



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+ⵍⴰⵎⴰⵏⴰⵏⴰⵢⵔ | ⴰⵔⵉⵙⵉⵏⴰ ⴰ ⴰⵔⵔⵓⵕⴰⵏⴰ  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2018

Thèse N° 238/18

# LA VALEUR PREDICTIVE DE LA PROCALCITONINE CHEZ LES PATIENTS SUIVIS POUR HEMOPATHIE

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12/11/2018

PAR

M<sup>me</sup> HAMRAOUI Hafsa

Née le 02 Juin 1993 à TIGHASSALINE

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Valeur prédictive, Procalcitonine, Protéine C-réactive, Hémopathie, Infection Bactérienne

JURY

<b>Mme. BERRADY RHIZLANE</b> .....	PRESIDENT
Professeur d'Enseignement Supérieur de Médecine Interne	
<b>Mme. KHAMMAR ZINEB</b> .....	RAPPORTEUR
Professeur Agrégé de Médecine Interne	
<b>M. BERRAHO MOHAMED</b> .....	} JUGES
Professeur d'Enseignement Supérieur d'Epidémiologie clinique	
<b>M. MAHMOUD MUSTAPHA</b> .....	
Professeur d'Enseignement Supérieur de Microbiologie-Virologie	
<b>M. EL BOUAZZAOUI ABDERRAHIM</b> .....	
Professeur Agrégé d'Anesthésie et Réanimation	

# PLAN

<b>Liste des graphiques</b> .....	<b>5</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>6</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>8</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>10</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>12</b>
I. Type, période et lieu d'étude .....	13
II. Critères d'inclusion .....	13
III. Critères d'exclusion .....	13
IV. Methodes .....	13
IV.1. Le recueil des données .....	13
IV.2. Le dosage des marqueurs biologiques .....	14
IV.3. Etude Statistique .....	14
<b>RESULTATS</b> .....	<b>16</b>
I. Description de la population globale .....	17
II. Etude Analytique .....	23
II.1. Statut infectieux .....	23
II.2. Les patients infectés .....	23
II.3. Les malades non infectés .....	29
II.4. Les marqueurs biologiques dans les différents groupes .....	31
II.4.1. Résultats du dosage de la PCT dans les deux groupes .....	31
II.4.2. Résultats du dosage de la CRP dans les deux groupes .....	32
II.4.3. Comparaison des courbes ROC de la PCT et de la CRP pour le diagnostic de l'infection bactérienne .....	33
II.4.4. Calcul de la sensibilité, spécificité, de la VPP et VPN .....	35
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>37</b>
<b>A. LA PROCALCITONINE</b> .....	<b>38</b>
I. HISTORIQUE .....	38
II. BIOSYNTHESE .....	39
III. CINETIQUE .....	44
IV. ROLE PHYSIOPATHOLOGIQUE DE LA PCT .....	45
V. TECHNIQUES DE DOSAGE DE LA PROCALCITONINE .....	46
V.1. Conditions pré-analytiques .....	46
V.2. Techniques de dosage .....	47
VI. LIMITES DE DOSAGE DE LA PCT .....	53
V.1. Faux négatifs .....	53
V.2. Faux positifs .....	54
V.3. Coût du dosage .....	55
VII. Utilité de la Procalcitonine dans l'antibiothérapie .....	56
<b>B. Protéine C-Réactive</b> .....	<b>58</b>
I. Données physiopathologiques .....	58
I.1. Structure .....	58
I.2. Synthèse. Métabolisme .....	58

I.3. Fonctions biologiques.....	59
II. Étape pré-analytique.....	61
II.1. Milieux biologiques et modalités de recueil.....	61
II.2. Conditions de transport et de conservation.....	61
III. Techniques de dosage et performances des techniques.....	61
III.1. Techniques de référence.....	61
III.2. Techniques recommandées .....	62
III.3. Performances des techniques et causes d'erreur .....	62
IV. Interprétation des résultats .....	64
IV.1. Variations physiologiques .....	64
IV.2. Valeurs usuelles en fonction de l'âge et du sexe .....	64
C. Procalcitonine versus Protéine C-réactive.....	66
D. Discussion Des Résultats .....	68
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>72</b>
<b>ANNEXE .....</b>	<b>74</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>78</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>83</b>

## Liste des graphiques :

<b>Graphique 1</b> : Répartition des patients selon le sexe. ....	17
<b>Graphique 2</b> : Répartition des cas selon les tranches d'âge. ....	18
<b>Graphique 3</b> : Répartition des cas selon l'origine. ....	18
<b>Graphique 4</b> : Répartition des cas selon le statut familial. ....	19
<b>Graphique 5</b> : Répartition des cas selon le niveau socio-économique. ....	19
<b>Graphique 6</b> : Répartition des cas selon la couverture sociale.....	20
<b>Graphique 7</b> : Répartition des cas selon type d'hémopathie. ....	20
<b>Graphique 8</b> : Répartition des cas selon le lieu du traitement. ....	22
<b>Graphique 9</b> : Répartition des familles des antibiotiques utilisées. ....	27
<b>Graphique 10</b> : Répartition des patients selon l'évolution.....	28
<b>Graphique 11</b> : Les valeurs de la PCT dans les groupes des patients infectés et les non infectés.....	32
<b>Graphique 12</b> : Les valeurs de la CRP dans les groupes des patients infectés et les non infectés.....	33
<b>Graphique 13</b> : la courbe ROC de la PCT pour le diagnostic de l'infection bactérienne.....	34
<b>Graphique 14</b> : la courbe ROC de la CRP pour le diagnostic de l'infection bactérienne.....	34
<b>Graphique 15</b> : Comparaison des courbe ROC de la PCT et de la CRP pour le diagnostic de l'infection bactérienne. ....	35

## Liste des tableaux :

<b>Tableau 1</b> : Répartition des cas selon le stade de la maladie.....	21
<b>Tableau 2</b> : Les résultats du dosage de la PCT, la CRP et les GB dans la population globale. ....	22
<b>Tableau 3</b> : Répartition des cas selon type d'hémopathie chez les patients « infectés ».....	23
<b>Tableau 4</b> : Répartition des cas selon le stade de la maladie chez les patients « infectés ». ....	24
<b>Tableau 5</b> : Répartition des cas selon le protocole thérapeutique utilisé chez les patients « infectés ». ....	25
<b>Tableau 6</b> : Répartition des cas selon les signes cliniques chez les patients « infectés ».....	26
<b>Tableau 7</b> : Les résultats des examens bactériologiques réalisés chez les patients « infectés ». ....	26
<b>Tableau 8</b> : Liste des germes isolés dans les examens bactériologiques positifs. ....	27
<b>Tableau 9</b> : Les résultats du dosage de la PCT, la CRP et des GB chez les patients « infectés ». ....	28
<b>Tableau 10</b> : Les résultats du dosage de la PCT et la CRP chez les patients « non infectés ». ....	29
<b>Tableau 11</b> : Répartition des cas selon type d'hémopathie chez les patients « non infectés ». ....	30

<b>Tableau 12</b> : Répartition des cas selon le stade de la maladie chez les patients « non infectés ». ....	30
<b>Tableau 13</b> : Répartition des cas selon le protocole thérapeutique utilisé chez les patients « non infectés ». ....	31
<b>Tableau 14</b> : Résultats correspondants au meilleur couple sensibilité/ spécificité de la PCT et la CRP.....	36
<b>Tableau 15</b> : Dosage de la PCT : faux positifs et faux négatifs [33].....	55
<b>Tableau 16</b> : Principales caractéristiques structurales de la CRP [44]. ....	58
<b>Tableau 17</b> : Propriétés métaboliques et fonctions biologiques de la CRP [44]......	60
<b>Tableau 18</b> : Caractéristiques des principales techniques d'immuno-précipitation dites « ultrasensibles » appliquées au dosage de la CRP [49].....	64
<b>Tableau 19</b> : Résultats correspondants au meilleur couple sensibilité/ spécificité de la PCT et la CRP selon les auteurs. ....	68
<b>Tableau 20</b> : les différentes études comparant la PCT et la CRP dans le diagnostic de l'infection bactérienne.....	69

## Liste des figures :

<b>Figure 1</b> : Représentation schématique de la biosynthèse de la PCT .....	40
<b>Figure 2</b> : Structure de la PCT .....	40
<b>Figure 3</b> : Représentation schématique de la synthèse de la PCT dans les conditions normales et au cours d'une infection bactérienne .....	43
<b>Figure 4</b> : Représentation schématique de la PCT et de ses produits de clivage dans les cellules parenchymateuses, en cas d'infection bactérienne .....	43
<b>Figure 5</b> : Cinétique de la PCT selon l'étude allemande de Brunkhorst .....	45
<b>Figure 6</b> : Production de la PCT en cas d'inflammation et dans les conditions normales .....	46
<b>Figure 7</b> : Schéma représentant la technique sandwich.....	48
<b>Figure 8</b> : analyseur Elecsys et Cobasmodular E 170 .....	49
<b>Figure 9</b> : Test PCT- Q (BRAHMS) .....	51
<b>Figure 10</b> : Appareil de VIDAS (BRAHMS) .....	52
<b>Figure 11</b> : Appareil Kryptor BRAHMS.....	52
<b>Figure 12</b> : Algorithme de l'antibiothérapie selon la valeur de la procalcitonine .....	57
<b>Figure 13</b> : Profils cinétiques de différents biomarqueurs d'infection bactérienne...	67



## Liste des abréviations :

**AA** : Acide Aminé

**ARNm** : Acide Ribonucléique Messenger

**AUC** : Area Under Curve (Aire sous courbe)

**CGRP** : Calcitonin Gene Related Peptide

**CRP** : C-reactive protein

**ECBC** : Examen Cyto-Bactériologique des Crachats

**ECBU** : Examen Cyto-Bactériologique des Urines

**EDTA** : Acide Ethylène Diamine Tétracétique

**GB** : Globules Blancs

**IC** : Intervalle de confiance

**IL** : Interleukine

**LAL** : Leucémie Aigue Lymphoïde

**LLC** : Leucémie Lymphoïde Chronique

**LMNH** : Lymphome Malin Non Hodgkinien

**NFS** : Numération de la Formule Sanguine

**NK** : Natural killer

**PCT** : Procalcitonine

**PM** : Poids Moléculaire

**ROC** : Receiver Operating Characteristic

**Se** : Sensibilité

**Sp** : Spécificité

**TNF- $\alpha$**  : Facteur de Nécrose Tumorale- $\alpha$

**VPP** : Valeur Prédictive Positive

**VPN** : Valeur Prédictive Négative

# INTRODUCTION

Les patients suivis pour hémopathie sont des patients à haut risque d'infection et de décès. Une surconsommation des antibiotiques aboutit à la sélection de germes multi-résistants, Les bactériémies à germes multi-résistants sont par ailleurs, chez les patients d'hématologie, associées à une surmortalité. Dans ce contexte, un marqueur pouvant permettre le diagnostic précoce et le suivi d'une infection bactérienne, serait utile, telle que la procalcitonine [1].

Depuis quinze ans, la procalcitonine est évaluée en tant qu'instrument diagnostique pour détecter un processus infectieux. On assiste aujourd'hui à une augmentation exponentielle de son utilisation chez tout patient fébrile. La procalcitonine a prouvé son efficacité en soins intensifs, comme aide au diagnostic infectieux en cas de choc, comme facteur pronostique et comme indicateur à la durée du traitement antibiotique. Les études hors des services de réanimation concernent, d'une part, les patients se présentant aux urgences avec une infection respiratoire aiguë basse, et d'autre part, les patients présentant un état fébrile comme cause de consultation aux urgences. Les résultats sont encourageants mais préliminaires. Le dosage de la procalcitonine chez des patients sans critère d'infection sévère ne peut pas, pour l'instant, être généralisé [2].

A partir d'une étude rétrospective du Janvier 2017 au Décembre 2017 incluant 139 patients suivis pour hémopathies sous chimiothérapie, notre travail vise les objectifs suivants :

- Evaluer la valeur prédictive de la procalcitonine ;
- Comparer la sensibilité et la spécificité de la procalcitonine (PCT) à celles de la CRP dans la confirmation et le suivi des épisodes infectieux chez ces patients.

# MATERIEL ET METHODES

## **I. Type, période et lieu d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée à partir des dossiers médicaux informatisés (logiciel Hosix) des patients suivis pour hémopathies sous chimiothérapie à l'unité d'onco-hématologie du service de médecine interne au CHU Hassan II de Fès. Durant une période d'un an, allant du 01 Janvier 2017 au 31 Décembre 2017.

## **II. Critères d'inclusion :**

Nous avons comme critères d'inclusion :

- Patient suivi pour hémopathie ;
- Sous chimiothérapie ;
- Un dossier médical complet : le type d'hémopathie, le stade, le protocole thérapeutique ;
- Avoir un dosage de CRP ;
- Avoir un dosage de procalcitonine.

## **III. Critères d'exclusion :**

Nous avons exclu tous les patients avec dossier médical incomplet.

## **IV. METHODES :**

### **IV.1. Le recueil des données :**

Le recueil a été fait à l'aide d'une fiche d'exploitation établie dans *Google forms* (voir annexe 1), et elle était remplie pour chaque patient.

Nous avons recueilli :

- L'identité du patient : Nom, Age, Sexe, Niveau socio-économique, L'origine, Statut Familial, Couverture Sociale ;
- Le diagnostic de la maladie : Date du diagnostic, Type d'hémopathie,

- Le Protocole thérapeutique, Date du début du traitement, Lieu du traitement ;
- L'histoire de la maladie : Durée d'évolution des signes cliniques ;
- Le mode d'expression clinique : Les signes respiratoires, urinaires, cutanées, digestives ;
- Les examens paracliniques : NFS, CRP, PCT ;
- L'évolution.

## **IV.2. Le dosage des marqueurs biologiques :**

La PCT et la CRP constituent les deux marqueurs d'infection qui ont été étudiés chez nos patients.

### **IV.2.1. La phase pré-analytique :**

Le prélèvement sanguin était réalisé sur deux types de tubes :

- Tube sans anticoagulant pour la réalisation du bilan biochimique : PCT et CRP.
- Tubes avec EDTA pour le bilan hématologique : NFS.

### **IV.2.2. Autres prélèvements bactériologiques :**

Les autres prélèvements sont réalisés en fonction du tableau clinique (examen cytobactériologique des urines, hémoculture...).

## **IV.3. Etude Statistique :**

Les données ont été recueillies à partir de la base de données du CHU Hassan II de Fès et des dossiers informatisés des patients (logiciel *Hosix*) dans un tableau (*Microsoft Office Excel 2016*) et ont été analysées par les packages « *prettyR* » et « *reportROC* » de la version 3.4.3 du logiciel *R*.

Les variables continues étaient décrites par leur médiane et leur intervalle de dispersion (min – max). Les variables qualitatives étaient décrites en fréquence et en pourcentage (%). Des courbes Receiver Operating Characteristic (ROC) ont été réalisées pour la PCT et la CRP, avec calcul de leurs aires sous la courbe.

# RESULTATS



## I. Description de la population globale

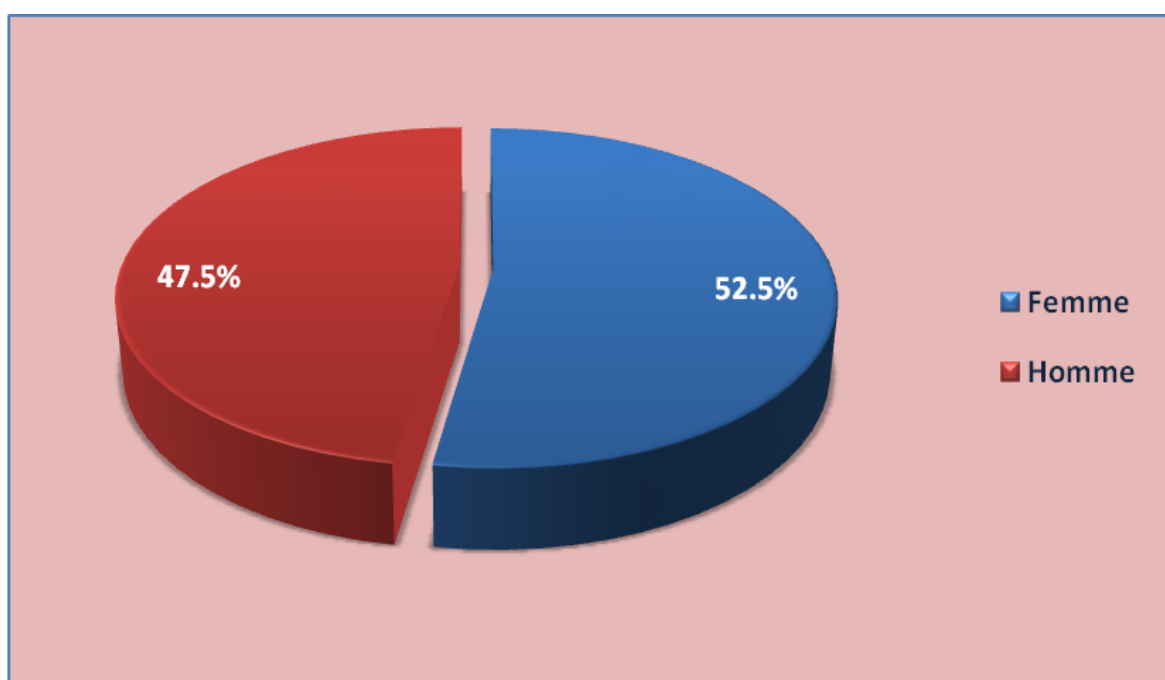
### I.1. Patients inclus :

Durant la période du Janvier 2017 au Décembre 2017, l'unité d'onco-hématologie a reçu 1051 patients, seule 139 patients répondaient à nos critères d'inclusion.

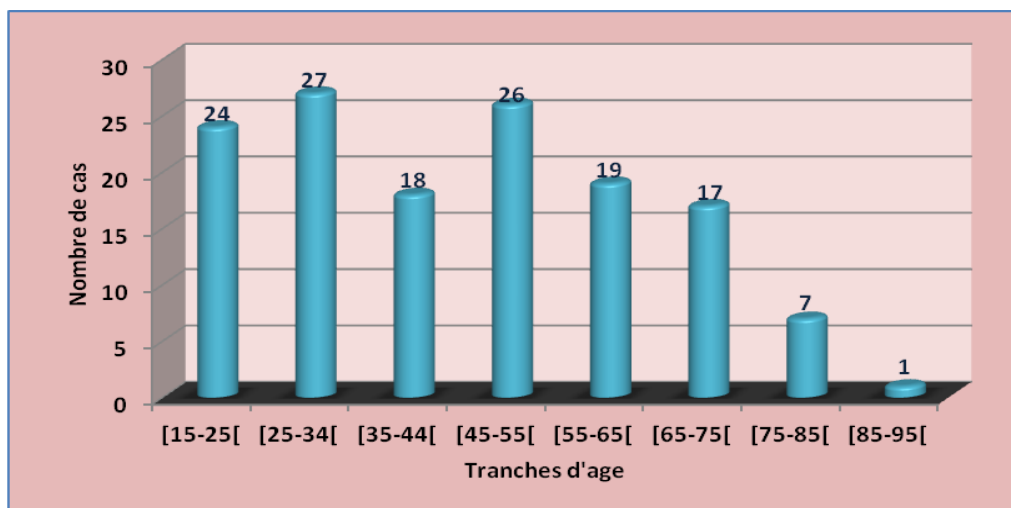
### I.2. Répartition selon le sexe et l'âge :

Notre population était composée de 73 cas de sexe féminin soit 52.52% et 66 cas de sexe masculin, soit 47.48% (graphique 1). Avec un sexe ratio de 0.9 (H/F).

La moyenne d'âge dans notre série était de  $44.83 \pm 18.91$  ans, avec des extrêmes de 16 et 92 ans. A noter que les tranches d'âge 25-34 ans et 45-54 ans représentent les plus forts contingents avec 27 et 26 cas respectivement (graphique 2).



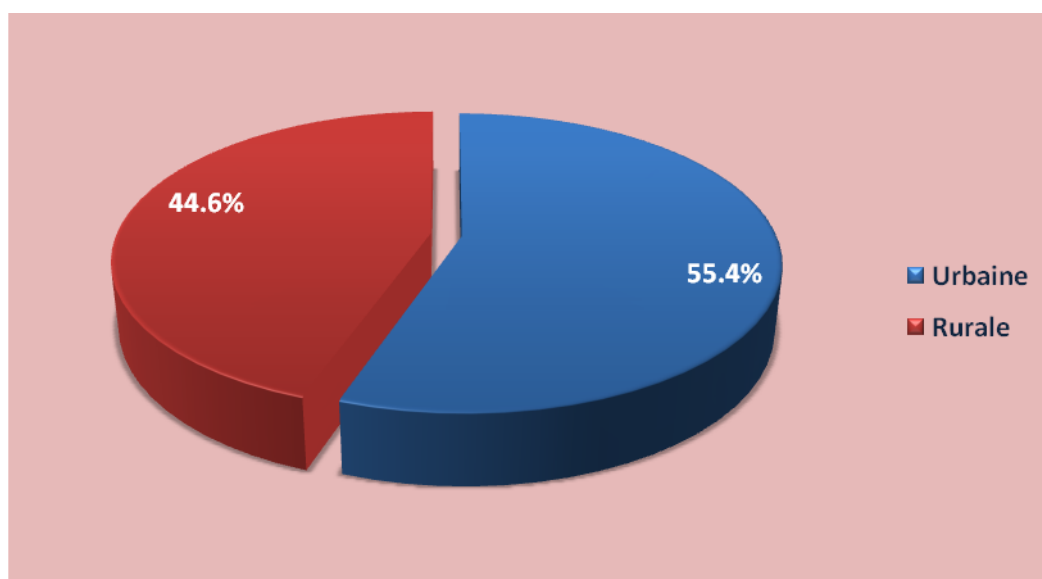
**Graphique 1 :** Répartition des patients selon le sexe.



**Graphique 2 :** Répartition des cas selon les tranches d'âge.

### **I.3. Répartition selon l'origine :**

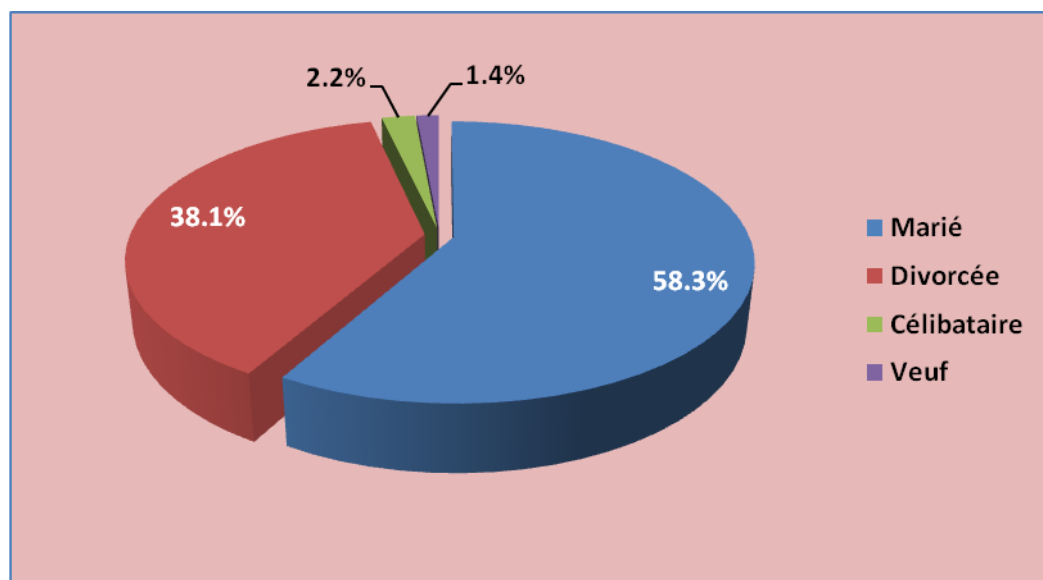
L'étude de l'origine de nos patients n'a pas objectivé de différence significative entre la provenance urbaine (55.4%) et rurale (44.6%) (graphique 3).



**Graphique 3 :** Répartition des cas selon l'origine.

#### I.4. Répartition selon statut familial :

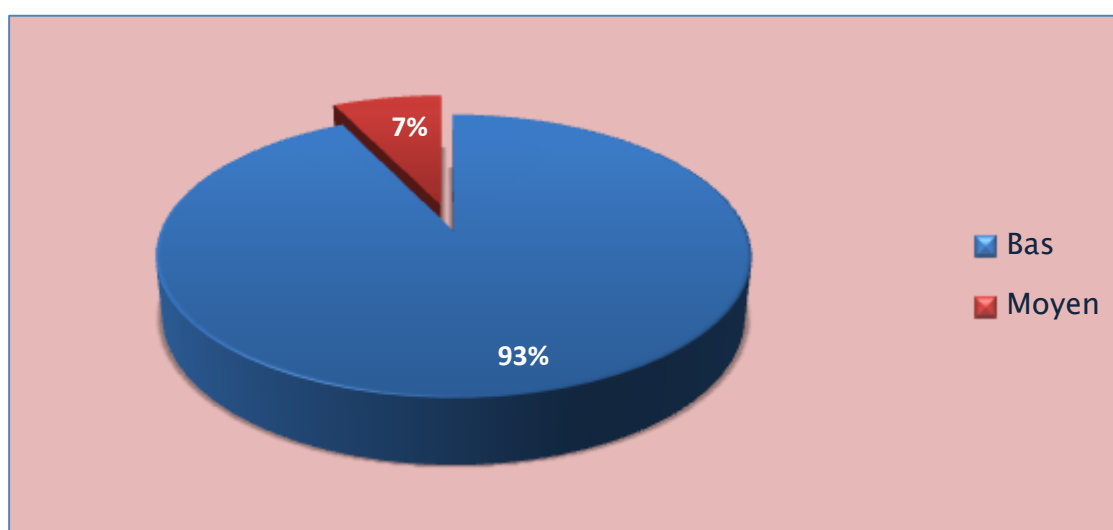
Concernant le statu familial, 81 patients (58.3%) étaient mariés, suivis de 38.1% des cas divorcés (graphique 4).



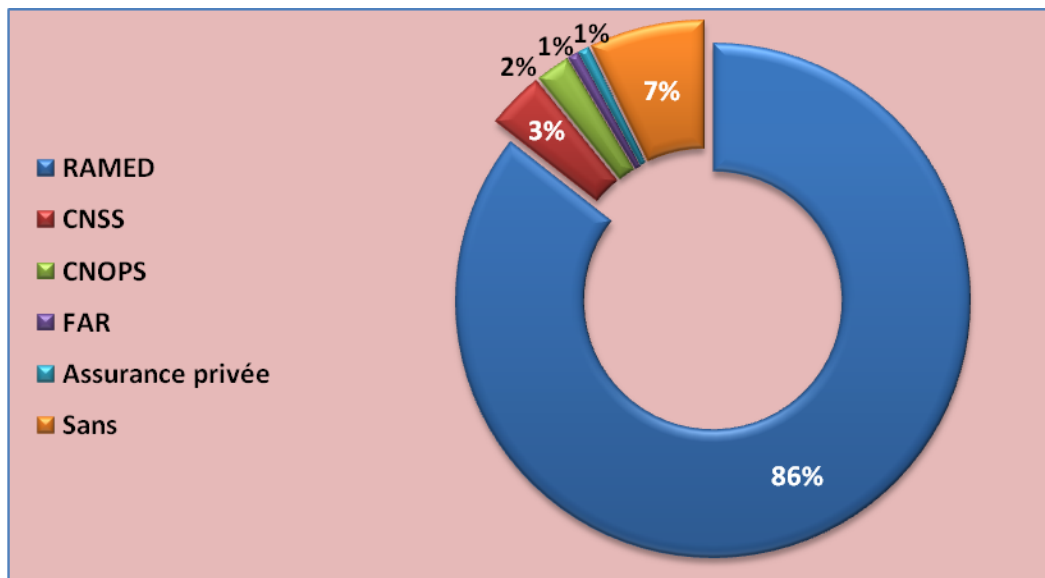
Graphique 4 : Répartition des cas selon le statut familial.

#### I.5. Répartition selon le niveau socio-économique et la couverture sociale :

Dans notre série la majorité des patients ont un niveau socio-économique bas dans 93%, soit 129 patients (graphique 5), ce qui explique que 119 malades (86%) bénéficient du RAMED, ainsi que 10 patients (7%) sans aucune couverture médicale et seulement 7% de mutualistes (graphique 6).



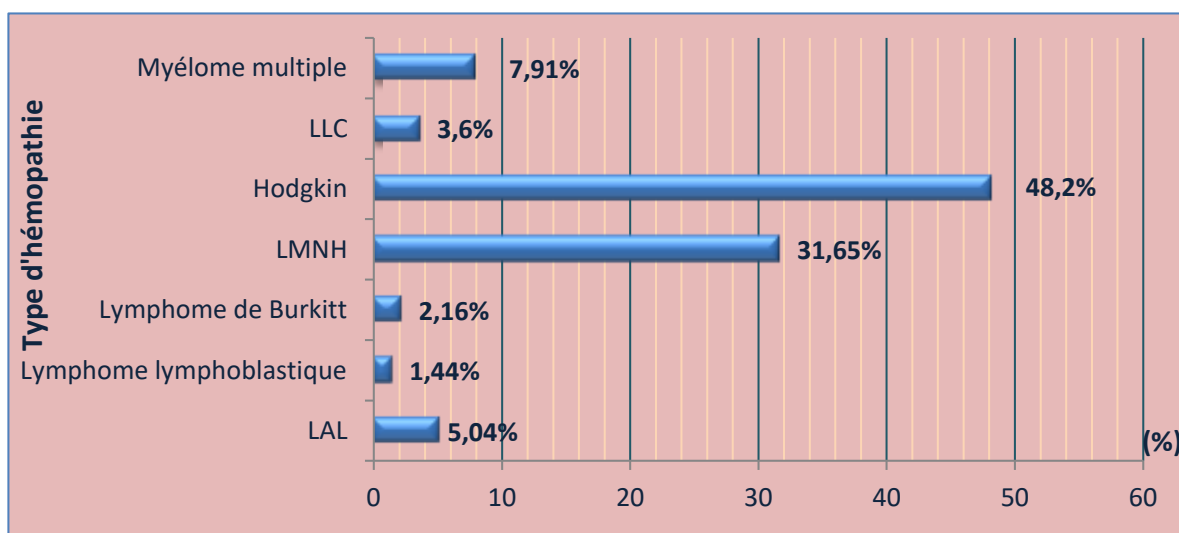
Graphique 5 : Répartition des cas selon le niveau socio-économique.



**Graphique 6 :** Répartition des cas selon la couverture sociale.

### I.6. Répartition selon type d'hémopathie :

Le lymphome de hodgkin et le lymphome non hodgkinien (LMNH) représentent les hémopathies les plus fréquentes dans notre population d'étude dans 67 cas (48.2%) et 44 cas (31.65%) respectivement, suivis du myélome multiple (7.91%) et la LAL dans 5.04% des cas (graphique 7).



**Graphique 7 :** Répartition des cas selon type d'hémopathie.

## I.7. Répartition selon le pronostic de la maladie :

La plupart de nos patients étaient à des stades avancés de la maladie selon :

- La classification d'*ANN ARBOR* pour LMNH et le lymphome de hodgkin ;
- La classification de *BINET* pour la LLC ;
- La classification de *SALMON et DURIE* pour le myélome multiple ;
- La classification de *MURPHY* pour le lymphome de Burkitt.

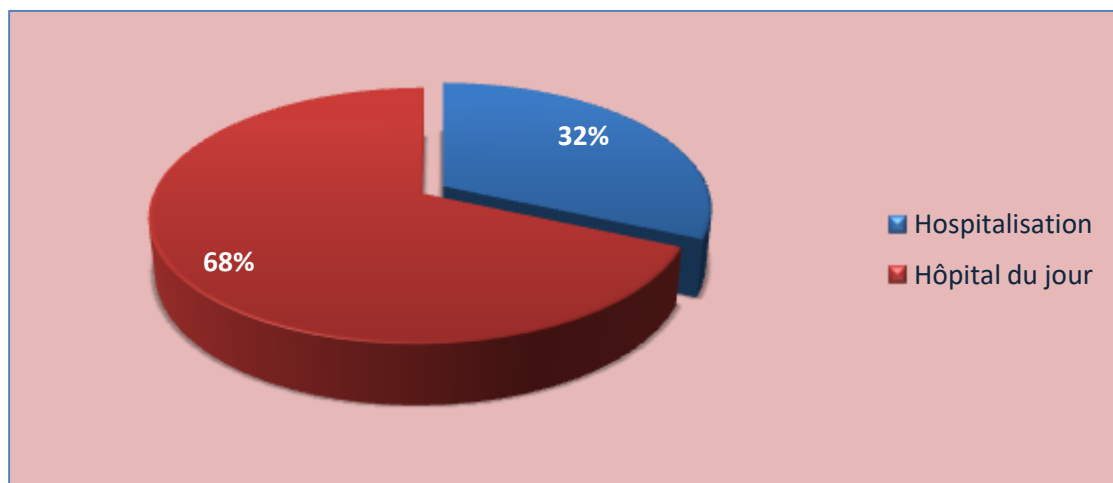
On trouve que le stade 4 représente 62% et 51% des cas dans le LMNH et le lymphome de Hodgkin respectivement (tableau 1).

**Tableau 1 :** Répartition des cas selon le stade de la maladie.

<b>Lymphome de Hodgkin (Classification d'<i>ANN ARBOR</i>)</b>				
Stade	1	2	3	4
Effectif (n=67)	2	24	6	35
(%)	3	36	9	52
<b>LMNH (Classification d'<i>ANN ARBOR</i>)</b>				
Stade	1	2	3	4
Effectif (n=44)	2	7	8	27
(%)	5	16	18	61
<b>LLC (Classification de <i>BINET</i>)</b>				
Stade	A	B	C	
Effectif (n=5)	3	1	1	
(%)	60	20	20	
<b>Myélome Multiple (Classification de <i>SALMON et DURIE</i>)</b>				
Stade	I	II	III	
Effectif (n=11)	0	4	7	
(%)	0	36.7	63.6	
<b>Lymphome de Burkitt (Classification de <i>MURPHY</i>)</b>				
Stade	I	II	III	IV
Effectif (n=2)	0	0	1	1
(%)	0	0	50	50

### I.8. Répartition selon le lieu du traitement :

95 patients (68%) ont reçu leurs traitements à l'hôpital du jour, et 44 patients (32%) étaient hospitalisés (graphique 8).



**Graphique 8 :** Répartition des cas selon le lieu du traitement.

### I.9. Résultats du dosage de la PCT, la CRP et les GB dans notre population :

La concentration plasmatique moyenne de la PCT dans la population globale est de  $1.08 \pm 3.67$  ng/ml, de la CRP est de  $109.73 \pm 88.63$  mg/l et des GB est de  $28791.95 \pm 125$ .

**Tableau 2 :** Les résultats du dosage de la PCT, la CRP et les GB dans la population globale.

Bio-marqueurs	Médiane	Moyenne	Min	Max
PCT (ng/ml)	0.07	$1.08 \pm 3.67$	0	34
CRP (mg/l)	96	$109.73 \pm 88.63$	20	514
GB (éléments/mm <sup>3</sup> )	9300.00	$28791.95 \pm 125$	120	171300

## II. Etude Analytique

Les patients sont classés en deux groupes : infectés et non infectés, dont 51 patients infectés (36.7%) et 88 patients non infectés (63.3%).

### II.1. Statut infectieux :

Le statut infecté ou non a été déterminé de manière rétrospective sur la présence d'un foyer clinique et/ou paraclinique et/ou la présence d'une documentation microbiologique. Il a été réalisé sans tenir compte des valeurs de CRP et PCT.

Les patients étaient classés dans le groupe « infectés » s'ils présentaient un foyer certain, « non infectés » s'ils ne présentaient pas de critère d'infection.

### II.2. Les patients infectés :

#### II.2.1. Répartition selon type d'hémopathie :

Cette sous-population respecte la répartition de la population globale en matière du type d'hémopathie, dont on trouve que le lymphome de Hodgkin et le LMNH sont les plus fréquents dans 37.25% et 35.29% des cas respectivement.

**Tableau 3 :** Répartition des cas selon type d'hémopathie chez les patients « infectés ».

Type de l'hémopathie		Effectif (n=51)	(%)
Aigue	LAL	7	13.72
	Lymphome lymphoblastique	2	3.92
	Lymphome de Burkitt	2	3.92
Chronique	LMNH	18	35.29
	Hodgkin	19	37.25
	LLC	1	1.96
	Myélome multiple	2	3.92

## II.2.2. Répartition selon le stade de la maladie :

La pluparts des patients « infectés » étaient à des stades avancés de la maladie. On trouve que le stade IV représente 62% et 58% des cas dans le LMNH et le lymphome de Hodgkin respectivement (tableau 4).

**Tableau 4 :** Répartition des cas selon le stade de la maladie chez les patients « infectés ».

<b>Lymphome de Hodgkin (Classification <i>d'ANN ARBOR</i>)</b>				
Stade	1	2	3	4
Effectif (n=19)	0	7	1	11
(%)	0	37	5	58
<b>LMNH (Classification <i>d'ANN ARBOR</i>)</b>				
Stade	1	2	3	4
Effectif (n=21)	1	2	5	13
(%)	5	9	24	62
<b>LLC (Classification de <i>BINET</i>)</b>				
Stade	A	B	C	
Effectif (n=1)	0	1	0	
(%)	0	100	0	
<b>Myélome Multiple (Classification de <i>SALMON</i> et <i>DURIE</i>)</b>				
Stade	I	II	III	
Effectif (n=2)	0	0	2	
(%)	0	0	100	
<b>Lymphome de Burkitt (Classification de <i>MURPHY</i>)</b>				
Stade	I	II	III	IV
Effectif (n=1)	0	0	0	1
(%)	0	0	0	100



### II.2.3. Répartition selon le protocole thérapeutique :

Les protocoles de chimiothérapie procédés pour les patients « infectés » sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 5 :** Répartition des cas selon le protocole thérapeutique utilisé chez les patients « infectés ».

Le protocole	Effectif (n=51)	(%)
RCHOP	17	33.33
BEACOPP	11	21.57
GRALL	7	13.73
ABVD	6	11.76
CHOEP	2	3.92
DHAOX	2	3.92
CDT	2	3.92
CHOP	2	3.92
RCOPADEM	2	3.92

### II.2.4. Répartition des patients selon les signes cliniques :

Dans le tableau ci-dessous on détaille les données de l'examen physique des patients « infectés ». A noter que la fièvre n'était présente que dans 35 cas (68.6%).

**Tableau 6 :** Répartition des cas selon les signes cliniques chez les patients  
« infectés ».

Signes cliniques	Effectif (n=51)	(%)
<b>Fièvre</b>	<b>35</b>	<b>68.6</b>
37,5<T<38,5	23	65.7
38,5<T<40	12	34.3
<b>Signes respiratoires</b>	<b>24</b>	<b>47</b>
Toux productive	9	37.5
Toux sèche	10	41.6
Dyspnée	5	20.9
<b>Signes digestifs</b>	<b>9</b>	<b>17.6</b>
Douleurs Abdominales	4	44.4
Vomissements	2	22.2
Diarrhées	7	77.8
<b>Signes cutanés</b>	<b>5</b>	<b>9.8</b>
Mucite	1	20
Fistule cutanée	1	20
Gingivo-stomatite	3	60
<b>Signes urinaires</b>	<b>10</b>	<b>19.6</b>
Polyurie	4	40
Brulures mictionnelles	10	100

### II.2.5. Les examens bactériologiques réalisés :

Les patients « infectés » ont bénéficié des examens bactériologiques dans le cadre de la recherche du foyer infectieux dont les résultats sont détaillés dans les tableaux 7 et 8.

**Tableau 7 :** Les résultats des examens bactériologiques réalisés chez les patients  
« infectés ».

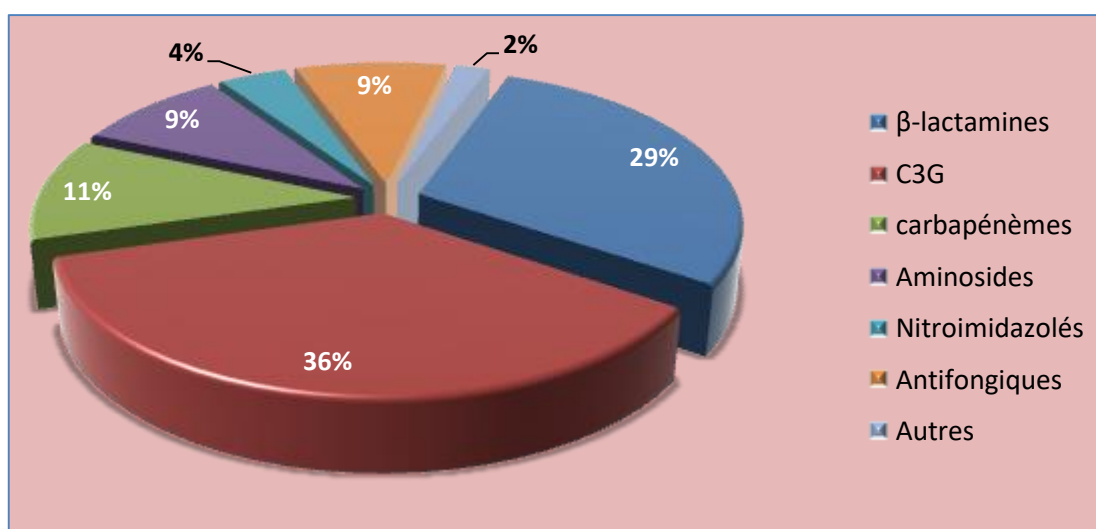
Les examens	ECBU	Hémoculture	ECBC	Coproculture
<b>Réalisés</b>	43	12	24	4
<b>Positif</b>	7	5	3	0
<b>(%)</b>	16.2	41.6	12.5	0

**Tableau 8 :** Liste des germes isolés dans les examens bactériologiques positifs.

ECBU	
<i>Escherchia Coli</i>	4
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	2
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	1
Hémoculture	
<i>Acinetobacter Baumannii</i>	3
<i>Escherchia Coli</i>	1
<i>Enterococcus Faecalis</i>	1
ECBC	
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	2
<i>Acinetobacter Baumannii</i>	1

### II.2.6. Répartition selon l'antibiothérapie :

Dans notre série 51 patients, soit 36.7%, ont bénéficié d'une antibiothérapie, dont les familles des antibiotiques les plus utilisées sont les Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération et les  $\beta$ -lactamines chez 36% et 29% des cas respectivement. A noter que 87% des antibiotiques sont utilisés en monothérapie, ainsi que la bithérapie et la trithérapie sont utilisées dans 6.5% des cas chacune.



**Graphique 9 :** Répartition des familles des antibiotiques utilisées.

### II.2.7. Résultats de dosage de la PCT et la CRP et le taux des GB chez patients infectés :

Dans notre population, tous les patients ont bénéficié d'un seul dosage de PCT, et de CRP. Sur le tableau 9 nous rapportons les résultats du dosage de la PCT, de la CRP et le taux des GB réalisés de façon simultanée aux dosages de la PCT.

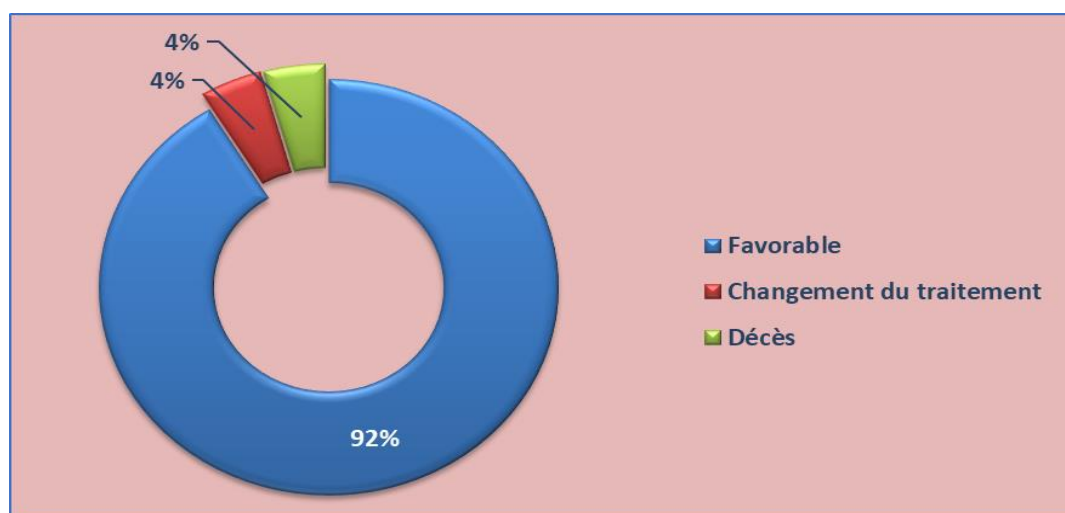
**Tableau 9 :** Les résultats du dosage de la PCT, la CRP et des GB chez les patients « infectés ».

Bio-marqueurs	Médiane	Moyenne	Min	Max
PCT (ng/ml)	1.1	2.81 ± 5.64	0.21	34
CRP (mg/l)	131	161 ± 100.41	53.9	514
GB (éléments/mm <sup>3</sup> )	9300.0	48377.85 ± 47	120	171300

### II.2.8. Evolution :

92% des patients infectés ont présenté une évolution favorable à l'antibiothérapie prescrite avec poursuite de la chimiothérapie, et défavorable (décès) dans 4% des cas.

A noter que le changement du traitement est procédé dans 4% des cas suite à la persistance de l'élévation de la CRP ou en fonction des résultats des examens bactériologiques (antibiogramme).



**Graphique 10 :** Répartition des patients selon l'évolution.

### **II.3. Les malades non infectés :**

Tous les patients inclus dans cette sous-population ont bénéficié d'un examen clinique complet qui n'a pas objectivé de signes infectieux, et un bilan biologique contenant une NFS, un dosage de la CRP et la PCT dont les résultats sont détaillés dans le tableau 10.

#### **II.3.1. Résultats selon le dosage de PCT et de la CRP chez les malades « non infectés » :**

Chez les patients « non infectés » la concentration plasmatique moyenne de la PCT était de  $0.06 \pm 0.044$  ng/ml avec des extrêmes de 0 et 0.2 ng/ml. Cependant, les valeurs moyennes de la CRP et des GB étaient élevées à l'ordre de  $58 \pm 60.06$  mg/l et  $17268.62 \pm 76$  éléments/mm<sup>3</sup> respectivement. A noter que les valeurs de la CRP chez ces patients arrivent jusqu'à 320 mg/l.

**Tableau 10 :** Les résultats du dosage de la PCT et la CRP chez les patients « non infectés ».

	<b>Médiane</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>PCT (ng/ml)</b>	0.05	$0.06 \pm 0.044$	0	0.2
<b>CRP (mg/l)</b>	77	$58 \pm 60.06$	20	320
<b>GB (éléments/mm<sup>3</sup>)</b>	9625.00	$17268.62 \pm 76$	1595	255000

#### **II.3.2. Répartition selon type d'hémopathie**

Les patients « non infectés » respectent la répartition de la population globale en matière du type d'hémopathie, dont on trouve que le lymphome de Hodgkin et le LMNH sont les plus fréquents dans 55.81% et 26.74% des cas respectivement.

**Tableau 11** : Répartition des cas selon type d'hémopathie chez les patients  
« non infectés ».

Type de l'hémopathie		Effectif (n=88)	(%)
Aigue	LAL	1	1.16
	Lymphome de Burkitt	1	1.16
Chronique	LMNH	23	26.74
	Hodgkin	48	55.81
	LLC	4	4.65
	Myélome multiple	9	10.47

### II.3.3. Répartition selon le stade de la maladie :

Le tableau 12 montre que la majorité des patients « non infectés » étaient à des stades avancés de la maladie, ce qui peut expliquer les valeurs élevées de la CRP et des GB chez ces patients malgré l'absence d'infection documentée.

**Tableau 12** : Répartition des cas selon le stade de la maladie chez les patients « non infectés ».

Lymphome de Hodgkin (Classification <i>d'ANN ARBOR</i> )				
Stade	1	2	3	4
Effectif (n=48)	2	17	5	24
(%)	4.2	35.4	10.4	50
LMNH (Classification <i>d'ANN ARBOR</i> )				
Stade	1	2	3	4
Effectif (n=23)	1	5	3	14
(%)	4.3	21.7	13	61
LLC (Classification de <i>BINET</i> )				
Stade	A	B	C	
Effectif (n=4)	3	0	1	
(%)	75	0	15	
Myélome Multiple (Classification de <i>SALMON</i> et <i>DURIE</i> )				
Stade	I	II	III	
Effectif (n=9)	0	4	5	
(%)	0	44.4	55.6	
Lymphome de Burkitt (Classification de <i>MURPHY</i> )				
Stade	I	II	III	IV
Effectif (n=1)	0	0	1	0
(%)	0	0	100	0

### II.3.4. Répartition selon le protocole thérapeutique :

Les protocoles de chimiothérapie utilisés chez les patients « non infectés » ne diffèrent pas de ceux utilisés chez les patients « infectés » (tableaux 5 et 13).

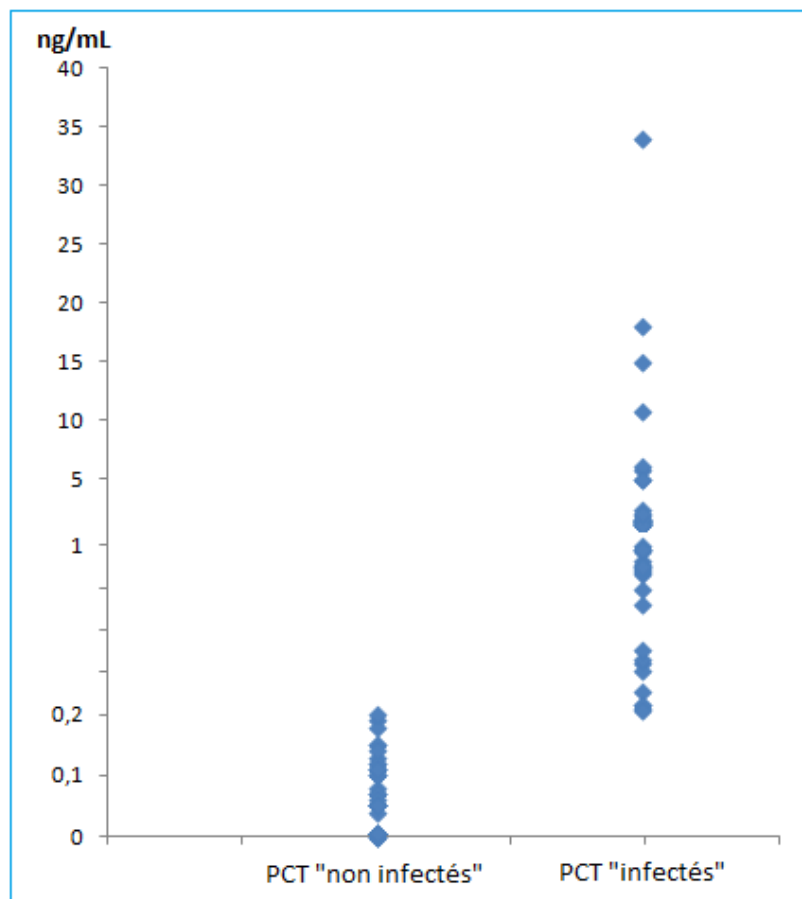
**Tableau 13** : Répartition des cas selon le protocole thérapeutique utilisé chez les patients « non infectés ».

Le protocole	Effectif (n=88)	(%)
RCHOP	25	28.4
BEACOPP	21	23.9
GRALL	3	3.4
ABVD	27	30.8
CHOEP	1	1.1
CDT	7	7.9
CHOP	1	1.1
MPT	2	2.3
RCOPADEM	1	1.1

## II.4. Les marqueurs biologiques dans les différents groupes

### II.4.1. Résultats du dosage de la PCT dans les deux groupes :

Les valeurs de PCT étaient significativement différentes entre le groupe « infectés » et le groupe « non infectés » (graphique 11). Elles restent inférieures à 0.2 dans le groupe « non infectés » par contre elles s'élèvent jusqu'à atteindre parfois des chiffres très élevés 34 ng/l dans le groupe des malades « infectés ».

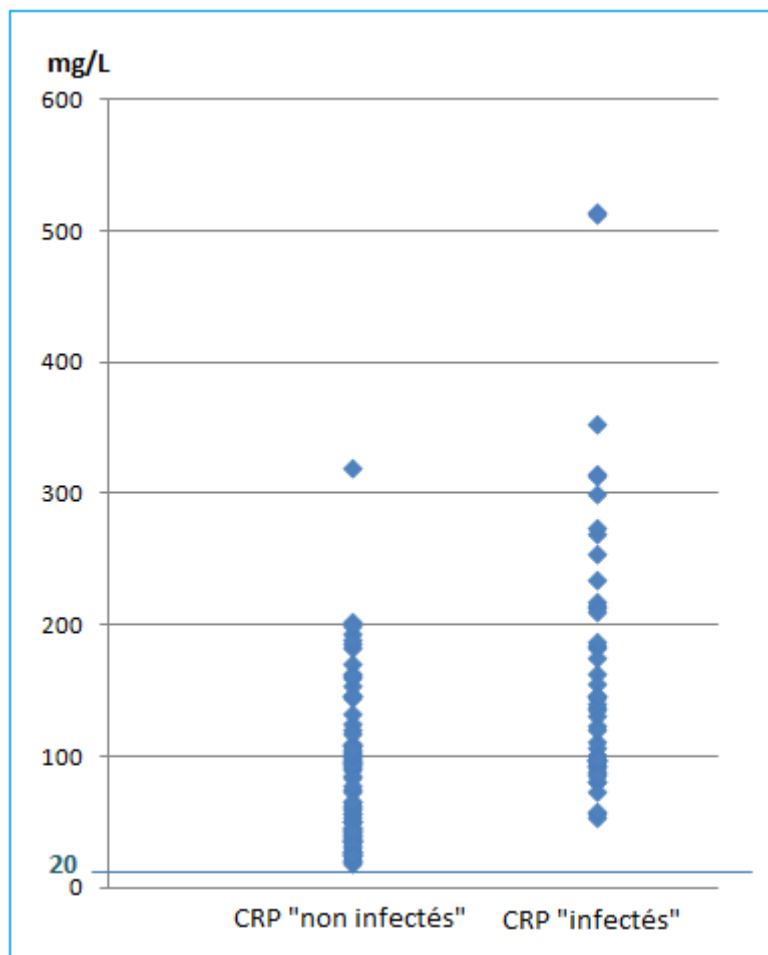


**Graphique 11 :** Les valeurs de la PCT dans les groupes des patients infectés et les non infectés.

#### II.4.2. Résultats du dosage de la CRP dans les deux groupes :

Les valeurs de la CRP sont élevées dans les deux groupes « infectés » et « non infectés », mais on note que les chiffres très élevés de la CRP ne se voient que chez le groupe de malades « infectés » (graphique 12).

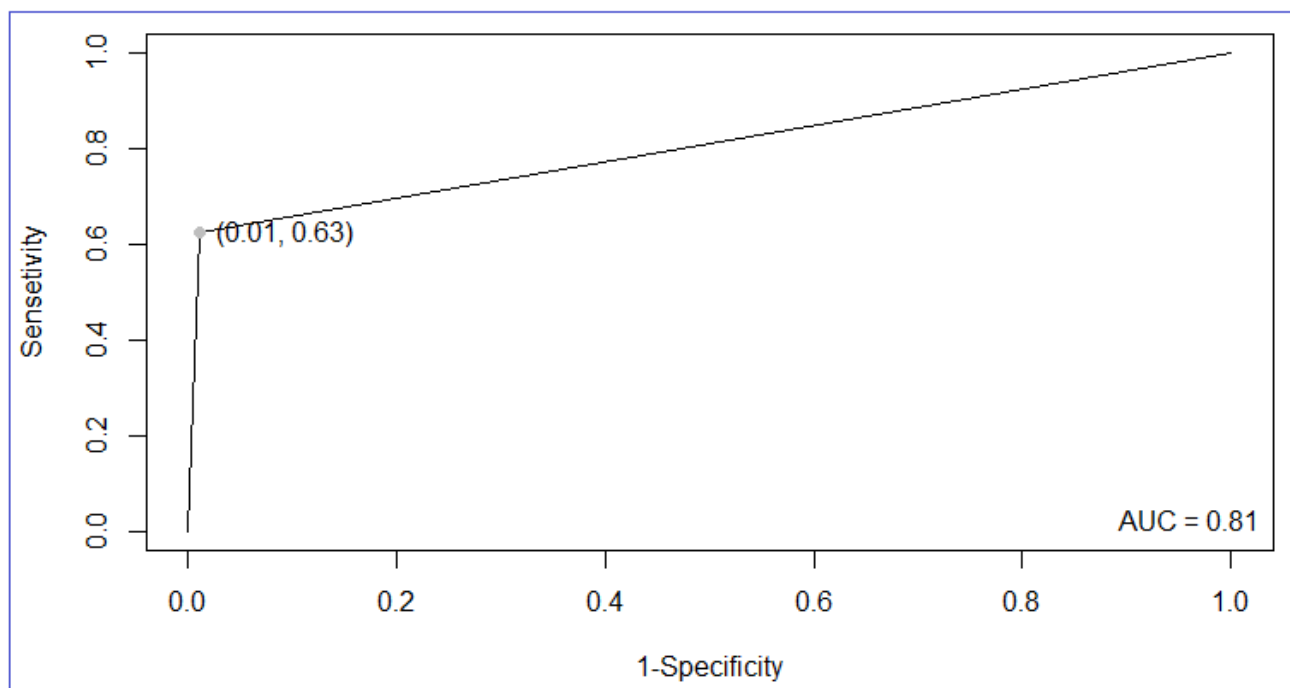




**Graphique 12 :** Les valeurs de la CRP dans les groupes des patients infectés et les non infectés.

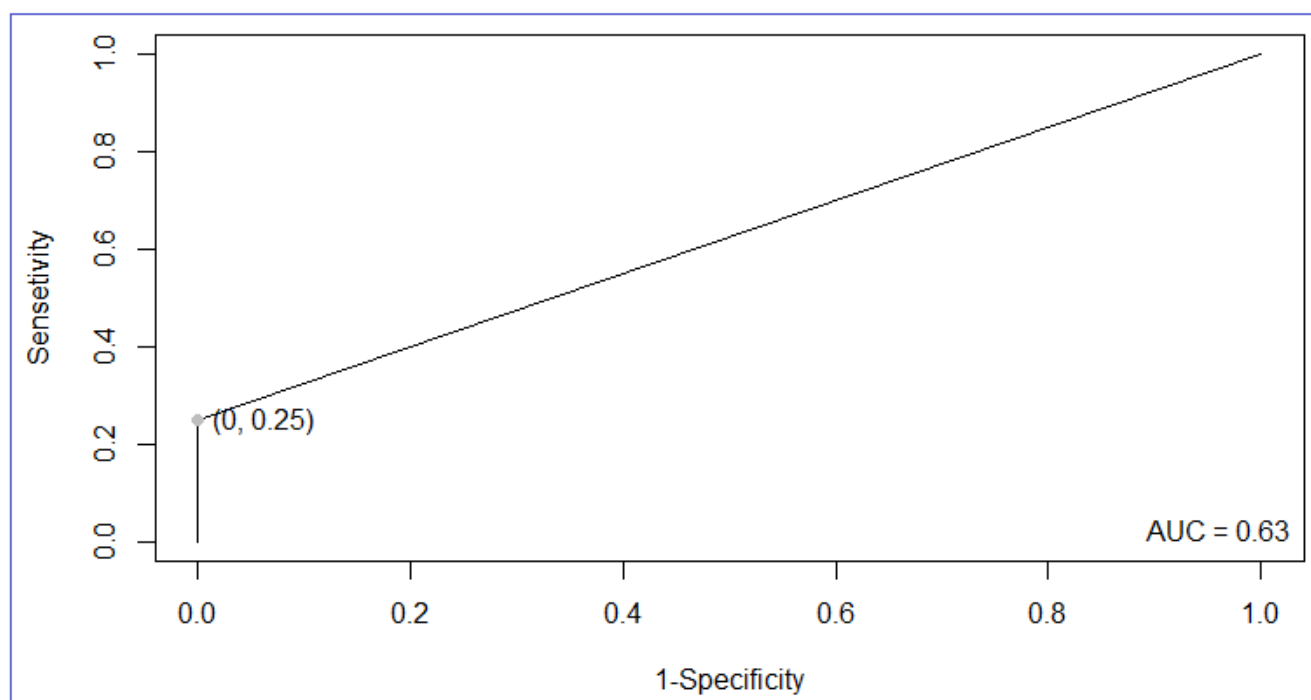
#### II.4.3. Comparaison des courbes ROC de la PCT et de la CRP pour le diagnostic de l'infection bactérienne :

L'aire sous la courbe de la PCT pour le diagnostic de l'infection bactérienne est de 0.81 ce qui signifie que la PCT a une bonne performance pour le diagnostic de l'infection bactérienne chez les patients suivi pour hémopathie (graphique 13).



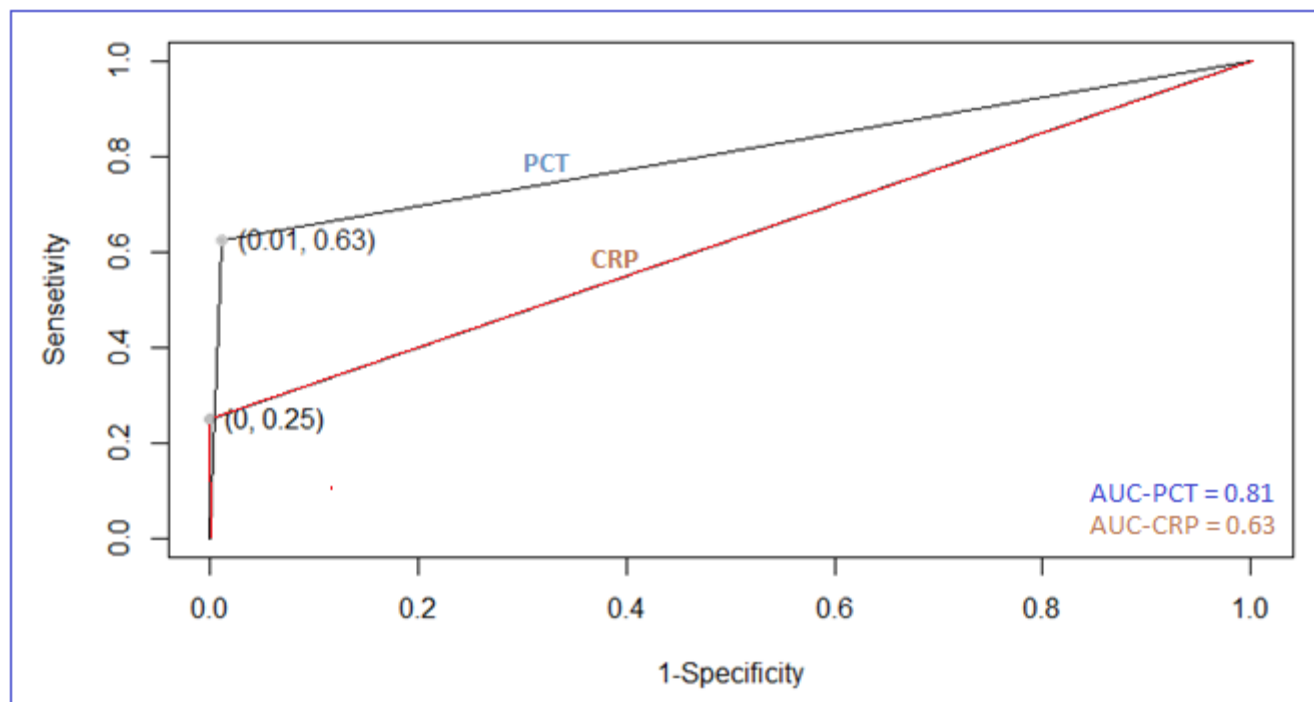
**Graphique 13 :** la courbe ROC de la PCT pour le diagnostic de l'infection bactérienne.

L'air sous la courbe de la CRP pour le diagnostic de l'infection bactérienne est de 0.63, cela signifie que la CRP à une mauvaise performance pour le diagnostic de l'infection bactérienne chez les patients suivi pour hémopathie (graphique 14).



**Graphique 14 :** la courbe ROC de la CRP pour le diagnostic de l'infection bactérienne.

La superposition des deux courbes ROC objective une supériorité de la PCT par rapport à la CRP pour le diagnostic de l'infection bactérienne (graphique 15).



**Graphique 15 :** Comparaison des courbes ROC de la PCT et de la CRP pour le diagnostic de l'infection bactérienne.

#### II.4.4. Calcul de la sensibilité, spécificité, de la VPP et VPN :

A partir de chacune des courbes ROC, on a calculé pour chacun des paramètres biologiques, la valeur seuil donnant le meilleur couple sensibilité/spécificité, VPP et VPN de l'infection bactérienne, chez les patients suivis pour hémopathie. (Tableau 14)

La PCT est caractérisée par une sensibilité supérieure à celle de la CRP (62.7% vs. 25.2%), et une spécificité comparable (98.8% vs. 100%), ainsi qu'une VPP similaire (97% vs 100%) et une VPN meilleure (81.7% vs. 3.8%). Les concentrations seuils permettant le diagnostic optimal d'infection sont 0.2 ng/l pour la PCT et de 20 mg/l pour la CRP.

**Tableau 14 :** Résultats correspondants au meilleur couple sensibilité/ spécificité de la PCT et la CRP.

	PCT	CRP
AUC	0.81	0.63
Seuil	0.2 ng/	20 mg/l
Sensibilité (%)	62.7	25.2
Spécificité (%)	98.8	100
VPP (%)	97	100
VPN (%)	81.7	3.8

### A Retenir :

D'après ces résultats, nous montrons dans notre étude :

- La supériorité de la PCT versus la CRP pour le diagnostic des infections bactérienne chez les patients suivis pour hémopathies malignes (AUC-PCT = 0.81 vs. AUC-CRP = 0.63) ;
- Les données démographiques objectivant la prédominance des malades démunis (niveau socio-économique bas, origine rurale, absence de couverture médicale et le RAMED) ;
- Le coût de la PCT équivalant trois fois celui de la CRP (350 MAD/dosage vs. 100 MAD/dosage).

On recommande l'introduction du dosage de la PCT sérique parmi les analyses médicales réalisées au niveau du laboratoire du CHU Hassan II de Fès, a fin de faciliter l'accès à cet outil diagnostique pour une prise en charge optimale de cette catégorie particulière des malades.

# DISCUSSION

## A. LA PROCALCITONINE

### I. HISTORIQUE

A partir de 1968, la détermination de la calcitonine sérique est utilisée pour le diagnostic des formes héréditaires et sporadiques, du cancer médullaire de la thyroïde [3]. Des augmentations de la calcitonine sont reconnues dans d'autres pathologies tumorales (au 1er rang desquelles le cancer du poumon à petites cellules), mais aussi dans des pathologies non tumorales, telles que pancréatites aiguës, brûlures étendues et méningites [4]. Après la découverte que la calcitonine est issue d'un précurseur, dénommé PCT, l'équipe de Bohuon de l'Institut Gustave Roussy en France, en voulant développer une nouvelle méthode de dosage de la calcitonine, a produit des anticorps dirigés contre son précurseur. En 1984, ils ont mis au point une technique de dosage radio-immuno-métrique standardisée de la PCT. Ils l'ont testée chez plusieurs types de patients, et ont ainsi mis en évidence que le taux de PCT, était particulièrement élevé chez les patients atteints de cancer du poumon à petites cellules. L'exploitation clinique de la PCT semblait alors peu intéressante, et les études cliniques s'y intéressant, ont été abandonnées durant plusieurs années [5]. En 1991, un groupe de médecins militaires français, l'équipe du Dr Carsin, s'est intéressée aux marqueurs de lésions pulmonaires sévères dues à l'inhalation de gaz toxiques. Bohuon leur a suggéré de tester la PCT.

Après plusieurs mois d'études sur des brûlés avec ou sans inhalation de fumée, ils ont constaté que les patients qui avaient des taux élevés de PCT, souffraient du sepsis sévère, ou de choc septique. Du fait des multiples pathologies intriquées chez ces patients brûlés, il était difficile de conclure à une corrélation entre taux de PCT élevé et sepsis (étude non publiée, mais relatée) [5].

C'est ainsi qu'en 1993, à l'hôpital parisien Saint-Vincent-de-Paul, la PCT était dosée dans le sérum d'enfants, témoins ou présentant des infections bactériennes ou virales : les résultats montraient de manière spectaculaire, que la PCT était élevée dans les infections bactériennes, mais normale, dans les infections virales. De plus, la valeur de la PCT semblait corrélée à la sévérité de l'infection [6].

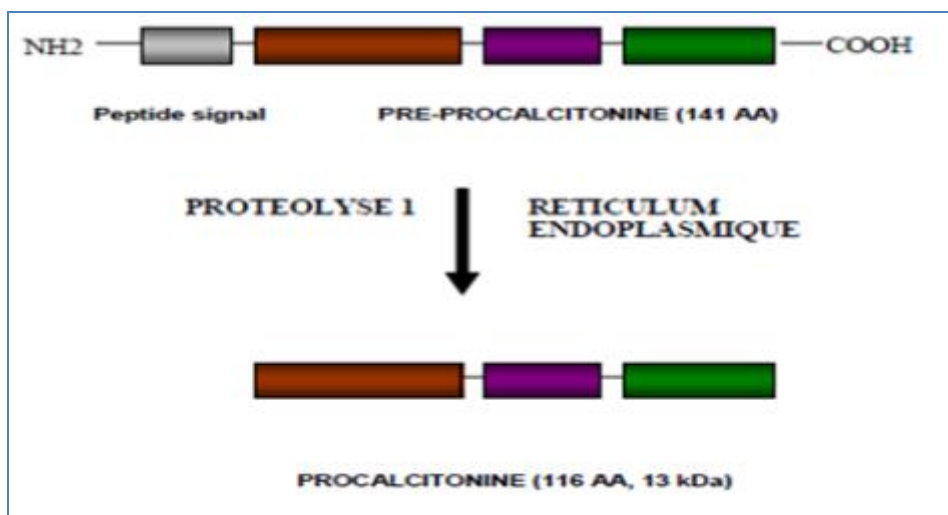
En 1994, l'équipe américaine du Pr Dandona et al, a administré un bolus d'endotoxine à des volontaires sains et dosé la PCT et des cytokines à différents temps, pour en étudier la cinétique [7]. A Bangkok, en 1995, le Pr Smith et al, ont étudié les valeurs de PCT chez des patients atteints de mélioïdose, maladie dont le taux de mortalité est d'environ 50 %. Un lien entre une forte augmentation de la PCT ( $> 100 \mu\text{g/L}$ ) et la mortalité a été mis en évidence [8]. En Australie, en 1994, le Pr Davis et al, observaient une augmentation de la PCT, dans des cas de paludisme sévère [9].

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

## **II. BIOSYNTHESE**

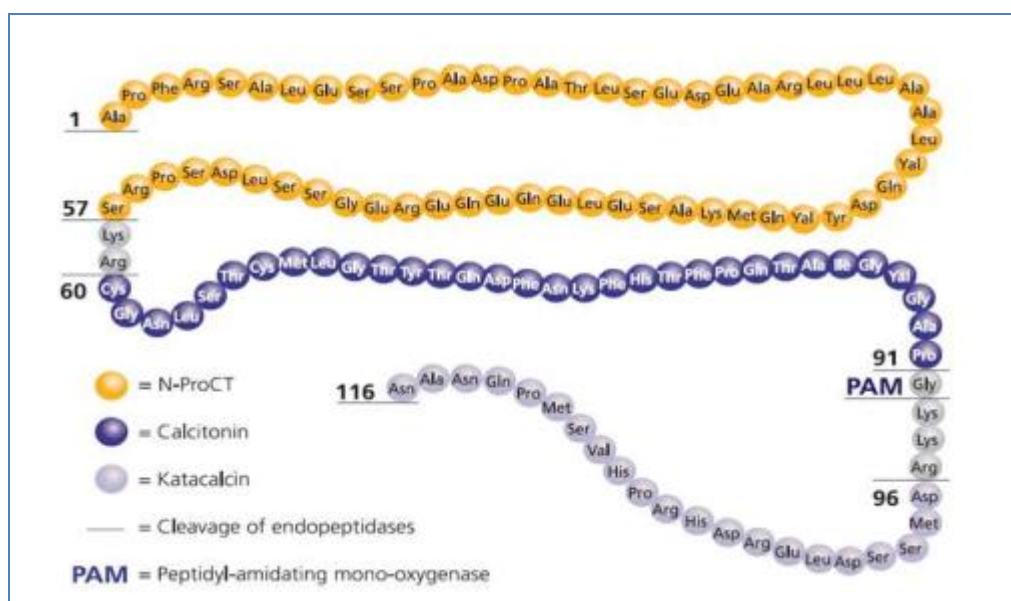
La calcitonine et par conséquent son précurseur, la PCT, est codée par un seul gène des gènes CALC, le gène CALC-I. trois des quatre autres gènes de cette famille CALC-II, CALC-IV et CALC-V, dérivés du même gène ancestral, codent respectivement pour le calcitonin-gene-related-peptide-II (CGRP-II), l'amyline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

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



**Figure 1 :** Représentation schématique de la biosynthèse de la PCT [10].

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



**Figure 2 :** Structure de la PCT [10].



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

- L'amino-procalcitonine du côté N-terminal, constituée des 57 premiers AA ;
- La calcitonine immature (33 AA), partie intermédiaire, qui après amidation de la proline C-terminale, devient la calcitonine active mature de 32 AA ;

La Katalcine ou carboxy-terminal-calcitonin-peptide qui correspond aux 21 derniers résidus de l'extrémité carboxy-terminale (96 à 116).

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

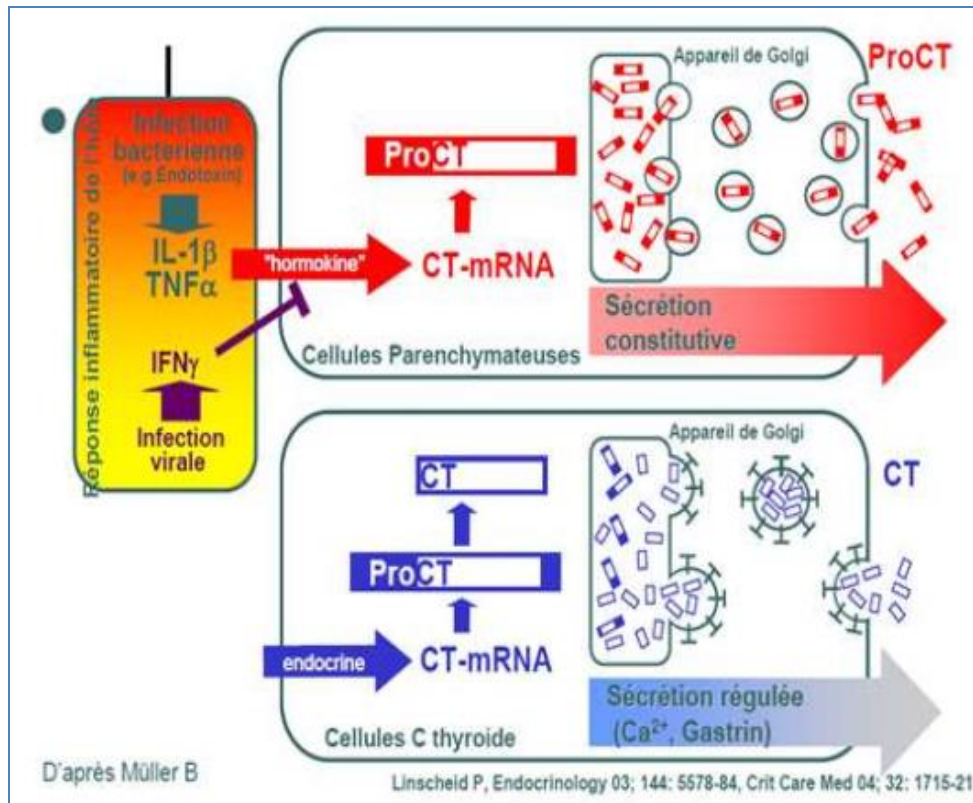
Au cours de l'infection bactérienne, l'expression du gène CALC-I est amplifiée et la PCT est sécrétée sans intervention de la machinerie enzymatique de maturation protéique spécifique [10] (figure 3), mais l'origine de cette importante synthèse reste obscure.

En effet, cette pro-hormone est retrouvée dans le tissu thyroïdien, elle n'est pas sécrétée dans le sérum de sujets sains, alors qu'une concentration très importante peut être observée au cours d'infection sévère. Cette production massive de PCT ne peut être assumée par les seules cellules C thyroïdiennes, d'autant que cette production peut être observée chez des patients infectés et thyroïdectomisés, permettant raisonnablement d'exclure une synthèse thyroïdienne au cours de sepsis [11].

En 2001, chez le hamster où le sepsis est reproduit par un implant péritonéal de bactéries, on retrouve une surexpression du gène CALC-I dans tous les tissus étudiés. Du fait de sa masse, le foie semble le plus gros pourvoyeur de PCT circulante. Ceci a été confirmé par une étude expérimentale de modèle du sepsis chez des babouins hépatectomisés qui a rapporté l'incapacité de ces animaux, à produire de la PCT, laissant suggérer que le parenchyme hépatique serait déterminant [12].

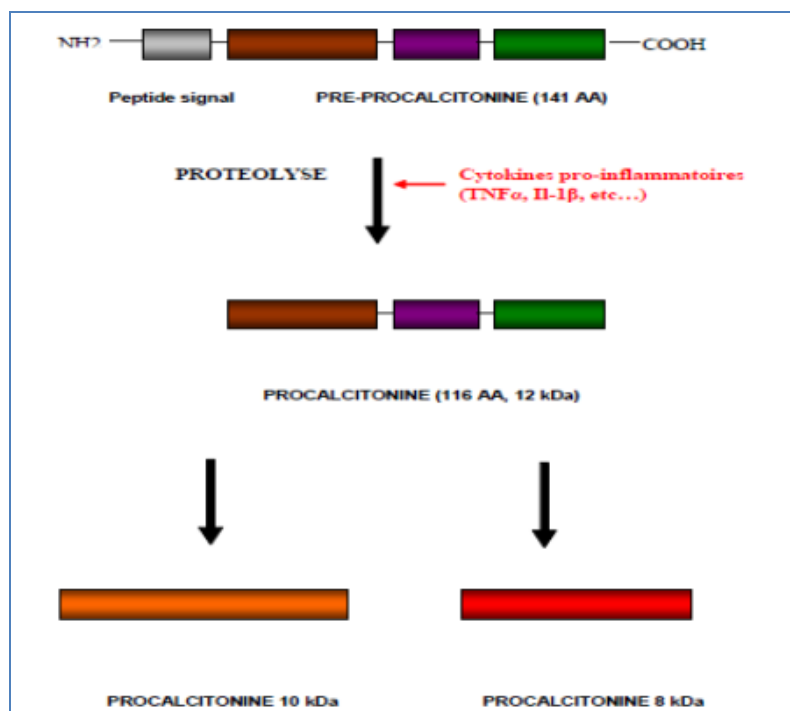
Par ailleurs, une étude in vitro a révélé une stimulation de synthèse de PCT dans des adipocytes humains en culture par le TNF- $\alpha$  et l'interleukine-1 $\beta$ . Cette stimulation est par ailleurs, partiellement inhibée, par l'interféron- $\gamma$ , médiateur impliqué dans la réponse aux infections virales [13]. Cependant, à l'heure actuelle, il n'est pas possible de savoir avec certitude quel tissu ou type de cellules, est majoritairement responsable de la synthèse de PCT au cours du sepsis.

Au cours du sepsis, plusieurs fragments de PCT de PM différents de la forme circulante habituelle ont été identifiés : fragments de 8 et 10 kDa (figure 4). Aucune signification physiopathologique de cette différenciation moléculaire n'a encore été mise en évidence dans le sepsis [13].



**Figure 3 :** Représentation schématique de la synthèse de la PCT dans les conditions normales et au cours d’une infection bactérienne [13].

CT : Calcitonine ; ProCT : Procalcitonine.



**Figure 4 :** Représentation schématique de la PCT et de ses produits de clivage dans les cellules parenchymateuses, en cas d’infection bactérienne [10].

### III. CINETIQUE

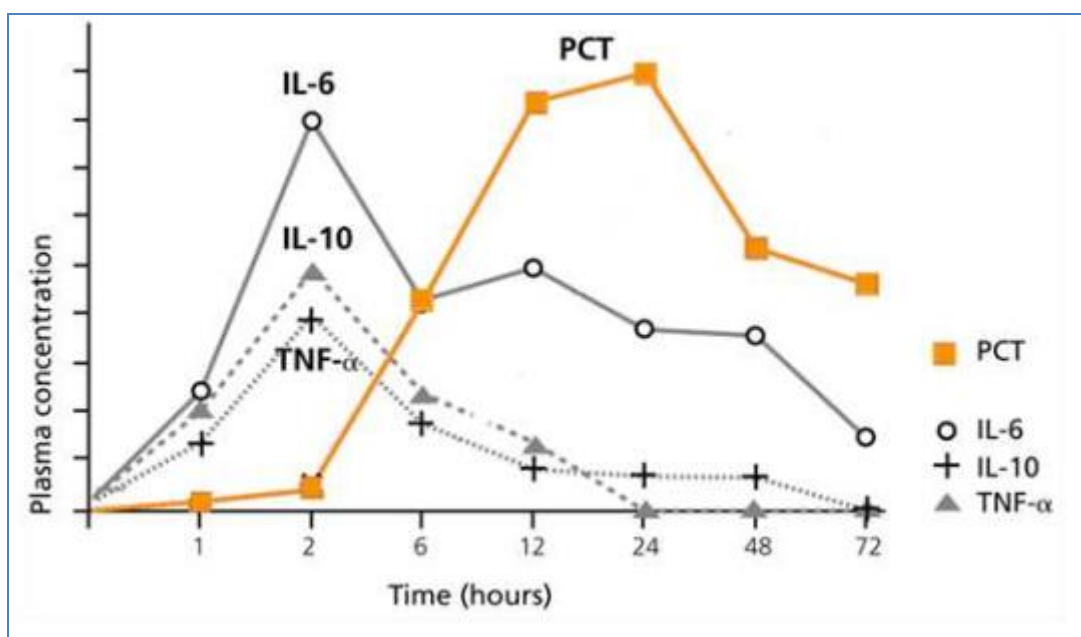
La PCT suit une voie d'expression semblable, aux cytokines. L'activation des cellules de L'immunité, en réponse à des micro-organismes ou à des endotoxines bactériennes, provoque la libération de cytokines de l'inflammation telles que le TNF- $\alpha$  et IL-6. Quand les mécanismes de régulation sont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

En 1994, dans une étude chez des volontaires sains, après injection d'endotoxine d'Escherichia coli, un pic de TNF- $\alpha$  à 90 minutes et d'IL-6 à trois heures avec un retour aux valeurs de base, à six et huit heures respectivement, a été observé. La PCT était détectable à la quatrième heure, atteignait son pic en six heures, puis se maintenait à une valeur stable entre la huitième et la vingt quatrième heure. La synthèse de la PCT suivait immédiatement le pic de TNF- $\alpha$ . La demi-vie de la PCT était de 20 à 24 heures [7].

En 1998, l'étude allemande de Brunkhorst et al rapportait la cinétique de la PCT d'après l'observation d'un sepsis iatrogène provoqué par un traitement intraveineux (sérum de veau déprotéiné) contaminé par Acinetobacter baumannii (figure 5). La PCT était indétectable une heure et demi après l'inoculation (0,01  $\mu\text{g/L}$ ), détectable après deux heures et demi (2,2  $\mu\text{g/L}$ ), atteignait son pic (environ 3 000 fois le taux de base soit 268 $\mu\text{g/L}$ ) au bout de 13 heures et demi. La demi-vie plasmatique était de 22 heures et demi.

Le TNF- $\alpha$  était déjà largement augmenté après une heure et demi (316  $\mu\text{g/L}$ ), atteignait son pic au bout de deux heures et demi (> 1700 $\mu\text{g/L}$ ), et diminuait

ensuite très rapidement (après neuf heures : 44 $\mu$ g/L). L'IL-6 restait à son taux maximum (> 1 540  $\mu$ g/L) entre une heure et demi et 14 heures, puis diminuait ensuite très fortement (84 $\mu$ g/L) [14].

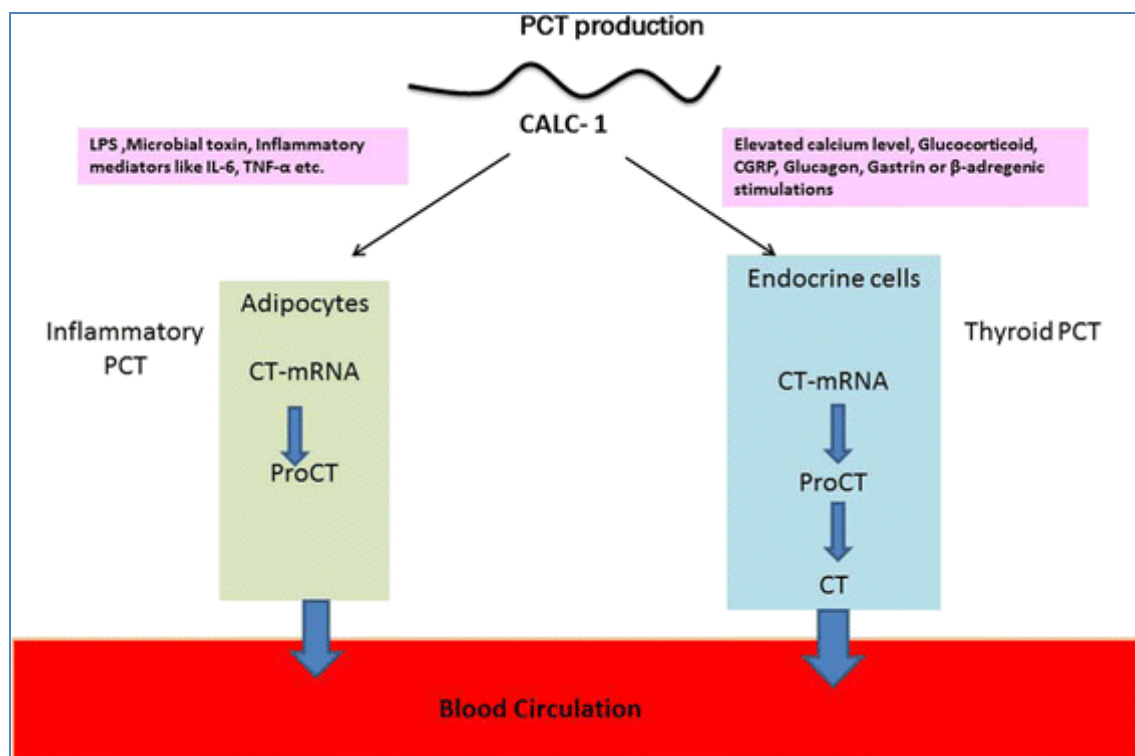


**Figure 5 :** Cinétique de la PCT selon l'étude allemande de Brunkhorst [14].

#### IV. ROLE PHYSIOPATHOLOGIQUE DE LA PCT

Chez le sujet sain la PCT n'a pas de rôle physiologique connu, excepté celui de servir de précurseur à la calcitonine. En cas d'inflammation systémique (d'origine infectieuse bactérienne) le rôle exact de la PCT au sein de la cascade de l'inflammation n'est pas complètement établi. Mais la PCT semble être plus qu'un simple médiateur. Elle semble avoir un rôle physiopathologique. En effet, deux études chez l'animal, l'une chez le hamster, l'autre chez le porc montrent que dans un modèle expérimental de péritonite, l'injection de PCT augmente la mortalité des animaux. Inversement, l'administration d'anticorps dirigés contre la PCT protège quasi-systématiquement de décès par sepsis, que l'anticorps soit administré de manière prophylactique, une heure avant l'infection intra-péritonéale, ou thérapeutique 24 heures plus tard [15, 16].

Une autre étude in vitro sur des monocytes humains rapporte un effet chimiotactique dose dépendant de la PCT sur ces cellules [17].



**Figure 6 :** Production de la PCT en cas d'inflammation et dans les conditions normales [18].

## V. TECHNIQUES DE DOSAGE DE LA PROCALCITONINE

### V.1. Conditions pré-analytiques :

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

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

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

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

## **V.2. Techniques de dosage :**

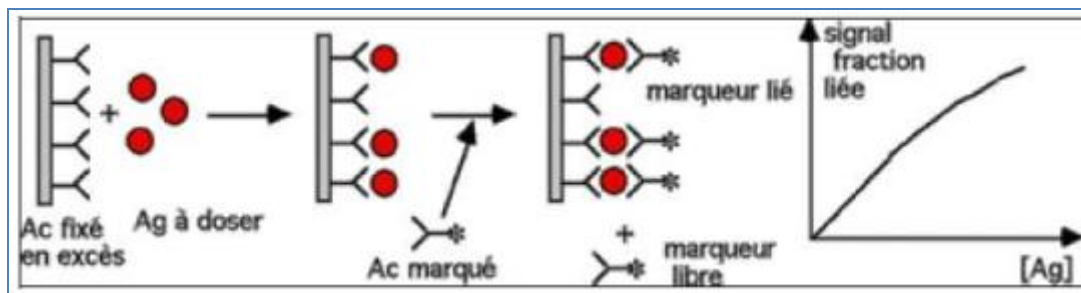
Plusieurs techniques de dosage existent sur le marché, chacune apportant son intérêt.

### **V.2.1. Immuno-dosage en chimiluminescence :**

#### **V.2.1.1. Test manuel : LIA (BRAHMS) :**

Ce test est basé sur la technique sandwich, en utilisant deux anticorps monoclonaux qui sont placés en excédent. On pipette 20µl de l'échantillon, qui peut être, soit du plasma soit du sérum, et 250µl de traceur dans le tube revêtu d'un anticorps monoclonal spécifique de la katalcalcine. Le traceur est un anticorps anti-catacalcine monoclonal, marqué à l'acridine. On laisse incuber pendant une heure à température ambiante (18-25°C) sur un appareil rotatif horizontal.

Après incubation, on enlève le traceur par un lavage soigneux que l'on effectue 3 fois. On laisse sécher 10 min. il se produit donc une réaction de type sandwich (figure 7) par laquelle l'anticorps luminescent est lié à la surface de tube.



**Figure 7 :** Schéma représentant la technique sandwich.

On mesure ensuite le résultat pendant 1 seconde dans un luminomètre. La taille du signal luminescent, est directement proportionnelle à la concentration en PCT. On calcule le résultat à partir d'une courbe standard, qui est établie sur les valeurs de signal luminescent des standards apportés. On peut également lire les concentrations de PCT inconnues, sur une courbe modèle établie par BRAHMS et qui donne les valeurs du signal de luminescence des calibreurs apportés. La procédure dans son ensemble dure environ 2 heures 30.

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

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

#### V.2.1.2. Essai automatisé : LIAISON (BRAHMS) :

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



On pipette 75µl d'échantillon, soit du sérum, soit du plasma, et 100 µl de traceur anticorps dans le tube test. Le traceur est un anticorps anti-calcitonine monoclonal, marqué par l'isoluminol. Une première incubation est effectuée pendant 10 minutes. Puis, on additionne 20µl de particules revêtues d'anticorps magnétiques. Ce sont des anticorps antikatacalcine monoclonaux de souris. Une deuxième incubation est faite pendant 10 minutes. Un cycle de lavage soigneux est réalisé pour éliminer l'excès de traceur. La mesure est faite en 3 secondes et le calcul est fait automatiquement par le système. La procédure dure environ 30 à 45 minutes L'automate peut délivrer jusqu'à 180 résultats par heure.

L'avantage de ce test est la rapidité d'obtention du résultat. De plus, il n'y a pas d'effet crochet jusqu'à 1000 µg/L.

Par contre, comme pour le LIA, on note une faible sensibilité fonctionnelle avec une limite de détection à 0,3µg/L.

### V.2.2. Immuno-dosage en électro-chimiluminescence :

Il s'agit du test Elecsys PCT qui s'utilise sur les analyseurs Elecsys et Cobasmodular E170 (figure 8) produits par le laboratoire ROCHE. Dans une prise d'essai de 30µl, l'antigène est mis en présence d'un anticorps monoclonal anti- PCT spécifique biotinylé et d'un anticorps monoclonal anti PCT spécifique marqué au ruthénium. Il se produit alors une réaction de type sandwich.



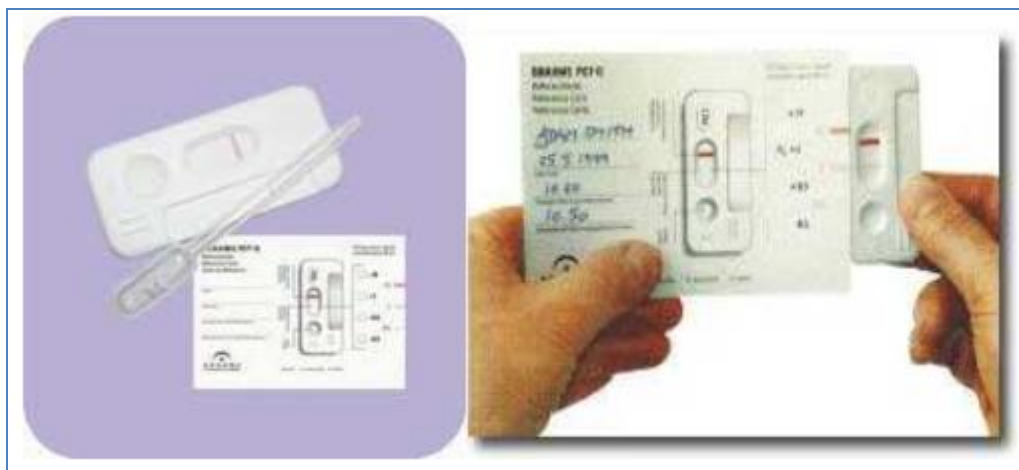
**Figure 8 :** analyseur Elecsys [19] et Cobasmodular E 170 [20].

Les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide, par une liaison streptavidine–biotine. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode, déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur. Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée pour l'analyseur utilisé, par une calibration en deux points, et une courbe de référence mémorisée dans les codes– barres du réactif. La durée totale du cycle analytique est de 18 minutes. La sensibilité fonctionnelle est importante, avec une limite de détection inférieure à 0,06 µg/L. La sensibilité analytique est de 0,02µg/L. Le test ne montre pas de réactions croisées avec les substances suivantes : Katalcalcine humaine, calcitonine humaine, neuropeptide alpha–CGRPb humain, bêta–CGRP humain.

### **V.2.3. Immuno–chromatographie : PCT–Q (BRAHMS) :**

Il s'agit d'un test permettant la mesure de la PCT dans le sérum ou le plasma (figure 9). Il est indépendant d'un appareil avec un temps d'incubation de 30 minutes, sans nécessité de calibrage.

Le test utilise un anticorps anti–katalcalcine de souris monoclonal (traceur) conjugué avec de l'or colloïdal, et un anticorps anti–calcitonine polyclonal de mouton (en phase fixe). Après l'application de l'échantillon, un complexe anticorps–antigène marqué apparaît. Ce complexe bouge au moyen d'une force capillaire, à travers le système de test et passe ainsi la zone de la bande du test. Là, le complexe anticorps–antigène marqué, se lie à l'anticorps anti–calcitonine fixé et forme un complexe sandwich.



**Figure 9** : Test PCT- Q (BRAHMS) [21].

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

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

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

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

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

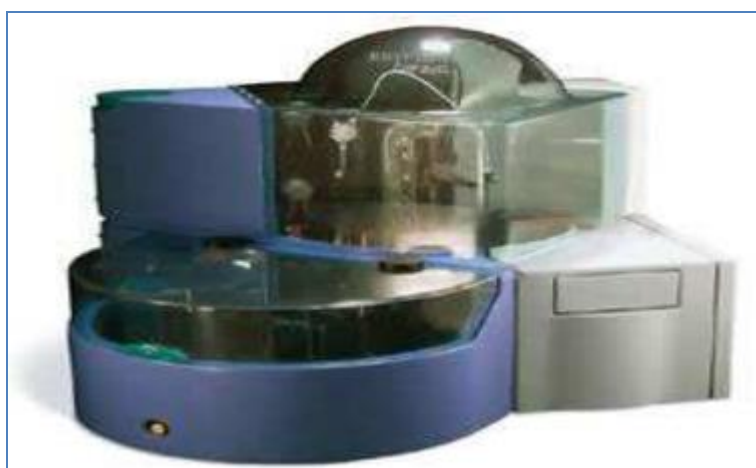
#### V.2.4. Dosage immuno-enzymatique: VIDAS (BRAHMS) :



**Figure 10 :** Appareil de VIDAS (BRAHMS) [21].

Il s'agit d'une méthode immunologique, dont le principe, associe une méthode immuno-enzymatique à une détection finale en fluorescence (figure 10).

#### V.2.5. Immuno-dosage en phase homogène :



**Figure 11 :** Appareil Kryptor BRAHMS [21].

Il s'agit du test automatisé quantitatif Kryptor (BRAHMS) (figure 11). Il repose sur un immuno-dosage en phase homogène, (technique sandwich) utilisant la technologie TRACE qui est basée sur un transfert d'énergie non radiatif amplifié entre un donneur et une molécule acceptrice, résultant d'une réaction immunitaire isolée. Elle permet d'effectuer des mesures en phase homogène. Ses atouts :

- Une mesure extrêmement précise ;
- Une excellente reproductibilité ;
- Une incubation d'une durée réduite ;

- Une évaluation anticipée du résultat final permettant des dilutions « intelligentes » offrant un gain de temps ;
- Pas d'étapes de séparation peu de déchets liquides.

## **VI. LIMITES DE DOSAGE DE LA PCT :**

### **V.1. Faux négatifs :**

La PCT est avant tout, un marqueur d'infection bactérienne sévère. Ce qui signifie qu'une infection localisée, ne s'accompagnera pas systématiquement d'une élévation significative du marqueur. C'est le cas des abcès des parties molles, des médiastinites, ou de l'appendicite aiguë non compliquée [22]. De même, il est en théorie possible chez un patient vu très précocement, d'être dans les trois à quatre heures précédant l'apparition de PCT dans le sérum. Il faut alors, savoir répéter le dosage 12 à 24 heures plus tard.

La PCT semble s'élever plus souvent, lorsque la bactérie en cause, est un pyogène que lorsqu'il s'agit d'un germe atypique ou intracellulaire. En effet certaines infections notamment dues à des bactéries intracellulaires, ne s'accompagnent pas d'une élévation de PCT : outre certaines pneumopathies atypiques, c'est le cas de la brucellose, de la maladie de Lyme et de la tuberculose [23].

Une circonstance particulière pouvant expliquer un dosage faussement négatif de PCT, est la présence d'une antibiothérapie efficace au moment du dosage. En effet, chez un patient sous antibiothérapie, compte tenu de la cinétique de décroissance rapide du marqueur, la PCT peut se normaliser très rapidement, alors même que la fièvre n'a pas disparu, dès lors cette antibiothérapie est active sur la bactérie causale. Cette particularité, est difficilement interprétable, en terme diagnostique chez un patient sous antibiotique. Il a été rapporté, chez une

population adulte, que la sensibilité de la PCT pour le diagnostic d'infection systémique (et pour un seuil à 0,5 µg/L) passait de 14 à 39% respectivement selon que les patients étaient ou non déjà traités par antibiotique à leur arrivée aux urgences [24].

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

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

Il existe des situations cliniques non infectieuses, associées à une augmentation de la PCT. Cette réactivité du marqueur, pourrait s'expliquer tantôt par un mécanisme physiopathologique impliquant le TNF- $\alpha$ , tantôt par l'implication des cellules C de la thyroïde, ou de cellules proches de par leur origine embryologique. Le premier cas de figure pourrait expliquer l'élévation de la PCT au cours du syndrome d'activation macrophagique, de la maladie de Kawasaki, du coup de chaleur, dans tous les premiers jours du polytraumatisé ou après injection d'OKT3 en post- transplantation d'organe [25]. La seconde hypothèse, pourrait expliquer l'élévation du marqueur au cours de certains carcinomes bronchiques, à petites cellules, ou cancers médullaires de la thyroïde [26].

Par ailleurs, il existe probablement d'autres voies de stimulation de la synthèse de la PCT, comme en témoigne l'augmentation de ce marqueur dès les premiers jours chez les grands brûlés, (en absence de TNF- $\alpha$  détectable ou infection documentée) ou chez le nouveau-né dans le premier jour de vie [27, 28].

De même, une étude menée chez des patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, a rapporté des valeurs médianes de PCT de

3,7+/- 6,6 µg/L au premier jour de fièvre, lors des réactions de rejet du greffon contre l'hôte [29].

Une étude a rapporté une élévation de la PCT dans une cohorte de 22 patients, atteints d'un syndrome d'hyper-IgD [30].

L'insuffisance rénale chronique non terminale, ne modifie pas les valeurs de base de PCT. En revanche, les patients en insuffisance rénale préterminale, ou bénéficiant de séances itératives d'hémodialyse, ont des valeurs de PCT entre 0,5 et 1,5 µg/L en dehors de tout contexte infectieux [31, 32].

**Tableau 15 :** Dosage de la PCT : faux positifs et faux négatifs [33].

Faux positifs	Faux négatifs
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Syndrome d'activation macrophagique ;</li> <li>▪ Maladie de Kwasaki ;</li> <li>▪ Coups de chaleurs (brulures) ;</li> <li>▪ Traumatisme sévère ou inflammation ;</li> <li>▪ Post-transplantation d'organe ;</li> <li>▪ Carcinomes bronchiques ;</li> <li>▪ Cancer médullaire de la thyroïde ;</li> <li>▪ Chez le nouveau-né (le 1<sup>er</sup> jour) ;</li> <li>▪ Syndrome d'hyper-IgD ;</li> <li>▪ Insuffisance rénale préterminale sous hémodialyse ;</li> <li>▪ Interférence des anticorps présents dans le sérum.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Utilisation des méthodes de dosage très peu sensibles ;</li> <li>▪ Infection strictement localisée (ex : Abscesses des parties molles) ;</li> <li>▪ Médiastinites ;</li> <li>▪ Appendicite aiguë non compliquée ;</li> <li>▪ Dosage précoce ;</li> <li>▪ Certaines infections à des bactéries intracellulaires (la brucellose, la maladie de Lyme et la tuberculose) ;</li> <li>▪ La présence d'une antibiothérapie efficace au moment du dosage.</li> </ul>

### V.3. Coût du dosage :

Un dosage sérique de PCT, code au Maroc pour un B382 [34], soit à ce jour 350 MAD. Il n'y a pas pour l'instant d'étude médico-économique, sur le surcoût ou l'économie que représenterait une généralisation de l'utilisation de la PCT en

infectiologie. Cet aspect économique, a cependant, été évoqué dans deux études : L'étude de Christ-Crain 2004, citée précédemment, montre que le coût de l'antibiothérapie par patient est diminué de plus de la moitié (202 € versus 96 €) dans le groupe « PCT » [35].

Dans l'étude de : Christ-Crain 2006, sur les PAC, là encore, et fort logiquement, une diminution du coût de l'antibiothérapie dans le groupe PCT (190€ versus 100€), le coût des dosages initiaux et répétés de PCT, entraînait un surcoût dans le groupe « PCT » (290€ versus 190€) [36].

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

## **VII. Utilité de la Procalcitonine dans l'antibiothérapie :**

L'introduction des antibiotiques a eu lieu au milieu du 20<sup>ème</sup> siècle. L'utilisation abusive et excessive des antibiotiques est à l'origine de La misère connue sous le nom de résistance aux antibiotiques par les agents pathogènes [18].

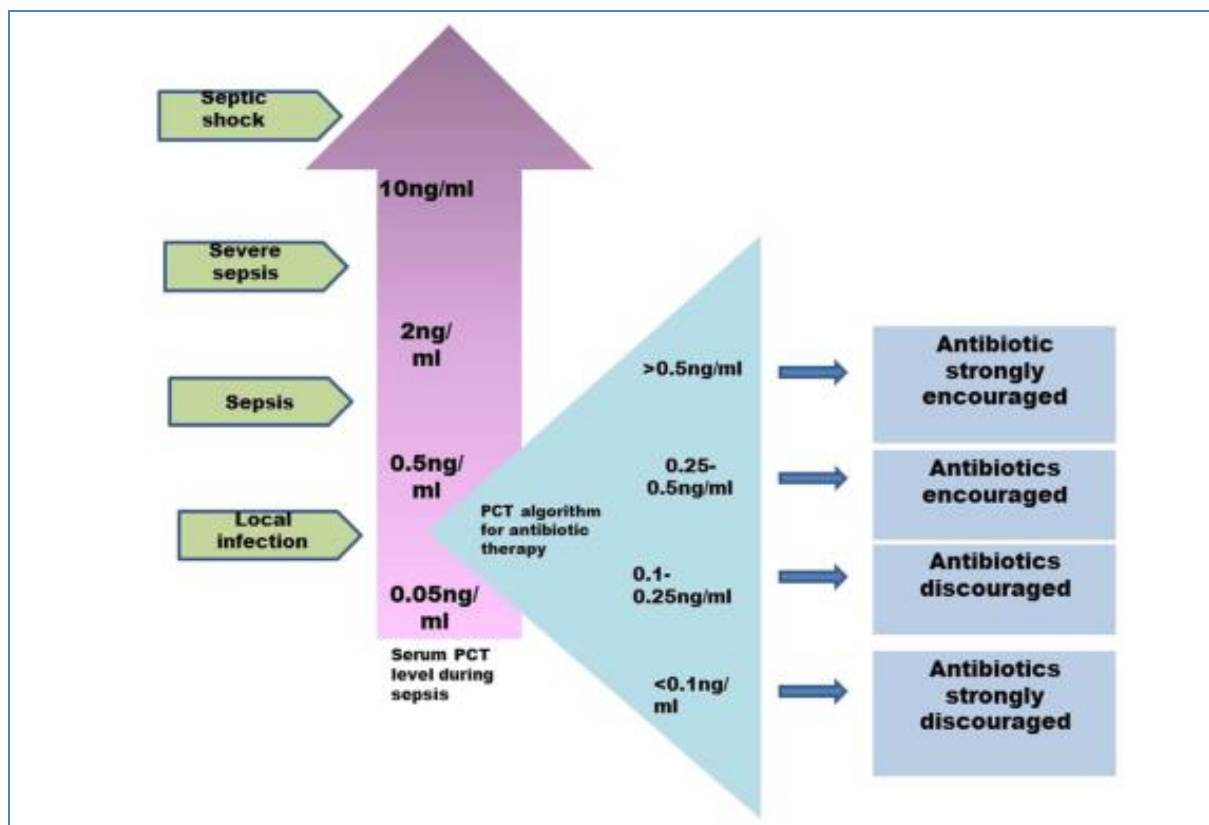
L'utilisation judicieux d'antibiotiques est d'une importance vitale en thérapie clinique [37].

La mise en œuvre d'une gestion responsable des antibiotiques aide à contrôler leur prescription inutile et à garantir l'efficacité du traitement [38]. L'utilisation inappropriée des médicaments peuvent conduire au développement des résistances aux antibiotiques chez les patients [39]. Il est obligatoire de réduire la prescription «



aveugle » des médicaments pour éviter l'évolution de l'infection secondaire aux antibiotiques et empêcher la survenue d'une pharmaco-résistance [18].

Un marqueur idéal devrait faciliter le diagnostic précoce et permettre de dépister la maladie et faciliter les interventions et les décisions thérapeutiques. La PCT est un meilleur choix par rapport aux autres marqueurs qui satisfait ces caractéristiques. Un algorithme basé sur la valeur de la PCT (Figure 12) peut réduire l'exposition aux antibiotiques chez les patients septiques [40]. La mesure du niveau de la PCT est recommandée pour guider l'antibiothérapie [41].



**Figure 12 :** Algorithme de l'antibiothérapie selon la valeur de la procalcitonine [18].

## B. Protéine C–Réactive(CRP)

### I. Données physiopathologiques :

La protéine C–réactive (CRP) est l'archétype des protéines de l'inflammation aiguë chez l'homme : élévation rapide de sa concentration sérique (8 à 12 heures après le stimulus inflammatoire), forte amplitude de variation et demi-vie courte (19 heures).

Sa dénomination est liée à sa propriété de réagir avec le polysaccharide C du pneumocoque en présence d'ions  $Ca^{++}$ , comme décrit historiquement par Tillet et Francis en 1930 [43].

#### I.1. Structure :

Les principales caractéristiques structurales et physicochimiques de la CRP sont présentées dans le (tableau 16).

**Tableau 16 :** Principales caractéristiques structurales de la CRP [44].

Masse moléculaire	118 kDa
Nombre de sous-unités	5 (pentraxine)
Nombre d'acides aminés par sous-unité	206
Degré de glycosylation	0
Symétrie	Cyclique
Migration à l'électrophorèse sur acétate de cellulose	$\gamma$ rapide ou $\beta$ lente
Point isoélectrique généralement rapporté dans la littérature	7,9

#### I.2. Synthèse. Métabolisme :

La synthèse de la CRP est hépatocytaire. Elle est sous le contrôle de cytokines, essentiellement l'interleukine IL6. L'IL1 a une action synergique [45]. Certains travaux montrent une faible production extrahépatique de CRP : cellules T et cellules

Natural killer (NK). La demi-vie de la CRP est de 19 heures [18]. Aucun déficit n'a été rapporté à ce jour, et cette protéine est remarquablement conservée au cours de l'évolution.

### **I.3. Fonctions biologiques [46] :**

Les fonctions biologiques de la CRP sont encore mal élucidées. La CRP possède une affinité dépendante du calcium pour de nombreux ligands. Cette liaison initie l'activation de différents systèmes de défense de l'hôte. La phosphoryl-choline représente le site de liaison de la CRP sur son ligand de référence, le polysaccharide C du pneumocoque. Chaque monomère de CRP possède un site de liaison pour la phosphoryl-choline.

La CRP ne se fixe que sur les membranes cellulaires altérées. Elle reconnaît donc les cellules lésées. Ceci est confirmé par sa liaison à des composants nucléaires tels que la chromatine, les histones, le polypeptide de 70 kDa de la ribonucléoprotéine U1.

Une fois fixée à ses ligands, la CRP est capable d'activer le système du complément par la voie classique après liaison du C1q, comme les complexes immuns. Cette activation conduit à la formation des anaphylatoxines C3a et C4a, et des opsonines C4b et C3b. Les propriétés biologiques principales de la CRP présente au niveau des foyers inflammatoires sont donc :

- De se lier à des structures altérées ou étrangères soit endogènes (membranes lésées, chromatine exposée, débris cellulaires), soit exogènes (bactéries, parasites) ;
- De déclencher par cette liaison les différents mécanismes de défense de l'hôte : initiation de l'adhérence, activation du système complémentaire, stimulation de l'opsonisation et de l'activité des cellules phagocytaires.

Les propriétés métaboliques et les fonctions biologiques de la CRP sont présentées dans le (tableau 17).

**Tableau 17** : Propriétés métaboliques et fonctions biologiques de la CRP [44].

<b>Gène</b>	Sur chromosome 1
<b>Nombre d'exons</b>	2
<b>Lieu de synthèse</b>	Hépatocyttaire
<b>Inducteurs de synthèse</b>	IL-6 essentiellement, effet synergique de l'IL-1
<b>Synthèse par le fœtus et le nouveau-né</b>	Oui
<b>Passage trans-placentaire</b>	Non
<b>Demi-vie</b>	19 heures
<b>Déficit chez l'homme</b>	Aucun
<b>Ligands</b>	
<b>Ca<sup>2+</sup> dépendant</b>	Polysaccharide C Phosphoryl-choline Chromatine C1q Lipoprotéines
<b>Ca<sup>2+</sup> indépendant</b>	Fibronectine Protamine Héparine
<b>Interaction cellulaire via des récepteurs</b>	Neutrophiles Monocytes/macrophages Lymphocytes
<b>Fonctions biologiques</b>	Activation du complément par la voie classique Opsonisation Stimulation de cellules Phagocytaires

## **II. Étape pré-analytique :**

### **II.1. Milieux biologiques et modalités de recueil :**

La CRP peut être mesurée dans le sérum ou le plasma. Le sérum est néanmoins préférable car plus limpide. L'hémolyse et la bilirubine sont sans influence sur le dosage. Les échantillons lactescents ne peuvent être analysés en immuno-précipitation en milieu liquide classique, car ils fournissent des « blancs » élevés et la CRP interagit avec certaines structures lipidiques. La CRP forme un précipité avec le soluté Intralipid®.

La CRP peut aussi être quantifiée dans d'autres milieux biologiques que le sérum : liquides d'ascite, pleural ou synovial, liquide céphalorachidien. Ce dernier milieu nécessite l'utilisation de méthodes très sensibles.

### **II.2. Conditions de transport et de conservation :**

Les échantillons peuvent être conservés une semaine à +4°C et plusieurs mois à -20°C.

## **III. Techniques de dosage et performances des techniques :**

Il faut noter qu'à l'électrophorèse des protéines sériques, une CRP supérieure à 100 mg/L peut se signaler par une légère bande en position gamma (surtout si les immunoglobulines sont diminuées).

La quantification de la CRP nécessite la mise en œuvre de techniques immunochimiques.

### **III.1. Techniques de référence :**

Il n'en existe pas, mais un matériau secondaire sérique de référence (CRM 470) certifié par le Bureau communautaire de référence est disponible [47]. Il est titré à

39 mg/L par rapport au matériau de référence primaire de l'Organisation mondiale pour la santé (OMS) 85/506.

### **III.2. Techniques recommandées :**

La CRP doit être impérativement mesurée par une technique rapide, car la demi-vie de cette protéine est brève, et ce test est généralement prescrit dans un contexte d'urgence. Il est recommandé d'utiliser des méthodes quantitatives d'immuno-précipitation en milieu liquide (immuno-néphélométrie, immuno-turbidimétrie) du fait de leur rapidité d'exécution et de leur possibilité d'automatisation. L'immuno-turbidimétrie est la technique la plus employée (77,5 % des laboratoires ayant participé au contrôle de qualité national en 1999).

Dans le cadre d'une utilisation clinique, l'immuno-diffusion radiale (IDR) et l'enzyme-linked-immuno-sorbent-assay (Elisa) doivent être abandonnées.

Les méthodes semi-quantitatives utilisant l'agglutination de particules de latex recouvertes d'anticorps anti-CRP ne doivent pas être employées, car soumises à un certain nombre de causes d'erreur (excès d'antigène, interférence du facteur rhumatoïde). Les techniques mettant en œuvre des anticorps monoclonaux liés à des particules de sels d'or (Nycogard-CRP®) proposées pour le sérum et le sang total ne sont également que semi-quantitatives.

### **III.3. Performances des techniques et causes d'erreur :**

Les techniques d'immuno-précipitation en milieu liquide aujourd'hui disponibles sont rapides (inférieur à 10 minutes). Leur précision est satisfaisante (CV < 5 %) dans un domaine de mesure compris entre 20 et 150 mg/L. Cependant, en immuno-précipitation classique pour des valeurs proches de la limite de détection (quelques mg/L), les CV sont beaucoup plus élevés, et les interférences plus importantes du fait de la faible dilution des milieux biologiques. Ainsi, l'interférence

du facteur rhumatoïde (FR) a été rapportée pour certaines techniques [45] ; elle est liée à la réaction du FR avec les anticorps de mammifères renfermés dans les antisérums. De même, les anticorps hétérophiles peuvent conduire à des erreurs par excès [48].

L'introduction de techniques d'immuno-précipitation sensibilisées « immunolatex » a permis de supprimer la plupart des interférences du fait de la dilution très importante des échantillons. Ces techniques sensibilisées ont une limite de quantification plus basse (0,11 à 0,31 mg/L) et sont linéaires entre 0,3–10 mg/L [49] (tableau 18). Ces performances permettent d'utiliser la CRP dans le contexte clinique cardiovasculaire.

Il faut toujours contrôler l'absence d'excès d'antigène, en sachant que des concentrations de CRP s'élevant jusqu'à 600 mg/L peuvent être observées dans le sérum.

Si la précision du dosage de la CRP pour une technique donnée est généralement acceptable, la dispersion des résultats inter-techniques reste encore trop importante, malgré l'introduction du CRM470. Ainsi, lors du contrôle de qualité national de 1999, le CV tronqué « toutes techniques » est de 17 % pour un sérum de valeur cible 17 mg/L. Les systèmes fermés fournissent en général des résultats plus homogènes, et les CV de la néphélométrie sont légèrement inférieurs à ceux de la turbidimétrie. En matière de justesse, certaines techniques s'écartent de 10 à 15 % des valeurs cibles.

**Tableau 18 :** Caractéristiques des principales techniques d’immuno-précipitation dites « ultrasensibles » appliquées au dosage de la CRP [49].

Fournisseur	Méthodologie	Appareillage	Domaine analytique annoncé (mg/L) (fournisseur)	Limite de quantification (mg/L)
Dade Behring	IN	BN II	0,175–11	0,15
Daïchi	IT	Hitachi 911	0,2–60	0,31
DPC	IL	Immulite 2000	0,1–250	0,19
Olympus	IT	Olympus AU 640	0,5–20	0,26
Roche	IT	Hitachi 917	0,1–20	0,19
Wako	IT	Hitachi 917	0,05–10	0,11

DPC : Diagnostic Products Corporation ; IN : immuno-néphélométrie ; IL : immuno-luminométrie ; IT : immuno-turbidimétrie

## IV. Interprétation des résultats :

### IV.1. Variations physiologiques :

La CRP n’est pas influencée par la grossesse et l’imprégnation estrogénique. Elle ne connaît pas de variations nyctémérales [50].

### IV.2. Valeurs usuelles en fonction de l’âge et du sexe :

Chez le nouveau-né, les concentrations de la CRP sont indépendantes de celles de la mère. La CRP s’élève légèrement dans les 48 premières heures de vie (95<sup>e</sup> percentiles : 5 mg/L à la naissance, 14 mg/L à 24 heures et 9,7 mg/L à 48 heures) [51]. L’influence du sexe n’est pas clairement établie.

La distribution de la CRP chez l’adulte est log-normale. Il faut souligner que la très grande majorité des concentrations de CRP observée chez les individus normaux est inférieure à 5 mg/L et se situe en dessous de la limite de détection des méthodes classiques. Dans la littérature, les médianes des valeurs de référence sont comprises entre 0,6 et 1 mg/L, avec des extrêmes situés entre 0,07 et 29 mg/L [52]. Ainsi, pour certains sujets, une augmentation de la CRP d’un facteur 10 par rapport



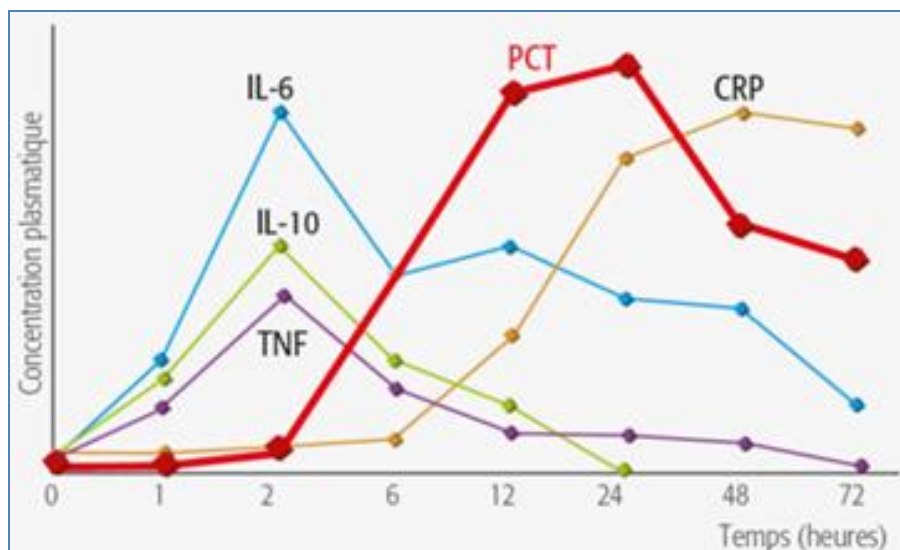
à une valeur habituelle de 0,5 mg/L correspond encore à des valeurs situées dans l'intervalle de référence. Pour un individu sain donné, la concentration de la CRP est relativement stable au cours du temps, alors que les variations interindividuelles sont très importantes.

## **C. Procalcitonine versus Protéine C-réactive :**

Les marqueurs traditionnels de l'inflammation systémique, tels que la CRP, la vitesse de sédimentation et le taux de leucocytes, se sont également avérés d'une utilité limitée chez les patients en sepsis en raison de leur faible sensibilité et spécificité pour l'infection bactérienne. De plus, les cultures microbiologiques, la méthode gold standard pour le diagnostic de septicémie, prennent souvent beaucoup de temps et ne reflète pas la réaction de l'hôte à une inflammation systémique ou à l'apparition d'un dysfonctionnement d'un organe, elle est parfois trompeuse avec des rapports de faux positifs ou de faux négatifs. Ces lacunes dans la culture et les tests sanguins disponibles ont conduit les chercheurs à trouver d'autres marqueurs plus sensibles et spécifiques. Au cours des dernières années, la PCT a fait l'objet de beaucoup d'attention en tant que marqueur spécifique et précoce de l'inflammation systémique, de l'infection et du sepsis, chez l'enfant comme chez l'adulte [53,54]. Elle s'avère être supérieure à la CRP en termes de précision d'identification et d'évaluation de la gravité de la septicémie.

L'hyperprocalcitoninémie dans l'inflammation systémique ou l'infection se produit dans les 2-4 heures, et atteint souvent son pic de concentration en 8 à 24 heures et persiste aussi longtemps que le processus inflammatoire continue. La demi-vie du PCT est approximativement 24 heures. Donc, sa concentration se normalise assez rapidement avec le rétablissement du patient [55].

En comparaison à la concentration de la CRP qui nécessite 12 à 24 heures pour augmenter et reste élevée pendant 3 à 7 jours. Puisque la concentration de la PCT augmente plutôt et se normalise davantage rapidement que celle de la CRP, la PCT présente l'avantage du diagnostic précoce de la maladie, ainsi qu'un meilleur suivi de sa progression [56].



**Figure 13 :** Profils cinétiques de différents biomarqueurs d'infection bactérienne [57].

Un certain nombre d'études ont montré que l'utilisation systématique du PCT pour le diagnostic et la surveillance de la septicémie peuvent également avoir un impact positif sur la réduction des antibiotiques, permettant ainsi un séjour plus court dans l'unité de soins intensifs et des coûts hospitaliers inférieurs. Ce qui sera également bénéfique dans la lutte contre l'augmentation de la résistance des micro-organismes aux antibiotiques, qui est principalement liée à l'utilisation abusive des antibiotiques [58,59]. Ainsi, la procalcitonine a été identifiée comme un biomarqueur pouvant apporter une valeur ajoutée au processus de décision clinique, c'est-à-dire aider au diagnostic, évaluer le pronostic, et aider à la sélection du traitement et surveillance. Ce biomarqueur est maintenant largement utilisé en Europe et récemment, il a été approuvé par la FDA en Etats-Unis pour le diagnostic et la surveillance de la septicémie et évaluation de la réponse inflammatoire systémique [60].

## D. Discussion Des Résultats

Notre étude montre que la valeur diagnostique de la PCT pour l'infection bactérienne chez les patients porteurs d'hémopathies est bonne.

Nous retrouvons les mêmes seuils que ceux utilisés, à savoir 0,25ng/mL pour seuil de négativité et 0.5 ng/mL pour seuil de positivité, avec une sensibilité de 62.7% et une spécificité de 98,8%.

Nos résultats concordent avec les études antérieures portant sur les patients porteurs d'hémopathie en réanimation (tableau 19). Dupre C. mentionne que pour un seuil de 0,5ng/mL, la sensibilité retrouvée était de 97%, avec une spécificité de 92%. L'aire sous la courbe ROC était de 0,92 [61]. Bele N et al. montrent que la sensibilité retrouvée était de 100%, avec une spécificité de 63%. L'aire sous la courbe ROC était de 0,851 [0,78–0,92]. La population de l'étude était par contre hétérogène, et mélangeait différents types d'immunodépression (VIH, patients sous corticoïdes au long cours, tumeurs solides et hémopathies malignes) alors que la nôtre ne porte que sur des patients atteints d'hémopathie [62].

Nos résultats retrouvent les mêmes valeurs que précédemment publié chez le patient porteur d'hémopathie maligne sans défaillance d'organe. Une méta-analyse regroupe les résultats de plus de 30 études réalisées. Les auteurs concluaient qu'un taux de PCT inférieur à 0,5ng/mL était en faveur d'une absence d'infection bactérienne, qu'un taux entre 0,5 et 1 ng/mL était en faveur d'une infection localisée, qu'un taux entre 1 et 2ng/mL d'une bactériémie, et qu'un taux supérieur à 2ng/ml était en faveur d'un choc septique d'origine bactérienne [63].

**Tableau 19** : Résultats correspondants au meilleur couple sensibilité/ spécificité de la PCT et la CRP selon les auteurs.

L'auteur	Effectif	Seuil	Se (%)	Sp (%)	VVP (%)	VPN (%)	AUC
Notre série	139	0.25	62.7	98.8	97	81.7	0.81
DUPRE C.	54	0.5	97.3	92.9			0.92
Bele N et al.	27	0.5	100	63	---	---	0.85

Notre étude a montré une supériorité de la PCT par rapport à la CRP dans le diagnostic de l'infection bactérienne (AUC=0.81 vs AUC=0.63) chez les patients suivis pour hémopathie. Les études sur la valeur prédictive de la PCT chez les patients suivis pour hémopathie sont rares voir absentes puisque on ne trouve que deux études, les 2 sont réalisé en réanimation. Par contre on trouve plusieurs études qui ont comparé entre la PCT et la CRP dans le diagnostic de l'infection bactérienne qu'on résume dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 20** : les différentes études comparant la PCT et la CRP dans le diagnostic de l'infection bactérienne.

Situation	Références	PCT>CRP	Commentaire
L'infection bactérienne chez les patients suivis pour hémopathie	Notre étude	Oui	La PCT est meilleure que la CRP qui avait une mauvaise performance.
Diagnostic d'infection bactérienne sévère chez des enfants fébriles sans point d'appel [64]	Ann Emerg Med 2012	Oui	La PCT est surtout valable pour éliminer le diagnostic, plutôt que pour le retenir.
Diagnostic d'appendicite [65]	Br J Sug 2013	Non	CRP est meilleur si non compliqué La PCT est meilleur si appendicite compliquée
Diagnostic d'infection sévère chez l'enfant cancéreux avec neutropénie sévère [66]	Pediatr Infect Dis J 2013	Oui	---
Diagnostic d'infection bactérienne sur maladies inflammatoires systémiques [67]	Clin Exp Rheumatol 2014	Oui	Surtout pour LED
Diagnostic de méningococcie chez l'enfant [68]	Plos One 2015	OUI	---
Diagnostic d'infection bactérienne sévère chez le neutropénique [69]	Support Care Cancer 2015	OUI	La PCT ne permet pas l'arrêt des ATB
Diagnostic d'infection intra-abdominale après colectomie [70]	Ann Surg 2016	NON	---

La PCT est corrélée au pronostic des patients. Les valeurs élevées de la PCT étaient associées à une évolution défavorable du Patient dans notre étude. Yan Shi et al. ont démontré, sur une cohorte prospective de 112 patients porteurs de maladies auto immunes admis en réanimation, qu'une diminution de moins de 50 % entre le pic de PCT et la valeur de la PCT du cinquième jour était un facteur prédictif indépendant de mortalité (OR= 5,1 ;[IC95% = 3,5 7,5]) [71]. Leur étude incluait 7% de patients neutropéniques. Enfin, Luyt et al. ont étudié la cinétique de la PCT comme marqueur pronostique des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) [32]. Ils ont inclus prospectivement 63 patients porteurs de PAVM prouvée et documentée microbiologiquement. La PCT a été mesurée à J1, J3 et J7. Un taux de PCT supérieur à 1ng/mL à J1, un rapport PaO2/FiO2 inférieur à 210 mmHg et un taux de PCT supérieur à 1,5ng/mL à J3, et enfin un taux de PCT supérieur à 0,5ng/mL à J7 étaient des facteurs indépendants de mauvaise évolution (décès, récurrence de PAVM ou apparition d'une infection extra pulmonaire). Le taux de PCT à J7 supérieur à 0,5ng/mL était associé à un rapport de risque d'évolution défavorable de 64,2 [IC 95% = 11,1 - 375,5]. Aucune étude à ce jour et selon nos connaissances ne s'est intéressée à la valeur pronostique de la cinétique des valeurs de PCT chez les patients porteurs d'hémopathie maligne.

Les valeurs de PCT ne semblent pas influencées par le statut initial ou contrôlé de l'hémopathie sous-jacente. Nous n'avons pas trouvé d'étude analysant les valeurs diagnostiques de la PCT selon le stade inaugural ou contrôlé de l'hémopathie dans la littérature.

**En se basant sur nos résultats qui objectivent :**

- **La bonne performance de la PCT par rapport à la CRP pour le diagnostic des infections bactérienne chez les patients suivis pou hémopathies (AUC-PCT = 0.81 vs. AUC-CRP = 0.63) ;**

- Les données démographiques de notre population qui montre la prédominance des malades démunis (niveau socio-économique bas, origine rurale, absence de couverture médicale et le RAMED) ;
- Le coût de la PCT équivalant trois fois celui de la CRP (350 MAD/dosage vs. 100 MAD/dosage).

On recommande l'introduction du dosage de la PCT sérique parmi les analyses médicales réalisées au niveau du laboratoire du CHU Hassan II de Fès, afin de faciliter l'accès à cet outil diagnostique pour une prise en charge optimale de cette catégorie particulière des malades.

Les limites de notre étude sont :

- Type d'étude : Etude rétrospective sur dossier, sur un petit échantillon de patients, vu qu'un nombre important de patients exclus de la population étudiée, car ils n'ont pas réalisé le dosage de la PCT prescrit par le médecin traitant en raison du manque de moyen. Nos résultats devront donc être validés sur une plus grande population et ce de manière prospective.
- Paramètres biologiques :
  - PCT : Moment et fréquence du dosage non standardisés, Plusieurs patients ne bénéficiaient que d'un dosage initial de PCT, sans contrôle avant le troisième jour, et parfois même sans contrôle ultérieur.
  - Techniques du dosage : Différentes selon les laboratoires.
  - Paramètres non étudiés : Taux de neutrophiles, VS, lactates, IL6, TNF.
- Etude statistique : analyse multi-variée non réalisée.

# CONCLUSION



Dans notre étude, la PCT a montré sa supériorité en tant que marqueur de l'infection bactérienne chez les patients suivi pour hémopathie par rapport à la CRP. En effet, les valeurs médianes (ou moyennes) de la PCT étaient significativement plus élevées dans le groupe des patients infectés que dans le groupe des patients non infectés. Ces valeurs varient de façon proportionnelle à la gravité du tableau clinique.

Pour le diagnostic de l'infection bactérienne :

- La PCT : le seuil est de 0,25 ng/ml, la sensibilité, la spécificité et l'aire sous la courbe ROC (AUC) sont respectivement de 62.7%, 98.8% et 0,81. Les valeurs prédictives sont de 97% pour VPP et 81.7% pour les VPN.
- La CRP : Le seuil est de 20 mg/l, la sensibilité, la spécificité et l'AUC sont respectivement de 25.2%, 100% et 0,63. La VPP est de 100% et la VPN de 3.8%.

La PCT est un marqueur diagnostique spécifique et sensible des infections bactériennes chez les patients porteurs d'hémopathies malignes. Les seuils diagnostiques appliqués dans la population générale peuvent être appliqués dans cette sous population.

Par ailleurs, d'autres études prospectives, randomisées et incluant un nombre plus important de patients sont nécessaires pour confirmer nos valeur seuils et pour évaluer l'intérêt de la PCT comme outil pour le monitoring de l'antibiothérapie chez ce genre de patients.

A l'issu de nos résultats, on recommande l'introduction du dosage de la PCT sérique parmi les analyses médicales réalisées au niveau du laboratoire du CHU Hassan II de Fès, afin de faciliter l'accès à cet outil de diagnostic et de suivi pour une prise en charge optimale des patients suivi dans notre formation.

# ANNEXE

# La Valeur Prédicative De La Procalcitonine Chez Les Patients Suivis Pour Hémopathie

## Fiche d'exploitation

● DATE : \_\_\_\_\_ ● IP : \_\_\_\_\_

### A. Identité du Patient :

- Nom Et Prénom :
- Age : \_\_\_\_\_ ans      Sexe :  Femme ;  Homme
- Statut familial :  Marié(e) ;  Divorcé (e) ;  Célibataire ;  Veuf (ve)
- Origine :  Urbaine  Rurale
- Niveaux socio-économiques :  (1) bas       (2) moyen       (3) élevé
- Couverture sociale :  RAMED ;  CNSS ;  CNOPS ;  FAR ;  Assurance privée ;  Sans

### B. Diagnostic de la pathologie sous jacente :

- Date du Diagnostic : \_\_\_\_\_
- Type de l'hémopathie :
  - \* Aigue :
    - LAM  LAL  lymphome lymphoblastique  lymphome de Burkitt
    - Autres : \_\_\_\_\_
  - \* Chronique :
    - LMNH  Hodgkin  LLC  Lymphome Indolent  Myélome Multiple
    - Syndrome Myéoprolifératif  Syndrome Myélodysplasique
    - Aplasie Médullaire  Autres : \_\_\_\_\_
- Stade de la maladie : \_\_\_\_\_
- Protocole thérapeutique :  ABVD ;  BEACOPP ;  CDT ;  CHOEP ;  CHOP ;  
 IMATINIB ;  MPT ;  protocole Burkitt ;  GRALL ;  
 RCHOP ;  DHAOX ;  ICE
- Date de début de traitement : \_\_\_\_\_
- Lieu de traitement :  Hospitalisation  HDJ

### C. Histoire de la maladie :

- Date de la première consultation au service : \_\_\_\_\_
- Date de début de la symptomatologie : \_\_\_\_\_
- Durée d'évolution des signes cliniques avant la consultation : \_\_\_\_\_

### D. Mode d'expression clinique :

- Fièvre : T° = \_\_\_\_\_ °C
- Signes respiratoires :  OUI  NON
  - Si oui :  Toux productive  Toux sèche  Dyspnée  Polypnée

- Signes digestifs :  OUI  NON  
→ Si oui :  Douleurs Abdominales  Vomissements  Diarrhées  Autres :
- Signes cutanéomuqueux :  OUI  NON  
→ Si oui :  Mucite  Fistule Cutanée  Gingivo-stomatite  Autres :
- Point d'entrée du cathéter veineux :  Absence de signes d'infection en regard  Abscès  
 Autres :
- Signes urinaires :  OUI  NON  
→ Si oui :  Dysurie  Hématurie  Polyurie  Brulures mictionnelles  Autres :
- Autre signes cliniques :

### E. Examens paracliniques :

Bilans	Admission	Après 48h
Hb		
Leucocytes		
PNN		
Lymphocytes		
Monocytes		
Eosinophiles		
Plaquettes		
CRP		
Hémoculture		
ECBU		
Ecovionnage Local		

### F. Autres bilans :

- VS :
- EPP :
- Radiographie thoracique :
- Coproculture :
- Parasitologie des selles :
- Recherche virale dans les selles :
- Autres bilans :
- La CRP est faite :  A l'hôpital  A titre externe
- Le cout : .....MAD

### G. Procalcitonine

- Indication :  Absence de signes cliniques avec CRP augmentée ;  
 CRP augmentée+ fièvre

● La valeur : .....ng/ml

● Le cout : .....MAD

### H. PEC thérapeutique :

<u>Familles</u>	<u>Molécules</u>	<u>Produit</u>	<u>Dose (mg/kg/j)</u>	<u>Durée</u>
<u>Pénicillines</u>	Amoxicilline protégé	Augmentin		
<u>Céphalosporines</u>	Ceftazidime Ceftriaxone cefsulodime	Fortum Rocephine Pyocéphal		
<u>Carbapénèmes</u>	Imipénème Ertapénème Doripénème	Tienam Invanz Doribax		
<u>Quinolones</u>	<u>2<sup>eme</sup> G :</u> Ciprofloxacine Ofloxacine <u>3<sup>eme</sup>G :</u> Levofloxacine	Spectrum Oflocet Tavanic		
<u>Glycopeptides</u>	Vancomycine	Vancomycine		
<u>Aminosides</u>	Amikacine Gentamicine	Amiklin Genta		
<u>Nitroimidazolés</u>	Metronidazole	Flagyl		
<u>Antifongiques</u>	Fluconazole Voriconazole Amphotericine	Triflucan Vfend Fungizone		
<u>Anti-viraux</u>	Aciclovir	Zovirax		
<u>Autres</u>				

### I. Evolution :

- Favorable
- Défavorable
- Changement de traitement
- Demande de la procalcitonine
- Poursuite de la chimiothérapie

# RESUMES

## Résumé

**Titre :** LA VALEUR PREDICTIVE DE LA PROCALCITONINE CHEZ LES PATIENTS SUIVI POUR HEMOPATHIE.

**Auteur :** M<sup>me</sup> HAMRAOUI hafsa.

**Rapporteur :** Pr. KHAMMAR Zineb.

**Mots clés :** Valeur prédictive, Procalcitonine, Protéine C-réactive, Hémopathie, Infection Bactérienne.

### Résumé :

**Introduction :** Le diagnostic de l'infection bactérienne chez les patients porteurs d'hémopathie peut être délicat. Les bio-marqueurs usuels, les leucocytes et la CRP, sont faussés par la pathologie sous-jacente et/ou les traitements aplasants. Les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'utiliser le dosage de la PCT en première chez des patients porteurs d'hémopathie.

**Objectif :** Evaluer la valeur prédictive de la procalcitonine chez les patients suivi pour hémopathie et comparer la sensibilité et la spécificité de la PCT à celles de la CRP dans la confirmation et le suivi des épisodes infectieux chez ces patients.

**Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée à partir des dossiers médicaux des patients suivi pour hémopathies sous chimiothérapie à l'unité d'onco-hématologie du service de médecine interne au CHU Hassan II de Fès. Durant une période d'un an, allant du 01 Janvier 2017 au 31 Décembre 2017.

**Résultats :** Parmi les 139 patients inclus, 51 (36.7 %) ont un diagnostic final d'infection bactérienne. La PCT est caractérisée par une sensibilité supérieure à celle de la CRP (62.7% vs. 25.2%), et une spécificité comparable (98.8% vs. 100%), ainsi qu'une valeur prédictive négative meilleure (81.7% vs. 3.8%). Les valeurs prédictives positives sont de 97% pour PCT et 100% pour CRP. L'aire sous la courbe ROC est de 0,82 pour la PCT et de 0,63 pour la CRP. Les concentrations seuils permettant le diagnostic optimal d'infection sont de 0,25 ng/ml pour PCT et de 20 mg/l pour CRP.

**Conclusion :** Nos résultats rejoint ceux de la littérature, objectivant que la PCT est un marqueur diagnostique fiable des infections chez les patients porteurs des hémopathies, en utilisant les seuils usuels. L'étude de sa cinétique semble être une piste intéressante pour le suivi de l'efficacité des traitements antibiotiques.

## Abstract

**Title:** THE PREDICTIVE VALUE OF PROCALCITONIN IN PATIENTS FOLLOWED FOR HEMOPATHY.

**Author:** Mrs. HAMRAOUI hafsa.

**Reporter:** Prof. KHAMMAR Zineb.

**Key words:** Predictive value, Procalcitonin, C-reactive protein, Hemopathy, Bacterial infection.

### Abstract:

**Introduction:** The diagnosis of bacterial infection in patients with hemopathy can be tricky. The usual biomarkers, leukocytes and CRP, are distorted by the underlying pathology and/or the aplastic treatments. Current literature data do not allow the use of first-line of PCT in patients with hemopathy.

**Objective:** To evaluate the predictive value of procalcitonin in patients followed for hemopathy and to compare the sensitivity and specificity of PCT with those of CRP in the confirmation and follow-up of infectious episodes in these patients.

**Material and methods:** This is a retrospective study, based on the medical records of the patients followed for hemopathy treated by chemotherapy in the onco-hematology unit of the internal medicine department at Hassan II University Hospital in Fez. During a period of one year, from 01 January 2017 to 31 December 2017.

**Results:** Of the 139 patients included, 51 (36.7%) had a final diagnosis of bacterial infection. PCT is characterized by higher sensitivity than CRP (62.7% vs. 25.2%), and comparable specificity (98.8% vs. 100%), as well as a better negative predictive value (81.7% vs. 3.8%). Positive predictive values are 97% for PCT and 100% for CRP. The AUC is 0.82 for PCT and 0.63 for CRP. The threshold concentrations allowing the optimal diagnosis of infection are 0.25 ng / ml for PCT and 20 mg / l for CRP.

**Conclusion:** Our results are similar to those of the literature, showing that PCT is a reliable diagnostic marker for infections in patients with hemopathy, using the usual thresholds. The study of its kinetics seems to be an interesting track for monitoring the effectiveness of antibiotic treatments.



# ملخص

**العنوان:** القيمة الاستباقية للبروكالسيتونين لدى المرضى المصابين بسرطان الدم.

**المؤلفة:** السيدة حفصة حمراوي.

**المشرفة:** الأستاذة خمار زينب.

**الكلمات الأساسية:** القيمة الاستباقية - البروكالسيتونين - البروتين المتفاعل C - سرطان الدم - عدوى جرثومية.

## الملخص:

**المقدمة:** يمكن أن يكون تشخيص العدوى الجرثومية لدى المرضى المصابين بسرطان الدم معقداً. فالواصفات الحيوية المعتادة، الكريات البيضاء والبروتين المتفاعل C، يمكن أن تكون مغلوبة بسبب المرض الكامن أو العلاجات المستخدمة. إذ أن البيانات المتاحة في الأدبيات الحالية لا تسمح باستخدام البروكالسيتونين في المقام الأول لدى هؤلاء المرضى.

**الأهداف:** تقييم القيمة الاستباقية للبروكالسيتونين لدى المرضى المصابين بسرطان الدم، ومقارنة حساسية وخصوصية كل من البروكالسيتونين والبروتين المتفاعل C في تأكيد وتتبع العدوى البكتيرية لدى هؤلاء المرضى.

**المواد والأساليب:** هذه دراسة استيعادية، تستند على السجلات الطبية للمرضى المصابين بسرطان الدم المتبعين للعلاج الكيميائي في وحدة أمراض الدم في مصلحة الطب الباطني بالمركز الاستشفائي

الجامعي الحسن الثاني بفاس. خلال فترة سنة واحدة، تمتد من 01 يناير 2017 إلى 31 دجنبر 2017.

**النتائج:** من بين 139 مريضا، تم تشخيص العدوى البكتيرية لدى 51 مريضا (36,7%)، يتميز البروكالسيتونين بحساسية أعلى من البروتين المتفاعل C (62,7% مقابل 25,2%)، وخصوصية متقاربة (98,8% مقابل 100%)، فضلا عن القيمة الاستباقية سلبية أفضل (81,7% مقابل 3,8%)، القيم الاستباقية الإيجابية هي 97% بالنسبة للبروكالسيتونين و 100% للبروتين المتفاعل C. تبلغ المساحة تحت المنحنى 0,82 البروكالسيتونين و 0,63 للبروتين المتفاعل C. يقدر التركيز العتبة الذي يسمح بالتشخيص الأمثل للعدوى البكتيرية ب 0,25 نغم/مل بالنسبة للبروكالسيتونين و 20 ملغم/لتر للبروتين المتفاعل C.

**الخلاصة:** تتوافق النتائج التي خلصنا إليها مع تلك المذكورة في الأدبيات، إذ بينت أن البروكالسيتونين واصمة تشخيصية موثوقة للعدوى البكتيرية لدى المرضى المصابين بسرطان الدم، وذلك بالاعتماد على العتبات المعتادة. يبدو أن دراسة تغيراتها تعتبر منهجا مميذا لرصد فعالية المضادات الحيوية.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] Trecarichi EM, Pzano L, Candoni A, Pastore D, Cattaneo C, Fanci R, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicenter prospective survey. *Clin Microbial Infect*. 2015;21(4):337–343.
- [2] Green Y, Petignat PA, Perrier A. Du bon usage de la procalcitonine. *Rev Med Suisse*. 2007;129:32608[En ligne]. <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-129/32608>. Consulté le 20 octobre 2018
- [3] Tubiana M, Milhaud G, Coutris G, Lacour J, Parmentier C, Bok B. Medullary carcinoma and thyrocalcitonin. *Br Med J* 1968 Oct 12; 4(5623):9–87.
- [4] Moya F, Nieto A, JL RC. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem* 1975; 55: 13–407.
- [5] Bohuon C. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med* 2000; 26 Suppl 2:S146–7
- [6] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341:515–8.
- [7] 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.
- [8] Smith MD, Suputtamongkol Y, Chaowagul W, Assicot M, Bohuon C, Petitjean S, et al. Elevated serum procalcitonin levels in patients with melioidosis. *Clin Infect Dis* 1995; 20:641–5.
- [9] Davis TM, Assicot M, Bohuon C, St John A, Li GQ, Anh TK. Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;88:670–1.
- [10] 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.
- [11] Nishikura T. Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient. *Intensive Care Med* 1999; 25:1031.
- [12] Meisner M, Muller V, Khakpour Z, Toegel E, Redl H. Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model. *Shock* 2003; 19:187–90.
- [13] Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent

- monocytes and by macrophage-activated adipocytes. Crit Care Med 2004; 32:21-1715.
- [14] Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonine in septic patients. Intensive Care Med 1998; 24:888-9.
- [15] Nylén ES, Whang Kt, Snider Jr, RH, Steinwald PM, White JC, et al. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. Crit Care Med 1998; 26:6-1001.
- [16] Becker KL, Nylén ES, Snider RH, Müller B, White JC. Immunoneutralization of procalcitonin as therapy of sepsis. J Endotoxin Res 2003;9:74-367.
- [17] Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, Tiefenthaler W, Wiedermann CJ, et al. Migration of Human monocytes in response to procalcitonin. Crit Care Med 2002;30:7-1112.
- [18] Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, Manoj G. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. J Int Care. 2017;5:51.p7
- [19] MedWOW, Analyseur d'immunochimie - Roche Diagnostics - Elecsys 1010 System. [En ligne] <http://fr.medwow.com/used-immunoassay-analyzer/roche-diagnostics/elecsys-1010-system/423649232.item>. Consulté le 23 octobre 2018.
- [20] Roche in Deutschland - cobas® modular platform. [En ligne] <https://www.roche.de/diagnostics/systeme/gesamtkonzepte/cobas-modular-platform.html#Merkmale>. Consulté le 22 octobre 2018.
- [21] Thermo Fisher Scientific, B.R.A.H.M.S PCT-Q. [En ligne] [www.procalcitonin.com](http://www.procalcitonin.com). Consulté le 20 octobre 2018.
- [22] Blad E, Kohlhuber U, Tillawi S, Schweitzer M, Stangl G, Ogris E, et al. Advancements in the diagnosis of acute appendicitis in children and adolescents. Eur J Pediatr Surg 2004;14:9-404.
- [23] Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. Infection 2000;28:68-73.
- [24] Hausfater P, Garric S, Ben Ayed S, Rosenheim M, Bernard M, Riou B. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study. Clin Infect Dis 2002;34:895-901.
- [25] Nylén ES, Al Arifi A, Becker KL, Snider Jr, RH, Alzeer A, Effect of classic heatstroke on serum procalcitonin. Crit Care Med 1997;25:5-1362.

- [26] 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. Academy Press; 2002 PP. 39–629
- [27] 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. *Bums* 1997;23:24–218.
- [28] Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997;86:12–209.
- [29] OrtegaM, Rovira M, Filella X, Almela M, de la BellacasaJP, Carreras E, et al. Prospective evaluation of procalcitonin in adults with febrile neutropenia after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*2004;126:6–372.
- [30] Simon A, BijzetJ, Voorbij HAM, Mantovani A, VAN De Meer JWM, Drenth JPH. Effect of inflammatory attacks in the classical type Hyper– IgD syndrome on immunoglobulin D, cholesterol and parameters of acute phase response. *J Intern Med* 2004;256:53–247.
- [31] Dahaba AA, Rehak PH, List WF, Procalcitonin and C reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing haemodialysis. *Intensive Care Med* 2003;29:83–579.
- [32] Herget–Rosenthal S, Marggraf G, Pietruk F, Hüsing J, et al. Procalcitonin for accurate detection of infection in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:9–975.
- [33] Hausfater P. Le dosage de la procalcitonine en pratique clinique chez l’adulte. *La Revue de médecine interne* 2007; 28:296–305.
- [34] 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).
- [35] 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.
- [36] 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
- [37] Lieberman JM. Appropriate antibiotic use and why it is important: the challenges of bacterial resistance. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(12):1143–51

- [38] Scott F, James B, Ryan F, Shelley M, Lori AP, Paul M et al. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. *Mob Mort Wkly Rep.* 2014;63(09):194–200.
- [39] Liew YX, Chlebicki MP, Lee W, Hsu LY, Kwa AL. Use of procalcitonin (PCT) to guide discontinuation of antibiotic use in an unspecified sepsis is an antimicrobial stewardship program (ASP). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30:853–5.
- [40] Larson E. Community factors in the development of antibiotic resistance. *Annu Rev Public Health.* 2007;28:435–47.
- [41] Simon P, Milbrandt EB, Emllet LL. PCT-guided antibiotics in severe sepsis. *Crit Care.* 2008;12:309.
- [42] Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer JM, May T, Hoen B. Low-serum procalcitonin level accuracy predicts the absence of bacteraemia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis.* 2002;35:156–61.
- [43] Tillet WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930;52:561–71.
- [44] Bienvenu F. C-reactive protein (CRP). *EMC – Biologie médicale* 2006;1(1):1–4 [Article 90–10–0315].
- [45] Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994;15:74–80.
- [46] Szalai AJ, Agrawal A, Greenhough TJ, Volanakis JE. C-reactive protein: structural biology and host defense function. *Clinchem lab med.* 1999;37:265–70.
- [47] Whicher JT, Ritchie RF, Johnson AM, Baudner S, Bienvenu J, Blirup Jensen S, et al. New international reference for proteins in human serum (RPPHS). *ClinChem* 1994;40:934–8.
- [48] Benoist JF, Orbach D, Biou D. False increase in C-reactive protein attributable to heterophilic antibodies in two renal transplant patients treated with rabbit anti-lymphocyte globulin. *Clin Chem* 1998;44:1980–5.
- [49] Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper–Anderson M, Savory J, et al. Evaluation of nine automated high sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *ClinChem* 2001;47:418–25.
- [50] Meier–Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges EF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001;47:426–30.

- [51] Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn JF, et al. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clin Chem* 2001;47:1016-22.
- [52] Erlandsen EJ, Randers E. Reference intervals for serum C-reactive protein in healthy blood donors using the Dade Behring N-latex CRP mono assay. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:37-43.
- [53] 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* 2003;31:1250-6.
- [54] Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus noninfectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta* 2005;351:17-29
- [55] Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenauer F, Forycki ZF, Shah PM. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:93-100
- [56] Luster AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998;338:436-45.
- [57] Meisner M. Procalcitonin : Experience with a new diagnostic tool for bacterial infection and systemic inflammation. *J lab Med.* 1999;23:263-72.
- [58] Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17
- [59] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
- [60] Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:363-8.
- [61] Dupre C. Intérêt du dosage sanguin de la procalcitonine dans le diagnostic des infections bactériennes chez le patient porteur d'hémopathie maligne admis en soins intensifs et réanimation. Etude monocentrique Lilloise. Thèse de Doctorat en Médecine. Université Lille 2 Droit et Santé;2016,61p.
- [62] Bele N, Darmon M, Coquet I, Feugeas JP, Legriel S, Adaoui N, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin in critically ill immunocompromised patients. *BMC Infect Dis.* 2011;11(1):1.



- [63] Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenia patients: Review of the literature. *Infection*. 2008;36(5):396–407.
- [64] Chia–Hung Y, Pei–Shan H, Si–Huei L, Jiunn–Yih W, Shy–Shin C, Kuang–Chau T et al. comparison of the test characteristics of procalcitonin to C–reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta–analysis. *Ann Emerg Med*. 2012;60(5):591–600.
- [65] Yu CW, Juan LI, Wu MH, Shen CJ, Wu JY, Lee CC. Systematic review and meta–analysis of the diagnosis accuracy of procalcitonin, C–reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *Br J Surg*. 2013.100(3):322–9.
- [66] Haeusler GM, Carlesse F, Philips RS. An updated systematic review and meta–analysis of predictive value of serum biomarkers in the assessment of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(10):e390–e396.
- [67] Yu J, Xu B, Huang Y, Zhao J, Wang H. Serum procalcitonin and C–reactive protein for differentiating bacterial infection from disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. 2014;24(3):457–463.
- [68] Bell JM, Shields MD, Agus A, Dunlop K, Bourke T, Kee F et al. Clinical and cost–effectiveness of procalcitonin test for prodromal meningococcal disease: a meta–analysis. *Plos One*. 2015;10(6):e0128993.
- [69] Wu CW, Wu JY, Chen CK, Huang SL, Hsu SC, Lee MT et al. Does procalcitonin, C–reactive protein, or interleukin–6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta–analysis. *Support Care Cancer*. 2015;23(10):2863–72
- [70] Facy O, Paquette B, Orry D, Biquet C, Masson D, Bouvier A et al. Diagnosis accuracy of inflammatory markers as early predictors of infection after elective colorectal surgery. *Ann Surg*. 2016;263(5):961–966.
- [71] Shi Y, Peng J, Hu X, Wang Y. The utility of initial procalcitonin and procalcitonin clearance for prediction of bacterial infection and outcome in critically ill patients with autoimmune diseases: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2015 Dec [cited 2016 Mar 31];15(1). Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2253/15/137>
- [72] Luyt CE, Gueerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator–associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(1):48–53.