoplasmiques de neutrophiles)
VPN	: Valeur prédictive négative
VPP	: Valeur prédictive positive



*Liste des
illustrations*



Liste des figures

Figure N°	Titre	Page
Figure 1	Représentation schématique de la procalcitonine	5
Figure 2	Représentation schématique de la biosynthèse de la PCT	6
Figure 3	Pré-procalcitonine, procalcitonine et fragments	6
Figure 4	sécrétion de la procalcitonine par les cellules non thyroïdiennes sous l'action des cytokines en réponse à un stimulus inflammatoire	8
Figure 5	Cinétique de différents marqueurs d'inflammation	9
Figure 6	Schéma représentant la technique sandwich	12
Figure 7	analyseur Elecsys et Cobasmodular E 170	14
Figure 8	Carte de référence (à droite) et résultats (à gauche) du test Brahms PCT™	15
Figure 9	Appareil de VIDAS (BRAHMS)	16
Figure 10	Kryptor®PCT	17
Figure 11	critères SEPSIS-2 et SEPSIS-3	28
Figure 12	Graphe présentant les résultats des groupes étudiés	45
Figure 13	Economie de 6 jours d'antibiothérapie - Outcome identique !	47
Figure 14	Recommandations pour l'introduction, le maintien ou l'arrêt des antibiotiques en fonction des concentrations de PCT	48
Figure 15	Organigramme de l'algorithme d'une antibiothérapie pilotée par procalcitonine lors d'infections des voies respiratoires	49
Figure 16	Valeurs de suivi de la PCT dans l'étude ProRATA	49

Les tableaux

Tableau N°	Titre	Page
Tableau I	Synthèse des caractéristiques des principaux automates de dosages de la PCT	18
Tableau II	Gamme de référence de la PCT et interprétation	19
Tableau III	Situations pathologiques associées à des faux-négatifs et faux-positifs du dosage de PCT	21
Tableau IV	Sepsis, sepsis sévère, choc septique : anciennes définitions	25
Tableau V	Score SOFA	26
Tableau VI	Performances de la PCT pour le diagnostic du sepsis : synthèse des résultats des études	30
Tableau VII	Valeur pronostique de la PCT (ng/ml) au cours du choc septique	31
Tableau VIII	Performances de la PCT pour prédire la mortalité au cours des états septiques: synthèse des études	32
Tableau IX	Résumé des études ayant évalué la PCT pour le diagnostic différentiel infection bactérienne / poussée de maladie auto-immune	35
Tableau X	Principales indications d'antibiothérapie dans plusieurs services de réanimation	40



SOMMAIRE



Introduction	1
Généralités sur la Procalcitonine	3
I. Historique	4
II. Structures et caractéristiques physicochimiques	5
III. Métabolisme	7
1. Synthèse de la Procalcitonine	7
2. Relation de la PCT et cytokinine	8
IV. Propriétés biologiques	9
V. Technique de dosage de la PCT	11
1. Phase pré-analytique	11
2. Phase analytique.....	12
2.1 Immunodosage en chimiluminescence.....	12
2.1.1 Test manuel : LIA (BRAHMS).....	12
2.1.2 Essai automatisé : LIAISON (BRAHMS)	13
2.2 Immunodosage en électrochimiluminescence.....	14
2.3 Immunochromatographie: PCT- Q (BRAHMS)	15
2.4 Dosage immuno-enzymatique: VIDAS (BRAHMS).....	16
2.5 Immunodosage en phase homogène : Kryptor (BRAHMS)	17
3. Phase post-analytique.....	18
3.1 Valeurs de références	18
4. Limites de dosage de la PCT.....	20
4.1 Faux négatifs	20
4.2 Faux positifs	20
4.3 Coût de dosage.....	21
Intérêt de la PCT dans le diagnostic clinique	23
1. Procalcitonine et maladies infectieuses :	24
1.1. Définitions	24
1.1.1. Anciennes définitions.....	24
1.1.2. Nouvelles définitions	26
1.2. Apport de la procalcitonine	27
1.2.1. Valeur diagnostique	27
1.2.2. Valeur pronostique.....	30
2. Procalcitonine et maladies non infectieuses :	33

2.1.	Brûlure.....	33
2.2.	polytraumatisme	33
2.3.	La pancréatite aigüe	33
2.4.	Néoplasies	33
2.5.	Choc cardiogénique.....	34
2.6.	Maladies auto-immunes	34
	Intérêt de la PCT en antibiothérapie	36
1.	Evaluation de la consommation des antibiotiques en réanimation	38
2.	Indications de l'antibiothérapie en réanimation	39
3.	Modalités de prescription des antibiotiques en réanimation	41
3.1.	Différents types d'antibiothérapie	41
3.1.1.	Antibiothérapie probabiliste	41
3.1.2.	Antibiothérapie documentée	41
3.1.3.	Antibiothérapie prophylactique.....	42
3.2.	Les critères du choix initial de l'antibiotique.....	42
3.2.1.	Critères individuels	42
3.2.2.	Critères bactériologiques.....	42
3.2.3.	Critères stratégiques et pharmacologiques	43
4.	Le coût des antibiotiques.....	43
5.	Rôle du dosage de la procalcitonine dans l'instauration du traitement antibiotique....	44
6.	Rôle du dosage de la procalcitonine dans la réduction d'utilisation d'antibiotiques ...	44
7.	Rôle du dosage de la procalcitonine dans la durée du traitement antibiotique	46
8.	Rôle dans le suivi et l'arrêt de l'antibiothérapie.....	48
	Conclusion	50
	Résumés.....	52
	Annexes.....	56
	Bibliographie et webographie.....	61



INTRODUCTION



La surconsommation et le mauvais usage des antibiotiques ont un impact significatif sur la santé publique, à la fois en termes de coûts de traitement et de risque accru de développer des micro-organismes résistants.

L'émergence de la résistance bactérienne et le développement continu des infections nécessitent des efforts plus importants pour réduire l'utilisation à long terme et inutile d'antibiotiques dans les infections non bactériennes spontanément guéries.

De nombreuses affections en réanimation s'accompagnent de la présence d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), plutôt que secondaire à une infection (pancréatite aiguë, traumatisme multiple, brûlures, état de choc, SDRA, etc.). En l'absence de spécificité des signes cliniques, assurer un diagnostic rapide des infections associées à des signes de réponse inflammatoire nécessite souvent plus que des données cliniques. De plus, la gravité et le pronostic de l'infection doivent être évalués dès que possible.

Aucun biomarqueur ne s'est avéré être un marqueur diagnostique et pronostique très sensible et spécifique idéal pour les infections bactériennes. Il y a environ 20 ans, l'attention s'est tournée vers la procalcitonine (PCT). Ce marqueur a montré sa valeur diagnostique et pronostique d'infection chez les patients des unités de soins intensifs.

L'objectif de de cette thèse est d'une part de faire un aperçu sur la PCT concernant l'historique, Structures et caractéristiques physicochimiques, Métabolisme, Propriétés biologiques, les techniques du dosage et leurs limites ; et d'autre part la mise en évidence de son intérêt comme un outil diagnostique, pronostique ainsi comme guide thérapeutique en réanimation.



*Généralités
sur la
Procalcitonine*



I. Historique

La procalcitonine (PCT) est le précurseur de la calcitonine connue depuis **1975** [1]. La calcitonine hormone hypocalcémisante est utilisée comme marqueur du cancer médullaire de la thyroïde. Une augmentation du PCT au cours de l'infection a été découverte par hasard.

Le groupe Bohuon de l'Institut Gustave Rousey en France a souhaité développer une nouvelle méthode de dosage de la calcitonine, et a donc produit des anticorps contre son précurseur. En **1984**, Le Moullec a déterminé la séquence complète des précurseurs de la calcitonine, dont la procalcitonine [2].

En **1989**, Ghillani et son équipe de recherche ont prouvé que la teneur en calcitonine et ses précurseurs dans le cancer médullaire de la thyroïde est élevée, et lors de lésions extrathyroïdiennes, en particulier dans les maladies infectieuses, seule la teneur en précurseurs est élevée. [3].

En **1991**, Bohuon a collaboré avec l'équipe Carsin et a recommandé l'utilisation de la PCT comme indicateur biologique de la gravité des lésions pulmonaires causées par l'inhalation de gaz toxiques.

En effectuant des dosages de PCT sur un grand nombre de brûlés, ils ont eu la chance de trouver une association entre des niveaux élevés de PCT et infection [4].

En **1993**, Assicot et al confirmaient cette hypothèse en prouvant que la PCT est élevée dans les infections bactériennes systémiques, mais reste faible chez les patients atteints d'infections virales ou de maladies inflammatoires [5].

En **1994**, l'équipe américaine du professeur Dandona et al, administrait une dose d'endotoxine Tester sur des volontaires sains et dosé la PCT et les cytokines à différents moments pour la recherche Cinétique [6].

En **1994**, le professeur Davis et d'autres en Australie ont découvert une augmentation de la PCT, dans des cas de Paludisme [7].

À Bangkok en **1995**, le Professeur Smith et d'autres ont étudié la valeur du PCT chez les patients Avec la maladie mélioïdose, le taux de mortalité est d'environ 50%. Un lien entre L'augmentation forte du PCT ($> 100 \mu\text{g} / \text{L}$) et de la mortalité a été démontrée [8].

Dès **1996**, Brahms® société a fourni le premier kit de dosage de la PCT basé sur une immunométrie et des signaux limnométrique.

En **2002**, Bharams® a développé un dosage de la PCT automatisé sur son automate Kryptor.

Cette technique, en plus d'augmenter la praticité, garantit une bonne et meilleure sensibilité fonctionnelle, ouvrant la voie à de nouvelles indications dans le diagnostic d'infections bactériennes plus bénignes que précédemment étudiées et l'orientation de l'antibiothérapie. [9].

Par conséquent, de nombreuses études sont consacrées à l'efficacité du dosage de la procalcitonine en pédiatrie, en réanimation et soins intensifs.

II. Structures et caractéristiques physicochimiques

PCT est un polypeptide de 116 acides aminés avec un poids moléculaire de 13 kDa. C'est le précurseur de la calcitonine, qui est la principale hormone hypocalcémiante du corps humain [10]. Dans des conditions physiologiques, le PCT est produit dans les cellules C de la thyroïde. La transcription du gène CALC 1, situé sur le bras court du chromosome 11, est responsable de la synthèse de la pré-procalcitonine, un polypeptide de 141 acides aminés [11]. Les 25 premiers acides aminés de cette molécule sont un peptide signal qui favorise la liaison au réticulum endoplasmique, où le clivage protéolytique conduit à la synthèse de procalcitonine (PCT) (Figure 1,2).

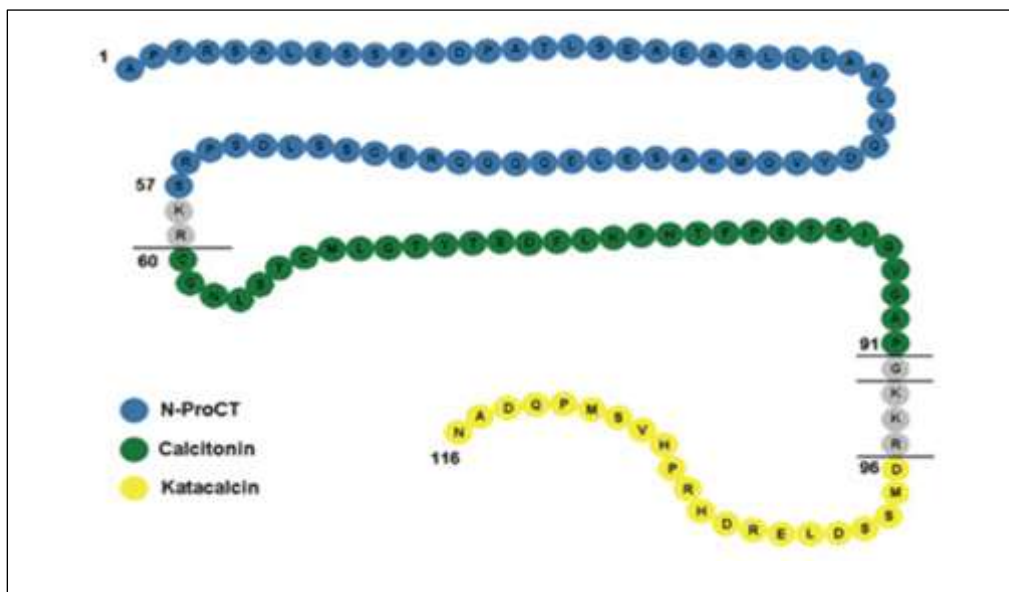


Figure 1: Représentation schématique de la procalcitonine [12].

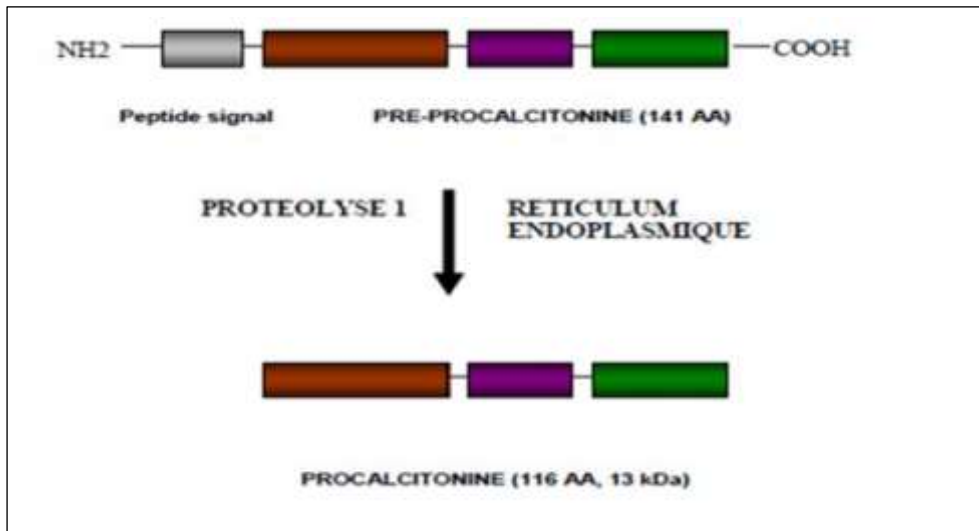


Figure 2: Représentation schématique de la biosynthèse de la PCT [13].

La PCT, à son tour, est clivé en trois peptides (Figure 3) :

- Une partie N terminale : peptide de 57 acides aminés
- Une partie médiane : la calcitonine, peptide de 32 acides aminés (aa)
- Une partie C terminale : la katacalcine, peptide de 21 acides aminés (aa)

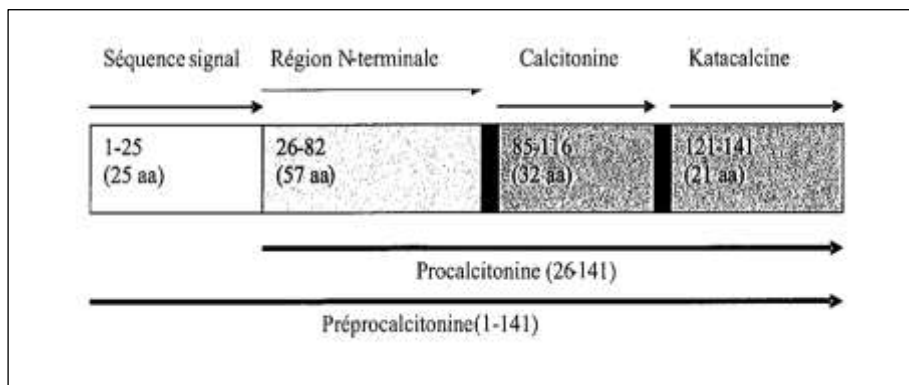


Figure 3: Pré-procalcitonine, procalcitonine et fragments [12].

III. Métabolisme

1. Synthèse de la Procalcitonine

Physiologiquement, la PCT est synthétisée par les cellules thyroïdiennes C (cellules parafolliculaires situées entre les follicules thyroïdiens) [14].

Au cours de l'infection, l'augmentation de la PCT chez les sujets atteints de thyroïdectomie a exclu la possibilité d'une synthèse cellulaire. De plus, la PCT atteint un niveau circulant élevé, tandis que la calcitonine mature ne peut pas être détectée ou augmentée très légèrement, ce qui peut indiquer que les cellules qui synthétisent la PCT manquent des enzymes nécessaires à la protéolyse de la PCT conduisant à la calcitonine mature. Jung et Kreiner ont prouvé expérimentalement ce mécanisme en 1993. [14].

Des études récentes ont montré que, chez des patients immunodéprimés, infectés ou répondant aux critères de sepsis, les taux de PCT mesurés étaient comparables à ceux des patients non immunodéprimés, suggérant que leucopénie et lymphopénie n'avaient pas d'influence sur la production de PCT. Les taux sériques de procalcitonine augmentent pendant la méningite bactérienne, y compris la méningite purulente sans augmentation parallèle de la PCT dans le liquide céphalo-rachidien, indiquant que la PCT n'est pas d'origine leucocytaire [15].

La production de PCT n'a pas non plus été démontrée dans le surnageant de culture de monocytes-macrophages humains. D'autre part, Nijsten et ses collègues ont récemment confirmé l'origine hépatique du PCT évalué chez le singe en 2000. Ils ont montré que les tissus hépatiques humains produisent de grandes quantités de PCT après avoir été stimulés par le facteur de nécrose tumorale (TNF α) ou l'interleukine 6 (IL6) [16].

2. Relation de la PCT et cytokinine

La PCT suit une voie d'expression similaire aux médiateurs inflammatoires. La réponse immunitaire à l'invasion microbienne incite les cellules sanguines en circulation à libérer des cytokines pro-inflammatoires. Les deux premières cytokines impliquées sont le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) et l'interleukine 6 (IL-6). La synthèse du PCT se produit peu de temps après la synthèse des cytokines dans la cascade inflammatoire.

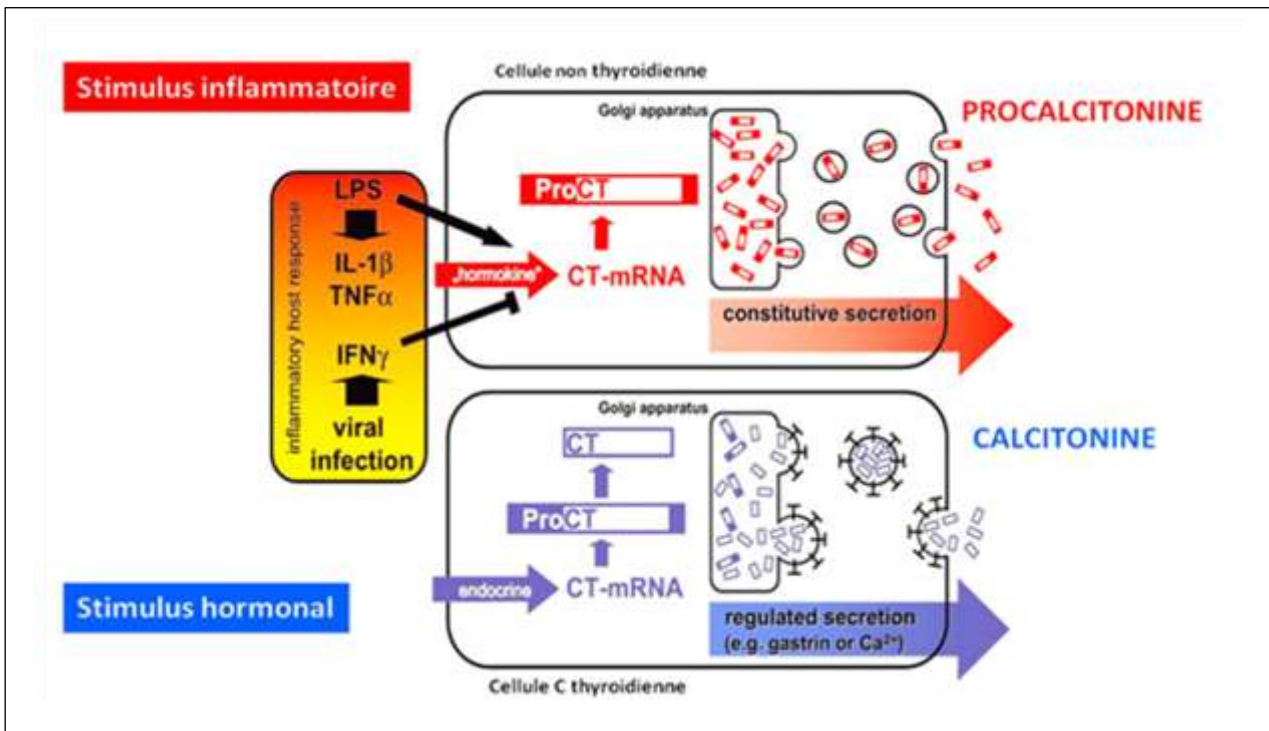


Figure 4 : Sécrétion de la procalcitonine par les cellules non thyroïdiennes sous l'action des cytokines en réponse à un stimulus inflammatoire [17].

En 1994, l'équipe de Dandona a réalisé une injection intraveineuse d'endotoxine d' E. Coli sur des volontaires sains et a répété 24 heures de marqueurs d'inflammation, y compris la PCT, [6]. Le pic de TNF α est apparu à 90 minutes et le pic d'IL-6 est apparu à 3 heures, revenant aux valeurs de base à 6 heures et 8 heures, respectivement. La PCT peut être détecté dans la 4ème heure, atteint le pic en 6 heures et atteint un plateau en 8-24 heures.

L'équipe de Brunkhorst a décrit la survenue d'une septicémie iatrogène causée par un bain d'hémodialyse contaminé par *Acinetobacter baumannii* dans un cas en 1998 [18]. Dans cette étude, le pic de TNF α est apparu à 2 heures, suivi par le pic d'IL-6 à 3 heures, et son retour à la ligne de base était similaire à celui observé par Dandona et al. La cinétique du PCT est

similaire aux résultats de Dandona et al. Une heure et demie après l'inoculation ($0,01 \mu\text{g} / \text{L}$) n'a pas pu être détecté, deux heures et demie plus tard ($2,2 \mu\text{g} / \text{L}$) a pu être détecté, il a atteint le pic (environ 3000 fois le niveau de base, soit $268 \mu\text{g} / \text{L}$). L) Après 13 heures et demie (Figure 5).

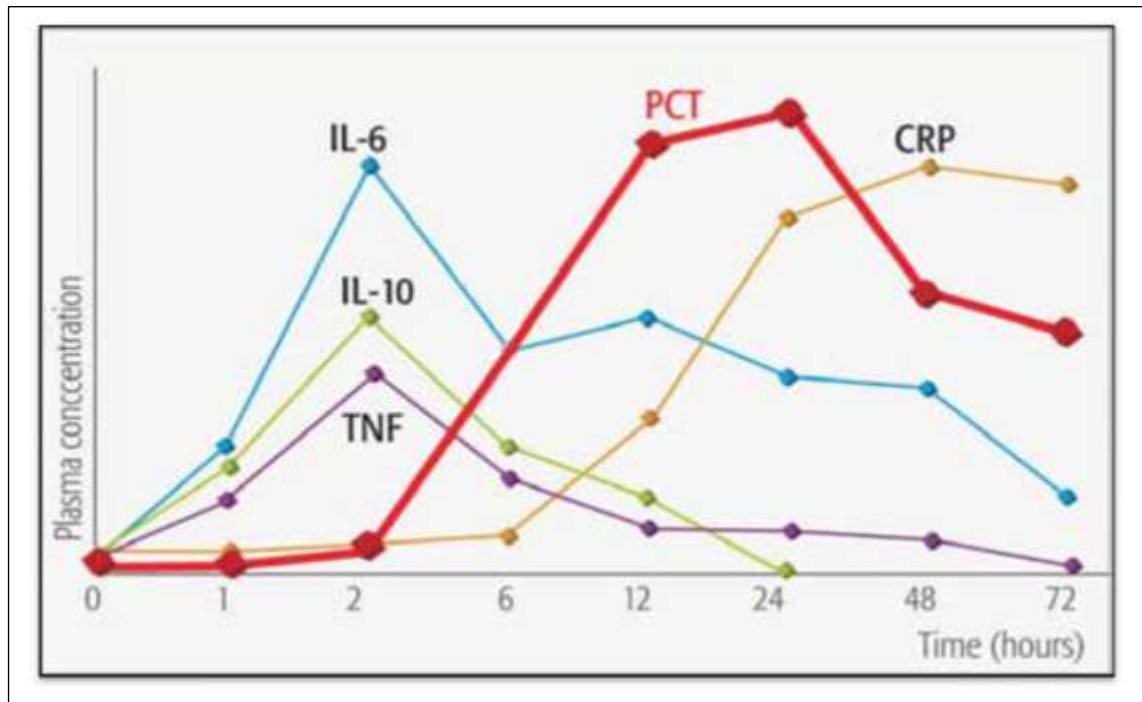


Figure 5: Cinétique de différents marqueurs d'inflammation [18].

La demi-vie plasmatique est de 22,5 heures. La CRP a légèrement augmenté après 12 heures ($19 \text{ mg} / \text{L}$) et n'a atteint son maximum que 30 heures ($314 \text{ mg} / \text{L}$). Le TNF- α a fortement augmenté après une heure et demie ($316 \mu\text{g} / \text{L}$), a atteint un pic après deux heures et demie ($> 1700 \mu\text{g} / \text{L}$), puis a chuté rapidement (neuf heures plus tard: $44 \mu\text{g} / \text{L}$). Entre une heure et demie et 14 heures, l'IL-6 est restée au niveau le plus élevé ($> 1540 \mu\text{g} / \text{L}$), puis a chuté fortement ($84 \mu\text{g} / \text{L}$).

IV. Propriétés biologiques

Chez les sujets sains, la PCT n'a aucun effet physiologique connu autre que d'être un précurseur de la calcitonine. Dans l'inflammation systémique, le rôle exact de la PCT dans la cascade inflammatoire n'a pas été complètement établi, mais la PCT semble être plus qu'un simple médiateur.

Il semble avoir des effets physiopathologiques. En fait, l'injection de PCT à des animaux peut augmenter la mortalité, tandis que la neutralisation peut augmenter la survie. La PCT peut interférer avec les cytokines pro-inflammatoires par la libération de NO par les synthétases [19].

Selon **Matera et al.**, Le PCT peut d'abord neutraliser le lipopolysaccharide (LPS) chez les bactéries. En effet, l'incubation de la solution de LPS avec du PCT permet de réduire l'activité endotoxine de la solution. De même, les cellules mononucléées sanguines pré-incubées avec PCT ont réduit la sécrétion d'IL-10 et de TNF- α après avoir été stimulées par le LPS. L'auteur estime que cette activité peut être liée à la liaison du LPS aux molécules PCT, et a identifié trois sites de liaison potentiels (Figure 8) [20].

Le PCT montre également qu'il peut modifier la chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des lymphocytes [21]. L'un des mécanismes moléculaires responsables peut être la régulation des récepteurs CD11b à la surface des PNN impliqués dans la chimiotactisme et la diapédèse. En fait, la PCT réduit l'expression membranaire du CD11b des PNN au-delà de toute activité neutralisante du LPS en augmentant l'AMP cyclique intracellulaire [22].

Certains auteurs attribuent un rôle anti-inflammatoire direct au PCT en neutralisant le LPS et indirect en réduisant l'activation du PNN. La PCT peut jouer un rôle physiologique dans le ralentissement de la réponse inflammatoire en réponse à la décharge initiale de cytokines. Il existe également des arguments selon lesquels le PCT est nocif pour les humains. En sepsie en réanimation, le taux de PCT est corrélé à mortalité [23].

Par conséquent, dans les pneumopathies communautaires, le taux de la PCT au cours du traitement est lié à la mortalité et aux complications du sepsis [24]. Les résultats de l'étude expérimentale ont également mis en évidence les effets néfastes de la PCT. En fait, l'injection de la PCT double la mortalité dans un modèle de septicémie abdominale chez la souris [25]. De même, dans le modèle de péritonite, l'administration d'anticorps anti-PCT a montré une mortalité réduite chez les souris et les porcs [26, 27].

Le mécanisme de toxicité de la PCT est encore mal compris. L'injection de PCT améliore la production de NO synthétase et de NO. Par conséquent, l'un des effets néfastes de la PCT dans le sepsis peut être lié à l'augmentation de la vasoplégie, et interférer avec les récepteurs d'autres hormones impliquées dans la régulation du tonus vasculaire [28].

Dans l'ensemble, la PCT est identifié comme une hormokine par certains auteurs car il agit comme un précurseur d'une hormone dans des conditions physiologiques, qui participe aux réponses des cytokines en réponse aux stimuli bactériens [29].

Les données actuelles suggèrent que son rôle pourrait être de réguler et de ralentir la cascade inflammatoire en réponse à un stimulus bactérien. Cela peut également expliquer le caractère nocif des taux élevés de PCT, trop importants pour arrêter la réponse inflammatoire nécessaire aux bactéricides.

Cependant, d'autres données sont nécessaires pour déterminer le rôle exact de la PCT et son mécanisme d'action.

V. Technique de dosage de la PCT

A la lecture de la littérature, les applications cliniques envisagées sont nombreuses. Ici, nous nous référons uniquement aux œuvres les plus utilisées ou produites [9,30]:

- Diagnostic différentiel de la méningite.
- Aide à la décision pour la mise en place et l'adaptation de l'antibiothérapie dans les maladies respiratoires.
- En réanimation: intéressés par le diagnostic des patients atteints de septicémie et l'évaluation du pronostic et du développement de ces patients.

1. Phase pré-analytique

La PCT est une molécule stable avec une demi-vie de 20 à 24 heures, ce qui facilite son analyse et son utilisation en pratique clinique. Même si l'échantillon est conservé à température ambiante, il ne se dégradera pas avec le temps. Une fois l'échantillon collecté, la décomposition du PCT est très lente (2% par heure pendant les 3 premières heures) et le taux chute à 0,2% par heure pendant les quelques heures suivantes. Par conséquent, si la mesure est effectuée le même jour, il n'est pas nécessaire de congeler l'échantillon [31, 12].

La PCT peut être mesurée dans le sang veineux ou artériel, bien que la concentration de PCT mesurée dans le sang artériel soit supérieure à celle du sang veineux (environ 4%) [32].

Le cycle continu d'échantillons de congélation / décongélation a une influence négligeable sur l'analyse du PCT. Après plus de 3 cycles, la concentration de PCT a diminué de moins de 2% [31, 32].

La PCT peut être simplement mesuré dans du plasma hépariné, de l'EDTA ou du sérum.

2. Phase analytique

Le système de dosage actuel utilise deux anticorps: l'un reconnaît la région centrale de la calcitonine (PCT 70-76) et l'autre est spécifique de la katacalcine (PCT 96-106). Cette combinaison d'anticorps permet non seulement de mesurer la totalité du PCT, mais aussi le couple calcitonine-catacalcine [9].

Actuellement, la PCT peut être mesurée de diverses manières.

2.1 Immunodosage en chimiluminescence

2.1.1 Test manuel : LIA (BRAHMS)

Le test est basé sur une technique sandwich et utilise deux anticorps monoclonaux placés en excès.

Pipeter 20 µl de l'échantillon (qui peut être du plasma ou du sérum) et 250 µl du traceur dans un tube à essai recouvert d'un anticorps monoclonal spécifique de la catacalcine. Le traceur est un anticorps monoclonal anti-catacalcine marqué à la pyridine. Incuber pendant 1 heure à température ambiante (18-25 ° C) sur un appareil rotatif horizontal.

Après l'incubation, le traceur a été retiré par un lavage minutieux 3 fois. Laissez sécher 10 minutes. En conséquence, une réaction de type sandwich se produit (figure 6), qui lie l'anticorps luminescent à la surface du tube à essai.

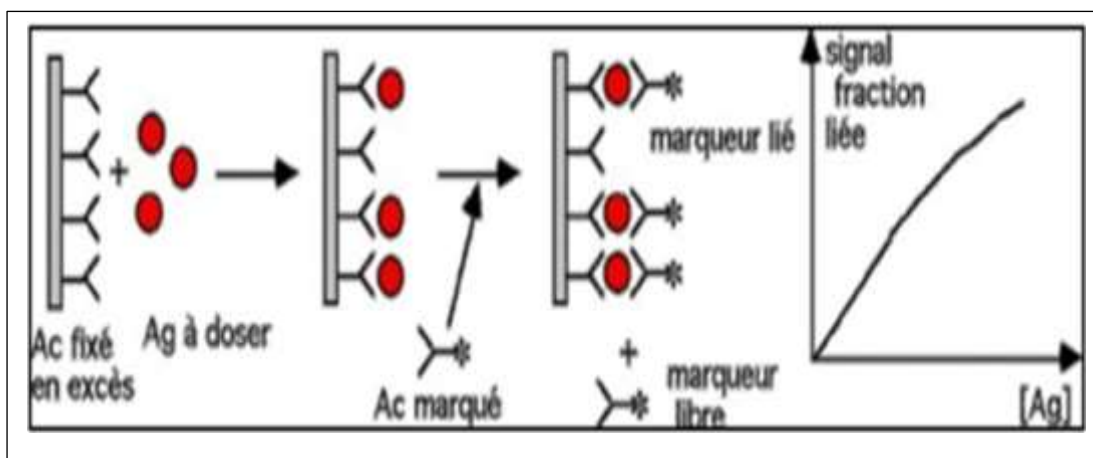


Figure 6 : Schéma représentant la technique sandwich [33].

Mesurez ensuite le résultat dans un luminomètre pendant 1 seconde. L'amplitude du signal de luminescence est directement proportionnelle à la concentration de PCT. Le résultat est calculé à partir de la courbe standard, qui est établie sur la base de la valeur du signal de luminescence du standard fourni. La concentration inconnue de PCT peut également être lue sur la courbe modèle établie par BRAHMS, et la valeur du signal de luminescence du calibre fourni est donnée.

L'ensemble du processus dure environ 2 heures et 30. L'une des caractéristiques de ce test est qu'il n'y a pas d'effet crochet aussi élevé que 1500 µg / l. (L'effet crochet est la chute du signal lorsque la concentration d'antigène est trop élevée. Cela conduit à une liaison insuffisante d'antigène et d'anticorps).

L'inconvénient de ce test est sa faible sensibilité fonctionnelle et une limite de détection de 0,3 µg / L [34]. Cela signifie qu'il n'est pas assez sensible aux augmentations légères à modérées de la PCT, ce qui limite l'utilisation diagnostique.

2.1.2 Essai automatisé : LIAISON (BRAHMS)

Il s'agit d'une méthode de dosage automatisé quantitative qui repose sur une méthode de dosage immunologique par chimiluminescence en deux étapes, utilisant deux anticorps monoclonaux hautement spécifiques aux revêtements en phase solide (particules magnétiques) et aux traceurs.

Pipeter 75 µl d'échantillon de sérum ou de plasma et 100 µl de traceur d'anticorps dans un tube à essai. Le traceur est un anticorps monoclonal anti-calcitonine marqué à l'isoluminol. La première incubation dure 10 minutes. Ensuite, ajoutez 20 µl de particules revêtues d'anticorps magnétiques. Ce sont des anticorps monoclonaux de souris anti-katacalcine. Incuber une deuxième fois pendant 10 minutes. Effectuez un cycle de nettoyage soigneux pour éliminer l'excès de traceur. La mesure est terminée dans les 3 secondes et le système termine automatiquement le calcul. Le processus prend environ 30 à 45 L'automate peut fournir jusqu'à 180 résultats par heure.

L'avantage de ce test est la rapidité avec laquelle les résultats sont obtenus. De plus, il n'y a pas d'effet crochet aussi élevé que 1000 µg / L.

En revanche, pour le LIA, la sensibilité fonctionnelle est faible et la limite de détection est de 0,3 µg / L.

2.2 Immunodosage en électrochimiluminescence

Il s'agit d'un dosage immunologique automatisé par électrochimiluminescence (ECLIA) pour la détermination du PCT dans le sérum et le plasma humains [35].

Ce principe de détection combine l'immunoessai sandwich avec la détection de luminescence par un photomultiplicateur. Ce test est applicable aux analyseurs Elecsys et Cobasmodular E170 produits par les laboratoires ROCHE (Figure 7), avec une plage de mesure de 0,02 à 100 ng / mL, une sensibilité fonctionnelle de 0,06 ng / mL et une sensibilité d'analyse <0,02 ng / mL.

La durée totale du test est de 18 minutes. Ici, l'antigène est placé en présence d'un anticorps monoclonal anti-procalcitonine biotinylé spécifique et d'un anticorps monoclonal anti-procalcitonine spécifique marqué au ruthénium. Ensuite, une réaction sandwich se produit. Ajouter des microparticules tapissées de streptavidine à la cuve de réaction.



Figure 7 : Analyseur Elecsys et Cobasmodular E 170 [35].

Le complexe immunitaire est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine. La différence de potentiel appliquée aux électrodes déclenche la génération de luminescence, qui est mesurée par un photomultiplicateur. Utilisez la courbe d'étalonnage pour obtenir le résultat. Le test n'a pas montré de réactivité croisée avec les substances suivantes: katalcalcine humaine, calcitonine humaine, neuropeptide α -CGRP humain, β -CGRP humain.

2.3 Immunochromatographie: PCT- Q (BRAHMS)

Il s'agit d'un test utilisé pour mesurer la PCT dans le sérum ou le plasma (Figure 8). Cela n'a rien à voir avec l'équipement, le temps d'incubation est de 30 minutes, aucun étalonnage n'est nécessaire.

Le test utilise un anticorps monoclonal de souris anti-katacalcine (traceur) et un anticorps polyclonal anti-calcitonine de mouton (phase stationnaire) lié à l'or colloïdal. Après application de l'échantillon, un complexe anticorps-antigène marqué apparaît. Le composé se déplace à travers le système de test au moyen d'une force capillaire, passant ainsi à travers la zone de la bande de test. Là, le complexe anticorps-antigène marqué se lie à l'anticorps anti-calcitonine immobilisé et forme un complexe sandwich.

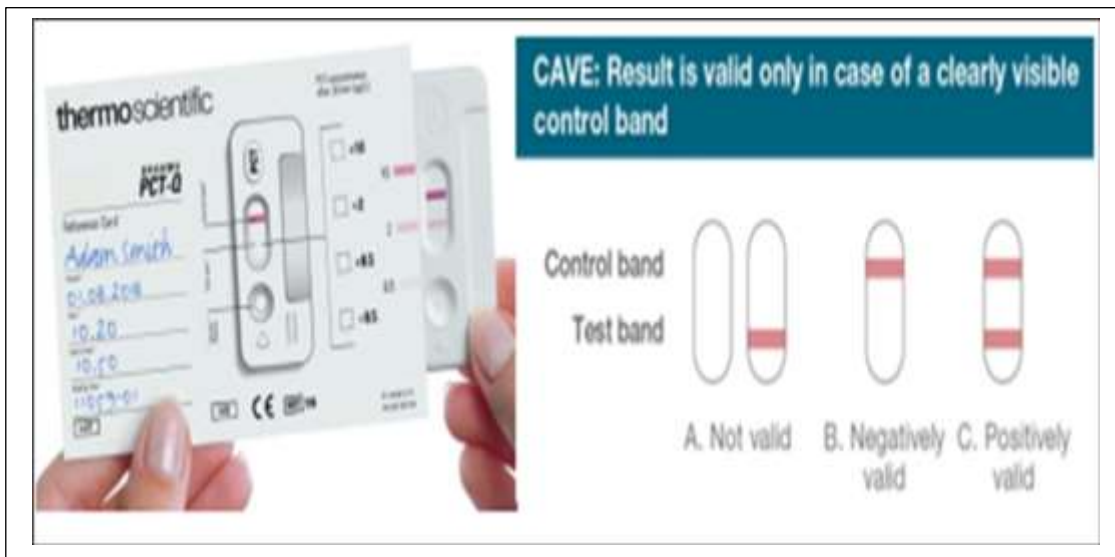


Figure 8: Carte de référence (à droite) et résultats (à gauche) du test Brahms PCT™ [35].

Le test peut être réalisé en une seule étape: pipeter 200 μ l de sérum ou de plasma dans la cavité circulaire. L'heure doit être indiquée sur la carte de référence. Puis incuber pendant 30 minutes à température ambiante.

Après 30 minutes (jusqu'à 45 minutes), déterminez l'intervalle de concentration PCT de l'échantillon en comparant l'intensité de la bande de test avec la base de couleur de la carte de référence. L'intensité de la couleur de la bande est directement proportionnelle à la concentration de PCT. La concentration est inférieure à 0,5 μ g / L, le complexe sandwich n'est pas visible.

Selon l'intensité, il y a 4 concentrations :

- 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 contrôle, y adhère et génère une bande de contrôle rouge foncé. S'il n'est pas visible, le test est invalide et le résultat ne peut pas être utilisé.

2.4 Dosage immuno-enzymatique: VIDAS (BRAHMS)

Il s'agit d'un test de fluorescence enzymatique (ELFA) utilisé pour déterminer la PCT en Sérum ou plasma humain (héparine de lithium) à l'aide de l'instrument VIDAS (bioMérieux), Terminez la détection de fluorescence finale (ELFA) en sandwich en une seule étape. La caractéristique de cette technique est que le temps d'incubation est de 20 minutes et la limite est Le quantitatif (LoQ) est d'environ 0,05 µg / l, et la limite de détection (LoD) est d'environ 0,03 µg / l et la plage de mesure de 0,05 à 200 µg / l [9].



Figure 9: Appareil de VIDAS (BRAHMS) [35].

2.5 Immunodosage en phase homogène : Kryptor (BRAHMS)

Cette méthode est disponible sur les machines Kryptor® (Brahms) depuis 2002 (Figure 10) La méthode utilise la technologie sandwich TRACE (Time Resolved Encrypted Stealth Transmission). La technologie est basée sur le transfert d'énergie non radiatif amplifié entre les molécules donneur (cryptate d'euporium) et accepteur causé par une réponse immunitaire distincte. Les résultats peuvent être obtenus en 19 minutes, avec une sensibilité fonctionnelle de 0,06 ng / ml.

Il utilise un anticorps monoclonal murin anti-katacalcine conjugué à une crypte qui se lie à la région carboxy-terminale et un anticorps polyclonal anti-calcitonine de mouton qui se lie à la région médiane du PCT. Compte tenu de la vitesse de réalisation et de la sensibilité, le Kryptor-PCT est considéré comme la technologie de choix.



Figure 10 : Kryptor®PCT [35].

Le tableau I récapitule les caractéristiques des principaux automates de dosage de la PCT.

Tableau I: Synthèse des caractéristiques des principaux automates de dosages de la PCT [33-35].

	Elecsys®	Kryptor®	VIDAS®	LIAISON®
Principe de la méthode	Test d'électrochimiluminescence associant le dosage immunologique de type sandwich à la détection de l'émission de lumière par un photomultiplicateur.	Immunodosage homogène (principe sandwich) utilisant la technologie TRACE.	Méthode immuno enzymatique de type sandwich avec détection finale en fluorescence.	Immunodosage par chimiluminescence en deux étapes utilisant deux anticorps monoclonaux hautement spécifiques pour le revêtement de la phase solide et pour le traceur.
Prélèvement	Sérum ou plasma (EDTA, héparine)	Sérum ou plasma (EDTA, héparine)	Sérum ou plasma (héparinate de lithium)	Sérum ou plasma
Volume de l'échantillon	30 µL	50 µL	200 µL	100 µL
Durée d'incubation	18 min	19 min	20 min	16 min
Sensibilité fonctionnelle	0,06 µg/L	0,06 µg/L	0,05 µg/L	0,2 µg/L

3. Phase post-analytique

3.1 Valeurs de références

La concentration de PCT est liée au degré d'infection et à la gravité de la réponse inflammatoire de l'hôte. Le tableau II montre la gamme de référence et son interprétation.

Tableau II : Gamme de référence de la PCT et interprétation [36].

PCT en ng/mL	Interprétation
< 0,05	<ul style="list-style-type: none"> • Valeurs constatées chez les individus sains (âge ≥3 jours) • Aucune indication d'inflammation ou d'infection
< 0,5	<ul style="list-style-type: none"> • Réponse inflammatoire mesurable, mais non significative cliniquement • Inflammation ou infection locale possible • Faible risque de sepsis
≥ 0,5 et <2	<ul style="list-style-type: none"> • Réponse inflammatoire systémique significative mais modérée • Une infection est possible, mais d'autres conditions sont également connues pour provoquer de tels niveaux de PCT (par exemple, traumatisme grave, chirurgie, brûlures importantes, choc cardiogénique) • Sepsis probable en cas d'infection attestée (fongique ou bactérienne) • Suivi des niveaux de PCT recommandés (6-24 heures)
≥ 2 et < 10	<ul style="list-style-type: none"> • Réponse inflammatoire systémique grave, très probablement due à une infection bactérienne systémique et à un sepsis, à moins que d'autres causes ne soient connues (voir ci-dessus) • Risque élevé de développer un dysfonctionnement de plusieurs organes • Mesure quotidienne recommandée des niveaux de PCT • Si les valeurs restent élevées, il convient de reconsidérer le traitement
≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> • Réponse inflammatoire systémique grave, généralement liée à un sepsis bactérien ou à un choc septique • Fréquemment associé à un dysfonctionnement grave de plusieurs organes • Risque élevé de mortalité • Mesures quotidiennes des niveaux de PCT recommandées • Si les valeurs restent élevées, il convient de reconsidérer le traitement

Par conséquent, le seuil de décision clinique dépend du contexte clinique et des méthodes de dosage [37].

4. Limites de dosage de la PCT

Diverses conditions pathologiques peuvent conduire à des résultats faux positifs ou négatifs:

4.1 Faux négatifs

Il existe des conditions cliniques non infectieuses associées à une augmentation de la PCT. Certains cas de faux positifs peuvent être expliqués par des mécanismes physiopathologiques impliquant des cellules thyroïdiennes C ou des cellules proches en raison de l'origine embryonnaire. D'autres cas de faux positifs peuvent être expliqués par l'implantation de TNF- α (tableur III) [30].

4.2 Faux positifs

La PCT est principalement un signe d'infection bactérienne sévère. Cela signifie que l'infection locale peut ne pas s'accompagner d'une augmentation significative des marqueurs (tableau III) [30].

Tableau III : Situations pathologiques associées à des faux-négatifs et faux-positifs du dosage de PCT [30].

Faux positifs	Faux négatifs
<p>Maladies et syndromes systémiques Syndrome d'activation macrophagique Maladie de Kawasaki Coup de chaleur Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) Syndrome hyper-IgD</p> <p>Phases aiguës de situations circonstancielles Premiers jours du polytraumatisé Premiers jours du grand brûlé Nouveau-né dans le 1er jour de vie Hépatites virales (en cas de cytolysé importante) Thyroïdite de De Quervain</p> <p>Cancérologie et hématologie Réactions de rejet du greffon contre l'hôte Injection d'OKT3 en post transplantation d'organe Post injection d'acide zolédronique Carcinomes bronchiques à petites cellules Cancers médullaires de la thyroïde Tumeur carcinoïde Foie multimétastatique</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisation des méthodes de dosage très peu sensibles. • Infection strictement localisée (ex : Abscess des parties molles) • Médiastinites, • Appendicite aiguë non compliquée, • Dosage précoce • Certaines infections à des bactéries intracellulaires (la brucellose, la maladie de Lyme et la tuberculose) • La présence d'une antibiothérapie efficace au moment du dosage

4.3 Coût de dosage

Le Maroc utilise le test sérique PCT codé B382 [38], qui a jusqu'à présent été de 350 MAD. Actuellement, il n'y a pas de recherche en économie médicale sur l'augmentation des coûts ou les économies, ce qui représente l'utilisation généralisée de la PCT dans les maladies infectieuses. Cependant, cet aspect économique a été évoqué dans deux études:

L'étude Christ-Crain 2004 citée ci-dessus a montré que dans le groupe «PCT», le coût du traitement antibiotique par patient était réduit de plus de moitié (202 euros contre 96 euros) [39].

Dans l'étude Christ-Crain 2006 sur la PAC, de même, logiquement parlant, le coût du traitement antibiotique dans le groupe PCT a été réduit (190 euros à 100 euros), Le coût des doses initiales et répétées de PCT, ce qui a amené le groupe à augmenter le coût "PCT" (290 euros à 190 euros) [40].

Ces données doivent être ajustées par d'autres facteurs non pris en compte Comme expliqué par les auteurs, leurs travaux ne sont pas spécialisés en économie médicale. Par exemple, ils ne peuvent pas intégrer les coûts d'hospitalisation économisés (Surtout le temps de séjour). De plus, ils n'ont aucune possibilité d'intégration Le concept de réduction de la résistance bactérienne causée par Traitement antibiotique.



*Intérêt de la PCT
dans le diagnostic
clinique*



1. Procalcitonine et maladies infectieuses :

1.1.Définitions

1.1.1. Anciennes définitions

En 1992, l'American College of Chest Physicians et la Society of Critical Care ont tenu une réunion de consensus à Chicago pour redéfinir et caractériser les différents stades de la réponse inflammatoire et mieux distinguer la réponse inflammatoire de processus infectieux et non infectieux.

Dans cette classification, la sepsis et ses dérivés ne s'appliquent qu'au processus d'infection. De cette manière, le concept d'un continuum entre les différents stades de gravité de l'infection est introduit. Par conséquent, il existe une différence entre le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), la sepsis et sa gravité (sepsis sévère et choc septique) [41].

-Le terme syndrome de réponse inflammatoire systémique (**SIRS**) a été défini comme l'existence d'au moins deux des critères suivants :

- Température > 38°C ou < 36°C
- Fréquence cardiaque > 90 pulsations/minute
- Fréquence respiratoire > 20 cycles/minute ou PaCO₂ < 32 mmHg
- Leucocytes > 12000/mm³ ou < 4000/ mm³ ou plus de 10% de formes immatures.

Le sepsis est définie comme la présence simultanée d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) et d'infections bactériennes ou autres suspectées ou confirmées (champignons, virus, parasites).

Le sepsis sévère est une sepsis avec dysfonctionnement et hypotension d'organes, ou une sepsis accompagnée de signes d'hypoperfusion d'organes (acidose lactique, oligurie, troubles de la conscience aigus).

Le choc septique est un sepsis sévère avec des signes d'hypoperfusion tissulaire et d'hypotension artérielle. Il est difficile de bien remplir les vaisseaux sanguins et nécessite l'utilisation de catécholamines (dopamine, adrénaline, noradrénaline). La deuxième réunion de consensus international s'est tenue en **2001** [42]. L'objectif est d'examiner et de réviser les progrès réalisés lors de la dernière réunion de consensus. Cependant, de nouveaux critères diagnostiques ont été développés (tableau IV).

Tableau IV: Sepsis, sepsis sévère, choc septique : anciennes définitions [43].

Infection	Invasion d'un tissu ou d'un organe par un micro-organisme pathogène (bactérien, viral, fongique ou parasitaire).
Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS)	Présence d'au moins deux des signes suivants : Température >38,3 °C ou <36 °C Fréquence cardiaque >90 /min Fréquence respiratoire >20/min Glycémie >7,7 mmol/L Altération des fonctions supérieures Leucocytes >12 000 ou < 4000 /mm ³ ou > 10% des formes immatures Temps de recoloration capillaire >2 secondes Lactatémie >2 mmol/L
Sepsis	Syndrome de réponse inflammatoire systémique en relation avec une infection présumée ou identifiée.
Sepsis sévère	Sepsis associé à : Lactates >4 mmol ou une hypotension artérielle avant remplissage ou dysfonction d'au moins un organe : *encéphalopathie septique (score de coma de Glasgow <13) ; * rapport PaO ₂ / FiO ₂ <300 ; *rénale : créatininémie >176 µmol/L * hépatique : INR >4 ou bilirubine >78 µmol/L ou transaminases >2X normale *thrombocytémie < 100 000/mm ³ * coagulation : INR >1,5
Choc septique	Sepsis sévère avec hypotension artérielle malgré le remplissage vasculaire (20–40 mL/kg), nécessitant le recours aux vasopresseurs.

1.1.2. Nouvelles définitions

Ces définitions ont été mises à jour lors de la Conférence de consensus sur la définition de la sepsis et du choc septique, publiée en février 2016, sous le titre Sepsis-3 [44].

Les critères du SIRS jugés trop inefficaces ont été abandonnés, ainsi que le concept de sepsis sévère, dont la définition est désormais similaire à celle de sepsis.

Le Sepsis : il est défini comme un dysfonctionnement d'organe potentiellement mortel causé par la réponse inappropriée de l'hôte à l'infection. Le sepsis / sepsie sévère n'existe plus. Ce dysfonctionnement d'organe est déterminé par le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), une pratique qui augmente le score SOFA d'au moins 2 scores liés à l'infection (Tableau V). En l'absence de dysfonctionnement aigu ou chronique des organes, on suppose que le SOFA sous-jacent est nul.

Tableau V: Score SOFA [44].

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
Pao ₂ /Fio ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b	
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

La norme simplifiée peut être utilisée hors réanimation et peut également être utilisée pour dépister les patients qui peuvent avoir un sepsis. Il s'agit d'un SOFA rapide (qSOFA) défini par les normes suivantes:

- Pression artérielle systolique ≤ 100 mm Hg
- Fréquence respiratoire ≥ 22/min
- Confusion

L'existence de deux critères SOFA rapides permet d'identifier les patients de mauvais pronostic, et il y a des raisons de renforcer la surveillance et / ou les recommandations de traitements spécifiques et / ou en réanimation.

Le choc septique est considéré comme une sepsis avec anomalies circulatoires. Le métabolisme est sévère, représentant 40% de la mortalité hospitalière. Il est défini par l'association des 4 conditions suivantes :

- Sepsis
- Nécessité d'un traitement vasopresseur pour obtention d'une pression artérielle moyenne ≥ 65 mmhg
- Lactatémie artérielle > 2 mmol/L
- Malgré la correction d'une hypovolémie

1.2. Apport de la procalcitonine

1.2.1. Valeur diagnostique

Le diagnostic de l'infection chez les patients gravement malades est difficile, car les marqueurs d'infection traditionnels ne sont pas spécifiques et provoquent parfois des malentendus. La PCT s'est avérée être le critère d'évaluation diagnostique le plus précis de la sepsis [45]. Cependant, elle ne peut pas être recommandée comme méthode unique de diagnostic de la sepsis, mais doit être interprétée sur la base de données clinique [45].

Les travaux pionniers d'Assicot et al. Il y a un espoir qu'un marqueur biochimique puisse identifier spécifiquement les infections bactériennes invasives. Bien que 19 enfants atteints de sepsis aient présenté des taux élevés de PCT (6 à 53 mg / L), 18 enfants (21 au total) avaient des infections virales et 11 (11 au total) avaient des infections bactériennes locales avec de faibles taux de PCT (0,3 à 1,5 mg / L). Ces résultats indiquent que la stimulation à grande échelle de la PCT nécessite une infection bactérienne systémique, tandis que l'infection locale et l'inflammation virale ne provoquent qu'une faible augmentation des taux de PCT [46].

Un grand nombre d'études ultérieures ont confirmé ces résultats [45]. Une méta-analyse de 30 études menées par Wacker et al. En **2013** [47] a montré que la sensibilité moyenne de la PCT était de 77% et la spécificité de 79%. La conclusion est que la PCT est un marqueur utile pour diagnostiquer la sepsis chez les patients gravement malades.

Dans une étude prospective menée par Ljungstrom et al. en **2017**, un total de 1572 patients adultes qui sont entrés à l'urgence avec une suspicion de sepsis ont été inclus. Parmi eux, 874 patients ont reçu un diagnostic d'infection bactérienne et les 698 patients restants n'étaient pas infectés. Passez en revue tous les dossiers médicaux rétrospectivement pour déterminer si le patient est éligible pour la septicémie 2 et la septicémie 3 (figure 11).

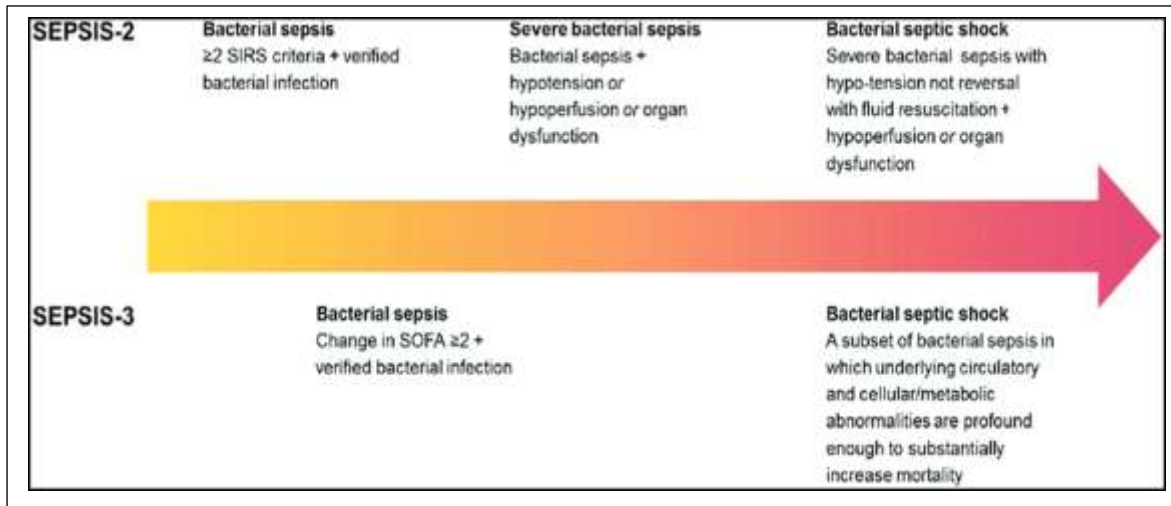


Figure 11: Critères SEPSIS-2 et SEPSIS-3 [48].

677 patients répondaient aux critères de sepsis 2, parmi lesquels 169 patients répondaient également aux critères de sepsis sévère ou de choc septique. Pour 35 patients atteints d'infections bactériennes, au moins un des quatre critères SIRS était manquant, de sorte qu'ils n'ont pas pu être évalués selon les critères de Sepsis 2. 560 patients répondaient aux critères de sepsis 3.

Les biomarqueurs évalués dans cette étude étaient significativement élevés dans le sepsis. Cependant, dans l'analyse de la courbe ROC, le PCT (ASC 0,74, IC à 95%: 0,70-0,78) a montré la plus grande capacité de diagnostic de la sepsis parmi les biomarqueurs uniques. Dans cette étude, les auteurs ont constaté que lorsque l'AUC était prise en compte, par rapport au critère de sepsis 2, basé sur le critère de sepsis 3, tous les biomarqueurs étudiés se comportaient légèrement mieux dans le diagnostic de sepsie bactérienne. Néanmoins, la PCT est le biomarqueur unique le plus performant [48].

De même, **Sun et al** ont récemment mené des travaux pour évaluer la performance de la PCT dans le diagnostic de la sepsis sur la base de la définition de la sepsis 3. Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective qui incluait des patients dont la PCT a été mesurée à l'arrivée aux urgences et l'infection était liée au diagnostic final. Divisez les patients en trois catégories:

infection, septicémie ou choc septique, puis définissez la sepsis 3. Lorsque le patient a été initialement diagnostiqué avec une septicémie, il a été défini comme un "choc pré-septique". En conséquence, la pression artérielle moyenne est tombée en dessous de 65 mmHg et la réanimation liquidienne était impuissante et nécessitait un traitement. Utilisation d'un vasopresseur lors de l'entrée au service des urgences.

Effectuer une analyse de la courbe caractéristique de fonctionnement du récepteur (ROC) et de l'aire sous la courbe (AUC) pour vérifier la sensibilité et la spécificité du PCT. 866 patients ont été inclus dans l'analyse finale. Parmi eux, il y avait 287 cas d'infection, 470 cas de septicémie et 109 cas de choc septique. Le score SOFA moyen était de 3 (\pm 3), ce qui était plus élevé dans le groupe choc septique ($p < 0,001$).

La meilleure valeur seuil pour le diagnostic de la septicémie est de 0,41 ng / ml (Se: 74,8% et Sp: 63,8%; AUC: 0,745), et le choc septique est de 4,7 ng / ml (Se: 66,1%, Sp: 79,0%; AUC: 0,784), la prédiction du "choc pré-septique" est de 2,48 ng / ml (Se: 72,8%, Sp: 72,8%, AUC: 0,781). Dans cette étude, les auteurs ont conclu que selon la définition de la septicémie 3, la PCT est un biomarqueur fiable pour le diagnostic de la septicémie ou du choc septique [49].

Une autre étude de cohorte prospective a été menée en Inde pour évaluer la valeur diagnostique et pronostique de la PCT chez les patients adultes en USI. Au cours de la période d'étude, un total de 156 patients ont été diagnostiqués avec un SIRS non infectieux, une septicémie et une sepsis grave / choc septique, a été inclus.

Le groupe d'étude était composé de 64 patients atteints de bactériémie et le groupe témoin de 92 patients d'asepsie. Bien que le niveau de PCT du groupe bactérien ($11,9 \pm 21,5$ ng / dL) était plus élevé que celui du groupe non bactérien ($5,9 \pm 11,5$ ng / dL), la différence n'était pas significative ($p = 0,168$). En appliquant la courbe ROC à la valeur seuil de 9,3 ng / dL, la PCT a produit une sensibilité de 34,9% et une spécificité de 82,6% pour prédire la bactériémie. Il existe une différence statistique entre le SIRS ($0,9 \pm 0,8$ ng / dL), le sepsis ($4,2 \pm 6,9$ ng / dL) et le sepsis sévère / choc septique ($14,2 \pm 22$), 4 ng / dL).

Le taux de PCT chez les patients atteints de septicémie était significativement plus élevé ($p < 0,001$). Pour un seuil de PCT de 2 ng / dL, l'AUC est de 0,764 pour prédire la septicémie. En appliquant la courbe ROC au même seuil, le PCT a produit une sensibilité de 56,8% et une spécificité de 94,1%. Cette étude montre que des niveaux élevés de PCT sont liés au diagnostic et à la sévérité de la septicémie [50].

Tableau VI: Performances de la PCT pour le diagnostic du sepsis : synthèse des résultats des études [46-50].

Auteurs Année	Pays	Service	Effectif	Seuil en ng/m	Se %	Sp %	AUC
Assicot et al 1993 [46]	France	Pédiatrie, USI	79	0,1	-	-	-
Wacker et al 2013 [47]	Allemagne	Pédiatrie, USI, Urgence	3244	0,1-2	77	79	-
Ljungstrom et al 2017 [48]	Suède	Urgence	1572	2,0	32,1	89,5	0,74
Sun et al 2018 [49]	Coré du Sud	Urgence	866	0,41	74,8	63,8	0,745
Demirdal et al 2018 [50]	Inde	USI	156	0,02	56,8	94,1	0,764

1.2.2. Valeur pronostique

En plus des utilisations diagnostiques des marqueurs, les applications pronostiques sont peut-être les applications les plus intéressantes en pratique clinique [46]. Depuis, toutes les études sur ce marqueur ont confirmé la corrélation entre la valeur absolue de la dose et le pronostic d'infection. De même, certains auteurs ont rapporté que selon les anciennes classifications internationales telles que SRIS, septicémie, sepsis sévère et choc septique, la valeur PCT augmente progressivement avec la sévérité de la septicémie.

Par rapport à d'autres marqueurs, les performances du PCT sont meilleures dans ce cas. Le PCT est également lié aux scores de gravité utilisés en soins intensifs (comme APACHE II ou SOFA). En termes de mortalité, les patients atteints de septicémie mortelle ont des valeurs PCT plus élevées que les survivants. Selon l'étude et les types de patients inclus, cette valeur prédictive de la PCT est présente à l'entrée ou lorsque les marqueurs ne sont pas réduits dans les 48 heures [30].

Afin de déterminer si la PCT est un marqueur diagnostique et pronostique fiable du choc septique par rapport au choc non septique, un essai prospectif contrôlé a été mené dans l'unité de soins intensifs du CHU d'Avicenne en France, y compris pendant cette période. Tous les patients admis à l'hôpital présentaient des signes de choc clinique pendant 12 mois. Les concentrations sériques de PCT et de CRP ont été déterminées le jour du début du choc (jour 1) et les jours 3, 7 et 10.

Dont 75 patients, 62 patients dans le groupe choc septique, 13 patients dans le groupe choc cardiogénique. Le PCT sérique des patients présentant un choc septique au jour 1 était significativement plus élevé que celui des patients sans choc septique ($p < 0,01$). La sensibilité avec une valeur de séparation de 1 ng / mL est de 95% et la spécificité pour séparer les patients avec ou sans septicémie est de 54%. Le CRP ne peut pas faire la distinction entre ces deux groupes. Parmi les patients en choc septique, la concentration PCT des morts était significativement plus élevée que celle des survivants aux quatre points de mesure (tableau XVII). La valeur seuil au jour 1 est de 6 ng / ml, ce qui sépare les morts des survivants, avec une sensibilité de 87,5% et une spécificité de 45%.

L'auteur estime que la PCT peut être un indicateur pronostique pour les patients en état de choc septique. De plus, le pronostic des patients présentant un choc septique peut être évalué par une seule mesure de PCT à l'admission. Cependant, la concentration de PCT doit être interprétée en partant du principe de la compréhension de la sensibilité et de la spécificité imparfaites [23].

Tableau VII: Valeur pronostique de la PCT (ng/ml) au cours du choc septique [23].

	Patients décédés	Patients survivants	<i>p</i> value
Jour 1	16 [0,15-567]	6 [0,2-123]	0,045
Jour 3	14 [0,2-300]	3 [0,2-52]	0,03
Jour 7	15 [0,9-197]	1,1 [0,14-49]	0,003
Jour 10	6,5 [0,3-135]	1,05 [0,11-53]	0,02

Les données sont exprimées en médiane [intervalle]

Liu et al ont mené une méta-analyse pour explorer la valeur d'une seule mesure PCT pour prédire la mortalité due à la septicémie toutes causes. Y compris 23 études portant sur 3994 patients. Le taux élevé de PCT est associé à un risque de décès plus élevé. La surface totale sous la courbe ROC était de 0,77 (IC à 95%, 0,73-0,80), et la sensibilité et la spécificité étaient de 0,76 (IC à 95%, 0,67-0,82) et 0,64 (IC à 95%, 0,52-0,74).

La valeur PCT de base des patients atteints de septicémie a une valeur pronostique limitée. Les auteurs ont conclu que les concentrations élevées de PCT sont étroitement liées à la mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints de septicémie. Cependant, en raison de la précision diagnostique modérée de la PCT, elle ne peut pas être utilisée comme

un seul indice pour évaluer le pronostic, mais elle peut être utilisée en combinaison avec d'autres données cliniques. En outre, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer le seuil optimal de PCT [51].

Dans une étude prospective, le but était d'évaluer le bénéfice pronostique de la PCT pour les patients admis en USI, dont 203 patients ont été divisés en deux groupes: groupe septicémie (n = 60) et groupe non septicémie (n = 143). Le groupe sepsis comprenait des patients atteints de septicémie ou de choc septique.

Les résultats ont montré que le niveau PCT des patients atteints de septicémie était plus élevé que celui des patients non septiques ($p < 0,05$). Le taux de PCT des personnes décédées était plus élevé que celui des survivants de la septicémie ($p < 0,05$). L'analyse de régression logistique a montré que plus le contenu PCT est élevé, plus le risque de décès est élevé ($p = 0,007$). Pour la valeur seuil PCT de 6,9 ng / ml, la spécificité et la sensibilité pour prédire le pronostic indésirable des patients atteints de septicémie étaient respectivement de 77,5 et 73,6% et l'AUC de 0,734. Les auteurs ont conclu que la mesure du taux de PCT à l'admission et pendant le traitement avait une signification clinique importante pour évaluer le pronostic des patients en soins intensifs atteints de septicémie [52].

Tableau VIII: Performances de la PCT pour prédire la mortalité au cours des états septiques: synthèse des études [23, 51, 52].

Auteurs Année	Pays	Services	Effectif	Seuil en ng/m	Se%	Sp%	<i>p</i> -value
Clec'h et al 2004 [23]	France	USI	75	6,0	87,5	45	-
Liu et al 2015 [51]	Chine	USI, Urgence	3994	0,8-17	76	64	-
Li et al 2018[52]	Chine	USI	203	6,9	77,5	73,6	0,007

2. Procalcitonine et maladies non infectieuses :

La PCT n'est pas un marqueur spécifique de l'infection bactérienne [53]. De nombreuses causes de PCT non infectieuses ont été identifiées.

2.1. Brûlure

Des brûlures graves peuvent provoquer une augmentation de la PCT. Dans une cohorte de 40 patients avec une surface corporelle supérieure ou égale à 30%, tous les patients ont présenté une augmentation de la PCT dans les 24 premières heures, et l'augmentation a duré plus de 7 jours [54]. Cependant, la PCT est toujours plus sensible et spécifique que les autres biomarqueurs de l'inflammation [55]. Certaines études ont trouvé un intérêt pour le pronostic ou l'orientation des prescriptions d'antibiotiques, mais aucun consensus n'a été atteint jusqu'à présent [56].

2.2. polytraumatisme

L'augmentation de la PCT après un traumatisme multiple est connue depuis deux décennies [57]. Dans cette étude, la PCT est un marqueur de gravité et de mortalité. En l'absence d'infection précoce, le déclin est rapide et peut revenir à la normale en quelques jours. Wojtaszek et al. À noter qu'après le polytraumatisme, la PCT est normale et augmente dans les 24 premières heures [58]. De nombreuses études ont mis l'accent sur le rôle pronostique de la mortalité de PCT après polytraumatisme ou de la progression vers une défaillance d'organes multiples [59, 60]. Les mêmes résultats ont été observés après un traumatisme crânien sévère isolé [61, 62].

2.3. La pancréatite aiguë

Dans la pancréatite aiguë modérée, la PCT est encore faible, mais de nombreuses études ont montré que son augmentation de plus de 0,5 µg / L est liée à la survenue d'une pancréatite aiguë sévère et d'une insuffisance organique [63, 64]. La PCT est également un bon signe d'infection nécrotique. Dans l'étude de Rau et al., Un PCT à J2 supérieur à 1,8 µg / L peut détecter une infection nécrotique avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 91% [65].

2.4. Néoplasies

Comme nous l'avons déjà mentionné, la procalcitonine est produite par les cellules C dans l'état physiologique de la thyroïde. Le carcinome médullaire de la thyroïde est un cancer qui

se développe aux dépens de ces cellules et s'accompagne d'une élévation des taux sériques de calcitonine et de procalcitonine. Par conséquent, le dosage de la procalcitonine est utilisé comme outil de dépistage du cancer médullaire de la thyroïde et ses résultats sont comparables à ceux de la calcitonine [66].

Dans le cancer bronchique du poumon, les taux sériques de PCT peuvent également augmenter, en particulier en présence de métastases neuroendocrines ou hépatiques [67, 68]. Chez ces patients, sa corrélation avec le diagnostic d'infections bactériennes est faible.

Dans les maladies hématologiques, une PCT élevée a été observée dans la réaction entre le greffon et l'hôte après une greffe de cellules souches hématopoïétiques [69].

2.5. Choc cardiogénique

La PCT peut augmenter après un syndrome coronarien aigu [70]. En cas de choc cardiogénique avec défaillance d'organes multiples, la PCT sérique s'élève généralement à 2 µg / L sans aucune infection. Dans ce cas, un seuil de 10 µg / L doit être utilisé pour diagnostiquer l'infection [71].

La chirurgie cardiaque sous pontage cardio-pulmonaire, ainsi que la circulation cardiaque assistée par les veines ou les artères, peuvent parfois conduire à un syndrome inflammatoire sévère. Par conséquent, le PCT sur J1 est significativement augmenté, ce qui est un indicateur pronostique puissant dans ce cas [72, 73].

Enfin, après l'arrêt cardiopulmonaire récupéré, la PCT peut augmenter spontanément [74].

2.6. Maladies auto-immunes

Chez les patients présentant une pathologie auto-immune (lupus érythémateux disséminé, maladie de Wegener, etc.), l'analyse de la PCT permet d'établir un diagnostic différentiel entre maladie active et infection. Dans les maladies progressives, les niveaux de PCT restent inférieurs à 0,5 ng / ml et les niveaux de PCT augmentent de manière significative dans les infections bactériennes systémiques.

Tableau IX : Résumé des études ayant évalué la PCT pour le diagnostic différentiel infection bactérienne / poussée de maladie auto-immune [75-79].

Auteur,	Maladie inflammatoire		Infection	
	Effectif	PCT µg/L	Effectif	PCT µg/L
Eberhard, 1997 [75]	18 LED 24 VANCA	< 0,5 sur 321	16 VANCA)	1,93 ± 1,19
Schwenger, 1998 [76]	17 Wegener 5 polyang micro 17 LED 14 PR	0,19 0,27 0,16 0,20	7 (Wegener)	1,36
Shin, 2000 [77]	7LED	0,24 ± 0,18	9 infect bact/fongique	0,98 ± 0,12
Delèvaux, 2003 [78]	113 Maladies inflamm,	< 0,5 chez 108	60 infect bact/fongique	> 0,5 chez 39
Schmidt, 2009 [79]	36 MH 10 PPR	< 0,12 dans tous les cas	0	

ET : écart-type

PR : polyarthrite rhumatoïde

VANCA: Vascularite positive (anticorps anticytoplasmiques de neutrophiles

polyang micro : polyangéite microscopique

sd inflamm : syndrome inflammatoire

LED : lupus érythémateux disséminé

infect bact : infection bactérienne

PPR: pseudo polyarthrite rhumatoïde



*Intérêt de la PCT
en antibiothérapie*



L'introduction des antibiotiques a eu lieu au milieu du 20e siècle. Les antibiotiques ont émergé comme une révolution: une fois qu'une infection mortelle était guérie en quelques jours [80].

L'abus et la surutilisation des antibiotiques sont à l'origine de douleurs qui poussent les agents pathogènes à développer une résistance aux antibiotiques [81].

Des efforts supplémentaires sont nécessaires pour réduire l'utilisation inutile et à long terme d'antibiotiques dans les infections non bactériennes et la guérison spontanée des infections bactériennes.

Trouver d'autres éléments de décision dans les décisions de traitement antibiotique apportera de nombreux avantages :

- ❖ Réduisez le risque de résistance bactérienne à long terme.
- ❖ Réduisez les effets secondaires inutiles du traitement antibiotique.
- ❖ Bénéfices économiques, éviter le coût direct des antibiotiques et éliminer le coût secondaire dû à ses effets indésirables [82-84].

Les marqueurs idéaux devraient être utiles pour un diagnostic précoce et avoir le potentiel de détecter les maladies et de faciliter les décisions d'intervention et de traitement, de maintenir ou d'interrompre les antibiotiques, contribuant ainsi à mieux gérer les antibiotiques [85, 86]. PCT est un meilleur choix pour les autres marqueurs qui répondent à ces caractéristiques.

1. Evaluation de la consommation des antibiotiques en réanimation

Le développement continu d'une nouvelle résistance bactérienne est un problème majeur en antibiothérapie, en particulier dans les hôpitaux. Cela nécessite des ajustements de traitement qualitatifs et quantitatifs réguliers. Bien qu'il soit difficile à déterminer complètement, il existe de nombreux liens complexes entre l'exposition aux antibiotiques et la résistance [87-89].

Le développement rapide de la résistance bactérienne aux antibiotiques est un phénomène qui préoccupe actuellement les pays en développement. Dans certains pays africains, la prévalence des agents pathogènes résistants aux antibiotiques est plus élevée [90].

Dans ce cas, une sur-prescription ou une prescription inappropriée peut augmenter le développement d'une résistance bactérienne [91, 92].

Par conséquent, l'utilisation correcte des antibiotiques à l'hôpital doit inclure des données de consommation et une surveillance étroite de la résistance aux antibiotiques pour identifier et éviter tout abus de prescription et proposer des mesures correctives [93].

Un certain nombre d'études ont montré que plus de 60% à 70% des patients ont reçu un traitement antibiotique à un moment donné pendant l'hospitalisation [94]. Dans un même hôpital, la consommation d'antibiotiques varie d'un service à l'autre: en réanimation, sa consommation est dix fois supérieure à celle du service médical [95].

Dans les unités de soins intensifs, la gravité de certaines maladies infectieuses peut grandement influencer sur la quantité d'antibiotiques consommée. En effet, les patients admis à l'hôpital sont très lourds et souffrent de pathologies nécessitant une association d'antibiotiques à forte dose [96].

Selon une étude réalisée en 2016 par le réseau ATB Raisin auprès de plusieurs établissements médicaux en France, la quantité d'antibiotiques consommée varie selon les activités cliniques. La consommation minimale pour la psychiatrie est de 60 DDJ / 1000 JH et les soins de longue durée sont de 78 DDJ / 1000 JH. Les maladies infectieuses les plus importantes sont 1949 DDJ / 1000 JH et la réanimation 1468 DDJ / 1000 JH [97].

Une étude européenne [98] a comparé l'utilisation d'antibiotiques dans deux unités de soins intensifs dans des hôpitaux universitaires (N = 17) et des hôpitaux non universitaires (N = 75) et a conclu que la consommation de service universitaire est plus élevée, 1360 à 1100 DDJ / 1000JH.

Des études similaires à Taiwan [99] et en Suède [100] ont montré que l'utilisation d'antibiotiques est étroitement liée au niveau de soins dispensés par les hôpitaux. L'une des explications les plus avancées est que le séjour dans les hôpitaux tertiaires est plus long, ce qui favorise la survenue d'infections nosocomiales [99-101].

Une étude du CHU de Dijon en France [102] a montré que la consommation annuelle d'antibiotiques dans les unités de soins intensifs pour adultes est d'environ 1200 DDJ / 1000JH.

La β -lactamine est la molécule la plus prescrite, avec une moyenne d'environ 700 DDJ / 1000JH, et il existe une nette tendance à l'augmentation avec le temps. En réanimation, les prescriptions de céphalosporines ont le plus augmenté. Pour les quinolones, bien que de grandes différences soient observées, il y a une tendance dans cette étude française à augmenter leur utilisation en réanimation. Concernant les aminosides et les glycopeptides, de grandes différences ont été observées dans la consommation.

Les résultats ci-dessus montrent clairement que la consommation d'antibiotiques en unité de soins intensifs est élevée. Les raisons les plus fréquemment citées sont relatives aux spécificités des patients admis et la spécificité de la prise en charge en réanimation [102–106].

2. Indications de l'antibiothérapie en réanimation

Contrairement à d'autres médicaments, lors de la prescription d'un antibiotique, il est important de prendre en compte non seulement le patient, mais également les bactéries. La présélection repose donc sur l'analyse de plusieurs critères [80].

Les patients des unités de soins intensifs sont particulièrement sujets aux infections bactériennes et leur état général nécessite la mise en route immédiate d'un traitement antibiotique à une dose appropriée afin d'obtenir une efficacité optimale dès le début.

Cependant, ces personnes étant particulièrement sensibles, il sera également nécessaire de s'assurer qu'il n'y a aucun risque d'effets secondaires dépendant de la concentration, ce qui aggravera l'état du patient. S'il est entendu que ces principes doivent s'appliquer à la majorité des patients sous antibiothérapie, il est également entendu que leur mise en œuvre dans les unités de soins intensifs présente des difficultés particulières tant pour le patient que pour l'environnement [107].

La comparaison des résultats pour l'indication de l'antibiothérapie en réanimation entre les études nationales [108-110] et internationales [111, 112] a confirmé la prévalence des infections respiratoires suivies d'infections urinaires ou de bactériémie selon les études; Des résultats similaires ont été rapportés dans l'étude de réanimation à l'hôpital universitaire tunisienne [111], où une infection des voies respiratoires représente 69% des sites infectieux, suivie d'une infection des voies urinaires (15%), suivie d'une bactériémie (12%).

Des études menées dans les unités de réanimation du CHU de Lyon en France [112] ont montré la prévalence des infections des voies respiratoires (32,90%) et des voies urinaires (20,30%) (Tableau X).

Tableau X: Principales indications d'antibiothérapie dans plusieurs services de réanimation [108- 112]

Site infectieux	Réanimation AI CHU Fès [108]	Réanimation CHU Marrakech [110]	Réanimation militaire Marrakech [109]	Réanimation Lyon [112]	Réanimation Tunis [111]
Infection respiratoire	47%	54%	42%	32,90%	69%
Bactériémie	15	7%	4%	19%	12%
Infection urinaire	11%	11%	16%	20,30%	15%
Infection liée aux cathéters	8%	1,40%	2%	10%	4%
Infection neuro-méningée	5%	12%	15%	-	-
Infection ORL	4%	1%	3%	-	-
Infection digestive	3%	10%	9%	-	-
Infection du site opératoire	3%	-	-	-	-
Infection peau et parties molles	3%	3%	6%	-	-
Infection ostéo articulaire	1%	1%	4%	-	-

3. Modalités de prescription des antibiotiques en réanimation

La prescription d'antibiotiques en réanimation est d'abord une prescription probabiliste pour les urgences thérapeutiques. Si cela dépend de la nature et de la sensibilité du pathogène, il doit être efficace rapidement, car le temps nécessaire pour ajuster le traitement anti-infectieux est un facteur pronostique d'un bon développement clinique.

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste répond aux principes de bonnes pratiques dans chaque antibiothérapie. Prise en compte notamment des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques spécifiques de la thérapie intensive [107].

Le non-respect de ces spécificités peut conduire à un échec du traitement, à l'émergence d'une résistance bactérienne due à un sous-dosage ou à des effets toxiques par manque d'élimination.

3.1. Différents types d'antibiothérapie

3.1.1. Antibiothérapie probabiliste

L'antibiothérapie probabiliste repose sur la connaissance de la sensibilité habituelle des bactéries ou bactéries généralement impliquées dans un type d'infection donné; et en milieu hospitalier, dans l'écologie bien connue du service où le patient est hospitalisé. Si nécessaire, cela devra être ajusté lorsque les bactéries seront identifiées et que les antibiogrammes seront connus (même si l'antibiotique était approprié, privilégier la molécule au spectre le plus étroit possible, auquel cas on parle de désescalade thérapeutique) [80].

L'antibiothérapie probabiliste est un comportement courant (représentant 85% des prescriptions [90]). Les antibiotiques sont complexes et nécessitent l'expérience du clinicien, les connaissances du thérapeute et la vigilance du médecin traitant.

3.1.2. Antibiothérapie documentée

Cibler les infections bactériennes qui sont cliniquement et / ou bactériologiquement; lorsque la composition bactérienne est déterminée et que les antibiotiques sont connus, nous parlerons davantage des traitements antibiotiques documentés.

3.1.3. Antibiothérapie prophylactique

Conçu pour prévenir des infections spécifiques dans des situations définies (en particulier pour prévenir les infections postopératoires). Le but de la prophylaxie antibiotique ou du traitement antibiotique est toujours d'obtenir une concentration suffisante dans la zone contaminée ou infectée pour produire un effet antibactérien. Lors d'une administration systémique, bien que les deux valeurs puissent différer significativement [113], cette concentration au site d'infection est en fonction de la concentration dangereuse.

3.2. Les critères du choix initial de l'antibiotique

3.2.1. Critères individuels

Le choix des antibiotiques doit toujours tenir compte de le terrain, de l'insuffisance rénale et hépatique, de l'état physiologique du patient (nouveau-né, personne âgée) et de toute condition pouvant entraîner une augmentation de la pression artérielle (grossesse, ascite, œdème), n'oubliez pas les antécédents allergiques de la patiente.

En règle générale, la tolérance doit être prioritaire dans le traitement des infections légères et l'efficacité doit être améliorée dans le traitement des infections sévères.

3.2.2. Critères bactériologiques

Lors de la mise en route d'un traitement antibiotique avant tout prélèvement bactériologique, la prescription doit tenir compte des données épidémiologiques du patient et de l'écologie de l'unité de soins intensifs. Après avoir atteint les résultats microbiologiques, il peut être déclassé selon l'antibiogramme [114]. Dans tous les cas, il doit être reconsidéré L'importance de l'examen microbiologique initial [115] :

- ❖ Fiabilité en fonction du site infecté
- ❖ Type de prélèvement (protégé ou non)
- ❖ Nombre de prélèvements positifs (hémocultures en particulier)
- ❖ Caractère pathogène de la bactérie isolée
- ❖ Numération bactérienne (pour les ECBU ou prélèvements respiratoires distaux).

3.2.3. Critères stratégiques et pharmacologiques

Compte tenu des propriétés pharmacocinétiques des antibiotiques, notamment leur diffusion, il est nécessaire d'obtenir une concentration efficace au niveau focal.

Un grand nombre d'études ont montré qu'en termes de mortalité par bactériémie [116], pneumonie [117, 118], péritonite [119] ou infection sévère en réanimation [120], l'opportunité d'une antibiothérapie initiale a un impact sur le pronostic.

L'absence de traitement antibiotique initial est à l'origine du retard du traitement et est liée au taux de mortalité élevé.

Forrest et al. [121] ont montré que le succès ou l'échec des fluoroquinolones dans le traitement des infections sévères (principalement des voies respiratoires inférieures) chez les patients en réanimation est directement lié aux paramètres pharmacodynamiques.

Enfin, nous avons remarqué que **Kumar et al.**, ont montré qu'en termes d'infections graves, Le délai pour le premier antibiotique et le taux de mortalité est d'environ 7% [122].

4. Le coût des antibiotiques

Pendant longtemps, les antibiotiques ont été l'une des cibles privilégiées dans la supervision des dépenses de santé. Environ un patient sur deux est directement lié à sa prévention ou à son traitement et représente 30% des dépenses hospitalières en médicaments [123].

En réanimation, leur part des dépenses est même marquée de 43% du coût des médicaments utilisés [124].

Dans l'étude, le coût des services de réanimation pour le CHU Mohamed VI de Marrakech, la consommation annuelle directe d'antibiotiques atteint un million de dirhams, et son coût quotidien moyen des antibiotiques hospitalisés est de **323,9 dhs** / jour [110].

De même, dans l'unité de soins intensifs de l'hôpital militaire de Marrakech, le coût annuel direct de consommation d'antibiotiques est de 300 000 dirhams, et le coût moyen des antibiotiques par jour à l'hôpital est de **160,72 dhs** / JH [109].

.Dans une étude pharmacoéconomique observationnelle d'un échantillon aléatoire de 750 services français de réanimation médicale, médicochirurgicale ou chirurgicale [125], La consommation moyenne d'antibiotique équivaut à **470 dhs** / jour.

Dans cette étude, il y avait une différence de dépense en antibiotiques d'une unité à l'autre, mais il n'y avait pas de différence significative de proportion ou de variabilité, et a souligné le fait que CHU / CHR utilise des molécules plus grosses

5. Rôle du dosage de la procalcitonine dans l'instauration du traitement antibiotique

Sur la base de cette idée, seul un très petit nombre d'infections suspectées n'ont pas été traitées avec des antibiotiques, et bien qu'il existe des recommandations sur la durée du traitement antibiotique des infections pulmonaires, la durée du traitement est généralement, cette thérapie durera trop longtemps, comme mentionné il y a quelques années la possibilité d'utiliser la PCT comme guide pour démarrer ou arrêter un traitement antibiotique [126].

Actuellement, près de 5 000 patients sont inclus dans ces différents essais et tous les patients se sont montrés intéressés par les options de traitement qui guident l'antibiothérapie à travers des mesures continues de PCT [39]. Globalement, même en cas de pneumonie hospitalisée, la réduction initiale des antibiotiques a été réduite d'au moins 10%, et encore plus impressionnant, la durée du traitement antibiotique a été réduite de 65% [127].

6. Rôle du dosage de la procalcitonine dans la réduction d'utilisation d'antibiotiques

Un domaine d'intérêt dans l'utilité de la PCT dans la gestion thérapeutique des infections est les infections broncho-pulmonaires, qui sont généralement traitées avec des antibiotiques sans preuve cliniquement pertinente de maladies bactériennes. La concentration sérique de PCT est élevée dans les infections bactériennes. Évaluer les stratégies de traitement basées sur le PCT visant à réduire l'utilisation d'antibiotiques dans les infections des voies respiratoires inférieures.

Une étude publiée en 2004 [39] a inclus 243 patients avec suspicion d'infections des voies respiratoires inférieures qui ont été assignés au hasard à des soins standard (groupe standard; n = 119) ou à un traitement PCT (groupe PCT; n = 124).

En fonction de la concentration sérique de PCT, il est déconseillé d'utiliser des antibiotiques ($< 0,1 \mu\text{g} / \text{l}$ ou $< 0,25 \mu\text{g} / \text{l}$) ou d'encourager l'utilisation d'antibiotiques ($\geq 0,5 \mu\text{g} / \text{l}$ ou $\geq 0,25 \mu\text{g} / \text{l}$) respectivement. Les deux groupes peuvent être réévalués après 6 à 24 heures. Le critère d'évaluation principal était l'utilisation d'antibiotiques et l'analyse a été effectuée de manière intentionnelle.

La pré-administration de PCT peut réduire les prescriptions d'antibiotiques d'environ 42% (55/124 contre 99/119, $p < 0,001$). Dans le cas des exacerbations aiguës de BPCO et de bronchite, cette baisse est particulièrement prononcée (Figure 12).

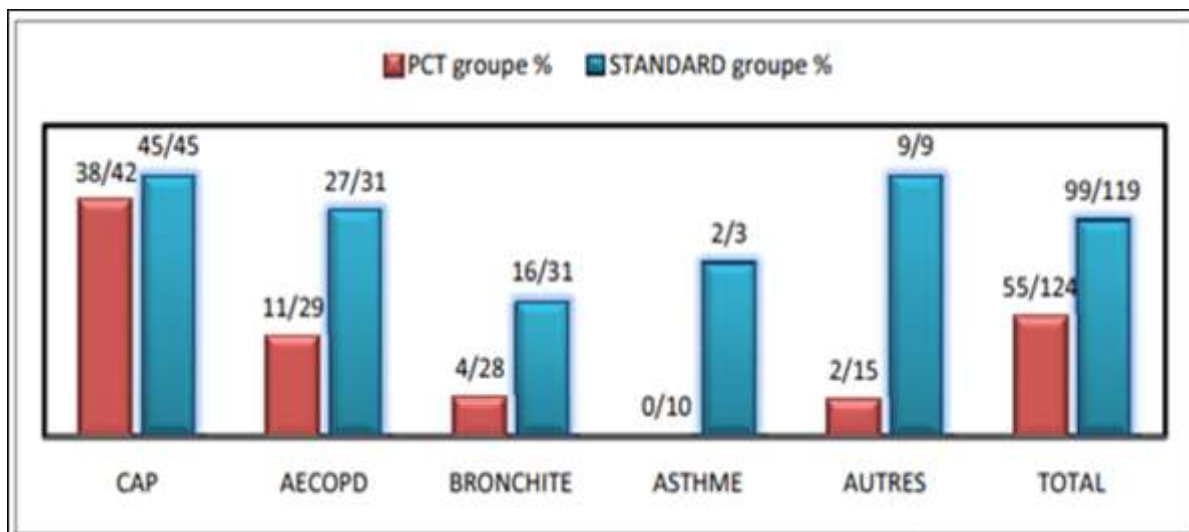


Figure 12: Graphe présentant les résultats des groupes étudiés [39].

CAP : pneumonie aigue communautaire ; **AECOPD** : Exacerbation aiguë de broncho pneumopathie obstructive

Sous la direction des taux de PCT, le traitement antibiotique des infections des voies respiratoires inférieures a entraîné un risque relatif ajusté d'exposition aux antibiotiques de 0,49; par rapport au groupe témoin, il y avait un IC à 95% [0,44-0,55] ($p < 0,0001$) [39].

La même équipe avait auparavant mené une autre étude en **2006**. L'auteur a consécutivement inclus 302 patients hospitalisés avec suspicion de PAC et les a répartis en deux groupes après randomisation :

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

Ils ont conclu que le traitement antibiotique guidé par la PCT pour la pneumonie entraînait un risque relatif d'exposition globale aux antibiotiques de 0,52 ; IC à 95% [0,48-0,55]. Par

rapport au groupe témoin, il y avait un ($p < 0,001$). Les résultats des deux groupes sont comparables et favorables dans 83% des cas [40].

D'autre part, **Stolz et al** ont inclus 208 patients d'urgence consécutifs hospitalisés avec EABPO en **2007**. Un traitement antibiotique sous la direction du niveau de PCT peut réduire l'exposition aux antibiotiques, avec un risque relatif de 0,56 ; IC à 95% [0,43-0,73] par rapport au groupe témoin, il existe un ($p < 0,0001$). Le risque relatif d'exposition globale aux antibiotiques était également significativement réduit = 0,76; IC à 95% [0,64-0,92], $p = 0,004$ [128].

7. Rôle du dosage de la procalcitonine dans la durée du traitement antibiotique

La durée du traitement antibiotique chez les patients infectés peut conduire à une surutilisation des antibiotiques, augmentant ainsi le risque de résistance bactérienne [129]. Plusieurs études ont été menées pour montrer que, qu'il s'agisse d'infections respiratoires ou de septicémie sévère, la PCT est d'une valeur vitale pour guider la durée du traitement antibiotique.

Dans cette étude publiée en 2009 [130], les auteurs ont inclus 210 suspects d'infections des voies respiratoires inférieures. Après randomisation, les patients ont été divisés en deux groupes :

- Le groupe PCT (n = 110)
- Le groupe témoin (n = 113)

La durée moyenne du traitement antibiotique pendant l'hospitalisation dans le groupe PCT était de 5,1 jours en moyenne, contre 6,8 jours dans le groupe témoin ($p 0,007$). La conclusion est que la détermination de la valeur PCT d'une seule admission pour des patients suspectés d'avoir une infection des voies respiratoires inférieures peut conduire à une réduction de 25% du temps de traitement antibiotique sans affecter le résultat. Aucun effet sur la durée d'hospitalisation n'a été trouvé [130].

Dans une autre étude publiée en 2010 [131], **Bouadma et al** ont recruté 621 patients en réanimation et les ont répartis en deux groupes:

- groupe PCT (n = 307 patients)
- groupe contrôle (n = 314).

Le nombre de jours sans traitement antibiotique dans le groupe PCT était significativement supérieur à celui du groupe témoin (14,3 jours et 11,6 jours, respectivement; différence absolue: 2,7 jours, IC à 95% [1,4 à 4,1], $p < 0,0001$) [131].

En réanimation, il y a trois raisons d'intérêt pour la durée du traitement antibiotique :

- D'abord, même en l'absence de preuves validées, la durée du traitement antibiotique aura un impact potentiel sur le développement de la résistance bactérienne;
- La deuxième considération raisonnable est de ne pas exposer les patients au risque de toxicité et / ou d'interactions médicamenteuses inutilement;
- Le troisième point concerne les exigences économiques strictes qui sont actuellement en vigueur pour tous les systèmes médicaux [132].

M. Christ-Crain et B.Müller [133] ont proposé le concept de durée du traitement antibiotique basé sur l'évolution des taux plasmatiques de PCT, dans lequel le seuil d'initiation ou d'arrêt des antibiotiques est inférieur à $0,1 \mu\text{g} / \text{l}$ ou peut être de $0,1$ à $0,25 \mu\text{g} / \text{l}$, et les seuils initiaux et soutenus obligatoires sont supérieurs à $0,5 \mu\text{g} / \text{l}$ soit un potentiel compris entre $0,25$ et $0,5 \mu\text{g} / \text{l}$. Les auteurs de cette étude ont prouvé que sous le contrôle de la pneumonie communautaire, la PCT II peut économiser 6 jours de temps de traitement antibiotique sans aucune modification de la guérison et / ou de la mortalité (Figure 13).

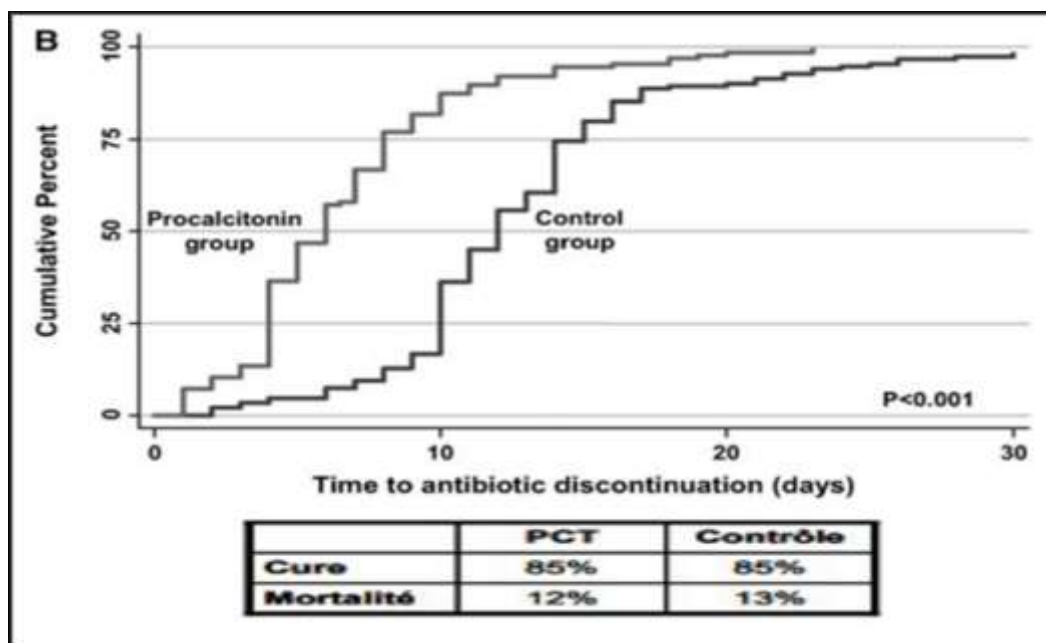


Figure 13: Economie de 6 jours d'antibiothérapie - Outcome identique ! [133].

8. Rôle dans le suivi et l'arrêt de l'antibiothérapie

De nombreux travaux ont évalué l'efficacité de la PCT pour orienter le traitement antibiotique afin que les cliniciens puissent décider de poursuivre ou d'arrêter le traitement au moment opportun. Deux essais cliniques randomisés (l'un comprenait 79 patients et l'autre 630 cas) ont montré que, selon les lignes directrices, la dose initiale et la surveillance de la PCT peuvent réduire l'utilisation et la durée de l'antibiothérapie sans augmenter la mortalité. Commencer selon le seuil PCT Et arrêtez la thérapie antibiotique [129, 131].

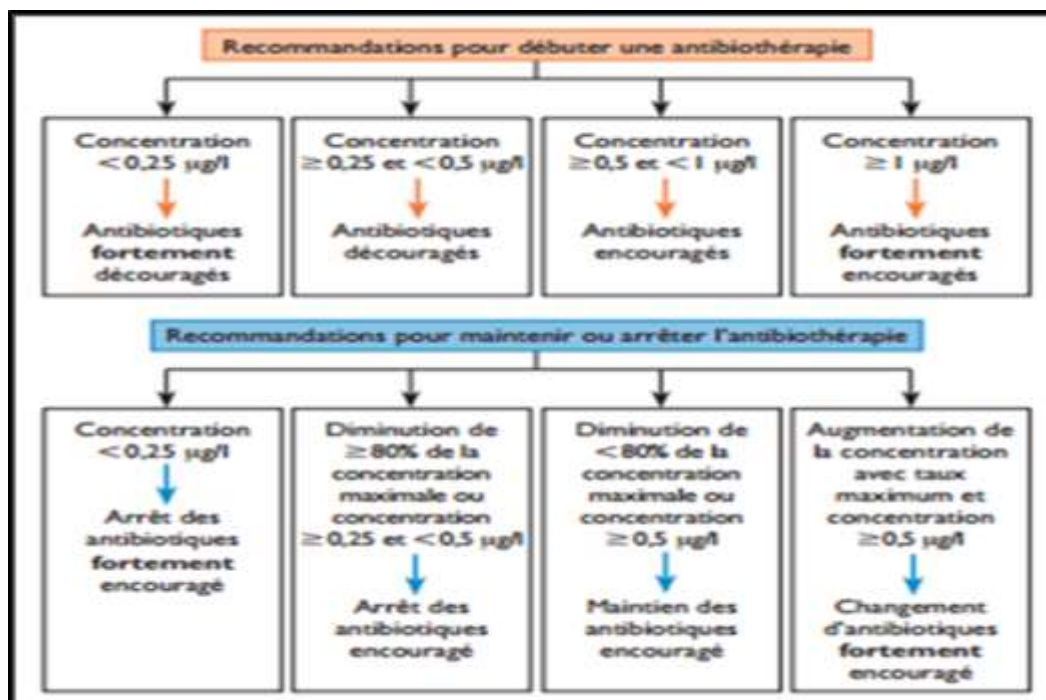


Figure 14 : Recommandations pour l'introduction, le maintien ou l'arrêt des antibiotiques en fonction des concentrations de PCT [131].

Dans une étude publiée en **2008**, la procalcitonine a été mesurée pour confirmer qu'une infection bactérienne des voies respiratoires à l'urgence nécessite un traitement antibiotique. Selon la valeur de la procalcitonine comprise entre 0,1, 0,25 et 0,5 mg / l, un traitement antibiotique est plus ou moins recommandé ou pas du tout recommandé [134].

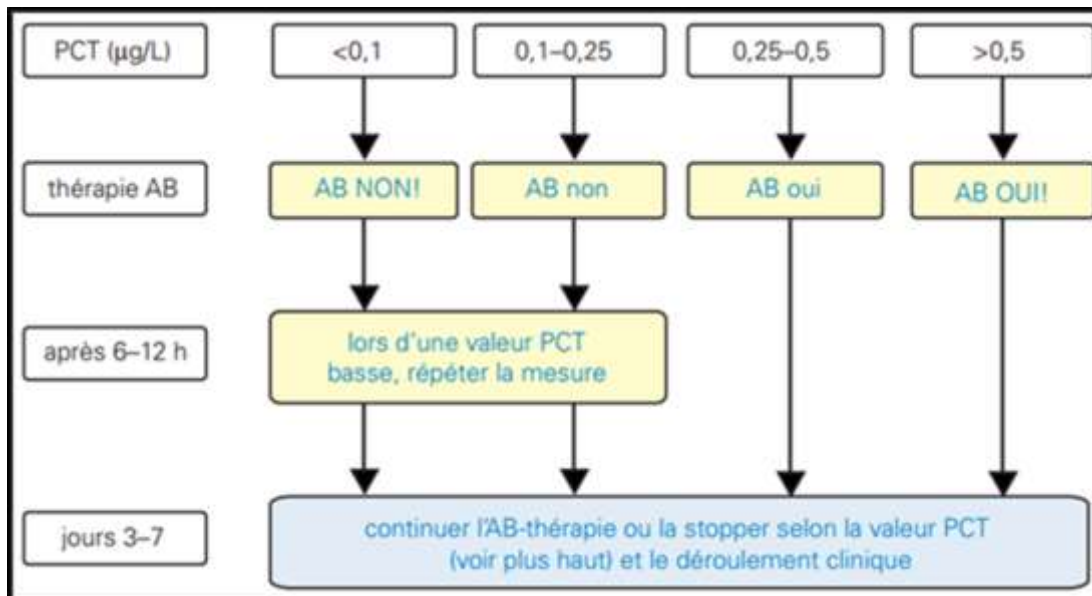


Figure 15 : Organigramme de l'algorithme d'une antibiothérapie pilotée par procalcitonine lors d'infections des voies respiratoires [134].

En réanimation, le but de l'étude **Prorata** est d'évaluer la valeur des stratégies utilisant la PCT pour réduire l'exposition aux antibiotiques, et le groupe témoin est un groupe qui prend des décisions basées sur les recommandations de la littérature. Dans le groupe expérimental, les chercheurs ont utilisé un algorithme basé sur la cinétique de réduction de la PCT pour arrêter le traitement antibiotique [131].

Surveillance	
PCT < 0,25 ng/mL	→ Arrêt des ATB fortement conseillé
Décroissance ≥ 80 % du pic de concentration de la PCT	→ Arrêt conseillé
0,25 < PCT < 0,5 ng/mL =	
Décroissance < 80 % du pic de concentration de la PCT	→ Poursuite des ATB conseillée
PCT > ou = à 0,5 ng/mL	
PCT > 0,5 ng/mL	→ Changement d'ATB fortement conseillé

Figure 16: Valeurs de suivi de la PCT dans l'étude ProRATA [131].



Conclusion



Depuis sa découverte il y a 20 ans, la PCT a été décrite comme un marqueur inflammatoire spécifique des infections bactériennes.

De plus, la PCT semble être un test utile pour diagnostiquer les infections bactériennes ou évaluer son pronostic: son augmentation est corrélée à la sévérité de l'infection, et sa diminution est un bon indicateur de l'efficacité de traitement antibiotique mise en place.

Les dernières études d'intervention ont souligné la valeur de la dose PCT pour les cliniciens dans la décision de poursuivre ou d'arrêter le traitement antibiotique, de sorte que la durée du traitement peut être raccourcie si nécessaire. Cependant, le jugement clinique est le principal facteur dans la prise de cette décision, et la dose PCT n'est encore qu'un outil pour guider les cliniciens dans l'utilisation plus appropriée des antibiotiques.

Malgré ces avantages, la fonction exacte de la procalcitonine est encore inconnue, et le biomarqueur n'est pas plein des propriétés magiques que nous espérons lui apporter. En effet, l'analyse PCT fait partie d'un processus de diagnostic global complexe, et ce serait une erreur de réaliser une analyse PCT sans ciblage précis de l'indication. En outre, le prix des doses de PCT reste un point de discorde, plutôt qu'une objection, et devrait baisser rapidement en termes d'universalité de son utilisation.



Résumés



Résumé

Titre : La Procalcitonine pour guider l'antibiothérapie en réanimation

Auteur : ZOUHRI Adila

Directeur de thèse : Pr. Yassine SEKHSOKH

Mots clés : Procalcitonine, Biomarqueur, Antibiotique, SIRS, Réanimation.

Notre travail a pour objectif d'une part de faire un aperçu sur la PCT concernant l'historique, Structures et caractéristiques physicochimiques, Métabolisme, Propriétés biologiques, les techniques du dosage et leurs limites ; et d'autre part la mise en évidence de son intérêt comme un outil diagnostique, pronostique ainsi comme guide thérapeutique en réanimation.

La procalcitonine (PCT) est un précurseur de la calcitonine, habituellement sécrétée par les cellules C ou parafolliculaires de la glande thyroïdienne en très faible quantité. Sous l'influence d'endotoxines ou de cytokines liées plus fréquemment aux infections bactériennes, elle est sécrétée par des cellules parenchymateuses thyroïdiennes et semble donc être un marqueur intéressant pour indiquer une infection bactérienne. Après un stimulus septique, le taux de PCT est détectable en trois à quatre heures et atteint un pic entre 14 et 24 h; sa demi vie d'élimination est de 22 à 35 h, ce qui signifie que ce taux retourne aux valeurs de base en deux à trois jours. De nombreuses études réalisées montrent son utilité clinique notamment pour distinguer une infection bactérienne d'un processus inflammatoire ou d'une infection virale.

Dans le cadre des infections respiratoires et des soins intensifs, la PCT a fait la preuve de son efficacité pour diminuer la prescription d'antibiotiques. Le rapport coût / bénéfice de la PCT comprend une réduction de l'exposition aux antibiotiques, une réduction de la durée d'hospitalisation, une diminution du risque d'effets secondaires et une diminution de l'apparition de bactéries multi-résistantes.

Summary

Title : Procalcitonin to guide antibiotic therapy in intensive care

Author : ZOUHRI Adila

Supervisor : Pr. Yassine SEKHSOKH

Keywords : Procalcitonin, Biomarker, Antibiotic, SIRS, intensive care.

Our study aims on the one hand to make an overview on the PCT concerning the history, Structures and physicochemical characteristics, Metabolism, Biological properties, the assay techniques and their limits; and on the other hand the demonstration of its interest as a diagnostic, prognostic tool as well as a therapeutic guide in intensive care.

Procalcitonin is a precursor to calcitonin, usually secreted by C cells or parafollicular thyroid gland in very small quantities. Under the influence of endotoxins or cytokines more frequently associated with bacterial infections, it is secreted by thyroid parenchymatous cells and therefore appears to be an interesting marker to indicate bacterial infection. After a septic stimulus, PCT levels are detectable in three to four hours and peak between 14 and 24 hours; his elimination half-life is 22 to 35 hours, meaning that this rate returns to baseline values in two to three days. Numerous studies have shown its clinical usefulness in distinguishing bacterial infection from an inflammatory process or viral infection.

In the context of respiratory infections and intensive care, PCT is therefore an effective tool for safely reducing antibiotic prescribing. The report expense / benefit of PCT includes a reduction in exposure to antibiotics, a reduction in hospital time, a decrease in the risk of side effects and a decrease in the appearance of multi-resistant bacteria.

ملخص

العنوان : البروكالسيبتونين لتوجيه العلاج بالمضادات الحيوية في العناية المركزة

المؤلف : عادلة زهري

الأستاذ المؤطر : ياسين سخسوخ

الكلمات الأساسية : بروكالسيبتونين، علامة بيولوجية، المضادات الحيوية، العناية المركزة

يهدف عملنا من جهة إلى تقديم نظرة عامة عن البروكالسيبتونين فيما يتعلق بالخصائص الفيزيائية-الكيميائية والخصائص البيولوجية وتقنيات الفحص وحدودها ؛ ومن ناحية أخرى إظهار أهميتها كأداة تشخيصية ودليل علاجي في الإنعاش.

البروكالسيبتونين هو السلف الكيميائي الحيوي للكالسيبتونين ، عادة ما تفرزها الخلايا C أو الخلايا شبه الجزيئية للغدة الدرقية بكميات صغيرة جدا. تحت تأثير السموم الداخلية أو السيتوكينات بشكل أكثر ارتباطاً بالعدوى البكتيرية ، يتم إفرازها بواسطة خلايا اللحمية الدرقية ، وبالتالي يمكن اعتبارها علامة مثيرة للاهتمام للإشارة إلى عدوى بكتيرية. بعد حافز تعفني، يمكن اكتشاف معدل البروكالسيبتونين في 3 إلى 4 ساعات و يصل أقصاه بين 14 الى 24 ساعة. و يصل عمر النصف للتخلص منه من 22 إلى 35 ساعة. مما يعني أن معدل هذا البروتين يعود إلى القيمه الأساسية في غضون يومين إلى ثلاثة أيام. وقد أظهرت العديد من الدراسات فائدتها السريرية ، لا سيما لتمييز العدوى البكتيرية من عملية التهابية أو عدوى فيروسية.

في سياق التهابات الجهاز التنفسي والعناية المركزة ، ثبت أن البروكالسيبتونين أداة فعالة في الحد من وصفة المضادات الحيوية. تتضمن التكلفة / الفائدة بالنسبة للبروكالسيبتونين انخفاضاً في التعرض للمضادات الحيوية ، وانخفاض في مدة الإقامة في المستشفى ، وانخفاض في مخاطر الآثار الجانبية ، وانخفاض في ظهور البكتيريا المقاومة المتعددة.



Annexes



ANNEXES

Rappels statistiques

➤ Sensibilité et Spécificité

En statistique, la sensibilité (ou sélectivité) d'un test mesure sa capacité à donner un résultat positif lors de la vérification d'une hypothèse. C'est le contraire de la spécificité, qui mesure la capacité d'un test à donner un résultat négatif sans vérifier une hypothèse. Ainsi, en médecine, la sensibilité d'un test diagnostique réside dans sa capacité à détecter tous les patients (c'est-à-dire les moins faux négatifs), tandis que la spécificité du test réside dans sa capacité à détecter uniquement les personnes malades (le moins de faux positifs).

	Malade	Non malade
Test positive	VP	FP
Test négative	FN	VN

Le tableau suivant montre les résultats possibles lors de la mesure de la validité inhérente du test. Dans ce tableau, on observe :

- 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 (Se)** fait référence à la capacité d'un test à détecter des maladies, c'est-à-dire la proportion de patients dont le test est positif ou la proportion de vrais positifs. À partir d'un échantillon de sujets malades. Et donc:

$$Se = VP / (VP + FN)$$

- **La spécificité (Sp)** fait référence à la capacité d'un test à détecter des sujets indemnes de la maladie, c'est-à-dire la proportion de sujets sains dont le test est négatif ou la proportion de vrais négatifs. Échantillons de sujets sains. Et donc:

$$Sp = VN / (VN + FP)$$

- Valeurs prédictives positives et négatives

La valeur prédictive positive est la probabilité que la maladie existe lorsque le test est positif.
La valeur prédictive négative est la probabilité que la maladie n'existe pas lorsque le test est négatif.

- La valeur prédictive positive (VPP) est :

$$VPP = VP / (VP + VN)$$

- La valeur prédictive négative (VPN) est :

$$VPN = VN / (VN + FN)$$

➤ Intervalle de confiance 95%

L'intervalle de confiance est un indicateur mathématique utilisé pour quantifier la zone d'incertitude dans les enquêtes ou les sondages d'opinion publique impliquant des échantillons de population. Plus l'échantillon est représentatif et plus l'intervalle de confiance est petit, plus les résultats de l'enquête sont proches de la réalité.

L'intervalle de confiance peut déterminer la zone d'erreur de l'échantillon sélectionné, de manière à fermer le résultat réel dans une certaine plage, et ainsi estimer le résultat réel. L'intervalle de confiance couramment observé est de 95%.

Exemple : Cette question est liée au montant d'achat: l'intervalle de confiance est compris entre 100 et 120 euros, ce qui signifie que le montant d'achat moyen de l'échantillon de population étudié a une probabilité de 95% comprise entre 100 et 120 euros.

➤ Médiane

La médiane d'un ensemble de valeurs (échantillon, population, distribution de probabilité) est une valeur x , qui permet de diviser un ensemble de valeurs en deux parties égales: réduire la valeur d'un côté de moitié, ou réduire tout à x , et les autres côtés sont égaux ou supérieurs à x (si le nombre de valeurs est impair, la valeur médiane sera placée des deux côtés).

➤ La valeur P (*p-value*) :

La valeur p est la probabilité qu'un événement soit causé uniquement par le hasard.

- De manière purement arbitraire, nous pensons généralement " Une "valeur p" significative est inférieure à l'une des chances de 20, en d'autres termes, la probabilité (p) que la valeur soit attribuée à la chance ne dépasse pas 5%

- $P < 0,05 \Rightarrow$ différence statistique

- $P > 0,05 \Rightarrow$ La différence n'est pas statistiquement significative.

➤ Intervalle interquartile

En statistiques, l'écart interquartile¹ ou étendue interquartile (EI) est une mesure de dispersion qui s'obtient en faisant la différence entre le premier et le troisième quartile:

- $EI = Q3 - Q1$.

- L'EI est un estimateur statistique robuste.

Exemple :

Une série statistique S est donnée ci-dessous par le tableau d'effectifs suivant.

Modalité	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Effectif	4	4	2	9	3	5	5	3	6	1	3	4

- Le premier quartile Q 1 est égal à 3 ;

- le troisième quartile Q 3 est égal à 8.

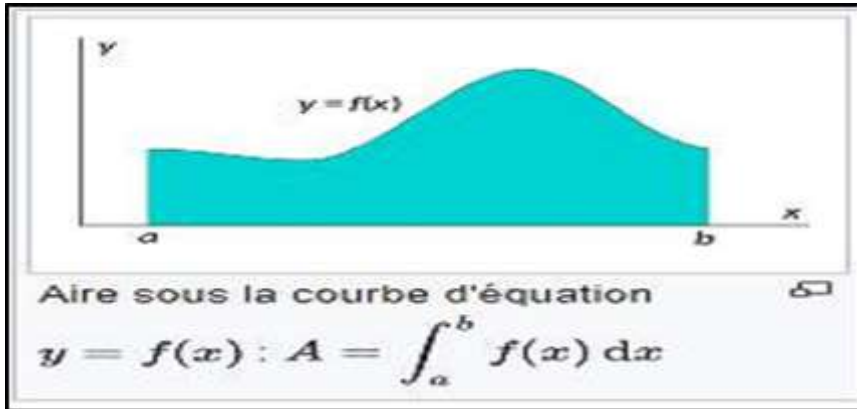
On en déduit que l'intervalle interquartile est [3 ; 8].

➤ Courbe ROC

La courbe ROC (de l'anglais Receiver Operating Characteristic) est une mesure des performances d'un classificateur binaire, c'est-à-dire que le système vise à diviser les entités en deux groupes différents en fonction: d'une ou plusieurs de leurs caractéristiques. Sur le graphique, la valeur de mesure ROC est généralement exprimée sous la forme d'une courbe, qui donne le vrai taux positif (sensibilité: le taux positif qui est correctement détecté) comme le taux de faux positifs (le taux négatif qui est détecté (incorrectement)).

➤ **Aire sous la courbe (AUC)**

À proprement parler, la zone d'expression sous la courbe représente la zone A définie par la courbe (représentée par un graphique x-y) et trois droites (axe des abscisses x et deux directions verticales des coordonnées a et b).





*Bibliographie
et Webographie*



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **Moya F, Nieto A, R-Candela JL.** Calcitonin Biosynthesis: Evidence for a Precursor. *Eur J Biochem.* 1975 Jul ;55(2) :407-13.
- [2] **Le Moullec JM, Julienne A, Chenais J.** The complete sequilce of human preprocalcitonin *FEBS. Lett.* 1984, 93-97.
- [3] **Ghillani PP, Motté P, Troalen F, Jullienne A, Gardet P, Le Chevalier T, Rougier P, Schlumberger M, Bohuon C, Bellet D.** Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases. *Cancer Res.* 1989 Dec 1;49(23): 6845-51.
- [4] **Bohuon C.** A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med.* Mars 2000;26 Suppl 2:S146-147.
- [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 Feb 27 ;341(8844) :515-8.
- [6] **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.
- [7] **Michael D. Smith et al,** « Elevated Serum Procalcitonin Levels in Patients with Melioidosis », *Clinical Infectious Diseases* 20, 1995 ; 641-45.
- [8] **T. Nishikura,** « Procalcitonin (PCT) Production in a Thyroidectomized Patient ». *Intensive Care Medicine* 25, 1999 ; 1031.
- [9] **chorrout, P.** La procalcitonine : de la découverte à l'utilisation clinique. *Médecine Nucléaire*,32(3), 2008 ; 132-137.
- [10] **Maruna P, Nedelnikova R, Gürlich R.** Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000 ; 49 (1) : 57-61.
- [11] **F F.** Intérêt de la procalcitonine, nouveau marqueur de l'infection bactérienne. *Annales de Biologie Clinique* 2000;58(1):49-59.

- [12] **Meisner M.** Procalcitonin (PCT) : A new innovative infection parameter. Edition Thieme 2000 ; 196.
- [13] **Becker KI, Miller B, Nylén ES, Cohen R, White JC, snider Jr RH.** Calcitonin gene family of peptides. Structure, molecular biology, and effects. Principles of Bone Biology, 2nd edition. Academic Press; 2002 PP. 39-629.
- [14] **Mehrotra R., Palazzo A.** Does the procalcitonin concentration help confirm the recovery from septic shock? II th ESICM Annual Congress, Stockholm, 1998 6-9 September. Intensive Care Med. 1998 Sep; 24 Suppl 1; abstract 464 .
- [15] **Ferron A.** Bactériologie médicale. I Se ed. Bayeux : Editions C. et R., 1993 ; 472 p.
- [16] **Nijsten MWN., Schraffordt Koops H., Bijzet J., Van Ginkel RJ., Zwaveling JH.** Procalcitonin levels show a very fast rise after isolated limb TNF-perfusion in oncologic patients. II th ESICM Annual Congress, Stockholm, 1998 6-9 September. Intensive Care Med. 1998 Sep; 24 Suppl 1; abstract 431.
- [17] **Linscheid P SD, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B.** Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. Crit Care Med 2004 Aug;32(8):1715-21
- [18] **Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF.** Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. Intensive Care Med. 1998 Aug;24(8):888-9.
- [19] **Venet, C., Tardy, B., Zéni,F.** Marqueurs biologiques de l'infection en réanimation chez l'adulte : place de la procalcitonine. Réanimation, 2002 : 11(3), 156-171.
- [20] **Matera G, Quirino A, Giacotti A, Pulicari M, Rametti L, Rodríguez M, et al.** Procalcitonin neutralizes bacterial LPS and reduces LPS-induced cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. BMC Microbiol. 2012; 12(1):68.
- [21] **Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, Tiefenthaler W, Wiedermann CJ, Lindner KH, et al.** Migration of human monocytes in response to procalcitonin. Crit Care Med. 2002 May;30(5):1112-7. 50.
- [22] **Monneret G, Arpin M, Venet F, Maghni K, Debard A-L, Pachot A, et al.** Calcitonin gene related peptide and N-procalcitonin modulate CD11b upregulation in lipopolysaccharide activated monocytes and neutrophils. Intensive Care Med. 2003 Jun; 29(6):923-8.

- [23] **Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, et al.** Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004 May; 32(5):1166–9.
- [24] **Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escrivan T, Guery B.** Diagnostic and Prognostic Values of Admission Procalcitonin Levels in Community–Acquired Pneumonia in an Intensive Care Unit. *Infection.* 2005 Aug; 33(4):257–63.
- [25] **Nylen ES, Whang KT, Snider RH, Steinwald PM, White JC, Becker KL.** Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med.* 1998 Jun; 26(6):1001–6.
- [26] **Becker KL, Nylén ES, Snider RH, Müller B, Whit JC.** Immunoneutralization of procalcitonin as therapy of sepsis. *J Endotoxin Res.* 2003;9(6):367–74.
- [27] **Tavares E, Miñano FJ.** Immunoneutralization of the aminoprocitonin peptide of procalcitonin protects rats from lethal endotoxaemia: neuroendocrine and systemic studies. *Clin Sci.* 2010 Dec 1;119(12):519–34.
- [28] **Hoffmann G, Czechowski M, Schloesser M, Schobersberger W.** Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Crit Care Med.* 2002 Sep; 30 (9): 2091–5.
- [29] **Dahaba AA, Metzler H.** Procalcitonin's role in the sepsis cascade. Is procalcitonin a sepsis marker or mediator? *Minerva Anesthesiol.* 2009 Aug; 75 (7– 8): 447–52.
- [30] **Hausfater P.** Le dosage de la procalcitonine en pratique clinique chez l'adulte. *La Revue de médecine interne* 2007; 28:296-305.
- [31] **Beat M et al.** Procalcitonine. *Forum Med Suisse* 2008;8(21):388–390.
- [32] **Hubl W, KraBler J, Zingler Ch et al.** Evaluation of a fully automated procalcitonin chemiluminescence immunoassay *Clin. Lab.* 2003, 49: 3 19-327.
- [33] **<http://www.snv.jussieu.fr>.**
- [34] **Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Seidel-Mueller E, Beier W, Bergmann A.** Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clinical laboratory* 2002;48(5-6):263-70.
- [35] **ThermoScientific.** B·R·A·H·M·S PCT Assays. [Www.procalcitonin.com](http://www.procalcitonin.com). 2018.

- [36] **Radiometer**. Utilisation de la Procalcitonine (PCT) pour améliorer les chances de réussite dans la prise en charge du sepsis. www.radiometer.com. 2017.
- [37] Biomnis. procalcitonine. Précis de biopathologie analyse médicale spécialisée 2012.
- [38] Nomenclature des actes d'analyses de biologie médical-Arrêté du ministre de la santé du Maroc n°1796-03 du 21/07/2005 .B.O N° 5366 (3/11/2005).
- [39] **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.
- [40] **Christ-Crain M, Stolz D, BingisserR, Muller C, Miedinger D, HuberPR, et al**. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:84-93
- [41] **Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al**. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. avr 2003;31(4):1250-6.
- [42] **Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G et al**. International Sepsis Definitions Conference, 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. *Intensive care medicine* 2003, 29(4):530-538
- [43] **Barraud D, Gibot S**. Sepsis et choc septique *Revue Francophone des Laboratoire*. 2007;389:29-36.
- [44] **Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al**. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):801.
- [45] **Shiferaw B, Bekele E, Krishan K, Anthony Boutin, Marianne Frieri**.. The Role of Procalcitonin as a Biomarker in Sepsis. 2016;2(1).
- [46] **Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C**. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet (London, England)*. 1993;341(8844):515-8.

- [47] **Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P.** Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases.* 2013;13(5):426-35.
- [48] **Ljungstrom L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D.** Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181704.
- [49] **Sun JK, Sumg OH, Yong WK, Jun HL, Kyoung-Chul C.** Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis/septic shock in the emergency department; a study based on Sepsis-3 definition. *Am J Emerg Med.* 2018
- [50] **Demirdal T, Sen P, Nemli SA.** Diagnostic Value of Procalcitonin in Predicting Bacteremia in Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med.* 2018;22(2):78-84.
- [51] **Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L.** Prognostic value of procalcitonin in adult patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2015;10(6):e0129450.
- [52] **Li Q GX.** Clinical significance of the detection of procalcitonin and C-reactive protein in the intensive care unit. *Exp Ther Med* 2018;15(5):4265-70.
- [53] **Monneret G.** Dear PCT, you are not a specific marker of bacterial infection. *Intensive Care Med.* 2002 Mar;28(3):377-8
- [54] **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 J Int Soc Burn Inj.* mai 1997;23(3):218-24.
- [55] **Barati M, Alinejad F, Bahar MA, Tabrisi MS, Shamshiri AR, Bodouhi NO, Karimi H.** Comparison of WBC, ESR, CRP and PCT serum levels in septic and non-septic burn cases. *Burns.* 2008 Sep;34(6):770-4
- [56] **Lavrentieva A, Kontou P, Soulountsi V, Kioumis J, Chrysou O, Bitzani M.** Implementation of a procalcitonin-guided algorithm for antibiotic therapy in the burn intensive care unit. *Ann Burns Fire Disasters.* 30 sept 2015;28(3):163-70.
- [57] **Meisner M, Adina H, Schmidt J.** Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Crit Care.* 2006 Feb;10(1):R1

- [58] **Wojtaszek M, Staśkiewicz G, Torres K, Jakubowski K, Rącz O, Cipora E.** Changes of procalcitonin level in multiple trauma patients. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014 Apr-Jun;46(2):78-82
- [59] **Rajkumari N, Mathur P, Sharma S, Gupta B, Bhoi S, Misra MC.** Procalcitonin as a predictor of sepsis and outcome in severe trauma patients: a prospective study. *J Lab Physicians.* 2013 Jul;5(2):100-8
- [60] **Sakran JV, Michetti CP, Sheridan MJ, Richmond R, Waked T, Aldaghlis T, Rizzo A, Griffen M, Fakhry SM.** The utility of procalcitonin in critically ill trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Aug;73(2):413-8
- [61] **Sauerland S, Hensler T, Bouillon B, Rixen D, Raum MR, Andermahr J, Neugebauer EA.** Plasma levels of procalcitonin and neopterin in multiple trauma patients with or without brain injury. *J Neurotrauma.* 2003 Oct; 20(10):953-60
- [62] **Deng S, Zhu H, Wang K, Cao T.** Procalcitonin as a marker of sepsis and outcome in patients with neurotrauma: an observation study. *BMC Anesthesiol.* 2013 Dec 15;13(1):48
- [63] **Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kemppainen EA, Puolakkainen PA, Leppäniemi AK, Karonen SL, et al.** Procalcitonin, soluble interleukin-2 receptor, and soluble E-selectin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Crit Care Med.* janv 2001;29(1):63-9.
- [64] **Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW.** The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: Systematic review. *Surgery.* juill 2009;146(1):72-81.
- [65] **Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grünert A, Beger HG.** The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut.* déc 1997;41(6):832-40.
- [66] **Trimboli P, Seregni E, Treglia G, Alevizaki M, Giovanella L.** Procalcitonin for detecting medullary thyroid carcinoma: a systematic review. *Endocr Relat Cancer.* 1 juin 2015;22(3):R157-64.
- [67] **Avrillon V, Locatelli-Sanchez M, Folliet L, Carbonnaux M, Perino E, Fossard G, et al.** Lung cancer may increase serum procalcitonin level. *Infect Disord Drug Targets.* 2015;15(1):57-63.

- [68] **Patout M, Salaün M, Brunel V, Bota S, Cauliez B, Thiberville L.** Diagnostic and prognostic value of serum procalcitonin concentrations in primary lung cancers. *Clin Biochem.* déc 2014;47(18):263-7.
- [69] **Mori Y, Miyawaki K, Kato K, Takenaka K, Iwasaki H, Harada N, et al.** Diagnostic Value of Serum Procalcitonin and C-reactive Protein for Infections after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation versus Nontransplant Setting. *Intern Med.* 2011;50(19):2149-55.
- [70] **Kafkas N, Venetsanou K, Patsilidakos S, Voudris V, Antonatos D, Kelesidis K et al.** Procalcitonin in acute myocardial infarction. *Acute Card Care.* 2008;10(1):30-6
- [71] **Geppert A, Steiner A, Delle-Karth G, Heinz G, Huber K.** Usefulness of procalcitonin for diagnosing complicating sepsis in patients with cardiogenic shock. *Intensive Care Med.* 1 août 2003;29(8):1384-9.
- [72] **Aouifi A, Piriou V, Blanc P, Bouvier H, Bastien O, Chiari P, et al.** Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth.* oct 1999;83(4):602-7.
- [73] **M. Loebe.** Procalcitonin in patients undergoing cardiopulmonary bypass in open heart surgery – first results of the Procalcitonin in Heart Surgery study (ProHearts). *Intensive Care Med.* 2000;
- [74] **Annborn M, Dankiewicz J, Erlinge D, Hertel S, Rundgren M, Smith JG et al.** Procalcitonin after cardiac arrest - an indicator of severity of illness, ischemia-reperfusion injury and outcome. *Resuscitation.* 2013 Jun;84(6):782-7
- [75] **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.
- [76] **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.
- [77] **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.

- [78] **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.
- [79] **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.
- [80] **Béatrice Demoré, Marion Grare MCU-PH et Raphaël Duval** Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation *Pharmacie clinique et thérapeutique*, CHAPITRE 40, 801-844
- [81] **Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, KartikRand Manoj G.** Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Int Care*.2017;5:51.p7
- [82] **Blasi F, Bocchino M, Di Marco F, Richeldi L, Aliberti S.** The role of biomarkers in low respiratory tract infections. *European Journal of Internal Medicine* 2012;23(5):429-35.
- [83] **Esposito S, Tagliabue C, Piccioli I, Semino M, Sabatini C, Consolo S, et al.** Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia. *Respiratory medicine* 2011;105(12):1939-45.
- [84] **Saeed K, Dryden M, Bourne S, Paget C, Proud A.** 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* 2011;78(4):289- 92.
- [85] **Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al.** Procalcitonin to Guide Initiation and Duration of Antibiotic Treatment in Acute Respiratory Infections: An Individual Patient Data MetaAnalysis. *Clin Infect Dis* 2012;55(5):651-62.
- [86] **Schuetz P, Chiappa V, Briel et al.** Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Archives of Internal Medicine* 2011, 171(15):1322-1331.
- [87] **Wakefield DS, Helms CM, Massanari RM, Mori M, Pfaller M.** Cost of nosocomial infection: relative contributions of laboratory, antibiotic and per diem costs in serious *Staphylococcus aureus* infection. *Am J Infect Control* 1988; 16: 185–92.

- [88] **McGowan J.** Is antimicrobial resistance in hospital related to antibiotic use? *Bull NY Acad Med* 1987 ; 63: 253–68.
- [89] **Monnet DL, Lopez Lozano JM, Campillos P, Yague A, Gonzalo N.** Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data : application of ARIMA and transfer function models. *Clin Microbiol Infect* 2001 ; 7(5): 29–36.
- [90] **Bradford PA.** Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century : characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:933–51.
- [91] **Muller A, Lopez Lozano JM, Bertrand X, Talon D.** Relationship between ceftriaxone use and resistance to third-generation cephalosporins among clinical strains of *Enterobacter cloacae*. *J Antimicrob Chemother* 2004 ; 54: 173–7.
- [92] **Weinstein RA.** Controlling antimicrobial resistance in hospitals : infection control and use of antibiotics. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 188– 92.
- [93] **Boyce JM, White RL, Spruill Y.** Impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on the incidence of nosocomial staphylococcal infections. *J Infect Dis* 1983; 148: 763–6.
- [94] **Divanon F, Hazera P, El, Baroudi NE, Renne C, Tnaquerel JJ, Beck.** Impact économique de la rationalisation de l’antibiothérapie dans un centre hospitalier général. *Rev Med Interne* 2001;22:737–44.
- [95] **Bergmans D, Bonten MJ, Gaillard C, Van Teil FH, van Der Greest S, de Leeuw PW, et al.** Indications for antibiotic use in ICU patients: a one year prospective surveillance. *J Antimicrob Chemoter* 1997;39:527–35.
- [96] **Société Française d’Anesthésie Réanimation.** Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. *Ann Fr Anesth Réanim* 2004; 23:1020–1026.
- [97] **Santé publique France, 2018.** Surveillance de la consommation des antibiotiques– Synthèse données 2016 - ATB-Raisin
- [98] **De With k et al.** Antibiotic use in two cohorts of German intensive care units. *J Hosp Infect* 2006; 64: 231-37
- [99] **Mc Donald LC, Yu HT, Yin HC et al.** Correlates of antibiotic use in Taiwan hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 565-71.

- [100] **Walther SM, Erlandsson M, Burman LG, et al.** Antibiotic prescription practices, consumption and bacterial resistance in a cross section of Swedish intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 1075-1081.
- [101] **Meyer E, Schwab F, Jonas D, Rueden H, Gastmeier P, Daschner FD.** Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in intensive care units (SARI) *Int Care Med* 2004; 30: 1089-1096
- [102] **Marchiset Ferlay N et al.** Mise en place d'un indicateur d'exposition aux antibiotiques au centre hospitalier université de Dijon. *Méd Mal infect* 2003; 33: 84–92.
- [103] **Brun-buisson Ch.** Les infections nosocomiales. *Méd Mal Infect* 1996; 26: 53-62.
- [104] **Goossens H.** Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 901–2.
- [105] **Roger PM, Martin C, Taurel M, Fournier JP.** Motifs de prescriptions des antibiotiques dans le Service des Urgences du Centre Hospitalier Universitaire de Nice. *Presse Med* 2002; 31: 58–63.
- [106] **Meyer E, Buttler J, Schneider C, Strehl E, Gastmeier P, et al.** Modified guidelines impact on antibiotic use and costs: duration of treatment for pneumonia in a neurosurgical ICU is reduced. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 1148–54.
- [107] **Garraffo R Lavrut T,** «Signification clinique des corrélations pharmacocinétique /pharmacodynamie des antibiotiques chez les patients de réanimation» *Réanimation*, 14: 264–275, 2005.
- [108] **Mennis N,** «La consommation des antibiotiques au service de réanimation A1» Thèse,FMPPF, N°018/2019.
- [109] **Lahoudiri R,** «La prescription des antibiotiques en réanimation : expérience du service deréanimation chirurgicale de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech».Thèse N°82 Marrakech 2017.
- [110] **Zarrouki Y,** «Consommation des antibiotiques en réanimation». Thèse N°48 Marrakech 2009.

- [111] **N. Brahmi Y. Blal N. Kouraichi R. Ben Hamouda H. Thabet M. Amamou**, «Impact d'une politique de prescription d'antibiotiques dans un service de réanimation tunisien» *Médecine et maladies infectieuses* 36, 460–465, 2006.
- [112] **B. Bui-Xuan J.M. Vedrinne I. Mohammedi I. Bobineau P. Petit P. Bouletreau**, «Infections nosocomiales en réanimation» *Méd Mal Infect*, 30: 520-7., 2000.
- [113] **A. Rump** The prehospital use of antibiotics in military operations www.sciencedirect.com/ www.em-consulte.com
- [114] **Pajot O, Regnier B.** Échec de l'antibiothérapie en réanimation. *Réanimation* 2007; 16: 179–192.
- [115] **Leroy O et al.** Indication, intérêts et limites de la désescalade antibiotique en réanimation. *Réanimation* 2006; 15: 159–167
- [116] **Weinstein MP, Towns ML, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al.** The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 584–602.
- [117] **Clech C, Timsit JF, De Lassece A, Azoulay E, Alberti C et al.** Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Int Care Med* 2004; 30: 1327–33.
- [118] **Alvarez Lerma F.** Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Int Care Med* 1996; 22: 387–94.
- [119] **Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmots JM.** Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 486–94
- [120] **Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ.** Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462–74.
- [121] **Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Schentag JJ.** Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1073–81.

- [122] **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
- [123] **Delporte J.** Aspects pharmaco-économiques de l'antibiothérapie à l'hôpital. *Rev Med Liège* 1998; 53: 279–84.
- [124] **Jeanne S.** Coût thérapeutique en réanimation chirurgicale. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998; 34, 121-2.
- [125] **Gauzit R.** Consommations pharmaceutiques et antibiothérapie en réanimation. *Ann Fr Anesth Réanim* 2000; 19: 424–9.
- [126] **Gavazzi G.** Procalcitonine chez le sujet âgé : état des lieux. *Antibiotiques* 2010;12(2):82-9.
- [127] **Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M.** Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Critical care medicine* 2006;34(10):2596-602.
- [128] **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.
- [129] **Nobre V, Harbarth S, Graf J-D, Rohner P, Pugin J.** Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(5):498-505.
- [130] **Kristoffersen K, 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. *Clinical Microbiology and Infection* 2009;15(5):481-7.
- [131] **Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al.** Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 2010;375(9713):463-74.
- [132] **Pugin J.** Sepsis en réanimation : un outil pour réduire la durée du traitement antibiotique ? *Réanimation* 2008;17(3, Supplement 1):9-12

[133] Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, Schild U, Thomann R, Falconnier C, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *BMC health services research* 2007;7(1):102.

[134] Wolff M, Joly-Guillou M-L. La procalcitonine (PCT) : Un outil diagnostique et de stratégie thérapeutique. *Revue Francophone des Laboratoires* 2011;(434):39-43.

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 la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne 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 méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -
قسم الصيدلي
بسم الله الرحمن الرحيم
وأحضر بالله العظيم



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 إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء
القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد
الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم
أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

الأطروحة رقم : 18

سنة : 2021

البروكالسيتونين لتوجيه العلاج بالمضادات الحيوية في العناية المركزة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرف

السيدة: محادثة زمري

المزودة في 18 غشت 1991 بتاونات

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : بروكالسيتونين- علامة بيولوجية - المضادات الحيوية - العناية المركزة

أعضاء لجنة التحكيم :

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيد ميمون زوهدي
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
السيد ياسين
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
السيد أحمد كاوزي
أستاذ في طب الأطفال
السيدة سعيدة طلال
أستاذة في الكيمياء الحيوية