



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Chrystelle CLAUDEL

le

09/05/2001

**VALEUR DIAGNOSTIQUE DU DOSAGE DE LA PROCALCITONINE DANS LE
CHOC SEPTIQUE EN REANIMATION**

Examineurs de la thèse:

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



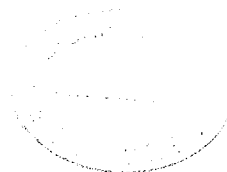
D

007 184958 5

Mr P.E. BOLLAERT
Mr P. MONIN
Mr T. MAY
Mme N.DE TALANCE

Professeur
Professeur
Professeur
Docteur en médecine

Président
Juge
Juge
Juge



THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Chrystelle CLAUDEL

le

09/05/2001

**VALEUR DIAGNOSTIQUE DU DOSAGE DE LA PROCALCITONINE DANS LE
CHOC SEPTIQUE EN REANIMATION**

Examineurs de la thèse ;

Mr P.E. BOLLAERT	Professeur	Président
Mr P. MONIN	Professeur	Juge
Mr Th. MAY	Professeur	Juge
Mme N. DE TALANCE	Docteur en médecine	Juge

Université Henri Poincaré, Nancy 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université: Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine: Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1^{er} Cycle:

du 2^{ème} Cycle:

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Étienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOX - Marcel RIBON
Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Émile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT
Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET
Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES
Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Daniel ANTHOINE - Pierre GAUCHER - René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ - Jacques LECLERE - Francine NABET - Jacques BORRELLY

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis RÉGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Jean-Louis GUÉANT - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE
Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section: MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : (Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (Maladies infectieuses; maladies tropicales)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN - Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section : (Cancérologie; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY - Professeur Didier PEIFFERT

Sème sous-section: (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1ère sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME - Professeur Alain GÉRARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Sème sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section: (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY - Professeur Faiez ZANNAD

**49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1ère sous-section : (Neurologie)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRÉ

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section: (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ - Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (Pneumologie)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section: (Cardiologie)

Professeur Étienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (Gastroentérologie; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (Chirurgie digestive)

3ème sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : (Médecine interne)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1ère sous-section: (Pédiatrie)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section: (Ophtalmologie)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section: INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Docteur RESTREPO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section: (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)
Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)
Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR
2ème sous-section : (Physiologie)
Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : (Bactériologie - Virologie ; hygiène hospitalière)
Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX - Docteur Alain LOZNIEWSKI
2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)
Docteur Mickaël KRAMER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : (Hématologie; transfusion)
Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN
3ème sous-section : (Immunologie)
Docteur Marie-Nathalie SARDA
4ème sous-section : (Génétique)
Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)
Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT
3ème sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)
Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT
Docteur Damien LOEUILLE

54ème Section: DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1ère sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section: SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Michèle BAUMANN.

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE
Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section: SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section: MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section: BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section: BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section: BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section: BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Michel MANCIAUX
Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Michel PIERSON - Professeur Alain GAUCHER
Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur René-Jean ROYER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) Université de Stanford, Californie (U.S.A) (JAPON)	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto
Professeur Paul MICHIELSEN (1979) Université Catholique, Louvain (Belgique)	Professeur Ralph GR)ISBECK (1996) Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Charles A. BERRY (1982) Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)	Professeur James STEICHEN (1997) Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) Brown University, Providence (U.S.A)	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) Centre Universitaire de Formation et de
Perfectionnement des Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) (VIÊTNAM)	Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville
Massachusetts Institute of Techuology (U.S.A)	
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)	
Professeur Harry J. BUNCKE (1989) Université de Californie, San Francisco (U.S.A)	
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)	
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)	

A notre Maître et Président de
Thèse,
Monsieur le Professeur P.E.
BOLLAERT
Professeur de réanimation
médicale

Avec spontanéité, il nous a
fait le grand honneur
d'accepter la présidence du
jury de notre thèse. Par sa
compétence, sa
disponibilité et sa
gentillesse, il nous a
toujours soutenus.
Pendant nos études, nous
avons pu apprécier
l'ampleur de ses
connaissances et ses
grandes qualités humaines.
Qu'il veuille bien trouver
dans l'aboutissement de ce
travail, la preuve de notre
gratitude et de notre
admiration respectueuse.

Monsieur le Professeur P. MONIN
Professeur de pédiatrie

Il nous a fait la joie
d'accepter avec enthousiasme
de juger cette étude. Sa haute
qualification et sa grande
expérience nous ont guidés
pour la réalisation de cette
thèse.

Qu'il en soit très sincèrement
remercié.

A nos Juges,

Monsieur le Professeur Th. MAY
Professeur de maladies infectieuses et tropicales

Nous tenons à l'assurer de
notre gratitude pour la
bienveillance de son accueil
et pour avoir accepté de
juger notre travail.
Qu'il trouve ici le
témoignage respectueux de
notre grande reconnaissance.

Madame le Docteur N. DE TALANCE
Service de biologie cellulaire

Nous avons apprécié sa
gentillesse et la remercions
pour la disponibilité qu'elle a
toujours manifestée à notre
égard, ainsi que pour l'aide
précieuse qu'elle nous a
apportée dans l'élaboration
de ce travail.

Qu' elle trouve ici
l'expression de notre
reconnaissance et de notre
estime.

A mon fils, Ethan.

A Christophe,
Qui a su m'apporter son soutien et son expérience tout
au long de cette thèse.

A mes Parents,

Ils sont ma fierté, tant j'ai pu
compter sur leur
persévérance et leur
dévouement aveugle. Qu'ils
trouvent dans cette thèse
l'aboutissement de leur grand
sens de l'effort.

A mon Frère, Raphaël.

A ma Famille,

Serment

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....20

II. DEFINITIONS 21

 A. GENERALITES 21

 B. SYNDROMES SEPTIQUES.....22

 C. RAPPELS SUR L'INFLAMMATION.....23

 D. LE CHOC SEPTIQUE : QUELQUES RAPPELS.....24

 1. Mécanismes d'action.....24

 2. Conséquences.....25

 3. Étiologies 26

 4. Diagnostic.....27

III. LA PCT 28

 A. HISTORIQUE 28

 1. Général 28

 2. Local 29

 B. STRUCTURES ET CARACTERISTIQUES PHYSICO CHIMIQUES 29

 C. METABOLISME 35

 1. Synthèse de la procalcitonine 35

 2. Relation procalcitonine et cytokines 36

 D. PROPRIETES BIOLOGIQUES 38

 E. METHODES DE DOSAGE.....40

 1. Description des techniques de dosages.....40

 2. Les limites des tests 41

 F. VALEURS NORMALES 42

 G. VARIATIONS PATHOLOGIQUES.....43

 1. Diagnostic différentiel : infections virales et infections bactériennes 43

 2. PCT après chirurgie et traumatismes 43

 3. Sepsis et chocs 44

 4. Péritonites.....45

 5. Infections bactériennes localisées.....45

 6. Période postnatale 45

 7. Pancréatites biliaires et toxiques.....46

 8. Syndrome de détresse respiratoire aigue (SDRA) d'origine bactérienne et non bactérienne.....46

 9. PCT et autres atteintes pulmonaires 46

 10. Transplantation.....46

 11. Maladies autoimmunes inflammations chroniques et néoplasies 47

 12. Maladies tropicales et paludisme 47

 H. COMPARAISON AVEC D'AUTRES PARAMETRES INFECTIEUX 47

 1. La PCR.....47

 2. Globules blancs, polynucléaires neutrophiles, température.....48

 3. IL6 et TNFα.....48

 4. Néoptérine.....48

IV. PRESENTATION DE NOTRE ETUDE PERSONNELLE.....50

 A. BUTS.....50

 B. PATIENTS ET METHODES 50

 1. Patients 50

 2. Méthode 51

 3. Analyse statistique 54

 C. RESULTATS 57

 1. Caractéristiques démographiques 57

 2. Variations de la PCT 57

 3. Evaluation diagnostique et tests statistiques.....62

 4. Morbidité, mortalité.....67

 5. Autres paramètres.....68

 6. Méthodologie Locale 74

 7. Pathologies intercurrentes.....79

 D. DISCUSSION 81

V. CONCLUSION 91

VI. BIBLIOGRAPHIE.....93

VII. ANNEXES 105



I. INTRODUCTION

Le sepsis et le choc septique font partie des causes majeures de morbidité et de mortalité dans les services de soins intensifs. En dépit de l'installation de nouveaux traitements les taux de mortalité restent élevés (environ 60 % en ce qui concerne le choc septique) (92-105). Le retard diagnostique est souvent à l'origine de ces résultats; en effet ces unités de réanimation sont fréquemment confrontées aux problèmes majeurs liés au diagnostic des complications infectieuses et au diagnostic différentiel d'une réaction inflammatoire d'origine infectieuse ou non. Malheureusement, les signes cliniques d'une infection (fièvre, algies, frissons, sueurs, ...) ainsi que les tests de routine utilisés en laboratoire (GB, PNN, lymphocytes, VS, PCR,...) ne sont pas spécifiques ; la mise en évidence des agents pathogènes (par culture ou examen direct) présente une grande spécificité concernant la septicémie mais n'a qu'une sensibilité de l'ordre de 20 à 25% (92). Or, la détermination des degrés de gravité d'un processus inflammatoire et son étiologie sont des conditions préalables nécessaires pour toute mise en place d'une thérapeutique efficace. Cette absence de marqueurs spécifiques et précoces de l'infection peut être considérée comme responsable en partie de l'utilisation retardée ou abusive des traitements antimicrobiens. Mieux, l'usage systématique de ces thérapeutiques a contribué à l'émergence de micro-organismes multi-résistants engendrant un problème non négligeable au niveau des services de réanimation (30-109-112).

En l'occurrence, il apparaît que le clinicien a besoin de nouveaux marqueurs susceptibles de préciser au plus tôt le rôle de l'infection dans le développement de la réponse inflammatoire, conduisant au sepsis sévère, à l'état de choc et à la défaillance multiviscérale (69-70).

La procalcitonine ou PCT, un précurseur de la calcitonine a été proposée comme un de ces nouveaux marqueurs. Depuis les premiers travaux de Bohuon et Gendrel et la première publication en 92, de très nombreuses études ont confirmé l'importance de la PCT comme marqueur de l'infection bactérienne du sepsis et du syndrome de défaillance multiviscérale (6-69-70).

Au niveau du CHU de Nancy, le dosage de la procalcitonine a pris son essor courant 1998 suite à un projet de recherche mené au niveau du service de maladies infectieuses et tropicales, puis, est devenu routinier dès janvier 1999 notamment dans le service de réanimation médicale polyvalente du professeur Bollaert (27).

L'objectif de ce travail a été d'évaluer l'intérêt du dosage de la PCT en réanimation à Nancy notamment dans le cas du choc septique.

Nous redéfinirons dans une première partie quelques notions essentielles concernant le sepsis et le choc septique.

Notre troisième partie sera consacrée à la présentation de notre étude (buts, méthodes, résultats, discussion).

Nous envisagerons dans une deuxième partie un rappel sur l'état actuel de nos connaissances concernant la procalcitonine.

II. DEFINITIONS

A. GENERALITES

On a longtemps associé à une infection sévère les tableaux cliniques qui incluaient fièvre, hyperleucocytose, élévation du rythme cardiaque et diminution des résistances vasculaires systémiques. Ainsi, durant les quinze dernières années, on a souvent vu des patients qualifiés de "septiques" parce qu'ils présentaient ces caractéristiques et pourtant aucun foyer infectieux évident n'était retrouvé. L'expression "syndrome septique" a alors fait son apparition, regroupant ainsi les patients qui semblaient présenter une réponse physiologique et métabolique à une infection alors qu'il n'y avait pas d'infection. Mais cette définition soulevait de nombreuses controverses, la plupart fondées sur la frustration des chercheurs confrontés à des séries d'échecs concernant de nouvelles thérapeutiques dans ce domaine (2-20-39).

Une réactualisation des définitions du sepsis, SIRS, choc septique... était donc nécessaire afin de créer des groupes de patients plus homogènes lors des études cliniques.

En 1992, un groupe d'experts américains issus de l'ACCP (American College of Chest Physicians) et de la SCCM (The Society of Critical Care Medicine) a organisé à Chicago une conférence de consensus qui s'est donnée pour but de redéfinir et de caractériser les différents stades d'une réponse inflammatoire et permettre une meilleure différenciation entre processus infectieux et non infectieux.

B.SYNDROMES SEPTIQUES

Le tableau ci-après regroupe les différentes définitions des syndromes septiques adaptées par les experts de l'ACCP et de la SCCM (7).

Tableau 1 : Définitions des syndromes septiques

Termes	Définitions et critères
1. Infection	Réponse inflammatoire de l'organisme à la présence de micro-organismes (virus, bactéries, parasites, champignons) au sein de tissus normalement stériles.
2. Bactériémie	Présence de micro-organismes viables dans le sang.
3. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)	Réponse inflammatoire systémique à plusieurs sortes d'agressions tissulaires (infectieuses, traumatiques, post chirurgicales, ...) caractérisée par deux ou plus des critères suivants: – température > 38°C ou < 36°C, – fréquence cardiaque > 90 bpm – fréquence respiratoire > 20 cpm, ou PaCO2 < 32 mmHg – leucocytes > 12 000 / mm3, ou < 4 000 / mm3 ou > 10% de cellules immatures (en l'absence d'autres causes connues).
4. Sepsis	Réponse inflammatoire systémique à une infection. Elle se définit de la même façon que le SIRS. Le processus infectieux en évolution doit être confirmé au moins cliniquement.
5. Sepsis sévère	Sepsis associé à une disfonction d'organes, une hypotension ou une hypoperfusion. L'hypoperfusion se traduit habituellement mais non exclusivement par une acidose lactique, une oligurie, une altération aiguë de l'état de conscience.
6. choc septique	Sepsis associé à une hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adapté qualitativement et quantitativement (au moins 500 ml) et accompagné d'anomalies de la perfusion régionale décrit dans le sepsis sévère. Les patients qui sont sous drogues inotropes ou vasopresseurs peuvent ne plus être hypotendus au moment où les anomalies de perfusion sont recherchées, mais ces patients sont considérés comme porteurs d'un choc septique.
7. Hypotension	L'hypotension se définit comme une tension artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ou une réduction d'au moins 40 mmHg des chiffres tensionnels habituels en l'absence d'autre causes connues d'hypotension.

C. RAPPELS SUR L'INFLAMMATION

Le consensus actuellement admis reconnaît donc que le SIRS est la conséquence d'une activation systémique de la cascade de l'inflammation.

A ce stade de notre travail il paraît opportun de redéfinir brièvement les mécanismes de l'inflammation (19-39-60).

L'organisme réagit par une réponse inflammatoire lorsqu'une substance étrangère l'agresse. Cette réaction est physiologique et appartient aux divers systèmes qui assurent l'homéostasie. Le plus souvent, cette réponse est entièrement bénéfique pour l'hôte agressé. Cette réaction met en jeu des systèmes biologiques qui visent à détruire la substance étrangère et à l'éliminer, mais une activation trop importante ou trop prolongée peut altérer l'organisme. Dans les cas les plus habituels, la cause de l'inflammation est connue, qu'il s'agisse d'un agent pathogène, d'une substance étrangère inerte, d'un agent physique, d'une lésion cyto-tissulaire traumatique etc. ...

L'inflammation commence par une réaction de "reconnaissance" par laquelle certaines cellules de l'organisme identifient la substance comme étrangère. A partir de cette "reconnaissance" il y a mise en jeu séquentielle directe ou indirecte de tout un ensemble de cellules et de médiateurs dont l'ordre d'intervention n'est pas toujours clair. Tel médiateur peut agir à plusieurs stades de la réaction inflammatoire. D'autres sont produits *par* ou agissent *sur* plusieurs types cellulaires. D'autres encore qui, produits par une cellule, agissent sur une ou plusieurs cibles, agissent aussi de façon rétroactive sur la cellule qui les a produits. Tout ceci pour dire que seule encore est possible aujourd'hui une description analytique et individuelle des cellules et des médiateurs de l'inflammation. Tout schéma d'ensemble ne pourrait être qu'erroné.

On peut néanmoins différencier cinq éléments initiateurs de la phase inflammatoire précoce :

- la cascade de la coagulation
- l'agrégation et l'activation plaquettaire
- le système d'activation contact
- les mastocytes
- la cascade du complément

Elle met en jeu de nombreux phénomènes : immunologiques (les interleukines), des médiateurs chimiques (histamine, kinines, etc.), des prostaglandines, les leucotriènes... Elle aboutit à l'émission de signaux pro inflammatoires engendrant eux mêmes des effets salutaires au niveau micro circulatoire. Quand ces phénomènes sont contenus, ils sont bénéfiques pour le patient. Mais parfois l'amplitude ou la sévérité de l'atteinte sont telles que la réponse inflammatoire se fait à l'échelon systémique définissant ainsi le SIRS.

On observe alors :

- un relargage systémique d'histamine et de bradykinines
- une augmentation de la perméabilité vasculaire

- une diminution des résistances vasculaires systémiques
- la génération d'un signal chémo attractant systémique
- un relargage de chémokines
- une margination systémique et inappropriée des neutrophiles
- un relargage systémique du TNF alpha et d'autres cytokines pro inflammatoires
- une peroxydation de lipides avec atteinte de la micro circulation et des tissus adjacents
- évolution vers une défaillance multi viscérale.

On peut ainsi définir trois scénarios possibles lors de la survenue d'un SIRS :

1. l'infection invasive,
2. la dissémination de microbes sans infection invasive, due à une défaillance des mécanismes de défense de l'hôte,
3. l'inflammation sévère due à des événements non infectieux (brûlures, pancréatite aiguë, etc.),

Actuellement, il n'existe pas un traitement spécifique du syndrome septique ayant fait ses preuves ; les futures stratégies thérapeutiques devront certainement focaliser leurs efforts sur un meilleur contrôle des réponses complexes de l'hôte plutôt que sur l'événement déclencheur lui-même (121).

En attendant, on comprend tout à fait que ce soit la présence ou non d'une infection qui préoccupe le clinicien étant donné que cette dernière est elle, ouverte à plusieurs options thérapeutiques (antibiotiques, drainage de foyers infectieux, etc.).

D. LE CHOC SEPTIQUE : QUELQUES RAPPELS

Le choc est une insuffisance circulatoire aiguë durable, par abaissement des pressions de remplissage (précharge) avec comme conséquence première une anoxie tissulaire aiguë (15-60-81).

Lors d'un choc septique, l'hypovolémie relative (par vasoplégie et séquestration sanguine périphérique) est secondaire à une infection systémique.

1. MECANISMES D'ACTION

Le mécanisme le mieux connu est l'effet de l'endotoxine (lipopolysaccharides) des bacilles à Gram négatif, responsable de la majorité des signes cliniques du choc septique. L'endotoxine des différentes espèces de bacilles à Gram négatif libérée dans l'organisme provoque les mêmes effets :

- activation des médiateurs cellulaires à partir des cellules phagocytaires,
- activation des médiateurs humoraux.

a) Activation des médiateurs cellulaires

L'endotoxine se fixe au niveau des macrophages qui, une fois activés, synthétisent et libèrent des médiateurs ou cytokines (Tumor Necrosis Factor ou $\text{TNF}\alpha$, interleukines IL1-IL6-IL8).

Le facteur initial et majeur paraît être le $\text{TNF}\alpha$; il agit par l'intermédiaire des cellules phagocytaires polynucléées en augmentant leur adhésion entre elles et leur adhésion aux cellules endothéliales. Il s'ensuit la libération par les polynucléaires neutrophiles de radicaux toxiques pour l'oxygène et d'enzymes lysosomiaux.

Cette libération provoque :

- une vasodilatation par modification brutale des propriétés contractiles vasculaires,
- des lésions des cellules endothéliales permettant la fuite d'eau et de petites molécules à travers la paroi des capillaires et la traversée des polynucléaires qui provoquent secondairement des altérations tissulaires.

b) Activation des facteurs humoraux

Elle concerne trois systèmes :

- **le système du complément.** L'endotoxine active le complément par ses deux voies. Cette activation entraîne la production d'anaphylatoxines (C_3 , C_{5a} ,...) qui vont provoquer la libération d'amines vasoactives (histamine) qui ont une action vasodilatatrice, la libération de cytokines, l'aggrégation des plaquettes et la libération du contenu granulaire dont l'action est vasoactive et coagulante.
- **le système de la coagulation.** D'une part l'endotoxine active le facteur XII qui déclenche la voie intrinsèque de la coagulation et le système de la fibrinolyse. D'autre part, l'endotoxine agit sur les cellules endothéliales vasculaires qui libèrent un facteur tissulaire activant la voie extrinsèque de la coagulation. Ces diverses activations expliquent la survenue d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).
- **le système de la bradykinine.** L'endotoxine provoque la transformation de la pré-kallikréine en kallikréine, elle même transformée en killinogène, clivé en bradykinine ; ce composé est un puissant hypotenseur.

2. CONSEQUENCES

Les conséquences sont de deux sortes :

- une souffrance tissulaire diffuse,
- une vasodilatation majeure à débit cardiaque élevé.

a) Souffrance tissulaire

La souffrance tissulaire est secondaire à l'altération de la micro circulation, à la diminution de l'extraction périphérique de l'oxygène et à la sécrétion de médiateurs toxiques pour la cellule endothéliale.

L'hypoxie cellulaire prolongée qui en résulte provoque des modifications du métabolisme énergétique au profit de la voie anaérobie avec production d'acide lactique et apparition d'une acidose métabolique.

Cette souffrance tissulaire est responsable du syndrome de défaillance multi-viscérale puisque tous les organes peuvent souffrir de cette anoxie tissulaire.

Cette atteinte dépend de la durée et de l'intensité du choc. Les perturbations observées sont d'abord fonctionnelles puis organiques en cas de persistance de l'état de choc. Les organes les plus fréquemment atteints sont le rein, le cerveau, le poumon, le foie, le tube digestif, le cœur, le muscle, ...

b) Vasodilatation à débit cardiaque élevé

L'augmentation du débit cardiaque est due à la réaction adrénergique et à la vasoplégie. Toutefois elle n'est pas permanente. Trois phases se succèdent au cours du choc septique :

- une phase hyperkinétique associant une augmentation de l'index cardiaque, une diminution des résistances artérielles systémiques et une diminution des pressions de remplissage ;
- une phase hypokinétique, associant une diminution de l'index cardiaque et une normalisation, voire une augmentation des résistances artérielles systémiques secondaire à une majoration de l'hypovolémie ;
- une phase terminale d'insuffisance cardiaque, associant un effondrement de l'index cardiaque et une augmentation des pressions de remplissage.

3. ÉTIOLOGIES

Dans 50% des cas, le choc septique est dû à un bacille Gram négatif (essentiellement E.Coli, mais aussi Pseudomonas, Klebsiella, Acinetobacter,...). Mais toutes les bactéries peuvent être en cause (Cocci à Gram positif, cocci à Gram négatif, germes anaérobies, ...) ainsi que certains champignons (candida).

Toutes les infections systémiques, qu'elles soient communautaires ou nosocomiales peuvent évoluer vers le choc septique.

La porte d'entrée doit être systématiquement recherchée et peut être :

- urinaire,
- digestive,
- cutanée,
- méningée,
- pulmonaire.

4. DIAGNOSTIC

Le diagnostic de choc septique est clinique et associe plusieurs symptômes :

- hyper ou hypothermie,
- hypotension artérielle,
- tachycardie,
- oligurie d'origine fonctionnelle,
- signes respiratoires dont une polypnée superficielle,
- signes cutanés.

Cependant comme nous l'avons déjà signalé dans le chapitre précédent, la plus part de ces signes ne sont pas spécifiques de l'état infectieux. Quant aux examens paracliniques ils sont surtout utilisés pour évaluer les conséquences du choc (gaz du sang, lactatémie, bilan de coagulation, créatininémie, glycémie, ...) et pour trouver l'étiologie (prélèvements bactériologiques).

Selon Brun-Buisson la prévalence du SIRS est très élevée atteignant un patient tout venant sur trois à l'hôpital et dépassant 50% parmi les patients hospitalisés en unité de soins intensifs. Un sepsis peut se voir chez 25% des patients en soins intensifs, tandis que la forme bactériémique peut s'observer dans 10% des cas. L'apparition de sepsis sévère et de choc septique est estimée respectivement à 10 % et 15 % des patients en réanimation. Vingt-cinq % ayant un sepsis sévère évoluent vers un choc (20).

Les taux de mortalité du SIRS, du sepsis, du sepsis sévère et du choc septique sont approximativement et respectivement de 10 %, 20 %, 20 à 40 % et 40 à 60 % (20).

III. LA PCT

A. HISTORIQUE

I. GENERAL

La procalcitonine (PCT) est le précurseur de la calcitonine, hormone hypocalcémisante. La calcitonine est utilisée comme marqueur du cancer médullaire de la thyroïde. L'augmentation de la PCT durant les infections fut découverte par hasard.

Deftos et coll. avaient remarqué dès 1975 l'hétérogénéité des formes circulantes de la calcitonine ayant une immuno-réactivité calcitonine-like chez les patients porteurs de carcinomes médullaires. La présence de plusieurs formes immunoréactives circulantes de calcitonine avaient été également rapportée au cours de pathologies extra thyroïdiennes diverses, cancers (dès 1974), inflammations aiguës ou chroniques pulmonaires, pancréatites aiguës et insuffisances rénales chroniques (à partir de 1977) (32-37-42).

La structure exacte de ces molécules calcitonine-like fut élucidée à la suite de la mise au point d'un nouveau dosage immunologique plus sensible et plus spécifique de la calcitonine dès 1988.

Cette recherche conduisit à l'obtention de plusieurs anticorps monoclonaux spécifiques de certaines régions du précurseur de la calcitonine : la procalcitonine.

Leur utilisation a ainsi permis l'identification et le dosage des différents peptides issus de la PCT, notamment la calcitonine mature, présents dans la circulation sanguine de sujets sains et de sujets atteints de diverses pathologies bénignes ou malignes.

La PCT a été dosée la première fois en 1989.

Ghillani et coll. ont montré à cette même époque que calcitonine mature et précurseurs (PCT) sont présents à taux élevés au cours des carcinomes médullaires de la thyroïde tandis que seuls les précurseurs sont augmentés au cours des pathologies extra thyroïdiennes bénignes ou malignes, les taux de calcitonine mature étant normaux ou faiblement augmentés.

Assicot et coll. en 1992 ont retrouvé au cours d'infections une augmentation d'immuno-réactivité calcitonine-like identifiée comme étant due à la PCT augmentation retrouvée au cours du sepsis (1996), du choc septique (1995), de la mélioïdose (pathologie infectieuse à *pseudomonas pseudo mallei* en 1995), du paludisme aigu (1994) (2-6-37-42-52-79).

Les différentes études concernant la procalcitonine ont couramment souffert de deux problèmes :

- d'une part le phénomène est purement descriptif, les taux de procalcitonine augmentent durant les infections bactériennes ou après

l'injection d'endotoxines, mais nous ne savons toujours pas par quel moyen ce phénomène s'intègre dans la cascade des cytokines.

- d'autre part, il n'existe aucun modèle animale convenable. Une augmentation a simplement été montrée chez les primates chez qui la forme circulante de la PCT est très similaire à la forme humaine.

Néanmoins, en dépit de ces inconnues, la PCT fut rapidement considérée comme un marqueur d'infections bactériennes, ces données étant confirmées par de récentes études (1-4-12-33-37-41-42-46-75-80-92-110-116-117).

2. LOCAL

En 1997 au CHU de Nancy, un projet de recherches cliniques concernant l'évaluation de l'élévation de la procalcitonine sérique au cours des méningites infectieuses est proposé (27).

Le projet est alors soumis à la commission de recherches cliniques de la CME. Il est accepté, financé et démarre dès 1997 avec la collaboration des docteurs DE TALANCE, MERTES et SCHUMACHER.

200 patients sont recrutés dans le service des maladies infectieuses et tropicales du Pr. CANTON ; le dosage de la PCT sérique est réalisé par le laboratoire de biologie cellulaire du Pr. BURLET.

L'étude durera 18 mois.

Fin 1998, le dosage devient alors routinier dans divers services (Hématologie Médecine A, Réa pneumologique, pédiatrie, neurochirurgie et réa médicale polyvalente).

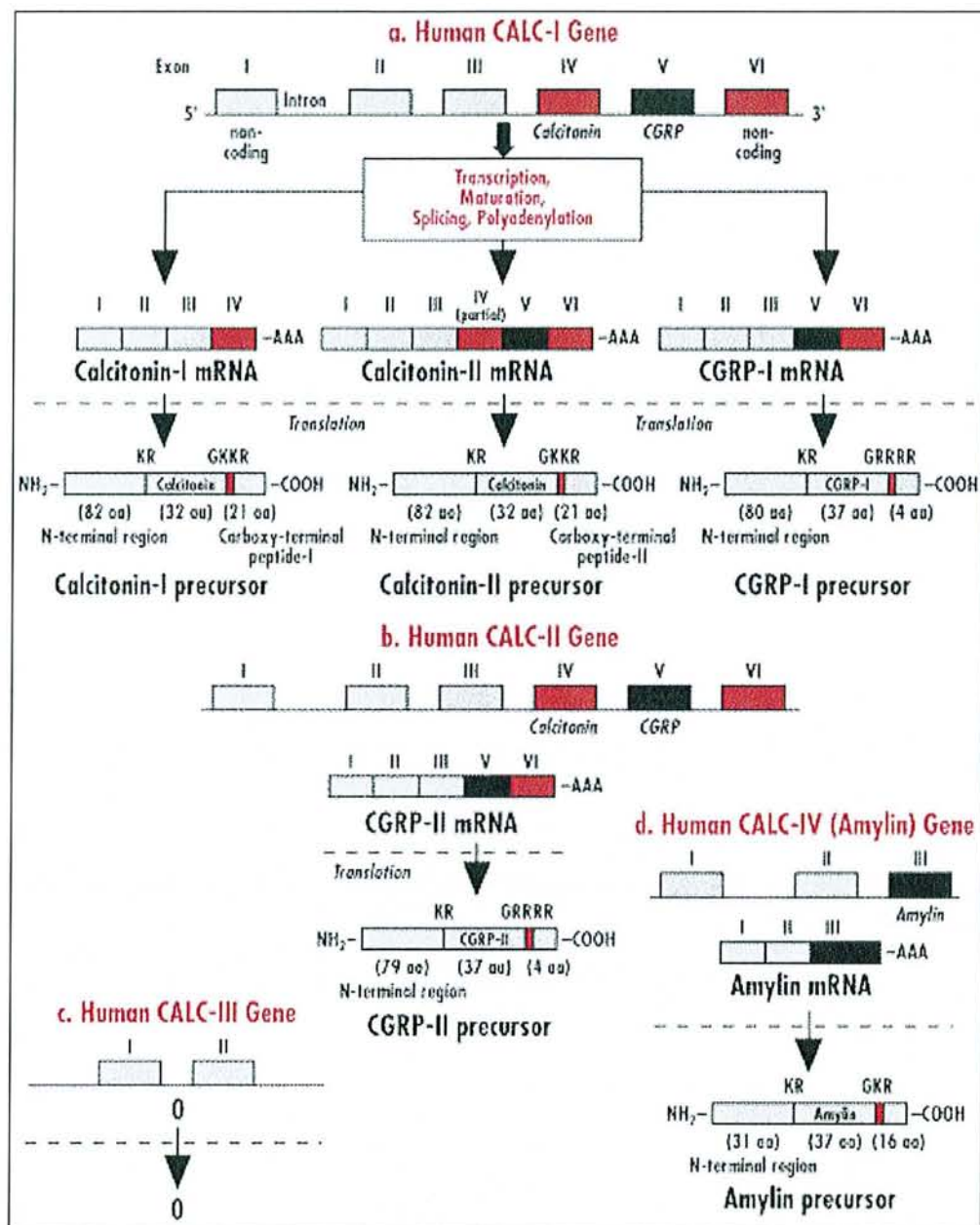
Depuis janvier 1999, on assiste au niveau du CHU à un accroissement considérable de la demande.

B. STRUCTURES ET CARACTERISTIQUES PHYSICO CHIMIQUES

La PCT est un peptide de 116 acides aminés d'un poids moléculaire de 12793 Da. Ce peptide dérive d'un précurseur de 141 acides aminés : la préprocalcitonine.

Le génome humain contient quatre gènes : CALC-I, CALC-II, et CALC-III sont situés sur le bras court du chromosome 11, CALC-IV est situé sur le bras court du chromosome 12.

Figure 1: Génome humain de la calcitonine



La calcitonine est codée par le seul gène CALC-I dont la structure a été déterminée par Broad et collègues en 1989.

Ce gène comporte 5 Kb répartis en 6 exons et 5 introns et code selon les cellules (cellules thyroïdiennes ou cellules nerveuses) le précurseur de la calcitonine ou celui du CGRP-I (calcitonin gene related peptide α). La transcription du gène CALC-I dépend du tissu : thyroïde ou tissu nerveux. Dans les cellules C de la thyroïde, la transcription de CALC-I donne deux ARN messagers codant pour des précurseurs de la calcitonine et un ARNm codant pour le précurseur du CGRP-I.

L ARNm-I de la calcitonine résulte de l'expression complète des exons 1-4, l'ARNm-II résulte de l'expression complète des exons 1-3, 5-6 et partielle de l'exon 4. Les

préprocalcitonines synthétisées, de même poids moléculaire : 16kDA (141 acides aminés), diffèrent seulement au niveau de la séquence du peptide carboxy- terminal constituant la katacalcine ou CCP-I.

La région N-terminale (25 acides aminés) est hydrophobe et constitue le peptide signal d'attachement au réticulum endoplasmique. La PCT (116 acides aminés) résulte du clivage protéolytique de ce peptide signal dans le réticulum endoplasmique. Dans le tissu nerveux, la transcription des exons 1-3, 5-6 du gène CALC-I conduit à un ARNm codant pour le précurseur du CGRP-I ou CGRP- α . Le CGRP présente une homologie de séquence avec l'adrénomédulline ; CGRP et adrénomédulline ont une activité hypotensive marquée.

Un second gène CALC-II, d'organisation identique à celle de CALC-I (6 exons, 5 introns) exprime un seul ARNm codant pour le précurseur du CGRP-II ou CGRP- β , différant par trois acides aminés de CGRP-I.

Cependant CGRP-I et CGRP-II ont les mêmes propriétés biologiques. Le gène CALC-III contient seulement les exons 1 et 2, de transcription inconnue. La transcription du gène CALC-IV impliquant les exons 1-3 est responsable de la synthèse de l'amilline retrouvée dans les tumeurs médullaires thyroïdiennes et dans les îlots langerhansiens.

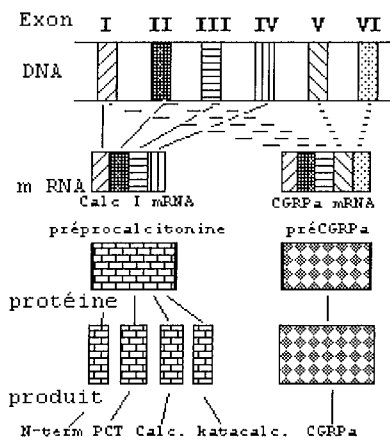


Schéma 1 : Voies de maturation des gènes de la calcitonine

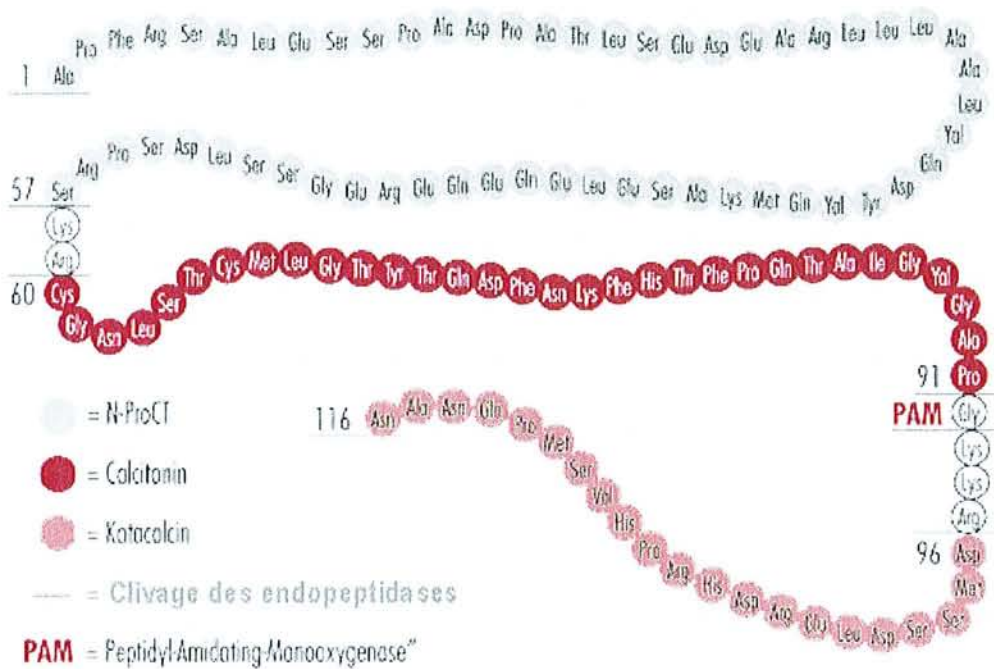
Le mécanisme par lequel le même gène CALC-I conduit préférentiellement aux ARNm de la calcitonine dans les cellules C et préférentiellement à l'ARNm du CGRP dans le tissu nerveux n'est pas élucidé ; Horn et Lachmann ont cependant montré en 1993 que la région distale du gène CALC-I est nécessaire pour réguler l'alternance entre la formation des deux ARNm. Une troisième voie d'épissage du gène CALC-I est présente dans les cancers médullaires de la thyroïde conduisant à la calcitonine.

La structure de la PCT est connue depuis 1984. La PCT est constituée de trois parties:

- une partie N-terminale 1-57 : N-PCT, peptide de 57 acides aminés,
- une partie médiane 60-91 : calcitonine immature de 32 acides aminés,

- une partie C-terminale 96-116 : katacalcine de 21 acides aminés ou CCP-I (calcitonin carboxy terminal peptide).

Figure 2 : Structure moléculaire de la PCT



Normalement clivée par protéolyse, la PCT conduit à la calcitonine immature, laquelle par amidation, donne la calcitonine mature concentrée dans les vésicules sécrétoires. Au cours de certains processus pathologiques, infections bactériennes essentiellement, la molécule de PCT est synthétisée et non clivée.

Figure 3 Schéma de l'hormone PCT

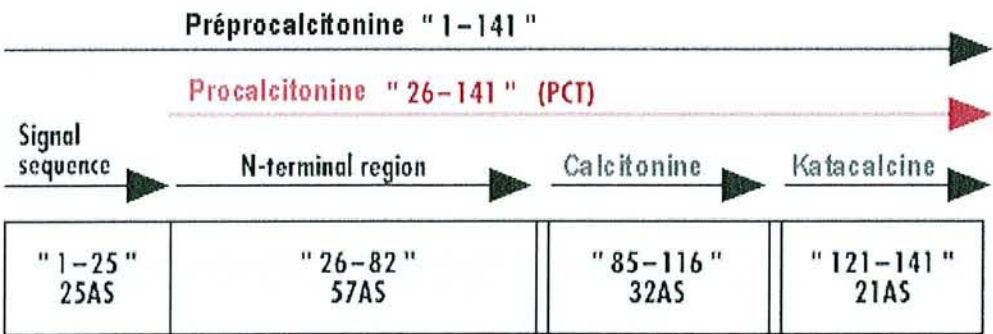


Figure 4 Schéma de l'hormone PCT et de ses dérivés

PREPROCALCITONIN



1. Cleavage of signal peptide: ①

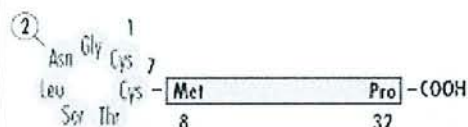
2. Glycosylation of asparagine 3 (hypothesis): ②

PROCALCITONIN



3. Cleavage of katacalcin and N-ProCT: ③

4. Cyclic formation by cysteine residues (-SH):



5. Amidation of prolin 32

6. Deglycosylation of asparagine 3

CALCITONIN

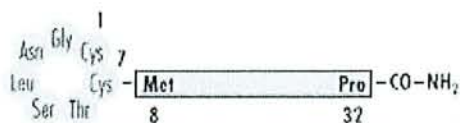
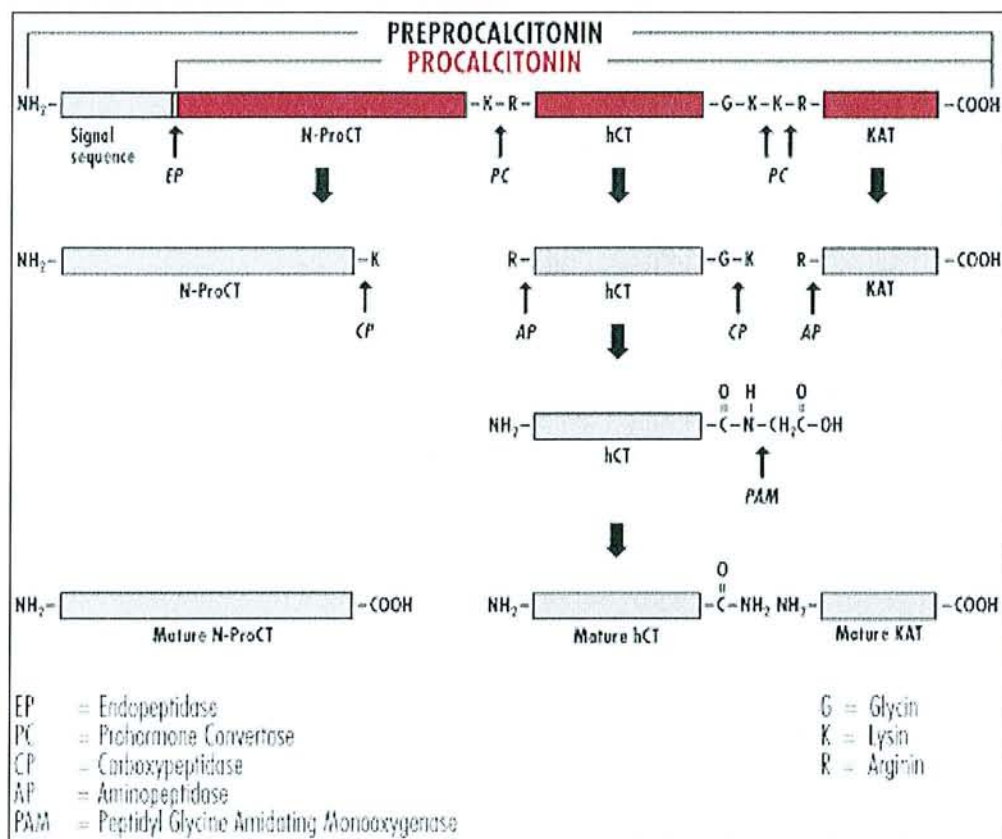


Figure 5: Maturation de la PCT



La synthèse de la calcitonine et de ses précurseurs peut donc être schématisée comme suit :

- transcription du gène dérégulé
- épissage des ARNm et maturation au niveau nucléaire et/ou cytoplasmique
- traduction de l'ARNm parallèlement au clivage de la séquence hydrophobe N-terminale du précurseur et glycosylation de l'Asn en position 3
- cyclisation par un pont disulfure 1-7, digestion trypsique et action d'une carboxypeptidase B permettant de détacher les 32 acides aminés de la calcitonine
- amidation de la proline N terminale et déglycosylation de l'asparagine aboutissant à la forme sécrétée dans la circulation.

Enfin la PCT est une protéine très stable aussi bien in vivo qu'in vitro ; ainsi libérée elle ne se transforme pas en calcitonine ni in vivo ni in vitro (18-32-53-106-113).

1. SYNTHÈSE DE LA PROCALCITONINE

Physiologiquement, la PCT est synthétisée par les cellules C de la thyroïde, cellules parafolliculaires localisées entre les follicules thyroïdiens (66).

Au cours des infections, l'augmentation de la PCT chez des sujets thyroïdectomisés exclut la possibilité d'une synthèse par des cellules. De plus, la PCT atteint des taux circulants élevés alors que la calcitonine mature est indétectable ou très légèrement augmentée, ce qui peut suggérer que les cellules synthétisant la PCT sont dépourvues des enzymes nécessaires à la protéolyse de la PCT conduisant à la calcitonine mature. Un tel mécanisme a été démontré possible expérimentalement en 1993 par Jung et Kreiner (66).

En l'absence de modèle animal, à l'exception de celui du singe, la cellule sécrétrice n'est pas identifiée avec certitude. En raison de l'immuno-réactivité sérique calcitonine-like observée au cours de diverses pathologies extrathyroïdiennes, plusieurs hypothèses ont été avancées, concernant le poumon, le foie, les reins, le pancréas ou l'intestin. Becker et collègues ont suggéré en 1980 et 1993 que les cellules neuroendocrines de l'épithélium bronchique étaient à l'origine de la production de PCT. Cate en 1986 a retrouvé une augmentation de PCT chez des patients porteurs de carcinomes pulmonaires à petites cellules (37-66). Nysten a observé des taux de PCT très élevés chez des brûlés atteints de lésions pulmonaires d'inhalation en 1996. Cette origine a été controversée à la suite des travaux du groupe de Bohuon montrant des taux élevés de PCT chez des patients infectés sans atteinte pulmonaire (18-37-42).

Dandona a émis l'hypothèse d'une synthèse de PCT par les cellules endothéliales ou les leucocytes dès 1993. Seul, Oberhoffer a observé une activité PCT-like dans les leucocytes, ceci avec des anticorps antikatacalcin. (en 1997). En fait, lymphocytes, polynucléaires, cellules endothéliales peuvent être exclus car aucune production de PCT n'a été mise en évidence dans les surnageants des cultures de ces cellules.

D'autre part, des études récentes ont montré que, chez des patients immunodéprimés, infectés ou répondant aux critères de sepsis, les taux de PCT mesurés étaient comparables à ceux des patients non immunodéprimés, suggérant que leucopénie et lymphopénie n'avaient pas d'influence sur la production de PCT. La procalcitonine sérique est augmentée au cours de méningites bactériennes, y compris méningites purulentes sans augmentation parallèle de PCT dans le LCR indiquant que la PCT n'est pas d'origine leucocytaire (37).

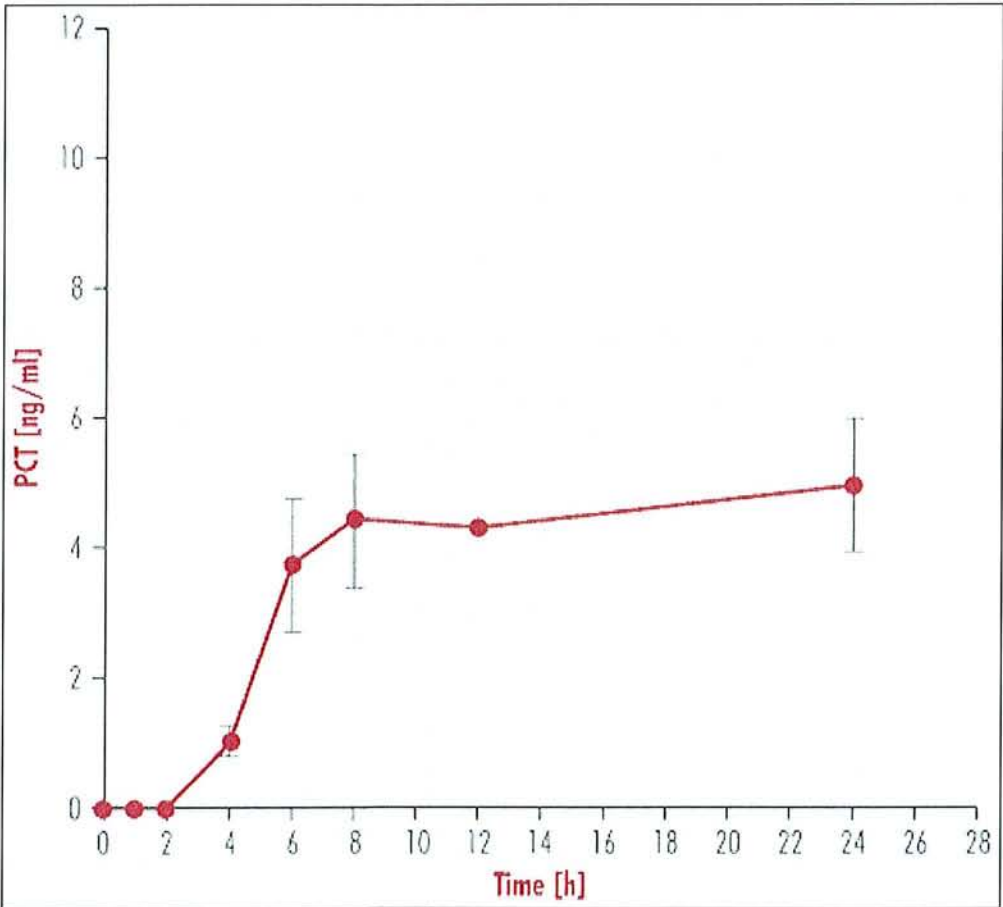
Aucune production de PCT n'a également été mise en évidence dans les surnageants de culture de monocytes-macrophages humains. En revanche l'origine hépatique de la PCT évaluée chez le singe, a été récemment confirmée par Nijsten et collègues en 2000, qui ont montré que le tissu humain hépatique produit de grandes quantités de PCT après stimulation par le tumor necrosis factor (TNF α) ou l'interleukine 6 (IL6) (82).

2. RELATION PROCALCITONINE ET CYTOKINES

Le mécanisme intime de la sécrétion de la PCT est peu connu. Plusieurs études montrent qu'elle s'élève après injection d'endotoxine, constituant la paroi des bactéries à Gram négatif (37-88-99).

Une première étude concerne des patients atteints de cancers traités par injection IV d'endotoxine de *Salmonella abortus suis* menée par Engelhardt et collègues en 1991. Une seconde étude concerne des volontaires sains recevant une injection IV d'endotoxine d'*Escherichia Coli* à la dose de 4 ng/ml menée par Dandona et collègues en 1994. Dans ces deux études, le taux sérique de PCT s'élève rapidement dès la deuxième heure pour atteindre un maximum vers la huitième heure et rester élevé en plateau jusqu'à la vingt-quatrième heure avant de décroître (37-42-92).

Figure 6 Variations de la PCT au cours d'un sepsis



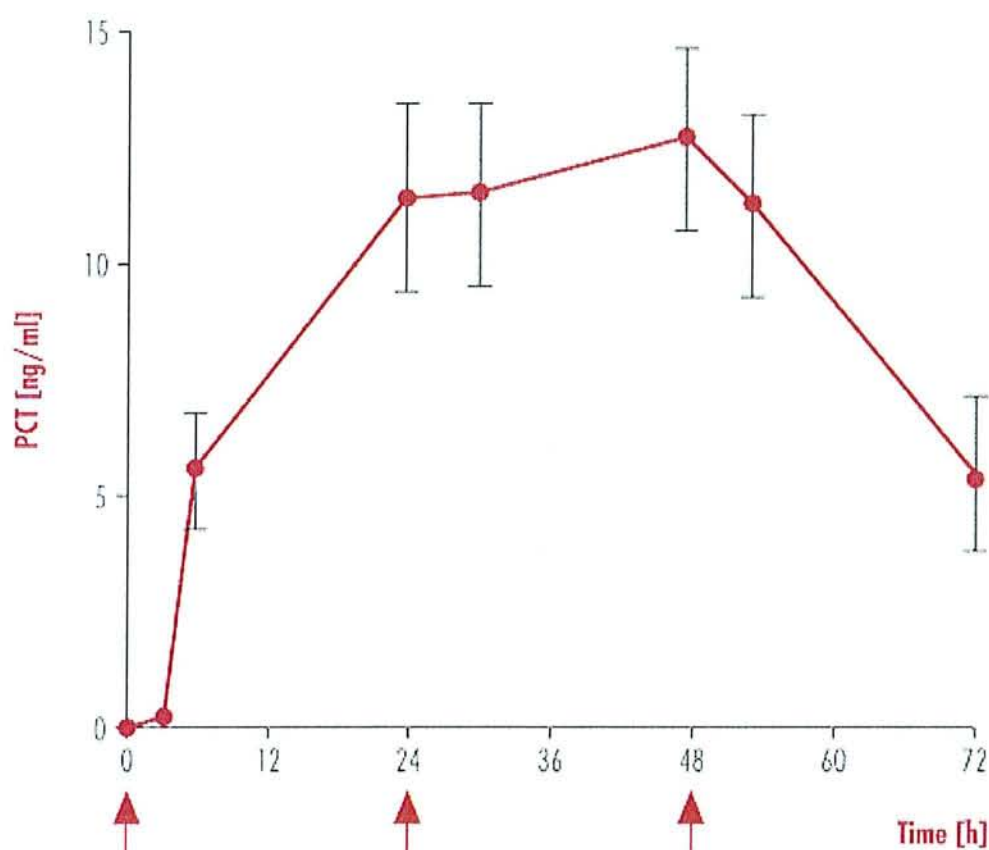
Cette élévation de PCT est précédée d'une augmentation de cytokines dites pro-inflammatoires : tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukine 6 (IL6) et interleukine 8 (IL8), avec des maxima atteints respectivement à la deuxième heure pour le TNF- α à la troisième heure pour l'IL6 et à la sixième heure pour l'IL8. L'augmentation de la protéine C réactive (PCR), marqueur classique de l'inflammation, dont la synthèse est

stimulée surtout par l'IL6, atteint son maximum vers la trentième heure. Aucune élévation concomitante de la calcitonine est observée.

Le taux de PCT décroît de 50 % toutes les 24 heures et revient à la normale en une semaine tandis que les pics de TNF- α , d'IL6 et d'IL8 sont transitoires (retour à la normale en 6 heures pour le TNF- α et en 8 heures pour l'IL6).

Des injections répétées d'endotoxines pendant trois jours entraînent une réduction de la réponse en PCT (88).

Figure 7 Variations de la PCT après injections répétées d'endotoxine



La demi-vie de PCT est de 22,5 heures. Cette demi-vie longue par rapport à celle de la calcitonine mature (~ 10 minutes), suggère que la PCT circule sous forme de complexes de hauts poids moléculaires, soit par liaison de la PCT à des protéines circulantes, soit par formation de polymères.

La PCT se démarque de la PCR, protéine précoce de la phase aiguë inflammatoire par une normalisation plus rapide malgré une persistance de l'inflammation.

L'hyperprocalcitoninémie observée en réponse à l'administration d'endotoxines bactériennes ou au cours d'infections sévères établit l'existence d'un lien entre endotoxines/infection et PCT. On peut penser que les toxines du choc septique, des

antigènes viraux, fongiques ou parasitaires constituent aussi des stimuli de synthèse de la PCT. Cette production de PCT au cours d'infections diverses implique un médiateur commun appartenant vraisemblablement à la cascade des cytokines puisque la cinétique d'évolution de la PCT est très proche de celles des cytokines $TNF\alpha$, IL6 mais avec un léger décalage (~ 2 h). Cela suggère que l'une ou l'autre de ces cytokines pourrait jouer un rôle intermédiaire dans l'induction de la sécrétion de PCT au niveau d'une cellule-cible.

D. PROPRIETES BIOLOGIQUES

Au cours des premiers jours de la vie, on observe des variations de concentration de la PCT en dehors de toute infection, avec un pic à J1 suivi d'une diminution à J2, diminution se poursuivant à J3 (37).

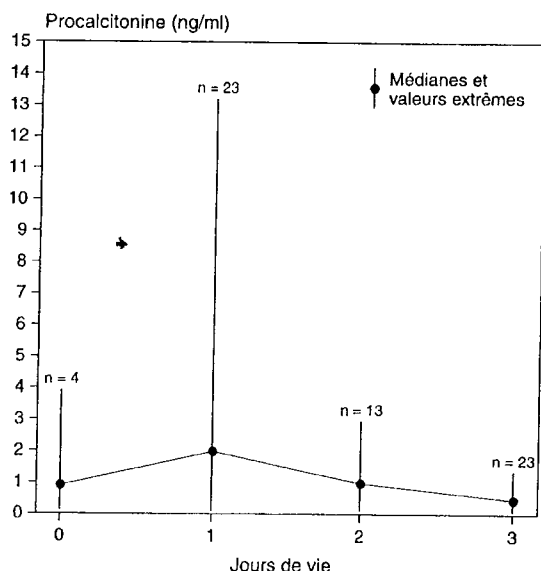


Figure 8 Taux sériques de PCT au cours des 3 premiers jours de vie de nouveaux nés "non infectés"

L'augmentation de PCT à J1 pourrait être consécutive à l'hypoxie tissulaire ou être liée à la colonisation physiologique du tube digestif, en réponse à la translocation bactérienne et à une décharge éventuelle d'endotoxine.

Les propriétés biologiques des prohormones sont parfois assimilables à celles de l'hormone mature. Pourtant, bien que la calcitonine possède une fonction hypocalcémiante et hypophosphorémiante, il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve directe permettant d'affirmer que la PCT soit pourvue de ces mêmes propriétés : le rôle physiologique de la PCT reste inconnu.

Schmidt et collègues se sont intéressés à la question dès 1997 ; ils ont montré qu'in vitro, au niveau des lymphocytes, l'administration de PCT inhibe la synthèse de prostaglandine E_2 et de thromboxane B_2 ; ces études suggèrent que, in vivo, la PCT

pourrait être un modulateur du métabolisme eicosanoïde et donc, avoir un effet immunomodulateur durant le sepsis et les infections bactériennes sévères.

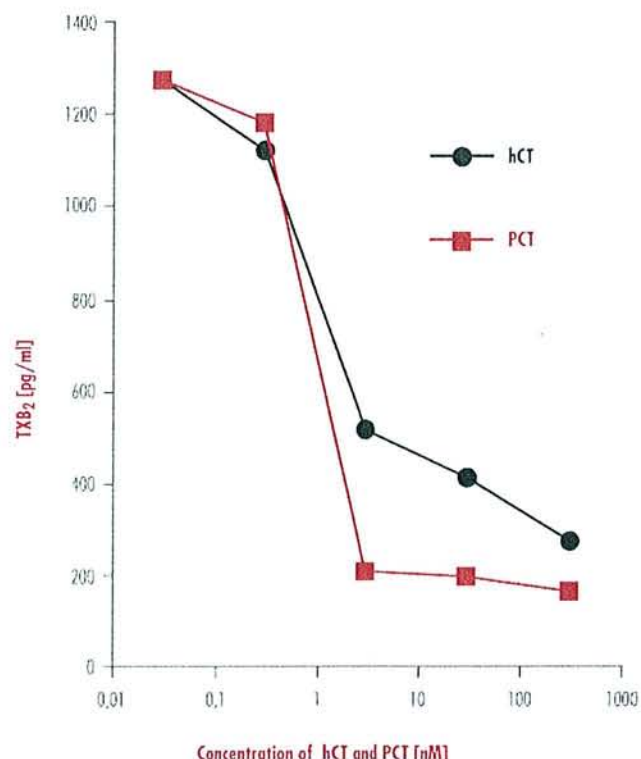


Figure 9 Interaction TBx2 et PCT

Ishii et collègues ont démontré en 1996 que la PCT est mêlée à la translocation du facteur inhibiteur de la glycosylation à travers le reticulum endoplasmique au niveau des cellules immunosuppressives T.

Les travaux de Nylen , Whang et Snider en 1998 suggèrent qu'elle agirait comme médiateur pro-inflammatoire et que des taux élevés seraient associés à un accroissement de mortalité. En effet, dans un modèle de sepsis chez le hamster, l'administration de PCT entraîne une augmentation significative de la mortalité tandis que l'administration avant ou après induction du sepsis d'anticorps anti-PCT diminue la mortalité. L'administration de PCT à des animaux sains témoins reste sans effet. Il est possible que la PCT amplifie la réponse inflammatoire de façon similaire à l'IL6, ce qui expliquerait ses effets nocifs au cours du sepsis ; il paraît cependant improbable que le corps humain produise une substance ayant des effets purement délétères (86-87-88-89).

Les données les plus récentes sont celles apportées par Monneret et collègues qui, pour la première fois, ont réussi à mettre en évidence un rôle anti-inflammatoire de la PCT et du CGRP en juin 2000 (76). En effet, la pathogénie du choc septique est due entre autre à un processus inflammatoire excessif dont le médiateur, chef de file est le $TNF\alpha$ (83). Les auteurs ont montré que la PCT diminue la production de $TNF\alpha$ de 26% (grâce à son extrémité N-terminale), participant ainsi à un feed back négatif qui limiterait une réponse inflammatoire excessive chez l'hôte.

Autant à l'état physiologique normal on ne connaît aucun rôle pour la PCT excepté celui d'être le précurseur de la calcitonine, autant en cas de sepsis ou d'infection

bactérienne sévère, elle semble donc étroitement intriquée au réseau des cytokines médiateurs de l'inflammation. Ses propriétés restent cependant largement à définir.

E. METHODES DE DOSAGE

1. DESCRIPTION DES TECHNIQUES DE DOSAGES

a) Le Lumitest PCT

Le dosage immunoluminométrique, développé par la Société Brahms (Brahms Diagnostic, Berlin, Allemagne), est une technique immunoluminométrique utilisant deux anticorps monoclonaux dirigés respectivement contre les résidus 96-106 (région katacalcine) et 70-76 (région calcitonine) de la PCT (69-70).

Le sérum (20µl) est incubé 2 heures à température ambiante présence de l'anticorps traceur anti-calcitonine marqué à l'ester d'acridinium dans des tubes recouverts de l'anticorps de capture antikatacalcine. Après lavage, la luminescence est mesurée à l'aide d'un analyseur Bérilux 250 (Behring, Marburg, Allemagne). Une PCT synthétique (PAN 116) est utilisée comme calibrateur.

La PCT peut être dosée sur sérum ou plasma (citrates, EDTA) veineux ou artériel.

La PCT est une protéine remarquablement stable, même à température ambiante. Cependant, il est préférable de la congeler à -20°C (ou mieux à -80°C) en cas de dosage différé. Son taux reste identique même après plusieurs congélations-décongélations du prélèvement. En raison de la cinétique de sécrétion, elle peut être dosée 2 heures après le début de l'infection. Ses valeurs lorsqu'elle est augmentée, ne suivent pas une distribution gaussienne.

Il s'agit du test le plus couramment utilisé au CHU de Nancy.

b) Le test Brahms PCT-Q

Il s'agit du nouveau test unitaire rapide datant d'avril 2000.

Le contenu du coffret est comme suit:

- le réactif est réservé au diagnostic in vitro. Le coffret contient tous les réactifs nécessaires à 25 déterminations,
- un conditionnement unitaire qui contient un test unitaire, une pipette plastique, un sachet déshumidificateur.

Le PCT-Q test est un dosage semi quantitatif par immuno-chromatographie de la PCT. Il consiste en une incubation de 30 minutes (45 minutes maximum). Il ne nécessite pas de matériel de mesure ni de calibration.

Le test utilise un anticorps monoclonal de souris antikatacalcine conjugué à de l'or colloïdal (traceur) et un anticorps polyclonal de mouton anti-calcitonine (phase solide).

Après avoir déposé l'échantillon (sérum ou plasma) dans la zone de dépôt, l'anticorps traceur se lie avec la PCT de l'échantillon. Le complexe migre par capillarité à travers la membrane jusqu'à la bande de réaction contenant l'anticorps anti-calcitonine. Un complexe sandwich se forme.

Pour une concentration en PCT $\geq 0.5\text{ng/ml}$, 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. Le visuel d'aide à l'interprétation indique la relation entre l'intensité de la coloration et l'échelle des concentrations.

$<0.5\text{ng/ml}$; $\geq 0.5\text{ng/ml}$; $\geq 2\text{ng/ml}$; $\geq 10\text{ng/ml}$.

Le traceur libre diffuse jusqu'à la bande de contrôle où il est fixé et produit une bande colorée rouge intense. Cette bande valide le fonctionnement du test (69-70) .

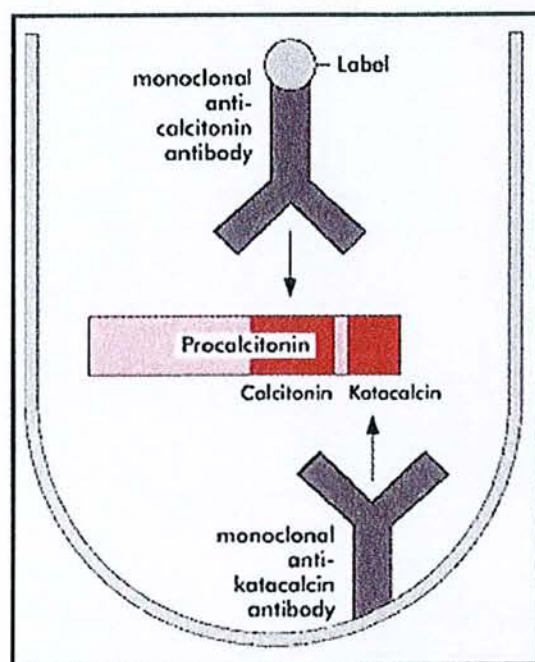


Figure 10 : Le lumitest de Brahms

Principle of the BRAHMS LUMitest® PCT

2. LES LIMITES DES TESTS

a) Le lumitest

- La limite de sensibilité est de 0.06 ng/ml , la reproductibilité et la répétabilité sont inférieures à 8 %. La limite de sensibilité peut être portée à 0.02 ng/ml par modification de la technique.
- Dans un but de simplification ce test est habituellement cité comme test de référence ; cependant comme l'ont souligné Müller et collègues, il détecte plusieurs molécules précalcitonines et non exclusivement la procalcitonine d'où un certain biais d'interprétation.
- Le Lumitest PCT est disponible pour le dosage quantitatif de la PCT pour une échelle de valeurs comprises entre 0.1 et 500 ng/ml .
- Le coût du dosage constitue un détail non négligeable ; en effet, le remboursement Sécurité Sociale correspond à un B110 (pour un B d'environ 1.70 F) soit 187 F , ce qui reste élevé comparativement à

d'autres dosages beaucoup moins onéreux et ayant déjà fait la preuve de leur efficacité comme la PCR.

b) Le PCT-Q test

- Le test Brahms PCT-Q est une méthode semi quantitative étroitement corrélée au dosage du Lumitest PCT. L'appréciation de l'intensité de coloration est "manipulateur-dépendant".
- Les valeurs d'hémoglobine > 5g/dl peuvent diminuer la précision de la lecture et donc le résultat.
- Le test a 90 % de sensibilité diagnostique et 92 % de spécificité diagnostique en comparaison du Lumitest PCT. Mais pour les résultats positifs la détermination précise du titre est nécessaire sur le plan clinique. Il faut donc utiliser le Lumitest en priorité.
- On ne peut pas comparer deux tests Brahms PCT-Q réalisés à 24 heures d'intervalle, en effet, la couleur des bandes peut changer du rouge au violet en quelques heures.

F. VALEURS NORMALES

A l'exception des trois premiers jours de la vie, les valeurs normales de PCT sont inférieures à 0.100 ng/ml. La valeur moyenne établie chez des donneurs de sang (n=500) est de 0.020 ng/ml (0-0.070 ng/ml). En conséquence une valeur supérieure à 0.20 ng/ml est anormale.

Al-Nawas et collègues ont réalisé une étude en 1996 qui montrait que, à partir et au-delà de 0.5 ng/ml, une infection était fortement probable avec une sensibilité de 60% et une spécificité de 79% (37). Karzaï et collègues quant à eux ont mis en évidence qu'une PCT supérieure à 1.5 ng/ml indiquait un risque d'infection sévère (sensibilité à 100% et spécificité à 72%) contre une sensibilité estimée à 100% et une spécificité à 35% pour des valeurs de PCT comprises entre 0.1 et 1.5 ng/ml (54). Les chiffres peuvent ainsi varier d'une étude à une autre, ceci expliqué en partie par le nombre à chaque fois limité de patients et les caractéristiques des populations étudiées. La valeur seuil néanmoins admise correspond à 0.5 ng/ml.

Au cours des infections bactériennes (méningites, septicémies), la PCT atteint des taux sériques élevés : 2-100 ng/ml et plus, jusqu'à 1000 ng/ml, soit des concentrations 2000 fois plus élevées que la normale (37). Jusqu'à présent, le plus haut taux de PCT retrouvé chez un patient septique s'élevait à 5420 ng/ml (Gramm et collègue en 1995).

Enfin il faut noter qu'aucune interférence n'a été mise en évidence avec les traitements habituels en réanimation : antibiotiques, catécholamines, analgésiques, anticoagulants, diurétiques, solutés de remplissage. Seuls les médicaments entraînant une libération massive de cytokines (perfusion d'OKT-3) sont susceptibles de contribuer à une augmentation des concentrations de PCT.

G. VARIATIONS PATHOLOGIQUES

Plusieurs études ont souligné l'intérêt du dosage de la PCT en tant que marqueur d'infection dans des situations diagnostiques difficiles où PCR et/ou cytokines ne permettent pas la distinction entre inflammation sévère non infectieuse et infection. Des taux élevés de PCT sont observés au cours des infections généralisées, bactériennes, fongiques, parasitaires ; les infections bactériennes localisées, les infections virales sont associées à des taux normaux ou faiblement augmentés de PCT.

1. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL : INFECTIONS VIRALES ET INFECTIONS BACTERIENNES

Au cours des infections bactériennes sévères avec manifestations systémiques, les taux de procalcitonine peuvent atteindre et dépasser 1000 ng/ml (37). En revanche, les maladies inflammatoires d'origine exclusivement virale n'entraînent qu'une très légère ascension des taux de PCT. La procalcitonine permet donc d'établir un diagnostic différentiel entre infections virales et infections bactériennes.

Les hépatites virales ne causent qu'une très légère augmentation de la PCT (2.0 ng/ml).

Gérard et collègues en 1997 ont trouvé, chez des patients infectés par le VIH, des taux significativement élevés de PCT (>10 ng/ml) en cas d'infections bactériennes systémiques. Une élévation modérée de PCT (<2 ng/ml) est observée en cas de pneumocystose, toxoplasmose cérébrale, tuberculose, infections virales et bactériennes localisées. La PCT reste normale au cours de l'infection à VIH, y compris au stade terminal de la maladie (<0.5 ng/ml). Son augmentation est rapportée chez des patients ayant une infection systémique non bactérienne, fongique ou parasitaire (12-41-42-44-75-80-100-110-119).

2. PCT APRES CHIRURGIE ET TRAUMATISMES

Contrairement aux cytokines et à d'autres indicateurs de l'inflammation plus classique tels les globules blancs (GB) ou la protéine C réactive (PCR), la PCT n'augmente que faiblement en période postopératoire. Lors d'interventions chirurgicales mineures comme une herniotomie ou une chirurgie osseuse ou encore suite à des gestes plus lourds comme une prothèse totale, une cholécystectomie ou une hémicolectomie sans contamination bactérienne ou libération d'endotoxines la PCT augmente peu. Après une chirurgie abdominale lourde telle une intervention de Whipple, une gastrectomie, une résection de l'oesophage, une circulation extra-corporelle (CEC) en chirurgie cardiaque, on peut observer une élévation modérée des concentrations sériques de PCT en post-opératoire. Dans ces cas, le pic apparaît 24 à 48 heures après l'acte chirurgical et n'excède pas 2-3 ng/ml ; rarement il atteint 5-10 ng/ml. On discute encore de la possibilité d'une translocation bactérienne due à une diminution de la perméabilité de la paroi intestinale qui expliquerait cette ascension de la PCT au cours des chirurgies abdominales lourdes, car cette hypothèse validée chez l'animal, n'a pas été confirmée chez l'homme. L'augmentation de PCT pourrait être liée à l'hypovolémie, au degré d'anoxie tissulaire et aux lésions tissulaires.

En période post-opératoire non compliquée, les concentrations de PCT n'augmentent pas après le troisième jour et commencent même à décroître dès le deuxième jour jusqu'à la valeur normale. En cas de décroissance lente ou même d'augmentation de la procalcitonine, une inflammation systémique ou une complication septique est à craindre.

Chez des sujets traumatisés sévères, la PCT a été étudiée en fonction du traumatisme et de la survenue éventuelle de complications infectieuses. A la phase précoce post-traumatique, elle se comporte comme la PCR, c'est-à-dire comme un marqueur d'inflammation corrélé à la sévérité du traumatisme. Dès le premier jour, un pic précoce de PCT est observé (0.2-10 ng/ml) simultanément à ceux des marqueurs de lyse tissulaire, pic corrélé avec la sévérité des lésions et la rhabdomyolyse. A la phase tardive (J7), les patients non infectés ont des taux de PCT normaux ou modérément augmentés (<1.8 ng/ml). Seules des valeurs très élevées sont retrouvées chez les patients infectés (150-2180 ng/ml).

Au cours d'états inflammatoires sévères (SIRS par exemple), aux phases précoces, des valeurs modérément élevées peuvent être dosées en l'absence d'infection bactérienne ; les concentrations observées en cas de résultats positifs restent inférieures à ceux obtenus lors d'infections bactériennes (5-20 ng/ml) (5-9-10-50-55-56-73-74-92-102-115-124).

3. SEPSIS ET CHOC

Le suivi des patients septiques doit faire appel au dosage de médiateurs capables d'orienter le clinicien rapidement vers une décision thérapeutique.

TNF α et IL6 qui sont tous deux induits par un traumatisme ou une atteinte tissulaire sont les premiers médiateurs à pouvoir être dosés dans la cascade de l'inflammation. Ce sont des paramètres fiables et sensibles mais dans la plupart des cas, ils ne sont pas utilisables pour le diagnostic en routine.

A contrario, les concentrations sériques de PCR ne varient pas durant les six premières heures qui suivent l'injection d'endotoxines dans un modèle de sepsis. Lorsque le processus inflammatoire est limité, les taux de PCT décroissent après le pic d'IL6 mais avant la diminution des taux de PCR dans le sérum. Ainsi la PCT peut donc être utile en tant que nouveau marqueur dans le suivi d'un sepsis.

En cas de succès dans le traitement chirurgical d'un foyer septique, les taux de PCT, s'accroissent considérablement durant 48 heures. La persistance voire l'augmentation de cette élévation est souvent synonyme d'échec de l'éradication du foyer infectieux et est associée à un taux de mortalité plus élevé. Ainsi chez les patients à risque ayant bénéficié d'une chirurgie abdominale, la PCT peut en tant que marqueur de suivi apporter des renseignements sur la qualité du traitement chirurgical et médicamenteux et permettre d'avancer un pronostic.

La spécificité de la PCT pour le choc septique a été rapportée. Cheval a montré en 1995 qu'il existe une différence significative entre les taux de PCT chez les patients avec choc septique ou avec choc hémorragique, cardiogénique ou anaphylactique. Brunkhorst a confirmé en 1995 également l'intérêt de la PCT pour le diagnostic différentiel des chocs septiques et des chocs cardiogéniques. Il n'existe pas de corrélation entre les taux de PCT et lactatémie ou hypoxie, mais il existe une bonne corrélation entre PCT et score Apache II. L'amélioration de l'état clinique des patients

s'accompagne d'une normalisation rapide de la PCT alors que tous les patients décédés conservent une valeur élevée. Dans l'étude de De Werra en 1997, des taux de PCT sérique ≥ 10 ng/ml ne sont obtenus qu'en cas de choc septique. Au seuil de 1.5 ng/ml, la PCT permet de différencier le choc septique par rapport au choc cardiogénique. L'hypoperfusion tissulaire ne semble donc pas impliquée dans l'augmentation de la PCT (4-6-11-22-29-31-65-67-69-77-87-96-97-107-109-121-123).

4. PERITONITES

Reith a montré dans ces travaux en 1995 que, chez les patients présentant une péritonite, la cinétique des taux de PCT avait une excellente valeur prédictive positive avec une sensibilité de 84 % et une spécificité de 91 % ; les taux isolés de PCT ne permettaient pas d'avancer un pronostic (102).

5. INFECTIONS BACTERIENNES LOCALISEES

Les patients présentant ce type d'infection représentent un groupe très hétérogène et les marqueurs doivent donc être interprétés en fonction de ce type. Chez les patients adultes en situation critique chez qui un foyer infectieux a été identifié, les concentrations de PCT sont généralement élevées, comme pour les infections respiratoires, les suppurations profondes et les pancréatites. Chez les enfants présentant une infection localisée, la PCT circulante est plus basse que celle observée en cas d'infection généralisée.

Quoiqu'il en soit, dans les infections strictement localisées, il n'y a une élévation très nette de la PCT que si l'infection gagne les tissus avoisinants. La PCT est modérément élevée comme par exemple dans certaines arthrites infectieuses de l'adulte.

L'utilisation d'une technique de dosage très sensible entre 0.5 et 2 ng/ml serait fort utile dans ces infections localisées en l'absence de bactériémie. Ceci est particulièrement vrai pour les otites moyennes où les origines virales sont multiples, ainsi que pour les infections respiratoires basses virales fréquemment compliquées de surinfections bactériennes (37).

6. PERIODE POSTNATALE

La PCT chez les nouveaux nés augmente durant les premières 24-36 heures pouvant atteindre des valeurs aussi hautes que 10 ng/ml et diminuant ensuite en-dessous de 1 ng/ml (jusqu'au cinquième jour).

Chez les nourrissons présentant une détresse mais sans infection associée, la PCT avoisine des valeurs normales ; en cas d'infection elle augmente au-delà des valeurs normales.

La répétition 12 ou 24 heures après la première détermination reste encore la meilleure solution en cas de doute sur la signification de quantités élevées de PCT chez un nouveau né (37).

7. PANCREATITES BILIAIRES ET TOXIQUES

Une étude récente (1997) réalisée par Rau et collègues indique que la PCT sérique est un meilleur marqueur que l'IL8 pour le diagnostic de nécrose pancréatique infectée (sensibilité 94%, spécificité 91% pour une valeur-seuil à 1.8 ng/ml). Cette étude n'a pas confirmé les résultats de Brunkhorst, qui ne retrouvait des valeurs de PCT augmentées que dans le cas de pancréatite biliaire et non dans ceux de pancréatite alcoolique. La PCT apparaît bien corrélée à l'infection et non à l'extension de la nécrose (24-72-78-93-94-98).

8. SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGUE (SDRA) D'ORIGINE BACTERIENNE ET NON BACTERIENNE

La discrimination entre étiologie infectieuse et non infectieuse est possible avec le dosage de la PCT, la PCT n'étant augmentée qu'en cas d'étiologie bactérienne.

Dans les formes toxiques, la PCT augmente jusqu'à 3 ng/ml maximum alors que dans les formes infectieuses, on peut observer des valeurs atteignant 45 ng/ml.

La discrimination avec la PCR ou l'IL6 n'était pas possible, une élévation de ces deux marqueurs étant présente dans les deux cas (23-37-42-49-93-124).

9. PCT ET AUTRES ATTEINTES PULMONAIRES

Des études cliniques réalisées par Gramm en 1995 et Nylen en 1996 ont montré qu'il y avait une élévation de la PCT durant les pneumonies d'origine bactérienne. Il ne faut cependant pas occulter que, dans les formes virales, il peut survenir des surinfections d'origine bactérienne accompagnées alors elles aussi d'une augmentation de la PCT.

Nylen a également démontré en 1992 qu'il existe une corrélation entre les taux de PCT et la mortalité chez des patients brûlés présentant des lésions pulmonaires d'inhalation en l'absence de tout processus infectieux.

Enfin, en cas de pathologie pulmonaire chronique (bronchite chronique...) des augmentations modérées de PCT sont à noter comme conséquence d'un effet physiopathologique local sur les cellules neuroendocrines (2-23-31-79-122).

10. TRANSPLANTATION

Après transplantation, l'augmentation de la PCT permet précocement de différencier infections (bactériennes, fongiques ou parasitaires) des rejets.

Le rejet aigu ou chronique n'est pas accompagné d'augmentation de la PCT ainsi que les infections virales, mais ces dernières s'observent généralement tardivement. La détermination journalière de la PCT est donc indiquée dans la période postopératoire précoce, période où infections bactériennes et fongiques sont les plus fréquentes (les concentrations peuvent alors monter jusqu'à plusieurs centaines de ng/ml).

Gérard et collègues ont rapporté en 1995 et en 1997 les premières observations de décroissance de la PCT après l'administration de traitement antifongique combinant amphotéricine B et flucytosine ; cette décroissance était corrélée à une amélioration du pronostic de la maladie.

Chez les patients transplantés, des infections mineures entraînent une augmentation des taux de PCT de l'ordre de 10 ng/ml maximum alors qu'en cas d'infection systémique, les valeurs de PCT dépassent souvent ce seuil. Le succès d'un traitement peut donc se juger à la décroissance des concentrations de PCT (34-46-57).

11. MALADIES AUTOIMMUNES INFLAMMATIONS CHRONIQUES ET NEOPLASIES

Chez des patients présentant une pathologie auto-immune (lupus érythémateux disséminé, maladie de Wegener...), le dosage de la PCT permet d'établir le diagnostic différentiel entre poussée active de la maladie et infection. Les taux de PCT restent inférieurs à 0.5 ng/ml en cas de maladie évolutive et sont significativement augmentés en cas d'infection bactérienne systémique.

Contrairement à la PCR et aux cytokines, aucune élévation de la PCT n'a été notée dans d'autres pathologies inflammatoires types vascularites, maladies de Horton, sarcoïdose, rectocolite hémorragique, Crohn ou allergies.

Le dosage de la PCT est également indiqué pour le diagnostic d'infection chez des patients neutropéniques (chimiothérapie, immunosuppression) présentant des épisodes fébriles non toujours documentés bactériologiquement ou cliniquement mais conduisant à des antibiothérapies systématiques. En cas d'infection bactérienne, les taux de PCT s'élèvent précocement dès le premier jour de la fièvre.

Enfin chez les patients présentant des cancers, les constatations sont les mêmes : la PCT ne varie pas à l'exception du carcinome médullaire à petites cellules de la glande thyroïde (auquel cas on observe également une augmentation de la calcitonine), et le cancer pulmonaire à petites cellules (33-83-85-104-111).

12. MALADIES TROPICALES ET PALUDISME

Davis et collègues ont rapporté en 1994 des taux élevés de procalcitonine dans des formes sévères de paludisme. Au cours de la phase de traitement, les concentrations diminuent en quelques jours.

Smith a, quant à lui, trouvé des concentrations sériques de PCT atteignant voire dépassant 1000 ng/ml chez des patients souffrant de melioidis. Les valeurs de PCT sont alors corrélées avec la sévérité de la maladie et la mortalité ; des concentrations supérieures à 100 ng/ml multiplieraient le risque de mortalité par 6 (52).

H. COMPARAISON AVEC D'AUTRES PARAMETRES INFECTIEUX

1. LA PCR

C'est un marqueur très sensible de l'inflammation mais elle ne permet pas de distinguer celles d'origine bactérienne et celles qui ne le sont pas. En effet, elle augmente indifféremment au cours de :

- infections
- tumeurs
- traumatismes multiples
- période post-opératoire

- maladies auto-immunes
- maladies inflammatoires chroniques
- maladies virales
- phase aiguë d'une maladie inflammatoire

Elle a une haute spécificité pour les infections néonatales, mais dans la phase précoce du sepsis elle reste normale.

Elle reste élevée plusieurs jours après l'éradication d'un foyer septique ou la régression de maladie inflammatoire alors que le patient présente déjà une amélioration clinique.

Par contraste, la PCT n'augmente qu'en cas de processus inflammatoire systémique sévère potentiellement létal ; elle présente également une corrélation étroite avec l'évolution de la pathologie puisqu'elle augmente et diminue plus rapidement que la PCR après un épisode septique (37-42-92-103-110).

2. GLOBULES BLANCS, POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES, TEMPERATURE

Les globules blancs (GB), les polynucléaires neutrophiles (PNN), la température (t°) sont des marqueurs simples et utiles pour la détection et le suivi de pathologies inflammatoires et infectieuses. Leur bénéfice diagnostique en USI est cependant largement entaché par leur absence de spécificité (28-43-64-74).

3. IL6 ET TNF α

L'IL6 et le TNF α sont étroitement corrélés à l'intensité de la réponse inflammatoire et ont une valeur pronostique. Après l'injection d'endotoxines à des sujets sains on observe un pic du TNF α à 1 heure suivi d'un pic d'IL6 à 3 heures et enfin un pic de PCT à 4 heures environ de l'injection.

Cependant, on peut également observer l'élévation d'IL6 dans les suites d'une intervention chirurgicale rendant ainsi impossible toute différenciation entre le phénomène normal de cicatrisation et une infection bactérienne débutante. De plus grâce à des études expérimentales, on s'est rendu compte que les catécholamines et l'épinéphrine fréquemment utilisées dans le traitement du choc septique, entraînent une augmentation de l'IL6.

Quant au TNF α , ses concentrations sériques ne reflètent pas sa réelle bioactivité ; des pics de TNF α peuvent passer inaperçus à cause de sa demi-vie courte.

4. NEOPTERINE

Elle est produite par stimulation des monocytes. On retrouve des taux plasmatiques élevés spécialement en cas d'infection virale, de néoplasme, de pathologie non bactérienne. Lors d'infection virale, ses concentrations plasmatiques augmentent durant la phase aiguë avant même que les anticorps ne soient détectables.

Des taux très élevés sont observés en cas de MNI et d'infection à cytomégalovirus. La néoptérine est aussi très élevée en cas de rejet aigu chez les transplantés avant même l'apparition des signes cliniques.

IV. PRESENTATION DE NOTRE ETUDE PERSONNELLE

A. BUTS

Notre travail consiste à :

- étudier et montrer l'intérêt du dosage de la PCT en réanimation dans :
 - ⇒ le diagnostic d'infection
 - ⇒ le diagnostic de choc
 - ⇒ le diagnostic de choc septique
 - ⇒ l'appréciation de la gravité et le pronostic
- étudier et montrer la pertinence du dosage de la PCT en réanimation à Nancy :
 - ⇒ par rapport à la demande
 - ⇒ par rapport à la conduite thérapeutique

B. PATIENTS ET METHODES

1. PATIENTS

L'étude a été réalisée de façon rétrospective dans le service de réanimation médicale polyvalente du CHU de Nancy.

Nous avons choisi de répertorier tous les patients de réanimation médicale et d'annexe de réanimation médicale qui, entre le 1^{er} juin 1999 et le 31 décembre 1999 ont bénéficié d'au moins un dosage de la PCT. La période étudiée a été sélectionnée de façon arbitraire mais elle présente l'avantage de correspondre au plein essor de la demande des dosages.

Nous n'avons donc tenu compte ni du sexe, ni de la race, ni de l'âge, et surtout ni de la pathologie des patients.

Lorsque pour un même patient on retrouvait plusieurs hospitalisations durant la période étudiée, chacune comptait pour un dossier.

Lorsque pour un même patient on retrouvait plusieurs dosages de la PCT au cours d'une même hospitalisation, le premier dosage était alors pris comme unique élément de référence pour la constitution du dossier exception faite :

- des dosages se succédant à 48 heures d'intervalle et moins : les deux dosages étaient alors étudiés simultanément,
- des PCT > 20 ng/ml : elles faisaient systématiquement l'objet d'une analyse qu'elles fussent le premier, le deuxième ou le n^{ième} dosage du patient. Ces dossiers correspondent au groupe des patients "hautement positifs". La valeur seuil de 20 ng/ml a été fixée arbitrairement ; notre choix était dirigé par le pourcentage restreint de patient présentant des concentrations si élevées et par l'échelle des valeurs habituellement

reconnues que Brahms a pris pour référence dans l'interprétation des résultats à savoir :

Tableau 2 : Interprétation des valeurs de la PCT selon Brahms

Concentration de PCT en ng/ml	Interprétation
<0.5	Sepsis, sepsis sévère et choc septique peu probables. Infections bactériennes localisées non exclues
0.5-2	Sepsis sévère et choc septique peu probables. Infections ou sepsis possibles.
2-10	Infection bactérienne avec dissémination bactérienne probable.
>10	Infection bactérienne sévère avec inflammation systémique probable (sepsis avec défaillance organique et possible choc).

Les patients dont les dossiers n'ont pas été retrouvés ont été considérés comme non exploitables.

Nous avons donc répertorié 115 dossiers ; 7 dossiers étaient manquants ce qui portait à 108 le nombre de dossiers exploités.

Il s'agissait de 76 hommes (70.4 %) et 32 femmes (29.6 %).

Nous avons dressé la liste des patients mentionnant pour chacun d'entre eux : le numéro de dossier sous lequel il est inscrit, la présence ou non de choc, la présence ou non d'infection, le diagnostic de sortie retenu. Cette liste figure en annexe.

2. METHODE

a) *Prélèvements*

Nous avons donc répertorié tous les prélèvements de procalcitonine effectués pour le service de réanimation médicale polyvalente et pour l'annexe de réanimation médicale entre le 1^{er} juin 1999 et le 31 décembre 1999.

La procalcitonine était dosée sur 30µl de plasma après recueil de sang sur EDTA.

Le dosage était réalisé par le laboratoire de biologie cellulaire (Pr. Burlet, CHU de Nancy).

Le dosage de la procalcitonine est rapide et les résultats des prélèvements adressés le matin reviennent le soir même. Dans notre étude nous avons donc considéré que le jour de la demande correspond au jour de réception et ce jour de référence a été dénommé J0.

b) Recueil des critères

- Pour chaque dossier nous avons pris comme jour de référence J0, le jour de la demande du dosage.

L'intérêt de notre travail se portant sur l'analyse des circonstances qui motivaient cette demande, nous avons fixé lors du recueil des données cliniques, biologiques et bactériologiques un intervalle d'étude englobant les quatre jours précédant le dosage de la procalcitonine et les deux jours qui le suivent (soit J-4, J-3, J-2, J-1, J0, J1, J2).

Un signe clinique était considéré comme négatif dès lors que :

- il était effectivement noté comme signe négatif,
- il était absent dans le dossier.

- Pour chaque dossier nous avons relevé sur la période ci-dessus définie :

◇ les signes cliniques suivants :

- fièvre ou hypothermie,
- frissons,
- tachycardie,
- hypotension,
- sueurs,
- polypnée,
- troubles neurologiques.

◇ les signes biologiques suivants :

- procalcitonine (PCT en ng/ml),
- globules blancs (GB en nombre/millimètre cube),
- polynucléaires neutrophiles (PNN en %),
- protéine C réactive (PCR en mg/l),
- 2^{ème} PCT (si elle datait de 48 heures ou moins par rapport à la première)

◇ les signes bactériologiques quels qu'ils soient :

- sanguins,
- urinaires,
- bronchiques,
- etc...

Nous avons utilisé la définition de l'American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus précédemment citée pour identifier les patients présentant un choc septique. Le diagnostic de choc autre que septique était retenu devant des signes cliniques de collapsus (effondrement tensionnel, pouls rapide, extrémités froides, polypnée, diurèse réduite...) en dehors de tout contexte infectieux.

Le diagnostic d'infection était retenu, conformément à la définition du E. Pilly (7) devant l'association de signes cliniques (fièvre, frissons, sueurs, hypothermie), biologiques (hyperleucocytose, ascension de la VS ou de la PCR), bactériologiques (mise en évidence des agents pathogènes par : examen direct, cultures, ou présence d'antigènes).

Le diagnostic de non infection était retenu devant l'absence de tous ces signes.

Le groupe des infections indéterminées comprend tous les patients présentant des signes cliniques et /ou biologiques d'infection sans qu'aucune preuve bactériologique n'ait pu être apportée, et ce, même si le diagnostic d'infection était établi par le clinicien en charge du dossier.

Le diagnostic de SIRS était retenu conformément aux critères établis par l'ACCP et la SCCM devant l'association de deux ou plusieurs des critères suivants :

- température $> 38^{\circ}\text{C}$ ou bien $< 36^{\circ}\text{C}$,
 - FC > 90 bpm,
 - Leucocytes $> 12000 /\text{mm}^3$ ou bien $< 4000 /\text{mm}^3$,
 - FR > 20 cpm
- Pour chaque dossier, nous avons relevé, toujours dans l'intervalle de temps prédéfini la présence des options thérapeutiques suivantes :
 - antibiothérapies,
 - catécholamines,
 - macromolécules,
 - intubations,
 - épurations extra rénales.
 - Pour chaque dossier, nous avons relevé la présence ou non de pathologies intercurrentes connues pour modifier les résultats de la PCT dont la liste figure ci-après :
 - néoplasies,
 - brûlures,
 - paludisme,
 - traumatologie,
 - actes chirurgicaux,
 - transplantations,
 - autres.
 - Pour chaque cas exploité, nous avons établi un résumé d'hospitalisation selon le schéma suivant :
 - motif d'hospitalisation (*toujours celui pour lequel le patient a été adressé au service*)
 - date et valeur du premier dosage de la PCT
 - diagnostic final : y-a-t-il eu infection ?

– date de sortie (ou éventuellement de décès).

L'ensemble des paramètres étudiés est résumé dans un exemple de fiche de saisie type qui figure en annexe.

3. ANALYSE STATISTIQUE

Les outils informatiques qui ont été utilisés sont d'une part un tableur standard type Excel[®] Microsoft[®] qui nous a permis de créer les sous populations à partir du listing initial des 108 cas cliniques sélectionnés.

Pour la réalisation des tests statistiques, nous avons fait appel à STATlab[®] de SLP[®]. Il nous a permis de réaliser avec rapidité et efficacité les différents Chi deux de cette étude.

a) **Calculs élémentaires**

L'ensemble des calculs élémentaires de localisation (moyenne, médiane ou mode) a été réalisé suivant les formules suivantes:

Analyse des moyennes:

$$\overline{xn} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n xi$$

Analyse de la médiane:

Par définition, la médiane est la plus petite valeur m telle qu'il y ait au moins autant d'observations inférieures ou égales que d'observations supérieures à elle c'est à dire;

$$m = \inf \{x: F(x) \geq 1 / 2\}$$

Analyse de la variance et de l'écart type comme indicateurs de dispersion:

La caractéristique usuelle de la dispersion est la moyenne observée du carré de l'écart à la moyenne, appelé variance empirique (s_e^2) ;

$$s_e^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n xi^2 - \overline{x}^2$$

La variance d'une variable aléatoire réelle X est notée var(x), ou σ^2 . C'est par définition, l'espérance de $(X-EX)^2$;

$$\text{var}(X) = \sigma^2 = E(X^2) - (EX)^2$$

L'écart type d'une variable aléatoire réelle X est noté $\sigma(X)$. C'est la racine positive de la variance de X.

b) **Test du CHI²**

Nous avons également été amenés à faire usage du test du CHI² :

Ce test peut s'obtenir sur un tableau de contingence en analyse binaire ou bien grâce au menu du module de tests. Sur le tableau de contingence, c'est la boîte d'interactivité qui permet d'obtenir la fenêtre de paramétrage de ce test.

Rôle et conventions

Ce test permet de savoir s'il existe une association entre deux variables qualitatives (ou quantitatives découpées en classes), c'est-à-dire si elles sont dépendantes ou indépendantes.

On notera A et B les 2 variables à tester, K_A le nombre de classes d'effectif non nul du caractère A et K_B le nombre de classes d'effectif non nul du caractère B.

Les hypothèses à formuler

H_0 : A et B sont indépendantes (elles ne sont pas liées).

H_1 : A et B ne sont pas indépendantes (elles sont liées).

Procédure

On construit le tableau de contingence correspondant au croisement des 2 variables. Ce tableau est le tableau d'effectifs réellement observés n_{ij} ($i=1, \dots, K_A$ et $J=1, \dots, K_B$).

$$n_{ij} = \frac{n_i \times n_j}{n} ; i=1, \dots, K_A \text{ et } J=1, \dots, K_B$$

Par ailleurs, on construit le tableau des effectifs théoriques n'_{ij} qui sont calculés dans l'hypothèse où les deux variables sont indépendantes.

On cherche à caractériser l'ensemble des écarts entre les effectifs observés et les effectifs théoriques.

Critère du test et conclusions

On calcule : un coefficient, le Chi deux (χ^2), comme suit;

$$\chi_c^2 = \sum_{j=1}^{K_B} \sum_{i=1}^{K_A} \frac{(n_{ij} - n'_{ij})^2}{n'_{ij}}$$

On compare ce χ^2 calculé à un χ^2 théorique lu généralement dans une table préfabriquée pour un nombre de degrés de liberté égal à $(K_A-1)(K_B-1)$ et pour un seuil de signification α généralement égal à 1% ou à 5%.

Il faut choisir α pour avoir la conclusion du test.

Dans le cas où le risque de rejet de l'hypothèse H_0 est compris entre 1% et 5%, le symbole tricolore est orange. Il nous indique que le risque est faible, mais qu'il existe. Nous pouvons alors conclure à une liaison des 2 variables mais le risque de nous tromper reste encore assez important.

Dans le cas où le risque de rejet de l'hypothèse H_0 est inférieur à 1%, le symbole tricolore est vert. Le test nous indique que nous pouvons sans crainte affirmer que les variables sont indépendantes.

Si $(K_A-1)(K_B-1) \geq 2$, c'est le test du χ^2 qui est effectué.

Dans le cas où $(K_A-1)(K_B-1)=1$, les options Yates et Fisher sont actives pour nous permettre de choisir l'un ou l'autre des tests.

c) Valeur d'un test

Tableau 3 : Tableau de contingence à deux lignes, deux colonnes

	Critère pathologique présent	Critère pathologique absent
Valeur PCT $\geq$ valeur seuil	a (VP)	b (FP)
Valeur PCT $<$ valeur seuil	c (FN)	d (VN)
	n_1	n_2

VP= vrais positifs (test positif et le critère pathologique est présent)

FP= faux positifs

FN= faux négatifs

VN= vrais négatifs

Sensibilité (Se) : $Se = \frac{VP}{VP + FN}$ = fréquence de la positivité de la PCT dans la maladie ; elle exprime l'aptitude de la PCT à détecter tous les cas de la maladie. Lorsque la sensibilité est égale à 1 la PCT est constante dans la maladie.

Spécificité (Sp) : $Sp = \frac{VN}{FP + VN}$ = fréquence de la négativité de la PCT chez les non malades ; elle exprime l'aptitude de la PCT à ne diagnostiquer que les cas de cette maladie. Lorsque la spécificité est égale à 1, la PCT est positive uniquement chez les malades.

Valeur prédictive positive (VPP) : $VPP = \Pr (M / T+) =$ probabilité d'avoir la maladie quand le test est positif.

Valeur prédictive négative (VPN) : $VPN = \Pr (M- / T-) =$ probabilité de ne pas être malade quand le test est négatif.

On peut calculer ces probabilités à l'aide du théorème de Bayes :

$$\Pr (M/T+) = \frac{\Pr(M). \Pr(T+ / M)}{\Pr(M). \Pr(T+ / M) + \Pr(M-). \Pr(T+ / M-)}$$

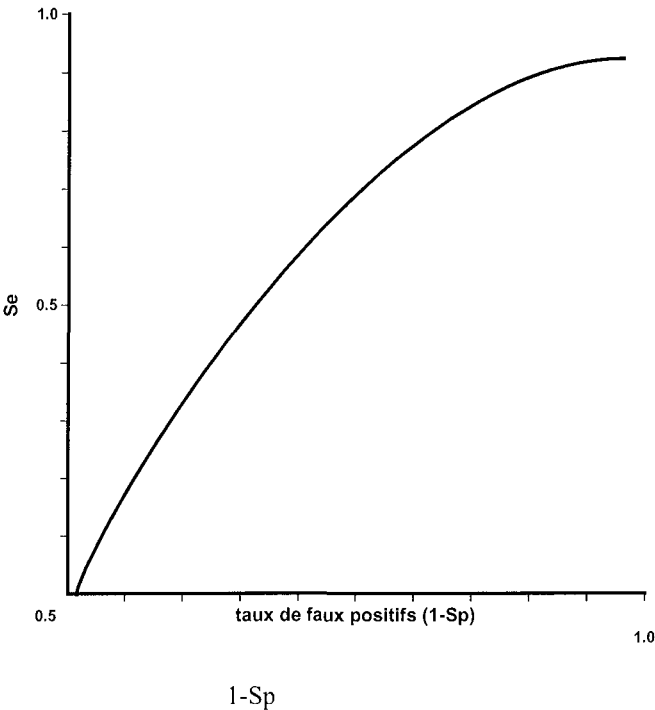
$\Pr(M) = p$ = probabilité a priori de la maladie estimée par la fréquence de la maladie ou prévalence. Soit :

$$VPP = \frac{pSe}{pSe + (1 - p)(1 - Sp)}$$

$$VPN = \frac{pSp}{pSp + (1 - p)(1 - Se)}$$

Courbe de ROC (Receiver Operating Characteristing Curve) : Dans le cas d'un test quantitatif continu, la courbe de ROC permet de représenter les différentes

valeurs seuil du test. Pour chaque valeur seuil, on porte en ordonnée la sensibilité et en abscisse 1-Spécificité.



C.RESULTATS

1. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES

La moyenne d'âge des 108 patients inclus dans cette étude est de 59 ans (19-94 ans) tout sexe confondu. Elle s'élève à 61 ans pour les hommes et 56 ans pour les femmes.

La répartition selon le sexe se fait de la manière suivante :

- 70.4 % d'hommes soit N = 76
- 29.6 % de femmes soit N = 32

2. VARIATIONS DE LA PCT

Nous avons différencié 3 groupes de patients selon leur statut hémodynamique :

- groupe CS = patients présentant un choc septique,
- groupe CNS = patients présentant un choc autre que septique (cardiogénique, hypovolémique),
- groupe NC = patients ne présentant pas de choc.

Vingt-sept patients présentaient un choc septique, 25 présentaient un autre choc et 56 patients n'avaient pas de choc.

Les différents résultats sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 4 : Valeurs et pourcentages des chocs de notre étude

Groupes	Nombre de patients
CS	27 (25 %)
CNS dont :	25 (23.1 %)
choc hypovolémique	9 (8.3 %)
choc cardiogénique	16 (14.8 %)
NC	56 (51.9 %)

Nous avons également différencié 3 groupes de patients en fonction de la présence ou de l'absence de signes infectieux :

- groupe I = présence de signes infectieux,
- groupe NI = absence de signes infectieux,
- groupe II = infection indéterminée.

Quatre-vingt patients avaient une infection, 18 patients ne présentaient pas d'infection et 10 patients présentaient des signes potentiels d'infection sans preuve bactériologique fondée.

Les différents résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Valeurs et pourcentages des infections de notre étude

Statut infectieux	Nombre de patients
Infection	80 (74 %)
Non infecté	18 (16.7 %)
Infection indéterminée	10 (9.3 %)

Parmi les différentes pathologies infectieuses rencontrées dans le groupe I, on observe une nette prépondérance des infections pulmonaires (plus de la moitié des cas), suivies de loin par des infections post chirurgie digestive (6 cas), des médiastinites (4 cas) et des infections urinaires (3 cas). Le détail de ces diverses infections figure dans le tableau suivant.

Tableau 6 : Détail pathologies infectieuses

Pathologies infectieuses	Nombre de patients
Surinfection bronchique	2
Sinusite	1
Pneumopathie	54
Pancréatite	1
Ostéite	1
Médiastinite	4
Légionellose	1
Infection urinaire	3
Gastro-entérite	1
Gangrène gazeuse	2
Fasciite	1
Erysipèle	1
Chirurgie digestive	6
Aspergillose	1
Abcès rénal	1

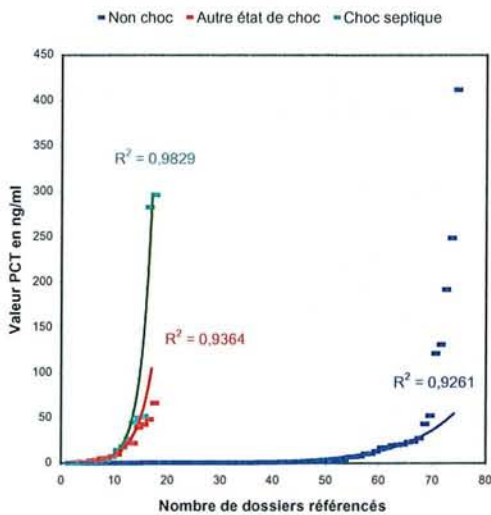
Nous avons enfin répertorié 47 patients qui présentaient un SIRS (Choc septique exclu).

Répartition des résultats

Sur l'ensemble des dossiers étudiés, 6 patients ont une PCT < 0.08 ng/ml, 39 patients ont une PCT comprise entre 0.08 et 0.5 ng/ml, 39 patients ont une PCT comprise entre 0.5 et 20 ng/ml, et 24 patients ont une PCT > 20 ng/ml.

La valeur maximale observée dans notre population s'élève à 885.50 ng/ml (dossier n°105).

Etats de choc et valeurs de PCT



Dans le schéma ci-contre, nous avons à l'aide des données de notre étude tenté de mettre en évidence les variations de valeurs de PCT de trois sous populations constituées des « non-chocs », des « autres états de chocs » et des « chocs septiques ». Nous avons dans un premier temps ordonné les valeurs de PCT de façon croissante dans les trois sous populations, puis nous les avons distinguées par un code couleur différent. Enfin comme les différences n'apparaissaient pas significativement sur le graphique notamment entre les populations « chocs septiques » et « autres états de chocs » nous avons fait apparaître des courbes de régression exponentielles et annoter leur coefficient de détermination selon le même code couleur.

L'analyse de ce graphique permet de dire que pour des coefficient de détermination proche de l'unité (attestant que le modèle algorithmique choisi représente correctement la répartition des valeurs numériques) la sous population « chocs septiques » présente des valeurs de PCT situées au dessus de celle des deux autres sous population toutes proportion d'effectif gardées par ailleurs : courbe verte située au dessus des autres.

	Moyenne	Ecart à la moyenne
Autre état de choc	17.3	16.2
Choc septique	57.9	47.1
Non choc	19.8	29.2

Les données des calculs de moyennes donnent pour ces trois sous populations les valeurs de PCT respectives suivantes exprimées en ng/ml accompagnées de leur écart à la moyenne reflet de la dispersion de la valeur calculée comme le montre le tableau ci-contre. On remarquera que la moyenne de la PCT dans la population « Non-choc » est supérieure à celle da la population

« Autre état de choc ». ceci est du à la plus grande dispersion entre les deux populations.

Résultats négatifs

- Parmi les patients du **groupe choc septique** (N=27), seuls 3 dosages de la **PCT sont négatifs** (dossiers n° 3-81-107). Pour le dossier n°3, le dosage a été effectué à l'entrée et le patient est décédé trois jour plus

tard ; pour le dossier n° 81 le dosage a eu lieu 19 jours après la mise en route d'un traitement par antibiotiques. Quant au dossier n° 107, les différents paramètres cliniques, biologiques et bactériologiques ne se positivent que 4 jours après le dosage de la PCT et le patient est décédé 3 jours plus tard.

- Parmi les patients présentant **une infection déterminée** (N=80), on retrouve 26 dosages de la **PCT négatifs** (dossiers n° 3-5-6-7-8-11-14-15-21-26-32-33-42-50-54-57-71-74-75-81-84-89-101-104-107-108). Sur ces 26 dossiers on comptabilise 10 pneumopathies, 4 surinfections bronchiques, 1 légionellose, 1 pleurésie, 3 chocs septiques (dossiers 3-81-107 précédemment cités), 1 médiastinite, 1 sinusite, 1 ostéite, 3 infections urinaires basses, 1 péritonite. Pour 8 d'entre eux, une antibiothérapie était installée depuis au moins 4 jours au moment du dosage ; pour 5 d'entre eux, le diagnostic d'infection est antérieur au dosage d'au moins 6 jours (avec un maximum de 20 jours d'intervalle).
- Parmi les patients du groupe **choc non septique** (N= 25), on retrouve 8 dosages de la **PCT négatifs** (dossiers n°8-11-42-55-70-80-92).
- Parmi les résultats négatifs attendus on retrouve 10 patients du groupe NI, 1 patient du groupe II.

Résultats positifs

- Parmi les patients ne présentant **pas d'infection** (N=18), 8 dosages de la procalcitonine sont **supérieurs à 0.5 ng/ml** (n°10-38-40-41-44-47-59-99) ; l'éventail des résultats s'échelonne de 0.51 ng/ml à 66.2 ng/ml. Les pathologies retrouvées sur ces 8 dossiers sont les suivantes : 1 embolie pulmonaire, 3 arrêts cardio-respiratoires, 2 insuffisances respiratoires aigües, 3 pathologies neurologiques, 1 insuffisance cardiaque, 1 asthme suraigu, 1 dissection aortique opérée, 2 états de choc autres que septiques. Un dossier (n°44) associe trois de ces pathologies avec une PCT à 66.2 ng/ml. Deux dossiers associent deux de ces pathologies (n°40-41) avec des PCT respectives de 27.4 ng/ml et 0.52 ng/ml.
- Parmi les patients du groupe II (infection indéterminée, N=10), 9 dosages de la PCT sont positifs. Les valeurs retrouvées sont échelonnées de 1.07 ng/ml à 39.5 ng/ml. Huit cas ont été mis sous antibiotiques dont 4 le jour du dosage ou le lendemain (dossiers n°27-28-45-51-56), 2 plus de deux jours après le jour du dosage (dossiers n°28-51), et 2 étaient déjà sous antibiotiques (dossiers n°60-100). Sur ces mêmes dossiers, 6 patients ont bénéficié d'un traitement par amines pressives (dossiers n° 24-27-45-56-60-65) dont 4 le jour du dosage (n° 24-45-56-65) ; ces 6 dossiers correspondent à 4 états de choc (n° 24-27-45-60), et 2 étiquetés absence de choc (n° 56-65) qui étaient respectivement une insuffisance ventriculaire gauche et un état de mal asthmatique.
- Parmi les patients du groupe **choc non septique** (N = 25), 17 patients ont une **PCT positive** (dossiers n° 12-18-19-24-27-29-44-45-60-67-73-77-85-86-95-97-99). Il s'agit de 12 chocs cardiogéniques (dont 7 avec

- une infection déterminée) et 5 chocs hypovolémiques (dont 3 avec une infection déterminée et 1 avec une néoplasie hématologique évolutive).
- Parmi les résultats positifs attendus, on retrouve 24 patients du groupe choc septique (CS = 27) et 54 patients du groupe infectés (I = 80).

Valeurs élevées

Vingt-quatre patients ont une PCT supérieure à 20 ng/ml (dossiers n°1-12-18-20-22-25-40-44-45-52-64-66-69-73-78-82-87-88-91-93-94-98-105-106). Parmi ces dossiers on retrouve 12 chocs septiques, 3 chocs non septiques associés à une infection documentée, 1 choc non septique associé à une néoplasie évolutive, 1 choc non septique post chirurgie digestive, 1 choc non septique associé à un arrêt cardio-respiratoire, 3 infections dans un contexte de chirurgie digestive lourde, 1 pneumopathie, 1 arrêt cardio-respiratoire dans un contexte de chirurgie orthopédique et d'hémorragie digestive et 1 arrêt cardio-respiratoire sur crise d'asthme suraigü.

Le dossier n° 105 présente les valeurs les plus élevées avec un premier dosage à 17.6 ng/ml suivi 6 jours plus tard par une PCT à 885.5 ng/ml puis 637 ng/ml. Il s'agit d'un choc septique à point de départ digestif avec chirurgie digestive lourde itérative concomitante.

3. EVALUATION DIAGNOSTIQUE ET TESTS STATISTIQUES

a) Choc septique versus choc non septique

Nous avons calculé le pouvoir discriminant de la procalcitonine pour distinguer les cas étiquetés choc septique des cas étiquetés choc non septique en faisant varier le seuil de la PCT à 0.5, 2 et 10 ng/ml. Voici les résultats dans les tableaux ci-dessous :

	<i>PCT >= 0.5</i>	<i>PCT < 0.5</i>
<i>choc septique</i>	24	3
<i>choc non septique</i>	17	8

Se = 0.89

Sp = 0.32

VPP = 0.59

VPN = 0.73

$\chi^2 = 3.40$; la valeur de p correspondant à un degré de liberté est comprise entre 0.10 et 0.05 donc supérieure à $\alpha = 0.05$, on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle d'équivalence des deux résultats de PCT: la différence n'est pas significative.

	<i>PCT >= 2</i>	<i>PCT < 2</i>
<i>choc septique</i>	19	8
<i>choc non septique</i>	14	11

Se = 0.58
 Sp = 0.58
 VPP = 0.70
 VPN = 0.44

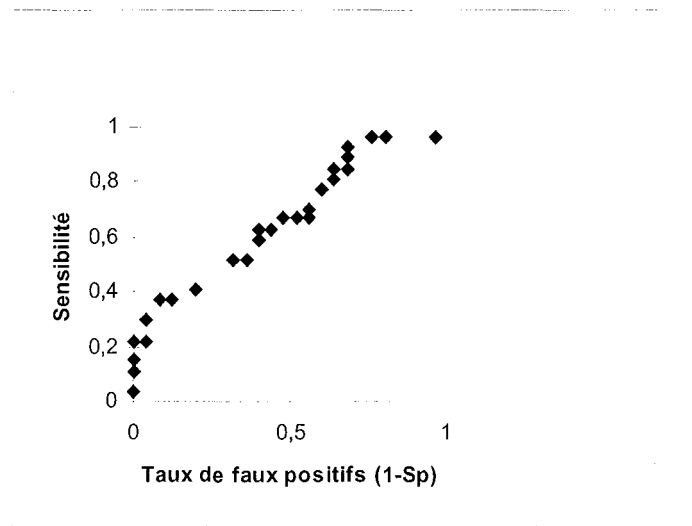
$\chi^2 = 1.16$; la valeur de p correspondant à un degré de liberté est comprise entre 0.30 et 0.20 donc supérieure à $\alpha = 0.05$, on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle d'équivalence des deux résultats de PCT: la différence n'est pas significative.

	<i>PCT >= 10</i>	<i>PCT < 10</i>
<i>choc septique</i>	14	13
<i>choc non septique</i>	8	17

Se = 0.52
 Sp = 0.68
 VPP = 0.64
 VPN = 0.57

$\chi^2 = 3.10$; la valeur de p correspondant à un degré de liberté est comprise entre 0.10 et 0.05 donc supérieure à $\alpha = 0.05$, on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle d'équivalence des deux résultats de PCT: la différence n'est pas significative.

Tableau 7 : Courbe de ROC , pour une valeur seuil de la PCT variant de 0.1 à 300 appliquée au Chi deux comparant la population choc septique et la population autres chocs.



b) Choc septique versus SIRS (Systemic inflammatory response Syndrome)

Nous avons calculé le pouvoir discriminant de la procalcitonine pour distinguer les cas étiquetés choc septique des cas étiquetés SIRS en faisant varier le seuil de la PCT à 0.5, 2 et 10 ng/ml. Le groupe des patients SIRS comprend tous les patients autres que ceux présentant un choc septique et réunissant les critères établis par l'ACCP et la SCCM précédemment cités. Voici les résultats dans les tableaux ci-dessous :

	<i>PCT >= 0.5</i>	<i>PCT < 0.5</i>
<i>choc septique</i>	24	3
<i>SIRS</i>	26	21

Se = 0.89

Sp = 0.45

VPP = 0.48

VPN = 0.88

$\chi^2 = 8,82$; la valeur de p
correspondant à un degré de liberté est
comprise entre 0.01 et 0.001, inférieure
à $\alpha = 0.05$, on peut donc rejeter
l'hypothèse nulle d'équivalence des
deux résultats de PCT: **la différence est
significative.**

Pouvoir discriminant du dosage de la PCT pour un seuil à 2 ng/ml pour distinguer les cas étiquetés choc septique des cas étiquetés SIRS de la population :

	<i>PCT</i> >= 2	<i>PCT</i> <2
<i>choc septique</i>	19	8
<i>SIRS</i>	18	29

Se = 0.70

Sp = 0.62

VPP = 0.51

VPN = 0.78

$\chi^2 = 7.06$; la valeur de p correspondant à un degré de liberté est comprise entre 0.01 et 0.001, inférieure à $\alpha = 0.05$, on peut donc rejeter l'hypothèse nulle d'équivalence des deux résultats de PCT: **la différence est significative.**

Pouvoir discriminant du dosage de la PCT pour un seuil à 10 ng/ml pour distinguer les cas étiquetés choc septique des cas étiquetés SIRS de la population :

	<i>PCT</i> >= 10	<i>PCT</i> <10
<i>choc septique</i>	14	13
<i>SIRS</i>	10	37

Se = 0.52

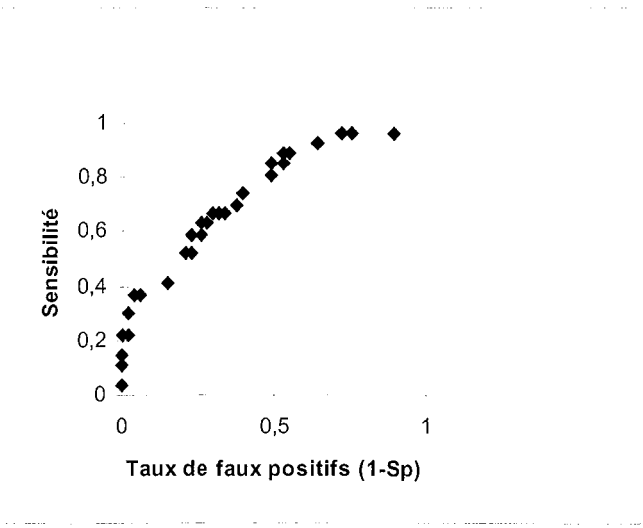
Sp = 0.79

VPP = 0.58

VPN = 0.74

$\chi^2 = 7.32$; la valeur de p correspondant à un degré de liberté est comprise entre 0.01 et 0.001, inférieure à $\alpha = 0.05$, on peut donc rejeter l'hypothèse nulle d'équivalence des deux résultats de PCT: **la différence est significative.**

Tableau 8 : Courbe de ROC , pour une valeur seuil de la PCT variant de 0.1 à 300 appliquée au Chi deux comparant la population choc septique et la population SIRS.



c) *Infection versus absence d'infection*

Nous avons calculé le pouvoir discriminant de la procalcitonine pour distinguer les cas étiquetés infectieux des cas étiquetés non infectieux en faisant varier le seuil de la PCT à 0.5, 2 et 10 ng/ml.

Les patients appartenant au groupe dit "infection indéterminée" ont été exclus des calculs. Les résultats figurent dans les tableaux ci-dessous :

	<i>PCT</i> >= 0.5	<i>PCT</i> < 0.5
<i>infectieux</i>	52	28
<i>non infectieux</i>	8	10

Se = 0.65
Sp = 0.56
VPP = 0.87
VPN = 0.26

$\chi^2 = 2.62$; la valeur de p correspondant à un degré de liberté est comprise entre 0.2 et 0.1, donc supérieure à $\alpha = 0.05$, on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle d'équivalence des deux résultats de PCT: la différence n'est pas significative.

Pouvoir discriminant du dosage de la PCT pour un seuil à 2 ng/ml pour distinguer les cas étiquetés infectieux des cas non infectieux :

	<i>PCT</i> >= 2	<i>PCT</i> < 2
<i>infectieux</i>	41	39
<i>non infectieux</i>	4	14

Se = 0.91
Sp = 0.26
VPP = 0.51
VPN = 0.78

$\chi^2 = 4.99$; la valeur de p correspondant à un degré de liberté est comprise entre 0.05 et 0.02, donc inférieure à $\alpha = 0.05$, on peut rejeter l'hypothèse nulle d'équivalence des deux résultats de PCT: **la différence est significative.**

Pouvoir discriminant du dosage de la PCT pour un seuil à 10 ng/ml pour distinguer les cas étiquetés infectieux des cas non infectieux :

	<i>PCT >= 10</i>	<i>PCT < 10</i>
<i>infectieux</i>	27	53
<i>non infectieux</i>	4	14

Se = 0.87 $\chi^2 = 0.90$; la valeur de p
 Sp = 0.21 correspondant à un degré de liberté est
 VPP = 0.34 comprise entre 0.50 et 0.30, supérieur
 VPN = 0.78 à $\alpha = 0.05$, on ne peut pas rejeter
 l'hypothèse nulle d'équivalence des
 deux résultats de PCT: la différence
 n'est pas significative.

4. MORBIDITE, MORTALITE

Sur l'ensemble de la population, le nombre de décès s'élève à 31 (soit 29.6 % des 108 patients).

- ♦ Parmi les 39 patients ayant une PCT négative, 6 sont décédés (soit 15.4 % des 39) ; le délai moyen de survenue du décès est de 38.3 jours avec un écart type de 50.1.
- ♦ Parmi les 57 patients ayant une PCT comprise entre 0.5 et 2 ng/ml, 10 sont décédés (soit 17.5 % des 57) ; le délai moyen de survenue du décès est de 26 jours avec un écart type de 39.1.
- ♦ Parmi les 24 patients ayant une PCT supérieures à 20, 15 sont décédés (soit 62.4 % des 24) ; le délai moyen de survenue du décès est de 12.4 jours avec un écart type de 13.9.

La PCT moyenne calculée chez ces patients décédés est de 57.5 ng/ml (avec un écart type de 79.5).

Sur la population présentant un choc septique (N = 27) et dont la PCT est supérieure à 20 ng/ml (N = 11) on observe 8 décès (soit 29.6 % de l'ensemble des chocs septiques et 72.8 % des chocs septiques avec une PCT ≥ 20 ng/ml). Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 9 : chocs septiques / mortalité

	<i>PCT > 20 ng/ml</i>	<i>PCT < 20 ng/ml</i>	<i>Total</i>
<i>CS décédés</i>	8	7	15
<i>CS vivants</i>	3	9	12
<i>Total</i>	11	16	27

Recherche d'une liaison PCT élevée/gravité

L'application du test diagnostic est la suivante : avoir une PCT ≥10 ng/ml et un IGS ≥30 :

	<i>PCT ≥ 10 ng/ml</i>	<i>PCT < 10 ng/ml</i>
<i>un IGS ≥ 30</i>	27	44
<i>un IGS < 30</i>	1	18

Se = 0.96

Sp = 0.29

VPP = 0.38

VPN = 0.95

$\chi^2 = 7.51$; la valeur de p correspondant à un degré de liberté est comprise entre 0.005 et 0.01, inférieur à $\alpha = 0.05$, on peut donc rejeter l'hypothèse nulle d'équivalence des deux résultats de PCT:
la différence est significative.

5. AUTRES PARAMETRES

a) Signes cliniques

Les signes cliniques les plus représentatifs parce qu'ils figurent dans tous les dossiers étudiés sont : la fièvre, la tachycardie, l'hypotension.

Le jour du dosage de la PCT (soit J0), la fièvre est le signe clinique le plus fréquent avec 78 cas répertoriés sur les 108 dossiers (soit 72.2% de la population étudiée) ; la tachycardie est présente chez 44 patients (soit 40.7% de la population étudiée) ; l'hypotension n'apparaît que dans 26 dossiers (soit 24% de la population étudiée).

Le tableau suivant récapitule l'ensemble des résultats obtenus.

Tableau 10 : Détail des signes cliniques à J0

Signes cliniques présents à J0	Nombre de cas
Fièvre	78 (72.2 %)
frissons	2 (1.9 %)
Hypotension	26 (24.1 %)
Signes neurologiques	1 (0.9 %)
Polypnée	6 (5.5 %)
Signes cutanés	6 (5.5 %)
Tachycardie	44 (40.7 %)

b) *Signes bactériologiques*

Sur les 108 dossiers de l'étude, 68 ont des résultats bactériologiques positifs.

Les 68 dossiers ayant une bactériologie positive totalisent un nombre de 124 résultats positifs avec identification d'au moins un germe.

Les principaux sites de prélèvement impliqués sont les suivants :

- prélèvements trachéo-bronchique,
- hémocultures,
- urines,
- prélèvements cutanés,
- prélèvements ORL.

Leur répartition est représentée dans le schéma ci-après ; les valeurs chiffrées figurent dans le tableau suivant.

Tableau 11 : Nombre de résultats bactériologiques positifs

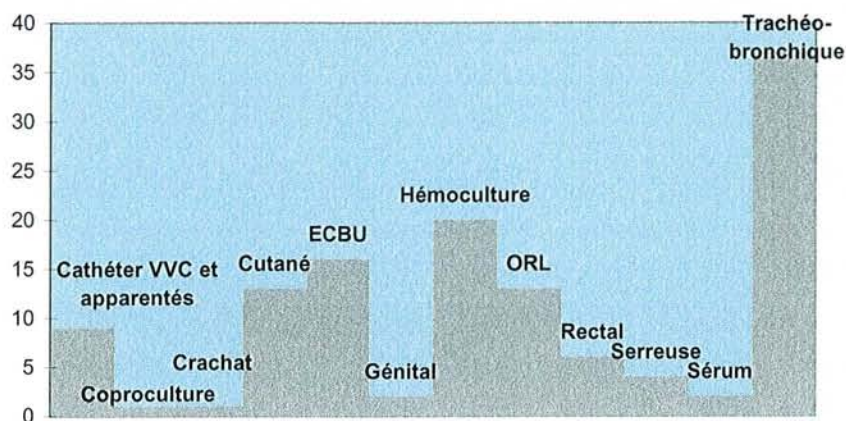


Tableau 12 : Site de prélèvement

Site de prélèvement	N	%
Cathéter VVC et apparentés	9	7,3 %
Coproculture	1	0,8 %
Crachat	1	0,8 %
Cutané	13	10,5 %
ECBU	16	12,9 %
Génital	2	1,6 %
Hémoculture	20	16,1 %
ORL	13	10,5 %
Rectal	6	4,8 %
Séreuse	4	3,2 %
Sérum	2	1,6 %
Trachéo-bronchique	37	29,8 %
Total effectif	124	

Le nombre de micro-organismes identifiés par prélèvement varie de 1 à 4 ; il existe cependant une nette prépondérance pour la présence d'un seul germe.

Les résultats apparaissent dans le tableau suivant.

Tableau 13 : Prélèvements bactériologiques positifs (1)

Prélèvement revenant positif pour	N	%
un seul micro-organisme	76	62,8 %
deux micro-organismes	29	24,0 %
trois micro-organismes	13	10,7 %
quatre micro-organismes	3	2,5 %
total effectif	121	

Remarque : sur un prélèvement d'urine des antigènes solubles ont été recherchés et sur deux prélèvements sériques des anticorps ont été recherchés, ce qui ramène l'effectif des résultats positifs à 124.

On obtient un total de 185 micro-organismes identifiés sur les 124 prélèvements effectués.

Les trois classes de micro-organismes les plus fréquemment retrouvées sont : les bacilles Gram négatif (BGN), les cocci Gram positif (CGP) et les levures.

Parmi les BGN, on remarque un monopole de l'*Escherichia Coli* et du bacille pyocyanique.

Parmi les CGP, le staphylocoque doré est le chef de file.

Tous ces résultats figurent dans les tableaux suivants.

Tableau 14 : Détails des familles micro-organiques

classe	N	%
actinomycètes	3	1,6 %
bacilles Gram négatif	81	43,8 %
bactéries spiralées	2	1,1 %
cocci Gram négatif	1	0,5 %
cocci Gram positif	75	40,5 %
diplocoques Gram négatif	1	0,5 %
diplocoques Gram positif	5	2,7 %
levures	15	8,1 %
virus	2	1,1 %
Total	185	

Tableau 15 : Détail des Bacilles Gram négatifs(BGN)

BGN	N	%
acinetobacter	3	3,7 %
bacille pyocyannique	18	22,2 %
bacteroides	2	2,5 %
citrobacter	2	2,5 %
enterobacter	3	3,7 %
E. coli	22	27,2 %
haemophilus influenzae	8	9,9 %
haemophilus para-inf.	4	4,9 %
Klebsiella	8	9,9 %
légionella	1	1,2 %
morganella	4	4,9 %
protéus	5	6,2 %
serratia	1	1,2 %
Total	81	100 %

Tableau 16 :Détail des Cocci Gram positifs (CGP)

CGP	N	%
entérocoques	13	17,3 %
peptostreptococcus	1	1,3 %
staphylocoque aureus	38	50,7 %
staphylocoque epidermidis	6	8 %
staphylocoque autre	1	1,3 %
streptocoque pneumoniae	1	1,3 %
streptocoque A	12	16 %
streptocoque autre	3	4 %
total	75	100 %

On obtient un total de 185 micro-organismes identifiés sur l'ensemble des 124 prélèvements. En fait 60 germes différents sont répartis sur ces 185 résultats et les cinq plus fréquents d'entre eux représentent près de la moitié (48 %) des résultats positifs.

Leur répartition figure dans le tableau suivant.

Tableau 17 : Prélèvements bactériologiques positifs (2)

Prélèvement revenant positif pour	N	%
1. staphylocoques	41	20,3 %
2. escherichia coli	22	10,9 %
3. bacille pyocyanique	18	8,9 %
3. candida albicans	13	6,4 %
5. entérocooccus sp	11	5,4 %
6. ... etc. autres	97	
total	202	

⇒ 48 %

c) Pouvoir discriminant du dosage de la PCT pour distinguer les infections selon le germe

Les classes de germes retenus pour l'étude statistique sont : les bacilles Gram négatifs et les cocci Gram positifs puisqu'ils totalisent ensemble plus de 85 % (85.6 %) des résultats bactériologiques positifs.

Nous avons regroupé les dossiers selon les critères suivants :

• infection à bacille Gram négatif.....	critère A
• infection à cocci Gram positif.....	critère B

Nous avons effectué sur chaque sous population un test diagnostique au seuil de 2 ng/ml afin de mettre en évidence une spécificité de la procalcitonine pour un germe. Nous avons donc testé chacune des sous populations ci-dessus versus le reste de la population infectée. Dans ces tests le site de prélèvement est indifféremment le sang, un cathéter, un prélèvement urinaire ou un prélèvement cutané

Les résultats figurent dans le tableau suivant :

Tableau 18 : Test de chi deux sur différents critères (voir ci-dessus)

	N=effectif	Se	Sp	VPP	VPN	χ^2
Critères A	31	0,53	0,54	0,18	0,86	0,26
Critères B	24	0,67	0,57	0,24	0,89	3,28

Seul le test statistique effectué sur la sous population correspondant au critère B met en évidence une différence significative (pour $\alpha = 0.10$) ; il existe une différence statistiquement significative pour une PCT supérieure à 2 ng/ml entre les patients présentant une infection à cocci Gram positif et les autres patients infectés.

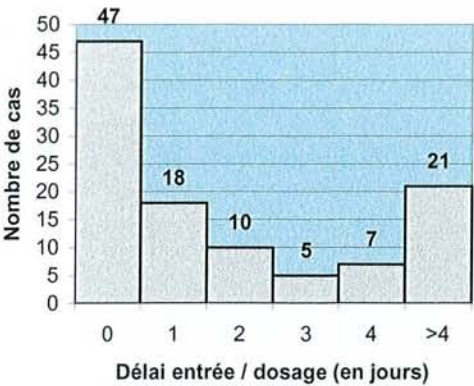
6. METHODOLOGIE LOCALE

a) Délai entrée/dosage

Le pourcentage le plus élevé correspond à un délai nul c'est-à-dire un dosage effectué à l'entrée du patient (N = 47 soit 43.5 % de la population).

Le délai maximal observé s'élève à 75 jours (dossier n° 90) ; il s'agit d'un patient entré pour détresse respiratoire après chirurgie cardiaque ; au moment du dosage il n'y a en dehors d'un pic fébrile isolé pas de signes cliniques, biologiques ou bactériologiques qui soient positifs ; la PCT est inférieure à 0.5 ng/ml.

Le délai moyen obtenu entre jour de dosage et jour d'entrée est égal à 5 jours (avec un écart de 75 jours!).



b) Dosages/signes cliniques

- ◆ Parmi les 21 patients prélevés plus de 4 jours après leur admission, 20 ont eu au moins 1 jour de fièvre, 4 ont eu au moins 1 jour d'hypotension, 9 ont eu au moins 1 jour de tachycardie.
- ◆ Parmi les 7 patients prélevés 4 jours après leur admission, 6 ont eu au moins 1 jour de fièvre, 4 ont eu au moins 1 jour d'hypotension, 2 ont eu au moins 1 jour de tachycardie.
- ◆ Parmi les 5 patients prélevés 3 jours après leur admission, 4 ont eu au moins un jour de fièvre, 4 ont eu au moins 1 jour d'hypotension, 3 ont eu au moins 1 jour de tachycardie.
- ◆ Parmi les 10 patients prélevés 2 jours après leur admission, 8 ont eu au moins 1 jour de fièvre, 7 ont eu au moins 1 jour d'hypotension, 8 ont eu au moins 1 jour de tachycardie.
- ◆ Parmi les 18 patients prélevés la veille de leur admission, 9 ont eu au moins 1 jour de fièvre, 3 ont eu au moins 1 jour d'hypotension, 7 ont eu au moins 1 jour de tachycardie.
- ◆ Parmi les 47 patients prélevés le jour de leur admission, 36 ont eu au moins 1 jour de fièvre, 22 ont eu au moins 1 jour d'hypotension, 22 ont eu au moins 1 jour de tachycardie.

Les résultats avec la fréquence en pourcentage des signes cliniques inhérents à chacun des six groupes sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 19 : signes cliniques / groupes

Délai entrée/dosage en jour	Nombre de cas	Fréquence de la fièvre en %	Fréquence de l'hypotension en %	Fréquence de la tachycardie en %
0	47	76.6 %	46.8 %	46.8 %
1	18	50 %	16.7 %	38.9 %
2	10	80 %	70 %	80 %
3	5	80 %	80 %	60 %
4	7	85.7 %	57.1 %	28.6 %
>4	21	95.3 %	19 %	42.9 %

Lorsque les patients sont prélevés le jour de leur admission, il y a une association fréquente (quasiment 1 fois sur 2) des trois symptômes ; en revanche, lorsque les patients bénéficient d'un dosage de la PCT en cours d'hospitalisation, la fièvre est le seul signe clinique quasi omniprésent ; elle semble donc être l'élément phare dans la décision du dosage de la procalcitonine.

c) **Dosage/bactériologie**

Sur l'ensemble des prélèvements effectués et retrouvés positifs, plus de la moitié (N = 58) sont postérieurs au dosage de la PCT, un quart lui sont concomitants, et un tiers lui sont antérieurs.

L'intervalle de temps comprenant les 4 jours avant et les 4 jours après le dosage comprend 81% de l'ensemble des résultats bactériologiques.

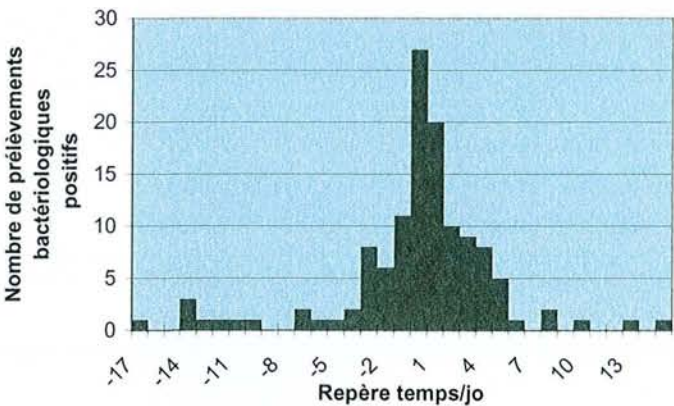
Le tableau suivant permet de visualiser les proportions et effectifs des résultats positifs des examens bactériologiques en fonction de la date de dosage de la PCT.

Tableau 20 Bactériologie positive/date dosage PCT

Jour/dosage de la PCT	% d'examens bactériologiques positifs	Nombre d'examens bactériologiques positifs
Avant j0	31 %	39
j0	22 %	27
Après j0	47 %	58
De j-4 à j+4	81 %	100
	total examens bactériologiques	124

La courbe suivante permet de mieux visualiser la répartition des examens bactériologiques positifs par rapport au dosage de la procalcitonine.

Tableau 21 : Prélèvements bactériologiques positifs/date de dosage PCT



On observe un pic à j0, j1, j2 ; compte tenu du délai nécessaire pour identifier la présence ou non d'un micro-organisme, il apparaît que, dosage de la PCT et preuve apportée d'infection sont concomitantes globalement dans la démarche diagnostique.

d) Aspects thérapeutiques

Antibiothérapie

Les patients traités par antibiothérapie au cours de l'hospitalisation sont au nombre de 81 (soit 75 % de la population totale) ; 13 d'entre eux étaient déjà sous antibiothérapie à l'entrée.

La durée moyenne du traitement est de 11.05 jours.

Le nombre de patients traités par antibiothérapie avant le dosage de la PCT s'élève à 60 (soit 74.1 % des 81 cas). Quarante et un d'entre eux ont une PCT ≥ 0.5 ng/ml et 19 ont donc une PCT < 0.5 ng/ml.

Le nombre de patients traités par antibiothérapie après le dosage de la PCT s'élève à 21 (soit 25.9 % des 81 cas). Treize d'entre eux ont une PCT ≥ 0.5 ng/ml et 8 ont donc une PCT < 0.5 ng/ml.

Catécholamines

Les patients traités par catécholamines au cours de l'hospitalisation sont au nombre de 56 (soit 51.8 % de la population totale) ; 13 d'entre eux étaient déjà sous catécholamines à l'entrée.

La durée moyenne du traitement est de 4.9 jours.

Le nombre de patients traités par catécholamines avant le dosage de la PCT s'élève à 47 (soit 83.9 % des 56 cas). Trente-huit d'entre eux ont une PCT ≥ 0.5 ng/ml et 9 ont donc une PCT < 0.5 ng/ml.

Le nombre de patients traités par catécholamines après le dosage de la PCT s'élève à 9 (soit 16.1 % des 56 cas). Six d'entre eux ont une PCT ≥ 0.5 ng/ml et 3 ont donc une PCT < 0.5 ng/ml.

Macromolécules

Les patients traités par macromolécules au cours de l'hospitalisation sont au nombre de 59 (soit 54.6 % de la population totale).

La durée moyenne du traitement est de 1.8 jour.

Le volume moyen administré s'élève à 1095ml.

Le nombre de patients traités par macromolécules avant le dosage de la PCT s'élève à 45 (soit 72.3 % des 59 cas). Trente-six d'entre eux ont une PCT ≥ 0.5 ng/ml et 9 ont donc une PCT < 0.5 ng/ml.

Le nombre de patients traités par macromolécules après le dosage de la PCT s'élève à 14 (soit 23.7 % des 59 cas). Dix d'entre eux ont une PCT ≥ 0.5 ng/ml et 4 ont donc une PCT < 0.5 ng/ml.

Intubation

Le nombre de patients intubés dans l'étude est égal à 78 (soit 72.2 % de l'ensemble de la population) ; 6 d'entre eux l'étaient avant la date d'entrée.

Sur ces 78 patients, 3 seulement ont été intubés après le résultat du dosage de la PCT.

Épuration extra-rénale

Le nombre de patients ayant bénéficié d'une EER dans l'étude s'élève à 18 (soit 16.6 % des 108 dossiers).

Sept patients ont bénéficié d'une épuration après le dosage de la PCT (soit 38.9 % des 18).

Autres actions thérapeutiques

Treize patients ont bénéficié de transfusion de concentré érythrocytaires. Parmi eux on retrouve 4 chocs septiques (3 ont une PCT > 0.5 ng/ml), 5 chocs non septiques (4 ont une PCT > 0.5 ng/ml), 4 absences de choc (2 ont une PCT > 0.5 ng/ml).

Trois patients ont bénéficié d'une oxygénothérapie hyperbare ; parmi eux on retrouve 1 choc septique ; dans les 3 cas la PCT > 0.5 ng/ml.

Deux patients ont bénéficié d'une contre-pulsion par ballonnet intra-aortique. Il s'agit de 2 états de choc non septiques dont 1 a une PCT > 0.5 ng/ml.

Cinq patients ont bénéficié de traitements immuno-modificateurs. Il s'agit de 4 corticothérapies (2 cas ont une PCT > 0.5 ng/ml) et d'une transfusion d'immunoglobulines (PCT < 0.5 ng/ml).

e) Interférence traitements/PCT

Pour chacune des trois catégories thérapeutiques suivantes (elles représentent la majorité des traitements instaurés en réanimation) nous avons cherché à savoir si elle pouvait être responsable d'une variation de la procalcitonine.

Nous avons donc calculé pour chaque cas le pouvoir discriminant de la PCT à 0.5 ng/ml pour distinguer une population traitée d'une population non traitée. Les résultats sont détaillés ci-dessous :

Antibiothérapie

Il n'existe pas de différence statistique significative ($\chi^2 = 0.06$; $p > 0.25$; $\alpha = 0.05$) entre les deux sous populations traitées soit avant, soit après résultats de PCT pour un seuil de positivité à 0.5 ng/ml.

Catécholamines

Il n'existe pas de différence statistique significative ($\chi^2 = 0.9$; $p > 0.25$; $\alpha = 0.05$) entre les deux sous populations traitées soit avant, soit après résultats de PCT pour un seuil de positivité à 0.5 ng/ml.

Macromolécules

Il n'existe pas de différence statistique significative ($\chi^2 = 0.46$; $p > 0.25$; $\alpha = 0.05$) entre les deux sous populations traitées soit avant, soit après résultats de PCT pour un seuil de positivité à 0.5 ng/ml.

7. PATHOLOGIES INTERCURRENTES

a) Pathologie néoplasique

On retrouve 8 dossiers (1/13/30/45/48/71/79/97) dont 2 (dossiers n°30-71) avec une PCT < 0.5 ng/ml et 6 avec une PCT ≥ 0.5 ng/ml.

Parmi les 6 dossiers avec une PCT positive, on retrouve 1 choc septique sur pneumopathie dans le cadre d'un néo de prostate, 2 chocs septiques sur aplasie médullaire, 1 pleurésie sur syndrome myéloprolifératif, 1 chirurgie cardio-vasculaire compliquée d'un choc septique dans le cadre d'un lymphome et 1 choc cardiogénique sur néo pulmonaire.

Quant aux 2 dossiers à PCT normale, on retrouve une toxicité médicamenteuse avec péritonite pour l'un et une chirurgie cardio-vasculaire avec pneumopathie pour l'autre.

b) brûlures

Un seul dossier (n° 70) est associé à des brûlures en pathologie intercurrente ; il comprend en outre de la traumatologie lourde, des actes chirurgicaux et un état de choc. La PCT était proche de 20 ng/ml.

c) Paludisme

Trois dossiers (n° 9/10/89) présentaient dans leurs antécédents un paludisme sans qu'une forme active ne soit mise en évidence.

On retrouve dans un dossier (n° 10) un état de choc.

Aucun de ces dossiers ne présentait une PCT positive.

d) Traumatologie

Neuf dossiers (26/32/44/48/67/69/70/100/104) présentaient un événement traumatologique s'étalant de j-1 à j-16.

Cinq dossiers sur ces 9 ont bénéficié d'un acte chirurgical thérapeutique. Sur ces 5 dossiers 3 ont une PCT élevée (n°69/70/100) et deux une PCT Normale. Parmi les trois PCT élevées, 2 états de choc seront retrouvés (n°69/100).

Les 4 dossiers n'ayant pas bénéficié d'un acte chirurgical ont des PCT normales. A noter cependant un ACR à j-1 (n°44) avec une PCT à 0.41 ng/ml.

e) Chirurgie

Si on fait exception des cinq actes chirurgicaux post traumatiques vus précédemment, on met en évidence 30 actes chirurgicaux répartis de la manière suivante : 16 chirurgies cardio-vasculaires, 5 chirurgies orthopédiques, 5 chirurgies digestives, 1 neurochirurgie, 1 chirurgie plastique et 1 césarienne.

Parmi les 16 chirurgies cardio-vasculaires, on retrouve 6 chocs septiques (PCT variant de 0.40 à 249 ng/ml, une seule < 0.50 ng/ml) (dossiers n° 3/29/61/90/101/103), 5 chocs autres que septiques (PCT variant de 0.13 à 66.20 ng/ml, 1 seule < 0.5 ng/ml) (dossiers n° 15/21/52/86/92) et 5 absences de choc (PCT

< 0.50 ng/ ml sauf 1 cas 1.26 ng/ml mais associée à 1 ACR à j-2, une hémorragie digestive sur ulcère, et une reprise chirurgicale pour médiastinite) (dossiers n° 19/30/59/63/72).

Parmi les 5 chirurgies orthopédiques (dossiers n° 13/20/22/25/107) les PCT s'échelonnent entre 0.19 et 43.5 ng/ml. Sur le plan hémodynamique, on retrouve 2 états de choc, 2 absences de choc et 1 choc septique. La seule valeur de PCT < 0.50 ng/ml est associée à un état de choc.

Les 5 cas de chirurgie digestive (dossiers n° 4/71/73/105/108) sont, sur le plan hémodynamique, associés à 3 chocs septiques (PCT = 0.98 ; 3.72 et 0.35 ng/ml) et 2 absences de choc (PCT = 10.14 et 0.12 ng/ml).

La césarienne est associée à un état de choc avec PCT = 2.53 ng/ml.

Le lambeau cutané n'est pas accompagné d'un choc et la PCT est négative.

La neurochirurgie n'est pas concomitante d'un choc et la PCT s'élève à 20.93 ng/ml.

D. DISCUSSION

a) Critique de la méthodologie

Il convient dans un premier temps de présenter les limites de validité des résultats des analyses effectuées sur la quantité d'informations qui a pu être mise à notre disposition pour réaliser ce travail.

La constitution de nos sous population infectées non infectées et indéterminées est en cela tout à fait critiquable. Nous avons décidé de suivre scrupuleusement la définition de l'infection telle qu'elle apparaît dans le E. Pilly (6) ce qui nous a fait exclure 10 patients du groupe des infectés pour constituer le groupe des indéterminés. Or ce résultat n'est pas négligeable puisque ces patients représentent 9.3 % de la population totale.

Le deuxième point litigieux concerne l'absence de sélection des patients dits infectés; nous avons par extension accepté toutes les infections quelle que soit leur origine. Or, si la PCT est élevée en cas d'infection bactérienne sévère ce n'est pas le cas en ce qui concerne les infections bactériennes focalisées, les infections virales, fongiques et parasitaires. Les calculs statistiques du pouvoir discriminant de la PCT pour différencier les cas infectieux des cas non infectieux sont donc partiellement erronés ; ceci permet probablement d'expliquer en partie les mauvais résultats obtenus au sein de notre population.

La constitution des groupes chocs non septiques et SIRS est certainement à l'origine d'un biais de nos calculs statistiques. En effet, nous n'avons pas éliminé les dossiers où une infection même focalisée était présente ; or si la PCT augmente essentiellement au cours d'infections bactériennes généralisées, des études ont montré qu'elle augmentait aussi au cours de pneumopathies bactériennes qui constituent une part non négligeable de nos infections répertoriées (37,49).

La constitution du groupe choc non septique est certainement à l'origine d'un biais de nos calculs statistiques. En effet, nous n'avons pas tenu compte de la présence ou non d'infection parmi ces patients d'où, des concentrations de procalcitonine faussement élevées.

La troisième difficulté rencontrée au cours de notre travail de recherche concerne le manque de données cliniques. De nombreux dossiers ne mentionnaient pas la présence ou l'absence de frissons, de sueurs, d'une polypnée et de troubles neurologiques. Nous avons choisi arbitrairement de les noter comme signes négatifs. Les effectifs des groupes chocs septiques et SIRS sont donc vraisemblablement minorés par rapport aux effectifs réels.

Il s'agit d'une étude rétrospective effectuée sur 108 dossiers. Le dosage de la PCT était totalement aléatoire d'un patient à l'autre (certains n'ont bénéficié que d'un seul dosage alors que d'autres en présentent au minimum quatre). Nous n'avons donc pas été en mesure de comparer la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN de plusieurs dosages répétés par intervalles. Seul le premier dosage (lorsqu'il y en avait plusieurs pour un même patient) était pris en compte ; certains résultats devenus positifs au cours d'un second ou n^{ième} dosage ont ainsi été occultés.

b) Intérêt du dosage de la PCT en réanimation dans le diagnostic de choc septique

Diagnostic différentiel de choc

La difficulté principale du clinicien ne tient pas au fait de diagnostiquer un état de choc mais bien d'en déterminer la cause et notamment les causes infectieuses afin de pouvoir mettre en route au plus vite le traitement le plus adapté. C'est pourquoi l'essentiel de notre travail fut d'analyser le rôle de la PCT en tant que marqueur diagnostique différentiel des états de choc septique et non septique.

L'étude effectuée sur notre population ne nous a pas permis de retrouver une valeur seuil de la procalcitonine permettant de distinguer les chocs non septiques des chocs septiques. Aucun des trois tests réalisés ne s'est avéré statistiquement significatif.

La courbe Roc réalisée illustre la sensibilité et la spécificité de la PCT pour le choc septique ; elle ne diffère pas de la ligne de non discrimination.

Les sensibilités, spécificités et valeurs prédictives obtenues sont globalement décevantes, exceptée une sensibilité à 89 % pour un seuil à 0.5 ng/ml, indiquant que la PCT à ce seuil pourrait détecter presque tous les chocs septiques, mais augmenterait également en cas de chocs non septiques. Les valeurs prédictives plafonnent au plus haut score à 73 %. On remarque cependant que pour des concentrations croissantes de procalcitonine, la spécificité a tendance à suivre la même évolution pour atteindre 0.68 pour une PCT à 10 ng/ml ce qui reste bien en-dessous des résultats obtenus dans la littérature pour un même seuil.

En effet, AOUIFI dans une étude réalisée en 2000 rapportait pour un même seuil une spécificité identique à la nôtre mais avec une sensibilité de 100% (4).

CHEVAL en 1995 a montré qu'il existe une différence significative entre les taux de PCT chez les patients avec choc septique ou avec choc hémorragique, cardiogénique ou anaphylactique. BRUCKHORST en 1995 a confirmé l'intérêt de la PCT pour le diagnostic différentiel des chocs septiques et des chocs cardiogéniques.(37)

L'étude la plus complète réalisée par De WERRA (31) en 1997 a abouti à des résultats mitigés ; pour une élévation modérée des concentrations de PCT ($\cong 1.5$ ng/ml), elle n'obtenait pas de différence statistiquement significative entre les trois sous populations suivantes : patients présentant un choc septique, patients présentant un choc cardiogénique sans infection et patients présentant une infection sans choc, car la PCT était globalement élevée dans les trois groupes. En revanche, pour des concentrations sériques supérieures à 1.5 ng/ml, la procalcitonine était un bon marqueur du choc septique avec une sensibilité de 1.00, une spécificité de 0.72, une VPP de 0.86 et une VPN de 0.92.

Il est certain que les rôles respectifs de l'infection et du choc sont intriqués et complémentaires dans la stimulation des cytokines pro inflammatoires et que seules des concentrations élevées de PCT seront discriminantes.

Diagnostic de choc septique versus SIRS

Certaines études ont émis l'hypothèse selon laquelle la sécrétion de PCT est induite par le relargage des cytokines (116) ; une élévation de la procalcitonine au cours de pathologies marquées par un syndrome inflammatoire sévère d'origine non infectieuse est de ce fait envisageable. La spécificité de la pro hormone pour le

diagnostic d'infections graves n'est donc pas un postulat, surtout chez les patients de réanimation chez qui les SIRS sont fréquents.

PUGIN et coll. ont pourtant montré qu'une valeur seuil à 1,1 ng/ml permettait de distinguer les patients présentant un SIRS de ceux présentant un sepsis dans un service de soins intensifs, avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 78% (116).

Dans notre étude, les trois tests du Chi deux comparant choc septique et SIRS se sont avérés statistiquement significatifs. L'air sous la courbe Roc réalisée est plus élevée que dans le cas précédant indiquant que la PCT dans notre étude est un meilleur marqueur pour distinguer les chocs septiques des SIRS que des autres états de chocs.

Néanmoins, nous n'avons pas été capables de définir une valeur seuil avec à la fois une sensibilité et une spécificité acceptables. Un taux de PCT à 0,5 ng/ml est associé à une excellente sensibilité (89%) mais une spécificité médiocre (45%). Au seuil de 10 ng/ml la spécificité est cette fois intéressante (79%) mais la sensibilité n'est plus que de l'ordre de 52%. Pour une PCT intermédiaire à 2 ng/ml la sensibilité et la spécificité ne dépassent pas 70%. Si la VPP est globalement médiocre, on observe en revanche une VPN à 88% pour une valeur seuil à 0,5ng/ml.

Nos résultats sont similaires à ceux rapportés par Al-Nawas et Kramer en 1996 (37) qui n'obtenaient au mieux qu'une sensibilité à 60% et une spécificité à 79%.

Des chiffres quasi identiques sont retrouvés par Ugarte et collègues en 1994 pour une PCT à 0.6 ng/ml (117), ainsi que Suprin et collègues en 2000 pour une valeur seuil à 2 ng/ml (116).

Une deuxième étude menée par Al-Nawas et Shah en 1996 (117) mettait en évidence que la détermination de la PCT chez des patients septiques était reliée à une haute spécificité mais à une faible sensibilité.

Nos propres résultats indiquent deux possibilités : à 0,5 ng/ml, la PCT augmente dans tous les chocs septiques mais peut aussi augmenter en cas de SIRS ; à 10ng/ml, la PCT n'augmente qu'en cas de choc septique mais peut ne pas tous les diagnostiquer. Dans l'éventualité de mettre en route ou non une antibiothérapie, la PCT en tant que test diagnostique est plus intéressante qu'en tant que test de dépistage ; à ce titre, la meilleure valeur seuil à retenir est 10ng/ml.

c) Intérêt du dosage de la PCT en réanimation dans le diagnostic d'infection

La PCT est un peptide indétectable dans la circulation d'individus sains. Des taux élevés de procalcitonine ont été décrits chez des patients présentant un sepsis ou une infection grave (6-117).

La source exacte de production ainsi que la fonction de la PCT durant un sepsis restent à l'heure actuelle incertaines, mais la quantité produite et ses concentrations sériques seraient corrélées à l'intensité de la réponse inflammatoire à l'infection.

Notre étude a inclus une population typique et hétérogène de réanimation sans critères de sélection quels qu'ils soient. Afin d'étudier la sensibilité et la spécificité de la PCT dans le diagnostic d'infection, nous avons considéré trois groupes de patients :

- groupe I : infection (quelle qu'elle soit),

- groupe NI : non infecté
- groupe II : infection probable mais non documentée (groupe exclu des calculs statistiques).

Sur les trois tests effectués avec trois valeurs seuils différentes, un seul s'est avéré statistiquement significatif : pour une concentration supérieure ou égale à 2 ng/ml, la PCT permet de distinguer les cas infectieux des cas non infectieux avec une sensibilité de 91 % ; il s'agit de la meilleure sensibilité obtenue sur les 3 tests. La spécificité est en revanche décevante ; plus la valeur seuil de PCT augmente plus elle diminue et son meilleur score n'excède pas 58 %. A partir de 2 ng/ml, la VPN atteint son meilleur résultat et se stabilise à 78%. De telles valeurs sont compatibles avec les données de la littérature.

En effet, Puggin et collègues ont démontré lors de travaux récents (96), qu'une valeur seuil de PCT de 1.1 ng/ml permettait de distinguer dans un service de soins intensifs les patients avec un SIRS de ceux présentant un sepsis avec une sensibilité de 97 % et une spécificité de 78%.

Avant lui, Al-Nawas et collègues (6) avaient réalisé en 1995 une étude portant sur 337 patients présentant des critères de SIRS ; ils avaient alors reporté une sensibilité à 60 % et une spécificité à 79 % pour une valeur seuil fixée à 0.6 ng/ml. Ces chiffres sont également confirmés par Ugarte H.(117) en 1999 dans sa propre étude.

Si les chiffres obtenus varient d'une étude à l'autre, il n'en demeure pas moins, qu'à l'heure actuelle, la haute spécificité et la sensibilité plus modeste de la PCT pour les infections bactériennes disséminées ou sévères soit un fait acquis. Il eut été intéressant de la comparer à d'autres marqueurs plus classiques pour apporter la preuve de sa supériorité.

Al-Nawas et collègues avaient démontré en 1996 (37) que les patients présentant une bactériémie à Gram positif présentaient une PCT plus élevée que dans les autres groupes.

Des études réalisées par Brunkhorst puis Engelmann en 1996 également suggéraient que la plupart des concentrations de PCT étaient plus élevées lorsque les patients présentaient une bactériémie à Gram négatif.(25-117) ; ces résultats n'ont pas été confirmés par Ugarte en 1999 (117).

Dans notre étude, nous nous sommes penchés sur l'intérêt du dosage de la PCT dans le diagnostic d'un type infectieux et d'un site infectieux. Un seul test s'est avéré concluant ; nous avons mis en évidence qu'une PCT > 2 ng/ml constitue la meilleure valeur seuil dans le diagnostic d'infection à cocci Gram positif (sensibilité = 0.67 et spécificité = 0.57). Il semble donc que tout soit encore à prouver dans ce domaine étant donné la divergence de ces résultats et de ceux précédemment cités et pour l'heure, chacun d'entre eux doit donc être analysé individuellement et ne peut faire l'objet d'une référence générale. Rien ne nous a permis en revanche sur la population étudiée d'affirmer qu'il existe une valeur seuil de procalcitonine distinguant un site infectieux d'un autre (ce qui au demeurant, n'a jamais été démontré au cours d'autres travaux).

Nous avons mis en évidence que, sur l'ensemble des germes retrouvés, les bacilles Gram négatifs et les cocci Gram positifs prédominent largement avec des pourcentages respectifs de 43.8% et 40.5%. Schröder et collègues (109) qui s'étaient

penchés sur le même problème ont en revanche reporté que le nombre d'infections à Gram positifs responsables de sepsis surpassait celui d'infections à Gram négatif sans pour autant en tirer quelque conclusion que ce soit en terme de pronostic notamment vu les faibles résultats obtenus.

Parmi les 108 patients de notre série, 80 avaient une infection documentée dont 26 avec une PCT négative constituant ainsi la catégorie des faux négatifs. En fait, en détaillant pour chacun d'entre eux le type d'infection en cause, il s'avère que les données actuelles de la littérature permettent d'apporter une réponse à certaines des interrogations suscitées par ces résultats négatifs. En effet, sur ces 26 résultats on retrouve 23 infections focalisées dont 2 virales ; de plus pour 8 d'entre eux une antibiothérapie est en place depuis au moins 4 jours au moment du dosage et pour 5 d'entre eux, le dosage a lieu plus de 6 jours après le diagnostic d'infection.

On ne reviendra pas sur le fait que la PCT soit un des meilleurs marqueurs diagnostiques pour différencier infections virales, bactériennes focalisées, bactériennes généralisées (cf les tous premiers travaux de Bohuon Assicot et Gendrel en pédiatrie). Concernant l'interférence des traitements, il existe deux études modestes (6-3) qui ont effectivement démontré l'existence d'une diminution des concentrations de la procalcitonine au cours d'infections, dès lors qu'elles étaient associées à l'administration d'antibiotiques.

Au vu de ces données, nos résultats s'avèrent donc plutôt en accord avec la littérature ceci d'autant plus que peu peuvent se targuer d'avoir obtenu une valeur seuil de PCT avec une sensibilité de 100 % d'où, un certain nombre de faux négatifs possibles. De toute façon, étant donné la grande hétérogénéité des patients présentant des infections focalisées, il faut interpréter les marqueurs et en l'occurrence la procalcitonine avec prudence ; la sévérité d'une infection bactérienne même focalisée même avec des hémocultures négatives peut varier considérablement d'un patient à l'autre.

Parmi les faux positifs retrouvés dans notre étude et dont le nombre s'élève à 8, plus de la moitié sont associés à des réactions inflammatoires importantes. Carsin, Assicot et Feger ont démontré en 1997 (37) que la PCT était augmentée chez des patients brûlés présentant des lésions pulmonaires d'inhalation en dehors de tout contexte infectieux. Cela signifie qu'au cours d'états inflammatoires sévères (SIRS par exemple), aux phases précoces, des valeurs modérément élevées de PCT peuvent être dosées en l'absence d'infections bactériennes.

Enfin, concernant le groupe dit "des infections indéterminées", la procalcitonine est positive dans 90 % des cas sans qu'aucun foyer infectieux ne soit mis en évidence. Sur ces 10 patients 5 sont étiquetés pneumopathies uniquement sur des arguments cliniques et radiologiques et sont mis d'emblée sous antibiotiques ; 2 patients sont déjà sous antibiotiques au moment du dosage ; 2 patients sont décédés rapidement après leur admission avant qu'on n'ait pu effectuer tous les prélèvements ; 1 patient présentait une pneumopathie 1 mois auparavant et une infection urinaire 15 jours après le dosage laissant simplement supposer qu'un des deux événements infectieux soit à l'origine de l'élévation de la PCT.

d) Valeur pronostique de la procalcitonine

L'intérêt pronostique de la procalcitonine a été peu étudié. Les résultats de plusieurs travaux indiquent que la PCT peut être un marqueur pronostique intéressant.

Dans notre étude, nous avons constaté un total de 31 décès sur l'ensemble de la population (soit 29.6 %). Il apparaît que le plus fort pourcentage de mortalité s'observe dans le groupe des patients ayant une PCT supérieure à 20 ng/ml (mortalité = 62.5 %) ; il diminue ensuite proportionnellement aux valeurs de la procalcitonine puisqu'il n'est plus que de 59.2 % pour le groupe de patients ayant une PCT comprise entre 20 et 2 ng/ml, 22.2 % pour une PCT comprise entre 0.5 et 2 ng/ml, et enfin 15.4 % pour les patients ayant une PCT inférieure à 0.5 ng/ml.

Nous avons réalisé un test afin d'étudier le pouvoir discriminatif de la PCT au seuil de 10 ng/ml pour distinguer les cas avec un IGS ≥ 30 des cas avec un IGS < 30 et mettre ainsi en évidence un risque mortel élevé. Le test s'est avéré concluant avec une sensibilité élevée (Se = 0.96) mais une faible spécificité (Sp = 0.29). Une PCT supérieure à 10 est donc corrélée à un IGS élevée, donc à un pronostic sombre.

Lorsque nous nous penchons plus particulièrement sur le cas des patients présentant un choc septique et dont la PCT est supérieure à 20 ng/ml (soit 11 patients) nous constatons que le pronostic est particulièrement sombre ; 8 d'entre eux (soit 72.8 %) sont décédés.

Une étude récente, présentée au 27^e Congrès de la Société de Réanimation (29), confirme l'intérêt pronostique de la PCT qui apparaît même plus discriminante que les marqueurs classiques : acide lactique et IGS dans l'estimation du pronostic des patients présentant un choc septique.

Dans une étude portant sur des patients atteints de mélioïdose, infection potentiellement létale, Smith (37) confirme une corrélation entre taux de PCT et sévérité de l'infection mais aussi entre taux de PCT et mortalité en cas d'infection sévère. Des valeurs de PCT supérieures à 100 ng/ml sont significativement associées à une évolution mortelle de la maladie. De plus, le taux de PCT reflète l'évolution clinique avec diminution en cas de rechute.

Gramm (37) retrouve une bonne corrélation entre la persistance des taux élevés de PCT et l'évolution fatale chez des patients présentant une péritonite. Zintl (37) rapporte une augmentation de la PCT chez des patients ayant eu une allogreffe de moelle entre le 13^e et le 20^e jour après la greffe en cas d'évolution avec choc septique. Oberhoffer (37), dans une série de trois patients classés en trois groupes, sepsis, sepsis sévère, et choc septique retrouve, à l'admission des patients, des taux de PCT significativement plus élevés chez les patients décédés par rapport aux patients survivants.

Kessler (37), parmi des patients développant dans un contexte infectieux sévère une pleurésie, retrouve des taux de PCT élevés, corrélés au score de gravité. Dans des pneumopathies de réanimation, les taux de PCT mesurés, d'emblée très élevés ou ne diminuant pas, sont corrélés à la survenue d'un choc septique et au décès du patient.(37).

Récemment, Gendrel (40) rapporte que la PCT est un bon marqueur pronostique au cours des pyélonéphrites car son taux initial est corrélé à l'intensité des lésions rénales. Ni l'IL6 ni la PCR mesurées à l'admission ne montrent des variations prédictives des lésions séquellaires.

Synthèse

Si l'étude réalisée sur notre population ne nous a pas permis de mettre en évidence le rôle de la PCT comme marqueur spécifique du choc septique, il apparaît néanmoins clairement en tant que marqueur infectieux et marqueur pronostique, corroborant ainsi les données récentes de la littérature.

Son utilité en réanimation semble ainsi tout à fait légitime ; pourtant, il subsiste une question essentielle : a-t-elle à l'heure actuelle un réel impact sur la démarche diagnostique et thérapeutique du clinicien ? L'usage que l'on en fait permet-il de concrétiser cet impact ?

Certes la procalcitonine est un marqueur diagnostique qui, permet entre autres, d'écarter une origine infectieuse chez un patient présentant des manifestations systémiques inflammatoires ; mais considérant le risque potentiel de faux négatifs, combien de praticiens iront réellement interrompre une antibiothérapie sur ce simple argument et ce d'autant qu'il n'existe pas de traitement spécifique du SIRS ?

Boucher (16) a bien résumé le problème dans le titre de son article paru en 2000 : Procalcitonine : outil clinique ou curiosité de laboratoire ?

e) Pertinence de la demande

Délai diagnostic/dosage

Parmi les 108 patients inclus dans l'étude, nous avons recensé 80 cas d'infections dont 27 cas de chocs septiques.

Il s'avère que sur ces 80 cas, 42 soit près de la moitié (= 52.5%) ont bénéficié d'un dosage de la PCT alors que le diagnostic d'infection était déjà posé.

Quant aux cas étiquetés chocs septiques, 17 patients sur les 27 recensés (soit cette fois près de 63 %) ont eu droit à un dosage de la PCT alors que le diagnostic était déjà posé.

L'utilisation de la procalcitonine semble donc plus liée à une démarche pronostique qu'à une démarche diagnostique dans ces cas présents.

Al-Nawas et Shah (117) ont bien rapporté en 1996 qu'en cas de sepsis, on observe des valeurs élevées de PCT jusqu'à plus de 5 jours après le diagnostic qui sont suivies d'un retour à des valeurs normales aux alentours du 9^e jour. Schröder ajoutait même en 1999 que la persistance de valeurs élevées chez des patients présentant un sepsis était synonyme d'un pronostic beaucoup plus sombre que ceux chez qui on observait un retour rapide à la normale (109).

Bien plus que la valeur absolue, c'est la cinétique des concentrations de PCT qui importe pour évaluer les chances de survie des patients.

Il ne s'agit donc pas de réaliser un seul dosage isolé si l'on veut être optimum en terme de pronostic mais bien de récolter plusieurs prélèvements espacés de 12 à 24 heures pour étudier la courbe des concentrations de PCT. Or, si cette démarche est relativement bien suivie en ce qui concerne les cas étiquetés chocs septiques (sur les 17 chocs septiques diagnostiqués avant le dosage de la PCT, 9 ont eu des dosages itératifs), il y a un grand absentéisme pour les cas infectieux puisque 7 seulement sur les 42 cas recensés ont bénéficié d'un suivi de la PCT.

Il faut donc être clair sur la démarche choisie :

- soit la PCT a un but pronostic auquel cas plusieurs dosages sont nécessaires pour l'optimiser,
- soit elle a un but diagnostique auquel cas elle fait redondance vis-à-vis des autres marqueurs ayant déjà posé le diagnostic et son dosage devient dans ce cas superflu.

Délai entrée/dosage

Nous avons constaté que près d'un patient sur deux avait bénéficié d'un dosage de la procalcitonine le jour de son admission dans le service (44.4 % de la population étudiée). La question est donc posée : doit on réaliser un dosage systématique à l'entrée chez les patients admis en réanimation ?

Parmi les 108 cas de notre étude, 48 patients ont bénéficié d'un dosage le jour de leur admission. Onze avaient une PCT négative (soit environ 23 %), 15 avaient une PCT positive dans un contexte infectieux connu et 21 avaient une PCT positive en dehors de tout contexte infectieux (soit 43.7 %). Dans ces cas précis le dosage de la procalcitonine s'est donc avéré utile pour près d'un patient sur deux, laissant entrevoir la possibilité d'une infection sous-jacente.

Lors du XXVIII^e Congrès de la SRLF les 19-20 et 21 juillet 2000 (59), Lepousé et collègues ont présenté une étude réalisée au service de réanimation polyvalente de l'Hôpital R. Debré à Reims entre janvier et juillet 1999, dont le but était de tester la procalcitonine dosée à l'admission en réanimation en tant que signal d'une infection sévère. La PCT était calculée à JO et à J2 ; les patients étaient classés de façon rétrospective selon la classification de Bones ; la valeur diagnostique de la procalcitonine pour l'infection a été calculée pour les seuils de 1.5 et 3 ng/ml. Les résultats statistiques ont montré que, un taux de PCT ≥ 1.5 ng/ml à l'admission en réanimation doit inciter à identifier une infection évolutive sous-jacente.

Doit-on pour autant doser sans aucun discernement tous les patients admis en réanimation ?

Le sepsis est un processus complexe qui se caractérise par tout un faisceau d'arguments biologiques, bactériologiques et surtout cliniques et il paraît logique de tenir compte de ces paramètres avant de doser systématiquement n'importe quel patient hospitalisé en réanimation.

Interaction PCT et autres paramètres

Les résultats que nous avons obtenus montrent que parmi les signes cliniques que nous avons relevés dans nos dossiers trois prédominent largement à savoir : la fièvre, l'hypotension et la tachycardie.

Il semble y avoir deux attitudes vis-à-vis de la demande du dosage puisque nous avons constaté que selon le délai où il est réalisé les signes cliniques présents varient ; en effet, chez un patient hospitalisé depuis plusieurs jours, la fièvre est le seul signe d'appel quasi omniprésent alors que chez les patients dosés le jour de leur admission le tableau clinique est plus évocateur d'un sepsis avec association fréquente des trois symptômes sus cités.

Plusieurs questions se posent alors :

- Est-ce à dire qu'il existe une rigueur dans la décision de doser ou non la procalcitonine à l'entrée, qu'on ne retrouve plus chez les hospitalisés de plus longue date ?
- les tableaux cliniques des patients dosés à l'entrée sont-ils plus complets parce que la PCT n'intervient que comme élément confirmatif d'un diagnostic déjà posé ?
- la pauvreté des tableaux cliniques des patients dosés en cours d'hospitalisation traduit-elle un désir de prévenir et d'agir avant toute aggravation potentielle?

La réponse se trouve en fait en partie dans la 2^e et la 3^e suggestion apportées ci-dessus. Parmi les cas de chocs septiques recensés dans cette étude (25 % des dossiers), la majorité constituent des motifs d'hospitalisation d'où, des tableaux cliniques d'entrée plus étoffés alors que le reste de la pathologie infectieuse moins grave qui représente un plus gros pourcentage (49 % des dossiers) se répartit de façon plus homogène entre pathologie d'entrée et pathologie du long cours.

La fièvre est donc l'élément clinique phare en réanimation pour le dosage de la PCT. Elle ne peut cependant à elle seule constituer un critère de sélection pour savoir qui bénéficiera systématiquement d'un dosage à l'entrée, surtout s'il s'agit de diagnostiquer les chocs septiques ; l'association avec d'autres paramètres cliniques biologiques et bactériologiques est nécessaire. En cela, l'attitude du service est conforme.

Les résultats concernant la bactériologie confirment la cohérence globale des délais de dosages de la procalcitonine puisque la courbe représentant le nombre de prélèvements positifs dessine un pic à j0 (= jour du dosage) ; il signifie que les praticiens ont globalement dosé la PCT à un moment où il y avait effectivement une infection.

Traitement et suivi des patients

Au cours de notre étude, nous nous sommes intéressés à l'impact du dosage de la PCT sur le traitement des patients ; nous avons donc relevé les différentes thérapeutiques les plus fréquemment rencontrées à savoir : antibiotiques, catécholamines, macromolécules, intubation et épuration extra-rénale et nous avons pour chacune d'entre elles répertorié le nombre de patients ayant bénéficié de ces divers traitements et le délai de mise en route par rapport au dosage de la PCT.

Les résultats sont probants : seuls 26 % des traitements par antibiotiques, 16 % des traitements par catécholamines et 23.8 % des traitements par macromolécules ont été instaurés après le dosage de la PCT ; 3 patients sur 78 ont été intubés après le résultat du dosage ; l'épuration extra-rénale totalise le meilleur score puisque sur 18 patients épurés, 7 l'ont été après le dosage. La grande majorité des traitements est déjà appliquée avant même que ne soit dosée la procalcitonine ; quant aux autres, ils ne reposent jamais sur une PCT isolée mais sur un faisceau d'arguments cliniques, bactériologiques et biologiques.

Le suivi de l'efficacité des traitements instaurés par des dosages répétés de la procalcitonine est un aspect de la molécule qui a été assez peu étudié. En dehors de Gendrel en 1993 et Staehler en 1997 qui ont démontré que des antibiothérapies adaptées étaient capables de diminuer les taux de PCT, il existe un manque

d'information flagrant surtout comparé aux multiples études réalisées sur l'association PCT/sepsis (6-117).

Dans notre propre population, seuls 9 patients ont bénéficié de plusieurs dosages après l'association d'antibiotiques et de catécholamines, 21 après une antibiothérapie isolée et 5 en l'absence de traitement soit un total de 35 patients. Or on compte sur la population globale 100 patients ayant bénéficié d'au moins un traitement. La PCT n'est donc pas utilisée systématiquement comme *le* marqueur mais comme *un* marqueur de suivi post thérapeutique ; tout comme elle ne pouvait se prévaloir d'établir à elle seule un diagnostic, elle ne peut faire négliger l'ensemble des autres paramètres pour le suivi du patient, à son profit.

V. CONCLUSION

L'étude réalisée sur notre population n'a pas permis d'apporter la preuve de la supériorité de la procalcitonine comme marqueur spécifique du choc septique. L'intérêt pour le clinicien porte principalement sur le diagnostic différentiel du choc septique et des autres états de choc. Dans cette optique, nos tests se sont avérés doublement décevants : ils n'objectivent pas de différence statistiquement significative entre les deux sous populations concernées ; les sensibilités, spécificités et valeurs prédictives obtenues sont faibles pour les trois valeurs seuils étudiées. Ces résultats sont de plus discordants avec ceux obtenus dans trois études traitant du même sujet, référencées dans la littérature (31-37).

En revanche, les résultats obtenus concernant le rôle de la PCT comme marqueur infectieux sont plus satisfaisants. Pour une valeur seuil à 10 ng/ml la PCT permet avec une excellente spécificité de distinguer les chocs septiques des syndromes inflammatoires majeurs non infectieux ; à 2 ng/ml elle dépiste avec une grande sensibilité les cas infectieux parmi les cas non infectieux confirmant ainsi que la PCT est un marqueur honorable ; en cela, nos résultats sont concordants avec les données de la littérature.

Eu égard à nos résultats, il apparaît que la démarche suivante soit la plus cohérente pour le diagnostic des infections en général et du choc septique en particulier chez les patients en réanimation. La recherche des données cliniques et bactériologiques reste la phase essentielle et ne devrait être remplacée par aucun dosage sanguin quel qu'il soit. Lorsque ces données sont équivoques, les marqueurs infectieux classiques peuvent être confirmés par une concentration sérique de procalcitonine supérieure ou égale à 2 ng/ml. Des valeurs élevées de la PCT doivent faire craindre une issue défavorable.

La PCT, comme tous les autres marqueurs biologiques reste donc un paramètre complémentaire aux analyses cliniques et biologiques lors de situations pathologiques. Elle est également un marqueur pronostique utile.

Il reste cependant beaucoup à faire ; des études supplémentaires sont nécessaires pour répondre aux questions suivantes :

- La PCT n'est pas ou est modérément augmentée en cas d'infection bactérienne localisée. Un taux normal de PCT n'exclut donc pas l'indication d'une antibiothérapie. Au cours d'infections avec manifestations systémiques, une normalisation des valeurs de PCT n'autorise pas un arrêt des antibiotiques, car cette normalisation n'indique pas nécessairement une éradication du foyer infectieux mais peut-être une focalisation de ce dernier. Des faux négatifs ont été observés dans quelques cas de sepsis de sepsis sévères.
- La PCT peut être augmentée, en cas d'inflammation sévère, en l'absence de tout contexte infectieux : traumatismes, chirurgie, CEC, chirurgie cardiaque, choc cardiogénique. Dans ces cas, elle semble être un marqueur de l'inflammation systémique. En cas d'hypoperfusion prolongée, elle atteint dans le choc cardiogénique des valeurs comparables à celles obtenues dans le choc septique, de sorte qu'un

diagnostic différentiel choc septique versus choc cardiogénique est impossible.

- Il n'y a pas de valeur seuil précise de PCT permettant avec 100 % de spécificité de différencier les étiologies infectieuses des étiologies non infectieuses. Les valeurs-seuils rapportées dans la littérature varient de 0.2 à 10 ng/ml, ce qui suggère que la valeur seuil de PCT à considérer peut dépendre du type de pathologie étudiée. Cette valeur-seuil est particulièrement difficile à définir en pédiatrie dans les premiers jours de la vie, en raison de la grande variabilité des valeurs de PCT que l'on observe indépendamment d'un contexte infectieux (de 1 à 15 ng/ml).

La fonction précise de la procalcitonine est inconnue, de même que son rôle dans la réaction inflammatoire et dans la cascade des cytokines. Cependant la stabilité remarquable de cette protéine, son absence de variation à température ambiante et durant la phase de congélation, sa persistance dans le plasma au moins 24 heures après le stimulus initial en fait un marqueur très maniable pour la pratique courante d'autant que sa détermination est simple.

Le prix du dosage de la PCT, qui reste un argument plutôt en sa défaveur, devrait diminuer rapidement eu égard à la généralisation de son utilisation.

Intégré un nouveau test dans la panoplie des médecins pour leur pratique courante prend un certain temps. Le test en question doit être capable d'offrir autant et plus d'avantages que ceux classiquement utilisés. Pourtant, l'approfondissement des connaissances à son encontre (rôle physiologique, variations...) et une optimisation de son potentiel ne passeront que par un essor de son utilisation.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Abraham E., Marshall JC.

Mediator-directed therapy in sepsis : rethinking the target populations.

Mol Med Today. 1999 Feb; 5(2):56-58.

2. Abraham E., Matthay M., Dinarello C., Vincent JL., Cohen J., Opal SM., Glauser M., Parsons P., Fischer CJ., Repine JE.

Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome : time for a reevaluation.

Crit care Med. 2000; 28(1):232-5.

3. Al-Nawas B., Shah P.

Procalcitonin in acute malaria.

Eur J Med res. 1997 May 28; 2(5):206-8.

4. Aouifi A., Piriou V., Bastien O., Blanc P., Bouvier H., Evans R., Celard M., Vandenesch F., Rousson R., Lehot JJ.

Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients.

Crit Care Med. 2000 Sep; 28(9):3171-6.

5. Aouifi A., Piriou V., Bastien O., Bouvier H., Célard M., Fourquet E., Chiari P., Blanc P., Rousson R., Lehot JJ.

La procalcitonine peut aider au diagnostic des infections post-opératoires après chirurgie cardiaque.

Abstract R346 ; 41^e Congrès de la SFAR, septembre 1999.

6. Assicot M., Gendrel D., Carsin H., Raymond J., Guilbaud J., Bohuon C.

High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection.

Lancet. 1993 Feb 27;341(8844):515-8.

7. Association des professeurs de pathologie infectieuse et tropicale (APPIT).

Maladies infectieuses E. Pilly. Édition 1993

Montmorency : 2M2, 1993 ; 671p.

8. Benador N., Siegrist CA., Gendrel D., Greder C., Benador D., Assicot M., Bohuon C., Girardin E.

Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis.

Pediatrics 1998 Dec; 102(6): 1422-5.

9. Benoist JF., Mimoz O., Assicot M.

Procalcitonin in severe trauma.

Ann Biol Clin (Paris). 1998 Sep-Oct;56(5):571-4.

10. Benoist JF., Mimoz O., Assicot M., Edouard A.

Serum procalcitonin but not C-reactive protein, identifies sepsis in trauma patients.

Clin Chem. 1998 Aug;44(8 Pt1):1778-9.

11. Bensousan TA., Garet E., Delavenne J., Darnige L., Darchis JP.

Procalcitonin and C-reactive protein : discriminant role for the diagnosis of SIRS and sepsis at admission.

11th ESICM Annual Congress, Stockholm, 1998 6-9 September. Intensive Care Med. 1998 Sep; 24 Suppl 1; abstract 430.

12. [Bernard L., Ferriere F., Casassus P., Malas F., Leveque 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.
13. [Bistran BR.](#)
Acute phase proteins and the systemic inflammatory response.
Crit Care Med. 1999 Mar; 27(3):452-3.
14. [Bossink AW., Groeneveld AB., Thijs LG.](#)
Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever : plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-alpha1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables.
Clin Infect Dis. 1999 Aug;29(2):398-407.
15. [Bouchard O., Bosseray A., Micoud M.](#)
Choc septique.
Impact Internat. 1997 Dec; 4 :19-23.
16. [Boucher BA.](#)
Procalcitonin : clinical tool or laboratory curiosity ?
Crit Care Med. 2000 Apr; 28(4):1224-5.
17. [Braithwaite SS.](#)
Procalcitonin : marker or mediator ?
Crit Care Med. 1998 Jun; 26(6) : 1001-6.
18. [Braithwaite SS.](#)
Procalcitonin : new insights on regulation and origin.
Crit Care Med. 2000 Feb; 28(2) : 586-8.
19. [Brouilhet H., Giroud JP.](#)
Inflammations.
In : Maladies systémiques. - 3^e édition / ed par Kahn MF., Peltier AP., Meyer O., Piette JC.
Paris : Flammarion, 1991. 1273p.
20. [Brun-Buisson C.](#)
The epidemiology of the systemic inflammatory response.
Intensive Care Med. 2000; 26: S64-S74.
21. [Brunkhorst FM.](#)
Endotoxins in chronic heart failure.
Lancet. 1999 Aug 14; 354(9178): 599-600.
22. [Brunkhorst FM., Clark AL., Forycki ZF., Anker SD.](#)
Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock : the potential importance of bacterial translocation.
Int J Cardiol. 1999 Dec 15; 72(1):3-10.
23. [Brunkhorst FM., Eberhard OK., Brunkhorst R.](#)
Discrimination of infectious and non-infectious causes of early acute respirator distress syndrome by procalcitonin.
Crit Care Med. 1999 Oct; 27(10):2172-6.

24. Brunkhorst FM., Eberhard OK., Brunkhorst R.

Early identification of biliary pancreatitis with procalcitonin.

Am J Gastroenterol. 1998 Jul; 93(7):1191-2. Brunkhorst FM., Forycki ZF., Beier W., Wagner J.

Procalcitonin immunoreactivity in critical ill patients admitted to a medical ICU.

Abstract 641, Dpt of Med Int Care and Cardiol., Neukolln Hospital, Rudowerstr., 48, Berlin, Germany.

25. Brunkhorst FM., Heinz U., Forycki ZF.

Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis.

Intensive Care Med. 1998 Aug;24(8):888-9.

26. Canton P., Schumacher H., Baty V., Mertes PM., De Talance N., Burlet C.

Evaluation de l'élévation de la procalcitonine sérique au cours des méningites infectieuses.

Programme hospitalier de recherche clinique. Nancy : 1997 ;18.

27. Carsin H., Assicot M., Feger F., Roy O., Pennacino I., Le Bever H., Ainaud P., Bohuon C.

Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF α and endotoxin levels early after thermal injury.

Burns. 1997 May;23(3):218-24.

28. Clec'h C., Ferriere F., Karoubi P., Fosse JP., Racine S., Perret G., Hoang P., Cohen Y.

Intérêt de la procalcitonine comme marqueur diagnostique et pronostique des états de choc.

Abstract R408 ; 41^e Congrès de la SFAR, septembre 1999.

29. Dalton H.

Procalcitonin : A predictor of lung injury attributable to sepsis ?

Crit Care Med. 1999 Oct; 27(10):2304-5.

30. De Werra L., Jaccard C., Corradin SB., Chiolerio R., Yersin B., Gallati H., Assicot M., Bohuon C., Baumgartner JD., Glauser MP., Heumann D.

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 Apr; 25(4):607-13.

31. Desplan C.

Aspects moléculaires de la synthèse de la procalcitonine et de ses précurseurs.

Biochimie. 1982 Apr; 64(4):III-IV.

32. Eberhard OK., Haubitz M., Brunkhorst FM., Kliem V., Koch KM., Brunkhorst R.

Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection.

Arthritis Rheum. 1997 Jul; 40(7):1250-6.

33. Eberhard OK., Langefeld I., Kuse ER., Brunkhorst FM., Kliem V. Schlitt HJ., Pichlmayr R., Koch KM., Brunkhorst R.

Procalcitonin in the early phase after renal transplantation - will it add to diagnostic accuracy?

Clin Transplant. 1998 Jun; 12(3):206-11.

34. Elhajoui D., Lepoussé C., Deschatres Y., Cousson J., Léon A.

Valeur diagnostique de la procalcitonine à l'admission en réanimation.

Abstract R349 ; 41^e Congrès de la SFAR, septembre 1999.

35. Erren M., Reinecke H., Junker R., Fobker M., Schulte H., Schurek JO., Kropf J., Kerber S., Brreithardt G., Assmann G., Cullen P.

Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999 Oct; 19(10):2355-63.

36. Ferriere F.

Procalcitonin, a new marker for bacterial infections.

Ann Biol Clin. 2000 Jan-Feb; 58(1):49-59.

37. Ferron A.

Bactériologie médicale. 15^e ed.

Bayeux : Editions C. et R., 1993 ; 472p.

38. Fry DE.

Sepsis syndrome.

Am Surg. 2000 Feb; 66(2):126-32.

39. Gendrel D.

Urinary tract infection and biological markers : C-reactive protein, interleukin and procalcitonin.

Arch pediatr. 1998; 5 Suppl 3:269S-273S.

40. Gendrel D.

La procalcitonine dans l'infection néonatale. Diagnostic précoce d'une infection bactérienne grave.

Le Concours Médical. 1996 Dec; 118(42):3089-90.

41. Gendrel D., Bohuon C.

Procalcitonin as a marker of bacterial infection.

Pediatr Infect Dis J. 2000 Aug; 19(8):679-87 ; quiz 688.

42. Gendrel D., Raymond J., Assicot M., Avenel S., Lefèvre H., Ravilly S., Moulin F., Lacombe C., Palmer P., Lebon P., Bohuon C.

procalcitonine, protéine-C réactive et interleukine 6 dans les méningites bactériennes et virales de l'enfant.

La Presse Médicale. 1999 Jun 27; 27(23):1135-39.

43. Gerard Y., Hober D., Assicot M., Alfandari S., Ajana F., Bourez JM., Chidiac C., Mouton Y., Bohuon C., Wattré P.

Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV-1.

J Infect. 1997 Jul; 35(1):41-6.

44. Grecka P., Mega A., Thomopoulos G., Giamarellos-Bourboulis EJ., Bilatis D., Giamarellou H.
Procalcitonin (PCT) as a marker of the severity and of the etiology of SIRS in the ICU.
11th ESICM Annual Congress, Stockholm, 1998 6-9 September.
Intensive Care Med. 1998 Sep; 24 Suppl 1; abstract 462.
45. Hammer S., Meisner F., Dirscheddl P., Hobel G., Fraunberger P., Meiser B., Reichardt B.,
Hammer C.
**Procalcitonin : a new marker for diagnosis of acute rejection and bacterial infection in
patients after heart and lung transplantation.**
Transpl Immunol. 1998 Dec; 6(4):235-41.
46. Hatherill M., Jones G., Lim. E., Tibby SM., Murdoch IA.
Procalcitonin aids diagnosis of adrenocortical failure.
Lancet. 1997 Dec 13; 350(9093):1749-50.
47. Hatherill M., Tibby SM., Sykes K., Turner C., Murdoch IA.
**Diagnostic markers of infection : comparison of procalcitonin with C reactive protein
and leucocyte count.**
Arch Dis Child. 1999 Nov; 81(5):417-21.
48. Hedlund J., Hansson LO.
**Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia
correlation with etiology and prognosis.**
Infection. 2000 Mar-Apr; 28(2):68-73.
49. Hensel M., Volk T., Docke WD., Kern F., Tschirna D., Egerer K., Konertz W., Kox WJ.
**Hyperprocalcitoninemia in patients with non-infectious SIRS and pulmonary
dysfunction associated with cardiopulmonary bypass.**
Anesthesiology. 1998 Jul; 89(1):93-104.
50. Hoffmann G., Seibel M., Smolny M., Schobersberger W.
Procalcitonin suppresses inducible nitric oxide synthase in vascular smooth muscle cells.
Abstract 284. 12th ESICM Annual Congress, Berlin, Germany ; 3-6 October 1999.
51. Hollenstein U., Looareesuwan S., Aichelburg A., Thalhammer F., Stoiser B., Amradee S.,
Chullawichit S., El Menyawi I., Burgmann H.
Serum procalcitonin levels in severe Plasmodium falciparum malaria.
Am J Trop Med Hyg. 1998 Dec;59(6):860-3.
52. Jacobs JW., Lund PK., Potts JT. Jr, Bell NH., Habener JF.
Procalcitonin is a glycoprotein.
J Biol Chem. 1981 Mar 25; 256(6):2803-7.
53. Karzai W., Oberhoffer M., Meier-Hellmann A., Reinhart K.
Procalcitonin - a new indicator of the systemic response to severe infections.
Infection. 1997 Nov-Dec; 25(6):329-34.

54. [Kiessling AH., Isgro F., Tran KH., Moltner A., Saggau W.](#)

Influence of cardiopulmonary bypass on the postoperative course of plasma procalcitonin.

11th ESICM Annual Congress, Stockholm, 1998 6-9 September.
Intensive Care Med. 1998 Sep; 24 Suppl 1; abstract 12.

55. [Kilger E., Pichler B., Goetz AE., Rank N., Welte M., Morstedt K., Vetter HO., Godje O., Scmitz C., Lamm P., Engelschalk E., Muehlbeyer D., Frey L.](#)

Procalcitonin as a marker of systemic inflammation after conventional or minimally invasive coronary artery bypass grafting.

Thorac Cardiovasc Surg. 1998 Jun; 46(3):130-3.

56. [Kunz D., Pross M., Konig W., Lippert H., Manger T.](#)

Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6 and cellular immune status in the early phase after liver transplantation.

Transplant Proc. 1998 August; 30(5):2398-9.

57. [Kuse ER., Langefeld I., Jaeger K., Kulpmann WR.](#)

Procalcitonin in fever of unknown origin after liver transplantation : a variable differentiate acute rejection from infection.

Crit Care Med. 2000 Feb; 28(2):555-9.

58. [Lepousé C., Mariscal A., Cousson J., Raclot P., Suinat JL., Léon A.](#)

Aide au diagnostic de la procalcitonine en réanimation.

Abstract SP50 ; XXVIII^e Congrès de la SRLF, 19-21 janvier 2000.

59. [Lévy B.](#)

Aspects hémodynamiques, métaboliques et énergétiques du choc septique. Approche clinique et expérimentale. 235p.

Th.: Doct Univ : Nancy I. 1999.

60. [Lewejohann JC., Berchem L., Dupree HJ., Gleis J., Muhl E., Brucht HT.](#)

Procalcitonin : useful in comparison to conventional markers of infection in the surgical ICU?

11th ESICM Annual Congress, Stockholm, 1998 6-9 September.
Intensive Care Med. 1998 Sep; 24 Suppl 1; abstract 11.

61. [Lind L., Carlstedt F., Rastad J., Stiernstrom H., Stridsberg M., Ljunggren O., Wide L., Larsson A., Hellmann P., Ljunghall S.](#)

Hypocalcemia and parathyroid hormone secretion in critically ill patients.

Crit Care Med. 2000 Jan;28(1):93-9.

62. [Mammette A.](#)

Virologie médicale. 14^e ed.

Bayeux : Editions C. et R., 1993 ; 469p.

63. [Marquez M., Castillo JM., Tavares E., Leon C., Lesmes A., Minano FJ.](#)

Plasma procalcitonin, IL-6, IL-6sr, TNF and TNFsr as predictor of antimicrobial therapy in severe sepsis.

Abstract 288. 12th ESICM Annual Congress, Berlin, Germany ; 3-6 October 1999.

64. Maruna P., Gurlich R., Masek Z.

Procalcitonin, an early marker of postoperative sepsis. The comparison with a set of cytokines and soluble receptors.

11th ESICM Annual Congress, Stockholm, 1998 6-9 September.
Intensive Care Med. 1998 Sep; 24 Suppl 1; abstract 432.

65. Maruna P., Nedelnikova K., Gurlich R.

Physiology and genetics of procalcitonin.

Physiol Res. 2000; 49 Suppl 1: S57-61.

66. Mehrotra R., Palazzo A.

Does the procalcitonin concentration help confirm the recovery from septic shock?

11th ESICM Annual Congress, Stockholm, 1998 6-9 September.
Intensive Care Med. 1998 Sep; 24 Suppl 1; abstract 464.

67. Mehrotra R., Palazzo A.

The relationship between procalcitonin concentration and severity of illness.

11th ESICM Annual Congress, Stockholm, 1998 6-9 September.
Intensive Care Med. 1998 Sep; 24 Suppl 1; abstract 465.

68. Meisner M.

PCT, procalcitonin - A new, innovative marker for severe infection and sepsis. Biochemical and clinical aspects.

BRAHMS diagnostica GmbH. 1996 Jul 26;

69. Meisner M.

Diagnosing sepsis with PCT : PCT-Q the rapid test.

BRAHMS diagnostica GmbH Neuendorfstrasse 25, 16761 Henningsdorf. Manuel
d'instruction BRAHMS PCT-Q test. Référence catalogue:106.025.

70. Meisner M., Tschakowsky K., Hutzler A., Schick C., Schuttler J.

Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery.

Intensive Care Med. 1998 Jul; 24(7) : 680-4.

71. Melzi D'Eril GV., Merlini G., Finazzi S., Bosoni T., Barakat B., Pezzilli R.

Procalcitonin is not a reliable marker for the assessment of severity in acute pancreatitis without infectious complications.

Clin Chem. 2000 Mar;46(3):428-30.

72. Meunier JF., Marret E., Assicot M., Edouard A., Samii K., Mimoz O.

Intérêt de la procalcitonine et de la C-reactive protéine après chirurgie hépatique chez l'enfant.

Abstract R347 ; 41^e Congrès de la SFAR, septembre 1999.

73. Mimoz O., Benoist JF., Edouard AR., Assicot M., Bohuon C., Samii K.

Procalcitonin and C-reactive protein during the early post traumatic systemic inflammatory response syndrome.

Intensive Care Med. 1998 Feb; 24(2) : 185-8.

74. Monneret G., Doche C., Durand DV., Lepape A., Bienvenu J.

Procalcitonin as a specific marker of bacterial infection in adults.

Clin Chem Lab Med. 1998 Jan;36(1):67-8.

75. Monneret G., Pachot A., Laroche B., Picollet J., Bienvenu J.
Procalcitonin and calcitonin gene-related peptide decrease lps-induced TNF production by human circulated blood cells.
Cytokine. 2000 Jun; 12(6):762-4.
76. Müller B., Kenneth L., Becker, Schächinger H., Rickenbacher PR., Huber PR., Zimmerli W, Ritz R.
Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in medical intensive care unit.
Crit Care Med. 2000 Apr; 28(4) : 977-83.
77. Muller CA., Uhl W., Printzen G., Gloor B., Bischofberger H., Tcholakov O., Buchler MW.
Role of procalcitonin and granulocyte colony stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis.
Gut. 2000 Feb;46(2):233-8.
78. Nakae H., Inaba H., Endo S.
Usefulness of procalcitonin in pseudomonas burn wound sepsis model.
Tohoku J Exp Med. 1999 Jul; 188(3):271-3.
79. Navarro C.
La Procalcitonine marqueur de l'infection bactérienne.
Bulletin du groupement des pédiatres de la Gironde. 1998 Nov; 4
80. Neviere R.
Défaillance myocardique au cours du choc septique.
Infections. P123-125.
81. Nijsten MW., Olinga P., The TH., de Vries EG., Koops HS., Groothuis GM., Limburg PC., ten Duis HJ., Moshage H., Hoekstra HJ., Bijzet J., Zwaveling JH.
Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro.
Crit Care Med. 2000 Feb;28(2):458-61.
82. Nijsten MWN., Schraffordt Koops H., Bijzet J., Van Ginkel RJ., Zwaveling JH.
Procalcitonin levels show a very fast rise after isolated limb TNF-perfusion in oncologic patients.
11th ESICM Annual Congress, Stockholm, 1998 6-9 September.
Intensive Care Med. 1998 Sep; 24 Suppl 1; abstract 431.
83. Nishikura T.
The clearance of procalcitonin (PCT) during continuous veno-venous hemofiltration.
Intensive Care Med. 1999 Oct; 25(10) : 1198-9.
84. Nishikura T.
Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient.
Intensive Care Med. 1999 Sep; 25(9):1031.
85. Nylen ES., Al Arifi A., Becker KL., Snider RH Jr., Alzeer A.
Effect of classic heat-stroke on serum procalcitonin.
Crit Care Med. 1997 Aug; 25(8):1362-5.
86. Nylen ES., Whang KT., Muller B., Snider RH., White JC., Becker KL., Washington G.
Serum aminoprocaltitonin levels distinguish sepsis from systemic inflammation.
11th ESICM Annual Congress, Stockholm, 1998 6-9 September.
Intensive Care Med. 1998 Sep; 24 Suppl 1; abstract 461.

87. [Nylen ES., Whang KT., Snider RH Jr., Steinwald PM., White JC., Becker KL.](#)
Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive procalcitonin in experimental sepsis.
Crit Care Med. 1998 Jun; 26(6):1001-6.
88. [Nylen ES., Whang KT., Snider RH Jr., Steinwald PM., Withe JC., Becker KL.](#)
Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive procalcitonin in experimental sepsis.
Crit Care Med. 1998 Jun; 26(6):1001-6.
89. [Oberhoffer M., Karzai W., Meier-Hellmann A., Bogel D., Fassbinder J., Reinhart K.](#)
Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis.
Crit Care Med. 1999 Sep; 27(9):1814-8.
90. [Oberholzer A., Keel M., Zellweger R., Steckholzer U., Trentz O., Ertel W.](#)
Incidence of septic complications and multiple organ failure in severely injured patients is sex specific.
J Trauma. 2000 May; 48(5):932-7.
91. [Oczenski W., Fitzgerald RD., Schwarz S.](#)
Procalcitonin : a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period.
Eur J of Anaesthesiol. 1998; 15:202-209.
92. [Oezcueruemez-Porsch M., Kunz D., Hardt PD., Fadgyas T., Kress O., Schulz HU., Schnell-Kretschmer H., Temme H., Westphal S., Luley C., Kloer HU.](#)
Diagnostic relevance of interleukine pattern, acute phase proteins, and procalcitonin in early phase of post-ERCP pancreatitis.
Dig Dis Sci. 1998 Aug; 43(8):1763-9.
93. [Pezzilli R., Melzi D'Eril GV., Morselli-Labate AM., Merlini GP., Barakat B., Bosoni T.](#)
Serum amyloid A, procalcitonin, and C-reactive protein in early assessment of severity of acute pancreatitis.
Dig Dis and sciences. 2000 Jun; 45(6):1072-1078.
94. [Price S., Evans T.](#)
Bacterial translocation in cardiopenic shock : the gastro-intestinal tract as the motor of sepsis ?
Int J Cardiol. 1999 Dec 15; 72(1) : 3-10.
95. [Pugin J., Froidevaux C., Holeckova K., Grau GE., Pittet D., Ricou B., Vadas L., and the Geneva sepsis.](#)
Diagnostic and prognostic value of clinical variables and plasma procalcitonin levels in human sepsis.
Abstract D115, 38th ICAAC San Diego, 1998 September.
96. [Ragab F., Khalil F., Rizk A., Hamed L., Mokhtar S.](#)
Serum procalcitonin in septic shock, diagnostic role and prognostic implications.
Abstract 285. 12th ESICM Annual Congress, Berlin, Germany ; 3-6 October 1999.

97. Rau B., Steinbach G., Gansauge F., Mayer JM., Grunert A., Beger HG.
The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infect necrosis in acute pancreatitis.
Gut. 1997 Dec;41(6):832-40.
98. Redl H., Schlag G., Togel E., Assicot M., Bohuon C.
Procalcitonin release patterns in a baboon model of trauma and sepsis : relationship to cytokines and neopterin.
Crit Care Med. 2000 Nov; 28(11):3659-63.
99. Reinhart K., Karzai W.
Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the perioperative period.
Eur J Anaesthesiol. 1998 Sep; 15(5):618-9.
100. Reinhart K., Karzai W., Meisner M.
Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection.
Intensive Care Med. 2000 Sep; 26(9):1193-200.
101. Reith HB., Mittelkötter U., Debus ES., Kussner C., Thiede A.
Procalcitonin in early detection of postoperative complications.
Dig Surg. 1998; 15(3):260-5.
102. Rothemburger M., Markewitz A., Lenz T., Kaulbach HG., Marohl K., Kuhlmann WD., Weinhold C.
Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein.
Clin Chem Lab Med. 1999 Mar;37(3):275-9.
103. Ruokonen O., Nousiainen T., Pulkki K., Takala J.
Procalcitonin concentrations in patients with neutropenic fever.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999 Apr; 18(4):283-5.
104. Russwurm S., Oberhoffer M., Zipfel PF., Reinhart K.
Procalcitonin - a novel biochemical marker for the mediator-directed therapy of sepsis.
Mol Med Today. 1999 Jul; 5(7):286-7.
105. Russwurm S., Wiederhold M., Oberhoffer M., Stonans I., Zipfel PF., Reinhart K.
Molecular aspects and natural source of procalcitonin.
Clin Chem Lab Med. 1999 Aug; 37(8):789-97.
106. Salgado A., Ruiz-Rodriguez JC., Boveda JL., Garcia-Allut JL., Nuvials X.
Procalcitonin in septic multiorganic failure.
11th ESICM Annual Congress, Stockholm, 1998 6-9 September.
Intensive Care Med. 1998 Sep; 24 Suppl 1; abstract 463.
107. Schmidt M., Burchardi C., Sitter T., Held E., Schiffel H.
Procalcitonin in patients undergoing chronic hemodialysis.
Nephron. 2000 Feb; 84(2): 187-8.
108. Schroder J., Staubach KH., Zabel P., Stuber F., Kremer B.
Procalcitonin as a marker of severity in septic shock.
Langenbecks Arch Surg. 1999 Feb; 384(1):33-8.

109. Schwarz S., Bertram M., Schwab S., Andrassy K., Hacke W.
Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis.
Crit Care Med. 2000 Jun; 28(6):1828-32.
110. Scwenger V., Sis J., Breitbart A., Andrassy K.
CRP levels in auto-immune disease can be specified by measurement of procalcitonin.
Infection. 1998 Sep-Oct; 26(5):274-6.
111. Sebban F.
Intérêt des dosages répétés de la PCR dans les infections bronchopulmonaires et urogénitales. 82p.
Th : Med : Nancy I : 1987 ; 167.
112. Snider RH Jr., Nylen ES., Becker KL.
Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation : immunochemical characterisation.
J Investig Med. 1997 Dec; 45(9):552-60.
113. Soumelis V., Monneret G., Doche C., Bienvenu J., Coiffier L., Espinousse D.
High levels of serum procalcitonin are associated with a clinical or bacterial documentation and with an unfavorable outcome in long duration febrile neutropenia.
Abstract D117, 38th ICAAC San Diego, 1998 September.
114. Stiletto RJ., Kirchner G., Baacke M., Ziering E.
Procalcitonin (PCT) for monitoring ICU patients with severe polytrauma and early SIRS : results of a prospective study.
11th ESICM Annual Congress, Stockholm, 1998 6-9 September.
Intensive Care Med. 1998 Sep; 24 Suppl 1; abstract 460.
115. Suprin E., Camus C., Gacouin A., Le Tulzo Y., Lavoue S., Feuillu A., Thomas R.
Procalcitonin : a valuable indicator of infection in a medical ICU ?
Intensive Care Med. 2000 Sep; 26(9):1232-8.
116. Ugarte H., Silva E., Mercan D., De Mendonca A., Vincent JL.
Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit.
Crit Care Med. 1999 Mar; 27(3):498-504.
117. Vanlangelve P., Joop K., Van Loon J., Frolich M., Groeneveld PH., westendorp RG., Van Dissel JT.
Endotoxines, cytokines and PCT in febril patients admitted to the hospital : identification of subjects at high risk of mortality.
Clin Infect Dis. 2000 Dec; 1(6):1343-48.
118. Viallon A., Pouzet V., Zeni F., Tardy B., Guyomarc'h S., Lambert C., Page Y., Bertrand JC.
Diagnostic rapide du type de méningite (bactérienne ou virale) par le dosage de la procalcitonine sérique.
La Presse Médicale. 2000 Mar 25; 29(11):584-8.
119. Viallon A., Zeni F., Laporte-Simitsidis S., Venet C., Tardy B., Page Y., Bertrand JC.
Does serum procalcitonin predicted poor outcome in patients admitted from emergency department with sepsis?
Abstract 283. 12th ESICM Annual Congress, Berlin, Germany ; 3-6 October 1999.

120. Vincent JL.

Procalcitonin : THE marker of sepsis ?

Crit Care Med. 2000 Apr; 28(4):1226-8.

121. Von Heimburg D., Stieghorst W., Khorram-Sefat R., Pallua N.

Procalcitonin : a sepsis parameter in severe burn injuries.

Burns. 1998 Dec;24(8):745-50.

122. Wanner GA., Keel M., Steckholzer U., Beier W., Stocker R., Ertel W.

Relationship between procalcitonin plasma level and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients.

Crit Care Med. 2000 Apr; 28(4):950-7.

123. Zarka V., Valat C., Lemarie E., Boissinot E., Carre P., Besnard JC., Diot P.

Procalcitonine sérique et pathologie infectieuse respiratoire.

Rev Pneumol Clin. 1999 Dec; 55(6):365-9.

VII. ANNEXES

— ANNEXE 1 : FICHE DE SAISIE

Date de saisie:

N° dossier:

Nom:

Prénom:

IGS:

Date entrée:

Âge:

date sortie:

Motif d'hospitalisation:

Date du premier dosage PCT:

Valeur:

Demande:

Réception:

Signes cliniques encadrant le premier dosage PCT:

date:	J-4	J-3	J-2	J-1	J 0	J+1	J+2	J+3	J+4
fièvre									
frissons									
tachycardie									
hypo TA									
sueurs									
polypnée									
troubles neuro									

Signes biologiques encadrant le premier dosage PCT:

Date	GB	PNN	PCR	2 ^{ième} PCT (si<48h 1 ^{ière} PCT)

Signes bactériologiques encadrant le premier dosage PCT:

Date	Prélèvement	Germe	Date	Prélèvement	Germe

Antibiothérapie:

oui

non

durée:

Cathécholamines (entre J-4 et J+4):

oui

non

durée:

Macromolécules (entre J-4 et J+4):

oui

non

volume:

Infection:

oui

non

indéterminée:

Pathologie intercurrente:

néoplasique

brûlures

paludisme

traumatologie

acte chir.

Transplantation

Autre

oui

non

Décès:

oui

non

cause:

Diagnostic de sortie:

Date:

PCT₁

ANNEXE 2 : LISTING DES DOSSIERS

N° dossier	État de choc	Diagnostic de sortie	Pathologie infectieuse
001	Choc septique	Choc septique, pneumopathie d'inhalation	oui
002	Absence de choc	Intoxication médicamenteuse benzodiazépines	non
003	Choc septique	Détresse respiratoire, pneumopathie bilatérale, défaillance cardiaque, défaillance multiviscérale	oui
004	Choc septique	Insuffisance rénale aiguë hyperkaliémie, choc septique, défaillance respiratoire	oui
005	Absence de choc	Ostéite	oui
006	Absence de choc	Légionellose, défaillance respiratoire	oui
007	Absence de choc	Détresse respiratoire aiguë, pneumopathie d'inhalation, syndrome de Miller Fisher, troubles neurologiques séquellaires	oui
008	État de choc	Cardiomyopathie sévère, sepsis sévère, asystolie	oui
009	Choc septique	Détresse respiratoire aiguë, pneumopathie basale droite à pneumocoque, myocardiopathie carentielle décompensée	oui
010	Absence de choc	Insuffisance rénale aiguë hyperkaliémique	non
011	État de choc	Détresse respiratoire aiguë, pneumopathie basale sévère, lésions SNC	oui
012	État de choc	Pneumopathie communautaire bilatérale, déshydratation, insuffisance corticosurrénalienne, insuffisance rénale diabétique	oui
013	Choc septique	Choc septique staphylocoque epidermidis méti R, aplasie médullaire, chimiothérapie	oui
014	Absence de choc	AVC hémorragique, EMC, surinfection bronchique, cystite hémorragique, syndrome Ogilvie, thrombose veineuse profonde	oui



015	Absence de choc	Détresse respiratoire sur atélectasie	oui
016	Absence de choc	État de mal asthmatique, détresse respiratoire	oui
017	Absence de choc	Détresse respiratoire aiguë mixte cardiaque et infectieuse	oui
018	État de choc	choc cardiogénique post infarctus du myocarde	oui
019	État de choc	Arrêt circulatoire, hypothermie majeure, CEC, IMV par tricycliques et neuroleptiques, SDRA	oui
020	Absence de choc	Post opératoire chir ortho gangrène gazeuse	oui
021	Absence de choc	Médiastinite à staphylocoque méti R, 2 ACR, bactériémie à staphylocoque haemolyticus et klebsielle, syndrome de Steevens Jhonson médicamenteuse	oui
022	Absence de choc	Fasciite nécrosante membre inférieur, amputation	oui
023	Absence de choc	AVC sylvien droit, engagement, dissection carotidienne, thrombose veineuse profonde MI	non
024	État de choc	MOF, choc cardiogénique désinsertion mitrale, choc septique ?	indéterminée
025	Choc septique	Détresse respiratoire aiguë, insuffisance rénale aiguë anurique, état septique grave sur PFLA à pneumocoque	oui
026	Absence de choc	Traumatisme crânien avec perte de connaissance initiale post traumatique	oui
027	État de choc	OAP asphyxique, CMNO	indéterminée
028	Absence de choc	Crise comitiale généralisée sur anorexie sévère, fissuration oesophagienne	non
029	État de choc	Infarctus myocardique antéro-septo-apical, CIV opérée, choc cardiogénique, défaillance multiviscérale	oui
030	Absence de choc	Post opératoire chir CV, sevrage assistance ventilatoire	non
031	Absence de choc	pneumopathie d'inhalation, jéjunostomie	oui
032	Absence de choc	Post opératoire, AVP TC, sinusite	oui

033	Absence de choc	Embolie pulmonaire post césarienne	oui
034	Choc septique	Choc cardiogénique, nécrose myocardique, choc septique	oui
035	Absence de choc	Pneumopathie hypoxémiante d'inhalation, IMV	oui
036	Absence de choc	Coma, détresse respiratoire, crises dysautonomiques parkinsoniennes, collapsus, infection pulmonaire	oui
037	Absence de choc	Insuffisance rénale aiguë hyperkaliémique, oligoanurique, maladie de Wegener à manifestation pulmonaire, ORL, rénale	oui
038	Absence de choc	Syndrome de Guillain Barre, grossesse, interruption thérapeutique	non
039	Absence de choc	Détresse respiratoire aiguë mixte, infectieuse, cardiomyopathie dilatée hypokinétique, décompensation cardiaque gauche par trouble du rythme, pneumopathie chronique sous-jacente	oui
040	Absence de choc	ACR, asthme suraigu	non
041	Absence de choc	ACR, embolie pulmonaire massive thrombolysée, AVC hémorragique	non
042	État de choc	Détresse respiratoire aiguë, SDRA sur pneumopathie bilatérale	oui
043	Choc septique	Embolie pulmonaire, pneumopathie sur infarctus de Laenec, syndrome des anticorps anti-phospholipides, atteinte multiviscérale, IRA hyperkaliémique	oui
044	État de choc	Insuffisance rénale aiguë hyperkaliémique, rhabdomyolyse posturale, ACR, dissociation électromécanique, état de choc distributif	non
045	État de choc	État de choc fébrile sans preuve septique, MODS	indéterminée
046	État de choc	Choc cardiogénique, infarctus inférolatéral, défaillance multiviscérale.	non

047	Absence de choc	Coma, hématome spontané du tronc cérébral	non
048	Choc septique	Détresse respiratoire aiguë, syndrome myéloprolifératif chronique, insuffisance rénale chronique, état de choc distributif	oui
049	Choc septique	Sepsis sévère, cholécystite lithiasique, abcès hépatique, hématurie	oui
050	Absence de choc	Détresse respiratoire aiguë, pleuropneumopathie basale gauche	oui
051	Absence de choc	Insuffisance rénale aiguë hyperkaliémique, rhabdomyolyse consécutive à un syndrome myalgie 3 semaines après une morsure d'animal en milieu aquatique fluvial	indéterminée
052	Choc septique	ACR, TV, infarctus myocarde inférieur, ischémie aiguë du MI, choc cardiogénique, MOF, rhabdomyolyse	oui
053	Absence de choc	Coma d'origine indéterminée	non
054	Absence de choc	Détresse respiratoire aiguë sur pachypleurite, myxoedème, AVC sur artérite cérébrale, pleuropneumopathie fistulisée	oui
055	État de choc	IRA oligurique, cardiomyopathie hypokinétique dilatée sévère, insuffisance cardiaque terminale, insuffisance rénale anurique	non
056	Absence de choc	État de mal asthmatique	indéterminée
057	Absence de choc	Détresse respiratoire, syndrome de Guillain Barré	oui
058	Choc septique	Syndrome septique, bactériémie à streptocoque bêta hémolytique à point d'entrée érysipèle jambe droite et rhabdomyolyse, toxidermie AUGMENTIN, phlébite surale	oui
059	Absence de choc	Post opératoire dissection aortique	non

060	État de choc	Syndrome confusionnel fébrile, péricardite et myocardite d'origine indéterminée, tamponnade	indéterminée
061	Choc septique	Post opératoire dissection aortique, état de choc septique, MOF	oui
062	Absence de choc	Pneumopathie infectieuse, surcharge hydrique sur IRC	oui
063	Absence de choc	OHB dans le cadre d'une gangrène gazeuse, amputation MI artérite stade IV, évolution peu favorable	oui
064	Choc septique	Pneumopathie à légionelle, SDRA, Choc septique, MODS	oui
065	Absence de choc	décompensation cardiaque gauche sur cardiopathie ischémique et valvulaire secondaire à une pneumopathie infectieuse et à une surcharge hydrosodée iatrogène aux corticoïdes	indéterminée
066	Choc septique	Détresse respiratoire aiguë sur pneumopathie grippale surinfectée à staphylocoque méti S, IDM semi-récent, choc septique surinfection nosocomiale à pyocyanique, angiocholite, insuffisance rénale, gastrite hémorragique, MODS	oui
067	État de choc	Hypothermie 34°C, rhabdomyolyse, chute gastro-entérite, choc hémorragique sur hémorragie digestive basse	oui
068	Absence de choc	Coma , crise convulsive, fièvre indéterminée, sinusite, agitation neuroleptiques ? rhabdomyolyse	indéterminée
069	Absence de choc	Surdosage en morphiniques, fracture hanche droite opérée PTH, IRC terminale décompensée, insuffisance respiratoire chronique décompensée, ACR DEAD	oui
070	État de choc	Hématome capsulo-lenticulaire droit, fracture membre inférieur droit, amputation MIG, rhabdomyolyse	non
071	Absence de choc	Péritonite post opératoire, fistule duodénale	oui

072	Choc septique	Post opératoire pontage coronaire, sevrage respiratoire, ACR, médiastinite	oui
073	État de choc	Choc cardiogénique, ischémique, ACR sur table cathé, CPBIA, laparo exploratrices péritonite puis ischémie suspectées, instabilité hémodynamique majeure	oui
074	Absence de choc	IMV neuroleptiques, tricycliques, bzp, alcool, atélectasie, pneumopathie	oui
075	Absence de choc	Embolie pulmonaire, thrombophlébite du MI, pneumopathie basale G, épanchement pleural basal Droit	oui
076	Absence de choc	IMV neuroleptiques, alcool, rhabdomyolyse, IRA, bactériémie j-2, évolution favorable avec persistance fébricule	oui
077	État de choc	Collapsus cardio-vasculaire, déshydratation, troubles de la conscience, pleuropneumopathie bibasale grave, possible abcédation pulmonaire droite	oui
078	Choc septique	Pneumopathie virale surinfectée, choc septique, troubles du rythme	oui
079	Choc septique	Post opératoire chir CV plastie mitrale, choc septique, choc hémorragique	oui
080	État de choc	Détresse respiratoire aiguë, atélectasie basale droite, encombrement bronchique, cardiomyopathie hypokinétique sévère	non
081	Choc septique	Insuffisance respiratoire aiguë sur pneumopathie à mycoplasme, SDRA, état de choc septique, abcédation pulmonaire, embolie pulmonaire bilatérale	oui
082	Absence de choc	Détresse respiratoire aiguë, pneumopathie lobaire moyenne droite, IRA, nécrose hépatocellulaire, CIVD, OAP floride, cardiopathie dilatée ischémique	oui

083	Choc septique	Choc cardiogénique ischémique récent, 2 ACR, CPBIA, BAV 3, SEES, IRA anurique, ischémie aiguë du MI, infection broncho-pulmonaire	oui
084	Absence de choc	Détresse respiratoire aiguë, syndrome cérébelleux, hémiparésie, troubles du langage, PF, AVC ischémique du tronc cérébral, quadriplégie, infection urinaire	oui
085	État de choc	État de choc cardiogénique, ACR récupéré, nécrose myocardique inférolatérale, broncho-pneumopathie	oui
086	État de choc	État de choc septique anurique après remplacement valvulaire j-19, atélectasie base droite foyer initial?	oui
087	Absence de choc	Détresse respiratoire fébrile, IRA organique, pancytopenie, fièvre hémorragique	oui
088	Absence de choc	Détresse respiratoire aiguë fébrile, perforation oesophagienne sur panoesophagite candidosique, hydropneumothorax bilatéral drainé, foyer base droite, sepsis sévère	oui
089	Absence de choc	AVC sylvien superficiel gauche ischémique puis hémorragique, encombrement pulmonaire fébrile, DIC	oui
090	Absence de choc	Détresse respiratoire, syndrome fébrile après chirurgie CV remplacement valvulaire et pontage coronarien, médiastinite, trachéotomie, complications trachéales obstructives	oui
091	Choc septique	Pneumopathie basale droite, insuffisance rénale aiguë, SDRA sur pneumopathie à légionelle	oui
092	État de choc	Choc cardiogénique post valvuloplastie mitrale	non
093	Choc septique	OAP cardiogénique surinfecté, pneumopathie à pneumocoque et staphylocoque méti R, MOF	oui

094	Absence de choc	Détresse respiratoire aiguë, agranulocytose, IRA, aspergillose bilatérale, hémoptisie massive, ACR récupéré	oui
095	État de choc	Instabilité hémodynamique, IRA, suspicion pyelonéphrite, choc septique et ou hémorragique étiologie indéterminée, hématome ou abcès rénal gauche polaire supérieur	oui
096	Absence de choc	OAP asphyxique sur poussée HTA et TACFA	indéterminée
097	État de choc	Choc cardiogénique post infarctus du myocarde, pneumopathie nosocomiale, pneumothorax droit puis gauche, épanchement pleural récidivant, gastrite, anite fissuraire hémorragique, décédé.	oui
098	Choc septique	Encéphalopathie respiratoire, infection broncho-pulmonaire non documentée, choc septique	oui
099	État de choc	Détresse respiratoire aiguë, OAP, cardiopathie ischémique évoluée	non
100	Absence de choc	Détresse respiratoire aiguë, post opératoire j-2, fausse route alimentaire probable, bronchospasme sévère j-1, possible pneumopathie basale droite, syndrome d'Ogilvie	indéterminée
101	Absence de choc	Post opératoire chirurgie CV, sevrage respiratoire, OAP, broncho-pneumopathie	oui
102	Choc septique	Choc septique à BGM, pneumopathie basale gauche	oui
103	Absence de choc	Post opératoire chirurgie CV, remplacement valvulaire mitrale, pneumopathie nosocomiale, accident transfusionnel, hémorragie digestive	oui
104	Absence de choc	Polytraumatisé, TC grave, fractures MI, infection urinaire	oui

105	Choc septique	État de choc post chirurgie digestive, choc septique, reprises chirurgicales multiples, IRA	oui
106	Choc septique	Syndrome septique sévère, pneumopathie infectieuse, abcès hépatique à klebsielle pneumoniae	oui
107	Choc septique	Post opératoire chirurgie CV, défaillance rénale, choc septique, amputation avant pied, sepsis à staphylocoque méti R	oui
108	Absence de choc	Pancréatite aiguë lithiasique avec coulées exsudatives grade E	oui





VC

NANCY, le **22 MARS 2001**

Le Président de Thèse

Professeur **P.E. BOLLAERT**

NANCY, le **9 AVRIL 2001**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation

Professeur **Ph. HARTEMANN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **13 AVRIL 2001**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le diagnostic d'infection grave en réanimation est souvent délicat en raison d'une faible spécificité des marqueurs utilisés. Pourtant, il est le postulat d'une thérapeutique précoce et judicieuse. La procalcitonine (PCT), prohormone de la calcitonine indétectable chez les sujets sains augmente considérablement en cas d'infection bactérienne grave lui conférant ainsi un rôle important dans la détection et le diagnostic de choc septique, d'endotoxémie et de défaillances multiviscérale. L'étude réalisée sur la population de réanimation médicale de Nancy ne nous a pas permis de confirmer la supériorité de la procalcitonine comme marqueur spécifique du choc septique. Elle s'affirme néanmoins comme marqueur infectieux tout à fait honorable pour une valeur seuil à 2ng/ml, rejoignant ainsi les données de la littérature. Elle est aussi intéressante pour différencier les états inflammatoires des états septiques sévères. Elle est également utile pour estimer le pronostic des patients présentant un choc septique. A l'opposé des cytokines, elle est très stable in vitro et aisément dosée en 2 heures sur 20 µl de sérum ou de plasma. La PCT n'est pas LE marqueur du choc septique et des infections graves en réanimation mais elle représente un outil supplémentaire utile dans la panoplie du clinicien.

TITRE EN ANGLAIS

USEFULLNESS OF PROCALCITONIN FOR DIAGNOSIS OF SEPTIC SHOCK IN AN INTENSIVE CARE UNIT

THESE : MÉDECINE GÉNÉRALE - ANNÉE 2001

MOTS CLEFS:

Procalcitonine - choc septique - sepsis - S.I.R.S. - infection - inflammation - marqueurs biologiques - diagnostic - pronostic - mortalité - antibiotiques.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R.

faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY