

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de Saad DAHLEB Blida-1

Faculté de Médecine

Département de la Pharmacie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en pharmacie

THEME :

Procalcitonine et syndrome infectieux

Présenté par :

MEKHANEG siham

NADIR manel

Jury d'évaluation:

Président de jury : **Dr BENNOUAR. S** Maitre assistante en Biochimie. Laboratoire des UMC. Unité Frantz Fanon. CHU Blida.

Examineur : **Dr TIMACINI.A.** Maitre assistante en Réanimation-Anesthésie-CHU Benimessous.

Examineur : **Dr HADJAdJ .H** Maitre assistante Réanimation-Anesthésie-CHU Bab eloued.

Encadreur : **Dr GHELAL.F** maitre assistante en Réanimation -Anesthésie-Unité Frantz Fanon CHU Blida.

Année universitaire 2020-2021

REMERCIEMENTS :

*Nous tenons à remercier en premier lieu le Dieu le tout puissant de nous avoir
donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire*

On remercie

*Madame le Docteur **GHELLAI F**, d'avoir dirigé notre thèse,*

*Madame le docteur **BENNOUAR S**, d'avoir accepté la présidence du jury,*

*Madame le docteur **TIMACINI A** et Madame le docteur **HADJAdJ H**,*

d'avoir accepté de juger notre travail

*Nous tenons à remercier toute personne ayant participé de près ou de loin à la
réalisation de ce travail.*

DEDICACE :

Je dédie ce travail :

- *A ma chère maman, **BOUATMANE NORIEM** et à mon cher papa **DJILLALI** qui m'ont encouragés dans la poursuite de mes études, je vous remercie d'avoir toujours été présents pour moi, et merci d'être les meilleurs parents qu'une fille puisse avoir, sans vos effort je ne serai pas la personne que je suis aujourd'hui, Que Dieu le Tout Puissant vous préserve, vous accorde santé, bonheur, et vous protège de tout malheur afin que vous demeurez le flambeau illuminant mon chemin. je vous aime.*

- *A ma sœur **SABRINEL**, merci pour ton sourire chaque matin, sache que je t'aime plus que tout au monde pour toujours et a jamais.*

- *A mes frères **ABDOU, RIADH ET** le taquineux **YANIS**, Je vous souhaite une longue vie pleine de bonheur et de succès. Que Dieu vous protège de tout malheur.*

- *A mon binôme et amie **SIHAM** avec laquelle j'ai partagé des bons moments et de bons fous rire, que dieu te garde pour moi.*

- *A monsieur **MOUNIR**, je te remercie pour l'aide que tu m'as apporté et pour tes précieux conseils. Puisse Dieu le Tout Puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur.*

- *A toute ma famille et mes amies **HOUDA.LYNA.HADJER, ASMAA, CHAIMAA ET DALILA**. Qui ont su m'apporter plein de bonheur et de détente durant la période de stress.*

Je vous aime tous

NADIR MANEL

Je dédie ce travail :

*A ma chère mère, **Zouggare Zohra,***

A une personne qui m'a tout donné sans compter.

*Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens pharmacienne.
Puisse Dieu le Tout Puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et
bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.*

Je t'aime maman...

*A mon cher père, **Benyoucef,***

*Comment t'oublier ? Ta bonté reste encore gravée dans ma mémoire,
J' imagine quelle serait ta joie aujourd'hui, j'aurai voulu que tu assistes à
l'aboutissement de ces années de dur labeur, Dieu en a décidé autrement.*

J'espère que tu es fière de ta fille

Que Dieu t'accorde la paix éternelle et t'accueille dans son paradis...

*A mes frères **Kamel et Mounir,***

*A mes chères sœurs, **Fatima zahra, fatiha, djamila, salima, et hanane***

Pour leur soutien moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études.

*A ma nièce **Lodjaine,** et mes neveux **Belkacem et Abderrahmen ,***

*Que ce travail soit un exemple pour la suite de votre vie,
Que Dieu vous donne une longue et joyeuse vie.*

*A mon binôme et amie, **Nadir Manel***

Pour la patience et la compréhension tout au long de ce travail.

*A mes chères amies, **Chaima et Dalila***

Pour leurs aides et support dans les moments difficiles.

A toute ma famille,

A tous mes autres ami(e)s,

A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

Mekhaneg siham,

Table de matières :

REMERCIEMENTS :	I
DEDICACE :	II
Table de matières :	IV
Liste des abréviations :	VI
Liste des figures :	IX
Liste des tableaux :	X
Introduction	1
I. Rappel sur les états septiques :	3
I.1 Définitions	3
I.1.1 Anciennes définitions	3
I.1.2 Nouvelles définitions : SEPSIS-3	4
I.2 Etiologies infectieuses	7
I.2.1 Principaux micro-organismes responsables du sepsis	7
I.2.2 Les portes d'entrées	7
I.2.3 Physiopathologie de l'infection bactérienne [16 ; 17]	8
I.2.3.1 Activation de la cascade inflammatoire	9
I.2.3.2 Activation de la coagulation et Rôle de l'endothélium	10
I.2.3.3 Anomalies cardio-circulatoires [24]	10
I.2.4 Marqueurs biologiques de l'infection	12
I.2.4.1 Cytokines	12
I.2.4.2 Protéines de l'inflammation	13
I.2.4.3 Endotoxine bactérienne	13
I.2.4.4 Autres marqueurs	13
II. La procalcitonine	16
II.1 Historique	16
II.2 Définition et structure	16
II.3 Aspect génétique	18
II.4 Synthèse de la PCT	18
II.4.1 Lieux de synthèse	18
II.4.2 Voie de synthèse et cinétique	18
II.5 Rôles et mécanismes d'actions de la PCT	20
II.6 Technique de dosage de la PCT :	21
II.6.1 Indications	21
II.6.2 Contre-indications	22
II.7 Les étapes de dosage	22
II.7.1 Etape pré-analytique :	22
II.7.2 Etapes analytique :	22

II.7.2.1	Méthode semi-quantitative : Brahms PCT™	23
II.7.2.1.1	Procédure du test	23
II.7.2.1.2	Résultats	24
II.7.2.2	Méthode manuelle : BRAHMS PCT sensitive LIA™	24
II.7.2.3	Méthodes automatisées :	25
II.7.2.3.1	Immunodosage en phase homogène : Kryptor (BRAHMS)	25
II.7.2.3.2	Essai automatisé : LE LIAISON® (B.R.A.H.M.S.)	26
II.7.2.3.3	Dosage immuno-enzymatique : VIDAS (BRAHMS)	26
II.7.2.3.4	Immunodosage en électrochimiluminescence : ELECSYS (BRAHMS) PCT	27
II.7.2.3.5	Dosage immunologique par chimiluminescence : ADVIA Centaur (BRAHMS) PCT	28
II.7.3	Etape post-analytique :	29
II.7.3.1	Valeur de référence :	29
II.7.3.2	Interprétation :	29
II.7.3.3	Limites du dosage de la PCT :	30
II.7.3.3.1	Faux positifs	30
II.7.3.3.2	Faux négatifs	31

III. Place du dosage de PCT devant une suspicion de syndrome infectieux **33**

III.1	Intérêt diagnostique	33
III.1.1	PCT et infection bactérienne :	33
III.1.1.1	Infection systémique :	33
III.1.1.2	Infections localisées :	33
III.1.1.2.1	Infections broncho-pulmonaires :	33
III.1.1.2.2	La pyélonéphrite :	34
III.1.1.2.3	Méningites :	34
III.1.1.2.4	Les infections abdominales :	35
III.1.2	PCT et infections virales :	35
III.1.3	PCT et infections parasitaires :	36
III.1.4	PCT et infections fongiques :	36
III.1.5	Procalcitonine et maladies non infectieuses :	37
III.1.5.1	Brûlures et polytraumatisme :	37
III.1.5.2	-La pancréatite aigüe :	37
III.1.5.3	Néoplasies :	38
III.1.5.4	Choc cardiogénique :	39
III.1.5.5	Maladies auto-immunes :	39
III.2	Intérêt pronostique	40
III.3	Intérêt dans le monitoring des antibiotiques :	41
III.3.1	Outil d'initiation d'une antibiothérapie :	42
III.3.2	Outil pour guider la durée de l'antibiothérapie :	42

Bibliographie **XII**

Résumé **XXV**

Liste des abréviations :

AA : Acide aminé.

APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation.

ARDS : Acute respiratory distress syndrome.

ARN : Acide ribo-nucléique.

ATB : Antibiotique.

AVC : Accident vasculaire cérébral.

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive.

Bpm : Battement par minute.

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CGRP : Calcitonin gene related peptide.

CK : Créatine kinase.

CPNPC : Cancer de poumon non à petites cellules.

CPPC : Cancer de poumon à petites cellules.

CPR : Cardio-pulmonary resuscitation.

CRP : C reactive protein.

CT : Calcitonine.

DAMPS: damage-associated molecular patterns

DC : Débit cardiaque.

DFG : Débit de filtration glomérulaire.

FiO₂ : Fraction inspirée en O₂.

GB : Globule blanc.

GN : Gram négatif.

GP : Gram positif.

HTA : Hypertension artérielle.

IBL : Infection bactérienne localisée.

IBS : Infection bactérienne systémique.

IDM : Infarctus de myocarde.

INR : Ratio-international de normalisation.

IRB : Infection respiratoire basse.

IRC : Insuffisance rénale chronique.

IL : Interleukine.

IVR : Infection des voies respiratoires.

LB : lymphocytes B

LCR : Liquide Céphalo Rachidien

LT : lymphocytes T

LPS : Lipo-polysaccharides.

MAMPs : Microbial Associated Molecular Patterns

MAP : Pression artérielle moyenne.

mg/l : Milligramme par litre.

ml/Kg/h : Milli-litre par kilogramme par heure.

mmol/l : Milli-mole par litre.

Min : Minute.

Mm Hg : Millimètres de mercure.

MOF : Multi-organ-failure.

MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique.

N/L : Neutrophile / leucocyte.

NFS : Numération de la formule sanguine.

NF-KB: nuclear factor-kappa B

ng/ml : Nano-gramme par millilitre.

NO : Mono-oxyde d'azote.

PAC : Pneumonie acquise communautaire.

PaCO₂: Pression artérielle en CO₂.

PAD : Pression artérielle diastolique.

PAM : Pression artérielle moyenne.

PaO₂ : Pression partielle de l'oxygène.

PAS : Pression artérielle systolique.

PAV : Pneumonie associée à la ventilation.

PBS : Péritonite bactérienne spontanée.

PC : Pro-hormone convertase.

PCT : Procalcitonine.

PCT-Q : Brahams PCT quick test.

PM : Poids moléculaire.

PNN : Poly-nucléaire neutrophils.

Sec : Seconde.

SIRS : Syndrome de la réponse inflammatoire systémique.

SNC : Système nerveux central.

SOFA : Sequential organ failure assessment.

SaO₂ : Saturation artérielle en oxygène périphérique.

SpO₂ : Saturation pulsée en oxygène.

TLR : récepteurs Toll-like

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale α .

Um/l : Micromole par litre.

USI : Unité de soins intensifs.

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

Liste des figures :

Figure 1: structure de la PCT .	17
Figure 2: pré-procalcitonine, procalcitonine et fragment C terminaux.	17
Figure 3: représentation schématique de la synthèse de la PCT dans les conditions normales et au cours d'une infection bactérienne.	19
Figure 4: cinétique de la sécrétion de la PCT, CRP, TNF, IL6 et IL10.	20
Figure 5: carte de référence à droite et résultats à gauche du test Brahms PCT tm .	24
Figure 6: tets des tubes(BRAHMS) PCT LIA.	25
Figure 7: schéma représentant la technique du dosage de la PCT selon le principe immuno-sandwich.	25
Figure 8: appareil Kryptor BRAHMS.	26
Figure 9: photo du liaison BRAHMS PCT®.	26
Figure 10: instrument de vidas (BRAHMS).	27
Figure 11: instrument Elecsys-Cobas (ROCHE).	27
Figure 12: instrument ADVIA Centaur PCT(BRAHMS).	28
Figure 13: sensibilité de différents tets mesurant la PCT, et intervalles de cut-off servant au diagnostic d'une infection bactérienne, montrant ainsi l'induction pour une antibiothérapie en fonction du secteur de patients (des soins ambulatoires aux soins intensifs) .	30
Figure 14: valeurs de la PCT en fonction de la gravité de l'infection et /ou sepsis chez des patients en unités de soins intensifs.	41
Figure 15: Economie de 6 jours d'antibiothérapie.	43
Figure 16: Algorithme pour l'antibiothérapie dans le groupe intervention, en fonction de l'évaluation clinique et du dosage de la PCT.	43

Liste des tableaux :

Tableau 1: sepsis, sepsis sévère, choc septique _____	4
Tableau 2: le score d'évaluation de défaillance séquentiel d'organe (sofa). _____	5
Tableau 3: caractéristique communes des bactéries responsables du sepsis. _____	7
Tableau 4: principaux germes communautaires et nosocomiaux en fonction de la porte d'entrée de l'infection au cours du sepsis et du choc septique. _____	8
Tableau 5; tableau récapitulatif des caractéristiques des différentes techniques de dosage de la PCT. _____	28
Tableau 6 : variations physiologiques de la PCT. _____	29

Introduction

La mortalité liée aux états septiques sévères, notamment le sepsis sévère et le choc septique, constitue depuis toujours un réel problème aux urgences. En effet, près de 37% des admissions dans les services de réanimation européens sont associées au syndrome septique. Le choc septique, lui, est lié à une mortalité pouvant atteindre les 70% [1, 2].

La précocité de la mise en route des traitements spécifiques conditionne une bonne partie de ce pronostic. Le diagnostic précoce des états septiques est donc considéré comme l'un des enjeux majeurs en médecine d'urgence. Néanmoins, ce diagnostic ne semble pas toujours simple à porter. Si le symptôme fièvre est capital pour le clinicien (car témoignant d'un processus pathologique responsable d'une réaction inflammatoire de la part de l'organisme), cette hyperthermie n'est cependant pas synonyme d'infection et encore moins d'une étiologie bactérienne. Inversement, un nombre de patients septiques aux urgences sont normothermes et ont un mode de présentation complexe et atypique.

L'intérêt potentiel des biomarqueurs d'infection est évident : d'une part, à visée diagnostique étant donné le grand polymorphisme des modes de présentation de ces états infectieux et, d'autre part, à visée pronostique devant le décalage temporel parfois observé entre une réaction systémique inflammatoire majeure et l'apparition des premiers signes de défaillance d'organe.

La procalcitonine (PCT est la pro-hormone de la calcitonine, principale hormone hypocalcémisante de l'organisme) a été récemment proposée comme marqueur précoce, sensible, spécifique et stable des infections bactériennes, parasitaires et fongiques sévères. La PCT permet notamment d'effectuer un diagnostic différentiel entre l'infection bactérienne ou virale et l'infection généralisée ou locale. Sa concentration a une corrélation avec la gravité de l'infection [3].

De nombreuses études se sont intéressées à l'utilisation du dosage de la PCT pour orienter la conduite thérapeutique. En raison de sa demi-vie d'environ 24 heures, la PCT peut être utilisée pour vérifier la réponse au traitement antibiotique institué et ainsi permettre de le reconsidérer [4].

Ce travail a pour objectifs ; d'une part de colliger les données accumulées à ce jour sur la PCT concernant l'historique, la biosynthèse, la cinétique, les techniques de dosage et leurs limites, ainsi que les domaines de son application en pratique clinique médicale.

Chapitre I

I. Rappel sur les états septiques :

I.1 Définitions

I.1.1 Anciennes définitions

En 1991, l'American College of Chest Physicians (ACCP) et la Society of Critical Care Medicine (SCCM) ont tenu une conférence de consensus dont le résultat a été le développement d'un nouvel ensemble de termes et de définitions tels que « syndrome de réponse inflammatoire systémique », « sepsis » et « choc septique » en fonction des paramètres cliniques et de laboratoire. Ces définitions ont été convenues et largement utilisées par la communauté scientifique internationale [5].

- L'expression **syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS)** a été définie comme un état inflammatoire généralisé en réponse à une agression à priori non infectieuse : pancréatite sévère, polytraumatisme, brûlures étendus, ect.

- Le **sepsis** était défini comme un SIRS en réponse à un processus infectieux.

- Le **sepsis sévère** a été défini comme un sepsis associé à une dysfonction organique, une hypoperfusion ou une hypotension.

- Le **choc septique** a été défini comme une hypotension induite par un sepsis persistant malgré une administration adéquate de fluides intraveineux [5].

Des modifications ont été apportées en 2005 au cours de la conférence de consensus concernant la prise en charge hémodynamique du sepsis sévère et organisée conjointement par la Société de réanimation de langue française (SRLF) et la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR). La réactualisation de ces recommandations est spécifiée dans le tableau 1.

Tableau 1: sepsis, sepsis sévère, choc septique [6]

Infection	Réponse inflammatoire liée à la présence de micro-organismes Invasion de tissus normalement stériles
Bactériémie, virémie, fongémie, parasitémie	Présence de bactéries (virus, champignons, parasites) viables dans le sang
Syndrome de réponse inflammatoire systémique à une agression aiguë	Présence d'au moins deux des signes suivants : – température >38,3 °C ou <36 °C – fréquence cardiaque >90 battements/min – fréquence respiratoire >20/min – leucocytes >12 000/mm ³ ou <4 000/mm ³ ou >10 % de cellules immatures – glycémie >7,7 mmol/l – altération des fonctions supérieures – temps de recoloration capillaire >2 secondes – lactatémie >2 mmol/l
Sepsis	Syndrome de réponse inflammatoire systémique en relation avec une infection présumée ou identifiée
Sepsis sévère ou état infectieux grave	Sepsis associé à : – lactates >4 mmol – ou une hypotension artérielle avant remplissage – ou dysfonction d'au moins un organe : - encéphalopathie septique (score de coma de Glasgow <13) - respiratoire : rapport PaO ₂ /FiO ₂ <300 - rénale : créatininémie >176 µmol/l - hépatique : INR >4 ou bilirubine >78 µmol/l ou transaminases >2 × N - thrombocytopénie <100 000/mm ³ - coagulation : INR >1,5
Choc septique	Sepsis sévère avec hypotension artérielle malgré le remplissage vasculaire (20–40 ml/kg).

I.1.2 Nouvelles définitions : SEPSIS-3

En 2016, un groupe international d'experts (SEPSIS-3) a proposé de nouvelles définitions basées sur la dysfonction d'organe et le niveau de mortalité observé. Elles identifient uniquement le sepsis et le choc septique [7]. **Le Sepsis** : est défini comme une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital et causée par une réponse inappropriée de l'hôte à une infection. Il n'y a plus de distinguo sepsis/sepsis grave. Il est aussi proposé une définition opérationnelle, pratique avec une augmentation du score SOFA* d'au moins 2 points lié à l'infection (Tableau 2). Le SOFA basal est supposé être à zéro en l'absence de dysfonction d'organe, aiguë ou chronique, préexistante.

***Le Score SOFA :**

Le score SOFA est un score simple et objectif qui permet de calculer à la fois le nombre et la gravité des dysfonctionnements organiques dans six systèmes : respiratoire, coagulant, hépatique, cardiovasculaire, rénal et neurologique ; Ce score peut mesurer un dysfonctionnement organique individuel ou global [8].

Tableau 2: le score d'évaluation de défaillance séquentiel d'organe (sofa)[9, 8].

<i>Score SOFA</i>	<i>1point</i>	<i>2points</i>	<i>3points</i>	<i>4points</i>
<i>Respiration</i> Pao2 /Fio2 mmHg Sao2/Fio2mmHg	<400 221-301	<300 142-220	<220 67-141	<100 <67
<i>Coagulation</i> plaquettes×10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<20
<i>Foie</i> Bilirubine(mg/dl)	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
<i>Cardiovasculaire</i> MAP (mmHg) Et/ou nécessité d'agents inotropes exprimés en pg/kg/min	MAP<70	Dopamine ≤5 ou Dobutamine (n'importe quelle dose).	Dopamine> 5 ou Noradrénaline ≤ 0,1 ou Adrénaline ≤0,1	Dopamine>15 ou Noradrénaline > 0,1 ou Adrénaline>0,1
<i>SNC</i> Score de GLASGOW	13-14	10-12	6-9	<6
<i>Rénal</i> créatininémie en mg/dl ou diurèse en ml/24h	1,2-1,9	2.0-3.4	3,5-4,9 ou <500	> 5.0 ou <200

MAP : pression artérielle moyenne ; SNC : système nerveux central ; SaO2 : saturation artérielle en oxygène périphérique.

Quand le score SOFA est ≥ 2 points, le risque global de mortalité est d'environ 10% dans une population hospitalière générale présentant une infection suspectée. Même les organismes des patients présentant un dysfonctionnement modeste peuvent se détériorer davantage, soulignant la gravité de cette condition et la nécessité d'une intervention rapide et appropriée [9].

Pour identifier les patients à risque de sepsis, un groupe de travail a proposé un score rapide quick sequential organ failure assessment (qSOFA)*. Il se compose de trois variables qui sont : le score de Glasgow ≤ 14 , la fréquence respiratoire ≥ 22 cpm et la PAS ≤ 100 mmHg.

Lorsque deux de ces trois variables sont présents dans un service d'urgence, le risque de décès est d'environ 8% alors que le risque de mortalité est supérieur à 20% lorsque les trois variables sont réunis.

Par contre, le fait d'avoir 0 ou 1 critère qSOFA est associé à un risque de mortalité < 3% [10, 8]. Ce qui différencie le sepsis de l'infection c'est la réponse dérégulée de l'hôte et la présence d'un dysfonctionnement d'organes. Le dysfonctionnement d'un organe induit par le sepsis peut être occulte et par conséquent sa présence devrait être envisagée chez tout patient présentant une infection.

Inversement, une infection non reconnue peut être à l'origine d'un nouveau dysfonctionnement d'organe. Donc, tout dysfonctionnement inexplicé d'un organe peut être associé à une infection sous-jacente. Le phénotype clinique et biologique du sepsis peut être modifié par plusieurs facteurs (maladie aiguë préexistante, médicaments, interventions...) [9].

Il convient de rappeler que certaines infections spécifiques peuvent entraîner un dysfonctionnement d'un organe local sans générer une réponse systémique non régulée de l'hôte [9].

Un score qSOFA ≥ 2 points indique un dysfonctionnement d'un organe avec un risque de mortalité d'environ 8%. Le qSOFA est moins utile chez les patients en soins intensifs chez qui la sédation, les vasopresseurs et la ventilation mécanique peuvent en affecter les valeurs. Son avantage est qu'il peut être évalué en quelques minutes au lit du malade [10, 11].

Le Choc septique :

Il s'agit d'un sous-groupe du sepsis avec des anomalies circulatoires et métaboliques importantes et une mortalité d'environ 40%. Le tableau clinique du choc septique associe un sepsis, une hypotension persistante requérant des vasopresseurs pour maintenir une PAM ≥ 65 mmHg et une lactatémie >2 mmol/L malgré un remplissage adéquat [12].

Ces nouvelles définitions ont l'avantage d'être simples et permettent aussi de supprimer la confusion, fréquente en pratique courante, entre sepsis et sepsis grave. Le SOFA est utilisé en routine en réanimation, il est facilement calculé automatiquement par les services informatisés. Hors réanimation, le quick SOFA est immédiatement accessible et très intuitif [13].

I.2 Etiologies infectieuses

I.2.1 Principaux micro-organismes responsables du sepsis

De nombreux micro-organismes peuvent provoquer un sepsis. Bien que les bactéries soient le plus souvent la cause, les virus et les champignons peuvent également provoquer un sepsis. Les infections dans les poumons, la vessie, les reins, la peau, l'abdomen et d'autres zones (comme les méninges) peuvent se propager et entraîner un sepsis. Les infections qui se développent après une chirurgie peuvent également conduire à un sepsis [14].

Pour provoquer le sepsis, les bactéries doivent avoir certaines caractéristiques qui assurent leur survie, leur prolifération et leur dissémination dans le corps humain. Les caractéristiques des agents pathogènes, qui provoquent le plus souvent le sepsis, peuvent ou non être communes à tous (Tableau 3).

Tableau 3: caractéristique communes des bactéries responsables du sepsis [14].

	Gram stain	Respiration	SOD	Catalase	GPX	Oxidase	S-layer	Capsule	Slime layer	Biofilm	Hemolysins	Motility
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	FAN	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-
<i>Coagulase-negative staph.</i>	+	FAN	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-
<i>Streptococcus pneumonia</i>	+	FAN	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-
<i>Haemophilus influenza b</i>	-	FAN	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	A, MA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>Klebsiella pneumonia</i>	-	FAN	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	+	FAN	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	A	+	+	?	-	+	+	+	+	+	+
<i>Escherichia coli</i>	-	FAN	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
<i>Salmonella enterica</i>	-	FAN	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
<i>Shigella dysenteriae</i>	-	FAN	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-
<i>Citrobacter freundii</i>	-	A, FAN	+	+	+	-	+	+	+	+	+	±
<i>Serratia marcescens</i>	-	FAN	+	+	?	-	+	+	+	+	+	+
<i>Proteus mirabilis</i>	-	FAN	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	A, FAN	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Bacteroides fragilis</i>	-	OAN	+	+	+	-	+	+	+	+	+	±

SOD-superoxide dismutase; *GPX*-glutathion peroxidase; *A*-aerobic peroxidase; *FAN*-facultative anaerobic bacteria; *MA*-micro aerobic bacteria; *OANA*-obligate anaerobic bacteria

I.2.2 Les portes d'entrées

La recherche d'une porte d'entrée à l'infection est essentielle au cours du sepsis car elle va permettre d'orienter la recherche de l'étiologie bactérienne et ainsi de traiter l'infection selon le site identifié. Les portes d'entrée sont différentes selon le caractère communautaire

ou nosocomial de l'infection. Les principales portes d'entrée pour les bactériémies communautaires sont urinaires, digestives, pulmonaires, et plus rarement cutanées, dentaires. La principale porte d'entrée pour les bactériémies associées aux soins est vasculaire (cathéters). La porte d'entrée est recherchée par l'examen clinique qui guide les examens complémentaires. Dans environ 15 à 30% des bactériémies, aucune porte d'entrée n'est identifiée [15]. Le Tableau 4 regroupe les principaux germes communautaires et nosocomiaux selon la porte d'entrée de l'infection au cours du sepsis et du choc septique.

Tableau 4: principaux germes communautaires et nosocomiaux en fonction de la porte d'entrée de l'infection au cours du sepsis et du choc septique [15].

Sources de sepsis potentielles	Poumon	Abdomen	Peau/ Tissus mous	Tractus urinaire	Système nerveux central
Principaux germes communautaires	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Legionella sp.</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Clostridium sp.</i> Infections polymicrobiennes : Bacilles aérobies à Gram négatif <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Anaérobies <i>Staphylococcus sp.</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella sp.</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Proteus sp.</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Principaux germes nosocomiaux	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Bacilles aérobies à Gram négatif	Bacilles aérobies à Gram négatif Anaérobies <i>Candida sp.</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> Bacilles aérobies à Gram négatif	Bacilles aérobies à Gram négatif <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterococcus sp.</i>	<i>Staphylococcus sp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella sp.</i>

I.2.3 Physiopathologie de l'infection bactérienne [16 ; 17]

Il est admis que cette physiopathologie comporte une série d'événements cellulaires et humoraux interagissant entre eux et créant une réponse immunologique qui apparaît schématiquement biphasique.

L'invasion microbienne déclenche initialement une réaction inflammatoire pendant laquelle tous les aspects du système immunitaire sont mis en jeu. Les médiateurs de l'inflammation produits en excès par l'hôte lui-même conduisent à l'activation de l'endothélium vasculaire, des leucocytes et de différents systèmes plasmatiques (complément, coagulation, fibrinolyse).

La découverte de ces différentes voies, capables de s'activer entre elle, est à l'origine du concept de « **cascade immuno-inflammatoire** ». Lors du choc septique par exemple, il existe une réponse inflammatoire majeure, responsable du tableau clinique initial (vasoplégie, fuite capillaire, lésions tissulaires multiples responsables des dysfonctionnements d'organes).

Une seconde période lui fait suite pendant laquelle un véritable état d'immunodépression s'installe. Durant cette deuxième phase, on observe dans le plasma des patients atteints une prépondérance des cytokines anti-inflammatoires (interleukine 4 [IL4], IL10) sur les cytokines pro-inflammatoires, une diminution d'expression des protéines du complexe majeur d'histocompatibilité à la surface des monocytes et une apoptose des cellules de défense anti-infectieuses telles que les lymphocytes.

1.2.3.1 Activation de la cascade inflammatoire

‘‘L'inflammation est le prix à payer pour l'élimination effective des pathogènes’’

Les micro-organismes reconnus comme étrangers par l'hôte peuvent être détruits grâce à l'action des composants humoraux de l'immunité acquise ou de l'immunité innée (complément, collectines, défensines, *bactericidal/permeability increasing protein* [BPI]...), conduisant à la libération de constituants de leur membrane. Les cellules de l'inflammation (monocytes et polynucléaires neutrophiles) ont la capacité de reconnaître ces produits de lyse ou les pathogènes eux-mêmes, soit directement soit après opsonisation. Elles peuvent alors les phagocytter et les détruire, et sécrètent dans le même temps de nombreux médiateurs qui vont même activer d'autres cellules. Les récepteurs membranaires capables de détecter directement et de différencier les différents produits bactériens ont été identifiés. Il s'agit des récepteurs de type *toll-like* qui forment une famille dont dix membres sont connus.

Ces récepteurs transmembranaires, localisés sur les polynucléaires, les monocytes, les macrophages et les épithéliums en contact avec le milieu extérieur, reconnaissent des motifs moléculaires microbiens multiples, les *Microbial Associated Molecular Patterns* (MAMPs) présents sur tous les types de pathogènes. Le plus étudié est le TLR4, qui reconnaît le lipopolysaccharide (LPS) de la paroi des bactéries à Gram-négatif. Une fois l'antigène fixé, l'activation de voies de signalisation intracellulaires faisant intervenir le facteur transcriptionnel *Nuclear Factor- κ B* (*NF- κ B*), véritable chef d'orchestre de la réaction inflammatoire. *NF- κ B* va conduire à l'expression de gènes commandant la production de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , l'IL-6 et l'IL-1 β , mais également de cytokines anti-inflammatoires. Des molécules endogènes produites lors de lésions tissulaires et constituant des signaux de danger, les *Damage Associated Molecular Patterns* (DAMPs),

peuvent également activer les TLR [18]. Cela pourrait expliquer le déclenchement de la réponse inflammatoire lors des agressions non infectieuses : polytraumatismes, ischémie–reperfusion, pancréatite par exemple [19].

Cette réponse, au départ locale, va devenir systémique au cours du SIRS, les cytokines étant alors détectables dans le plasma. Dans les modèles expérimentaux, chez l'animal ou chez des volontaires sains, l'injection d'endotoxine est suivie de l'apparition de $\text{TNF}\alpha$, puis d' $\text{IL-1}\beta$, d' IL-6 et d' IL-8 , et reproduit les signes du SIRS.

1.2.3.2 Activation de la coagulation et Rôle de l'endothélium

L'endothélium a un rôle clé dans la survenue de la défaillance vasculaire au cours du sepsis. Il voit ses deux propriétés essentielles de régulation de la vasomotricité et de thrombomodulation profondément remaniées [20]

Les anomalies de la vasomotricité associent une diminution de la réponse relaxante dépendante de l'endothélium et une diminution de la réponse contractile aux catécholamines [20]. Au plan fonctionnel, on trouve des anomalies d'expression et de régulation des molécules d'adhésion des polynucléaires neutrophiles, de la production de dérivés de l'acide arachidonique, de la production de substances vasoconstrictrices (endothéline, thromboxane A_2 , angiotensine II) et des anomalies de l'équilibre pro et anticoagulant [21]. Le système régulateur anticoagulant comprend essentiellement 3 molécules : la protéine C, qui circule sous forme inactive et est secondairement activée par formation d'un complexe avec la thrombine ; l'antithrombine III synthétisée par le foie ; l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire sécrété par l'endothélium [22]. Au cours du sepsis, il existe une diminution de la protéine C, ainsi qu'une inactivation de sa forme active ; il existe aussi une diminution de l'antithrombine III. En effet, la protéine C activée possède des propriétés profibrinolytiques (inactivation de l'antifibrinolyse), anticoagulantes (inactivation après couplage à la protéine S des facteurs Va et VIIIa, réduction de la production de thrombine, inhibition de l'expression du facteur tissulaire) et anti-inflammatoires (diminution du taux de thrombine, diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires, inhibition de l'activation des leucocytes) [20]. Ainsi au cours du sepsis l'endothélium perd son caractère anticoagulant et profibrinolytique, pour devenir procoagulant et antifibrinolytique, ce qui va entraîner une CIVD [23].

1.2.3.3 Anomalies cardio-circulatoires [24]

Outre les phénomènes décrits précédemment, les perturbations hémodynamiques engendrées par le sepsis constituent un facteur susceptible d'aggraver les lésions tissulaires. Elles sont cliniquement objectivables par une hypotension artérielle qui, lorsqu'elle devient

réfractaire au remplissage, caractérise la défaillance cardiocirculatoire et définit ainsi l'existence du choc septique. Cette défaillance a été analysée et décrite au cours de phénomènes septiques reproduits chez l'animal :

□ **Défaillance circulatoire:** La physiopathologie de l'hypotension artérielle septique est multifactorielle. Elle associe hypovolémie relative due à la vasodilatation et hypovolémie vraie consécutive à l'hyperperméabilité capillaire. De plus, la défaillance myocardique parfois observée dans cette situation aggrave l'hypotension artérielle. Les cellules endothéliales activées lors du choc septique libèrent du NO, puissant agent vasodilatateur agissant sur le muscle lisse vasculaire. Cette hyperproduction de NO s'accompagne d'une libération importante de prostaglandines vasodilatatrices, produites par l'activation de la cyclooxygénase de type 2. Ces molécules sont responsables de la vasoplégie et de l'hypotension systémique. En dehors de ses effets sur la paroi vasculaire, le NO possède également d'autres propriétés. Il réagit avec l'oxygène et les ions superoxydes ($O_2^{\bullet-}$) pour former des radicaux libres, dont le peroxynitrite ($ONOO^-$) entraînant la peroxydation lipidique des membranes cellulaires et leur destruction. Par ailleurs, le NO bloque la respiration mitochondriale et la synthèse d'ADN, provoquant une déplétion en adénosine triphosphate (ATP), des dysfonctions cellulaires et potentiellement la mort de la cellule. En dépit de ses effets toxiques, l'inhibition pharmacologique de la voie du NO s'est révélée inefficace, voire dangereuse, dans le traitement du choc septique. En effet, ces thérapeutiques aggravent la vasoconstriction existant dans certains territoires, soulignant ainsi les variabilités régionales de perfusion. De plus, ces traitements inhibent les propriétés antiagrégantes plaquettaires du NO, majorant de façon importante les propriétés proadhésives de l'endothélium, ce qui amplifie les anomalies de la microcirculation dans de nombreux territoires (en particulier mésentérique et rénal).

□ **Dysfonction myocardique:** A la phase initiale du choc, le débit cardiaque augmente habituellement, participant ainsi au maintien de la pression de perfusion des organes en réponse à la diminution des résistances vasculaires. Puis, avec la progression du sepsis et en l'absence de remplissage vasculaire adapté, le débit cardiaque diminue fréquemment. Cette diminution du débit cardiaque est parfois favorisée par une défaillance cardiaque associant dysfonction systolique et diastolique. Lorsqu'elle survient, la dysfonction myocardique observée au cours du sepsis est classiquement maximale au cours des 24 premières heures. Sa réversion complète est habituellement observée en 7 à 10 jours chez les survivants. Chez les non-survivants, la fonction ventriculaire continue de s'altérer malgré le support inotrope, et

contribue fréquemment au décès du patient. Les mécanismes qui président à la survenue de cette atteinte myocardique restent controversés et sont la source d'hypothèses multiples : anomalies de la microcirculation myocardique, dysfonction endothéliale, anomalies des récepteurs bêta-adrénrgiques, facteurs circulants ou produits localement par les bactéries, les cellules de la réponse inflammatoire ou par l'endothélium vasculaire, et/ou hyperproduction locale de NO (inhibition de certaines enzymes mitochondriales, production de peroxynitrites, effets proapoptotiques).

I.2.4 Marqueurs biologiques de l'infection

De nombreux marqueurs biologiques d'inflammation ont été étudiés à la recherche de marqueurs qui seraient spécifiques d'une inflammation d'origine infectieuse. Parmi les plus étudiés, on retrouve les cytokines (TNF α -, IL1, IL6 et IL8) ainsi que, les protéines de l'inflammation (CRP, PCT).

I.2.4.1 Cytokines

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

Il est activateur de nombreux types cellulaires impliqués dans la réponse immunitaire (neutrophiles, monocytes-macrophages, LT et LB...). Il induit la synthèse de nombreux médiateurs de l'inflammation (cytokines, protéines de la phase aigue, PGE...).

Il active le système de coagulation et, à forte dose, est à l'origine de la CIVD. Il est pyrogène et responsable de la cachexie.

Interleukines : IL1, IL6, IL8 :

IL1 : Synthétisée par les macrophages, elle stimule la prolifération et l'activation des lymphocytes T, et stimule de nombreuses cellules de la réponse immunitaire et inflammatoire. L'IL 1 partage de nombreuses propriétés physiopathologiques du TNF- α (inducteur de l'IL 6, synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, fièvre, cachexie...).

IL6 : Principalement induite par les monocytes, mais aussi par les endothéliums vasculaires, les fibroblastes. Produite sous l'action des LT et B, elle est aussi un facteur de leur différenciation terminale et de leur maturation. Elle participe à l'hématopoïèse précoce, elle induit la synthèse de protéines de la phase aigue de l'inflammation (CRP, haptoglobine, fibrinogène). Son élévation est en relation avec l'intensité de la réponse inflammatoire, mais non spécifique de l'infection bactérienne. Son induction est rapide (en 1 à 2 heures après l'agression), mais sa décroissance est très rapide également, avec un pic 6 heures après

l'injection d'endotoxine, et un retour aux taux de base à la 8ème heure. L'intensité de la réponse est réduite chez les patients immunodéprimés [25].

IL8 : C'est une cytokine de type chimiokine, produite également par les monocytes macrophages. Induite précocement au cours de la réponse inflammatoire, c'est un attractant puissant pour les neutrophiles [26].

1.2.4.2 Protéines de l'inflammation

CRP : Découverte lors de la phase aiguë d'une infection à pneumocoques. Elle réagit avec le polysaccharide C du pneumocoque, d'où son nom « C réactive protéine ». Il s'agit d'une protéine synthétisée par le foie, induite par l'IL6. Le taux normal est inférieur à 6 mg/L.

L'élévation est détectable dès la 6ème heure d'une inflammation, avec un pic entre le 2ème et le 3ème jour. La demi-vie de la CRP est de 8 heures. Le taux se normalise en 8 à 10 jours [27, 28].

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

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

1.2.4.3 Endotoxine bactérienne

Le dosage d'endotoxine bactérienne « Endotoxine Activity Assay » (EAA.) présente un regain d'intérêt depuis le développement d'une technique de dosage immunoluminométrique de bonne sensibilité, pratiquée sur sang total.

Deux études cliniques dans un service de soins intensifs, retrouvent une valeur prédictive négative (VPP) très élevée pour les infections à BGN à l'admission, mais sans rapport avec l'intensité de la réponse inflammatoire. L'absence de relation avec la sévérité des infections, limite son utilité en pratique clinique [25].

1.2.4.4 Autres marqueurs

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

□ **Les marqueurs du système de la coagulation**: auraient un intérêt en tant que marqueurs pronostiques dans les sepsis sévères [29].

□ **Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 1 (TREM-1):** Ce sont des récepteurs solubles, retrouvés à la surface des polynucléaires neutrophiles, et des monocytes, et dont l'expression est sujette à un rétrocontrôle positif en présence d'éléments microbiens [25].

□ **La Lipoprotein Binding Protein (LBP):** C'est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, impliquée dans la réponse immunitaire déclenchée par les endotoxines bactériennes. Une étude sur le dosage de la LPB dans les neutropénies fébriles, parvient à des résultats encourageants pour le diagnostic de bactériémie à BGN (Sensibilité de 100 % et Spécificité de 92%). Cependant, la cinétique d'induction et d'élimination du LBP est lente, et sans relation avec la sévérité [30].

□ **Le Mid pro-atrial natriuretic peptide (mid pro-ANP):** C'est un marqueur pronostique intéressant dans le sepsis. Il fait partie des peptides natriurétiques, marqueurs de l'insuffisance cardiaque congestive, dont le relargage est stimulé par l'étirement de la paroi de l'oreillette droite : Ces marqueurs ont été l'objet d'étude dans le choc septique, et il existe une relation entre leur élévation, la dépression des fonctions cardiaques et la survie [25, 31].

Chapitre II

II. La procalcitonine

II.1 Historique

Dès **1968**, on utilisait le dosage de la calcitonine pour le diagnostic du cancer médullaire de la thyroïde. L'existence de la procalcitonine (une pro hormone de la calcitonine) a été rapportée pour la première fois en **1975**. Des augmentations de la calcitonine sont reconnues dans d'autres pathologies tumorales (au 1er rang desquelles le cancer du poumon à petites cellules), mais aussi dans des pathologies non tumorales, telles que pancréatites aiguës, brûlures étendues et méningites [32].

Dans les années **1980**, l'équipe de Bohuon de l'Institut Gustave Roussy, en voulant développer une nouvelle méthode de dosage de la calcitonine, a produit des anticorps dirigés contre son précurseur : la procalcitonine. En **1984**, ils ont mis au point une technique de dosage radio immunométrique standardisée de la PCT. Ils l'ont testée chez plusieurs types de patients et ont ainsi mis en évidence que le taux de PCT était particulièrement élevé chez les patients atteints de cancer du poumon à petites cellules. L'exploitation clinique de la PCT semblait alors peu intéressante et les études cliniques s'y intéressant ont été abandonnées durant plusieurs années [33].

En **1991**, une équipe de médecins militaires (le Docteur Hervé Carsin et ses collègues s'intéressaient aux marqueurs de lésions pulmonaires graves provoquées par l'inhalation de gaz toxique chez les brûlés) teste ce dosage chez des grands brûlés avec ou sans lésions d'inhalation et observe une augmentation considérable de la PCT dans le sang des patients présentant un sepsis sévère [34].

De nombreuses études s'en suivent ensuite. Elles ont permis de mieux cerner la physiopathologie et le rôle en pratique clinique de la PCT.

II.2 Définition et structure

La PCT est la pro-hormone de la calcitonine. C'est une protéine de 116 acides aminés avec un poids moléculaire de 13 kDa. Ce peptide dérive d'un précurseur de 141 acides aminés : la préprocalcitonine [35]. Celui-ci est un polypeptide de 16 kDa, les 25 premiers acides aminés de cette molécule constituent un signal, qui favorise la liaison de la protéine au réticulum endoplasmique. Ce peptide signal, est alors clivé par une endopeptidase, la protéine restante est la PCT (figure 1).

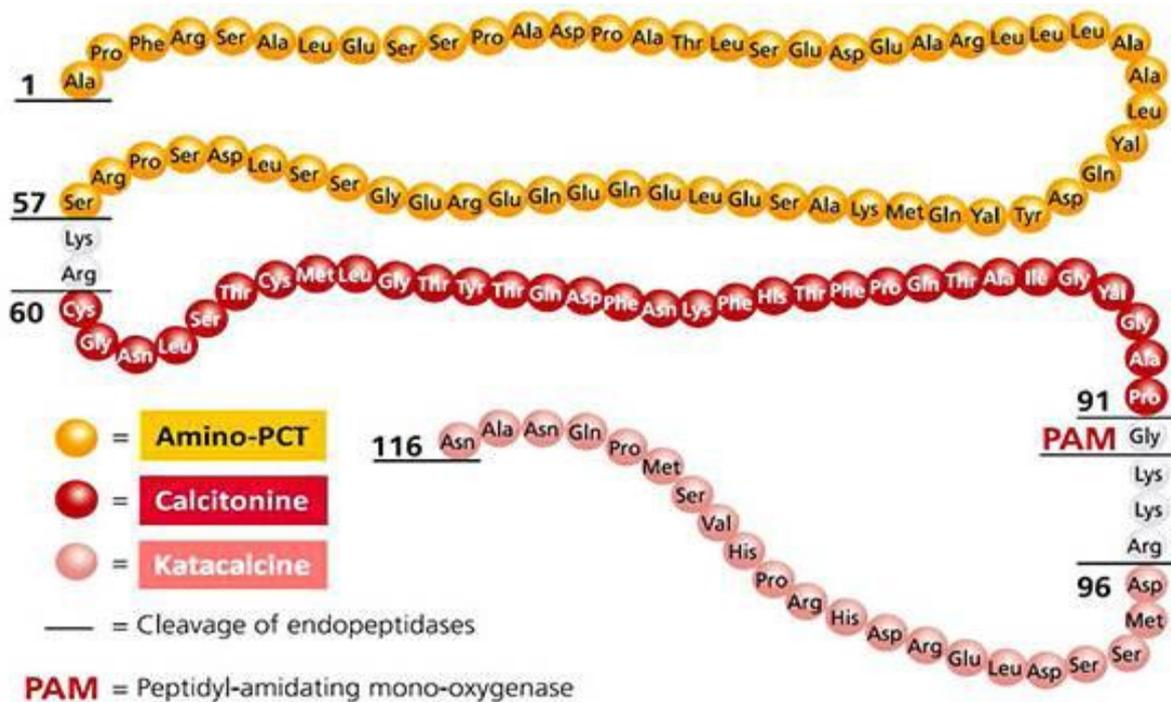


Figure 1: structure de la PCT [35].

La PCT est constitué de 3 éléments principaux :

- 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

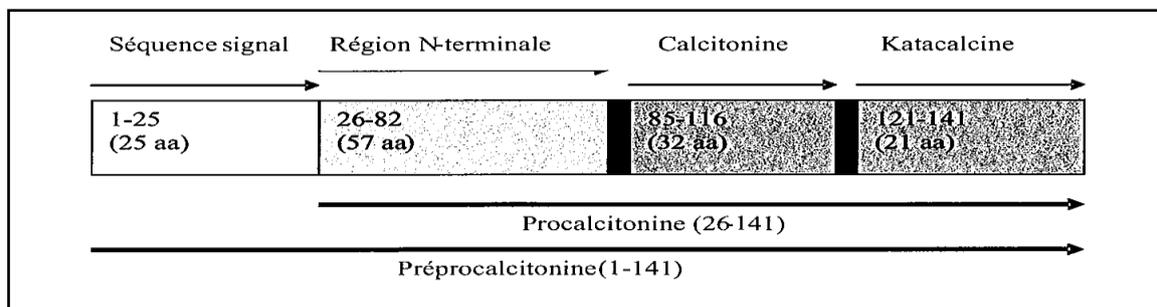


Figure 2: pré-procalcitonine, procalcitonine et fragment C terminaux. [36]

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 [35].

II.3 Aspect génétique

La PCT est un produit de l'expression du gène CALC-1 situé sur le bras court du chromosome 11. Ce gène qui comporte 6 exons et 5 introns a été identifié comme ayant un haut degré de conservation inter-espèce laissant supposer une importance biologique majeure [37, 38, 39]. Il code de manière alternée pour plusieurs protéines dont la synthèse va dépendre d'une part du type de cellules impliqués et d'autre part du genre de stimulus reçu par celles-ci. Par exemple, chez un sujet sain, l'acide ribonucléique(ARN) issu du gène CALC-I n'est retrouvé pratiquement que dans les cellules C de la thyroïde, lieu de sécrétion de la calcitonine, et sa synthèse est stimulée principalement par l'augmentation de la calcémie mais aussi par d'autres stimulus comme les glucocorticoïdes, calcitonin gene-related peptide (CGRP), glucagon, gastrine et B-adrénergiques.

Par contre, La somatostatine et la vitamine D exercent un effet inhibiteur sur sa synthèse. Lors d'une inflammation, la production de la PCT est stimulée par les endotoxines bactériennes et les cytokines inflammatoires [37].

II.4 Synthèse de la PCT

II.4.1 Lieux de synthèse

A l'état physiologique, la PCT est produite par les cellules C de la glande thyroïde, elle a été initialement déterminée par Assicot [40]. Le taux sanguin physiologique ne dépasse pas 0,1 ng/ml [38, 41].

La PCT est synthétisée dans de nombreux tissus en cas de sepsis. Des augmentations de la PCT sérique constatées chez des sujets infectés thyroïdectomisés ont permis d'éliminer une synthèse thyroïdienne exclusive au cours du sepsis. Des études in vitro ont mis en évidence la présence d'ARN-m ou de PCT elle-même dans les cellules mononuclées du sang circulant ainsi que dans la majorité des tissus dont les adipocytes [42].

Une étude expérimentale de modèle de sepsis chez des babouins hépatectomisés a rapporté l'incapacité de ces animaux à produire de la PCT, laissant suggérer un rôle déterminant du foie dans la synthèse [43].

II.4.2 Voie de synthèse et cinétique

Dans les conditions physiologiques et en présence d'un stimulus hormonal, la sécrétion de PCT a lieu dans les cellules C thyroïdiennes. Pratiquement toute la PCT est convertie en calcitonine, ce qui explique sa concentration plasmatique à la limite de la détection.

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

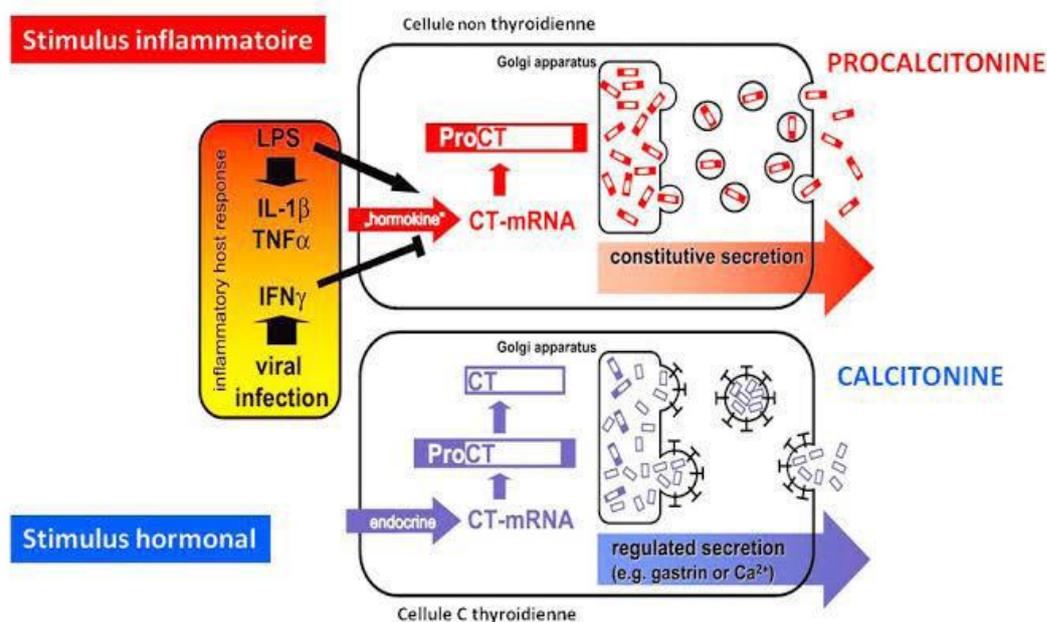


Figure 3: représentation schématique de la synthèse de la PCT dans les conditions normales et au cours d'une infection bactérienne. [44]

TNF- α : tumor necrosis factor α , IL: interleukine, CT: calcitonine, ProCT: procalcitonine, INF: interféron, mRNA: acide ribo-nucléique messenger

Suite à l'injection d'une endotoxine bactérienne à des volontaires sains, la concentration sérique de PCT commence de s'élever dans les 4 heures, pour atteindre un pic entre 6 et 8 heures et rester à un plateau pendant plus de 24 heures. Par comparaison, d'autres molécules de la réponse inflammatoire comme le TNF- α et l'IL-6 montrent une élévation plus rapide (pic entre 2 et 3 heures) et un retour à la normale dans les 8 heures. Quant à la protéine C-réactive (CRP), sa réponse est plus tardive, avec un pic dans les 24 à 48 heures suivant la stimulation (Figure 4). Lorsque le facteur inducteur disparaît, suite à un traitement

antibiotique, par exemple, le taux sanguin de PCT diminue de 50% par 20 à 24 heures (Graf, 2007).

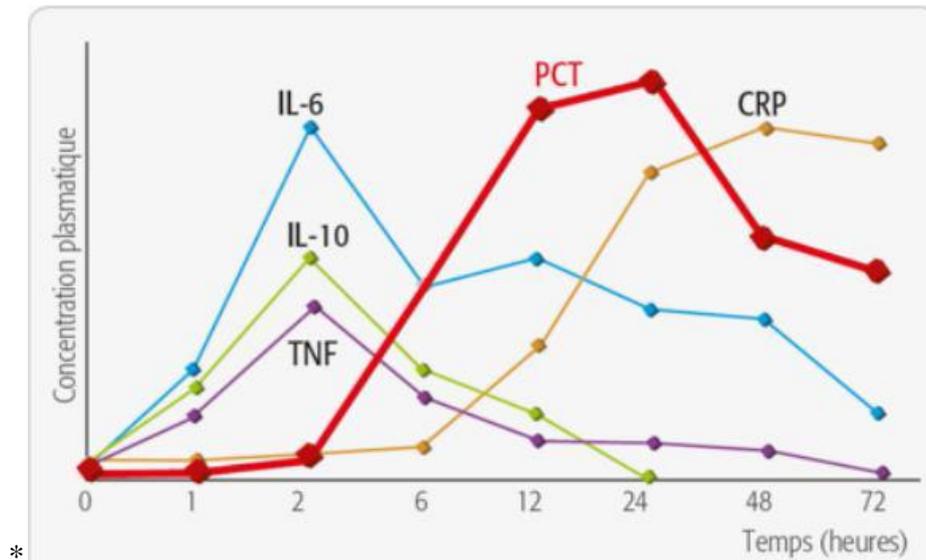


Figure 4: cinétique de la sécrétion de la PCT, CRP, TNF, IL6 et IL10. [45]

CRP : C réactive Protéine, IL : interleukine, PCT : procalcitonine, TNF : tumor necrosis factor.

II.5 Rôles et mécanismes d'actions de la PCT

Le rôle de la PCT et son mécanisme d'action ne sont pas encore complètement élucidés mais il existe plusieurs pistes dans la littérature.

Tout d'abord, la PCT pourrait avoir un rôle neutralisant sur le LPS (Lipo-polysaccharides). En effet, l'incubation d'une solution de LPS avec de la PCT permet de diminuer l'activité endotoxinique de la solution.

Aussi, des cellules monocytaires sanguines pré incubées avec de la PCT voient leur sécrétion d'IL 10 et de TNF alpha diminuer suite à la stimulation par le LPS. Des auteurs suggèrent que cette activité pourrait être liée à une fixation du LPS sur la molécule de PCT, trois potentiels sites de fixation ayant été identifiés [46].

Il a également été montré une altération du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles(PNN) et des lymphocytes par la PCT [47]. Un des mécanismes moléculaires responsable pourrait être une régulation du récepteur CD11b à la surface des PNN impliqué dans le chimiotactisme et la diapédèse. En effet, la PCT diminue l'expression membranaire de CD11b des PNN en dehors de toute activité neutralisante du LPS par une augmentation de l'AMPcyclique intracellulaire [48]

Ainsi, certains auteurs confèrent à la PCT un rôle anti inflammatoire direct par neutralisation du LPS, et indirect entre autres par diminution de l'activation des PNN. La PCT pourrait avoir un rôle physiologique de freinateur de la réaction inflammatoire en réponse à la décharge cytokinique initiale. Il existe également des arguments pour attribuer un rôle néfaste de la PCT sur l'organisme. Dans le sepsis en réanimation, le taux de PCT est corrélé à la mortalité [49].

En conclusion, la PCT est qualifiée par certains auteurs d'hormokine Pour son rôle de précurseur hormonal à l'état physiologique qui se voit impliquer dans la réaction cytokinique en réponse à une stimulation bactérienne. [50]. Les données actuelles suggèrent que son rôle pourrait être un rôle de régulation et de freination de la cascade inflammatoire en réponse à un stimulus bactérien. Cela expliquerait également le caractère délétère de taux élevés de PCT avec une freination trop importante de la réaction inflammatoire nécessaire à la bactéricidie. Des données complémentaires sont cependant nécessaires pour cerner le rôle exact de la PCT et son mécanisme d'action.

II.6 Technique de dosage de la PCT :

II.6.1 Indications

La PCT est :

- Marqueur différentiel entre inflammation et infection.
- Marqueur d'infection bactérienne sévère, corrélé à la gravité de l'infection (infections nosocomiales, septicémies, défaillances multiviscérales...).
- Marqueur pronostique et d'efficacité thérapeutique au cours d'infections sévères.

Il est indiqué précisément :

➤ En néonatalogie et en pédiatrie

La PCT permet le diagnostic précoce d'une infection bactérienne chez le nouveau-né (prendre en compte le pic physiologique de la naissance) et l'identification d'une infection maternofoetale anténatale (nouveau-né < 3 j). En pédiatrie, la PCT permet de distinguer une méningite bactérienne d'une méningite virale, avec une sensibilité de 89 % et une spécificité de 89 % au seuil de 0,5 ng/ml. Elle permet aussi de prédire, dans le contexte d'un épisode d'infection urinaire fébrile chez l'enfant de plus de 3 mois, la survenue de lésions rénales (pyélonéphrite) si elle est > 0,5 ng/ml.

➤ **Aux urgences et en réanimation**

La PCT permet le diagnostic positif ou surtout, d'exclusion de l'origine bactérienne d'une infection lorsqu'elle est $< 0,20$ ng/ml ; en cas de discordance clinicobiologique, il est recommandé de faire un contrôle après 6 à 24 h. Elle est en outre un marqueur pronostique, permettant de prédire le risque de complications : une valeur de PCT > 2 ng/ml aide le clinicien à choisir de maintenir le patient en observation ; elle est aussi associée aux scores cliniques visant à distinguer les patients à faible risque de mortalité de ceux nécessitant le plus de soins ; enfin, elle est une aide à l'arrêt de l'antibiothérapie [51].

II.6.2 Contre-indications

En CAS d'infection typique: pyélonéphrite, pneumonie franche lobaire aiguë typique, érysipèle...

Indications « inflammatoires »: notamment devant un patient présentant des douleurs abdominales, un syndrome appendiculaire (la CRP doit être préférée) [52].

II.7 Les étapes de dosage

Le dosage de la PCT passe par trois étapes :

- a) Etape pré-analytique.
- b) Etape analytique.
- c) Etape post analytique.

II.7.1 Etape pré-analytique :

- Type d'échantillon : sérum ou plasma (le plasma étant le plus adapté au contexte d'urgence)
- Transport au laboratoire et condition de conservation : $<$ à 4 h à température ambiante.
- Au laboratoire, si l'examen est non réalisable dans les 2 h, transférer le sérum (minimum 0,5 ml) dans un tube à hémolyse, le sérum décanté peut être conservé à $+4^{\circ}\text{C}$ durant 2 à 3 jours.
- Pour une conservation au-delà de 3 jours il faut le congeler à -20°C .
- Après décongélation centrifuger le tube avant de réaliser le dosage [51].

II.7.2 Etapes analytique :

Fin 2010, sept types de dosage de la PCT étaient disponibles :

- Un test unitaire semi-quantitatif (dès 0,5 ng/ml) : Brahms PCT™ ;
- Une méthode manuelle : BRAHMS PCT sensitive LIA™ (référence) : sensibilité fonctionnelle = 0,03 ng/ml ;

- Cinq méthodes automatisées : sur Kryptor™ (technologie TRACE), Liaison™ (immunoluminométrie), Vidas™ (fluorescence), Elecsys™ (chimiluminescence), Advia Centaur™ (fluorescence). Toutes ces méthodes ont une limite de détection et une sensibilité fonctionnelle très basses (respectivement de 0,02 - 0,05 ng/ml et 0,05- 0,09 ng/ml), légèrement moins basses pour le Liaison™ (respectivement 0,1 et 0,30 ng/ml). Un contrôle de qualité externe a été mis en place par Probioqual : les coefficients de variation (CV), toutes techniques confondues, sont < 8 % et, par technique, < 5 % [51].

II.7.2.1 Méthode semi-quantitative : Brahms PCT™

Le seul dosage semi-quantitatif est le **Brahms PCT™**. C'est un dosage par immunochromatographie qui ne nécessite ni matériel ni calibrage ; le résultat est obtenu en trente minutes. Un anticorps monoclonal de souris antikatacalcine est conjugué avec de l'or colloïdal (traceur) et un anticorps polyclonal de mouton anticalcitonine (phase solide). Après avoir déposé l'échantillon (sérum ou plasma) sur la membrane (zone de dépôt), le traceur se lie avec la PCT de l'échantillon, le complexe antigène (PCT) anticorps marqué (antikatacalcine) se forme. Ce complexe migre par capillarité à travers la membrane. Pendant la migration, il passe au travers de la bande où les anticorps anticalcitonine sont fixés. Un « complexe sandwich » se forme. Pour une valeur de PCT supérieure ou égale à 0.5ng/ml, le complexe apparaît sous forme d'une bande rougeâtre. L'intensité de la coloration est directement proportionnelle à la concentration en PCT de l'échantillon. La carte de référence indique la relation entre l'intensité de la coloration et l'échelle des concentrations [53] :

- < 0.5 ng/ml
- [0.5 ng/ml-2 ng/ml [
- [2 ng/ml- 10 ng/ml [
- > 10 ng/ml

II.7.2.1.1 Procédure du test

- Pipeter 200 µl de sérum / plasma dans la cavité ronde. Documenter l'heure sur la carte de référence.
- Incuber pendant 30 minutes à température ambiante.
- Au bout de 30 minutes (max. 45 minutes), déterminez la plage de concentration PCT de l'échantillon en comparant l'intensité de la couleur de la bande de test avec les blocs de couleur de la carte de référence (figure 5).



Figure 5: carte de référence à droite et résultats à gauche du test Brahms PCTtm. [54]

II.7.2.1.2 Résultats

On distingue trois cas de figures (figure 5) :

A. Pas de bande ou seulement bande de test visible : les tests qui ne montrent aucune bande de contrôle ne sont pas valides et ne peuvent pas être évalués.

B. Seule bande de contrôle visible : les tests qui montrent uniquement une bande de contrôle sont négativement valides. La concentration en PCT est $<0,5 \mu\text{g/l}$.

C. Bande de contrôle et de test visibles : les tests montrant à la fois une bande de contrôle et une bande de test sont valides.

Le test Brahms PCTTM apparaît comme un moyen simple et rapide de mesure de la concentration sérique de PCT dans les diagnostics d'urgence [53, 55].

II.7.2.2 Méthode manuelle : BRAHMS PCT sensitive LIATM

C'est une méthode, permettant une obtention des résultats en deux heures avec une limite de détection de $0,3 \text{ ng/ml}$ [56]. Basée sur l'utilisation de deux anticorps monoclonaux se liant à la PCT au niveau de deux sites différents. Le premier anticorps (QN 05), adhérent à la surface du tube, est dirigé contre la séquence 96-106 de la procalcitonine au niveau de la région katacalcine. Le deuxième anticorps, dirigé contre la séquence 70-76 de la PCT située dans la région calcitonine, est marqué à l'ester d'acridinium, un traceur luminescent. Pendant l'incubation, les deux anticorps réagissent avec la PCT pour former un «complexe sandwich».



Figure 6: tets des tubes(BRAHMS) PCT LIA. [54]

A la fin de la réaction, le traceur en excès est éliminé du tube par lavage. La quantité de traceur résiduelle, proportionnelle à la quantité de PCT présente dans l'échantillon, est mesurée par immuno-luminométrie (figure 7).

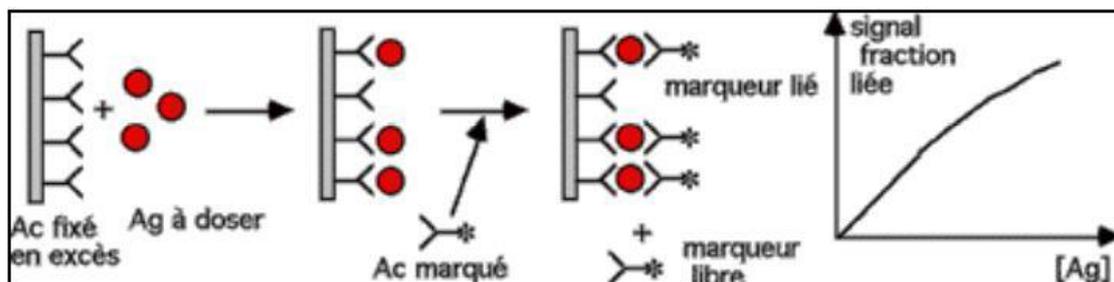


Figure 7: schéma représentant la technique du dosage de la PCT selon le principe immuno-sandwich. [57]

II.7.2.3 Méthodes automatisées :

II.7.2.3.1 Immunodosage en phase homogène : Kryptor (BRAHMS)

Il s'agit du test automatisé quantitatif Kryptor (BRAHMS) (figure 8). Il repose sur un immunodosage en phase homogène, (technique sandwich) utilisant la technologie TRACE qui est basée sur un transfert d'énergie non radiatif amplifié entre un donneur et une molécule acceptrice, résultant d'une réaction immunitaire isolée. Elle permet d'effectuer des mesures en phase homogène. Ses atouts :

- Une mesure extrêmement précise
- Une excellente reproductibilité
- Une incubation d'une durée réduite
- Une évaluation anticipée du résultat final permettant des dilutions « intelligentes » offrant un gain de temps

- Pas d'étapes de séparation et peu de déchets liquides.



Figure 8: appareil Kryptor BRAHMS. [54]

II.7.2.3.2 Essai automatisé : LE LIAISON® (B.R.A.H.M.S.)

Le test LIAISON BRAHMS PCT est un dosage immunologique par chimiluminescence (CLIA) pour la détermination de la PCT dans le sérum et le plasma humain sur les analyseurs automatiques à accès aléatoire LIAISON et LIAISON XL (DiaSorin).

Ce dosage se fait en deux étapes utilisant deux anticorps monoclonaux hautement spécifiques l'un pour le revêtement de la phase solide (particules magnétiques) et l'autre pour le traceur (Anticorps anticalcitonine monoclonal, marqué par l'isoluminol.) L'avantage de ce test est la rapidité d'obtention du résultat avec une limite de quantification de l'ordre de 0,04 µg/let une plage de mesure de 0,02 à 100 µg /l. Par contre, comme pour le LIA, on note une faible sensibilité fonctionnelle avec une limite de détection à 0,3µg/l une plage de mesure 0,1-500 µg/l [54].



Figure 9: photo du liaison BRAHMS PCT®. [54]

II.7.2.3.3 Dosage immuno-enzymatique : VIDAS (BRAHMS)

Il s'agit d'un Test fluorescent enzymatique (ELFA) pour la détermination de la PCT dans le sérum ou le plasma humain (héparinate de lithium) sur les instruments VIDAS

(bioMérieux), se déroule en une étape en sandwich avec une détection de fluorescence finale (ELFA). Cette technique se caractérise par une durée d'incubation de 20 min et une limite de quantification (LoQ) de l'ordre de 0,05 µg/l et une limite de détection (LoD) de l'ordre de 0,03 µg/l, ainsi qu'une plage de mesure de 0,05 à 200 µg/l. [54]



Figure 10: instrument de vidage (BRAHMS). [54]

II.7.2.3.4 Immunodosage en électrochimiluminescence : ELECSYS (BRAHMS) PCT

Il s'agit d'un Dosage immunologique par électrochimiluminescence (ECLIA) pour la détermination de la PCT dans le sérum ou le plasma humain sur les analyseurs automatisés d'immunoanalyse Roche Elecsys, Modular et Cobas e (e601, e602 et e411).

Cette technique se caractérise par une durée d'incubation de 18 min et une LoQ de l'ordre de 0,06 µg/l et LoD ≤ 0,02 µg/l, ainsi qu'une plage de mesure de 0,05 à 200 µg/l [54].



Figure 11: instrument Elecsys-Cobas (ROCHE). [54]

II.7.2.3.5 Dosage immunologique par chimiluminescence : ADVIA Centaur (BRAHMS) PCT

C'est un Essai chimiluminescent (CLIA) pour la détermination de la PCT dans le sérum et le plasma humains sur les analyseurs à accès sélectif ADVIA Centaur XP et ADVIA Centaur CP (Siemens) en une étape utilisant trois anticorps monoclonaux (principe sandwich). Cette technique se caractérise par un temps de résultats de 26 min (Centaure CP)/29 min (Centaure XP) et une LoQ inférieure à 0,05 µg/l et LoD ≤ 0,02 µg/l, ainsi qu'une plage de mesure de 0,02 à 75,00 µg/l [54].



Figure 12: instrument ADVIA Centaur PCT(BRAHMS). [54]

Tableau5; tableau récapitulatif des caractéristiques des différentes techniques de dosage de la PCT [54].

Technique	Brahms PCT™	BRAHMS PCT sensitive LIA™	Kryptor (BRAHMS)	LIAISON® (BRAHMS)	VIDAS (BRAHMS)	ELECSYS (BRAHMS) PCT	ADVIA Centaur (BRAHMS) PCT
Temps de Résultat (min)	30 à température ambiante (18-30°C)	60 à température ambiante (18-25°C)	19	16	20	18	26 (Centaure CP) 29 (Centaure XP)
Plage de Mesure (µg/l)		0.1-500	0.02-5000	0.02-100	0.05-200	0.02-100	0.02-75
LoQ (µg/l)		0.30	0.06	0.04	0.05	0.06	≤ 0.05
LoD (µg/l)				0.02	0.03	≤ 0.02	≤ 0.02

II.7.3 Etape post-analytique :

II.7.3.1 Valeur de référence :

Le tableau ci-dessous montre les variations physiologiques de la PCT

Tableau 6 : variations physiologiques de la PCT [51].

Sujet sain adulte	PCT < 0.5 (µg/l)
Nouveau-né : âge (h)	PCT (µg/l) <
0-6	2
6-12	8
12-18	15
18-30	21
30-36	15
36-42	8
42-48	2

Les valeurs de référence pour le nouveau-né sont les mêmes que celles de l'adulte, à partir du 3^{ème} jour de vie [58].

II.7.3.2 Interprétation :

Les concentrations de PCT sont corrélées à l'étendue de l'infection et à la sévérité de la réponse inflammatoire de l'hôte. Les valeurs de référence sont à interpréter avec l'ensemble des données cliniques :

- PCT < 0.5 ng/ml: sepsis improbable. Une infection bactérienne locale est toutefois possible.
- PCT entre 0.5 et 2 ng/ml : infection bactérienne possible à interpréter en fonction du contexte clinique. En cas de suspicion d'infection, il est conseillé de renouveler ce dosage dans les 24 h.
- PCT entre 2 et 10 ng/ml : infection bactérienne systémique probable.
- PCT > 10 ng/ml : sepsis bactérien sévère ou choc septique.

Ces seuils cliniques diffèrent d'un service à un autre dans l'hôpital et dépendent donc du contexte clinique et de la méthode de dosage utilisée (Figure 13).

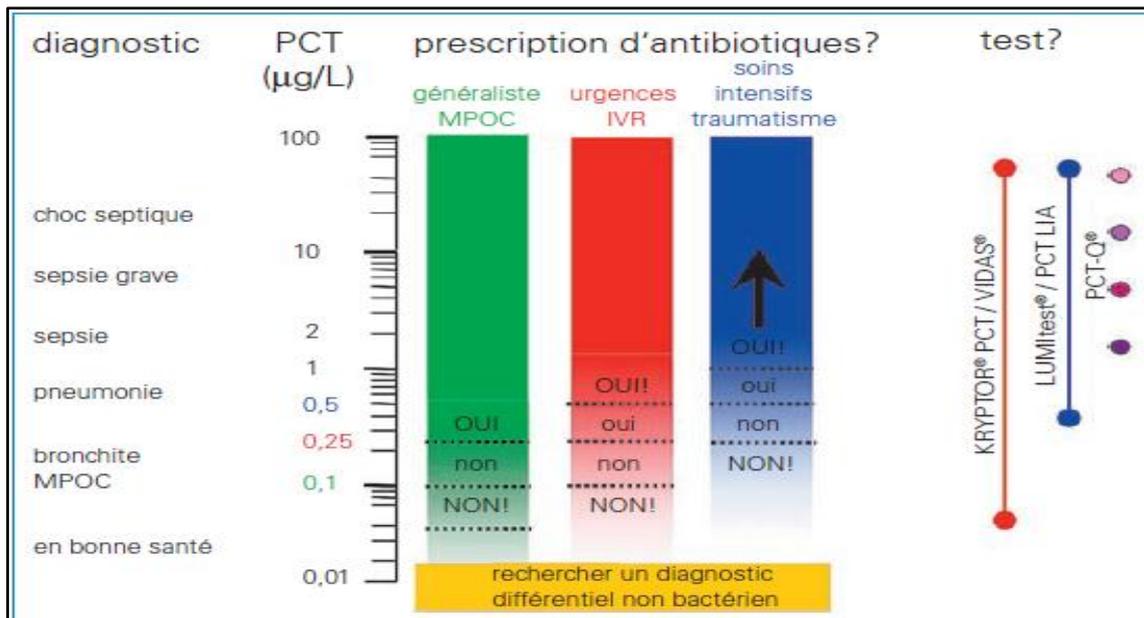


Figure 13: sensibilité de différents tests mesurant la PCT, et intervalles de cut-off servant au diagnostic d'une infection bactérienne, montrant ainsi l'induction pour une antibiothérapie en fonction du secteur de patients (des soins ambulatoires aux soins intensifs) [59].

IVR= infection des voies respiratoires, MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique.

II.7.3.3 Limites du dosage de la PCT :

II.7.3.3.1 Faux positifs

Il existe des situations cliniques non infectieuses, associées à une augmentation de la PCT.

Cette réactivité du marqueur, pourrait s'expliquer par un mécanisme physiopathologique impliquant le TNF- α :

- Syndrome d'activation macrophagique
 - Maladie de Kawasaki
 - Coup de chaleur
 - Les tous premiers jours du polytraumatisé
 - Après injection d'ORTHOCLONE OKT3® en post-transplantation d'organe [60]
- D'autres cas de faux positifs peuvent s'expliquer par l'implication des cellules C de la thyroïde ou de cellules proches de leur origine embryologique :
- Certains carcinomes bronchiques à petites cellules
 - Cancer médullaire de la thyroïde
 - Tumeur carcinoïde
 - Thyroïdite de De Quervain.

Le taux de PCT est également augmenté dans les situations suivantes :

- Dès les premiers jours chez les grands brûlés et ce en l'absence de TNF- α détectable et d'infection documentée
- Chez le nouveau-né aux premiers jours de vie
- Lors de la réaction de rejet du greffon contre l'hôte [61] Dans le syndrome hyper IgD [62]. L'insuffisance rénale chronique non terminale, ne modifie pas les valeurs de base de PCT. En revanche, les patients en insuffisance rénale préterminale, ou bénéficiant de séances itératives d'hémodialyse, ont des valeurs de PCT entre 0,5 et 1,5 $\mu\text{g/l}$ en dehors de tout contexte infectieux [63, 64].

II.7.3.3.2 Faux négatifs

- Utilisation d'une méthode de mesure trop peu sensible.
- Mesure effectuée très tôt dans le déroulement de l'infection.
- Infections strictement localisées (par ex. abcès).
- Infections subaigües (par ex. endocardite subaigüe).
- Infections à pathogènes opportunistes (par ex. pneumonie associée à la ventilation, ou PAV).
- Antibiothérapie efficace au moment du dosage.
- Médiastinites.
- Appendicite aiguë non compliquée.
- Certaines infections dues à des bactéries intracellulaires (la brucellose, la maladie de Lyme et la tuberculose).

Chapitre III

III. Place du dosage de PCT devant une suspicion de syndrome infectieux

III.1 Intérêt diagnostique

III.1.1 PCT et infection bactérienne :

III.1.1.1 Infection systémique :

Aux urgences, une infection systémique potentiellement mortelle, qui dépend fortement d'un diagnostic précoce et d'un traitement antibiotique approprié. Actuellement, la pct est l'un des biomarqueurs les plus précieux et les plus largement utilisés pour prédire le diagnostic de la plupart des infections bactériennes systémiques.

Lors d'infections bactériennes sévères avec des manifestations systémiques, les taux de PCT peuvent atteindre et même dépasser 1000ng/ml. Sa sécrétion est stimulée par un certain nombre de cytokines inflammatoires et d'endotoxines bactériennes dans divers types de tissus. Dans ce cas, le taux de PCT était supérieur à celui observé chez les patients présentant une inflammation non infectieuse et dans les infections virales ou fongiques.

De nombreuses études ont étudié le rôle potentiel de la PCT dans le diagnostic et la prise en charge des infections locales et systémiques [65]. D'autres études ont montré que par rapport à d'autres marqueurs tels que la CRP, l'interleukine 6 (IL6) et l'interleukine 8 (IL8), la pct a une supériorité dans le diagnostic des infections bactériennes systémiques [66, 67, 68,69].

Par rapport à la CRP, la PCT présente des caractéristiques biocinétiques rapides, caractérisées par une augmentation plus précoce de la concentration en présence d'une infection bactérienne ou d'un sepsis, et une diminution plus rapide de la concentration une fois l'infection contrôlée. Ces cinétiques favorables peuvent permettre un diagnostic précoce et un meilleur suivi de l'évolution du sepsis.[70].

III.1.1.2. Infections localisées :

III.1.1.2.1 Infections broncho-pulmonaires :

Dans les infections, les poumons représentent l'une des portes principales d'entrée. Les infections broncho-pulmonaires représentent un motif fréquent de consultation aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Le diagnostic positif établi par la présence d'une toux, d'une

fièvre, d'une expectoration mucopurulente, d'anomalies auscultatoires ou radiologiques, est souvent aisé. Cependant, le diagnostic étiologique et le diagnostic de sévérité sont plus difficiles à établir. De même que les bases de traitement.

Un diagnostic de certitude, pour le clinicien, est aussi difficile, car la réunion des éléments cliniques et para-cliniques dans certains cas ne suffit pas. Ce qui a conduit à une prescription massive d'antibiotiques, et par conséquent un surcoût non négligeable et une apparition de souches bactériennes résistantes.

Il semblerait que la PCT soit, dans ce contexte, un véritable outil de pronostic dans la prédiction de la gravité des infections pulmonaires [67].

III.1.1.2.2 La pyélonéphrite :

La pyélonéphrite est une infection urinaire d'origine bactérienne touchant les reins. Le principal agent, en sus d'autres germes de la famille des entérobactéries ou des staphylocoques infectieux de la maladie, est l'*Escherichia Coli*. Cette infection touche beaucoup plus les femmes que les hommes et est susceptible d'entraîner des cicatrices rénales [71].

Chez l'adulte, au cours de cette infection, la PCT se caractérise par une bonne spécificité qui peut aller jusqu'à 92% et présente cependant une sensibilité médiocre aux alentours de 40%. Elle ne sera pas très utile dans le diagnostic positif [72]. Par ailleurs, une valeur unique de la PCT est insuffisante pour prédire l'évolution de la pyélonéphrite [73].

Chez l'enfant, les taux initiaux élevés de la PCT sont corrélés à la gravité de l'atteinte parenchymateuse et aux cicatrices rénales estimées par une scintigraphie avec un taux de faux négatif inférieur à 10%. La PCT est bien adaptée à la pédiatrie en raison de sa facilité de dosage et de sa stabilité [74,75].

III.1.1.2.3 Méningites :

La méningite correspond à l'inflammation de l'arachnoïde et de la pie-mère, tant au niveau cérébral qu'au niveau spinal. Son diagnostic repose sur les caractéristiques cliniques du patient et l'analyse du LCR. Des examens complémentaires tels que la formule sanguine complète et le dosage de la PCT sont aussi recommandés [76].

Pour une valeur supérieure à 5ng/ml, la PCT Chez l'enfant, est un moyen précieux pour différencier les méningites bactériennes des méningites virales, selon l'étude de Gendrel et ses collaborateurs en 1997. Ce seuil présente une sensibilité de 94% et une spécificité de 100% [77].

Chez l'adulte, les études sont faites sur la PCT aux niveaux sérique et rachidien pour différencier les types de méningites (bactérienne ou virale).

Pour la PCT au niveau du LCR, deux études menées en 2001 se contredisent :

- Shimetani et al rapportent l'inutilité du dosage de la PCT dans l'LCR.
- Les chercheurs du centre médical universitaire de Ljubljana (Slovinie), par contre, trouvent, pour des taux supérieurs à 0,5 ng / ml une sensibilité de 100% et une spécificité de 74% [78, 79].

III.1.1.2.4 Les infections abdominales :

A laparotomie, les épisodes infectieux et le sepsis sont très abondants et souvent graves et de nombreuses études ont été faites à la recherche de nouveaux paramètres avec une cinétique rapide qui permettent un diagnostic précoce et une mesure de la sévérité de ces infections. Depuis les années 90, des recherches ont été menées sur la PCT.

Par exemple, selon Reith B, la PCT s'élève lors de péritonites et de pancréatites avec une sensibilité beaucoup plus élevée que les paramètres d'inflammation de routine et une méthode de dosage préférable à la mesure complexe de cytokine [80].

Par ailleurs, La PCT peut être un outil précieux pour distinguer une inflammation infectieuse d'une inflammation traumatique car elle n'augmente que dans l'inflammation d'origine infectieuse alors que la CRP, TNF et IL6 s'élèvent aussi dans les traumatismes [80, 81].

Chez les patients cirrhotiques, les caractéristiques cliniques de la péritonite sont généralement absentes ; ce qui suscite l'intérêt de chercher un paramètre inflammatoire pour son diagnostic (PCT).

Le dosage de la PCT sérique a montré, pour une valeur seuil de 0,75ng /ml, un intérêt de diagnostic rapide de la péritonite bactérienne spontanée (PBS) avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 98%.

Cependant, le dosage de la PCT ascitique semble être inutile pour le diagnostic [82, 83].

III.1.2 PCT et infections virales :

La distinction entre une infection bactérienne et une infection virale n'est pas toujours aisée au vu des seuls éléments cliniques, alors que les stratégies thérapeutiques sont totalement différentes. Le dosage de la CRP et la numération de la formule sanguine (NFS) ne permettent pas toujours d'établir un diagnostic étiologique de ces infections. Par contre, la PCT semble être le meilleur marqueur pour différencier l'infection bactérienne de l'infection virale chez l'adulte ainsi que chez l'enfant surtout pour les méningites ; ce qui a été prouvé par plusieurs études [77, 78, 84, 85, 86, 87].

En 1997, Gérard et ses collègues ont trouvé, chez des patients infectés par le VIH et en présence de bactériémies systémiques, des taux significativement élevés de la PCT (>10ng/ml). Une élévation modérée de PCT (< 2,1 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, même aux derniers stades de la maladie, et ne différencierait pas des valeurs des sujets sains (0.5 ng/ml).

De ce fait, la PCT est un marqueur spécifique de la septicémie bactérienne chez les patients infectés par le VIH [88]. La prise en charge des suspicions d'infection respiratoire basse est un autre domaine d'application de la PCT pour la différenciation entre infection bactérienne et infection virale [89, 90].

En outre, l'apport potentiel de la PCT réside vraisemblablement dans sa capacité à identifier les patients relevant ou non d'un traitement antibiotique, même si d'autres études sont encore nécessaires pour le confirmer.

III.1.3 . PCT et infections parasitaires :

La PCT a été décrite comme un marqueur de la septicémie bactérienne. Cependant, nous ne savons que peu de choses sur sa valeur diagnostique dans les infections parasitaires.

Pour le paludisme, une étude a été faite par Chiwakata et al où les taux sériques de la PCT ont été évalués pour leur signification clinique chez 66 patients avec un accès palustre à *Plasmodium falciparum* où le taux de la PCT était corrélé à la présence de la parasitémie et à la gravité de l'accès. Six des sept patients décédés, avaient une PCT supérieure à 25 ng/ml et la décroissance de la PCT, dès le deuxième jour de traitement, n'était observée que chez les survivants [91].

Enfin, les taux de la PCT étaient corrélés à la densité parasitaire initiale et les changements de ces taux au cours de l'évolution de la maladie lui confèrent un rôle possible, probable dans la réaction en phase aigüe [92].

III.1.4 PCT et infections fongiques :

Bien que la majorité des cas de septicémie dans les unités de soins intensifs (USI) soient dus à des infections bactériennes, les infections fongiques sont courantes et leur identification précoce est importante pour qu'un traitement approprié puisse être entrepris [93]. Dans ce cadre, plusieurs études ont été faites pour déterminer le rôle de la PCT dans le diagnostic et le suivi de ces infections [94-97].

En 2010, une étude évaluant l'intérêt de la PCT pour le diagnostic de la candidémie ou bactériémie chez des patients septiques, a conclu que :

-Une valeur de la PCT inférieure à 2 ng/ml signifiait l'absence de bactériémie avec une valeur prédictive négative de 94% et une valeur prédictive positive similaire à celle de la candidémie.

-Une faible valeur de la PCT chez un patient septique gravement malade est plus susceptible d'être liée à une candidémie qu'à une bactériémie [93].

III.1.5 Procalcitonine et maladies non infectieuses :

III.1.5.1 Brûlures et polytraumatisme :

Les brûlures, en l'absence de surinfection ou de relation avec une éventuelle endotoxémie ou translocation bactérienne sont capables de provoquer une augmentation du taux de la PCT en corrélation avec la surface corporelle totale brûlée. Cette augmentation fait suite au pic de TNF et d'IL-6.

Dans les premières 24 h d'une brûlure, le taux moyen de la PCT varie entre 0,2 et 4 ng/ml, et atteint sa valeur maximale dans les 24-48 h et revient à sa valeur normale à la fin du troisième jour. En cas de sepsis qui est la principale cause de mortalité chez les patients gravement brûlés, le taux de la PCT continue d'augmenter et ne diminue qu'avec la thérapie antimicrobienne ou l'immunosuppression terminale. Il peut atteindre des valeurs supérieures à 100 ng/ml [98, 99]. Selon Kyu Man Lee, dans les 48 premières heures (en particulier entre 14 et 24 heures après une brûlure), la PCT peut être un indicateur utile de sepsis et de mortalité chez les brûlés [100].

Après un traumatisme, une augmentation rapide et transitoire de la PCT est constatée même en l'absence d'infection. Cette augmentation est en corrélation avec la gravité du traumatisme évaluée par le score de gravité des blessures (ISS : injury severity score) et l'hypovolémie [98, 101]. Le pic de la PCT survient dans les 24 premières heures suivant la fracture. Une diminution dès le troisième jour est constatée mais des taux moyens (>1 ng/ml) peuvent persister jusqu'au cinquième ou quatorzième jour [98]. Pendant la période SIRS tardif post traumatique, la PCT peut être un indicateur adéquat d'infection bactérienne grave [102].

III.1.5.2 -La pancréatite aigüe :

C'est une autodigestion de la glande et éventuellement des organes de voisinage. Elle se subdivise en deux types selon la gravité : la pancréatite oedémateuse, la plus fréquente et d'évolution bénigne et la pancréatite nécrotico-hémorragique, plus rare, mais qui peut être mortelle suite à des complications telles que l'infection de la nécrose et les défaillances viscérales multiples [103].

Dans les pancréatites, la PCT est un marqueur de sévérité plus discriminant que la CRP. Elle a une sensibilité de 94% et une spécificité de 73% pour le développement de la défaillance d'un organe [104]. Elle reste, néanmoins, basse au cours des formes aiguës oedémateuses et dans les cas de pancréatite d'étiologie alcoolique [98, 105, 106]. Par ailleurs, la PCT s'élève à plus de 1 ng/ml chez les patients diagnostiqués pour une pancréatite due à une obstruction des voies biliaires [4].

Au cours de la pancréatite nécrotique, la PCT semble être un marqueur précoce de l'infection de la nécrose et de l'abcès pancréatique [107]. Un taux de la PCT supérieur à 1,8 ng/ml sur deux dosages successifs à 24 h d'intervalle a le même pouvoir de détection d'une infection que la ponction dirigée sous échographie (technique considérée comme un geste difficile à haut risque de complications dépendant des capacités de l'opérateur) [98]. A ce seuil, la PCT possède une précision de diagnostic de l'infection de nécrose de 90% avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 88% [108]. Ce marqueur reste bas, par rapport à son taux dans le cas de surinfection, si la nécrose demeure stérile [98, 105, 108].

En outre, en cas de nécrose surinfectée, le taux préopératoire de la PCT et son suivi postopératoire, permettent d'évaluer la réponse au traitement et de prédire l'évolution. De plus, à la différence de deux marqueurs (CRP, IL-8) qui s'élèvent systématiquement après une nécrosectomie et restent élevés avec ou sans infection, la PCT n'augmente qu'en cas d'infection post-opératoire [98].

III.1.5.3 Néoplasies :

La PCT s'élève dans de nombreux cas des maladies cancéreuses en dehors de toute infection comme le cancer médullaire de la thyroïde, cancer du poumon à petites cellules CPPC (principaux sites de synthèse de la PCT), certains carcinomes pulmonaires, tumeur carcinoïde, métastases hépatiques multiples, phéochromocytome et tumeurs des îlots pancréatiques [65, 66, 67, 109, 110].

Dans le cas du CPPC et de la tumeur carcinoïde, l'augmentation de la PCT sérique est très fréquente avec une corrélation entre les niveaux obtenus et l'évolution clinique de la tumeur. De même, les taux diminuent généralement de manière concomitante avec la radiothérapie (et / ou la chimiothérapie) et les valeurs réduites correspondraient à des rémissions cliniques [109].

Dans une étude rétrospective publiée en 2018 dans le but d'évaluer si les taux de la CRP et de la PCT peuvent faire la distinction entre la fièvre infectieuse et la fièvre tumorale chez les patients non neutropéniques atteints de cancer de poumon non à petites cellules

CPNPC. Les résultats de l'étude ont montré que les taux de la PCT peuvent faire la distinction précise entre la fièvre tumorale et la fièvre infectieuse mieux que les taux de la CRP. Ces taux (de la PCT et de la CRP) peuvent prédire les différents stades du cancer du poumon et sont trouvés significativement plus élevés au stade IV qu'au stade II et III [111].

III.1.5.4 Choc cardiogénique :

Le choc cardiogénique est une insuffisance circulatoire aiguë en lien avec une diminution du débit cardiaque (DC) et une congestion pulmonaire (oedème). Cet état correspond à une inadéquation entre l'apport et la demande tissulaire en oxygène de l'organisme [114]. Il survient principalement dans un contexte d'infarctus du myocarde (IDM) dont il complique environ 5 à 10 % des cas. L'âge moyen est de 73 ans avec une prédominance masculine (59%). La mortalité globale est de l'ordre de 40% [113, 114].

Des signes d'inflammation systémique tels que fièvre, leucocytose, élévation des taux de la CRP et de cytokines sont observés chez un nombre important de patients atteints de choc cardiogénique et en particulier en cas de défaillance multiviscérale (MOF). Comme il est impératif d'exclure les surinfections chez ce groupe à risque élevé (en particulier si le patient doit subir une chirurgie cardiaque), un marqueur permettant de distinguer la réponse inflammatoire d'origine infectieuse ou non infectieuse, doit avoir une grande importance clinique [115]. La PCT fait l'objet de nombreuses études dans ce contexte où des augmentations légères ou non signalées ont été observées [115,116, 117, 118].

Il est parfois difficile de différencier un choc cardiogénique d'un choc septique, surtout en cas de défaillance multiviscérale. Des valeurs de la PCT proches de 2 ng/ml sont fréquemment retrouvées lors des chocs cardiogéniques, mais seuls des taux supérieurs ou égaux à 10 ng/ml affirment le diagnostic de choc septique [115, 119,120]. En outre, des taux élevés de la PCT ont été observés chez les patients souffrant d'un choc cardiogénique grave ou prolongé [65, 110]. En plus, la PCT est un marqueur pronostique au cours de certaines maladies cardiovasculaires non infectieuses telles que l'insuffisance cardiaque congestive, l'IDM et l'AVC [117].

III.1.5.5 Maladies auto-immunes :

Chez les patients présentant une pathologie auto-immune (lupus érythémateux disséminé « LED », les vascularites, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Horton et la maladie de Wegener...), le dosage de la PCT permet d'établir un diagnostic différentiel entre la poussée active de la maladie et l'infection. Le taux de la PCT reste inférieur à 0.5 ng/ml en cas de l'évolution de la maladie et est significativement élevé en cas d'infection bactérienne

systemique avec une sensibilité de 53 % à la différence des marqueurs usuels de l'inflammation (CRP, VS) qui augmentent en présence et en absence d'infection [121-127]. Le seuil de la PCT retenu pour le diagnostic d'infection chez un patient ayant une vascularite à anticorps anticytoplasmiques de neutrophiles (ANCA) est de 0,89 ng/ml [119]. Certains types de pathologies auto-immunes peuvent induire une augmentation importante de la PCT tel que le syndrome de Goodpasture, la maladie de Wegener et la polyangéite microscopique [121, 124, 128].

III.2 .Intérêt pronostique

Outre l'utilisation diagnostique de la PCT, le pronostic est peut-être le plus préoccupant en pratique dès l'admission ou en réanimation. Les patients qui s'améliorent et survivent ont une réduction de la PCT dans les 4 à 8 jours.

En revanche, la PCT a augmenté ou est restée élevée chez les patients décédés. Par conséquent, ses valeurs augmentent progressivement en fonction de l'état septique. Ainsi, on retrouve une corrélation significative entre ces taux croissants et les critères de Bone (sepsis, sepsis sévère et choc septique) (figure 14), ou les scores de gravité comme le score SOFA, APACHE II ou PSI [98, 129].

Pour les patients qui ont développé des infections nosocomiales, certains suggèrent que les niveaux de PCT au moment du diagnostic de l'infection et les jours suivants ont évolué. Si le PCT est bas le jour où l'infection est diagnostiquée et reste bas, le pronostic est assez bon. De plus, l'augmentation des taux de la PCT sous traitement est prédictive de l'évolution de la maladie. Si la PCT diminue pendant le traitement, l'évolution est en règle généralement favorable. À l'inverse, si la PCT reste élevée ou augmente sous traitement antibiotique, le traitement n'est pas adapté, soit en raison d'une surinfection, d'une autre infection, ou de l'évolution vers un syndrome de défaillance multiviscérale réfractaire [156].

Comparé à différents paramètres tels que les niveaux de TNF- α , IL-6, IL-8, CRP ou lactate, le PCT est le plus performant. Deux études ont été menées sur des personnes âgées aux urgences en 2009 et 2010. Ces deux études ont abouti à des conclusions sur le potentiel intéressant de la PCT, notamment en mesure sériée [130].

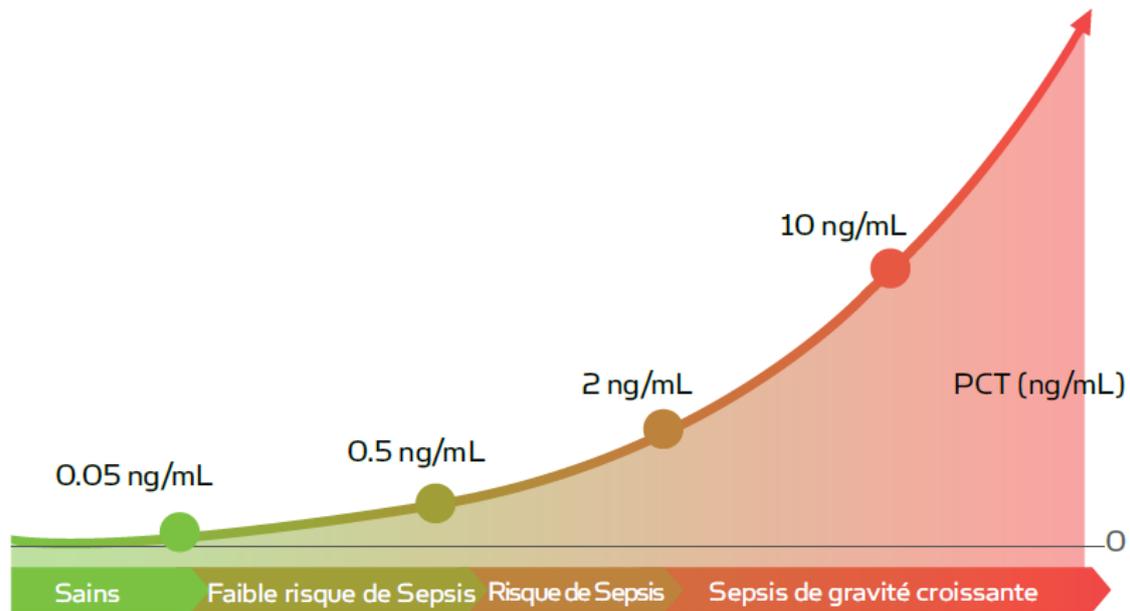


Figure 14: valeurs de la PCT en fonction de la gravité de l'infection et /ou sepsis chez des patients en unités de soins intensifs.

III.3 Intérêt dans le monitoring des antibiotiques :

Monitoring de l'antibiothérapie en réanimation est un atout important pour guider le réanimateur dans la gestion des états septiques sévères [132].

L'initiation d'une antibiothérapie en unité de soins intensive doit être précoce dès la première heure d'une hypotension documentée. Elle permettrait un taux de survie de 79,9% lorsqu'elle est précoce, alors que chaque heure de retard diminuait, en moyenne, de 7,6% le taux de survie [133].

Actuellement, la durée de l'antibiothérapie est basée sur des preuves d'Evidence Based Medicine de grade E [134]. Elle doit être suffisante et exactement déterminée. Lorsque cette durée est non convenable, plusieurs problèmes s'ensuivent : une émergence des résistances bactériennes, une exposition possible inutile des patients à des risques de toxicité et/ou d'interactions médicamenteuses et des dépenses économique à partir des coûts directs des antibiothérapies et des coûts secondaires engendrés par leurs effets indésirables [133, 134].

Pour éviter ces situations, la recherche d'un élément décisionnel supplémentaire est nécessaire. Dans ce contexte, de nombreuses études ont évalué l'intérêt de la PCT en tant qu'outil fiable pour débiter une antibiothérapie et pour réduire sa durée.

III.3.1 Outil d'initiation d'une antibiothérapie :

Très peu d'études ont évalué l'intérêt de la PCT initiale pour décider l'initiation d'une antibiothérapie en réanimation, mais tous ont convenu que la valeur de la PCT ne peut pas être une base sur laquelle une décision thérapeutique initiale est prise, car les situations cliniques sont complexes, très variées et le contexte en réanimation diffère de celui des infections respiratoires communautaires (où la PCT peut réduire les initiations d'antibiotiques) [135, 136].

En plus, la sensibilité et la spécificité de la PCT initiale sont insuffisantes et ses valeurs élevées (> 1ng/ml) sont fréquentes en réanimation [135].

III.3.2 Outil pour guider la durée de l'antibiothérapie :

C'est le domaine où la PCT semble la plus intéressante en réanimation. De nombreuses études ont montré son intérêt comme outil de réduction de la durée d'antibiothérapie sans effet sur la morbi-mortalité [130, 133-135, 137, 138]. À partir de ces études, un algorithme de traitement antibiotique a été proposé et il est basé sur l'évolution des taux de la PCT en réanimation (figure 16).

Toute suspicion d'infection en réanimation justifie la réalisation de prélèvements bactériologiques et la mise sous antibiothérapie.

La réalisation d'un dosage de la PCT le jour de la suspicion clinique permet d'avoir une valeur de référence. Il est recommandé de doser la PCT à la 48ème heure après la première mesure, puis tous les deux ou trois jours et d'arrêter l'antibiothérapie lorsque la PCT atteint une valeur inférieure à 0,5 ng/ml, ou lorsque son taux plasmatique a diminué de plus de 80% par rapport à sa valeur maximale [130, 136, 137].

A partir de 5 jours de l'antibiothérapie, un arrêt de traitement avec une valeur de la PCT réduite de 90% par rapport à la valeur initiale, permet de réduire la durée d'antibiotique de 4 jours et la durée de séjour en réanimation de 2 jours sans impact sur la mortalité, le pourcentage de la guérison clinique et les taux de rechute des infections initiales, mais avec un taux des infections nosocomiales un peu bas [133, 139].

Dans les infections respiratoires basses, M. Christ-Crain et B. Müller ont démontré qu'une économie significative de 6 jours d'antibiothérapie était réalisable sous contrôle de la PCT dans les pneumonies communautaires, sans observation de modification des taux de guérison et/ou de mortalité (figure 15) [133].

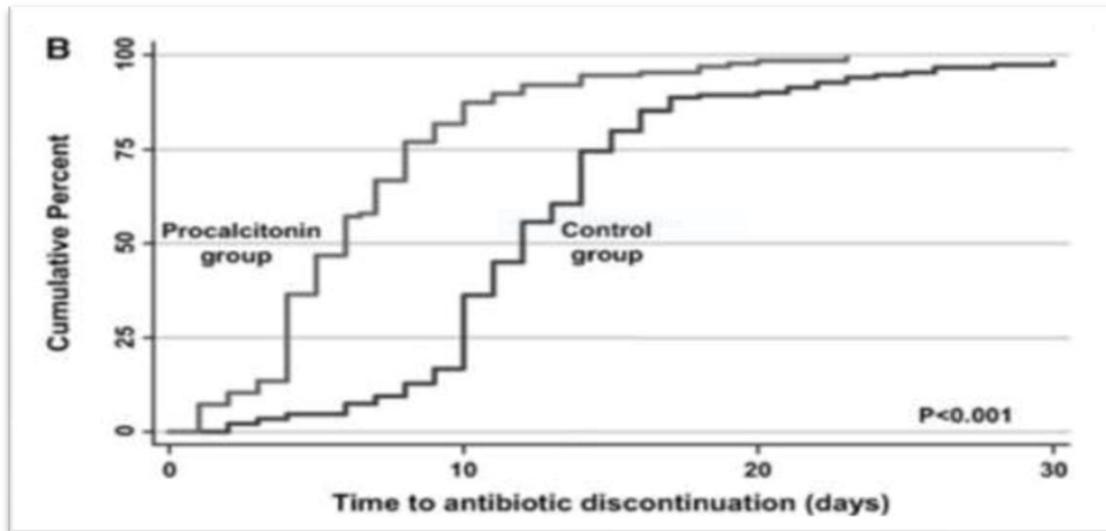


Figure 15: Economie de 6 jours d'antibiothérapie. [140]

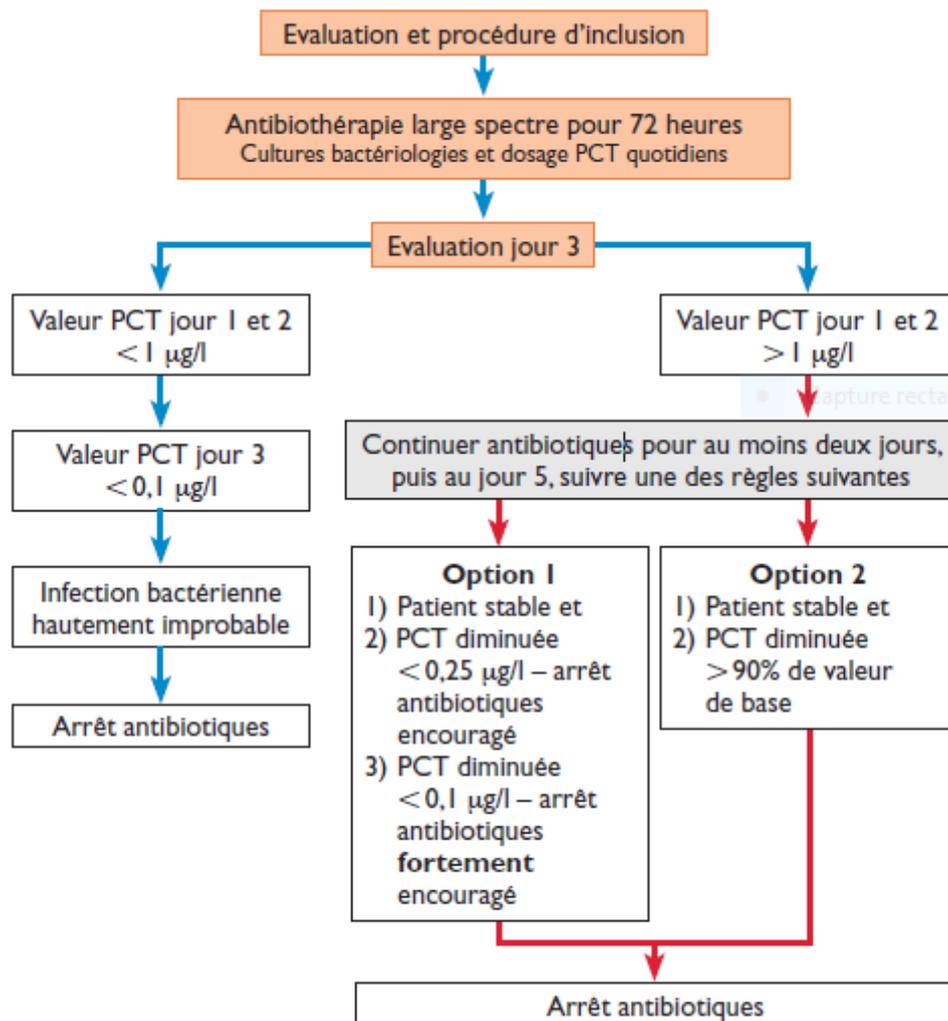


Figure 16: Algorithme pour l'antibiothérapie dans le groupe intervention, en fonction de l'évaluation clinique et du dosage de la PCT. [141]

Bibliographie

Bibliographie

- 1. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al.** Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med 2006 ; 34:344–53.
- 2. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM.** Septic shock. Lancet 2006 ; 365:63-78.
- 3. Procalcitonine. 2012 Biomnis- précis de biopathologie analyses médicales spécialisées.**
- 4 .Hausfater P. Le dosage de la procalcitonine en pratique clinique chez l’adulte.** La Revue de médecine interne 2007 ; 28:296-305.
- 5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992 ; 101(6) :1644-55.
- 6. définitions Barraud D, Gibot S.** Sepsis et choc septique Revue Francophone des Laboratoire.2007 ; 389:29-36.
- 7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al.** The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock(Sepsis-3). JAMA. 2016 ; 315(8) :801-10.
- 8. Jones AE et al.** The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department 2009.
- 9. Singer M et al.** The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 February 23 ; 315(8): 801–810.
- 10. Van der Steen M et al.** Overview of the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Shock (Sepsis - 3) November 2016.
- 11.Paul E Marik et Abdalsamih M Taeb.** SIRS, qSOFA and new sepsis definition. 2017 avril; 9 (4): 943–945.

- 12. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al.** The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 ; 315(8):801-10.
- 13. Esposito S, De Simone G, Bocciarelli G, De Carolis F, Pagliano P.** Sepsis and septic shock : New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017 ; 10:204-12
- 14. Minasyan H.** Sepsis and septic shock : Pathogenesis and treatment perspectives. *J Crit Care*. 2017 ; 40 :229-42.
- 15. Husson M C, Fréville C, Dardelle D, Darque A, Jolive I, Lecante V, et al.** Sepsis sévère et choc septique : données actuelles Place de la protéine C activée. Dossier Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. 2004.
- 16. Thirion M, Dhainaut JF, Cariou A.** Définitions des Etats Infectieux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). *Anesthésie Réanimation* 2010 ; 36-983-A-10.
- 17. Martinet O, Delabranche X, Aghajanian M, Hasselmann M.** SIRS, Sepsis, CARS, SDRA: comprendre différents aspects de l'inflammation en réanimation. *Nutrition clinique et métabolisme* 2009 ; 23(4) :185-191.
- 18. Sriskandan S, Altmann DM.** The immunology of sepsis. *J Pathol* 2008 ; 214:211–23.
- 19. Tesniere A, Pene F, Mira JP.** Endogenous danger signal participate in immune system activation in sepsis. *Reanimation* 2008; 17:379–86.
- 20. Caille V, Bossi P, Grimaldi D, Vieillard-Baro A.** Physiopathologie du sepsis sévère. *La Presse Médicale*. 2004;33(4):256-61.
- 21. Hollenberg SM, Cunnion RE.** Endothelial and vascular smooth muscle function in sepsis. *J Crit Care*. 1994 ; 9(4) :262-80.
- 22. Bouglé A, Annane D.** Physiopathologie du choc septique. *Antibiotiques*. 2007 ; 9(1):9-19.
- 23. Lemaout C, Gonzalez H, Aboab Jr, Annane D.** Physiopathologie du choc septique. *La Presse Médicale*. 2006 ; 35(3):521-7.

- 24. Hakim bennisse.** Analyse de l'apport de la PCT de la crp et du taux des leucocytes dans le diagnostic de la pathologie infectieuse .Thèse 2019. Université Mohammed V-Souissi-Faculté de médecine et de pharmacie –Rabat.
- 25. Meisner M.** Biomarkers of sepsis : clinically useful ? Current Opinion Critical Care 2005 ; 11(5):473-80.
- 26. Adib-Conquy M, Cavaillon JM.** Réponse inflammatoire et anti-inflammatoire de l'hôte au cours du sepsis. Pathologie Biologie 2012 ; 60(5) :306–313.
- 27. Volanakis J, Human C.** Reactive protein : expression, structure and fonction mol. Immunol **2001**; 38 (2-3) : 189-97
- 28. Gilbert Nizeyimana.** Place de la PCT parmi les marqueurs biologiques d'infection bactérienne chez les patients hospitalisés en réanimation médicale de l'hôpital militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat : Etude rétrospective de 75 cas.N° Faculté de médecine et pharmacie Rabat **2011**.
- 29. Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, Kollef MJ, Levi M, Reinhart K, Nelson DR.** Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. Crit Care Med 2005; 33(2):341-8..
- 30. Nijhuis CSO, Vellenga E, Daenen SM, van der Graaf WT, Gietema JA, Groen HJ, de Bont ES.** Lipopolysaccharide-binding protein : a possible diagnostic marker for Gram negative bacteremia in neutropenic cancer patients. Intensive Care Med 2003;29(12): 2157-61..
- 31. Morgenthaler NG, Struck J, Christ-Crain M, Bergmann A, Müller B.** Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study. Crit Care Med. 2005; 9(1): R37-45
- 32. Moya F NA, JL RC.** Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. Eur J Biochem 1975; 55:407-13.
- 33. C B.** A brief history of procalcitonin. Intensive Care Med 2000; 26Suppl 2:S146-7.
- 34. P C.** La procalcitonine : de la découverte à l'utilisation clinique. Médecine Nucléaire 2008;32(3):132-7

- 35.Ferrière F.** Intérêt de la procalcitonine, nouveau marqueur de l'infection bactérienne. *Annales de Biologie Clinique.* 2000 ; 58(1) :49-59.
- 36.Meisner M Procalcitonin (PCT).** A new innovative infection parameter Edition Thieme 2000, 196 p.
- 37.Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R.** Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000 ; 49 Suppl 1:S57-61.
- 38.Beqja-Lika A et al.** Serum Procalcitonine Levels as an Early Diagnostic Indicator of Sepsis. *Mat Soc Med.* 2013 Mar ; 25(1): 23-25.
- 39.Monneret G, Pachot A, Laroche B, Picollet J, Bienvenu J.**
Procalcitonin and calcitonin gene-related peptide decrease LPS-induced TNF production by human circulating blood cells. *Cytokine.* 2000; 12(6): 762-764.
- 40. Assicot M, Gendrel H, Raymond J, Guillbaud J, Bohuon C.**High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsie and infection. *Lancet Lond Engl.* 27 févr 1993 ;341 (8844) :515-8 .
- 41.Belarj B et al.** Un taux de procalcitonine sérique déroutant 2017.
- 42.Oberhoffer M SI, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, et al.** Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab ClinMed* 1999; 134:49-55.
- 43. Meisner M MV, Khakpour Z, Toegel E, Redl H.** Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model. *Shock*2003; 19:187-90.
- 44 .LINSCHIED P et al.** In Vitro and in Vivo Calcitonin I Gene Expression in Parenchymal Cells: A Novel Product of Human Adipose Tissue. *Endocrinology.* 2003 144(12):5578–5584.
- 45.** Utilisation de la Procalcitonine (PCT) pour améliorer les chances de réussite dans la prise en charge du sepsis. © Radiometer Medical ApS, 2700 Brønshøj, Danemark,2017. Tous droits réservés. 938-xxx 201708A.

- 46. Matera G QA, Giacotti A, Pulicari M, Rametti LRodríguez M, et al.** Procalcitonin neutralizes bacterial LPS and reduces LPS-induced cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *BMC Microbiol* 2012;12(1):68.
- 47. Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, Tiefenthaler W, Wiedermann CJ, Lindner KH, et al.** Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Critical care medicine* 2002;30(5):1112-7.
- 48. Monneret G, Arpin M, Venet F, Maghni K, Debard A-L, Pachot A, et al.** Calcitonin gene related peptide and N-procalcitonin modulate CD11b upregulation in lipopolysaccharide activated monocytes and neutrophils. *Intensive care medicine* 2003;29(6):923-8.].
- 49. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, et al.** Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Critical care medicine* 2004;32(5):1166-9.].
- 50. Dahaba A, Metzler H.** Procalcitonin's role in the sepsis cascade. Is procalcitonin a sepsis marker or mediator? *Minerva anesthesiologica* 2009;75(7-8):447-52.
- 51. Biomnis.** procalcitonine. Précis de biopathologie analyse médicale spécialisée 2012.
- 52. Emile C.** Intérêt du dosage de la procalcitonine - biomarqueur d'infection : Indications validées et perspectives. *Option/Bio* 2016;27(537):24-5.
- 53. Meisner M.** Procalcitonin . A new innovative infection parameter. Edition Thieme 2000;196.
- 54. www.procalcitonin.com.**
- 55. Colin V.** Intérêt du dosage semi-quantitatif de la procalcitonine dans un service d'accueil et de traitement des urgences : UHP-Université Henri Poincaré; 2005.
- 56. Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Seidel-Mueller E, Beier W, Bergmann A.** Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clinical laboratory* 2002;48(5-6):263-70.
- 57. <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/lafont/dosages/D3.html>.**

- 58. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, Giusti MD, Osborn JF, et al.** Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clinical infectious diseases* 1998 ; 26(3) :664-72.
- 59. Beat M et al. Procalcitonine. Forum Med Suisse** 2008; 8(21):388–390].
- 60. Nylen ES, Al Arifi A, Becker KL, Snider RH, Alzeer A.** Effect of classic heatstroke on serum procalcitonin. *Critical care medicine* 1997;25(8):1362-5.
- 61. Ortega M, Rovira M, Filella X, Almela M, Puig de la Bellacasa J, Carreras E, et al.** Prospective evaluation of procalcitonin in adults with febrile neutropenia after haematopoietic stem cell transplantation. *British journal of haematology* 2004;126(3):372-6..
- 62.Simon A, Bijzet J, Voorbij H, Mantovani A, Van Der Meer J, Drenth J.** Effect of inflammatory attacks in the classical type hyper-IgD syndrome on immunoglobulin D, cholesterol and parameters of the acute phase response. *Journal of internal medicine* 2004;256(3):247-53.
- 63. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Pietruck F, Hüsing J, Strupat M, Philipp T, et al.** Procalcitonin for accurate detection of infection in haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2001;16(5):975-9.
- 64. Dahaba AA, Rehak PH, List WF.** Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive care medicine* 2003;29(4):579-83.
- 65. Utilisation de la Procalcitonine (PCT) pour améliorer les chances de réussite dans la prise en charge du sepsis.** © Radiometer Medical ApS, 2700 Brønshøj, Danemark, 2017. Tous droits réservés. 938-xxx 201708A
- 66.Lauren E. Rotman et al.** Clinical Utility of Serum Procalcitonin Level and Infection in the Neurosurgical Intensive Care Unit. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.01.050>.
- 67.P. Hausfater.** Biomarkers and infection in the emergency unit. 44 (2014) **139–145**
- 68.Balci C, Sungurtekin H, Gürses E et al.** Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit. Care.* 2003, 7: 85-90

- 69. Tugrul S, Esen F, Celebi S et al.** Reliability of Procalcitonin as a Severity Marker in Critically Ill Patients with Inflammatory Response. *Anaesth. Intens. Care.* 2002, 30: 747-754.
- 70.** La procalcitonine, le biomarqueur de choix pour faciliter le diagnostic du sepsis. <https://www.radiometer.fr/fr-fr/diagnostic/sepsisdetection/pct-marqueur> de-choix-pour-une-aide-au-diagnostic-du-sepsis
- 71.** <https://www.maxisciences.com/pyelonephrite/pyelonephrite-aigue-symptomes> traitement-definition-de-quoi-s-agit-il_art36606.html.
- 72. Martinot M, Hansman Y, De Martino S et al.** La procalcitonine dans les pyélonéphrites et les pneumopathies communautaires aiguës de l'adulte. *Presse Med.* 2001, 30 (22) : 1091-1096.
- 73. Virginie Lemiale et al.** A Single Procalcitonin Level Does Not Predict Adverse Outcomes of Women with Pyelonephritis. 2006 European Association of Urology.
- 74. Pecile P et al.** Procalcitonin : A Marker of Severity of Acute Pyelonephritis Among Children. *Pédiatrics.* 2004 Aug ; 114(2): e249-54.
- 75. Gendrel D.** Infection urinaire et marqueurs biologiques: protéine C réactive, interleukines et procalcitonine. *Urinary infection and biological markers* 1998.
- 76. Zender H O, Olivier P, Genné D.** Méningites bactériennes communautaires aiguës chez l'adulte. *Rev Med Suisse* 2009 ; 5: 1968-74.
- 77. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al.** Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis.* 1997; 24:1240–2.
- 78. Jereb M, Muzlovic I, Hojker S, Strle F.** Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis. *Infection* 2001;29:209-12.
- 79. Shimetani N, Shimetani K, Mori M.** Levels of three inflammation markers, C-reactive protein, serum amyloid A protein and procalcitonin, in the serum and cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *Scand. J. Clin. Invest.* 2001, 61: 567-574
- 80. Elisabeth Gabler-Sandberger.** Procalcitonin: Hilfreicher Marker bei Entzündungsreaktionen. *Dtsch Arztebl* 1997; 94(11): A-646 / B-499 / C-459.

- 81.Reith HB, Mittelkötter U, Wagner R et al.** Procalcitonin (PCT) in patients with abdominal sepsis *Intensive Care Med* (2000) 26: S165. <https://doi.org/10.1007/BF02900731>.
- 82.Viallon A, Zeni F, Pouzet V et al.** Serum and ascitic procalcitonin levels in patients with spontaneous bacterial peritonitis: diagnostic value and relationship to proinflammatory cytokines. *Intens. Care. Med.* 2000, 26 : 1082- 1088 105.
- 83.Spahr L et al.** Procalcitonin is not an accurate marker of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* 2001 Mar-Apr;48(38):502-5.
- 84.Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C, et al.** High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1313-6.
- 85.Ray P, Badarou-Acossi G, Viallon A, Boutoille D, Arthaud M, Trystram D, et al.** Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis, in case of negative gram-stained smear. *Am J Emerg Med.* 2007; 25:179-84
- 86.Schuetz P et al.** Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. 2000 Jun; 28(6):1828-32
- 87.Dubos F, Moulin F, Gendrel D, et al.** Comment distinguer les méningites virales et bactériennes de l'enfant aux urgences *Arch Pédiatr* 2008; 15: 724-5.
- 88.Gerard Y, Hober D, Petitjean S et al.** Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV-1 *J. Infection.* 1997, 35 : 41-46.
- 89.Toikka P, Irjala K, Juven T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M, et al.** Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:598-602.
- 90.Moulin F, Raymond J, Lorrot M, Marc E, Coste J, Iniguez JL, et al.** Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001; 84:332-6.
- 91.Chiwakata CB, Manegold C, Bonieke L, et al.** Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* 2001; 183(7): 1161-4.

- 92.Hollenstein U, Looareesuwan S, Aichelburd A et al.** Serum procalcitonin levels in severe plasmodium falciparum malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998, 59(6) : 860-863.
- 93.Gottin L, Martini A, Menestrina N, et al.** Procalcitonin levels in surgical patients at risk of candidemia. *J Infection* 2010 ; 60 (6) : 425-30.
- 94.Eloy O, Vauloup C, Therond P, et al.** Intérêt du dosage de la procalcitonine dans les infections profondes fongiques à Candida. *Ann Biol Clin.* 2001; 59(4) : 502-5.
- 95.PetrikkoS GL, Kosmidis C.J, et al.** Value of measuring serum procalcitonin, C-reactive protein, and mannan antigens to distinguish fungal from bacterial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005 ; 24 : 272-5.
- 96.Charles PE, Dalle F, Aho S, et al.** Serum procalcitonin measurement contribution to the early diagnosis of candidemia in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1577-83.
- 97.Charles PE, Castro C, Ruiz-Santana S, et al.** Serum procalcitonin levels in critically ill patients colonized with Candida spp: new clues for the early recognition of invasive candidiasis. *Intensive Care Med* 2009; 35:2146–50.
- 98.Venet C, Tardy B, Zéni F.** Marqueurs biologiques de l'infection en réanimation chez l'adulte : place de la procalcitonine. *Réanimation* 2002 ; 11 : 156-71
- 99.Cabral L et al.** Procalcitonin kinetics after burn injury and burn surgery in septic and non-septic patients – a retrospective observational study. *BMC Anesthesiology* (2018) 18:122.
- 100.Kim HS et al.** Procalcitonin Levels within 48 Hours After Burn Injury as a Prognostic Factor. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, vol. 42, no. 1, 2012
- 101.Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR et al.** Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intens Care Med.* 1998, 24:185-1 88.
- 102.Benoist JF et al.** Serum Procalcitonin, but not C - reactive protein, Identifies Sepsis in Trauma Patients. *Clinical Chemistry* 44, No. 8, 1998.
103. Pancréatite aiguë. *Société Savante des Maladies Et Cancers De L'appareil Digestif.* Septembre, 1999.

- 104.Kylanpaa-Back M-L, Takala A, Esko A et al.** Procalcitonin, soluble interleukin-2 receptor, and soluble E-selectin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Crit. Care. Med.* 2001, 29 (1): 63-69.
- 105.Riché FC et al.** Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. 2003 Mar;133(3):257-62.
- 106.Brunkhorst FM., Eberhard OK., Brunkhorst R.** Early identification of biliary pancreatitis with procalcitonin. *American Journal of Gastroenterology* 1998. 93(7):1191–1192.
- 107.** 25th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels, Belgium, 21–25 March 2005.
- 108.Rau B, Steinbach G, Baumgart K et al.** The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute Pancreatitis *Intens. Care. Med.* 2000,26 (Supl2) : S 159- 164.
- 109.Samsudin I, Vasikaran SD.** Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. 2017 Apr; 38(2): 59–68.
- 110.Becker KL et al.** Procalcitonin and the Calcitonin Gene Family of Peptides in Inflammation, Infection, and Sepsis: A Journey from Calcitonin Back to Its Precursors. April 2004, Pages 1512–1525, <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021444>.
- 111.Zhao Z et al.** Role of C-reactive protein and procalcitonin in discriminating between infectious fever and tumor fever in non-neutropenic lung cancer patients. *Medicine* (2018) 97:33(e11930).
- 112.Brissaud O et al.** Prise en charge du choc cardiogénique chez l’enfant: aspects physiopathologiques et thérapeutiques. 2012 pp 195–208.
- 113.Brechot N, Fontaine S, Pereira F, Gontran O.** Choc cardiogénique. Livret infirmier au chevet du patient de réanimation: de la connaissance à la pratique. © Springer-Verlag France, Paris, 2014.
- 114.Andrié R P et al.** Interleukin-6 is the strongest predictor of 30-day mortality in patients with cardiogenic shock due to myocardial infarction. *Critical Care* 2012, 16:R152.

- 115. Geppert A et al.** Usefulness of procalcitonin for diagnosing complicating sepsis in patients with cardiogenic shock. *Intensive Care Med* (2003) 29:1384– 1389.
- 116. Lemarié J, Gibot S.** Combinaison de biomarqueurs pour le diagnostic du sepsis en réanimation. *Réanimation* (2013) 22:306-313.
- 117. Sager et al.** Are admission procalcitonin levels universal mortality predictors across different medical emergency patient populations? Results from the multinational, prospective, observational TRIAGE study. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55(12): 1873–1880.
- 118. Zhang et al.** Comparison of procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein for the diagnosis of sepsis and septic shock in the oldest old patients. *BMC Geriatrics* (2017) 17:173.
- 119. Aoufi A et al.** Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Médecine de soins critiques*. 28 (9): 3171-3176, SEP 2000.
- 120. Werra L et al.** Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. 1997 avril; 25 (4): 607-13.
- 121. Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K.** CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection* 1998; 26:274-6
- 122. Shin KC, Lee YJ, Kang SW, Baek HJ, Lee EB, Kim HA, et al.** Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:988-9.
- 123. Delevaux I, Andre M, Colombier M, Albuisson E, Meylheuc F, Begue RJ, et al.** Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003; 62:337-40.
- 124. Morath C, Sis J, Haensch GM, Zeier M, Andrassy K, Schwenger V.** Procalcitonin as marker of infection in patients with Goodpasture's syndrome is misleading. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:2701-4.
- 125. Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, Nakazawa T, Hatachi S, Kageyama G, et al.** Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol* 2008; 35:114-9.

- 126. Quintana G, Medina YF, Rojas C, Fernandez A, Restrepo JF, Rondon F, et al.** The use of procalcitonin determinations in evaluation of systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2008; 14:138-42.
- 127. Schmidt J, Duhaut P, Bourgeois AM, Salle V, Smail A, Chatelain D, et al.** Procalcitonin at the onset of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: the GRACG prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:158-9.
- 128. Meisner M. Update on procalcitonin measurements.** *Ann Lab Med* 2014 ; 34:263-273.
- 129. Taidi louahabi habiba.** La procalcitonine : outil diagnostique, pronostique et guide thérapeutique dans les infections bactériennes. Thèse 2013. Université Mohammed V-Souissi- Faculté de médecine et de pharmacie –Rabat.
- 130. Claessens YE et Ray R.** Les biomarqueurs en médecine d’urgence ISBN : 978-2-8178-0296-1, © Springer-Verlag Paris 2012.
- 131.** Utilisation de la Procalcitonine (PCT) pour améliorer les chances de réussite dans la prise en charge du sepsis. © Radiometer Medical ApS, 2700 Brønshøj, Danemark, 2017. Tous droits réservés. 938-xxx 201708A.
- 132.** Sessions posters. *Reanimation* (2010) 19S, S36—S207.
- 133. Pugin J.** Sepsis en réanimation : un outil pour réduire la durée du traitement antibiotique ? *Réanimation* 2008 ; Hors série1 :9-12.
- 134. Session Poster.** Les marqueurs du sepsis. *Réanimation* (2012) 21:s82-s85. Doi 10.1007/s13546-011-0371-7.
- 135.** Procalcitonine en réanimation : peu d’intérêt pour décider de l’initiation d’une antibiothérapie. *Médecine et maladies infectieuses* 43 (2013) 136–137.
- 136. Olivier Pouly.** Intérêt de la procalcitonine dans la prise en charge des infections sévères des tissus mous en réanimation. Thèse 2017. Université du droit et de la santé – Lille 2- Faculté de médecine Henri Warembourg.
- 137. Tran L et al.** Usage de la procalcitonine pour guider l’utilisation des antibiotiques en cas de sepsis 2016.

138. 30th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine Brussels, Belgium, 9-12 March 2010.

139. Nobre V, Harbarth S, Graf J-D, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients : a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Mar 1 ; 177(5):498–505.

140. Pugin J. Sepsis en réanimation : un outil pour réduire la durée du traitement antibiotique ? *Réanimation* 2008 ; Hors série1 :9-12.

141. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients : A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:498-505.

Résumé

Récemment, les critères de définitions du sepsis et du choc septique ont été révisés lors du troisième consensus international (sepsis-3). En raison de la morbidité et de la mortalité importante associée à ces pathologies, l'OMS déclare en 2017 que le sepsis est un problème de santé public majeur. Le but de notre travail est d'évaluer, selon les dernières données de la littérature, la place et de la PCT au cours du sepsis et du choc septique.

La PCT a montré de bonnes performances pour le diagnostic du sepsis et du choc septique bactériens. Elle s'élève lors des infections bactériennes et mais pas lors des infections virales ou de pathologies inflammatoires non infectieuses.

La procalcitonine est également un marqueur pronostique, son élévation est corrélée avec la sévérité de l'infection, et sa diminution est un bon témoin de l'efficacité de l'antibiothérapie mise en place. Un taux élevé de PCT à l'admission aux urgences ou en réanimation est un bon prédicteur de mortalité. De plus, la mesure en série de la PCT permet de réduire la prescription d'antibiotiques et la durée du traitement au cours des états septiques. En effet, L'intégration de la procalcitonine dans le processus de décision clinique, permet d'une part d'identifier précocement une infection bactérienne, et donc limiter la consommation abusive d'antibiotiques, et d'autre part de disposer d'une appréciation de la sévérité de l'infection.

Summary

Recently, the definitional criteria for sepsis and septic shock were revised in the third international consensus (sepsis-3). Due to the significant morbidity and mortality associated with these conditions, the WHO declared sepsis a major public health problem in 2017. The aim of our work is to evaluate, according to the latest data in the literature, the place of PCT during sepsis and septic shock.

PCT has shown good performance in the diagnosis of bacterial sepsis and septic shock. It is elevated in bacterial infections but not in viral infections or non-infectious inflammatory conditions.

Procalcitonin is also a prognostic marker, its elevation correlates with the severity of the infection, and its decrease is a good indicator of the efficacy of the antibiotic therapy. A high PCT level on admission to the emergency room or intensive care unit is a good predictor of mortality. In addition, serial measurement of PCT can reduce the prescription of antibiotics and the duration of treatment during septic states.

Indeed, the integration of procalcitonin in the clinical decision process allows for early identification of a bacterial infection, and thus limit the overuse of antibiotics, and also provides an assessment of the severity of the infection.

