

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 212

**APPORT DE LA PROCALCITONINE ET DE LA CRP
DANS LES INFECTIONS RESPIRATOIRE BASSES
DE L'ENFANT DE MOINS DE 5 ANS
(A PROPOS DE 665 CAS)**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Mohamed Amine AIT OUAMAR

Né le 08 Septembre 1992 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Procalcitonine – Infections respiratoire – CRP – Enfant.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mr. H. TLIGUI

Professeur de Parasitologie

Mme. A. THIMOU IZGUA

Professeur de Pédiatrie

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

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

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

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

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

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

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

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montace r
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie



Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAI ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne



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

Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie ***Directeur Hôpital Ibn Sina***
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

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

Janvier 2004

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

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*

Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOU SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*

Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie



Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie

Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad

Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique



Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie

Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

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

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

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

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

A tous les membres de ma famille

*Vous avez toujours fait preuve d'attachement,
de sincérité et de considération envers ma personne.
Je voudrais pouvoir apporter ici la chaleur de mon affection
et de mon amour.*

*Votre aide, votre générosité, votre soutien étaient
pour moi une source de courage.
Puisse Dieu, le tout puissant, vous combler de bonheur,
de santé et vous procurer longue vie.*

*A tous mes maitres, professeurs à la faculté
de médecine et de pharmacie de Rabat.*

*A tous ceux qui me sont très chers,
et qui me tiennent à cœur.*



Remerciements

À notre maître et président de thèse :

Pr. Zouhdi Mimoun

*En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur.
Veuillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail, l'expression
de notre très haute considération et notre profonde gratitude.*

A notre maitre et rapporteur de thèse:

Pr. Tligui Houssain

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

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

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

À notre maître et juge de thèse :

Pr. Thimou Izgua Amal

*C'est un réel plaisir et un honneur pour nous
de vous compter parmi les membres de ce jury de thèse.
Veuillez trouver, cher maître, l'expression de notre très haute
considération et notre profonde gratitude*

À notre maître et juge de thèse :

Pr. Benkirane Souad

*Nous vous remercions sincèrement de l'honneur
que vous nous faites de vous avoir parmi notre jury.*

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



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

4-MUP	: 4-Méthyl Umbelliféryl Phosphate
AA	:Acide aminé
ADN	:Acide désoxyribonucléique
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ANOVA	:Analysis of variance
ANP	:Aspiration naso-pharyngée
APACHE II	: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
APC	: Antigen-presenting cells
ARN	:Acide ribonucléique
ARN-m	: Acide ribonucléique messenger
AROC	:Aire sous la courbe ROC
ATB	:Antibiotique
BGN	:Bacille gramme négatif
C3G	:Céphalosporine 3ème gnération
CD	: Cluster of differentiation
CGP	:Cocci gramme négatif
CGRP	: Calcitonin Gene Related Peptide
CHU	:Centre hospitalier universitaire
CMH	:Complexe majeure d'histocompatibilité
CNS	: Staphylocoque Coagulase Négative
CRP	:protéine-C réactive
CTL	:Lymphocyte cytotoxique
DMSA	: Acide dimercaptosuccinique
EDTA	: Acide éthylène diamine tétraacétique
GB	: Globule blanc
Hmpv	:Metapneumovirus humain
IC	:Intervalle de confiance

IFN	:Intérféron
Ig	:Immunoglobuline
IL	: Interleukine
IRAB	: Infection respiratoire aigüe basse
LBP	:Lipoprotein Bindin Protein
mid pro-ANP	: Mid pro-atrial natriuretic peptide
NFS	:Numération formule sanguine
NK	:Natural Killer
OMS	: Organisation mondiale de santé
PAC	:Pneumopathies aigües communotaires
PCT	:procalcitonine
PNN	:Polynucléaire neutrophile
PSI	: Pneumonia Severity Index
RSV	:Virus respiratoire syncitial
RT-PCR	: Real Time-Polymerase Chain Reaction
RVN	: Rapport de vraisemblance négatif
RVP	:Rapport de vraisemblance positif
SaO₂	:Saturation artérielle en oxygène
Se	:Sensibilité
SIRS	:Syndrome de réponse inflammatoire systémique
SOFA	:Sepsis Related Organ Failure Assessment
Sp	:Spécificité
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TREM-1	:Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells
VPN	:Valeur prédictive négative
VPP	: Valeur prédictive positive
VS	:Vitesse de sédimentation



Liste des illustrations

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Incidence d'IRA basses et hautes avec le nombre de cas traités par antibiotiques, dans le milieu rural et urbain	3
Tableau 2 : résultats du dosage semi-quantitatif de PCT par BRAHMS PCT-QUICK TEST®, A (control band) et B (test band).....	47
Tableau 3 : variations des valeurs de la PCT chez le nouveau né en fonction de l'âge en heure.	73
Tableau 4 : risque de survenue d'un sepsis selon les intervalles du dosage de la procalcitonine.	73
Tableau 5 : diagnostic différentiel entre IRB bactérienne et non bactérienne en fonction des intervalles de procalcitonine.	74
Tableau 6 : répartition de la population étudiée selon le sexe et l'âge.....	79
Tableau 7 : répartition des patients portant une infection bactérienne seule selon le type de bactérie isolé.....	83
Tableau 8 : Comparaison de la Se et de la Sp du couple PCT-CRP dans notre série en cas d'infection bactérienne seule.....	94
Tableau 9 : Comparaison de la Se et de la Sp du couple PCT-CRP dans notre série en cas d'infection virale seule.....	94
Tableau 10 : Comparaison de la Se et de la Sp du couple PCT-CRP dans notre série en cas d'association d'infection bactérienne et virale.	94
Tableau 11 : performances de la PCT et de la CRP pour le diagnostic d'infection bactérienne vs inflammation sans infection.	99
Tableau 12 : valeurs de la PCT dans différentes situations d'infection et d'absence d'infection.	103
Tableau 13 : performances de la PCT pour le diagnostic d'infection bactérienne:	103
Tableau 14 : résumé des études observationnelles évaluant la PCT dans les pneumonies.	107
Tableau 15 : prix de la PCT au Maroc.	118

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : coupe histologique d'un capillaire dilaté montrant congestion (1), margination avec diapédèse (2) et œdème inflammatoire (3).....	32
Figure 2 : sécrétion de la procalcitonine par les cellules non thyroïdiennes sous l'action des cytokines en réponse à un stimulus inflammatoire.....	40
Figure 3 : cinétique de la sécrétion de la PCT, CRP, TNF, IL-6, IL-10.....	42
Figure 4 : schéma représentant les étapes de l'expression du gène CALC-1 codant pour la procalcitonine.	43
Figure 5 : aspect moléculaire de la procalcitonine et structure des différents fragments après clivage enzymatique.	44
Figure 6 : pré procalcitonine, calcitonine et fragments.	45
Figure 7 : représentation schématique de la technique immuno-luminométrique.	48
Figure 8 : photo du Liaison BRAHMS PCT®.....	49
Figure 9 : photo prise du BRAHMS PCT KRYPTOR®.....	50
Figure 10 : le kit PCT-QUICK TEST® pris en photo.....	51
Figure 11 : structure pentamérique de la CRP.....	57
Figure 12 : synthèse de la CRP en réponse à un stimulus infectieux ou inflammatoire.....	58
Figure 13 : mini-Vidas® pris en photo, à droite les deux compartiments du module analytique et à gauche les dimensions de l'appareil.	72
Figure 14 : photo du kit du dosage de CRP prise au laboratoire.	74
Figure 15 : schéma descriptif de la technique immuno-turbidimétrique.....	75
Figure 16 : graphe présentant les résultats du dosage de la procalcitonine dans la population étudiée.	80
Figure 17 : graphe montrant la répartition des patients en fonction des résultats de la CRP.	81
Figure 18 : graphe présentant les résultats du dosage de la procalcitonine dans la population étudiée.	82
Figure 19 : graphe présentant la répartition des virus les plus fréquemment identifiés.	83
Figure 20 : graphe présentant la fréquence des virus mis en évidence dans notre série.....	84
Figure 21 : graphe présentant les résultats de PCT chez les patients porteurs d'infection bactérienne seule.	85

Figure 22 : graphe présentant les résultats de CRP chez les patients porteurs d'infection bactérienne seule.....	86
Figure 23 : graphe présentant les résultats de PCT chez les patients porteurs d'infection virale seule.	87
Figure 24 : graphe présentant les résultats de CRP chez les patients porteurs d'infection virale seule.	88
Figure 25 : graphe présentant les résultats de PCT chez les patients porteurs d'infection bactérienne et virale associée.....	89
Figure 26 : graphe présentant les résultats de PCT chez les patients porteurs d'infection bactérienne et virale associée.....	90
Figure 27 : usage des antibiotiques en fonction du dosage de la PCT.	97
Figure 28 : relation entre valeur de PCT et gravité de l'infection.....	110
Figure 29 : graphe montrant la relation entre les résultats de la CRP et la gravité de l'infection.....	111
Figure 30 : apport de la PCT dans le diagnostic de sepsis.	121
Figure 31 : apport de la PCT au monitoring des patients septiques.	122



Table des matières

INTRODUCTION	1
RAPPEL	4
I. Immunité naturelle et acquise	5
II. Caractéristiques des réponses immunitaires adaptatives	7
A. Spécificité et diversité	7
B. Mémoire	7
C. Autres particularités de l'immunité adaptative	8
III. Cellules du système immunitaire	9
A. Lymphocytes.....	9
B. Cellules présentatrices d'antigènes.....	13
C. Cellules effectrices.....	14
IV. Tissus du système immunitaire	15
A. Organes lymphoïdes périphériques.....	15
B. Recirculation des lymphocytes et migration dans les tissus	16
V. Aperçu des réponses immunitaires antimicrobiennes.....	17
A. La réponse immunitaire innée antimicrobienne	17
B. La réponse immunitaire adaptative.....	18
1. La capture et la présentation des antigènes microbiens.....	19
2. Immunité cellulaire : activation des lymphocytes T avec élimination des microbes associés aux cellules	19
3. Immunité humorale : activation des lymphocytes B avec élimination des microbes extracellulaires.....	20
C. Atténuation des réponses immunitaires et mémoire immunologique	22

PATHOGENIE	23
I. Physiopathologie des réactions inflammatoires lors des états infectieux ...	24
A. Définition.....	24
B. Causes.....	24
1. Inflammation d'origine virale.....	25
2. Inflammation d'origine bactérienne.....	25
C. Cellules de l'inflammation	26
1. Lymphocytes.....	26
2. Mastocytes et polynucléaires basophiles	26
3. Cellules phagocytaires	26
4. Fibroblastes.....	26
D. Médiateurs de l'inflammation	27
1. Médiateurs locaux.....	27
2. Médiateurs circulants	28
E. Signes d'inflammation.....	30
F. Etapes de la réaction inflammatoire	31
1. Réaction vasculo-exsudative	31
2. Réaction cellulaire.....	33
3. Détersion.....	33
4. Réparation cicatrisation.....	34
II. Marqueurs de la réaction inflammatoire.....	36
A. Procalcitonine.....	37
1. Les débuts de la PCT.....	37
2. Physiopathologie.....	39
3. Rôles biologiques.....	45
4. Techniques de dosage et seuils décisionnels.....	46

5. Marqueur prédictif de bactériémie.....	51
6. Marqueur pronostique	55
B. CRP	56
1. Historique	56
2. Structure.....	57
3. Synthèse.....	58
4. Cinétique.....	59
5. Fonctions	59
6. Méthodes de dosage	61
7. Valeur normale	62
8. Variations cliniques.....	62
C. Nouveaux bio marqueurs de l'inflammation	64
1. Lipoprotein Bindin Protein (LBP) :.....	64
2. Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells (TREM-1):	64
3. Le Mid pro-atrial natriuretic peptide (mid pro-ANP):.....	64
OBJECTIFS	65
I. Généraux	66
II. Spécifiques.....	66
MATERIEL ET METHODES	67
I. Matériel	70
A. Hôpital d'Enfants de Rabat :	70
B. Diagnostic microbiologie :	70
C. Dosage procalcitonine :	70
D. Dosage de la CRP :	74
II. Méthodes	76
A. Collecte des données :	76

B. Statistiques :	76
C. Sources potentielles de biais :	77
RESULTATS	78
I. Description de la population étudiée :	79
II. Répartition par tranche d'âge et sexe ratio :	79
III. Répartition selon le dosage de la PCT :	80
IV. Répartition selon le dosage de la CRP :	81
V. Relation entre taux de CRP et PCT :	82
VI. Répartition selon le diagnostic microbiologique :	83
VII. Infection bactérienne seule :	85
VIII. Infection virale seule :	87
IX. Association d'infection bactérienne et virale:	89
DISCUSSION	91
I. Profils clinique et paraclinique des IRB :	92
A. Profil clinique :	92
1. Anamnèse :	92
2. Signes fonctionnels :	92
3. Signes physiques :	93
B. Profil paraclinique :	93
1. Biologie :	93
2. Imagerie :	96
C. Profil thérapeutique :	96
II. Intérêt diagnostique de la PCT vs CRP :	99
A. Bactériémie :	99
B. Pneumopathie :	105

III. Intérêt pronostic de la PCT vs CRP :	108
A. Différenciation entre SIRS, sepsis, sepsis sévère et choc septique :	109
B. Procalcitonine et mortalité :	112
C. PCT vs CRP dans la corrélation de la mortalité :	113
IV. Limites du dosage de la PCT :	115
A. Faux négatifs :	115
B. Faux positifs :	116
C. Coût du dosage :	117
V. Applications et recommandations :	119
CONCLUSION	123
RESUMES	123
BIBLIOGRAPHIE	129



Introduction

Les infections respiratoires aiguës restent la principale cause de décès chez les jeunes enfants dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, représentant environ 1,4 million de décès annuels et représentant un fardeau énorme pour les systèmes de santé fragiles dans ces pays. [1]

On distingue les infections respiratoires aiguës hautes et basses. Par définition l'infection respiratoire basse est la contamination des voies respiratoires en dessous des cordes vocales incluant épiglote, trachée, bronches, bronchioles et poumons par des agents pathogènes.

C'est un motif de consultation fréquent en pédiatrie, cliniquement définie l'association ou la succession :

- D'une toux d'emblée ou secondairement productive
- D'au moins un signe physique ou fonctionnel d'atteinte des voies respiratoires basses
- D'au moins un signe général en faveur d'un état infectieux

Il s'agit d'un problème majeur de santé publique, selon l'OMS la mortalité infantile due à la pneumonie est estimé à 19% à travers le monde. [2]

En 2015 une étude du GBD (Global Burden of Disease, Injuries and Risk Factors) estime que les IRAB causaient 2,74 million de décès tout âge confondu dont 55,4% dues au Streptocoque Pneumonie. [2]

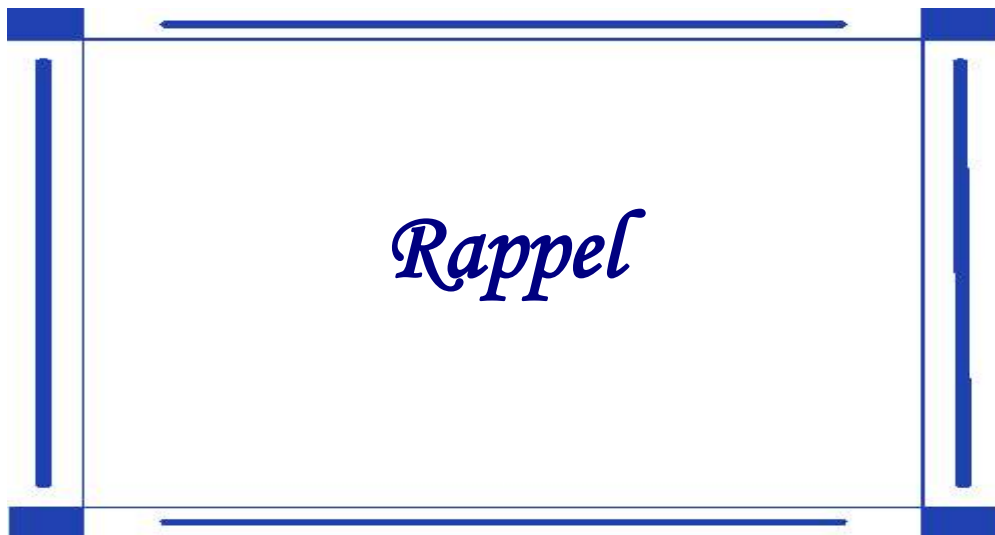
Chez l'enfant de moins de 5ans elles sont responsables de 704000 décès, cependant une nette diminution de 36,9% du taux de décès a été constatée entre 2005 et 2015. [3]

Selon le Programme National de Lutte Contre les Infections Respiratoires Aigües, en 2014 et chez les enfants de 0-11mois [4] :

Tableau 1 : Incidence d'IRA basses et hautes avec le nombre de cas traités par antibiotiques, dans le milieu rural et urbain [4].

	IRA basses			IRA hautes			traitement
	maladie très grave	pneumonie sévère	pneumonie	pas de pneumonie	de problème de gorge	problème d'oreille	ATB
Milieu rural	868	1776	26262	88198	35690	28857	100635
Milieu urbain	528	4124	43172	124878	50584	36308	131713
Ensemble des milieux	1396	5900	69434	213076	86274	65165	232348

Afin de réduire le taux de mortalité lié aux IRA, la prescription d'antibiotiques qui parfois peut être abusive et l'émergence des résistances, une démarche diagnostic bien conduite s'impose permettant de faire la différence entre IRAB bactérienne et non bactérienne d'où l'intérêt de notre étude.



L'immunité est définie comme la résistance aux maladies, et plus spécifiquement aux maladies infectieuses. La fonction physiologique du système immunitaire est de prévenir les infections.

I. IMMUNITÉ NATURELLE ET ACQUISE

Les mécanismes de défense de l'hôte se composent d'une immunité naturelle, responsable de la protection initiale contre les infections, et de l'immunité adaptative, qui se développe plus lentement et met en œuvre une défense tardive et plus efficace contre les infections. Le terme d'immunité innée également appelée immunité naturelle ou native fait référence au fait que ce type de défense développé par l'hôte est toujours présent chez les individus sains, prêt à bloquer l'entrée des microbes et à éliminer rapidement ceux qui ont réussi à pénétrer dans les tissus de l'hôte.

L'immunité adaptative également appelée immunité acquise est le type de défense qui est stimulé par les microbes qui envahissent les tissus, c'est-à-dire qu'elle s'adapte à la présence des micro-organismes invasifs. La première ligne de défense de l'immunité naturelle est constituée par les barrières épithéliales et par des cellules spécialisées ainsi que par des antibiotiques naturellement présents dans les épithéliums. La fonction de tous ces éléments est de bloquer la pénétration des microbes. Si les microbes réussissent à passer les épithéliums et à pénétrer dans les tissus ou dans la circulation, ils sont attaqués par les phagocytes, par des lymphocytes spécialisés appelés cellules tueuses ou natural killer, et par plusieurs protéines plasmatiques, notamment les protéines du système du complément.

Outre la capacité d'assurer les défenses précoces contre les infections, les réponses immunitaires naturelles stimulent les réponses immunitaires adaptatives contre les agents infectieux.

Bien que l'immunité naturelle soit en mesure de combattre de manière efficace un grand nombre d'infections, les microbes pathogènes pour l'homme ont évolué de façon à résister à l'immunité naturelle. La défense contre ces agents infectieux incombe alors à la réponse immunitaire adaptative, et c'est la raison pour laquelle des déficits du système immunitaire adaptatif augmentent la sensibilité aux infections.

Le système immunitaire adaptatif se compose des lymphocytes et de leurs produits, notamment les anticorps. Alors que les mécanismes de l'immunité naturelle reconnaissent des structures partagées par plusieurs classes de microbes, les cellules de l'immunité acquise, c'est-à-dire les lymphocytes, expriment des récepteurs qui reconnaissent, de manière spécifique, différentes substances produites par les microbes, ainsi que des molécules non infectieuses. Ces substances sont appelées antigènes.

Les réponses immunitaires adaptatives ne seront déclenchées que si les microbes ou leurs antigènes traversent les barrières épithéliales et sont délivrés dans les organes lymphoïdes où ils peuvent être reconnus par les lymphocytes.

Les réponses immunitaires acquises font intervenir des mécanismes spécialisés pour combattre différents types d'infections. Les réponses immunitaires adaptatives utilisent fréquemment les cellules et les molécules du système immunitaire inné pour éliminer les microbes, et l'immunité adaptative agit en stimulant davantage les mécanismes antimicrobiens de l'immunité naturelle.

II. CARACTERISTIQUES DES REPONSES IMMUNITAIRES ADAPTATIVES

A. Spécificité et diversité

Le système immunitaire adaptatif est capable de distinguer des millions d'antigènes ou de parties d'antigènes différents. La spécificité pour un nombre considérable d'antigènes différents implique que l'ensemble de toutes les spécificités des lymphocytes, parfois appelé répertoire de lymphocytes, est extrêmement varié. Cette spécificité et cette diversité remarquables reposent sur le fait que les lymphocytes expriment des récepteurs de manière clonale, chaque clone exprimant un récepteur d'antigène qui diffère des récepteurs des autres clones. L'hypothèse de la sélection clonale, formulée dans les années 1950, a prédit correctement que des clones de lymphocytes spécifiques de différents antigènes apparaissaient avant même la rencontre avec ces antigènes, et que chaque antigène déclenchait une réponse immunitaire en sélectionnant et en activant les lymphocytes d'un clone spécifique.

B. Mémoire

Le système immunitaire élabore des réponses plus importantes et plus efficaces lors d'expositions répétées au même antigène. La réponse à la première exposition à l'antigène, appelée **réponse immunitaire primaire**, est le fait de lymphocytes, portant le nom de lymphocytes naïfs, qui rencontrent l'antigène pour la première fois. L'adjectif naïf fait référence au fait que ces cellules n'ont aucune « expérience immunologique », n'ayant jamais reconnu et répondu auparavant à des antigènes. Les rencontres ultérieures avec le même antigène déclenchent des réponses, appelées **réponses immunitaires secondaires**, qui sont généralement plus rapides, plus importantes et plus efficaces pour éliminer l'antigène que les réponses primaires.

Les réponses secondaires résultent de l'activation des lymphocytes mémoire, qui sont des cellules à longue vie induites au cours de la réponse

immunitaire primaire. La mémoire immunologique optimise la capacité du système immunitaire à combattre des infections persistantes et récurrentes, dans la mesure où chaque rencontre avec un microbe génère davantage de cellules mémoire et active les cellules mémoire induites antérieurement. La mémoire est également l'une des raisons pour lesquelles les vaccins confèrent une protection durable contre les infections.

C. Autres particularités de l'immunité adaptative

Les réponses immunitaires présentent d'autres caractéristiques qui sont importantes quant à leurs fonctions. Lorsque les lymphocytes sont activés par des antigènes, ils se mettent à proliférer, générant plusieurs milliers de clones cellulaires, tous avec la même spécificité antigénique. Ce processus, appelé expansion clonale, permet à l'immunité adaptative de faire face à la prolifération rapide des microbes. Toutes les réponses immunitaires sont autolimitées et diminuent lorsque l'infection est éliminée, permettant au système de retourner à l'état de repos, prêt à répondre à une autre infection. Le système immunitaire est capable de réagir contre un nombre et une variété considérables de germes pathogènes et d'autres antigènes étrangers, mais il ne réagit normalement pas contre les substances potentiellement antigéniques propres à l'hôte, appelées pour cette raison antigènes du soi.

III. CELLULES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

A. Lymphocytes

Les lymphocytes sont les seules cellules qui portent des récepteurs spécifiques d'antigènes, et sont par conséquent les médiateurs essentiels de l'immunité adaptative.

Bien que tous les lymphocytes soient morphologiquement similaires et d'aspect relativement quelconque, leurs lignées, leurs fonctions et leurs phénotypes sont extrêmement hétérogènes et ils sont capables de réponses et d'actions biologiques complexes. À l'heure actuelle, ces cellules sont souvent distinguées par leurs protéines de surface qui peuvent être identifiées par différents anticorps monoclonaux.

La nomenclature standard pour ces protéines est la désignation numérique « CD » (cluster of differentiation), qui est utilisée pour définir les protéines de surface correspondant à un type cellulaire ou à un stade de différenciation cellulaire particulier, et sont reconnues par une classe (cluster) ou un groupe d'anticorps.

Les lymphocytes B sont les seules cellules capables de produire des anticorps ; par conséquent, elles constituent les cellules responsables de l'immunité humorale.

Les lymphocytes B expriment des formes membranaires d'anticorps qui servent de récepteurs permettant de reconnaître les antigènes et de lancer le processus d'activation de ces cellules. Les antigènes solubles et les antigènes situés à la surface des microbes et d'autres cellules peuvent se lier à ces récepteurs d'antigènes des lymphocytes B et déclencher des réponses

immunitaires humores. Les lymphocytes T sont les cellules de l'immunité cellulaire. Les récepteurs d'antigène des lymphocytes T ne reconnaissent que des fragments peptidiques d'antigènes protéiques qui sont liés à des molécules spécialisées dans la présentation des peptides appelées molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), situées à la surface de cellules spécialisées portant le nom de cellules présentatrices d'antigène (APC : antigen-presenting cells).

Parmi les lymphocytes T, les lymphocytes T CD4⁺ sont appelés lymphocytes T auxiliaires car ils aident les lymphocytes B à produire des anticorps et les phagocytes à détruire les microbes ingérés.

Certaines cellules T CD4⁺ appartiennent à une sous-population spéciale dont la fonction est d'inhiber ou d'atténuer les réponses immunitaires ; ce sont les lymphocytes T régulateurs.

Les lymphocytes CD8⁺ sont qualifiés de cytotoxiques ou cytolytiques (CTL) car ils lysent les cellules hébergeant des microbes intracellulaires. Une troisième classe de lymphocytes porte le nom de cellules NK (natural killer) ou cellules tueuses naturelles ; ces cellules sont des médiateurs de l'immunité naturelle et n'expriment pas les types de récepteurs d'antigène à distribution clonale présents à la surface des lymphocytes B et T. Tous les lymphocytes proviennent de cellules souches présentes dans la moelle osseuse.

Les lymphocytes B arrivent à maturité dans la moelle osseuse, tandis que les lymphocytes T arrivent à maturité dans l'organe appelé thymus ; ces organes dans lesquels les lymphocytes matures sont produits sont qualifiés de primaires ou centraux.

Les lymphocytes matures les quittent pour gagner la circulation et les organes lymphoïdes périphériques, où ils peuvent rencontrer les antigènes pour lesquels ils expriment des récepteurs spécifiques. Lorsque les lymphocytes naïfs reconnaissent des antigènes microbiens et reçoivent également les signaux complémentaires induits par les microbes, ils prolifèrent et se différencient en cellules effectrices et en cellules mémoire.

Les lymphocytes naïfs expriment des récepteurs d'antigènes, mais n'exercent pas les fonctions nécessaires à l'élimination des antigènes. Ces cellules résident dans les organes lymphoïdes périphériques ou circulent entre ceux-ci, et survivent pendant plusieurs jours ou plusieurs mois en attendant de trouver l'antigène et d'y répondre. S'ils ne sont pas activés par un antigène, les lymphocytes naïfs meurent par le processus d'apoptose et sont remplacés par de nouvelles cellules qui se sont développées dans les organes lymphoïdes primaires. Ce cycle de perte et de remplacement de cellules maintient un nombre stable de lymphocytes, un phénomène appelé homéostasie. La différenciation des lymphocytes naïfs en cellules effectrices et en cellules mémoire est déclenchée par la reconnaissance de l'antigène, ce qui assure que la réponse immunitaire qui se développe est spécifique de l'antigène.

Les cellules effectrices proviennent des cellules naïves et sont capables de produire des molécules dont la fonction est l'élimination des antigènes. Les cellules effectrices de la lignée des lymphocytes B sécrètent les anticorps, et sont appelées plasmocytes. Les lymphocytes T CD4⁺ effecteurs produisent des cytokines, qui sont des protéines activatrices des lymphocytes B et des macrophages, exerçant ainsi la fonction auxiliaire de cette lignée. Par ailleurs, les CTL CD8⁺ possèdent la machinerie nécessaire pour tuer les cellules infectées. Le développement et les fonctions de ces cellules effectrices seront

décrits dans les chapitres ultérieurs. La plupart des lymphocytes effecteurs ont une durée de vie brève et meurent lorsque l'antigène est éliminé, mais certains d'entre eux migrent dans des sites anatomiques particuliers et survivent pendant de longues périodes.

Cette survie prolongée des cellules effectrices a été particulièrement bien documentée pour les plasmocytes producteurs d'anticorps, qui se développent en réponse à la présence de microbes dans les organes lymphoïdes périphériques, mais qui migrent ensuite dans la moelle osseuse et continuent à produire de petites quantités d'anticorps longtemps après l'éradication de l'infection. Les cellules mémoire, qui sont également produites à partir de la descendance de lymphocytes stimulés par les antigènes, survivent également pendant de longues périodes en l'absence d'antigène. Dès lors, la proportion de cellules mémoire augmente avec l'âge, probablement en raison des contacts avec les microbes de l'environnement.

En fait, les cellules mémoire représentent moins de 5 % des cellules T du sang chez un nouveau-né, mais 50 % ou plus chez un adulte. Les cellules mémoire sont fonctionnellement silencieuses : elles n'accomplissent aucune fonction effectrice si elles ne sont pas stimulées par l'antigène. Lorsque les cellules mémoire rencontrent l'antigène ayant induit leur développement, les cellules répondent rapidement pour donner naissance aux réponses immunitaires secondaires.

Il reste beaucoup à apprendre sur les signaux qui sont à l'origine de ces cellules mémoire, sur les facteurs qui déterminent si la descendance des lymphocytes stimulés par les antigènes se développera en cellules effectrices ou en cellules mémoire, ou sur les mécanismes qui permettent aux cellules mémoire de survivre en l'absence d'antigène ou d'immunité innée.

B. Cellules présentatrices d'antigènes

Les voies de pénétration les plus fréquentes des microbes, la peau, le tractus gastro-intestinal et le tractus respiratoire, contiennent des APC spécialisées, situées dans les épithéliums ; elles capturent les antigènes et les transportent dans les tissus lymphoïdes périphériques et les présentent aux lymphocytes. Cette fonction de capture des antigènes est bien comprise pour un type cellulaire particulier, les cellules dendritiques, appelées ainsi à cause de leurs prolongements en forme de dendrites. Les cellules dendritiques capturent les antigènes protéiques des microbes qui pénètrent dans les épithéliums et les transportent vers les ganglions lymphatiques drainant la région. À cet endroit, les cellules dendritiques contenant les antigènes présentent des fragments des antigènes afin qu'ils soient reconnus par les lymphocytes T. Si un microbe a pénétré dans l'organisme à travers un épithélium, il peut également être phagocyté par les macrophages présents dans les tissus et les différents organes. Les macrophages ont également la capacité de présenter les antigènes protéiques aux lymphocytes T.

Les cellules spécialisées dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T possèdent une autre caractéristique importante qui leur confère la capacité de déclencher les réponses des lymphocytes T. Ces cellules spécialisées répondent à la présence de microbes en produisant des protéines de surface ou des protéines sécrétées qui contribuent, avec l'antigène, à la stimulation de la prolifération et de la différenciation des lymphocytes T naïfs en cellules effectrices. Les cellules spécialisées qui présentent les antigènes aux lymphocytes T et fournissent les signaux activateurs complémentaires sont parfois appelées « APC professionnelles ». Le prototype des APC professionnelles est constitué par les cellules dendritiques, mais les macrophages et quelques autres types cellulaires peuvent exercer la même fonction.

Les lymphocytes B peuvent reconnaître directement les rares antigènes thymo-indépendants et indirectement par l'intervention de lymphocyte T dans le cas des antigènes thymo-dépendants.

C. Cellules effectrices

Les cellules qui éliminent les microbes portent le nom de cellules effectrices et sont composées des lymphocytes et d'autres leucocytes.

Nous avons précédemment fait référence aux cellules effectrices des lignées lymphocytaires B et T. L'élimination des microbes nécessite souvent la participation d'autres leucocytes non lymphoïdes, notamment les granulocytes et les macrophages. Ces leucocytes peuvent assurer la fonction de cellules effectrices à la fois dans l'immunité naturelle et dans l'immunité adaptative. Dans l'immunité innée, les macrophages et certains granulocytes reconnaissent directement les microbes et les éliminent.

Dans l'immunité adaptative, les produits des lymphocytes B et T constituent des signaux destinés à d'autres leucocytes, qui les activent pour détruire les microbes.

IV. TISSUS DU SYSTEME IMMUNITAIRE

Les tissus du système immunitaire sont composés des organes lymphoïdes primaires (ou centraux) dans lesquels les lymphocytes T et B arrivent à maturation et deviennent compétents pour répondre aux antigènes, et des organes lymphoïdes périphériques (ou secondaires) dans lesquels les réponses de l'immunité adaptative contre les microbes se développent.

A. Organes lymphoïdes périphériques

Les organes lymphoïdes périphériques, qui sont composés des ganglions lymphatiques, de la rate et des systèmes immunitaires muqueux et cutanés, sont organisés pour optimiser les interactions entre les antigènes, les APC et les lymphocytes, et ainsi le développement de l'immunité adaptative. Le système immunitaire doit localiser les microbes qui pénètrent dans n'importe quel site de l'organisme, puis répondre à ces microbes et les éliminer.

En outre, dans le système immunitaire normal un très faible nombre de lymphocytes T et B sont spécifiques d'un antigène particulier.

L'organisation anatomique des organes lymphoïdes périphériques permet aux APC de concentrer les antigènes dans ces organes et aux lymphocytes de localiser et de répondre à ces antigènes.

Cette organisation est complétée par la remarquable capacité des lymphocytes à circuler à travers l'organisme, de telle sorte que les lymphocytes naïfs se rendent de préférence dans les organes spécialisés dans lesquels les antigènes sont concentrés et les cellules effectrices dans les sites d'infection, où les microbes doivent être éliminés.

Cependant, les différents types de lymphocytes doivent fréquemment communiquer afin d'élaborer des réponses immunitaires efficaces. Par exemple, les lymphocytes T auxiliaires spécifiques d'un antigène interagissent et collaborent avec des lymphocytes B spécifiques du même antigène, permettant la production d'anticorps.

L'une des fonctions majeures des organes lymphoïdes est de rassembler ces cellules peu nombreuses afin qu'elles soient capables d'interagir entre elles de façon productive.

B. Recirculation des lymphocytes et migration dans les tissus

Les lymphocytes recirculent constamment entre les tissus de sorte que les lymphocytes naïfs traversent les organes lymphoïdes périphériques, dans lesquels les réponses immunitaires sont déclenchées, et que les lymphocytes effecteurs migrent vers les sites d'infection, où les microbes sont éliminés.

Ce processus de recirculation des lymphocytes a été décrit de façon détaillée pour les lymphocytes T. Il est particulièrement important dans la mesure où les lymphocytes T effecteurs doivent localiser et éliminer les microbes dans tous les foyers infectieux.

En revanche, les lymphocytes B effecteurs restent dans les organes lymphoïdes, et n'ont pas besoin de migrer dans les foyers infectieux. En effet, les lymphocytes B sécrètent des anticorps, et les anticorps pénètrent dans le sang pour trouver les microbes et les toxines microbiennes dans la circulation et les tissus éloignés. Par conséquent, nous limiterons principalement la description de la recirculation aux lymphocytes T.

V. APERÇU DES REPONSES IMMUNITAIRES ANTIMICROBIENNES

A. La réponse immunitaire innée antimicrobienne

Les principales barrières entre l'hôte et l'environnement sont les épithéliums de la peau et des voies respiratoire et gastro-intestinale. Les agents infectieux entrent habituellement par ces voies et cherchent à coloniser l'hôte. Les épithéliums servent de barrières physiques et fonctionnelles aux infections, à la fois en empêchant l'entrée des microbes et en interférant avec leur croissance grâce à la production d'agents antimicrobiens naturels. Si les microbes sont capables de traverser ces épithéliums et d'entrer dans les tissus et la circulation, ils se heurtent alors aux mécanismes de défense de l'immunité innée, qui sont conçus pour réagir rapidement contre les germes et leurs produits.

Les phagocytes, entre autres les neutrophiles et les macrophages, ingèrent les microbes, qui se retrouvent alors dans des vacuoles où ils sont détruits par des substances microbicides. Les macrophages sécrètent également des protéines solubles appelées cytokines, qui déclenchent l'inflammation et les réponses lymphocytaires.

Les cellules NK tuent les cellules infectées par un virus et produisent l'interféron- γ (IFN- γ), une cytokine qui active les macrophages. De nombreuses protéines plasmatiques sont impliquées dans la défense de l'hôte, y compris les protéines du complément, qui sont activées par des microbes, et qui tuent ceux-ci, entre autres en les recouvrant et en favorisant leur phagocytose, on parle d'opsonisation, par les macrophages et des polynucléaires neutrophiles.

En plus de la lutte contre les infections, les réponses immunitaires innées stimulent l'immunité adaptative, en fournissant les signaux indispensables à l'induction des réponses lymphocytaires T et B spécifiques de l'antigène. Les actions conjuguées des mécanismes de l'immunité innée peuvent éradiquer certaines infections et tenir en échec d'autres agents pathogènes jusqu'à ce que la réponse immunitaire adaptative plus puissante intervienne.

B. La réponse immunitaire adaptative

Le système immunitaire adaptatif utilise trois stratégies principales pour lutter contre la plupart des microbes.

- Des anticorps sécrétés se lient aux microbes extracellulaires, les empêchent d'infecter les cellules de l'hôte et favorisent leur ingestion et leur destruction par les phagocytes.
- Les phagocytes ingèrent les microbes et les tuent, alors que les cellules T auxiliaires renforcent les propriétés microbicides des phagocytes.
- Les lymphocytes T cytotoxiques détruisent les cellules infectées par des agents inaccessibles aux anticorps.

L'objectif de la réponse adaptative est d'activer ces mécanismes de défense contre les microbes présents dans différents sites anatomiques. Toutes les réponses immunitaires adaptatives se développent par étapes, dont chacune correspond à des réactions lymphocytaires:

1. La capture et la présentation des antigènes microbiens

Lorsque des microbes entrent par un épithélium, leurs protéines et antigènes sont captés par les cellules dendritiques qui résident dans cet épithélium, et les antigènes associés aux cellules sont transportés vers les ganglions de drainage. Les antigènes protéiques sont apprêtés dans les cellules dendritiques qui les transforment en peptides, lesquels sont présentés à la surface des APC en association avec des molécules du CMH. Les cellules T naïves reconnaissent ces complexes peptide-CMH, c'est de cette manière que les réponses des cellules T sont déclenchées.

Les antigènes protéiques sont également reconnus par les lymphocytes B dans les follicules lymphoïdes périphériques des organes lymphoïdes. Les polysaccharides et d'autres antigènes non protéiques sont capturés dans les organes lymphoïdes et sont reconnus par les lymphocytes B, mais pas par les cellules T.

2. Immunité cellulaire : activation des lymphocytes T avec élimination des microbes associés aux cellules

Lorsque les cellules T naïves sont activées par l'antigène et la co-stimulation dans les organes lymphoïdes, elles sécrètent des facteurs de croissance, des cytokines et répondent à d'autres cytokines sécrétées par les APC. La combinaison de ces signaux stimule la prolifération des cellules T et leur différenciation en cellules T effectrices. Les différentes sous-populations de cellules T se différencient en cellules effectrices dotées de propriétés fonctionnelles distinctes.

Les cellules T CD4⁺ naïves deviennent des cellules T auxiliaires ; les cellules T CD8⁺ naïves deviennent des lymphocytes T cytotoxiques. Les cellules T auxiliaires et les CTL qui sont générées dans les organes lymphoïdes peuvent migrer dans le sang puis dans tout site où l'antigène est présent. Les lymphocytes T effecteurs sont réactivés par l'antigène dans les foyers infectieux et exercent les fonctions responsables de l'élimination des microbes.

Les cellules T auxiliaires produisent des cytokines et expriment à leur surface des molécules qui se lient à des récepteurs des cellules B et des macrophages ; elles stimulent ainsi la production d'anticorps ou la lyse des microbes ingérés par les macrophages. Certaines cellules T auxiliaires recrutent et activent les neutrophiles, qui phagocytent et détruisent les microbes. Les CTL tuent directement les cellules hébergeant les microbes dans leur cytoplasme. Ces microbes peuvent être des virus qui infectent de nombreux types cellulaires ou des bactéries qui sont ingérées par les macrophages, mais qui ont appris à s'échapper des vésicules de phagocytose et à gagner ainsi le cytoplasme où elles sont inaccessibles à la machinerie microbicide des phagocytes, en grande partie confinée aux vésicules. En détruisant les cellules infectées, les CTL éliminent les réservoirs d'infection.

3. Immunité humorale : activation des lymphocytes B avec élimination des microbes extracellulaires

Lors de leur activation, les lymphocytes B prolifèrent puis se différencient en plasmocytes qui sécrètent différentes classes d'anticorps dotées de fonctions distinctes. Beaucoup d'antigènes polysaccharidiques et lipidiques ont de multiples déterminants antigéniques, dits épitopes, identiques qui sont capables de se lier à de nombreuses molécules de récepteur d'antigène sur des cellules B et de lancer ainsi le processus de l'activation des lymphocytes B.

Les antigènes protéiques globulaires typiques ne sont pas capables de se lier à de nombreux récepteurs d'antigène et la réponse complète de cellules B aux antigènes protéiques requiert l'aide des cellules T CD4+.

Les cellules B ingèrent les antigènes protéiques, les dégradent et présentent des peptides liés aux molécules du CMH en vue de la reconnaissance par les cellules T auxiliaires. Les cellules T auxiliaires expriment des cytokines et des protéines de surface qui contribuent à l'activation des lymphocytes B. Quelques-uns des descendants provenant de l'expansion clonale des cellules B se différencient en cellules sécrétrices d'anticorps.

Chaque cellule B sécrète des anticorps qui ont le même site de fixation d'antigène que les récepteurs des cellules B qui ont reconnu les premiers l'antigène. Les polysaccharides et les lipides stimulent principalement la sécrétion d'une classe d'anticorps appelés immunoglobulines M.

Les antigènes protéiques stimulent les cellules T auxiliaires, ce qui induit la production d'anticorps de différentes classes (IgG, IgA, IgE). Cette production d'anticorps différents, tous de même spécificité, est appelée commutation de classe des chaînes lourdes; elle permet au système immunitaire de s'adapter en recourant à divers types d'anticorps pour assurer des fonctions particulières. Les cellules T auxiliaires stimulent aussi la production d'anticorps d'affinité croissante pour l'antigène. Ce processus, appelé maturation d'affinité, améliore la qualité de la réponse immunitaire humorale.

La réponse immunitaire humorale combat les microbes de plusieurs manières. Les anticorps opsonisent les microbes et favorisent leur phagocytose. En effet, les phagocytes (les neutrophiles et les macrophages) sont porteurs de récepteurs pour les anticorps.

En outre, les anticorps activent un système de protéases sériques appelé complément, dont les produits contribuent également à promouvoir la phagocytose et la destruction des microbes. Des types d'anticorps particuliers et des mécanismes de transport spécialisé exercent des fonctions distinctes dans certains sites anatomiques, entre autres la lumière des tractus respiratoire et gastro-intestinal ou dans le placenta et le fœtus.

C. Atténuation des réponses immunitaires et mémoire immunologique

Une majorité de lymphocytes effecteurs induits par un agent pathogène meurent par apoptose après l'élimination du microbe, ce qui ramène le système immunitaire à son état de repos. Ce retour à la stabilité ou à l'état d'équilibre est appelé homéostasie. Elle se produit parce que les microbes fournissent l'essentiel des stimuli nécessaires à la survie et à l'activation des lymphocytes et que les cellules effectrices ont une durée de vie courte.

Par conséquent, avec l'élimination des stimuli, les lymphocytes activés ne sont plus maintenus en vie. La première activation des lymphocytes génère des cellules mémoire à longue durée de vie ; elles peuvent survivre pendant des années après l'infection. Les cellules mémoire proviennent de l'expansion de la population de lymphocytes spécifiques de l'antigène (elles sont plus nombreuses que les cellules naïves spécifiques des divers antigènes et présentes avant toute rencontre avec l'anti- gène).

Les cellules mémoire répondent plus rapidement et plus efficacement contre l'antigène que les cellules naïves. C'est pourquoi la génération de cellules mémoire est un objectif important de la vaccination.



Pathogénie

I. PHYSIOPATHOLOGIE DES REACTIONS INFLAMMATOIRES LORS DES ETATS INFECTIEUX

A. Définition

L'inflammation est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression. Cette réponse fait intervenir des phénomènes d'immunité qui peut être naturelle, ou, au contraire, spécifique : cellulaire ou humorale. Inflammation n'est pas synonyme d'infection mais l'infection peut être cause d'inflammation.

L'inflammation peut être :

- locale (plaie, brûlure, infection comme un abcès),
- systémique (septicémie, maladie auto-immune, néoplasie...),
- aiguë (choc septique par exemple)
- chronique (granulome). L'agression peut provenir des agents pathogènes, d'un traumatisme chimique ou physique, d'une auto-agression ou d'une défaillance d'un organe.

B. Causes

L'inflammation peut être causée par des agressions physiques, chimiques. Elle peut être la conséquence d'une infection (en rapport avec la présence dans l'organisme d'organismes vivants pathogènes tels que bactéries, virus, parasites ou champignons). Elle peut être provoquée par une réaction immunitaire secondaire à la réintroduction dans l'organisme d'un antigène (allergie). Elle est enfin souvent la conséquence d'une nécrose tissulaire, elle-même secondaire à de nombreuses causes, par exemple une occlusion artérielle.

1. Inflammation d'origine virale

Les virus sont des germes à développement intracellulaire. Leur matériel génétique est constitué d'ADN ou d'ARN, entouré d'une capside protéique.

Le cycle viral comprend différentes étapes. Le virus adhère à la cellule qu'il va infecter pour y pénétrer. Ces deux étapes font intervenir des récepteurs membranaires de la cellule hôte.

Le matériel génétique est répliqué. Des protéines virales sont synthétisées et assemblées. Enfin, dans la majorité des cas, le virus quitte la cellule qu'il a infectée, souvent à la suite de la lyse de celle-ci : c'est la dispersion.

2. Inflammation d'origine bactérienne

L'agression de l'organisme par des bactéries est généralement suivie d'une inflammation qui permet de circonscrire le foyer.

L'extension de l'infection peut alors se produire de 3 manières :

- par contiguïté : c'est l'exemple de l'ostéite de la mâchoire au contact d'un foyer dentaire.
- par voie lymphatique : les bactéries colonisent les canaux lymphatiques jusqu'au ganglion, provoquant lymphangite et adénite
- par voie sanguine. Concernant cette dernière modalité de diffusion, plusieurs cas peuvent être distingués : la présence fugace de la bactérie dans le sang n'a souvent pour conséquence qu'un pic fébrile. On parle alors de bactériémie. La présence, de façon répétée, d'un nombre important de bactéries dans le sang cause une infection générale grave de l'organisme : c'est la septicémie.

C. Cellules de l'inflammation

1. Lymphocytes

Les lymphocytes, cellules de l'immunité spécifique, humorale et cellulaire, sont de type B (CD20), T (CD3) ou ni B ni T pour « Natural Killer ». Parmi les lymphocytes T, certains sont « CD4 » dits auxiliaires « helper », d'autres « CD8 » dits cytotoxiques.

Les lymphocytes sont la mémoire de l'immunité acquise et servent à son expression : les plasmocytes, par exemple, étape finale de la maturation de la lignée B, sécrètent les anticorps. Les lymphocytes T sécrètent des cytokines. Les lymphocytes NK peuvent avoir une action cytotoxique.

2. Mastocytes et polynucléaires basophiles

Les mastocytes et les polynucléaires basophiles comportent des granulations qui contiennent des médiateurs chimiques de l'inflammation, en particulier l'histamine et l'héparine.

3. Cellules phagocytaires

Les cellules phagocytaires ou phagocytes, comprennent les polynucléaires neutrophiles et les cellules du système monocyte-macrophage, incluant les histiocytes résidents, c'est à dire les macrophages des tissus comme les cellules alvéolaires du poumon ou les cellules de Küpffer du foie.

4. Fibroblastes

Ce sont les cellules qui produisent le collagène ; elles jouent un rôle important dans la cicatrisation.

D. Médiateurs de l'inflammation

1. Médiateurs locaux

a. Amines vasoactives

Stockées dans les mastocytes, les polynucléaires basophiles et les plaquettes, elles sont libérées dans l'espace extracellulaire et produisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire expliquant la congestion active et l'œdème inflammatoire.

b. Prostaglandines et leucotriènes

Les prostaglandines et les leucotriènes sont des acides gras comportant 20 atomes de carbones, synthétisés dans les membranes à partir de l'acide arachidonique. Produits localement, ils ont des effets marqués, locaux (vasodilatation, douleur, attraction des polynucléaires) et généraux, tels que la fièvre.

c. Cytokines

Les cytokines sont des peptides ou des protéines produites par de nombreuses cellules, parmi lesquelles les lymphocytes et les monocytes-macrophages. Elles peuvent être considérées comme des hormones produites par des cellules isolées plutôt que par des glandes. Comme les hormones, elles agissent, par l'intermédiaire de récepteurs membranaires, sur la cellule qui les produit "effet autocrine", sur des cellules proches "effet paracrine", et sur des cellules situées à distance "effet endocrine". Certaines cytokines sont pro-inflammatoires tels que IL1, IL6 et TNF-alpha ; d'autres au contraire sont anti-inflammatoires tels que IL4, IL10, et IL13. Les cytokines ont de nombreux effets, parmi lesquels :

- Médiation de l'immunité naturelle

- Régulation de l'activation, de la croissance et de la différenciation des lymphocytes
- Stimulation de l'hématopoïèse

d. Molécules d'adhérence

Les cellules du foyer inflammatoire sont concentrées à l'endroit précis de l'organisme où l'agression a eu lieu. Ce ciblage est le résultat d'interactions complexes de molécules d'adhérence et de leurs ligands cellulaires, qui, augmentent ou diminuent l'adhérence au tissu interstitiel. Les vaisseaux du foyer expriment des molécules d'adhérence pour retenir les cellules sanguines qui portent le ligand correspondant.

2. Médiateurs circulants

a. Système du complément

Le système du complément regroupe un ensemble de protéines sériques dont l'activation s'effectue par des réactions de protéolyses en cascade.

Le système est activé par la réaction antigène-anticorps dans la « voie classique », ou par divers composés provenant en particulier de microorganismes comme les bactéries dans la « voie alterne ». Ces deux voies ont la propriété d'activer C3. A titre d'exemple 3 facteurs ont une activité spécifique :

- C3a est une « anaphylatoxine » : ce facteur provoque la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles.

- C3b est une « opsonine » ce facteur adhère aux bactéries et permet leur phagocytose par des cellules phagocytaires pourvues des récepteurs correspondants.
- Le complexe C5b-9 est un « complexe d'attaque membranaire», susceptible par exemple de lyser les bactéries.

b. Système des kinines

Les kinines proviennent du kininogène activé par la kallikréine, qui à son tour est issue du clivage de la prékallikréine circulante. Le facteur XII (Hageman) activé est l'une des molécules qui clive la prékallikréine. Les kinines sont de puissants vasodilatateurs. Elles augmentent la perméabilité vasculaire. La bradykinine est un médiateur de la douleur.

c. Système coagulation/fibrinolyse

Le système de la coagulation aboutit au caillot. Le résultat de la coagulation, lorsqu'elle se produit in vivo, dans une cavité vasculaire ou cardiaque, porte le nom de thrombus. Au cours de la coagulation, une cascade de protéolyses aboutit à la production de fibrine à partir du fibrinogène.

La fibrine est un composé important de l'exsudat inflammatoire ; elle limite le foyer inflammatoire et constitue une matrice sur laquelle les cellules inflammatoires peuvent se déplacer. La coagulation est en équilibre avec la fibrinolyse : la plasmine dégrade la fibrine en produisant des fragments, appelés produits de dégradation de la fibrine (PDF), abondants lors de la « coagulation intra vasculaire disséminée », au cours de laquelle une coagulation se produit de façon incontrôlée dans les capillaires de l'organisme, par exemple sous l'action de toxines bactériennes. C'est l'activation du facteur XII par des fragments tissulaires altérés qui constitue le mode de déclenchement habituel de la coagulation au cours de l'inflammation.

E. Signes d'inflammation

Les symptômes locaux de l'inflammation sont :

- La rougeur (par vasodilatation),
- La tuméfaction (par infiltration et vasodilatation),
- La douleur (par libération de médiateurs et stimulation du système nerveux sensitif)
- La chaleur (par vasodilatation).

Ces symptômes peuvent s'accompagner de signes généraux comme l'asthénie, l'anorexie et la fièvre dues principalement à l'interleukine 6.

Lorsque le stimulus inflammatoire est généralisé, le syndrome inflammatoire aigu se manifeste par une réponse appelée syndrome de réponse inflammatoire systémique qui est défini par au moins deux des signes suivants :

- température $> 38^{\circ}$ ou $< 36^{\circ}$,
- fréquence cardiaque > 90 battements par minute,
- fréquence respiratoire $> 20/\text{min}$ ou hyperventilation,
- hyperleucocytose $> 12\,000/\text{mm}^3$ ou neutropénie $< 4\,000/\text{mm}^3$.

Sans traitement, il peut évoluer vers un choc septique, une défaillance d'organe ou encore plus grave une défaillance multi viscérale.

F. Etapes de la réaction inflammatoire

1. Réaction vasculo-exsudative

Elle se traduit cliniquement par quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation aiguë : rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur et comporte trois phénomènes : une congestion active, un œdème inflammatoire, une diapédèse leucocytaire (figure 1).

▪ **Congestion active** : Il s'agit d'une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte. Localement, il en résulte une augmentation de l'apport sanguin et un ralentissement du courant circulatoire. La congestion est déclenchée rapidement par un mécanisme nerveux et l'action de médiateurs chimiques.

▪ **Œdème inflammatoire** : L'œdème inflammatoire résulte du passage dans le tissu conjonctif interstitiel ou les cavités séreuses d'un liquide appelé exsudat constitué d'eau et de protéines plasmatiques.

▪ **Sa traduction clinique** est un gonflement des tissus qui, en comprimant des terminaisons nerveuses, est responsable de la douleur.

▪ **Diapédèse leucocytaire** : La diapédèse leucocytaire correspond à la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel.

Cette traversée active des parois vasculaires comporte plusieurs étapes:

- **Margination** des leucocytes à proximité des cellules endothéliales, favorisée par le ralentissement du courant circulatoire ;

- **Adhérence** des leucocytes aux cellules endothéliales, par la mise en jeu de molécules d'adhésion présentes sur la membrane des leucocytes et sur l'endothélium ;
- **Passage trans-endothélial** des leucocytes. Les leucocytes émettent des pseudopodes qui s'insinuent entre les jonctions intercellulaires des cellules endothéliales puis traversent la membrane basale grâce à une dépolymérisation transitoire provoquée par leurs enzymes.

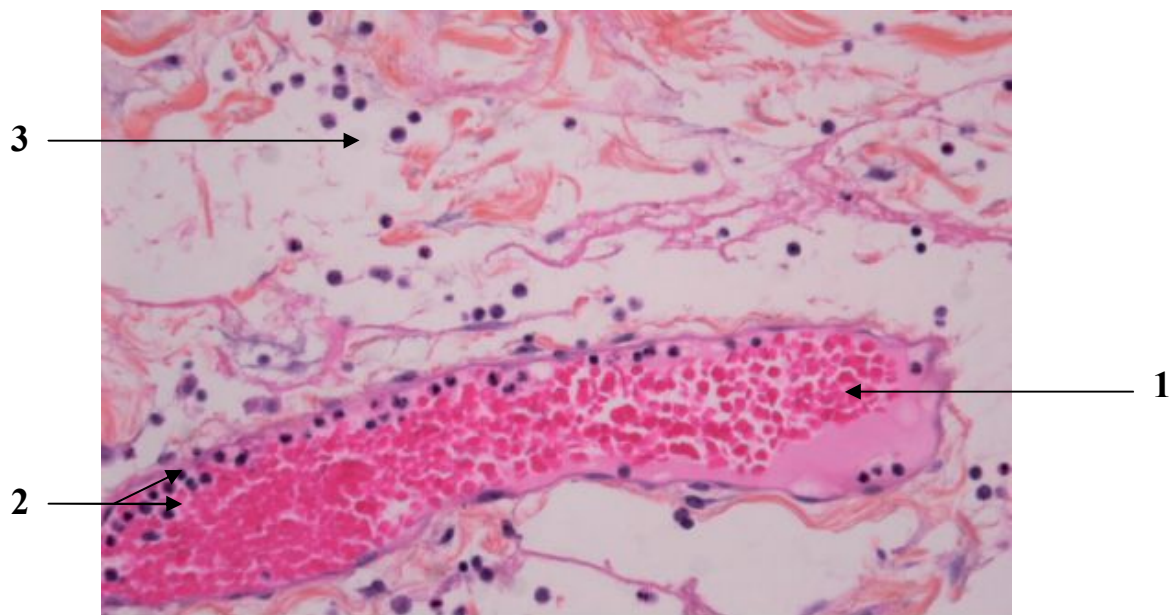


Figure 1 : coupe histologique d'un capillaire dilaté montrant congestion (1), margination avec diapédèse (2) et œdème inflammatoire (3).

2. Réaction cellulaire

La réaction cellulaire se caractérise par la formation du granulome inflammatoire ou tissu de granulation inflammatoire.

Localement certaines cellules vont se multiplier (c'est le cas des fibroblastes, lymphocytes, cellules endothéliales, et à un moindre degré des macrophages) et/ou vont se transformer ou se différencier.

La composition du tissu de granulation varie en fonction du temps. Les polynucléaires sont le stigmate morphologique de l'inflammation aiguë mais généralement après quelques jours ou semaines d'évolution, le granulome inflammatoire contient plus de cellules inflammatoires mononuclées que de polynucléaires. Il s'agit alors de macrophages et de cellules de la réponse immune (lymphocytes et plasmocytes).

Ensuite progressivement, sous l'influence de facteurs de croissance, le tissu de granulation s'enrichit en fibroblastes et en cellules endothéliales formant des néo-vaisseaux. Il est alors également appelé bourgeon charnu. La composition du tissu de granulation varie aussi en fonction de la cause de l'inflammation : un type cellulaire peut prédominer sur un autre.

3. Détersion

Elle succède progressivement à la phase vasculo-exsudative, et est contemporaine de la phase cellulaire.

La détersion peut être comparée à un nettoyage du foyer lésionnel : c'est l'élimination des tissus nécrosés, issus de l'agression initiale ou du processus inflammatoire lui-même, des agents pathogènes et de l'exsudat.

La détersion prépare obligatoirement la phase terminale de réparation-cicatrisation. Si la détersion est incomplète, l'inflammation aiguë va évoluer en inflammation chronique.

La détersion s'effectue selon 2 mécanismes : détersion interne et externe.

➤ Détersion interne : Il s'agit de l'élimination des tissus nécrosés et de certains agents pathogènes (micro-organismes infectieux, corps étrangers) par phagocytose, tandis que le liquide d'œdème est drainé dans la circulation lymphatique et résorbé par les macrophages par pinocytose.

➤ Détersion externe : Elle peut être :

- Spontanée : la détersion s'effectue par liquéfaction du matériel nécrosé (pus, caséum) puis élimination par fistulisation à la peau ou dans un conduit naturel.
- Chirurgicale : la détersion s'effectue par parage chirurgical souvent indispensable lorsque les lésions sont trop étendues ou souillées.

4. Réparation cicatrisation

La réparation tissulaire suit une détersion complète. Elle aboutit à une cicatrice si le tissu lésé ne peut régénérer ou lorsque la destruction tissulaire a été très importante et/ou prolongée.

La réparation peut aboutir à une restitution intégrale du tissu : il ne persiste alors plus aucune trace de l'agression initiale et de l'inflammation qui a suivi. Cette évolution très favorable est observée lors d'agressions limitées, brèves, peu destructrices dans un tissu capable de régénération cellulaire.

Le processus de réparation implique de nombreux facteurs de croissance et des interactions complexes entre les cellules et la matrice extracellulaire pour réguler les proliférations et biosynthèses cellulaires

Elle se déroule en trois étapes : bourgeon charnu, cicatrisation puis régénérations épithéliales.

II. MARQUEURS DE LA REACTION INFLAMMATOIRE

Lorsqu'il y a une agression de l'organisme, il apparaît une réponse immunitaire non spécifique immédiate, comme nous l'avons déjà vue précédemment, qui est liée à la production de médiateurs solubles pro-inflammatoires par les macrophages : les prostaglandines, les IL1, 6 et 8 et le TNF.

Elle induit une modification de la perméabilité vasculaire, une migration des leucocytes vers le site de l'inflammation et leur activation ainsi que la production essentiellement hépatique de protéines plasmatiques appelées protéines de la phase aiguë de l'inflammation.

Aucun paramètre biologique n'est spécifique de l'infection ou de l'inflammation. Ce ne sont que des témoins du processus. Il faudrait un marqueur qui puisse évaluer la présence d'un processus inflammatoire et son évolution. Le marqueur idéal devrait avoir une cinétique rapide d'évolution, une dépendance exclusive de la réaction inflammatoire, être indépendant de l'étiologie clinique de l'inflammation, avoir un dosage précis, rapide, facile, standardisable et peu cher, et avoir une augmentation significative au cours d'une réaction modérée proportionnelle au degré d'inflammation. Celui qui s'en rapproche le plus est la CRP, la protéine C-réactive. Cependant d'autres protéines inflammatoires semblent avoir un intérêt clinique avéré dans la prise en charge des états infectieux.

A. Procalcitonine

1. Les débuts de la PCT

Dès 1968, on utilisait le dosage de la calcitonine pour le diagnostic du cancer médullaire de la thyroïde. L'existence de la procalcitonine a été rapportée pour la première fois en 1975. [5]

Dans les années 1980, l'équipe de Bohuon de l'Institut Gustave Roussy, en voulant développer une nouvelle méthode de dosage de la calcitonine, a produit des anticorps dirigés contre son précurseur : la procalcitonine. En 1984, ils ont mis au point une technique de dosage radioimmunométrique standardisée de la PCT. Ils l'ont testée chez plusieurs types de patients et ont ainsi mis en évidence que le taux de PCT était particulièrement élevé chez les patients atteints de cancer du poumon à petites cellules. L'exploitation clinique de la PCT semblait alors peu intéressante et les études cliniques s'y intéressant ont été abandonnées durant plusieurs années. [6]

En 1991, un groupe de médecins militaires français, l'équipe du Dr Carsin, s'est intéressé 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, ils ont constaté que les patients qui avaient des taux élevés de PCT souffraient de 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. La même équipe a ensuite collaboré avec le Dr Gendrel, pédiatre, pour étudier les méningites et d'autres infections sévères chez les enfants. Ils ont ainsi constaté une nette augmentation de la PCT en cas d'infection bactérienne contrairement aux cas d'infection virale ou d'absence d'infection. [7]

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. [8]

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. [9]

En Australie, en 1994, le Pr Davis et al observaient une augmentation de la PCT dans des cas de paludisme sévère et la reliaient à l'hypocalcémie [10]. Ce lien avec l'hypocalcémie n'a pas été confirmé par la suite. 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.

2. Physiopathologie

a. Lieux de synthèse

A l'heure actuelle, on sait que la PCT est synthétisée dans de nombreux tissus en cas de sepsis mais on ne connaît pas précisément le rôle de chaque tissu.

Des augmentations de la PCT sérique constatées chez des sujets infectés thyroïdectomisés ont permis d'éliminer une synthèse thyroïdienne exclusive au cours du sepsis [11]. Des études *in vitro* ont mis en évidence la présence d'ARN-m ou de PCT elle-même dans les cellules mononuclées du sang circulant ainsi que dans la majorité des tissus dont les adipocytes [12].

Une étude expérimentale de modèle de sepsis chez des babouins hépatectomisés a rapporté l'incapacité de ces animaux à produire de la PCT, laissant suggérer un rôle déterminant du foie dans sa synthèse [13].

b. Voie de synthèse et cinétique

La PCT suit une voie d'expression semblable aux cytokines. L'activation des cellules de l'immunité en réponse à des micro-organismes ou à des endotoxines bactériennes provoque la libération de cytokines de l'inflammation telles que le Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) et l'interleukine 6 (IL-6). Quand les mécanismes de régulation sont dépassés et ne peuvent pas limiter une réponse systémique importante, cela résulte en des dysfonctionnements d'organes majeurs.

Le TNF- α et l'IL-6, les premières cytokines impliquées dans l'initiation de la cascade inflammatoire, sont libérés par les cellules circulantes du sang.

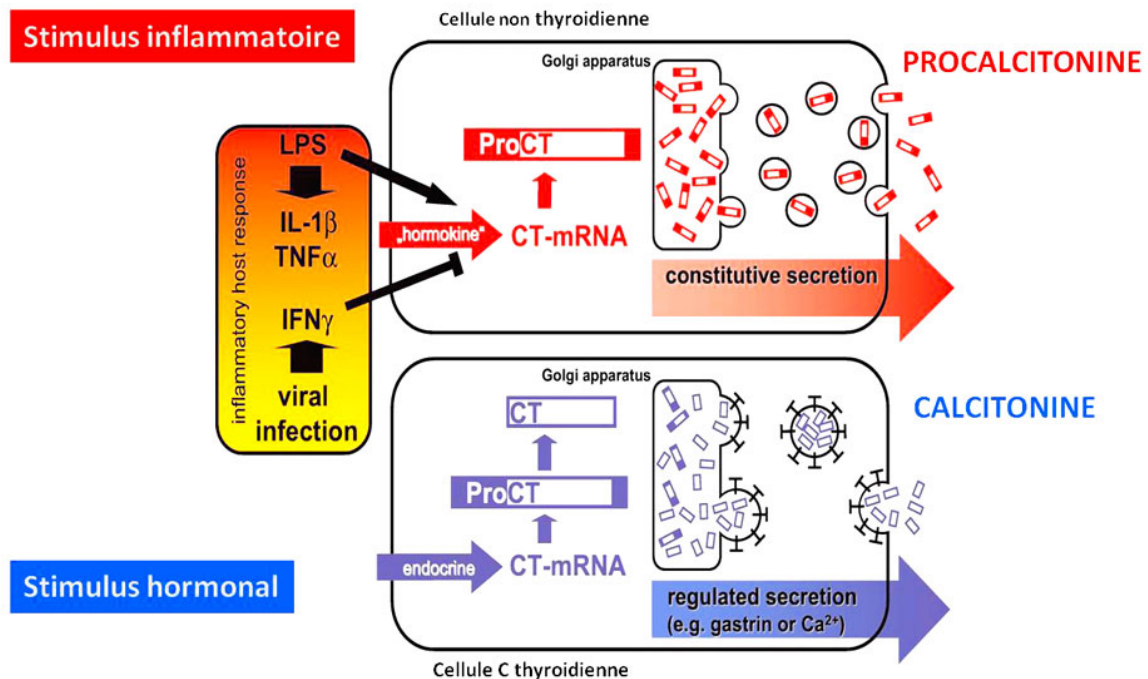


Figure 2 : sécrétion de la procalcitonine par les cellules non thyroïdiennes sous l'action des cytokines en réponse à un stimulus inflammatoire.

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- α 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 heures. La synthèse de la PCT suivait immédiatement le pic de TNF- α . La demi-vie de la PCT était de 20 à 24 heures [8].

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 contaminé par *Acinetobacter baumannii*. La PCT était indétectable une heure et demi après l'inoculation (0,01 µg/L), détectable après deux heures et demi (2,2 µg/L), atteignait son pic (environ 3 000 fois le taux de base soit 268 µg/L) au bout de 13 heures et demi. La demi-vie plasmatique était de 22 heures et demi.

La CRP était légèrement augmentée au bout de 12 heures (19 mg/L) et n'atteignait pas son pic avant 30 heures (314 mg/L).

Le TNF- α était déjà largement augmenté après une heure et demi (316 µg/L), atteignait son pic au bout de deux heures et demi (> 1700 µg/L) et diminuait ensuite très rapidement (après neuf heures : 44 µg/L). L'IL-6 restait à son taux maximum (> 1 540 µg/L) entre une heure et demi et 14 heures puis diminuait ensuite très fortement (84 µg/L) [14]. Des travaux in vivo chez l'animal ont montré que la synthèse de PCT pouvait être induite par l'injection de TNF- α . Une étude in vitro révèle une stimulation de synthèse de la PCT dans des adipocytes humains en culture par le TNF- α et l'IL-1 β .

Cette stimulation est partiellement inhibée par l'interféron- γ , médiateur impliqué dans la réponse aux infections virales.

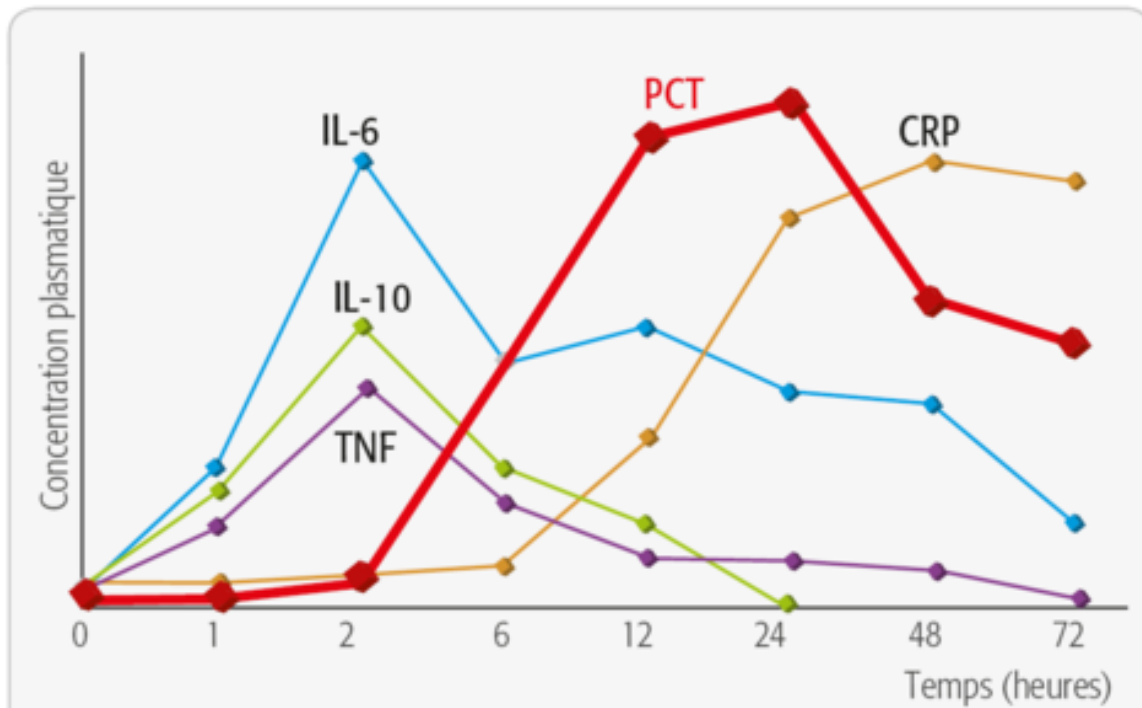


Figure 3 : cinétique de la sécrétion de la PCT, CRP, TNF, IL-6, IL-10.

c. Aspects génétique et moléculaire

Le gène CALC-1, situé sur le chromosome 11 et appartenant à la superfamille des cinq gènes CALC, code la PCT. Par un mécanisme d'épissage alternatif, l'ARN transcrit primaire est à l'origine de l'ARN messager (ARN-m) de la préprocalcitonine dans les cellules C de la thyroïde et de l'ARN-m du calcitonin gene-related peptide (CGRP) dans les cellules des ganglions neuronaux. Le CGRP est un puissant vasodilatateur retrouvé essentiellement dans le système nerveux central.

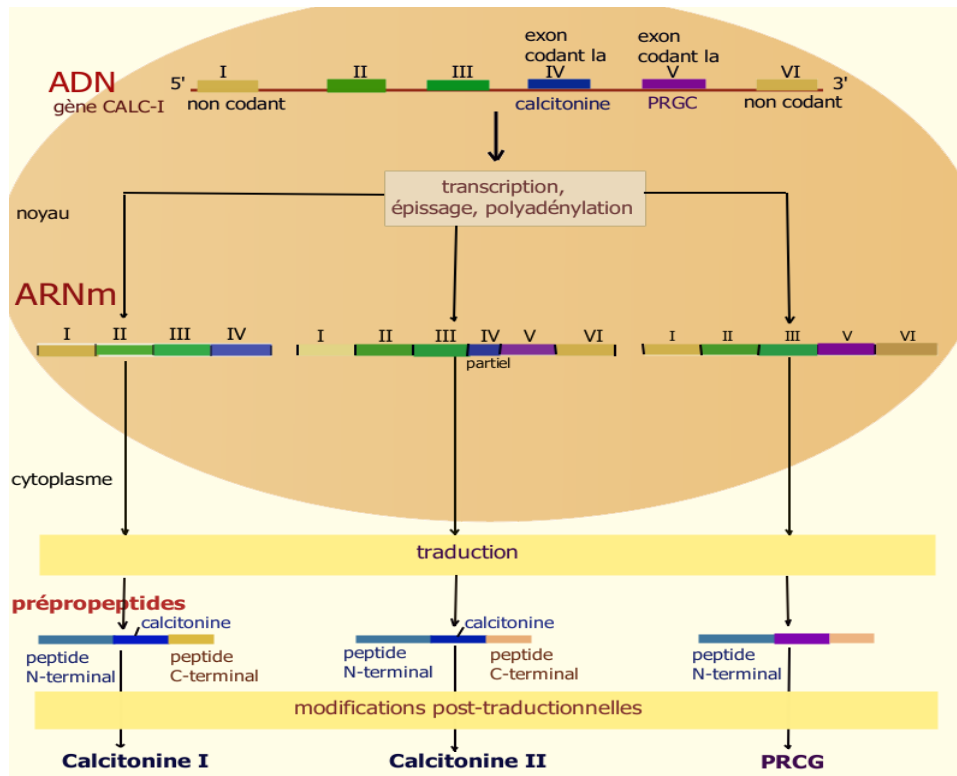


Figure 4 : schéma représentant les étapes de l'expression du gène CALC-1 codant pour la procalcitonine.

La préprocalcitonine est un polypeptide de 141 acides aminés (AA) composé d'un peptide signal de 25 acides aminés dans sa partie N-terminale assurant le transport vers le réticulum endoplasmique de la procalcitonine (116 AA) où plusieurs clivages enzymatiques aboutissent à la production de trois fragments :

- Le fragment N-terminal de la procalcitonine (57 AA communs à la proCGRP)
- La calcitonine immature (33 AA) qui, après amidation de la proline C-terminale, devient la calcitonine active mature de 32 AA
- La katacalcine (21 AA).

Dans des conditions normales, l'expression du gène CALC-1 est limitée aux cellules C de la thyroïde et aux cellules K neuroendocriniennes du poumon. Sur des modèles expérimentaux de sepsis chez le hamster, l'expression de l'ARN-m de la calcitonine est induite dans des tissus extra-thyroïdiens comprenant le foie, le rein, le pancréas et le cerveau. Ceci a également été démontré dans des tissus humains extra-thyroïdiens comprenant les adipocytes.

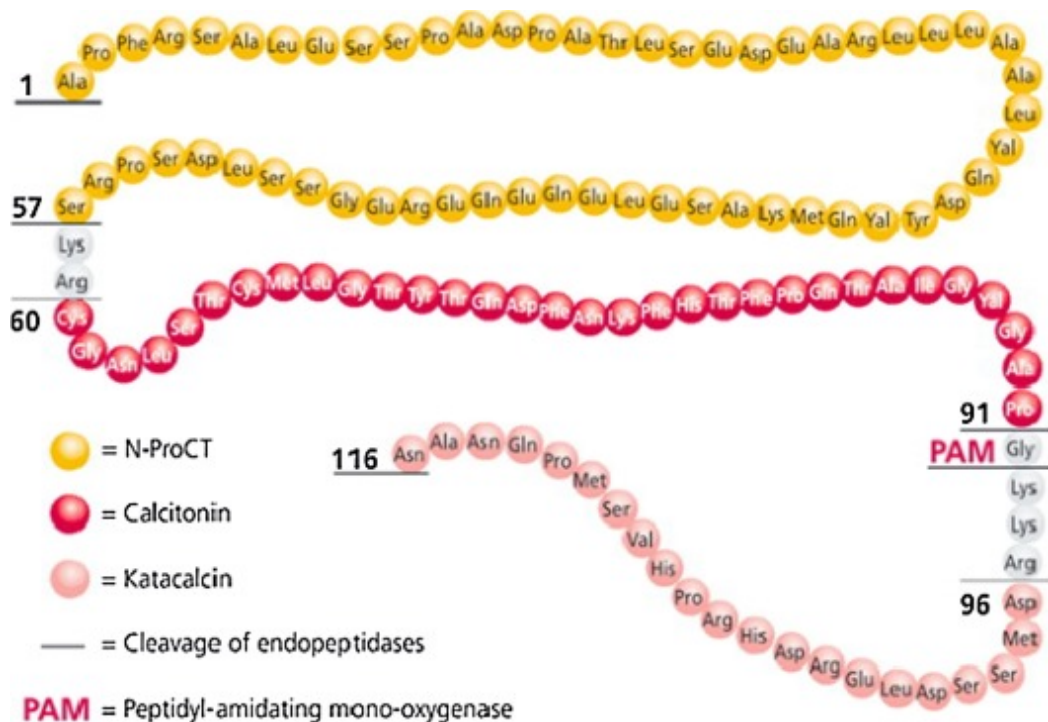


Figure 5 : aspect moléculaire de la procalcitonine et structure des différents fragments après clivage enzymatique.

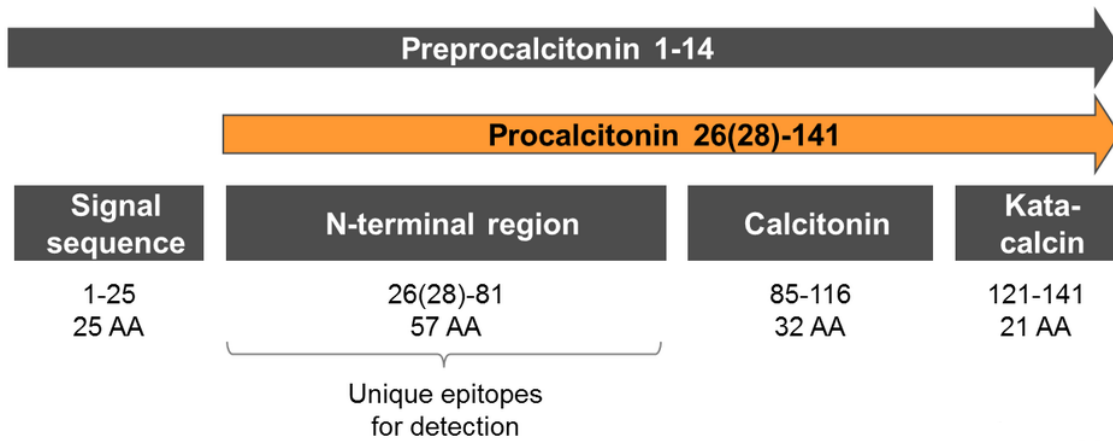


Figure 6 : pré procalcitonine, calcitonine et fragments.

Il semble que l'état septique permette une levée de l'inhibition de la transcription du gène CALC-1 dans ces tissus. Les taux de calcitonine ne sont pas augmentés dans la circulation des patients ayant une inflammation systémique ou un sepsis ce qui suggère une voie alternative du processus enzymatique habituel.

Les dosages commercialisés de la PCT utilisent deux anticorps dirigés contre la calcitonine immature et la katacalcine. Ils mesurent donc en partie ces précurseurs de la calcitonine.

3. Rôles biologiques

Le rôle biologique de la PCT n'est, à ce jour, pas clairement établi. Plusieurs études sur des modèles animaux semblent indiquer que la PCT n'est pas seulement un marqueur de sepsis, mais également un médiateur de la cascade inflammatoire qui en découle. Ainsi, l'injection de PCT à des animaux sains n'a pas d'effet notable, alors que l'administration de PCT à des animaux en état septique s'accompagne d'une élévation de la mortalité [15].

De plus, dans différents modèles animaux de sepsis, la neutralisation de la PCT améliore significativement la survie. [16] [17]

L'injection de PCT à des animaux, septiques ou non, n'entraîne pas ou n'augmente pas la production de TNF-a, alors que l'injection de TNF-a stimule de façon drastique la production de PCT. [18]

L'ensemble de ces données démontre que la PCT n'est qu'un médiateur secondaire qui nécessite un déclenchement préalable de la réponse pour jouer son rôle dans la cascade inflammatoire.

Chez l'homme, dans un modèle de sang total stimulé par le LPS, la production de TNF-a, d'IL-12 et d'IFN-c est diminuée en présence de PCT, alors que celle d'IL-10 est augmentée. [19]

4. Techniques de dosage et seuils décisionnels

a. Dosage semi-quantitatif

Le seul dosage semi-quantitatif est le BRAHMS PCT-QUICK TEST®. C'est un dosage par immunochromatographie qui ne nécessite ni matériel ni calibrage ; le résultat est obtenu en trente minutes. Un anticorps monoclonal de souris antikatacalcine est conjugué avec de l'or colloïdal (traceur) et un anticorps polyclonal de mouton anticalcitonine (phase solide). Après avoir déposé l'échantillon (sérum ou plasma) sur la membrane (zone de dépôt), le traceur se lie avec la PCT de l'échantillon, le complexe antigène (PCT) anticorps marqué (antikatacalcine) se forme. Ce complexe migre par capillarité à travers la membrane. Pendant la migration, il passe au travers de la bande où les anticorps anticalcitonine sont fixés.

Un « complexe sandwich » se forme. Pour une valeur de procalcitonine supérieure ou égale à 0,5ng/mL, le complexe apparaît sous forme d'une bande rougeâtre. L'intensité de la coloration est directement proportionnelle à la concentration en PCT de l'échantillon. La carte de référence indique la relation entre la coloration et l'échelle des concentrations [20]:

Tableau 2 : résultats du dosage semi-quantitatif de PCT par BRAHMS PCT-QUICK TEST®, A (control band) et B (test band).

	Négative : < 0,5 ng/ml
	Test non valide
A B 	Positive : $\geq 0,5$ ng/ml

b. Dosage quantitatif

Il existe deux méthodes de dosage quantitatif :

i. Dosage immuno-luminométrique

Il est basé sur l'utilisation de deux anticorps monoclonaux se liant à la PCT au niveau de deux sites différents. Le premier anticorps (QN 05), adhérent à la surface du tube, est dirigé contre la séquence 96-106 de la procalcitonine au niveau de la région katacalcine. Le deuxième anticorps, dirigé contre la séquence 70-76 de la PCT située dans la région calcitonine, est marqué à l'ester d'acridinium, un traceur luminescent.

Pendant l'incubation, les deux anticorps réagissent avec la PCT pour former un «complexe sandwich».

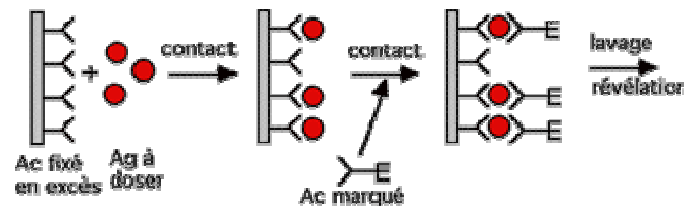


Figure 7 : représentation schématique de la technique immuno-luminométrique.

A la fin de la réaction, le traceur en excès est éliminé du tube par lavage. La quantité de traceur résiduelle, proportionnelle à la quantité de PCT présente dans l'échantillon, est mesurée par immuno-luminométrie.

La société BRAHMS® commercialise deux tests utilisant cette méthode :

- BRAHMS PCT LIA®, méthode manuelle, permettant une obtention des résultats en deux heures avec une limite de détection de 0,3 ng/mL. [21]

- LIAISON BRAHMS PCT®, méthode automatisée, permettant une obtention des résultats en une heure avec un seuil de détection de 0,3 ng/mL.

Il n'a été montré aucune différence significative entre les deux méthodes.
[22] [23]

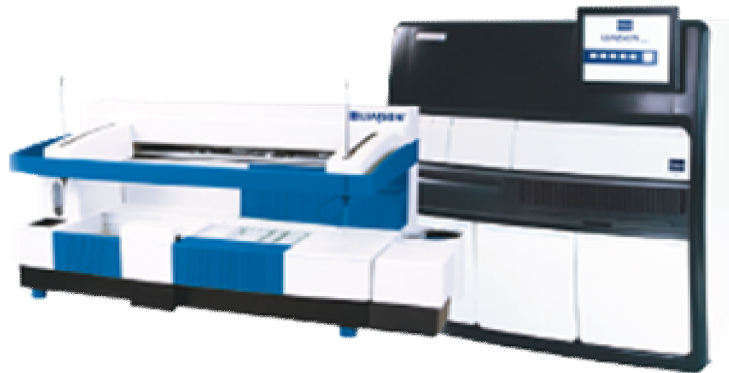


Figure 8 : photo du Liaison BRAHMS PCT®.

ii. Immunodosage en phase homogène

Il utilise la technologie TRACE® (Time Resolved Amplified Cryptate Emission), commercialisé par la société BRAHMS® sous le nom de BRAHMS PCT KRYPTOR®. Le résultat du dosage est obtenu en seulement trente minutes.

Le seuil de détection est alors de 0,06 ng/mL. Cette méthode, plus récente, est moins répandue que la méthode immuno-luminométrique.

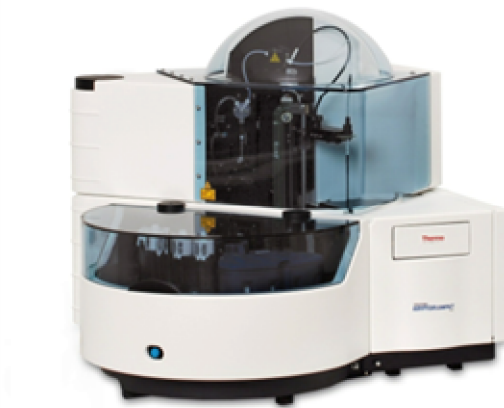


Figure 9 : photo prise du BRAHMS PCT KRYPTOR®.

iii. Comparaison des deux méthodes

La méthode semi-quantitative est une méthode visuelle, ce qui est potentiellement une source d'erreur. Cependant, plusieurs études comparatives ont montré une reproductibilité des résultats obtenus avec les deux méthodes en utilisant une valeur seuil de 2 ng/mL [24] [25]. La majeure partie des discordances a été décelée pour des valeurs de PCT comprises entre 0,5 ng/mL et 2 ng/mL [24] [25] [26] mais la valeur seuil de 2 ng/mL semble être trop élevée car elle exclut trop d'infections bactériennes, notamment chez l'enfant [27].

Le PCT-QUICK TEST® apparaît comme un moyen simple et rapide de mesure de la concentration sérique de PCT dans les diagnostics d'urgence. [25] [28]

La méthode quantitative est, en revanche, plus adaptée pour le suivi des patients septiques, notamment en ce qui concerne l'efficacité du traitement.

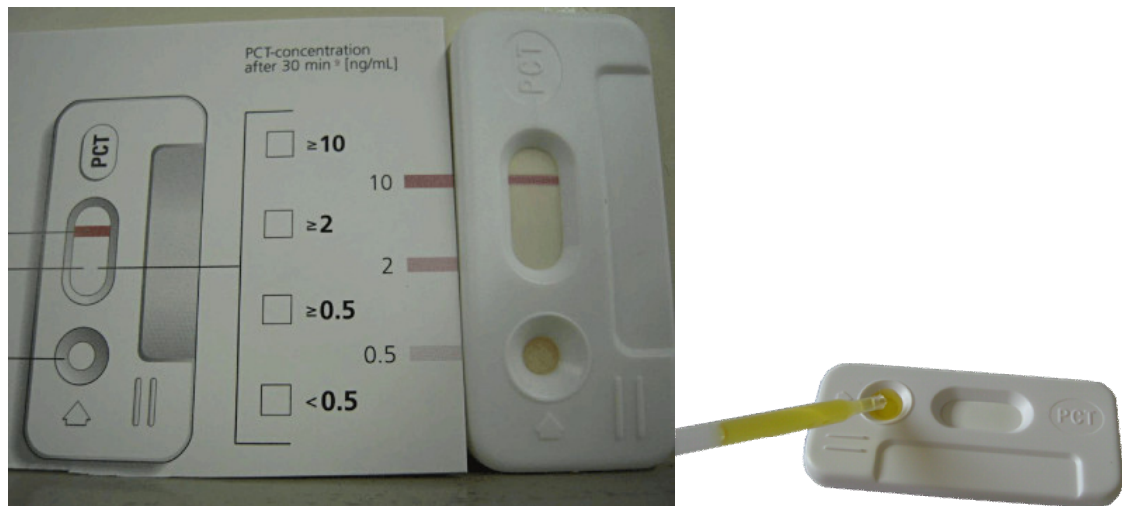


Figure 10 : le kit PCT-QUICK TEST® pris en photo.

5. Marqueur prédictif de bactériémie

a. Infection systémique

L'écueil majeur rencontré par le clinicien, est de pouvoir diagnostiquer de manière fiable et rapide l'origine bactérienne d'un SIRS, afin d'orienter au mieux la thérapeutique (instauration ou non d'une antibiothérapie).

Si la positivité des hémocultures affirme le diagnostic de bactériémie, leur délai d'obtention est long et leur positivité inconstante, notamment en cas de bactériémie fugace ou d'antibiothérapie préalable.

En effet, selon Chirouze, une valeur de procalcitonine inférieure à 0,4 ng/mL permet d'exclure une bactériémie avec une valeur prédictive négative de 98,8% [29]. De nombreuses études ont montré la supériorité de la PCT par rapport à d'autres marqueurs tels que la protéine C réactive (CRP), l'interleukine 6 (IL6), l'interleukine 8 (IL8) dans le diagnostic d'infection bactérienne systémique [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36] [37] [38]

La valeur seuil de 1,1ng/mL semble avoir le meilleur pouvoir discriminant, apportant une sensibilité de 90% [39]. D'autres auteurs tempèrent cette unanimité et rappellent que la zone 0,5-2 ng/mL doit inciter à la prudence dans l'énoncé du diagnostic de sepsis [40] [41].

La PCT est, à la différence de la CRP [40] [42] un marqueur biologique de sévérité des infections systémiques d'origine bactérienne. Il existe une corrélation significative entre l'élévation des taux de PCT [35] [38] [41] [43] [44] et les différents critères utilisés pour évaluer la gravité des pathologies rencontrées en soins intensifs et réanimation :

- Critères de Bone (sepsis, sepsis sévère, choc septique)
- Score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)
- SOFA score (Sepsis related Organ Failure Assessment)

Par ailleurs, les taux de PCT retrouvés sont beaucoup plus élevés en cas de sepsis sévère et de choc septique qu'en cas de sepsis simple. [38] [39] [43]

Selon Brunkhorst, la valeur seuil de 2 ng/mL permet de différencier un sepsis d'un sepsis sévère avec une sensibilité de 96%, une spécificité de 86%, une valeur prédictive positive de 81% et une valeur prédictive négative de 97% [40].

La procalcitonine est également un marqueur biologique pronostique. En effet, plusieurs études ont montré une corrélation entre mortalité et taux élevés de PCT (supérieurs ou égaux à 10 ng/mL) mesurés à l'admission ou dans les jours suivants [38] [41] [42] [43] [44]. Schroeder, chez des patients en choc septique, a constaté une décroissance des taux de PCT chez les survivants et une stagnation à des taux importants chez les patients qui décèdent alors que la CRP

est restée élevée dans les deux cas [45]. Ainsi, la cinétique des taux de PCT apparaît comme un témoin fiable et précoce de l'efficacité du traitement antibiotique.

b. Infection localisée

i. Infections broncho-pulmonaires

Les infections broncho-pulmonaires représentent un motif fréquent de consultation aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Le diagnostic positif établi par la présence d'une toux, d'une fièvre, d'une expectoration mucopurulente, d'anomalies auscultatoires ou radiologiques, est souvent aisé. Cependant, le diagnostic étiologique et le diagnostic de sévérité sont plus difficiles à définir de même que les bases de traitement.

De nombreuses études ont cherché à établir l'utilité de la PCT dans ces pathologies. La procalcitonine apparaît comme un marqueur spécifique mais peu sensible de l'étiologie bactérienne, les sensibilités oscillant entre 40 et 60% et les spécificités autour de 90% [46] [47] [48]. Cependant, une étude récente menée en Suisse, a montré qu'en utilisant la PCT à la valeur seuil de 0,25 ng/mL, il est possible de diminuer de moitié la prescription d'antibiotiques sans incidence péjorative [49].

En revanche, la PCT est liée à la sévérité et au pronostic de la maladie : il existe une corrélation significative entre les taux de PCT et le score APACHE II [46] [50] [51]. La procalcitonine, si elle apparaît d'une aide modérée dans le diagnostic étiologique des infections broncho-pulmonaires, est utile dans le suivi des patients les plus sévèrement atteints [52].

ii. Méningites

Chez l'enfant, la PCT est d'une aide remarquablement précieuse pour différencier les méningites bactériennes des méningites virales. En 1996, Gendrel et ses collaborateurs avançaient une sensibilité de 94% et une spécificité de 100% pour une valeur seuil de 5 ng/mL. En 2000, les mêmes auteurs affinaient leur étude et montraient que la PCT était discriminante à 100% pour une valeur seuil de 2 ng/mL [53].

Chez l'adulte, le résultat des différentes études est moins tranché : il existe des faux négatifs, notamment lors de méningites à *Listeria monocytogenes* et à *Haemophilus influenzae* [54] [55]. La sensibilité est alors moindre mais demeure excellente (94%). Une étude menée en 2003, évaluant l'intérêt de la PCT au cours des méningites de l'adulte à examen direct négatif, a montré que le taux sérique de PCT et le taux de lactates dans le liquide céphalorachidien (LCR) sont les deux paramètres les plus pertinents pour affirmer le diagnostic de méningite bactérienne, avec des sensibilités respectives de 97% et 93% et des spécificités respectives de 98% et 100% [56]. Shimetani a démontré l'inutilité du dosage de la PCT dans le LCR [57].

iii. Pyélonéphrite

Au cours des pyélonéphrites, la PCT est d'une bonne spécificité mais d'une sensibilité médiocre (entre 40% et 60% selon les études) et ne sera donc pas très intéressante dans le diagnostic positif [47] [58]. Elle permet en revanche, d'identifier les patients les plus sévèrement atteints.

En effet, des hémocultures positives sont majoritairement associées à des valeurs de PCT supérieures à 2 ng/mL.

Chez l'enfant, des taux initiaux élevés de PCT sont corrélés à la gravité des cicatrices rénales estimées par une scintigraphie au DMSA (acide dimercapto succinique) contrairement aux autres marqueurs (IL6, IL8, CRP) [58] [59].

iv. Infections abdominales

En cas d'infections abdominales localisées telles que les appendicites ou les cholécystites, la PCT s'élève de manière trop inconstante pour avoir une valeur diagnostic fiable [60]. En revanche, lors des péritonites, la PCT est constamment élevée et possède une valeur pronostique [60] [61]. Dans une étude menée par Reith comprenant 162 patients atteints de péritonite, des taux initialement élevés de PCT et leur absence de décroissance dans les trois jours postopératoires ont une valeur pronostique péjorative. [60]

Par ailleurs, chez les patients atteints de cirrhose, le dosage sérique de la PCT a montré, pour une valeur seuil oscillant entre 0,58 ng/mL et 0,76 ng/mL, un intérêt dans le diagnostic d'infection du liquide d'ascite.

Selon les études, la sensibilité varie de 92% à 98% et la spécificité de 78% à 98% [62] [63]. Le dosage de la PCT dans le liquide d'ascite est inutile au diagnostic [64].

6. Marqueur pronostique

La valeur pronostique de la PCT avait déjà été entrevue dans l'étude princeps où les enfants qui avaient les sepsis les plus graves étaient ceux qui avaient les taux de PCT les plus élevés [7]. Depuis, l'ensemble des études publiées sur ce marqueur ont confirmé la corrélation entre la valeur absolue du dosage et le pronostic de l'infection.

Plusieurs auteurs ont rapporté que les valeurs de PCT augmentaient graduellement en fonction de la gravité de l'état septique selon la classification internationale en SRIS, sepsis, sepsis sévère et choc septique [65] [66]. Les performances de la PCT dans ce contexte étaient meilleures comparées à différents paramètres comme le TNF- α , l'IL6, l'IL-8, le récepteur soluble du TNF, la CRP ou le taux de lactates, avec des seuils de PCT entre 1 et 2 $\mu\text{g/L}$ pour le diagnostic de sepsis [65] [67]. La PCT est également corrélée aux scores de gravité utilisés en réanimation comme l'APACHE (acute physiology and chronic health evaluation) ou au PSI (pneumonia severity index) utilisé pour évaluer la gravité des pneumonies communautaires [68] [69]. Les taux de PCT sont plus élevés chez les patients dont l'issue du sepsis sera fatale que chez les survivants [69] [70]. Selon les études, la valeur pronostique est mise en évidence sur le dosage initial de la PCT ou sur l'absence de décroissance du marqueur à 48 heures. Cette caractéristique cinétique a été confirmée au cours des accès palustres. [71]

B.CRP

1. Historique

Elle a été découverte en 1930 par Tillet WS et Francis Jr [72]. Lors de la phase aiguë d'une infection à pneumocoque, appelée alors précipitine. Elle réagissait avec le polysaccharide C du *Streptococcus pneumoniae* d'où son nom. Elle a été purifiée par MacLeod et Avery en 1941 [73] et cristallisée en 1947 par McCarty [74].

2. Structure

La CRP est une protéine pentamérique non glycosylée cyclique dont chaque unité comprend 207 acides aminés. Elle est en effet constituée de cinq chaînes polypeptidiques identiques formant un anneau de cinq éléments.

Son poids moléculaire est de 115 KDa. Elle appartient à la famille des pentraxines. Son gène est situé sur le chromosome 1 en q2.1. Il n'y a pas de polymorphisme connu de ce gène. Aucune déficience en CRP n'est connue. L'absence de transcription du gène de la CRP est peut-être non viable.

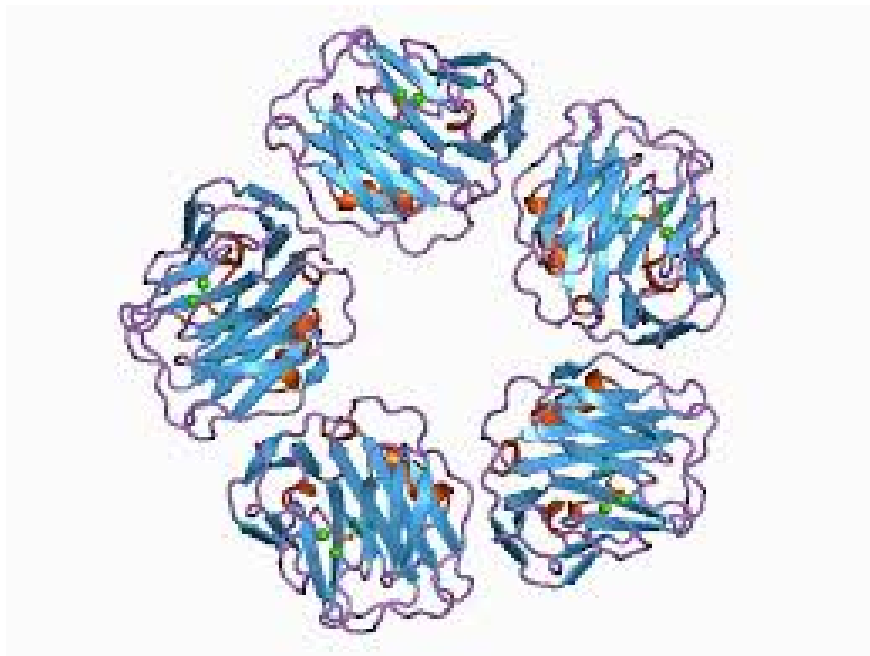


Figure 11 : structure pentamérique de la CRP.

3. Synthèse

La CRP est synthétisée par les hépatocytes dès le début du processus inflammatoire sous l'action des cytokines, principalement IL6. Cette dernière est produite par de nombreuses cellules : fibroblastes, monocytes, macrophages, lymphocytes, ostéoblastes, cellules épithéliales et endothéliales. Le taux de CRP s'élève dans les trois heures qui suivent la sécrétion de l'IL6 et diminue très rapidement en 24 heures, dès l'arrêt de sécrétion.

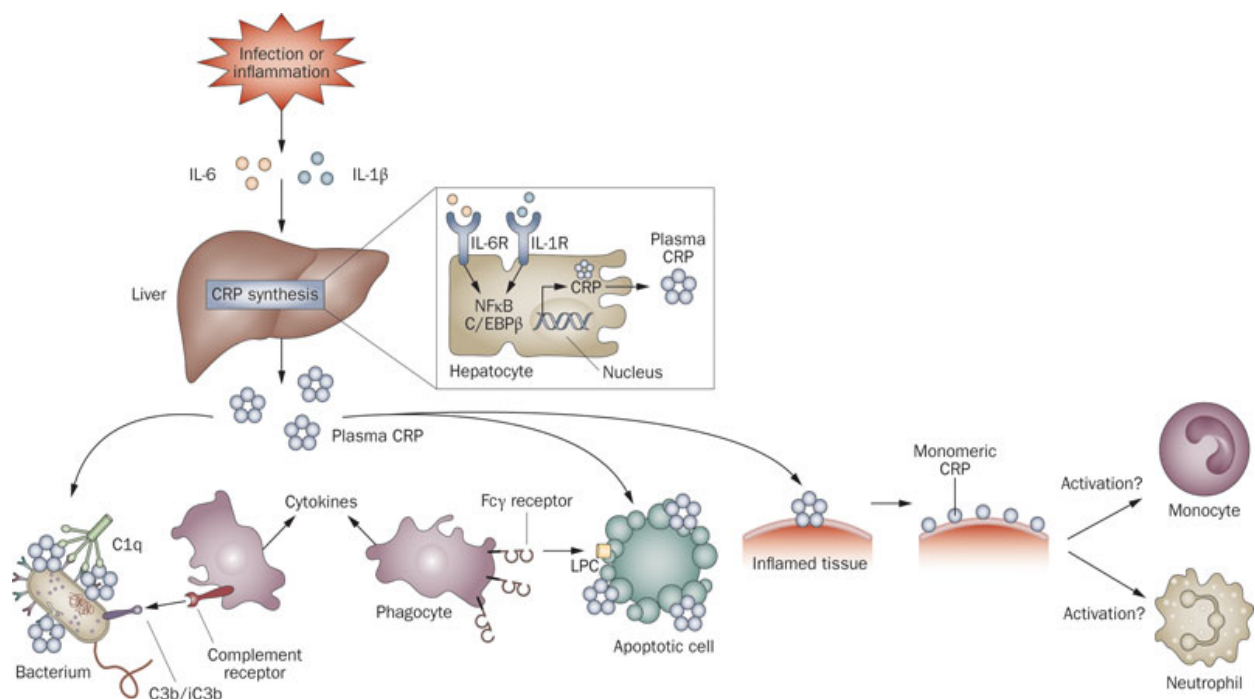


Figure 12 : synthèse de la CRP en réponse à un stimulus infectieux ou inflammatoire.

4. Cinétique

Elle fait partie des protéines de la réaction inflammatoire (PRI) positives à cinétique rapide, comme le Sérum Amyloïde A et l'alfa1 antitrypsine. Elle migre en électrophorèse dans la fraction des gammaglobulines. Sa concentration plasmatique peut être multipliée par plus de 100 en six à dix heures. Elle s'élève dès la sixième heure de l'inflammation (cinétique rapide). Sa demi-vie est courte, de huit à douze heures. Sa concentration retourne à la normale en trois à quatre heures dès que le processus inflammatoire est contrôlé.

5. Fonctions

La CRP joue un rôle dans l'immunité innée non spécifique. Les différentes fonctions de la CRP sont :

- de favoriser l'opsonisation indépendamment du complément ;
- de fixer le C1q de la voie classique du complément et d'activer celui-ci (formation de la C3 convertase) ;
- de se lier à des structures de membranes bactériennes ;
- d'augmenter l'attraction des polynucléaires neutrophiles et la phagocytose.

Elle se lie de façon Ca^{2+} dépendante à la phosphocholine présente sur les cellules endommagées et celle présente sur les pathogènes. En résumé, elle permet la résistance aux infections bactériennes, l'élimination des cellules apoptotiques et nécrotiques, la restauration des tissus lésés et un effet pro-inflammatoire en favorisant l'activation des macrophages.

La CRP a également un effet inhibiteur sur la réponse immune (activité anti-protéase), principalement vis-à-vis des antigènes thymo-dépendants, afin d'éviter la prolongation des phénomènes inflammatoires qui auraient des conséquences graves aussi bien locales que générales (désactivation des cellules, inhibition de la synthèse des médiateurs, disparition des phénomènes inflammatoires).

En effet, la CRP a un effet inhibiteur sur la coagulation- fibrinolyse et sur le système kalléicréine/kinine via les fractions VIIIa et Va (thromboses multiples répétées si la coagulation prédomine, syndrome hémorragique si la fibrinolyse prédomine, lors d'une coagulation intravasculaire disséminée).

Une expérience menée en 1981 montre que l'administration passive de CRP humaine peut protéger des souris d'une injection létale de *Streptococcus pneumoniae* [75]. Une autre étude effectuée en 1995 sur un modèle de souris transgéniques surexprimant la CRP, infecté par le *Streptococcus pneumoniae*, montre que ces souris vivent plus longtemps et ont une mortalité plus basse que les souris non transgéniques également infectées. Cette résistance plus grande à l'infection est due à une réduction très importante de la bactériémie [76]. Cette même étude a également montré que les souris mâles survivent plus longtemps que les souris femelles. Cette différence peut être attribuée à une expression de la CRP supérieure par le mâle, qui est médiée par la testostérone.

L'étude menée en 1996 par Szalai montre que les effets protecteurs de la CRP contre une infection à *Streptococcus pneumoniae* sont médiés principalement par l'activation du complément mais que, même en absence du complément, la CRP garde une certaine action protectrice, probablement par opsonisation [77].

6. Méthodes de dosage

Ils existent trois méthodes de dosage de la CRP :

- Radio-immunologique ;
- Electro-immuno-diffusion ou immuno-turbidimétrique : test d'immuno- agglutination au latex, ce dernier fixant les anticorps anti-CRP et l'agglutination étant visible sur une lame, une dilution permet ensuite de quantifier la CRP ;
- Immuno-néphélométrie, essentiellement utilisée pour doser la CRP ultra- sensible comme marqueur cardiaque. Les deux dernières méthodes sont les plus couramment utilisées.

Pour doser la CRP, il faut effectuer un prélèvement de sang veineux sur anticoagulant EDTA, de sérum ou de sang capillaire. Il est préférable d'être à jeun mais en urgence ce critère est rarement respecté. L'unité de mesure est le mg/l.

Le test rapide est un dosage semi-quantitatif sur sang total utilisant le principe d'immuno-chromatographie. Il a une excellente répétabilité, une quasi absence d'effet crochet pour des valeurs très élevées et une robustesse par rapport aux interférences classiquement testées : hémolyse, turbidité, bilirubine [78] [79]. L'effet crochet est l'inconvénient majeur de la méthode « sandwich ». En effet, l'excès d'antigènes (ici, la CRP) sature la majorité des sites de liaison des anticorps, ce qui entraîne la sous-estimation des résultats par saturation des anticorps de dosage. La courbe d'étalonnage présente dans ce cas un aspect parabolique. Cet effet est circonvenu en utilisant des techniques en deux étapes avec lavages et en pratiquant des dilutions sériées de l'échantillon.

Il existe une excellente corrélation avec le dosage par macrométhode de la CRP [80] [81]. Le test par microméthode nécessite des étalonnages réguliers et il existe une traçabilité pour chaque test.

7. Valeur normale

Chez le sujet sain, la concentration sanguine de la CRP est inférieure ou égale à 6 milligrammes par litre (mg/l). La limite de dosage de la CRP par microméthode est de 8mg/l (soit considérée comme normale quand elle est inférieure à 8mg/l). Sa valeur n'est ni modifiée par l'âge ni par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'immunosuppresseurs. Sa concentration augmente lors de situations non pathogènes : la prise d'œstrogènes et durant toute la grossesse et l'inhalation de fumée de cigarettes.

8. Variations cliniques

La CRP est augmentée au cours :

- de maladies infectieuses : infection bactérienne, infection virale (mais élévation modérée), infection parasitaire ;
- des hépatopathies (mais reste normale dans les hépatites cytolytiques) ;
- des affections rhumatismales : la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, les vascularites, la maladie de Horton, la pseudopolyarthrite rhizomélisque ;
- des nécroses tissulaires ;
- des phases postopératoires ;
- des affections néoplasiques ;
- des maladies thromboemboliques.

Elle reste basse dans le lupus érythémateux disséminé y compris en poussée, le syndrome de Gougerot-Sjögren (est augmentée en cas d'infection

intercurrente), la rectocolite hémorragique, la leucémie et la réaction du greffon contre l'hôte. Le dosage de la CRP sert aussi dans le dépistage d'une infection néonatale (elle ne passe pas la barrière placentaire).

Depuis quelques années, des études ont montré que la CRP peut être un facteur prédictif d'une future maladie cardio-vasculaire chez les patients ayant de l'athérosclérose. [82] [83]

La concentration plasmatique diminue dans une seule situation clinique : en cas d'insuffisance hépatocellulaire très sévère.

La CRP est un marqueur fiable du suivi évolutif du phénomène inflammatoire. Elle est pour le clinicien un examen biologique :

- fiable : peu de faux positifs ;
- pratique : résultat en 15 à 30 minutes ;
- fidèle : marqueur non spécifique mais le plus fidèle de la phase aiguë de l'inflammation ;
- rapide : l'augmentation des concentrations commence six heures après le début de l'inflammation ou de l'acte opératoire et le retour à la normale se fait en quatre jours ;
- quantitatif : plus le syndrome inflammatoire ou l'acte chirurgical est important, plus les taux de CRP vont augmenter ;
- économique : accélère les prises de décisions et raccourcit la durée d'hospitalisation, comme le montrent certaines études menées en chirurgie orthopédique. [84] [85]

Plusieurs études ont montré la supériorité de la CRP par rapport aux autres prélèvements biologiques comme la numération-formule sanguine, le nombre

absolu de polynucléaires neutrophiles, les hémocultures, pour détecter la présence d'une infection bactérienne. [80] [86] [87] [88]

C. Nouveaux bio marqueurs de l'inflammation

Certains bio marqueurs potentiels en cours d'étude, auraient un intérêt lors des phases du processus inflammatoire et du sepsis:

1. Lipoprotein Bindin Protein (LBP) :

Impliquée dans la phase aigüe de l'inflammation, il s'agit d'une protéine ayant un rôle dans l'immunité déclenchée par les endotoxines bactériennes. Une étude a montré une sensibilité de 100% et une spécificité de 92% dans le diagnostic de bactériémie par BGN. [89]

2. Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells (TREM-1):

Appartenant à la famille TREM (désignés de TREM-1 à TREM-4, TLT-1 et TLT-2), ce sont des récepteurs solubles présents à la surface de certaines cellules immunes, notamment, des polynucléaires neutrophiles et des monocytes dont l'expression dépend d'un rétrocontrôle positif en présence de certains éléments microbiens. [90]

3. Le Mid pro-atrial natriuretic peptide (mid pro-ANP):

Il fait partie des peptides natriurétiques, c'est un marqueur de l'insuffisance cardiaque congestive. Il peut être considéré comme un marqueur pronostique dans le sepsis puisque il existe, selon une étude, une corrélation entre leur élévation, la défaillance cardiaque et la survie. [90][91]



Objectifs

I. GÉNÉRAUX

L'intérêt de cette étude réside dans l'évaluation de l'apport du couple procalcitonine-CRP dans l'orientation diagnostique des IRAB et la prise en charge thérapeutique.

II. SPÉCIFIQUES

Différencier IRAB bactérienne et non bactérienne et donc se passer d'une prescription antibiotique non justifié, ce qui permet à la fois de réduire le taux des résistances bactériennes aux antibiotiques et le coût du traitement des IRAB.



Matériel et méthodes

Notre étude c'est déroulée entre Novembre 2010 et Décembre 2011 à l'Hôpital d'Enfants de Rabat. Durant cette période nous avons recensé les enfants se présentant aux urgences pédiatriques respectant les critères suivants :

▪ **Critères d'inclusion :**

Enfants âgés de 2 mois à 5ans qui répondent aux critères suivants :

- Enfants obéissant à la définition de l'OMS de la pneumonie cliniquement sévère :
 - Toux ou difficulté respiratoire **ET**
 - Tachypnée (en fonction de l'âge selon l'OMS) **ET**
 - Tirage thoracique **ET**
 - Début avant 14 jours d'admission.

OU

- Enfants avec :
 - Fièvre (mesure axillaire $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ à l'admission ou dans les 24h précédentes) **ET**
 - Toux **ET**
 - Toute image sur la radiographie thoracique **ET**
 - Début des symptômes 14 jours avant l'admission.

Et seront exclus de cette étude les enfants avec au moins l'un des critères d'exclusion suivants :

▪ **Critères d'exclusion :**

- Le motif d'admission n'est pas une affection respiratoire ni une cause non secondaire à une atteinte respiratoire.
- Asthme sans pneumonie définie selon l'âge :
 - <2 ans : par une détresse respiratoire qui répond aux bronchodilatateurs, caractérisée cliniquement par un sifflement thoracique et l'apyrexie dans les 24h précédentes chez un enfant ayant au moins deux épisodes similaires.
 - >2ans : par une détresse respiratoire qui répond aux bronchodilatateurs, caractérisée cliniquement par un sifflement thoracique et l'apyrexie dans les 24h précédentes.
- Diagnostic certain de corps étranger des voies respiratoires

I. MATÉRIEL

A. Hôpital d'Enfants de Rabat :

L'HER est le centre pédiatrique de référence de la région Rabat-Salé-Zemmour-Zaïr avec une capacité de 400 lits, admet environ 20000 enfants par an. Il a été estimé que 2500-3000 enfants de moins de 5 ans sont admis chaque année avec des troubles des voies respiratoires inférieures. Cela inclut les enfants atteints de pneumonie et les enfants avec un diagnostic de bronchiolite ou asthme.

Chaque enfant participant à l'étude a bénéficié de :

- Radiographie thoracique standard
- Hémoculture et/ou culture d'une ponction pleurale
- Prélèvement sanguin pour dosage : PCT, CRP et Zinc
- Aspiration naso-pharyngée

B. Diagnostic microbiologie :

➤ **Détection de bactéries :** Les hémocultures ont été traitées par un automate, les bactéries sont ensuite identifiées selon la morphologie des colonies et des exigences de croissances. Le *staphylocoque à coagulase négative*, *Corynebacterium* spp et *Bacillus* spp ont été considérés contaminants.

➤ **Détection de virus :** Les échantillons de l'ANP ont été traités quotidiennement: homogénéisés, aliquotés et congelés à -80°C. Deux PCR-multiplex et deux tests individual-PCR étaient réalisés pour la détection des virus respiratoires. Les virus *Influenza* A et B et *RSV* A et B ont été détectés par une RT-PCR multiplex.

C. Dosage procalcitonine :

- **Principe du dosage :**

Dans notre étude le dosage de PCT repose sur la technologie ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay) qui est adaptable à une large gamme de tests, elle combine la méthode EIA avec une lecture de fluorescence finale. L'enzyme utilisée dans la gamme VIDAS® est la phosphatase alcaline. Le substrat est le 4-méthyl umbelliféryl phosphate (4-MUP) hydrolysé en 4-méthyl-umbelliférone. L'umbelliférone est fluorescente à 450 nm après excitation à 370 nm.

Pour ce projet, le laboratoire s'est appuyé sur mini VIDAS®, un instrument de paillasse mondialement reconnu dont l'application clinique a débuté en juin 2015.

▪ **Description générale :**

- Hauteur : 57,5 cm
- Profondeur : 55 cm
- Largeur : 45 cm
- Poids : 40 kg
- Ecran, clavier et imprimante intégrés
- Module analytique comportant 2 compartiments de 6 positions

▪ **Fiche technique :**

- Fiabilité reconnue : MTBF > 1 100 jour (MTBF : temps moyen entre deux pannes)
- Cadence : jusqu'à 36 tests / heure
- Plus de 100 paramètres disponibles
- Test unitaire prêt à l'emploi adapté à l'urgence
- Connexion monodirectionnelle au SIL (SIL : système informatique du laboratoire)

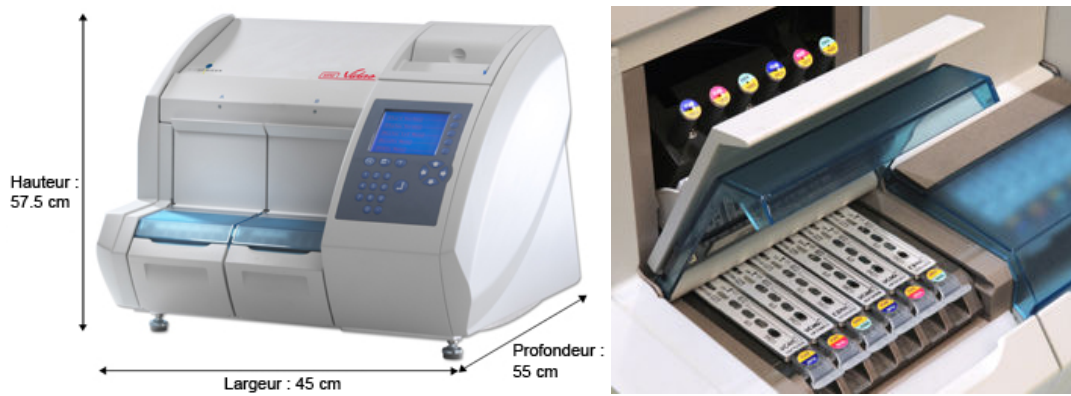


Figure 13 : mini-Vidas® pris en photo, à droite les deux compartiments du module analytique et à gauche les dimensions de l'appareil.

▪ **Echantillon :**

Plasma (héparinate de lithium) ou sérum.

Volume nécessaire : 200µL.

▪ **Valeurs de référence :**

Tableau 3 : variations des valeurs de la PCT chez le nouveau
né en fonction de l'âge en heure.

Age en heure	PCT [ng/ml]
0-6	2
6-12	8
12-18	15
18-30	21
30-36	15
36-42	8
42-48	2

- **Diagnostic de bactériémie/sepsis :**

Tableau 4 : risque de survenue d'un sepsis selon les intervalles
du dosage de la procalcitonine. [92] [93]

Diagnosis of systemic bacterial infection/sepsis	
SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock are categorized according to the Physicians/Society of Critical Care Medicine.	criteria of the consensus conference of the American College of Chest
PCT < 0.5 ng/mL Systemic infection (sepsis) is not likely. Local bacterial infection is possible.	Low risk for progression to severe systemic infection (severe sepsis). Caution: PCT levels below 0.5 ng/mL do not exclude an infection, because localized infections (without systemic signs) may be associated with such low levels. Also if PCT is measured very early after a bacterial challenge (usually < 6 hours), these values may still be low. In this case, PCT should be re-assessed 6-24 hours later.
PCT ≥ 0.5 and < 2 ng/mL Systemic infection (sepsis) is possible, but other conditions are known to induce PCT as well.	Moderate risk for progression to severe systemic infection (severe sepsis). The patient should be closely monitored both clinically and by re-assessing PCT within 6-24 hours.
PCT ≥ 2 and < 10 ng/mL Systemic infection (sepsis) is likely, unless other causes are known.	High risk for progression to severe systemic infection (severe sepsis).
PCT ≥ 10 ng/mL Important systemic inflammatory response, almost exclusively due to severe bacterial sepsis or septic shock.	High likelihood of severe sepsis or septic shock.

- Diagnostic d'IRB :

Tableau 5 : diagnostic différentiel entre IRB bactérienne et non bactérienne en fonction des intervalles de procalcitonine. [94] [95] [96]

Differential diagnosis of Lower Respiratory Tract Infections	
PCT < 0.1 ng/mL	Indicates absence of bacterial infection. Use of antibiotics strongly discouraged, even in the presence of impaired pulmonary reserve in AECOPD.
PCT ≥ 0.1 and < 0.25 ng/mL	Bacterial infection unlikely. The use of antibiotics is discouraged.
PCT ≥ 0.25 and < 0.5 ng/mL	Bacterial infection is possible. Recommended to initiate antimicrobial therapy.
PCT ≥ 0.5 ng/mL	Suggests the presence of bacterial infection. Antibiotic treatment strongly recommended.

D. Dosage de la CRP :

▪ Principe du dosage :

Le Turbilatex CRP est un essai quantitatif immuno-turbidimétrique destiné à déterminer la CRP dans le sérum ou le plasma humain.

Les particules de Latex enrobées d'anticorps humains CRP sont agglutinées lorsqu'elles sont mélangées aux échantillons qui contiennent la CRP.

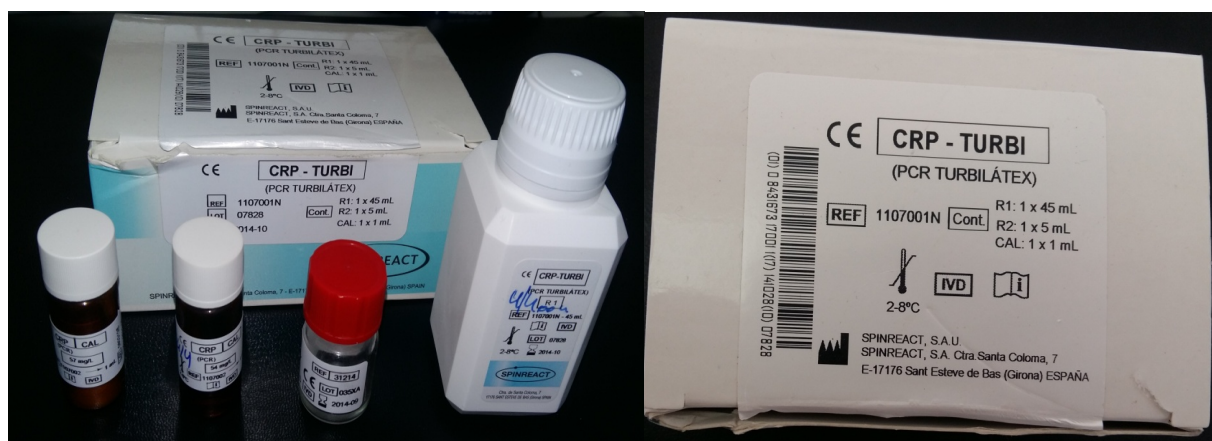


Figure 14 : photo du kit du dosage de CRP prise au laboratoire.

L'agglutination cause une variation de l'absorbance qui dépend du contenu de la CRP dans l'échantillon du patient qui peut être quantifié en comparaison avec un calibrateur d'une concentration connue de la CRP.

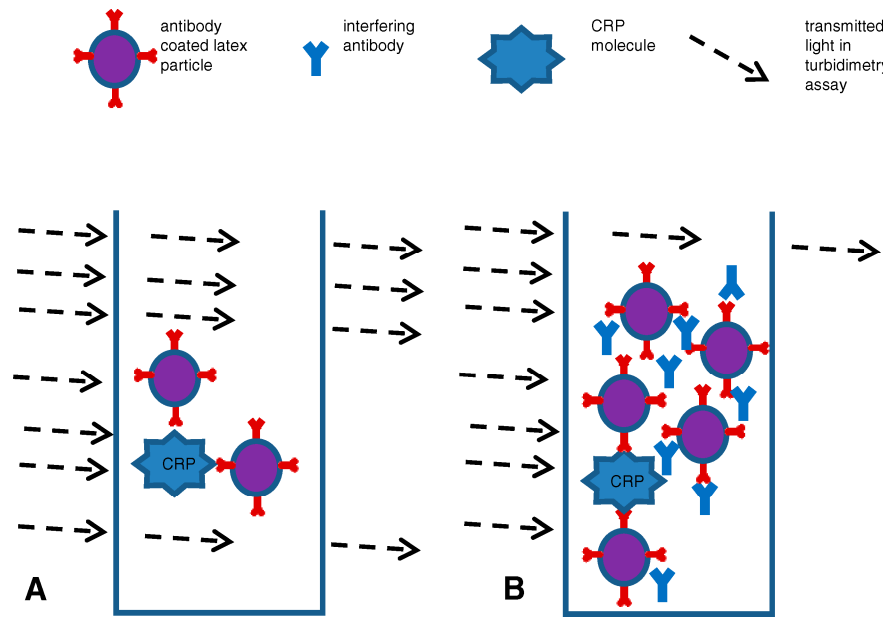


Figure 15 : schéma descriptif de la technique immuno-turbidimétrique.

▪ **Échantillon :**

Sérum frais. Stable pendant 7 jours à 2-8°C ou 3 mois à -20°C. Les échantillons qui contiennent la fibrine doivent être centrifugés avant l'essai. Ne pas utiliser des échantillons hémolysés ou lipidémiques.

▪ **Valeurs de références :**

Considérée normale jusqu'à 6 mg/L.

▪ **Interaction :**

La bilirubine (20mg/dl), lipides (10g/L) et le facteur rhumatoïde (300UI/ml) n'interfèrent pas. Hémoglobine (≥ 5 g/L) interfère.

D'autres substances peuvent aussi interférer.

II. MÉTHODES

A. Collecte des données :

Tous les participants ont reçu un numéro d'identification de l'étude lors de l'inscription (PN0001, PN0002...). Les données cliniques ont été recueillies à l'aide d'un formulaire de données d'étude standard à remplir par le coordonnateur de l'étude, le médecin ou l'infirmier le jour de l'admission. Les autres variables évaluées pendant l'admission, la durée de l'hospitalisation et les résultats ont été recueillies par le coordonnateur de l'étude sur le formulaire de données après la sortie de l'hôpital.

Les données de laboratoire ont été collectées par le coordinateur de l'étude auprès des laboratoires participants à intervalles réguliers tout au long de la période d'étude. Toutes les données cliniques, de résultats et de laboratoire ont été saisies dans une base de données informatisée protégée par mot de passe avec numéro d'identification de l'étude. Des adresses ont été incluses pour pouvoir analyser la distance de l'hôpital par rapport à la présentation clinique et aux résultats. La base de données était maintenue sur le site de l'Hôpital d'Enfants avec un transfert périodique des données mises à jour, protégé par mot de passe, vers une base de données de copie qui sera conservée au CRESIB à Barcelone. Les données seront collectées pendant au moins un an.

B. Statistiques :

Les variables de l'étude seront comptées et résumées dans des tableaux de fréquence. Les variables qualitatives seront comparées en utilisant un test χ^2 ou le test exact de Fisher. Les moyennes des variables normalement distribuées ont été comparées en utilisant le Student's t-test (binaire) ou l'ANOVA (plus de 2

catégories). Pour les variables non distribuées normalement, les médianes et les intervalles interquartiles seront présentés, et la somme des Wilcoxon Rank ou d'autres tests non paramétriques seront utilisés pour évaluer les différences.

C. Sources potentielles de biais :

Les erreurs dans la collecte et la saisie des données seront minimisées grâce à la formation des enquêteurs, des coordonnateurs et du personnel de soutien. Le biais d'information sera minimisé en recueillant des données auprès des participants dans leur langue principale chaque fois que possible et en examinant l'exactitude et l'exhaustivité de la collecte de données sur les formulaires de collecte de données. Autant que possible, les patients qui sont admis à tout moment de la journée, ce qui n'exclut pas les cas arrivant tard le soir qui pourraient être liés à des micro-organismes spécifiques ou présenter des formes plus sévères.

Afin de saisir la variabilité saisonnière, l'étude sera menée pendant une année complète. Les erreurs de saisie des données seront minimisées par un système à double entrée, des vérifications sur les distributions de fréquence et la correction des erreurs par la réévaluation des formulaires de collecte de données.



I. DESCRIPTION DE LA POPULATION ÉTUDIÉE :

La population étudiée répondant aux critères exigés compte 665 participants dont 38 patients n'ont bénéficiés que d'un dosage de PCT, qui selon la littérature est plus pertinente en matière de diagnostic d'une infection bactérienne, car la quantité du prélèvement était insuffisante. Le couple PCT-CRP a été dosé chez 627 patients.

II. RÉPARTITION PAR TRANCHE D'ÂGE ET SEXE RATIO :

Tableau 6 : répartition de la population étudiée selon le sexe et l'âge.

	Masculin	Féminin
Enfant > 2 mois	400	243
Nourrisson $\leq$ 2mois	15	6

Parmi les participants nous comptons 21 nourrissons (3,16%) et 643 enfants (96,84%) avec une prédominance masculine puisque le sexe ratio est de 1,66.

III. RÉPARTITION SELON LE DOSAGE DE LA PCT :

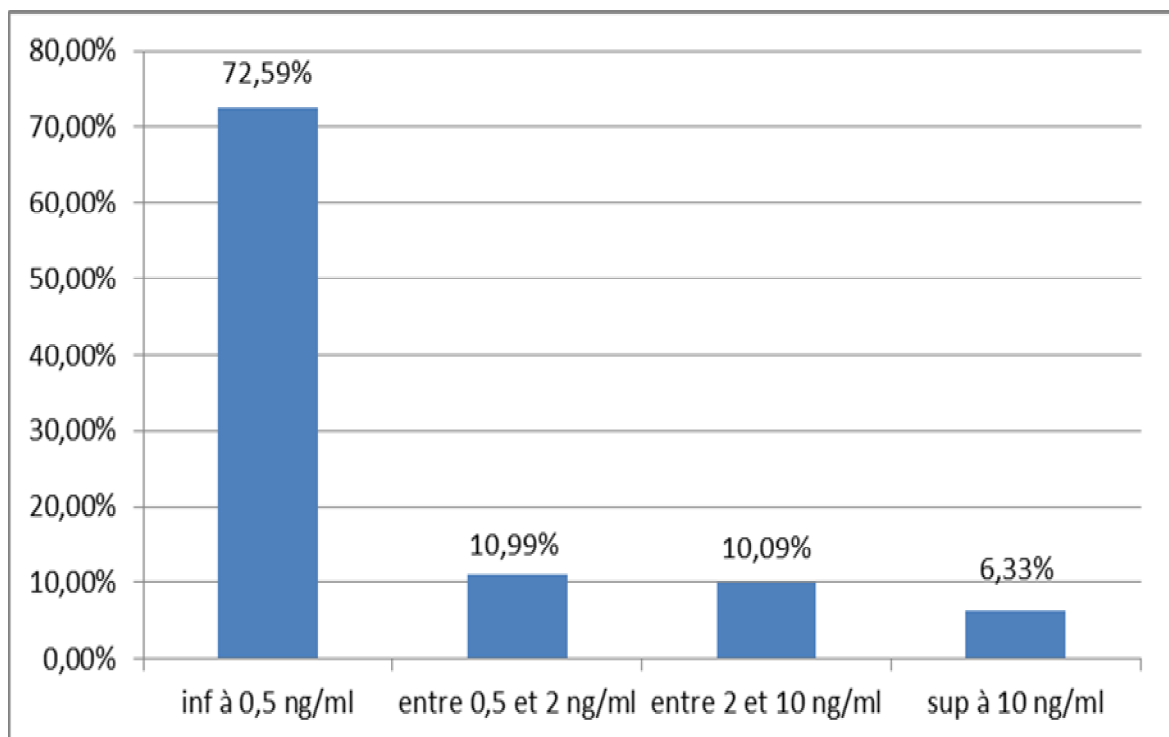


Figure 16 : graphe présentant les résultats du dosage de la procalcitonine dans la population étudiée.

En fonction des résultats du dosage de la PCT nous notons que 482 patients (72,59%) avaient une PCT inférieure à 0,5 ng/ml, 73 (10,99%) avaient une PCT entre 0,5 et 2 ng/ml, dans 67 cas (10,09%) était entre 2 et 10 ng/ml et pour 42 patients (6,33%) la PCT était supérieure à 10 ng/ml.

IV. RÉPARTITION SELON LE DOSAGE DE LA CRP :

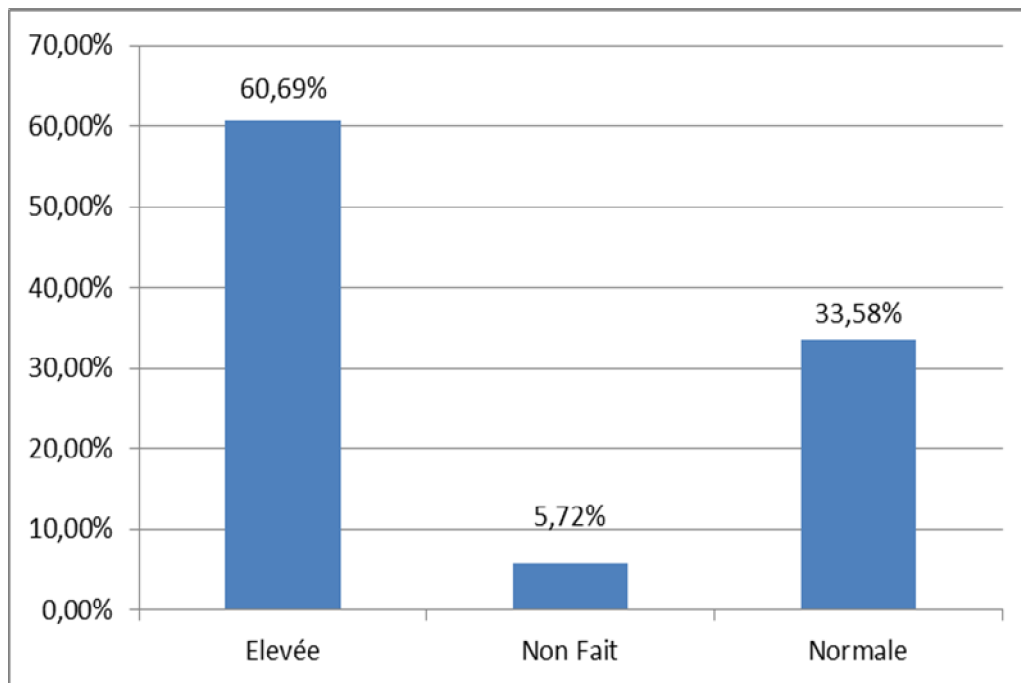


Figure 17 : graphe montrant la répartition des patients en fonction des résultats de la CRP.

En raison de la quantité insuffisante du prélèvement, 38 patients (5,72%) n'ont bénéficié que d'un dosage de PCT qui a été privilégiée à la CRP. D'autre part les 627 patients (94,28%) ayant bénéficié du dosage de la CRP, le taux était élevé chez 403 patients (60,69%) et normal pour 223 patient (33,58%).

V. RELATION ENTRE TAUX DE CRP ET PCT :

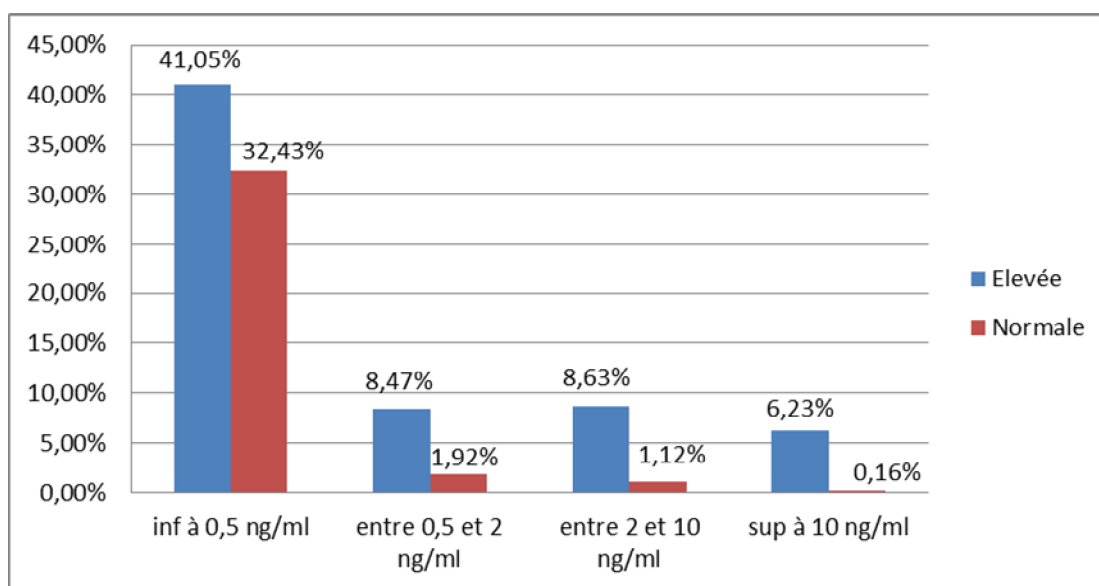


Figure 18 : graphe présentant les résultats du dosage de la procalcitonine dans la population **étudiée**.

Chez les 627 patients qui ont eu un dosage de la PCT et de la CRP, une comparaison entre les résultats montre que lorsque la PCT est :

- <0,5 ng/ml : la CRP est normale dans 203 cas (32,43%) et élevée dans 257 cas (41,05%).

- Entre 0,5 et 2 ng/ml : la CRP est élevée dans 53 (8,47%) cas et normale dans 12 cas (1,92%).

- Entre 2 et 10 ng/ml : la CRP est élevée chez 54 patients (8,63%) et normale dans 7 cas (1,12%).

- > 10 ng/ml : le taux de CRP est élevé dans 39 cas (6,23%) et normal dans un seul cas (0,16%).

VI. RÉPARTITION SELON LE DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE :

▪ Infection bactérienne seule :

Tableau 7 : répartition des patients portant une infection bactérienne seule selon le type de bactérie isolé.

	Type de bactérie			Total
	Bactérie atypique	BGN	CGP	
Cas infectés par une bactérie	1	1	2	4

▪ Infection virale seule :

Nous notons une prédominance des patients diagnostiqués avec une infection virale isolée puisqu'ils représentent 598(90,06%):

Figure 19 : graphe présentant la répartition des virus les plus fréquemment identifiés.

Nous notons une nette prédominance du Rhinovirus qui a été identifié chez 52,60% des patients chez qui au moins un virus a été détecté.

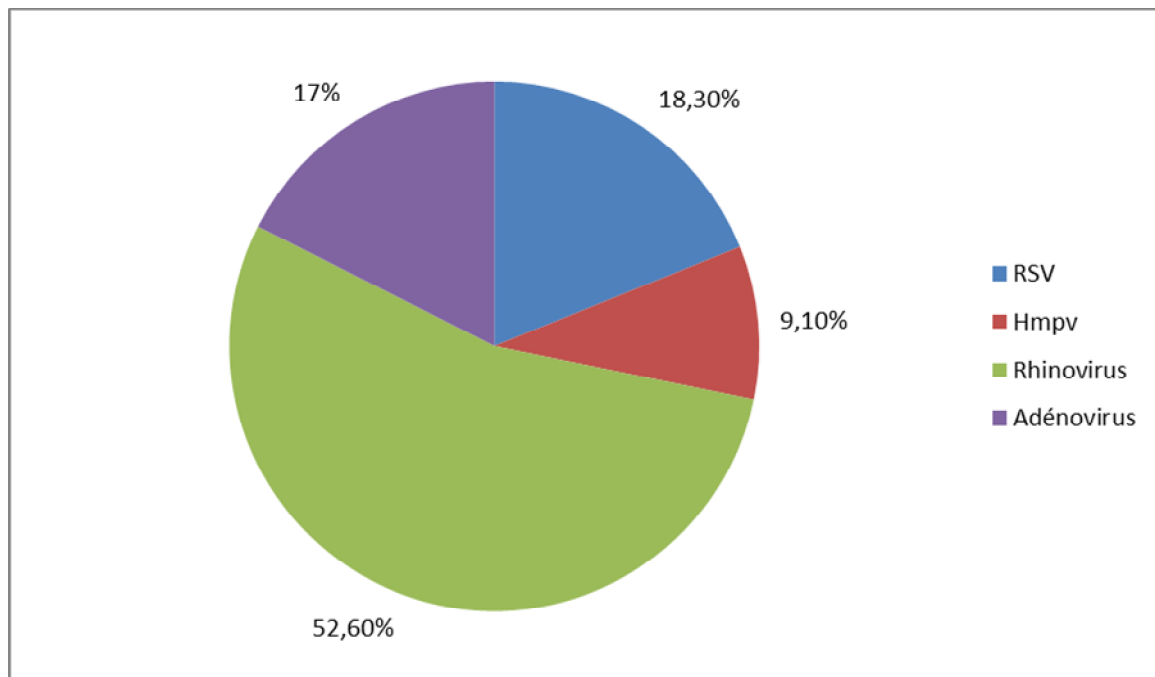


Figure 20 : graphe présentant la fréquence des virus mis en évidence dans notre série.

▪ **Association d'infection bactérienne et virale :**

Seulement 29 participants (4,37%) présentent une association d'infection bactérienne et virale.

VII. INFECTION BACTÉRIENNE SEULE :

▪ PCT :

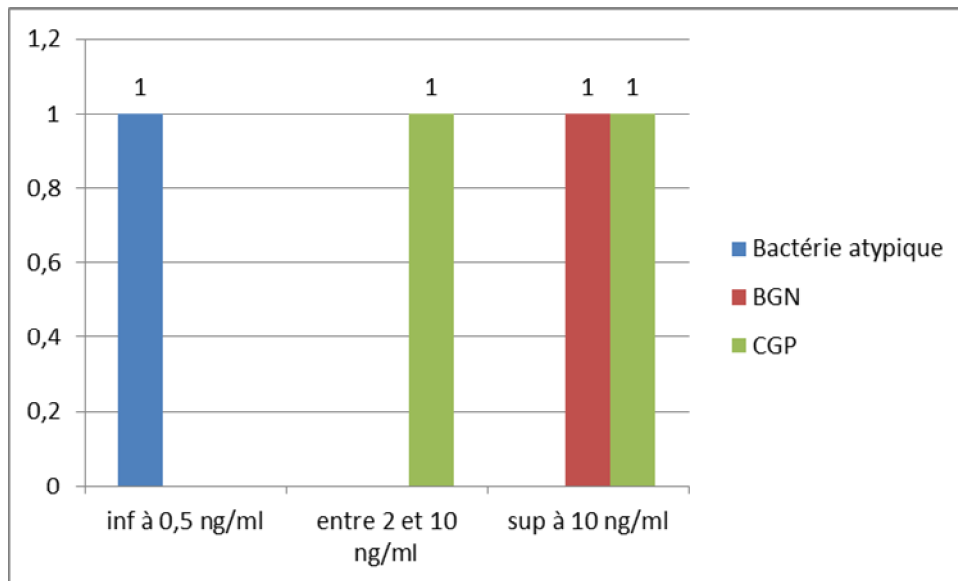


Figure 21 : graphe présentant les résultats de PCT chez les patients porteurs d'infection bactérienne seule.

Parmi les 4 patients présentant une infection bactérienne isolée un seul cas avait un taux de PCT $< 0,5$ ng/ml et dont le diagnostic microbiologique trouve une bactérie atypique. Pour les trois autres patients la PCT étaient supérieure à 2 ng/ml.

▪ **CRP :**

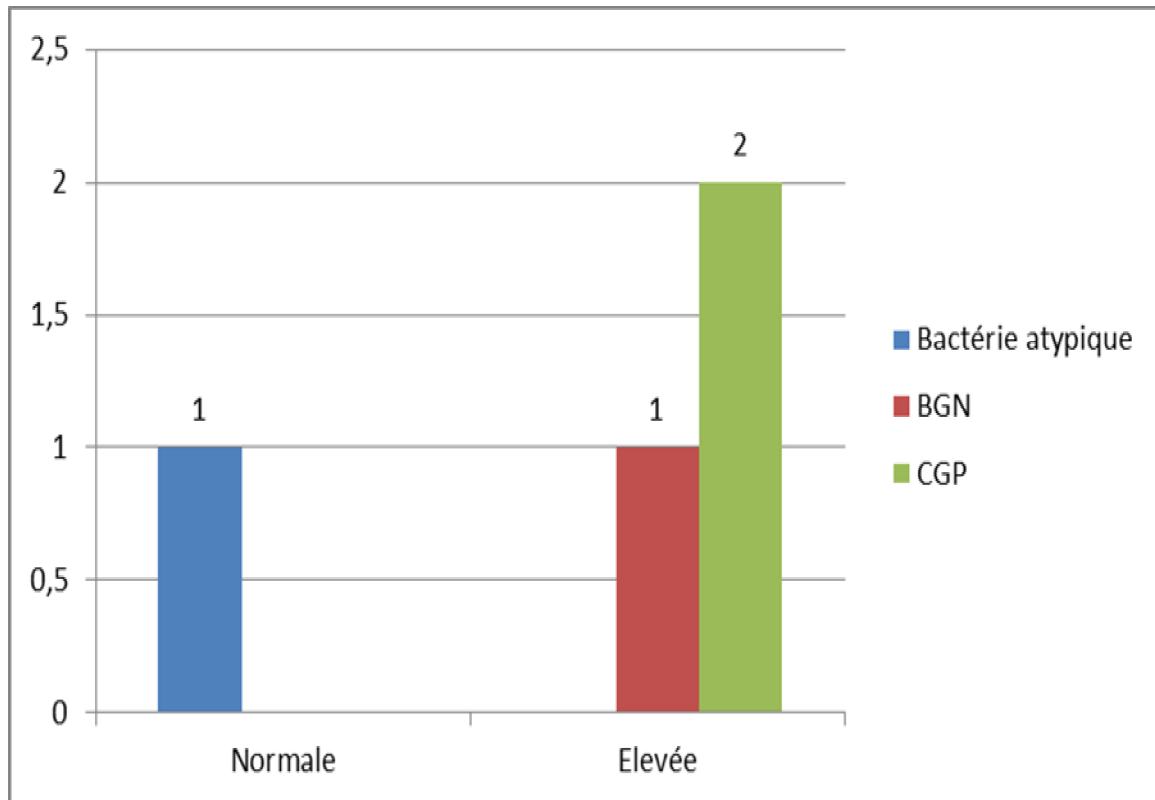


Figure 22 : graphe présentant les résultats de CRP chez les patients porteurs d'infection bactérienne seule.

De même, chez ces 4 patients nous trouvons un taux normal de CRP dans le cas d'infection à bactérie atypique et élevé dans les cas restant.

VIII. INFECTION VIRALE SEULE :

▪ PCT :

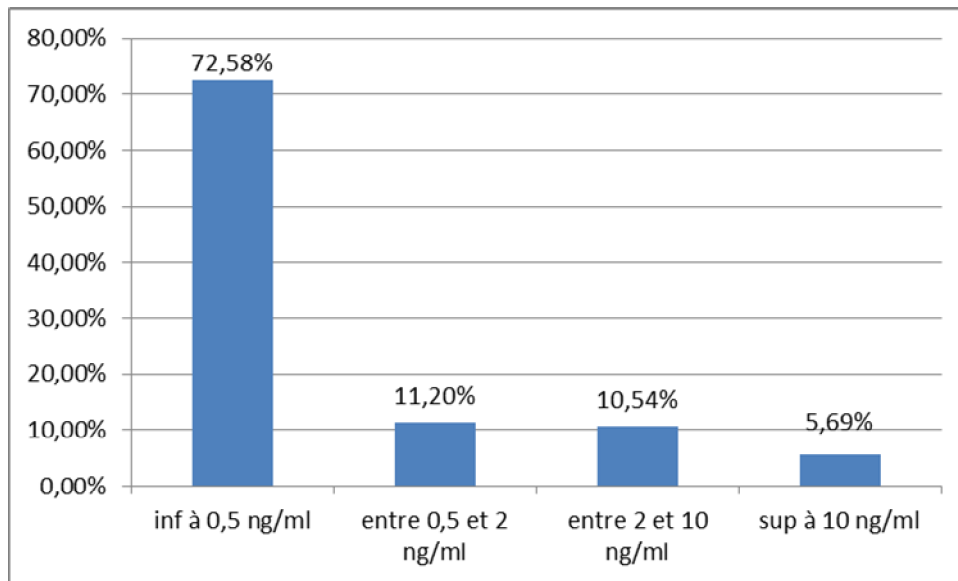


Figure 23 : graphe présentant les résultats de PCT chez les patients porteurs d'infection virale seule.

Les résultats du dosage de la PCT chez les patients porteurs d'une infection virale seule :

- <0,5 ng/ml : dans 434 cas (72,58%)
- Entre 0,5 et 2 ng/ml : dans 67 cas (11,20%)
- Entre 2 et 10 ng/ml : chez 63 cas (10,54%)
- 10 ng/ml : dans seulement 34 cas (5,69%)

■ CRP :

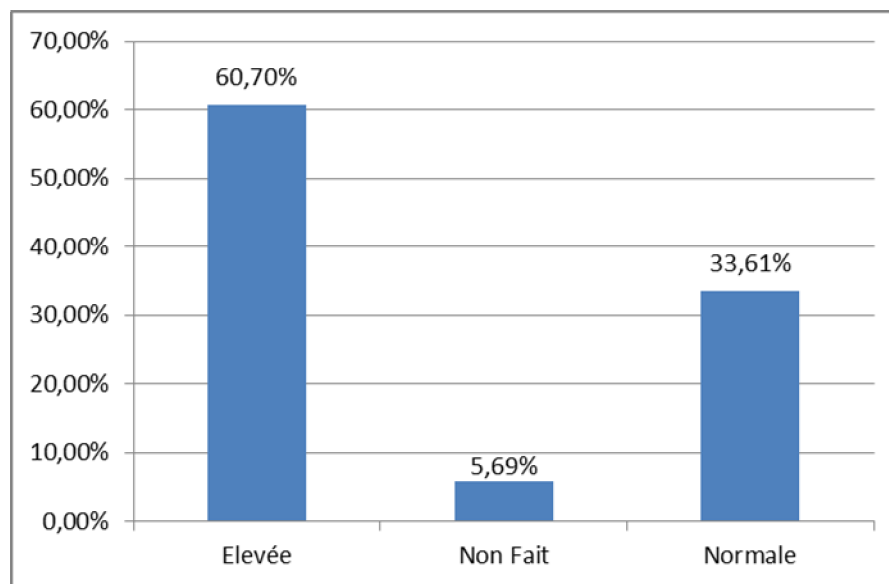


Figure 24 : graphe présentant les résultats de CRP chez les patients porteurs d'infection virale seule.

En dehors des 34 (5,69%) patients porteurs d'infection virale seule chez qui un dosage de CRP n'a pas été pratiqué les résultats sont les suivants :

- CRP normale : dans 201 cas (33,61%)
- CRP élevée : dans 363 cas (60,70%)

IX. ASSOCIATION D'INFECTION BACTÉRIENNE ET VIRALE:

▪ PCT :

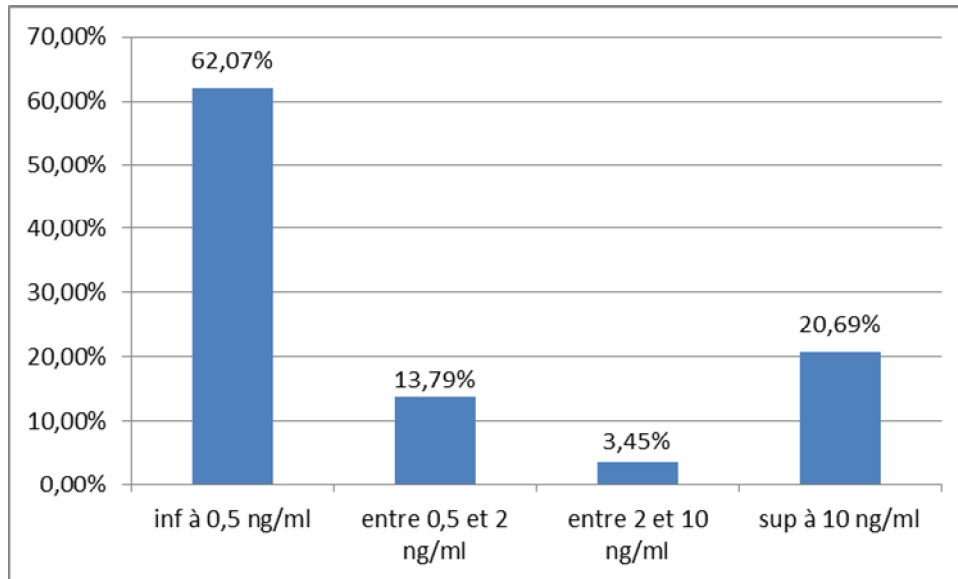


Figure 25 : graphe présentant les résultats de PCT chez les patients porteurs d'infection bactérienne et virale associée.

Pour les 29 cas d'association d'infection bactérienne et virale, les résultats du dosage de la PCT sont les suivants :

- <0,5 ng/ml : dans 18 cas (62,07%)
- Entre 0,5 et 2 ng/ml : dans 4 cas (13,79%)
- Entre 2 et 10 ng/ml : chez un seul patient (3,45%)
- 10 ng/ml : dans 6 cas (20,69%)

■ CRP :

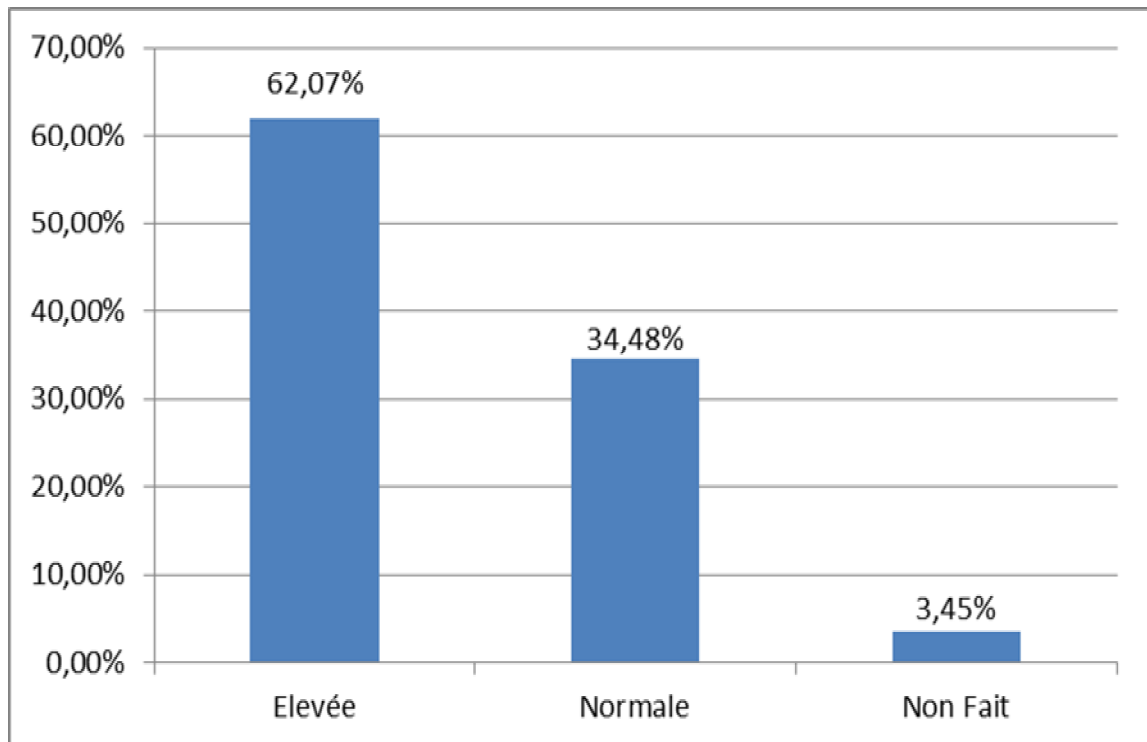


Figure 26: graphe présentant les résultats de PCT chez les patients porteurs d'infection bactérienne et virale associée.

En ce qui concerne les résultats de la CRP chez ces patients :

- Non fait : pour un seul patient (3,45%)
- Normal : dans 10 cas (34,48%)
- Elevée : dans 18 cas (62,07%)



Discussion

Comme nous l'avons déjà mentionné, l'IRAB de l'enfant, notamment la pneumonie, demeure l'une des principales causes de décès dans le monde selon le rapport de l'OMS. D'autre part elle est responsable d'environ 11,9 millions d'hospitalisation à travers le monde [97], ce qui en fait un véritable problème de santé publique en particulier dans les pays à revenu faible.

I. PROFILS CLINIQUE ET PARACLINIQUE DES INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES :

Selon la Haute Autorité de Santé, le diagnostic de pneumonie associe suspicion clinique et confirmation radiologique de l'atteinte parenchymateuse. Or aucun de ces éléments ne permet la différentiation entre l'étiologie bactérienne et virale de l'atteinte respiratoire d'où l'intérêt d'autres examens complémentaires à visée étiologique.

Tout de même, le British Thoracic Society suggère que l'association d'une fièvre $> 38,5^{\circ}\text{C}$, d'une tachypnée > 50 cycles/min et des signes de lutte respiratoires plaident en faveur d'une origine bactérienne. [98]

A. Profil clinique :

1. Anamnèse :

L'interrogatoire doit préciser les antécédents, le terrain, l'état nutritionnel, le profil vaccinal du patient et rechercher les signes fonctionnels.

2. Signes fonctionnels :

La fièvre, la toux, la douleur et la gêne respiratoire sont classiquement rapportés par les patients, néanmoins d'autres signes moins spécifiques ont été également rapportés à type de vomissements, douleurs abdominales, diarrhées aiguës, pâleur, difficulté de téter voire des troubles de conscience.

3. Signes physiques :

Un examen somatique général pour évaluer le poids, la taille et la prise de température (67,54% des patients étaient fébriles) a été réalisé, puis un examen centré sur l'appareil respiratoire en précisant :

- La fréquence respiratoire avec une polypnée dans 69,27% des cas.
- La saturation en oxygène trouve 14,30% des patients avec $\text{SaO}_2 < 92\%$.
- L'auscultation pleuro-pulmonaire à la recherche de râles.

B. Profil paraclinique :

Dans notre contexte, en pratique hospitalière, le couple NFS-CRP est l'examen de routine qui ne permet pas tout de même de distinguer une IRB bactérienne et non bactérienne d'où l'intérêt d'étude de la PCT qui pourrait être un élément décisif en matière de diagnostic étiologique et donc dans l'orientation thérapeutique des IRB.

1. Biologie :

a. Hématologie-biochimie :

i. Numération formule sanguine :

La NFS a sa place parmi la panoplie des examens demandés puisqu'elle constitue un élément d'orientation vers une cause bactérienne devant une hyperleucocytose à prédominance de PNN, or elle ne peut pas à elle seule de la confirmer.

Dans notre série 16,54% des patients avaient une hyperleucocytose dont 92,48% avec une prédominance de PNN.

ii. Le couple CRP-PCT :

Dans notre série 627 patients ont bénéficié d'un dosage du couple CRP-PCT. En fonction du diagnostic microbiologique on distingue trois groupes chez qui l'analyse des résultats trouve :

▪ Infection bactérienne seule :

Tableau 8 : Comparaison de la Se et de la Sp du couple PCT-CRP dans notre série en cas d'infection bactérienne seule.

	Sensibilité (Se)	Spécificité (Sp)
CRP	75%	35,69%
PCT	75%	72,88%

▪ Infection virale seule :

Tableau 9 : Comparaison de la Se et de la Sp du couple PCT-CRP dans notre série en cas d'infection virale seule.

	Se	Sp
CRP	64,36%	35,48%
PCT	27,42%	72,72%

▪ Association d'infection virale et bactérienne :

Tableau 10 : Comparaison de la Se et de la Sp du couple PCT-CRP dans notre série en cas d'association d'infection bactérienne et virale.

	Se	Sp
CRP	64,28%	35,61%
PCT	37,93%	73,07%

Dans notre série, nous constatons que la PCT est pratiquement deux fois plus spécifique que la CRP :

- Infection bactérienne seule : PCT (72,88%) vs CRP (35,69%)
- Infection virale seule : PCT (72,72%) vs CRP (35,48%)
- Association d'infection bactérienne et virale : PCT (73,07%) vs CRP (35,61%).

Tandis que la sensibilité est identique pour ces deux examens dans le cas d'infection bactérienne estimée à 75%.

Chez les patients présentant une infection virale seule ou associée à une infection bactérienne la CRP est presque deux fois plus sensible que la PCT.

b. Micriobiologie :

i. Hémoculture :

Il s'agit sans doute d'un examen de référence pour détecter les bactéries et établir ainsi l'antibiogramme.

Dans notre série, 98,78% des patients ont bénéficié d'une hémoculture dont 71,04% avant le traitement antibiotique et 28,68% après antibiothérapie. L'hémoculture était concluante dans 3,75%.

ii. Aspiration naso-pharyngée :

L'ANP a été effectuée chez 99,37% des participants, l'échantillon est ensuite traité par technique de séquençage « Respifinder », dont 91,8% portaient au moins un seul virus.

2. Imagerie :

La radiographie thoracique standard est un examen pertinent permettant la recherche d'atteinte du parenchyme respiratoire. Elle a été réalisée en respectant les critères de bonne qualité à savoir en position debout, en inspiration profonde et bien centrée.

Dans notre étude, 97,51% des participants ont bénéficié d'une radiographie thoracique dont seulement 19% étaient suggestives d'une pneumonie.

C. Profil thérapeutique :

Hormis les traitements associés tel que les antipyrétiques, les corticoïdes et le recours à l'oxygénothérapie, l'antibiothérapie constitue une pierre angulaire dans la prise en charge des IRB d'origine bactérienne et dont la prescription risque d'être abusive si le diagnostic étiologique n'est pas certain. Dans ce volet, nous nous intéresserons à la prescription d'antibiotiques lors des infections respiratoires basses.

En théorie le recours aux antibiotiques dans les états infectieux est orienté par le taux de PCT.

Dans notre série, 79,85% des patients traités par antibiotiques avaient une PCT>0,5 ng/mL. A noter que 40,85% des patients avaient reçus un traitement antibiotique avant que le diagnostic microbiologique ne soit établi.

Nous comptons 37,57% patients ayant reçus une antibiothérapie simple dont 32% par C3G, 5,7% amoxicilline protégée et 3,28% par d'autres antibiotiques. Seulement 5,14% des patients avaient bénéficié d'une bi-antibiothérapie associant un aminoside (Gentamicyne).

Nous constatons que la prescription des antibiotiques reste limitée dans notre série, ainsi la PCT aurait un rôle primordial dans le monitoring de l'antibiothérapie.

II. INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE DE LA PCT VS CRP :

A. Bactériémie :

La bactériémie est la présence de bactérie dans le sang, potentiellement mortelle, elle implique un diagnostic précoce et une prise en charge thérapeutique adaptée. La PCT semble dans ce contexte, être un marqueur biologique diagnostique. Elle permet rapidement et avec précision, la distinction entre bactériémie et états inflammatoires non infectieux.

Une méta-analyse publiée en 2004 par Simon et al, a inclus les études prospectives qui évaluaient dans le même temps la CRP et la PCT comme marqueurs d'infection bactérienne, chez des patients hospitalisés de toutes les classes d'âge. Elle a pris en compte 12 études, regroupant 46 nouveau-nés, 638 enfants et 702 adultes, provenant pour environ la moitié d'unités de soins intensifs. La PCT était significativement plus performante que la CRP, pour distinguer une infection bactérienne des causes non infectieuses d'inflammation. [100]

Tableau 11 : performances de la PCT et de la CRP pour le diagnostic d'infection bactérienne vs inflammation sans infection. [100]

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

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

Une méta- analyse de la littérature publiée en 2007 par Jones, incluant 17 études évaluant les caractéristiques de la PCT dans le diagnostic de bactériémie en ambulatoire, a démontré que la PCT était significativement plus élevée chez les patients atteints d'une bactériémie, que chez ceux non atteints de bactériémie, notamment dans la population pédiatrique fébrile, en particulier ceux à risque de bactériémie occulte. Il a été également démontré que la PCT est plus fiable que la CRP ou la VS. [101] [102]

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

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

Les auteurs ont conclu que la PCT peut aider les médecins à limiter la réalisation d'hémocultures et la prescription d'antibiotiques. [102]

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

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

- AROC: 0,85; IC 95 % [0,62-0,94]
- avec un seuil à 0,4 µg/L, elle avait une sensibilité de 92 %, IC 95 %, une spécificité de 70 %, IC 95 %, une VPP de 33 %, IC 95 % et une VPN de 98 %, IC 95 %. [103]

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

- Fièvre > 37,5°C ou température < 36°C;
- leucocytes > 9000 ou < 4 000/mm³;
- CRP > 30 mg/L.

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

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

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

- la PCT était significativement plus élevée dans le groupe bactériémie, et dans le groupe d'infection localisée comparés aux groupes d'infection non bactérienne, et au groupe de pathologie non infectieuse ($p < 0,05$).
- les caractéristiques de la PCT pour le diagnostic d'infection bactérienne vs absence d'infection bactérienne étaient les suivantes :
 - AROC = 0,84, ce qui était significativement supérieure à celle de l'endotoxine (0,6; $p < 0,001$) et avait une tendance à être supérieure à celle de l'IL-6 (0,77; $p = 0,22$) et à celle de la CRP (0,78; $p = 0,32$) sans atteindre le seuil de significativité.
 - pour un seuil à 0,5 µg/L, la sensibilité était de 64,4 % et la spécificité de 86 %. [104] [105]

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

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

Les valeurs mesurées de la PCT dans les différentes situations :

Tableau 12 : valeurs de la PCT dans différentes situations d'infection et d'absence d'infection. [106]

	Infection confirmée	Infection probable	Infection non exclue	Pas d'infection
PCT $\mu\text{g/L}$ moyenne (IQ)	0,67 (0,15-3,3)	0,29 (0,06-1,79)	0,13 (0,03-0,51)	0,15 (0,04-0,35)

Ce tableau résume les études suscitées :

Tableau 13 : performances de la PCT pour le diagnostic d'infection bactérienne: résultats des études.

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

D'après ces études et méta-analyses, on pourrait dire que la PCT est un bon marqueur diagnostique de bactériémie.

Plus intéressant, la VPN était à 98% dans les deux études, Chirouze 2002 et Aalto 2004 ayant pris un seuil à 0,4 µg/L, faisant envisager aux auteurs, la possibilité de limiter le nombre d'hémoculture à prélever chez les patients ayant un dosage de PCT inférieur à ce seuil. [102] [107] [108]

Cette capacité diagnostique de la PCT, peut être influencée par le type de germe en cause. Ainsi, chez les patients présentant un sepsis clinique, une bactériémie à gram négatif, pourrait être associée à des valeurs de PCT, supérieures à celles trouvées dans les bactériémies à gram positif, quelle que soit la gravité de la maladie. [109]

Dans notre série d'étude le dosage de la PCT était cohérent avec les résultats d'hémoculture, puisque les patients portant une infection bactérienne seule avaient une PCT supérieure au seuil de 0,5 ng/ml considéré par le laboratoire, seul un cas avait une PCT au dessous du seuil et chez qui le résultat de l'hémoculture trouvait une bactérie atypique.

De même que les virus, les bactéries atypiques ont un développement intracellulaire, ce qui peut expliquer le taux bas de PCT en cas de bactériémie à germe atypique.

D'autre part, nous trouvons dans notre étude une VPN estimée à 96,06 %. Ainsi le dosage de la PCT permettrait de retenir le diagnostic de bactériémie et donc de réduire le nombre de prélèvement pour la réalisation d'hémoculture.

B. Pneumopathie :

Dans les infections localisées, les poumons restent l'une des principales portes d'entrées dont le diagnostic de certitude représente une difficulté au praticien, puisque l'association des arguments cliniques et paracliniques dans certains cas ne suffit pas. Dans cette optique, la PCT semblerait un outil diagnostique et pronostique dans la prédiction de la gravité des infections pulmonaires.

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

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

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

Les auteurs ont conclu que la PCT a été intéressante pour prédire l'étiologie microbiologique des pneumonies des classes de score PSI bas. Pour les pneumonies de score PSI élevé, elle est un bon marqueur pronostique, mais un mauvais marqueur diagnostique. [110]

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

Les auteurs ont conclu que seule la PCT a été utile à l'évaluation de la sévérité des pneumopathies aiguës communautaires. [111]

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

Les auteurs ont conclu que la CRP et la PCT, sont utiles pour faire la distinction entre tuberculose pulmonaire et PAC. [112]

Afin d'évaluer la valeur pronostique de la PCT et de la CRP après 72 heures de traitement d'une pneumonie, Menéndez et al, ont inclus 394 patients hospitalisés pour une PAC. Ils ont mis en évidence que les 220 patients cliniquement stables à 72 heures, avaient des valeurs de CRP (42 mg/L vs 70 mg/L), et des valeurs de PCT (0,33 µg/L vs 0,48 µg/L) inférieures aux autres. En cas de stabilité clinique à 72 heures associée à une CRP inférieure à 30 mg/L, et une PCT inférieure à 0,25 µg/L, aucune complication sévère (ventilation mécanique, choc, admission en USI, décès), n'était observée. [113]

Tableau 14 : résumé des études observationnelles évaluant la PCT dans les pneumonies.

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

Si la PCT manque de sensibilité pour les pneumopathies bactériennes, en revanche sa spécificité est bonne. La PCT a surtout un intérêt pronostique, dans la prédiction de la gravité des infections pulmonaires.

Une étude menée au service des urgences du CHU Ibn Rochd à Casablanca, a démontré une corrélation significative, entre un taux sérique de PCT supérieur à 1,5µg/L, et la survenue d'une forme grave d'infection pulmonaire, avec une sensibilité de 87%, une spécificité de 82% et une VPP et VPN de 79% de 95% respectivement. [114] [115]

Par ailleurs, si la PCT ne trouve pas de place diagnostique, elle semble être le meilleur marqueur pronostique, actuellement disponible, pour la pratique quotidienne, en ce qui concerne les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique. [116]

De même nous constatons dans notre série que la spécificité de la PCT est supérieure à sa sensibilité en cas d'association d'infection bactérienne et virale avec une Sp (73,07%) et une Se (37,93%). Dans les cas d'infection bactérienne seule la PCT est d'autant plus sensible (75%) que spécifique (72,88%).

Comparée à la PCT, la CRP est moins sensible et moins spécifique que la PCT quelque soit le diagnostic microbiologique.

Ainsi la PCT aurait plus d'intérêt dans la détection d'infection respiratoire mais surtout dans la prédiction de l'étiologie bactérienne.

III. INTÉRÊT PRONOSTIQUE DE LA PCT VS CRP :

A côté de l'utilisation diagnostique de la PCT, ses applications pronostiques seraient les plus intéressantes en pratique clinique. Elles avaient

déjà été identifiées lors de l'étude princeps, puisque les enfants présentant les états infectieux les plus graves, étaient également ceux qui avaient les taux de PCT les plus élevés [117]. Depuis, l'ensemble des études publiées sur ce marqueur, ont confirmé la corrélation entre la valeur absolue du dosage et le pronostic de l'infection. De façon similaire, plusieurs auteurs, ont rapporté que les valeurs de PCT augmentaient graduellement en fonction de la gravité de l'état septique.

Ainsi, on retrouve une corrélation significative entre les taux croissants de PCT, et les critères de Bone (sepsis, sepsis sévère et choc septique), ou les scores de gravité comme SOFA, APACHE II ou PSI. [118] [119] [120] [121] [122]

Les performances de la PCT dans ce contexte, étaient meilleures comparées aux différents paramètres comme la TNF- α , l'IL-6, l'IL-8, la CRP ou le taux de lactates. [123] [124]

A. Différenciation entre SIRS, sepsis, sepsis sévère et choc septique :

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

La libération de PCT, lors d'une infection, apparaît en relation avec la gravité de l'infection. En cas de bactériémie associée à l'épisode infectieux, les taux de la PCT sont plus élevés dès l'admission, ou à partir de J1. la PCT s'avère, surtout être un bon marqueur de la gravité du retentissement systémique

de l'infection. Zéni et al, les premiers, dès 1994, et d'autres ensuite, ont mis en évidence une augmentation significative, des taux de PCT en fonction de la gravité clinique du sepsis, évaluée par les critères de Bone.

Ainsi, sepsis, sepsis sévère et choc septique, se caractérisent par des taux croissants de PCT. Il est actuellement établi que les patients en choc septique présentent les taux de PCT les plus hauts (en général $> 10\mu\text{g/L}$). [119]

Dans notre étude des valeurs seuils ont été adoptées pour distinguer sepsis, sepsis sévère et choc septique.

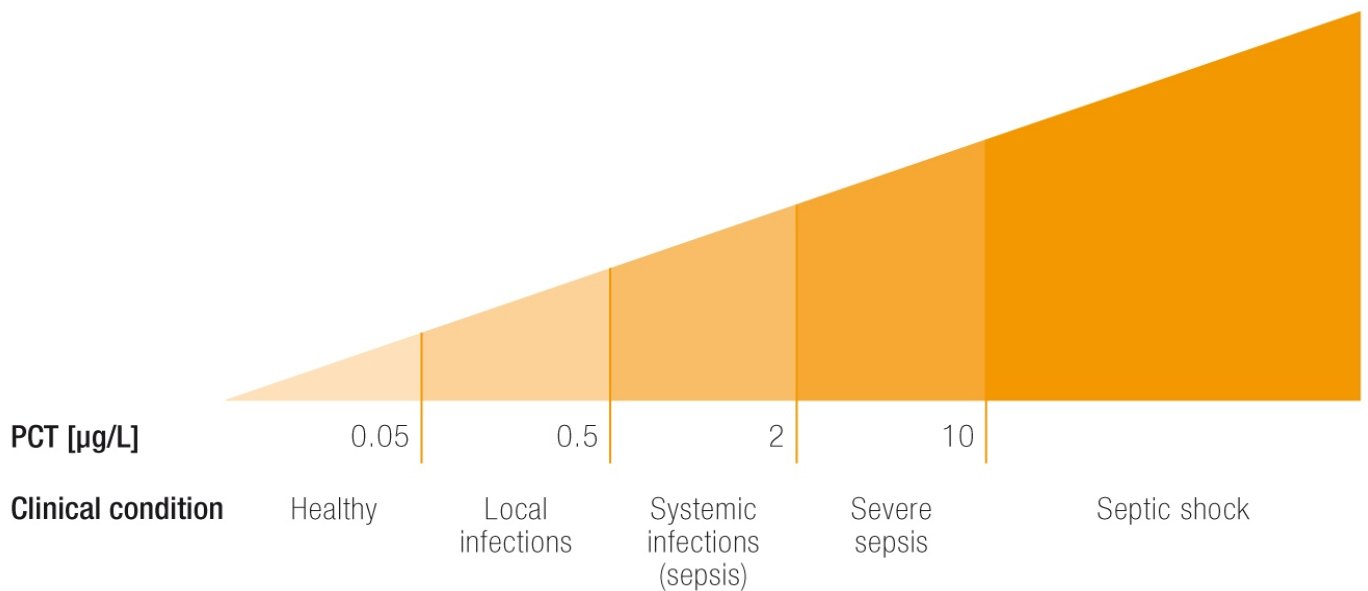


Figure 28 : relation entre valeur de PCT et gravité de l'infection.

Tenant compte du nombre de patients chez qui le taux de PCT suggère au moins un sepsis, c'est-à-dire une $PCT > 0,5$ ng/ml, avaient une CRP élevée dans seulement 23,33% des cas. Inversement 32,27% des patients ayant une $PCT \leq 0,5$ ng/ml, donc une infection systémique improbable, avaient une CRP normale.

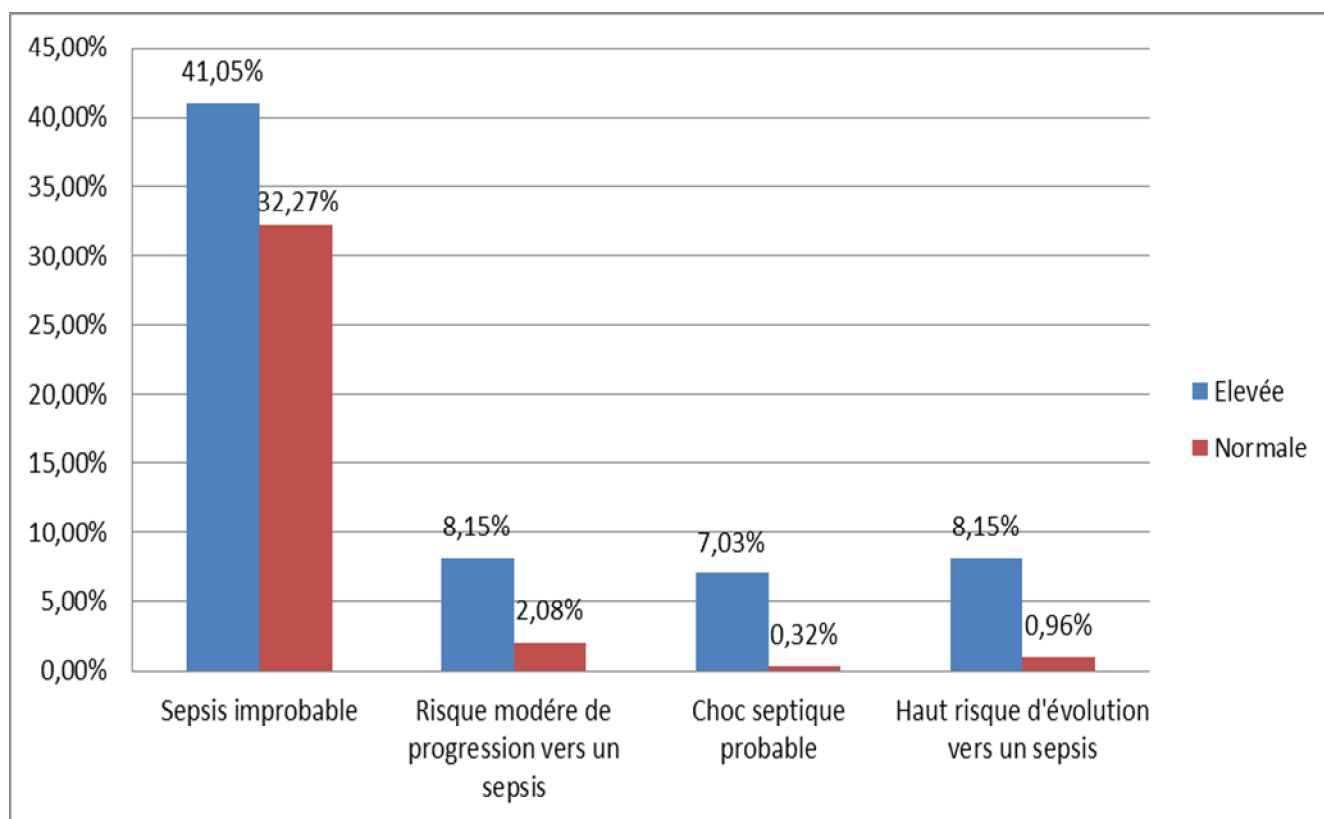


Figure 29 : graphe montrant la relation entre les résultats de la CRP et la gravité de l'infection.

De ce fait la PCT serait plus fiable comparée à la CRP dans la détection des infections bactériennes et dans l'appréciation de leur sévérité

B. Procalcitonine et mortalité :

Selon une étude, incluant des malades en réanimation médicale et chirurgicale avec sepsis, Harbarth et al, ont démontré qu'aucun malade dont le taux de PCT au 4ème jour n'avait pas baissé d'au moins 80%, n'a survécu. Par contre, 89% des patients dont les taux de PCT avaient baissé de plus de 80% ont survécu [123].

Un taux de PCT $> 2 \mu\text{g/L}$ doit faire amener à soupçonner une sévérité sous-jacente à l'infection, à fortiori si le taux est $>5 \mu\text{g/L}$. [125]

Des valeurs de PCT $\geq 10 \mu\text{g/L}$ obtenues au moment de l'admission à l'USI, représentent un fort prédicteur de la mortalité à court terme. [126]

Casado-Flores et al, ont employé le test PCT-Q pour déterminer le pronostic des enfants, présentant des infections à méningocoques, et ont observé que les enfants ayant une PCT $< 10 \mu\text{g/L}$ ont survécu, alors que, ceux ayant des PCT $\geq 10 \mu\text{g/L}$ avec dysfonction de plusieurs organes sont décédés. [127]

Dans l'étude de Jensen et al, (où a été évaluée la relation entre les fluctuations quotidiennes de la PCT et la mortalité à 90 jours, toutes causes confondues) on trouve que le niveau médian de PCT maximum des survivants était de $2,7 \mu\text{g/L}$ contre $16 \mu\text{g/L}$ pour les non-survivants [128].

De plus, Clec'h et al, ont observé qu'un niveau de PCT à $6 \mu\text{g/L}$, peut entraîner une discrimination entre les non-survivants et les survivants de choc septique [129].

Une autre étude évaluant le risque de mortalité dans le cas de PAC, portant sur 1671 patients, et l'intérêt de la PCT, CRP, GB et le score de gravité CRUB-

65, a conclu que, seule la PCT était corrélée à la mortalité avec une pertinence similaire au CRUB-65, et qu'elle était significativement plus élevée chez les non survivants (4%) [130]. Ainsi, en termes de mortalité, les valeurs de PCT sont plus élevées chez les patients dont l'issue du sepsis sera fatale que chez les survivants. Cette valeur prédictive de la PCT est présente soit dès l'entrée, soit sur l'absence de décroissance du marqueur à 48 heures. Cette caractéristique cinétique a été confirmée au cours des accès palustres; le taux de PCT était corrélé à la parasitémie, et à la gravité de l'accès. Les patients décédés avaient une PCT supérieure à 25 µg/L [116] [131].

C. PCT vs CRP dans la corrélation de la mortalité :

Une étude évaluant l'intérêt de la PCT versus CRP dans la corrélation avec la mortalité, a démontré que la PCT est supérieure au score APACHE II et à la CRP dans ce contexte. En effet, un taux de PCT ≥ 10 µg/L a été supérieur à l'utilisation de APACHE II ≥ 25 ou CRP ≥ 10 mg /L en tant que prédicateur d'un mauvais pronostic (admission en réanimation ou décès) [126].

Plusieurs études rapportent le faible, ou l'absence d'impact de la CRP sur la mortalité.

Selon un travail étudiant la valeur pronostique de la PCT vs CRP au cours de 53 chocs septiques, les deux étaient élevées dans 100% des cas à 24h, et étaient corrélées au score APACHE II, mais seule la PCT des survivants avait baissé à 24 et 48h (80 vs 41%). Au contraire, la décroissance la CRP ne devenait informative qu'à 120h (63 vs 37%) [69].

La variabilité des seuils utilisés pour l'interprétation de la CRP, le manque de spécificité vis-à-vis de l'infection bactérienne et l'absence de prédictivité

correcte pour un choix thérapeutique, rendent la CRP peu utile dans la démarche diagnostique et thérapeutique de prise en charge des patients infectés aux urgences. De plus sa recherche n'a que peu d'intérêt pour évaluer la gravité d'un syndrome septique [132].

IV. LIMITES DU DOSAGE DE LA PCT :

A. Faux négatifs :

La PCT est avant tout, un bon marqueur d'infection bactérienne systémique. 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 [133]. 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. [134]

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 de 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. [135]

Certains auteurs, ont rapporté une élévation significativement plus importante de la PCT, au cours des infections à BGN par rapport aux infections à Gram positif [136]. Plus particulièrement, il semble que l'élévation de la PCT, soit moindre au cours des bactériémies à CNS, notamment chez les patients neutropéniques. [137] [138]

B. 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- α , tantôt par l'implication des cellules C de la thyroïde, ou de cellules proches de part leur origine embryologique. Le premier cas de figure pourrait expliquer l'élévation de la PCT au cours du syndrome d'activation macrophagique, de la maladie de Kawasaki, du coup de chaleur, dans tous les premiers jours du polytraumatisé ou après injection d'ORTHOCLONE OKT3® en post-transplantation d'organe. [139]

La seconde hypothèse pourrait expliquer l'élévation du marqueur au cours de certains carcinomes bronchiques à petites cellules, ou cancer médullaires de la thyroïde. [140]

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- α détectable ou infection documentée) ou chez le nouveau-né dans les premiers jours de la vie. [141] [142]

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. [143]

Une étude a rapporté une élévation de la PCT dans une cohorte de 22 patients, atteints d'un syndrome d'hyper-IgD. [144]

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. [145] [146]

C. Coût du dosage :

Tout acte d'analyse de biologie médicale est identifié par un numéro de code auquel correspond un coefficient identifié par la lettre clé B.

La tarification des analyses de biologie médicale est fixée par l'arrêté du ministre de la santé n° 1796_03 du 14 jourmada II 1426 (21 juillet 2005) fixant la nomenclature des actes d'analyses de biologie médicale et publié au bulletin officiel n°5366 du 30 ramadan 1426 (3 novembre 2005).

Les honoraires dus au titre des prestations d'analyses de biologie médicale, résultent de la multiplication de la valeur monétaire de la lettre clé B, par le coefficient de l'analyse ou de l'examen.

Sachant que la valeur du B est de 1.10 dh et que la procalcitonine et la CRP sont identifiées respectivement par B270 et B100 nous déduisons leurs prix :

Tableau 15 : prix de la PCT au Maroc.

	Clé B	Prix en MAD
Procalcitonine	B270	300
CRP	B100	110

Le délai des résultats pour ces deux examens est de 6h, ainsi le seul inconvénient du dosage de la procalcitonine à l'heure actuelle reste son prix dont la baisse peut être envisagée avec la généralisation du recours au dosage de la PCT.

V. APPLICATIONS ET RECOMMANDATIONS :

Lors du 35ème congrès de la société de réanimation langue française [147], il a été retenu que, parmi les différents marqueurs de sepsis évalués dans la prise en charge des patients suspectés d'infection bactérienne, la PCT serait le marqueur biologique le plus performant, précoce, spécifique, et de cinétique plus rapide que la CRP.

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

Toutefois, il est primordial de déterminer, avant le dosage de la PCT, ce qu'on en attend. Son dosage n'a d'intérêt diagnostique qu'en cas de doute sur une étiologie infectieuse, en cas d'absence d'un point d'appel infectieux ou en présence de signes de gravité contrastant avec un tableau clinique frustré.

Lorsque le diagnostic est évident, et qu'il n'y a pas de signes de gravité, ce dosage n'aurait pas de valeur ajoutée d'un point de vue diagnostique.

Les principales indications de prescription proposées lors de ce congrès sont les suivantes:

- Dans le diagnostic étiologique des patients fébriles: Toute suspicion d'état septique présentant « une forme atypique » est une indication de prescription de PCT.

- Pour l'identification précoce des patients présentant un sepsis sévère d'emblée, ou ceux susceptibles de le devenir, à risque de développer un choc septique.
- Un marqueur d'aide à la décision de traitement ambulatoire, ou de prescription antibiotique chez les patients fébriles.

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

- Sensibiliser les cliniciens et les professionnels de santé, notamment les urgentistes sur l'intérêt de l'utilisation de la PCT ;
- Introduire le dosage de la PCT parmi les examens effectués par les laboratoires des CHU publiques ;
- Développer et valider les algorithmes de prise en charge du sepsis incluant la PCT, accessible en pratique courante (figure 28);
- Intégrer les dosages de la PCT dans la démarche diagnostique des patients suspects d'infection, en respectant les indications précises de ce biomarqueur, ceci permet de:
 - identifier précocement l'infection bactérienne, en conséquence, de décider l'administration d'une antibiothérapie.
 - limiter la consommation excessive d'antibiotiques, en guidant la durée du traitement.
 - disposer d'une appréciation de la sévérité liée à l'agent pathogène.
- Encourager le dosage de la PCT, pour mieux surveiller les patients sous traitements, et mieux dépister les patients dont l'évolution pourrait être défavorable. (figure 29)

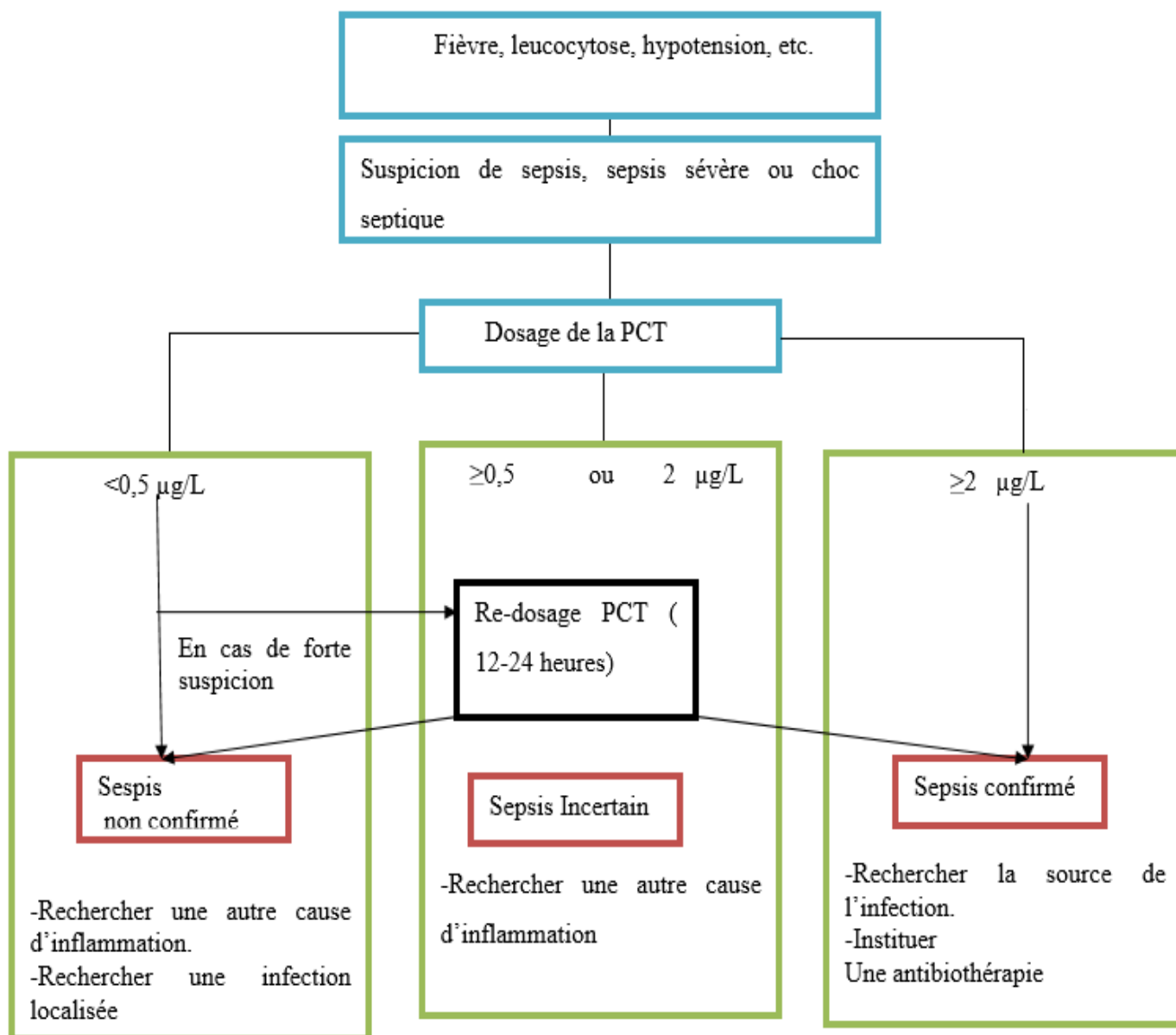


Figure 30 : apport de la PCT dans le diagnostic de sepsis. [148]

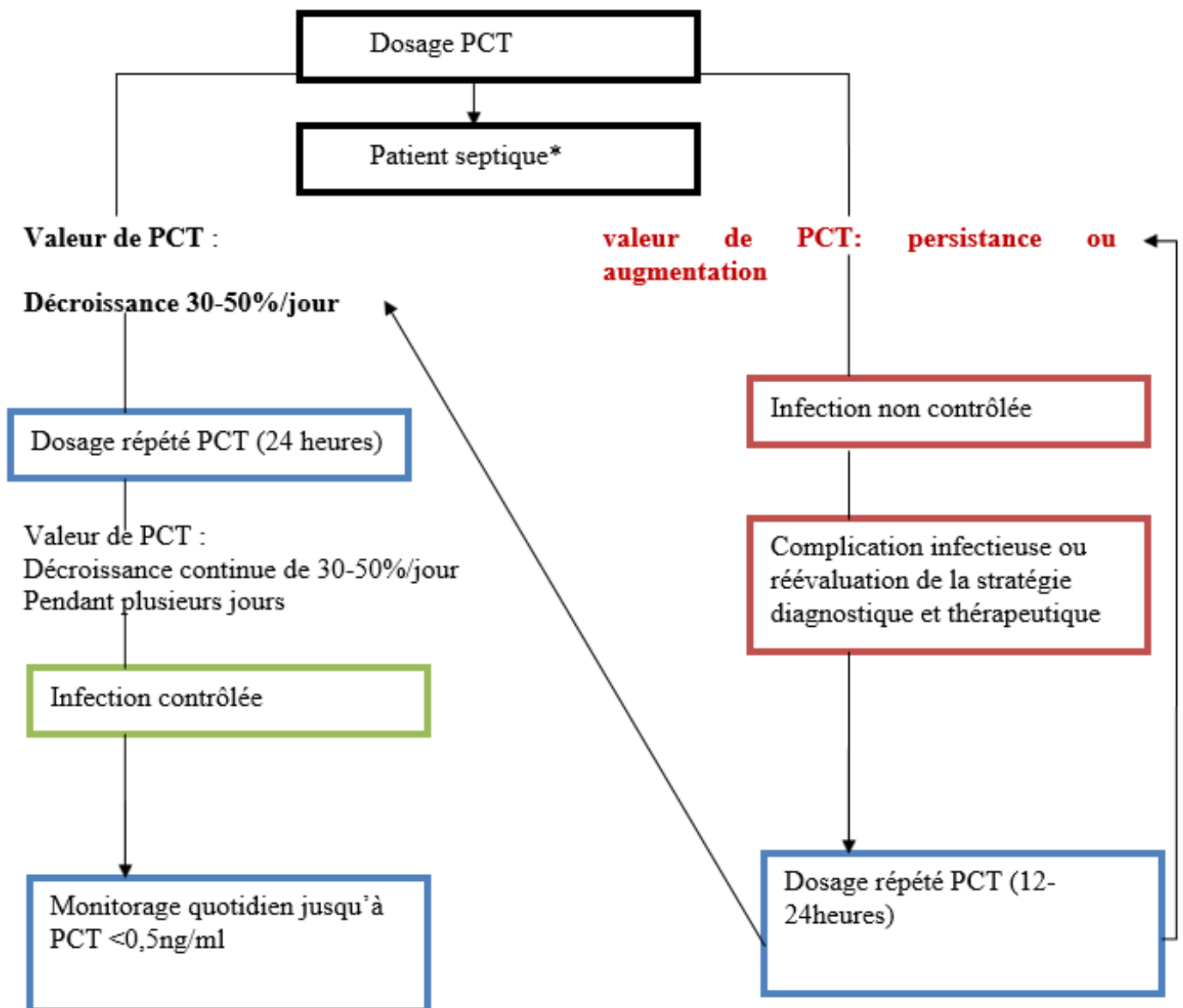
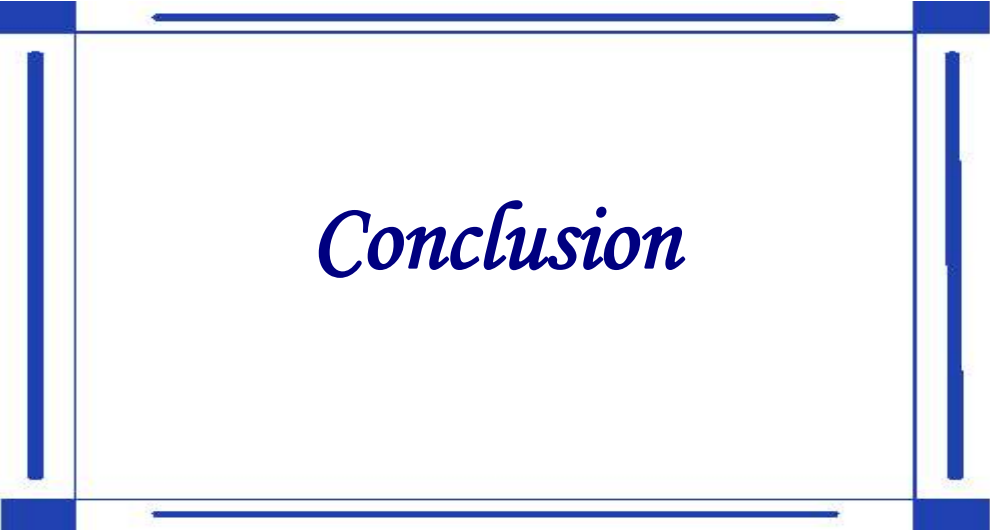


Figure 31 : apport de la PCT au monitoring des patients septiques. [148]

*ici : sepsis= sepsis sévère ou choc septique



Conclusion

PCT a été décrite comme un marqueur de l'inflammation spécifique des infections bactériennes. Peu influencée par les infections virales et les syndromes inflammatoires sans cause infectieuse, elle semble être également un marqueur pronostique puisqu'elle permet l'appréciation de la sévérité de l'infection.

La contribution de la PCT peut être mise à profit dans les états infectieux pour la détermination de l'origine bactérienne ce qui permet à la fois de trancher sur la nécessité du recours au traitement antibiotique et son monitoring.

Les infections respiratoires basses chez l'enfant, par leur fréquence, le taux de mortalité dont elles sont responsables constituent une situation délicate où la prescription d'antibiotiques peut s'avérer abusive ce qui peut entraîner une augmentation des résistances aux antibiotiques et un surcoût qui pourraient être évitables par la mise en place d'un marqueur à la fois sensible et spécifique.

Depuis, de nombreux travaux ont été consacrés tant aux aspects biochimiques et physiopathologiques de cette protéine de l'inflammation, qu'à son évaluation dans de multiples situations pathologiques. D'ores et déjà, sur la base des résultats d'études rétrospectives et interventionnelles, certaines équipes médicales retiennent le dosage de la PCT parmi les critères de diagnostic, de pronostic et de suivi thérapeutique d'infections bactériennes. En plus, elle a démontré sa supériorité par rapport à la CRP qui manque de spécificité et de corrélation avec le pronostic.

Dans notre contexte le dosage PCT, contrairement à la CRP qui est largement prescrite en pratique quotidienne, s'intègre dans une démarche diagnostique complexe. D'autre part, son coût relativement cher suggère son indication au cas par cas.

Ainsi la généralisation du dosage de la PCT dans le cas des infections respiratoires basses chez l'enfant aurait un intérêt clinique et financier avéré pour le système de santé.



Résumés

RESUME

Titre : Intérêt de la procalcitonine et de la CRP dans les infections respiratoires basses chez l'enfant de moins de 5ans (à propos de 665cas).

Auteur : Ait Ouamar Mohamed Amine.

Rapporteur : Pr. Tligui Houssain

Mots clés : Procalcitonine – Infections Respiratoire - CRP - Enfant.

Disposer d'un marqueur biologique sensible, spécifique et peu coûteux à visée diagnostique et pronostique est un enjeu considérable. Un cap est déjà franchi par la découverte de la procalcitonine.

L'objectif de notre étude est d'abord de rassembler les données accumulées jusqu'à ce jour concernant les caractéristiques de la PCT, son intérêt diagnostique et pronostique ainsi que le monitoring de l'antibiothérapie en matière d'infection respiratoire basse chez l'enfant.

Dans notre étude incluant 665 patients, la PCT a bien démontré sa supériorité, comparée à la CRP, en tant que marqueur diagnostique d'infection bactérienne. Son élévation est plus précoce et plus spécifique que la CRP (Sp: 72,88% vs 35,69%) en présence de bactérie, de plus son élévation est peu affectée par l'infection d'origine virale par rapport à la CRP (Se: 27,42% vs 64,36%). Son intérêt pronostic est mis en évidence par la corrélation du taux de procalcitonine avec la sévérité de l'infection et sa diminution est un bon témoin d'efficacité du traitement.

La procalcitonine aiderait à identifier les patients nécessitant une antibiothérapie. Dans notre étude, ce constat se confirme puisque 79,85% des enfants traités par antibiotiques avaient un taux de PCT >0,5 ng/mL et donc la prescription était justifiée, sachant que 40,85% des patients avaient une antibiothérapie avant leur admission.

Néanmoins, son coût élevé limite sa prescription dans notre contexte mais, des efforts doivent être fournis à fin d'intégrer la procalcitonine dans le processus de décision diagnostique et thérapeutique.

ABSTRACT

Title: The importance of procalcitonin and CRP in lower respiratory infections in children under 5 years of age (about 665 cases).

Author: Ait Ouamar Mohamed Amine.

Reporter: Pr. Tligui Houssain

Key words: Procalcitonin – Respiratory tract infection - CRP - Child.

Having a sensitive, specific and inexpensive biological marker for diagnostic and prognostic purposes is a considerable challenge. A ceiling has already been crossed by the discovery of procalcitonin.

The objective of our study is to collect accumulated data until the characteristics of PCT, the diagnosis of interest and prognosis as well as the monitoring of antibiotic therapy in child infection.

In our study of 665 patients, PCT performed well compared to CRP as a diagnostic marker for bacterial infection. The higher elevation is more accurate and more specific than CRP (Sp: 72.88% vs. 35.69%) in the presence of bacteria, and its elevation is affected by viral infection compared with CRP (Se: 27.42% vs. 64.36%). Its prognostic value is evidenced by the correlation of the procalcitonin level with the severity of the infection and its decrease is a good indicator of the effectiveness of the treatment.

Procalcitonin helps identify patients for antibiotic therapy. 79.85% of patients treated with antibiotics with a PCT level > 0.5 ng / mL and so the prescription was justified, knowing that 40.85% of patients had antibiotic therapy before admission.

However, its application is limited in our context, but efforts must be made to integrate procalcitonin into the diagnostic and therapeutic decision-making process.

ملخص

العنوان: أهمية PCT و CRP في التهابات الجهاز التنفسي السفلي في الأطفال دون سن الخامسة (حوالي 665 حالة)

المؤلف: آيت وعمر محمد أمين

المقرر: ذ. تليغي حسين

الكلمات الرئيسية: البروكالستونين - عدوى الجهاز التنفسي - CRP - الطفل.

إن وجود علامة بيولوجية حساسة ومحددة وغير مكلفة لأغراض التشخيص والتنبؤ يشكل تحديًا كبيرًا. لقد تم بالفعل تجاوزه باكتشاف البروكالستونين.

الهدف من دراستنا هو جمع البيانات المترابطة حتى خصائص PCT ، تشخيص الفائدة والتشخيص وكذلك مراقبة العلاج بالمضادات الحيوية في عدوى الأطفال.

في دراستنا لـ 665 مريضاً ، كان أداء PCT جيداً مقارنةً بـ CRP كمؤشر تشخيصي للعدوى البكتيرية. يكون الارتفاع الأعلى أكثر دقة وأكثر تحديداً من CRP (72,88٪ مقابل 35,69٪) في وجود البكتيريا ، ويتأثر ارتفاعه بالعدوى الفيروسية مقارنةً بـ CRP (27,42٪ مقابل 64,36٪) ويتجلى قيمة النذير من خلال ارتباط مستوى البروكالستونين مع شدة الإصابة وانخفاضها هو مؤشر جيد لفعالية العلاج.

يساعد البروكالستونين على تحديد المرضى للعلاج بالمضادات الحيوية. 79.85٪ من المرضى الذين عولجوا بالمضادات الحيوية بمستوى < 0.5 نانوغرام / مل وبالتالي تم تبرير الوصفة الطبية ، مع العلم أن 40.85٪ من المرضى تلقوا العلاج بالمضادات الحيوية قبل استقبالهم.

ومع ذلك ، فإن تكلفتها العالية تحد من وصفها في سياقنا ، ولكن يجب بذل الجهود لإدماج البروكالستونين في عملية صنع القرار التشخيصية والعلاجية.



Bibliographie

- [1] Imane J, Chafiq M, Rachid B, Cinta M, Houssain T, Myriam S, Selma C K, Badr Sououd B, Saad C, Abderrahman M, Edward B. H, Miriam J. A-M, Carmen M-A, Joaquim R, Pedro L. A, and Quique B. The epidemiology and aetiology of infections in children admitted with clinical severe pneumonia to a university hospital in Rabat, Morocco. *J of trop ped.* 2014; **60**;270-278.
- [2] UNICEF/OMS, La pneumonie de l'enfant : un fléau oublié, 2006.
- [3] Troeger C, Forouzanfar M, Rao PC, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis.* 2017; **17**;1133–61.
- [4] Ministère de la santé, Direction de la Planification et des Ressources Financière, Division de la Planification et des Etudes, Service des Etudes et de l'Information Sanitaire. Santé en chiffres 2014, édition 2015.
- [5] Moya F, Nieto A, JL RC. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur.J Biochem.* 1975; **55**; 407-13.
- [6] Bohuon C. A brief history of procalcitonin. *Intensive.Care.Med.* 2000; **26**; S146-7.
- [7] 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.
- [8] 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.

- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Nishikura T. Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient. *Intensive Care Med*. 1999; **25**; 1031.
- [12] Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med*. 1999; **134**; 49-55.
- [13] 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.
- [14] Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med*. 1998; **24**; 888-9.
- [15] Nylen ES, Whang KT, Snider Jr. RH, Steinwald PM, White JC, BeckerKL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998;**26**;1001-6.
- [16] Wagner KE, Martinez JM, Vath SD, Snider RH, Nylen ES, Becker KL, et al. Early immunoneutralization of calcitonin precursors attenuates the adverse physiologic response to sepsis in pigs. *Crit. Care. Med*. 2002; **30**; 2313-21.

- [17] Martinez JM, Wagner KE, Snider RH, Nylen ES, Muller B, Sarani B, et al. Late immunoneutralization of procalcitonin arrests the progression of lethal porcine sepsis. *Surg.Infect.* 2001; **2**; 193-202.
- [18] Whang KT,Vath SD,Becker KL,Snider RH,Nylen ES,Muller B,et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock* 2000; **14**; 73-8.
- [19] Monneret G, Pachot A, Laroche B, Picollet J, Bienvenu J. Procalcitonin and calcitonin gene-related peptide decrease LPS-induced TNF production by human circulating blood cells. *Cytokine.* 2000; **12**; 762-4.
- [20] Meisner M. Procalcitonin . A new innovative infection parameter. *Edition Thieme.* 2000, **196** p.
- [21] Morgenthaler N, Struck J, Fischer-Schulz C et al. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin. Lab.* 2002; **48**; 263-270.
- [22] Hubl W, KraBler J, Zingler Ch et al. Evaluation of a fully automated procalcitonin chemiluminescence immunoassay. *Clin. Lab.* 2003; **49**; 319-327.
- [23] Morgenthaler N, Struck J, Fischer-Schulz C et al. Sensitive immunoluminometric assay for the detection of procalcitonin. *Clin. Chem.* 2002; **48**; 788-790.
- [24] Guerin S. Evaluation of procalcitonin detection by immunochromatography: the PCT-Q test of BRAHMS®. *Ann. Biol. Clin.* 2000; **58**; 613-614.

- [25] Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB et al. Clinical experiences with a new, semiquantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2000; **38**; 989-995.
- [26] Pelinka LE, Sendova K, Mauritz W et al. Quantitative versus semiquantitative procalcitonin measurement. *Europ. J. of Trauma.* 2003; **2**; 81-84.
- [27] Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000; **19**; 679-688.
- [28] Korczowski B, Malek U, Kowalczyk JR et al. Two diagnostic assays for serum procalcitonin measurement in clinical practice. *Przegl. Lek.* 2003;**60**; 345-348 .
- [29] Chirouze C, Schumacher H, Rabaud C et al. Low semm procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin. Infect. Dis.* 2002; **3582**; 156-161.
- [30] Balci C, Sungurtekin H, Gürses E et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit. Care.* 2003; **7**; 85-90.
- [31] Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2002; **20**; 1-9.
- [32] Gendrel D, Raymond J, Coste J et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon alpha for differentiation of bacterial vs viral infections. *Pediatr. Infect. Dis.* 1999; **18**; 875-881.
- [33] Guven H, Altintop L, Baydin A et al. Diagnostic values of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis *Am. J. Emerg. Med.* 2002; **20**; 202-206.

- [34] Hatherill M, Tibby M, Sykes K et al. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leukocyte count. *Arch. Dis. Child.* 1999; **81**; 417-421.
- [35] Luzzani A, Polati E, Dorizzi R et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit. Care. Med.* 2003; **31**; 1737-1741.
- [36] Müller B, Becker KL, Schachinger H et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit. Care. Med.* 2000; **28**; 977-983.
- [37] Prucha, M, Herold I, Zazula R et al. Comparison of procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in the differential diagnosis of patients with sepsis syndrome in intensive care units. *Vnitr. Lek.* 2003; **49**; 541-547.
- [38] Harbarth S, Pugin J and the Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2001; **164**; 396-402.
- [39] Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF et al. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intens. Care. Med.* 2000; **26**; S148-152.
- [40] Suprin E, Camus C, Gacouin A et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU?. *Intens. Care. Med.* 2000; **26**; 1232-1238.
- [41] Pettila V, Hynninen M, Takkunen O et al. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intens. Care. Med.* 2002; **28**; 1220-1225.

- [42] Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T et al. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit. Care.* 1999; **3**; 45-50.
- [43] Müller B, Becker KL. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss. Med. Wkly.* 2001; **131**; 595-602.
- [44] Claeys R, Vinken S, Spapen H et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: Clinical and biological correlates. *Crit. Care. Med.* 2002; **30**; 757-762.
- [45] Schroder J, Staubach K-H, Zabel P et al. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Langenbecks Arch. Surg.* 1999; **384**; 33-38.
- [46] Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C reactive protein levels in community-acquire pneumonie: correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000 ; **28**: 68-73.
- [47] Martinot M, Hansman Y, De Martino S et al. La procalcitonine dans les pyélonéphrites et les pneumopathies communautaires aiguës de l'adulte. *Presse Med.* 2001; **30**; 109 1-10 96.
- [48] Polzin A, Pietz M, Erbes R et al. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratosy tract infections and tuberculosis. *Eus. Resp. J.* 2003; **21**; 939-943.
- [49] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial The Lancet- Published online February 10, 2004.

- [50] Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Forycki ZF et al. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2002; **8**; 93- 100.
- [51] Whang KT, Steinwald PM, White JC et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; **83**; 3296-3301.
- [52] Nylen E, Snider R, Thompson K et al. Pneumonitis associated hyperprocalcitoninemia. *Am. J. Med. Sci.* 1996; **312**; 12-18.
- [53] Gendrel D, Raymond J, Assicot M et al. Procalcitonine, protéine C-réactive et interleukine 6 dans les méningites bactériennes et virales de l'enfant. *Presse Med.* 1998; **27**; 1 135-1139.
- [54] Hoffmann, O, Reuter U, Masuhr F et al. Low sensitivity of serum procalcitonin in bacterial meningitis in adults. *Scand. J. Infect. Dis.* 2001; **33**; 215-218.
- [55] Jereb M, Muzlovic I, Hojker S et al. Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis. *Infection.* 2001; **29**; 209-212.
- [56] Viallon A, Guyomarc'h S, Zeni F et al. Méningites aiguës de l'adulte à examen direct négatif: intérêt de la procalcitonine sérique et de l'acide lactique céphalorachidien dans la prise en charge diagnostique en urgence. *Jeur.* 2003; **16**; 4-12.
- [57] Shimetani N, Shimetani K, Mori M. Levels of three inflammation markers, C-reactive protein, serum amyloid A protein and procalcitonin, in the serum and cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *Scand. J. Clin. Invest.* 2001; **61**; 567-574.

- [58] Gendrel D. Infections urinaires et marqueurs biologiques: protéine C réactive, interleukines et procalcitonine. *Arch. Pediatr.* 1998; **5**; 269s-273s.
- [59] Benador N, Girardin E et al. Procalcitonin is a marker of renal lesions in pyelonephritis Pediatrics. 1998; **102**; 1422- 1425.
- [60] Reith HB, Mittelkotter U, Wagner R et al. Procalcitonin (PCT) in patients with abdominal sepsis. *Intens. Care. Med.* 2000; **26**; S165-169.
- [61] Gramm HJ, Dollinger P, Beier W. Procalcitonin : ein neuer Marker der inflammatorischen Wirtsantwort. Longitudinalstudien bei Patienten mit Sepsis und Peritonitis. *Chir. Gastroenterol.* 1995; **11**; 5 1-54.
- [62] Connert S, Stremmel W, Elsing C. Procalcitonin is a valid marker of infection in decompensated cirrhosis. *Z. Gastroenterol.* 2003; **41**; 165-170.
- [63] Viallon A, Zeni F, Pouzet V et al. Serum and ascitic procalcitonin levels in patients with spontaneous bacterial peritonitis: diagnostic value and relationship to proinflammatory cytokines. *Intens. Care. Med.* 2000; **26**; 1082-1088.
- [64] Spahr L, Morard I, Hadengue A et al. Procalcitonin is not an accurate marker of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Hepato-Gastroenterology.* 2001; **48**; 502-505.
- [65] de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolerio R, Yersin B, Gallati H, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med.* 1997; **25**; 607-13.

- [66] Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med.* 2000; **26**; 1193-200.
- [67] Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; **164**; 396- 402.
- [68] Masia M, Gutierrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, et al. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest* 2005; **128**; 2223-9.
- [69] Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002; **30**; 757-62.
- [70] van Langevelde P, Joop K, van Loon J, Frolich M, Groeneveld PH, Westendorp RG, et al. Endotoxin, cytokines, and procalcitonin in febrile patients admitted to the hospital: identification of subjects at high risk of mortality. *Clin Infect Dis.* 2000; **31**; 1343-8.
- [71] Chiwakata CB, Manegold C, Bonicke L, Waase I, Julch C, Dietrich M. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* 2001; **183**; 1161-4.
- [72] TILLET WS, FRANCIS T Jr. Serological reactions in pneumonia with non protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med.* 1930; **52**; 561-71.

- [73] MACLEOD CM, AVERY OT. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. II. Isolation and purification of the reactive protein. *J Exp Med.* 1941; **73**; 183-90.
- [74] [MCCARTY M. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. IV. Crystallization of C-reactive protein. *J Exp Med.* 1947; **85**; 491-98.
- [75] MOLD C, NAKAYAMA S, HOLZER TJ et al. C-reactive protein is protective against *Streptococcus pneumoniae* infection in mice. *J Exp Med.* 1981 Nov. 1; **154**; 1703-08.
- [76] SZALAI AJ, BRILES DE, VOLANAKIS JE. Human C-reactive protein is protective against fatal *Streptococcus pneumoniae* infection in transgenic mice. *J Immunol.* 1995 Sep 1; **155**; 2557-63.
- [77] SZALAI AJ, BRILES DE, VOLANAKIS JE. Role of complement in C-reactive-protein mediated protection of mice from *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun.* 1996 Nov; **64**; 4850-3.
- [78] EVRARD B, ROSZYK L, FATTAL S et al. Evaluation of rapid, semi quantitative assay of C-reactive protein in whole blood, Actim CRP. *Ann Biol Clin (Paris).* 2005 Sept-Oct; **63**; 523-9.
- [79] URDAL P, BORCH SM, LANDAAS S et al. Rapid immunometric measurement of C-reactive protein in whole blood. *Clin Chem.* 1992 Apr; **38**; 580-4.
- [80] CAFLISCH M. La protéine C-réactive et l'état fébrile sans foyer chez l'enfant de moins de 24 mois. *Médecine et hygiène.* 2000 ; **58**; 366-70.
- [81] GODARD C, FRIEDLI G, DEGLON P et al. Isolated fever in a young child: interest of protein C reactive measurement. *Le Pédiatre.* 2000; **36**; 5-9.

- [82] DANESH J, WHINCUP P, WALKER M et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000 Jul 22; **321**; 199-204.
- [83] JIALAL I, DEVARAJ S, VENUGOPAL SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension*. 2004 Jul; **44**; 6-11.
- [84] JENNY G, SCHAUB J.M, FERARD G, et al. Intérêt du dosage de la CRP dans l'infection ostéo-articulaire. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 1986 ; **72**; 197-201.
- [85] UNKILA-KALLIO L, KALLIO M.J, PELTOLA H. The usefulness of C-reactive protein levels in the identification of concurrent septic arthritis in children who have acute hematogenous osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am*. 1994 Jun; **76**; 848-53.
- [86] HJORTDAHL P, LANDAAS S, URDAL P et al. C-reactive protein: a new rapid assay for managing infectious disease in primary health care. *Scand J Prim Health Care*. 1991; **9**; 3-10.
- [87] GALETTO-LACOUR A, ZAMORA SA, GERVAIX A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics* 2003 Nov; **112**; 1054-60.
- [88] PRATT A, ATTIA MW. Duration of fever and markers of serious bacterial infection in young febrile children. *Pediatr Int*. 2007 Feb; **49**; 31-5.

- [89] Oude Nijhuis CS, Vellenga E, Daenen SM, et al. Lipopolysaccharide-binding protein: a possible diagnostic marker for Gram negative bacteremia in neutropenic cancer patients. *Intensive Care Med.* 2003 ; **29**; 2157-61.
- [90] [Meisner M . Biomarkers of sepsis clinically useful. *Curr Opin Crit Care.* 2005; **11**; 473-80.
- [91] Morgenthaler NG Struck J, Christ-Crain M, et al . Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study. *Crit Care Med.* 2005 ; **9**;R37-45.
- [92] [Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope or more or less? *Swiss Med Wkly.* 2005; **135**; 451-60.
- [93] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; **101**;1644-55.
- [94] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Muller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet.* 2004; **363**; 600-7.
- [95] Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Muller B. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia: A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; **174**; 84-93.

- [96] Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C, Huber P, Muller B, Tamm M. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*. 2007; **131**; 9-19.
- [97] Nair, H.; Simoes, E.A.; Rudan, I.; Gessner, B.D.; Azziz-Baumgartner, E.; Zhang, J.S.; Feikin, D.R.; Mackenzie, G.A.; Moisi, J.C.; Roca, A.; et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: A systematic analysis. *Lancet*. 2013; **381**; 1380–1390.
- [98] Michael Harris, Julia Clark, Nicky Coote, Penny Fletcher, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; **66**; 22 – 34.
- [99] Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope or more or less? *Swiss Med Wkly* 2005;**135**; 451-60.
- [100] 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.
- [101] Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, et al. Procalcitonin Test in the Diagnosis of Bacteremia : A Meta-analysis infectious disease.*Ann Emerg Med* 2007 ; **50**; 34-41.
- [102] El Kouche Kh. L'apport de la procalcitonine dans les états septiques aux urgences. Thèse pour l'Obtention du Doctorat en Médecine N° 85. Faculté de Médecine Casablanca 2011.

- [103] Aalto H, Takala A, Kautiainen H, Repo H. Laboratory markers of systemic inflammation as predictors of bloodstream infection in acutely ill patients admitted to hospital in medical emergency. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004 ; **23**; 699-704.
- [104] Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, et al. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother* 2005 ; 11; 152-9.
- [105] Raul Ruiz-Esteban , Pilar Relea Sarabia , Emilio García Delgado , et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels as diagnostic tools in febrile patients admitted to a General Internal Medicine ward. *Clinical Biochemistry* 2012; **45**; 22–25.
- [106] de Kruif MD, Limper M, Gerritsen H, Spek CA, Brandjes DP, ten Cate H, et al. Additional value of procalcitonin for diagnosis of infection in patients with fever at the emergency department. *Crit Care Med* 2010; 38; 457-63.
- [107] Hausfater P. Procalcitonin measurement in adult clinical practice. *Rev Med Interne* 2007; **28**:296-305.
- [108] Caterino JM, Scheatzle MD, Forbes ML, et al. Bacteremic elder emergency department patients: procalcitonin and white count. *Acad Emerg Med* 2004 ; **11**: 393-6.
- [109] Charles PE, Ladoire S, Aho S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria. *BMC Infectious Diseases* 2008 ; **8**: 38.

- [110] Masia M, Gutierrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, et al. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patient's outcome research team pneumonia severity index. *Chest* 2005 ; **128**: 2223-9.
- [111] Kruger S, Ewig S, Papassotiriou J, Kunde J, Marre R, von Baum H, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow fo individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res* 2009; **10**:65.
- [112] Kang YA, Kwon SY, Yoon HI, Lee JH, Lee CT . Role of C-reactive protein and procalcitonin in differentiation of tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia. *Korean J Intern Med* 2009; **24**: 337-42.
- [113] Menendez R, Martinez R, Reyes S, Mensa J, Polverino E, Filella X, et al. Stability in community-acquired pneumonia: one step forward with markers? *Thorax* 2009; **64**: 987-92.
- [114] Khaleq K, Mouhaoui M, Yaqini K, et al. La procalcitonine : valeur prédictive de gravité dans les pneumopathies aigües communautaires. *Ann Fr Anesth Réa* 2009 ; **28S** ; S232–S235.
- [115] Steven J. Palazzo, PhD, RN, CCRN, Terri Simpson, RN, PhD, Biomarkers for ventilator-associated pneumonia: Care of Critically Ill Adults. Lynn Schnapp, MDa, *bheart & lung* 2011; **40**; 293-298
- [116] Luyt CE, Combes A, Trouillet JL, Nieszkowska A, et al. « Mise au point » : Marqueurs sériques et alvéolaires de pneumonies acquises sous ventilation mécanique : pour qui, pourquoi, comment. *Réanimation* 2010 ; **19** ; 35- 42.

- [117] 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.
- [118] [Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenauer F, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2002; **8**: 93-100.
- [119] Brunkhorst FM, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2000; **26** (suppl): S 148- S52.
- [120] A. Lavrentieva , S. Papadopoulou , J. Kioumis , E. Kaimakamis , M. Bitzani .PCT as a diagnostic and prognostic tool in burn patients. Whether time course has a role in monitoring sepsis treatment. *Burns* 2012; **38**; 356–363.
- [121] Venet C, Tardy B, Zeni F. Marqueur biologiques de l'infection en réanimation chez l'adulte : place de la procalcitonine. *Réanimation* 2002 ; **11**: 1-16.
- [122] Wunder C, Eichelbronner O, Roewer N. Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II. *Inflamm Res* 2004 ; **53**: 158-63.
- [123] Herbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8, in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit care med* 2001; **164**: 396-402.

- [124] Antonia-Panagiota Georgopoulou MD , Athina Savva MD et al. Early changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis. *Journal of Critical Care* 2011; **26**; 331.e1– 331.e7
- [125] Viallon A, Guyualmarc'h S, Marjollet O, et al. Can emergency physicians identify a high mortality subgroup of patients with sepsis : role of procalcitonin. *Emerg Med J* 2008 ; **15** (1) : 26-33.
- [126] Meng FS, Su L, Tang YQ, et al. Serum procalcitonin at the time of admission to the ICU as a predictor of short-term mortality. *Clinical Biochemistry Elsevier* 2009 ; **42** : 1025–31.
- [127] Casado-Flores J, Blanco-Quiros A, Nieto M, et al. Prognostic utility of the semi-quantitative procalcitonin test, neutrophil count and C-reactive protein in meningococcal infection in children. *Eur J Pediatr* 2006 ; **165**: 26-9.
- [128] Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, et al. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006; **34** (10): 2596-602.
- [129] Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; **32**: 1166-9.
- [130] Kruger S, Ewing S, Marre R, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* 2008, **31**: 349-55.
- [131] 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.

- [132] Asseray N, Leconte C, El Kouri D, et al. Utilité du dosage de la CRP pour la prise en charge des infections bactériennes aux urgences. *Presse Méd* 2005; **34** (Issue 8): 561-5.
- [133] Blad E, Kohlhüser 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.
- [134] Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C reactive protein levels in community-acquire pneumonie: correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000; **28**: 68-73.
- [135] 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.
- [136] Kocazeybek B, Kucukoglu S, Oner YA . Procalcitonin and C-reactive protein in infective endocarditis: correlation with etiology and prognosis. *Chemotherapy* 2003; **49**: 76-84.
- [137] Bernard L, Ferrière F, Casassus P, Malas F, Lévêque S, Guillevin L, Lortholary O . Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis*. 1998 Oct; **27**(4): 914-5.
- [138] Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Poulakou G, Anargyrou K, et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2001 Jun 15; **32**(12): 1718-25.

- [139] Nylen ES, Al Arifi A, Becker KL, Snider Jr, RH, Alzeer A, Effect of classic heatstroke on serum procalcitonin. *Crit care Med* 1997; **25**: 5-1362.
- [140] Becker KI, Müller B, Nylén ES, Cohen R, White JC, snider Jr RH. Calcitonin gene family of peptides. Structure, molecular biology, and effects. Principles of Bone Biology, 2 nd edition. *Academie Press*; 2002 PP. 39-629
- [141] 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.
- [142] 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.
- [143] Ortega M, Rovira M, Filella X, Almela M, de la Bellacasa JP, Carreras E, et al. Prospective evaluation of procalcitonin in adults with febrile neutropenia after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2004; **126**: 6-372.
- [144] 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 mmunoglobulin D, cholesterol and parameters of acute phase response. *J Intern Med* 2004; **256**: 53-247.

- [145] 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.
- [146] 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.
- [147] compte rendu du 35 ème congre de la societe de reanimation de langue française 2007 :« Le dosage de la procalcitonine : Impact en Réanimation et en médecine d'urgence ».Atelier de Biotechnologie du 17 Janvier 2007.
- [148] Guide for the clinical Use of procalcitonin. 8ème 2dition: Janvier 2011

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .

**إسهام البروكالسيتونين و CRP في عدوى الجهاز
التنفسي السفلي عند الطفل الأقل من 5 سنوات
(بصدد 665 حالة)**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: محمد أمين آيت وعمر

المزاد في: 08 شتنبر 1992 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: البروكالسيتونين - عدوى الجهاز التنفسي - CRP - الطفل .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: حسين تليكي

أستاذ في علم الطفيليات

السيدة: أمال تهيمو إزكا

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي