

**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 :

**Intérêt de la procalcitonine dans le diagnostic  
du sepsis et la prédiction de la mortalité en  
réanimation médico-chirurgicale**

**Présenté par :**

LARABI Hadjer

KHERCHAOUI Fatima Zahra

BOUZAR Fatima Zahra

**Jury d'évaluation :**

Président de jury : **Pr ABDI. S** Professeur en Biochimie. Chef de service de laboratoire central. Hôpital Frantz Fanon. CHU Blida.

Examineur : **Dr BOUDAHDIR.** Maitre assistant en Réanimation-Anesthésie-Unité Frantz Fanon. CHU Blida.

Examineur : **Dr SLIMANE.C** Maitre assistante en Réanimation –Anesthésie-Unité Frantz Fanon CHU Blida.

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

Année universitaire 2018-2019

---

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

«سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت

العليم الحكيم»

سورة البقرة الآية 32

---

---

## REMERCIEMENTS

*Nous tenons à remercier en premier lieu notre Dieu qui a illuminé notre chemin et qui nous a donné le courage, la force et la patience pour réaliser ce travail.*

*Nous voudrions tout d'abord adresser toute notre reconnaissance à notre encadreur Docteur **BENNOUAR S** pour sa disponibilité et ses judicieux conseils tout au long de ce travail.*

*Nous remercions également le président de jury Professeur **ABDI.S** Chef de service de laboratoire central. Hôpital Frantz Fanon. CHU Blida de nous avoir honoré en présidant ce jury.*

*Nous remercions Docteur **BOUDAHDIR** et Docteur **SLIMANE. C** d'avoir examiné ce travail, et faire partie de ce jury.*

*Nous tenons à remercier :*

- *L'ensemble du personnel du laboratoire des urgences médico-chirurgicale et notamment Docteur **LAKHDARI** pour son aide précieuse.*
- *L'ensemble du personnel du service de la réanimation des urgences médico-chirurgicale pour leur aide et collaboration.*

*Nous tenons à saisir cette occasion pour adresser nos profondes reconnaissances à toute l'équipe pédagogique de l'université Saad DAHLAB- Blida pour leur aide dans les démarches administratives et épreuves rencontrées lors des recherches liées à ce mémoire.*

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

---

## DEDICACE

*Je dédie cet humble travail :*

➤ *A mes parents Ahmed et LAKADARI Chikha :*

*Merci d'être présents à mes côtés tous les jours, merci de m'avoir transmis cette passion du soin d'autrui. Mais surtout, merci pour l'amour dont vous m'avez entourée chaque jour, qui m'a permis de devenir une adulte épanouie et qui me porte au quotidien.*

➤ *A mes frères Amine, Hassen, Hocine et ma sœur Amel :*

*Nous avons traversé des moments difficiles et nous nous sommes toujours battus pour y arriver. Merci pour vos prières toujours bénéfiques. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon estime et mon amour pour vous. Je vous souhaite une longue vie pleine de bonheur et de succès. Que Dieu vous protège.*

➤ *A mes oncles LARABI Taher et SAOUDI Senoussi dit "Papa" et ses familles :*

*Merci pour vos encouragements, vos aides et vos conseils. Je vous aime et espère toujours vous témoigner de mon affection. Que Dieu vous protège.*

➤ *A mes cousins et cousines.*

*Je suis très heureuse d'avoir eu des cousins et cousines merveilleux comme vous. Que le Seigneur vous protège.*

➤ *Aux familles LARABI, LAKADARI, SAOUDI, SAIDI.*

*Les mots ne sauraient exprimer l'étendu de mon affection et de ma gratitude. Que Dieu vous garde, Je vous aime beaucoup.*

➤ *A mes amies et spécialement Bouhra, Naima, Hala et Lila.*

➤ *A mon trinôme Fatima Zahra et Mazora :*

*On a partagé des moments inoubliables pendant ce travail. Merci pour votre compréhension. Que dieu vous offre tous le bonheur du monde.*

*LARABI Hadjer.*

---

*Je dédie ce travail :*

*A ma chère mère, KOURI Mebaraka,*

*Qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et  
qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse.*

*A mon cher père, Mohammed,*

*Qui n'a jamais cessé de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de  
m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.*

*A mon cher frère Abdellah et sa petite famille,*

*Pour son encouragement et les conseils qu'il me donne tous les jours. Que dieu le  
protège et lui offre la chance et le bonheur.*

*A mes chères sœurs, Meriem, Rabia, Rachida, Khadidja et Asma,*

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

*A mes nièces et neveux,*

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

*A mon trinôme, Fatima Zahra et Hadjer,*

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

*A mes chères amies, Hadjer, Samia, Hassiba, Nessrine et Rachida,*

*Pour leurs aide 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.*

*BOUZAR Fatima Zahra,*

---

*Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.*

*Particulièrement à mon cher père **Ali**, pour le goût à l'effort qu'il a suscité en moi, de par sa rigueur.*

*A ma chère mère **QESMA Bakhta**, pour son affection qui me couvre, sa bienveillance qui me guide et sa présence à mes côtés qui a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.*

*A mes grands-parents, ceci est ma profonde gratitude pour votre éternel amour, que ce rapport soit le meilleur cadeau que je puisse vous offrir.*

*A mes frères : **Fethi** et sa femme **Sarra**, **Abdellah**, **Mohammed**, **Kamel** et **Taib**.*

*A mes sœurs : **Yasmine**, **Hayate** et surtout la petite adorable **Chaima** qui m'ont toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.*

*A mon mari **KHAL Said**, qui n'a pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de ce projet.*

*A mes chères amies, **Hadjer**, **Fatima Zahra**, **Zineb**, **Cherifa**, **Hayat**, **Fatiha**, **Zahra**, **Chahira**, **Hala** et **Nour elhouda**. **Lila** et **Assia** qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.*

*A tous les membres de la famille **KHERCHAOU** et la famille **QESMAE**.*

***KHERCHAOU Fatima Zahra**,*

---

## Table de matières

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>I</b>
<b>DEDICACE</b> .....	<b>II</b>
<b>Table de matières</b> .....	<b>V</b>
<b>Liste des abréviations :</b> .....	<b>IX</b>
<b>Liste des figures :</b> .....	<b>XIII</b>
<b>Liste des tableaux :</b> .....	<b>XV</b>
<b>Introduction :</b> .....	<b>1</b>

### **Partie théorique**

<b>Historique :</b> .....	<b>4</b>
<b>Chapitre 1: PCT- Physiologie</b> .....	<b>7</b>
1. Structure : .....	8
2. Aspect génétique : .....	10
3. Synthèse de la PCT : .....	12
3.1. Lieux de synthèse : .....	12
3.2. Voie de synthèse et cinétique : .....	13
4. Rôle et mécanismes d'action de la PCT : .....	16
<b>Chapitre 2 : PCT- Aspect clinique</b> .....	<b>21</b>
1. Procalcitonine et maladies infectieuses : .....	21
1.1. Définitions : .....	21
1.1.1. Infection : .....	21
1.1.2. Le sepsis : .....	21
1.1.3. Le sepsis sévère : .....	22
1.1.4. Le choc septique : .....	23
1.1.5. Le syndrome de la réponse inflammatoire systémique : .....	23
1.1.6. Le Score SOFA : .....	23

---

1.1.7. Le score de quick SOFA :	24
1.1.8. Score APACHE II:	25
1.1.9. Infection bactérienne systémique ou Bactériémie:	26
1.2. PCT et infection bactérienne :	26
1.2.1. Infection systémique :	26
1.2.2 .Infections localisées :	27
1.2.2.1. Infections broncho-pulmonaires :	27
1.2.2.2. La pyélonéphrite :	31
1.2.2.3. Méningites :	31
1.2.2.4. Les infections abdominales :	32
1.2.3. Rôle de la PCT pour identifier le type du germe :	33
1.3. PCT et infections virales :	34
1.4. PCT et infections parasitaires :	35
1.5. PCT et infections fongiques :	35
2- Procalcitonine et maladies non infectieuses :	36
2-1-Brûlures et polytraumatisme :	36
2-2-La pancréatite aigüe :	37
2.3. Néoplasies :	38
2.4. Choc cardiogénique :	39
2.5. Maladies auto-immunes :	40
<b>Chapitre 3 : PCT- Aspect analytique.</b>	<b>44</b>
1-Etape pré-analytique :	44
2-Etapes analytique :	44
2.1. Description des méthodes de dosage :	45
2.1.1. Dosage quantitatif:	45
2.1.1.1. Méthode manuelle:	45



---

2.1.1.2. Méthodes automatiques :.....	46
2.1.2. Dosage semi-quantitatif :.....	48
2.2. Comparaison des méthodes :.....	49
3. Etape post-analytique :.....	51
3.1. Valeur de référence : .....	51
3.2. Interprétation : .....	51
3.3. Limites du dosage de la PCT :.....	52
3.3.1. Causes de fausses valeurs élevées de la PCT (valeurs élevées en dépit de l'absence manifeste d'infection bactérienne):.....	52
3.3.2. Causes de fausses valeurs basses de la PCT (valeurs basses en dépit d'une infection bactérienne):.....	53
<b>Chapitre : PCT en réanimation. ....</b>	<b>55</b>
1. Intérêt diagnostique :.....	55
1.1. Diagnostic des infections nosocomiales : .....	55
2.2. Diagnostic du sepsis : .....	56
2. Intérêt pronostic : .....	59
3. Intérêt dans le monitoring des antibiotiques :.....	60
3.1. Outil d'initiation d'une antibiothérapie:.....	61
3.2. Outil pour guider la durée de l'antibiothérapie: .....	61
<b>Partie pratique</b>	
<b>1. Objectifs :.....</b>	<b>65</b>
<b>2. Matériel et méthodes :.....</b>	<b>66</b>
2.1. Conception de l'étude :.....	66
2.2. Population étudiée : .....	66
2.3. Recueil des données : .....	66
2.4. Mesure au laboratoire :.....	67
2.4.1. Prélèvement sanguin :.....	67

---

2.4.2. Technique du dosage : .....	68
2.4.2.1. Dosage de la PCT : .....	68
2.4.2.2. Dosage de la CRP : .....	69
2.4.2.3. Dosage de la créatinémie : .....	69
2.4.2.4. Dosage de la glycémie : .....	70
2.4.2.5. Dosage du Na <sup>+</sup> et K <sup>+</sup> : .....	70
2.4.2.6. Dosage de la créatine phospho-kinase : .....	70
2.4.2.7. FNS : Hb, GB, RNL .....	71
2.5. Paramètres calculés : .....	71
2.5.1. Le débit de filtration glomérulaire(DFG) : .....	71
2.5.2. La pression partielle de l'oxygène (PaO <sub>2</sub> ) : .....	71
2.5.3. La fraction inspirée en O <sub>2</sub> (FiO <sub>2</sub> ) : .....	72
2.5.4. La pression artérielle moyenne (MAP): .....	72
2.5.5. Calcul des scores : .....	73
2.6. Les analyses statistiques : .....	74
<b>3. Résultats : .....</b>	<b>75</b>
<b>4. Discussion : .....</b>	<b>90</b>
<b>5. Forces et limites de notre étude : .....</b>	<b>95</b>
<b>6. Conclusion: .....</b>	<b>96</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>XV</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>XXXII</b>
<b>Résumé : .....</b>	<b>XL</b>

---

## **Liste des abréviations :**

AA : Acide aminé.

ANCA : Anticorps anti-cytoplasmique de neutrophiles.

Ap: Amino-peptide.

APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation.

APS: Acute physiologic score.

ARDS: Acute respiratory distress syndrome.

ARN: Acide ribo-nucléique.

ATB : Antibiotique.

AUC: Area under the curve.

AVC : Accident vasculaire cérébral.

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive.

bpm: Battement par minute.

CGRP: Calcitonin gene related peptide.

CK: Créatine kinase.

cpm: Circulation par minute.

Cp: Carboxy peptidase.

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.

DC: Débit cardiaque.

DFG: Débit de filtration glomérulaire.

E/ml : Élément par millilitre.

ECL: Électro-chimiluminescence.

---

FiO<sub>2</sub>: Fraction inspirée en O<sub>2</sub>.

GB : Globule blanc.

GN : Gram négatif.

GP : Gram positif.

G6P- DH : Glucose-6- phosphatase déshydrogénase.

HAMA: Heterophil human anti-mouse antibody.

Hb : Hémoglobine.

HK : Hexo-kinase.

HTA : Hypertension artérielle.

IBL: Infection bactérienne localisée.

IBS: Infection bactérienne systémique.

IC : Intervalle de confiance.

IDM : Infarctus de myocarde.

IGS : Indice de gravité simplifié.

INR : Ratio-international de normalisation.

IRB : Infection respiratoire basse.

IRC: Insuffisance rénale chronique.

ISS: Injury severity score.

IY : Indice de youden.

IL: Interleukine.

INR: Ratio de normalisation international.

IRB : Infection respiratoire basse.

IVR : Infection des voies respiratoires.

KAT : Katalcalcine.

LCR : Liquide céphalorachidien.

LED : Lupus érythémateuse disséminé.

---

LPS : Lipo-polysaccharides.

MAP : Pression artérielle moyenne.

MDRD: Modification of diet in renal disease.

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.

ng/ml : Nano-gramme par millilitre.

NO: Mono-oxyde d'azote.

ROC: Receiver operating characteristic.

PAC : Pneumonie acquise communautaire.

PaCO<sub>2</sub> : Pression artérielle en CO<sub>2</sub>.

PAD : Pression artérielle diastolique.

PAM : Pression artérielle moyenne.

PaO<sub>2</sub> : 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.

PSI: Indice de sévérité de pneumonia.

PTT : Partiel thromboplastin time.

Sec : Seconde.

SIRS : Syndrome de la réponse inflammatoire systémique.

SNC : Système nerveux central.

SOFA : Sequential organ failure assessment.

SaO<sub>2</sub>: Saturation artérielle en oxygène périphérique.

SpO<sub>2</sub>: Saturation pulsée en oxygène.

TNF- $\alpha$  : Facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ .

TRACE: Time resolved amplified cryptate emission.

Um/l : Micromole par litre.

USI: Unité de soins intensifs.

UMC : Urgence médico-chirurgical.

VS : Vitesse de sédimentation.

---

## Liste des figures :

### **Partie théorique**

Figure 1: Représentation schématique de la structure de la PCT.....	8
Figure 2 : Représentation schématique de la biosynthèse de la PCT.....	9
Figure 3: Pré-procalcitonine, procalcitonine et fragment C terminaux.....	9
Figure 4: Produit de clivage de la pré-procalcitonine et de la procalcitonine.....	10
Figure 5: Gène humain de la calcitonine. ....	12
Figure 6: Représentation scématique de la synthèse de la PCT dans les conditions normales et au cours d'une infection bactérienne. ....	15
Figure 7: Cinétique de différents marqueurs d'inflammation. ....	16
Figure 8: schéma représentatif des différents sites de liaison de LPS sur la molécule de la PCT.....	17
Figure 9: Schéma représentant la technique du dosage de la PCT selon le principe immuno-sandwich. ....	45
Figure 10: LIAISON BRAHMS. ....	46
Figure 11: Analyseur Elecsys; Cobas modular E 170.....	47
Figure 12: VIDAS PCT BRAHMS .....	47
Figure 13: Kryptor PCT BRAHMS.....	48
Figure 14: BRAHMS PCT Quick test.....	49
Figure 15: 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).....	52
Figure 16: Valeurs de la PCT en fonction de la gravité de l'infection et/ou sepsis chez des patients en unité de soins intensifs. ....	60
Figure 17: Economie de 6 jours d'antibiothérapie. ....	62
Figure 18: Stratégie d'utilisation de la PCT pour adapter la durée du traitement antibiotique chez un malade présentant une infection en réanimation.....	63

---

## Partie pratique

Figure 1: Représentation schématique du principe du dosage de la PCT. ....	69
Figure 2: Courbe de dissociation de l'hémoglobine (courbe de Bacroft).....	72
Figure 3: Constitution de la population étudiée. ....	75
Figure 4: Courbe ROC des bio-marqueurs inflammatoires (PCT, CRP, GB, Neutrophiles et ratio N/L) dans le diagnostic du sepsis. ....	80
Figure 5: Courbe ROC de la PCT, de la CRP, du ratio N/L, et du score APACHE II dans la prédiction de la mortalité à 30 jours. ....	82
Figure 6: Courbe de survie à 30 jours, selon Kaplan Meier, en fonction de différents quartiles de la PCT. ....	84
Figure 7: Courbe de survie à 30 jours, selon Kaplan Meier, en fonction de la valeur cut-off de la PCT < 4.5 et > 4.5 ng/ml. ....	85
Figure 8: Courbe de survie à 30 jours, selon Kaplan Meier, en fonction de la valeur cut-off du ratio N/L < 7.78 et > 7.78.....	86
Figure 9: Courbe de survie à 30 jours, selon Kaplan Meier, en fonction de la valeu cut-off de la CRP < 90 et > 90 m/l.....	86
Figure 10: Courbe de survie à 30 jours, selon Kaplan Meier, en fonction de la valeur cut-off du score APACHE II < 17.5 et > 17.5 %.....	87



---

## **Liste des tableaux :**

### **Partie théorique**

Tableau 1: Le score d'évaluation de défaillance séquentiel d'organe (SOFA) .....	24
Tableau 2: Résumé des résultats d'observation des études évaluant la PCT dans les pneumonies .....	29
Tableau 3: Les indications de la mesure de la PCT autres qu'une infection bactérienne ou fongique .....	41
Tableau 4: Gammes de référence de la PCT et interprétation des niveaux plasmatique dans une unité de soins intensifs .....	58

### **Partie pratique**

Tableau 1: Caractéristique générales de la population étudiée.....	80
Tableau 2: Caractéristiques clinico-biologiques de la population étudiée.....	78
Tableau 3: Corrélation de Spearman entre les bio-marqueurs inflammatoires et les indices SOFA et APACHE II.....	79
Tableau 4: AUC des bio-marqueurs de l'inflammation pour le diagnostic du sepsis .....	81
Tableau 5: Cut-offs et performance diagnostiques des bio-marqueurs inflammatoires dans le diagnostic du sepsis .....	81
Tableau 6: AUC des bio-marqueurs de l'inflammation et du score APACHE II dans la prédiction de la mortalité à 30 jours. ....	83
Tableau 7: Cut-offs et caractéristique des biomarqueurs inflammatoires et du score APACHE II dans la prédiction de la mortalité à 30 jours .....	83
Tableau 8: Analyse comparative de l'association entre les biomarqueurs de l'inflammation, le score SOFA, le score APACHE II et la mortalité à 30 jours par les modèles de régression COX uni-variés et multi-variés.....	89

**Introduction :**

Dans le service de réanimation, le sepsis est la principale cause de mortalité [1]. Il représente 37% des admissions dans les services de réanimation européens. Le choc septique, la forme sévère du sepsis, est associé à une mortalité pouvant atteindre 70% [2,3]. La recherche d'éléments diagnostiques fiables et spécifiques du sepsis permet une bonne orientation ainsi qu'une meilleure surveillance des patients. Elle constitue une voie essentielle pour la prise en charge des états septiques.

Ces dernières années, de nombreuses études et méta-analyses ont été publiées sur la procalcitonine (PCT). Ces études ont pour objectif d'évaluer son intérêt dans le diagnostic du sepsis chez les patients hospitalisés en réanimation, surtout dans les situations où il est difficile de différencier l'origine infectieuse ou non de la réponse inflammatoire systémique : infection, états de choc, pancréatite, brûlures étendues, période post-opératoire, polytraumatisme [4,5].

La PCT est la pro-hormone de la calcitonine, principale hormone hypocalcémisante de l'organisme [6], composée de 116 acides aminés. Elle est synthétisée principalement par les cellules C de la thyroïde et dans une moindre mesure dans le tissu neuroendocrinien d'autres organes tels que les poumons et les intestins [7].

Bien que son rôle biologique ne soit pas clairement établi, la PCT présente un grand intérêt clinique 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 [8].

Plusieurs études se sont intéressées à l'utilisation du dosage de la PCT pour orienter la conduite thérapeutique [7]. 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 [9].

Après la présentation de l'état des connaissances actuelles sur la PCT, ce travail résume notre expérience de son utilisation comme marqueur diagnostique du

sepsis et comme un outil dans la prédiction de la mortalité à 30 jours au sein du service de la réanimation médico-chirurgicale des urgences de l'hôpital Frantz Fanon.

---

# Partie théorique

### **Historique :**

Dès 1968, le dosage de la calcitonine était utilisé pour le diagnostic des formes héréditaires et sporadiques du cancer médullaire de la thyroïde [10]. Des augmentations de la calcitonine sont reconnues dans d'autres pathologies tumorales (au premier rang des quelles le cancer du poumon à petites cellules), mais aussi dans des pathologies non tumorales telles que la pancréatite aiguë, les brûlures étendues et les méningites [11].

La PCT a été découverte par hasard en 1975 par Deftos et Coll qui avaient remarqué l'hétérogénéité des formes circulantes de la calcitonine ayant une immuno-réactivité calcitonine-like chez les patients porteurs de carcinomes médullaires. La présence de plusieurs formes immuno-réactives circulantes de la calcitonine a été également rapportée au cours de pathologies extra-thyroïdiennes : cancers (dès 1974), inflammations pulmonaires aiguës ou chroniques, pancréatites aiguës et insuffisance rénale chronique (à partir de 1977) [12-14].

Dans les années 1980, l'équipe de Bohuon de l'Institut Gustave Roussy (France), en voulant développer une nouvelle méthode de dosage de la calcitonine, a produit des anticorps dirigés contre son précurseur : la PCT.

En 1984, les chercheurs de cette même équipe ont mis au point une technique de dosage radio-immunométrique standardisée de la PCT. Ils l'ont testé chez plusieurs types de patients et ont ainsi mis en évidence que le taux de la PCT était particulièrement élevé chez les patients atteints de cancer de poumon à petites cellules.

L'exploitation clinique de la PCT semblait peu intéressante et les études cliniques s'y intéressant ont été abandonnées durant plusieurs années [15].

En 1991, un groupe de médecins militaires français (l'équipe du Dr Carsin) s'est intéressée aux marqueurs de lésions pulmonaires sévères dues à l'inhalation de gaz toxiques et Bohuon leur a suggéré de tester la PCT. Après plusieurs mois d'études sur des brûlés avec ou sans inhalation, ils ont constaté que les patients qui avaient des taux élevés de la PCT souffraient de sepsis sévère ou de choc septique.

Du fait des multiples pathologies intriquées chez ces patients brûlés, il était difficile de conclure à une corrélation entre le taux de la PCT élevé et le sepsis. La même équipe a ensuite collaboré avec le Dr Gendrel, pédiatre, pour étudier les méningites et autres infections sévères de l'enfant.

Ils ont ainsi constaté une nette augmentation de la PCT en cas d'infections bactériennes contrairement aux cas d'infections virales ou d'absence d'infections [16].

C'est ainsi qu'en 1993, à l'hôpital parisien Saint-Vincent-de-Paul, la PCT était dosée dans le sérum d'enfants, témoins ou présentant des infections bactériennes ou virales: les résultats montraient de manière spectaculaire que la PCT était élevée dans les infections bactériennes mais normale dans les infections virales. De plus, la valeur de la PCT semblait être en corrélation avec la sévérité de l'infection [16].

En 1994, l'équipe américaine du Pr Dandona et al a administré un bolus d'endotoxine à des volontaires sains. Cette équipe a dosé la PCT et les cytokines à différents temps pour en étudier la cinétique [17]. Dans la même année en Australie, le Pr Davis et al observaient une augmentation de la PCT dans des cas de paludisme sévère et la reliaient à l'hypocalcémie [18].

A Bangkok, en 1995, le Pr Smith et al ont étudié les valeurs de la PCT chez des patients atteints de mélioïdose (zoonose bactérienne due au bacille gram négatif *Burkholderia* «pseudomonas» et qui conduit à des infections pulmonaires et cutanées ou à des septicémies [19]), maladie dont le taux de mortalité est d'environ 50 %. Un lien entre une forte augmentation de la PCT (> 100 µg/l) et la mortalité a été mis en évidence [20].

Les différentes études concernant la PCT avaient couramment deux limites:

- D'une part, les études sont purement descriptives et les taux de la PCT augmentent durant les infections bactériennes ou après l'injection d'endotoxines. Nous ne savons toujours pas par quel moyen ce phénomène s'intègre dans la cascade des cytokines [21].

- D'autre part, il n'existe aucun modèle animal convenable pour réaliser les tests nécessaires mais une augmentation a simplement été montrée chez les

primates qui ont une forme circulante de la PCT très similaire à la forme humaine [22].

Néanmoins, en dépit de ces lacunes, la PCT fut rapidement considérée comme un marqueur d'infections bactériennes. Ces données sont de plus en plus confirmées par de nombreuses études récentes [7, 23-26].

---

# Chapitre 01



**Chapitre 1 : PCT-Physiologie :**

**1. Structure :**

La procalcitonine (PCT) est un polypeptide de 116 acides aminés (AA). Son poids moléculaire est de 13 K Daltons et elle est issue de la pré-procalcitonine qui est un polypeptide de 141 AA (PM: 16000Daltons). Les 25 premiers AA de cette molécule constituent un signal qui favorise la liaison de la protéine au réticulum endoplasmique. Ce peptide signal est alors clivé par une endopeptidase et la protéine restante est la PCT [6] (Figures 1, 2).

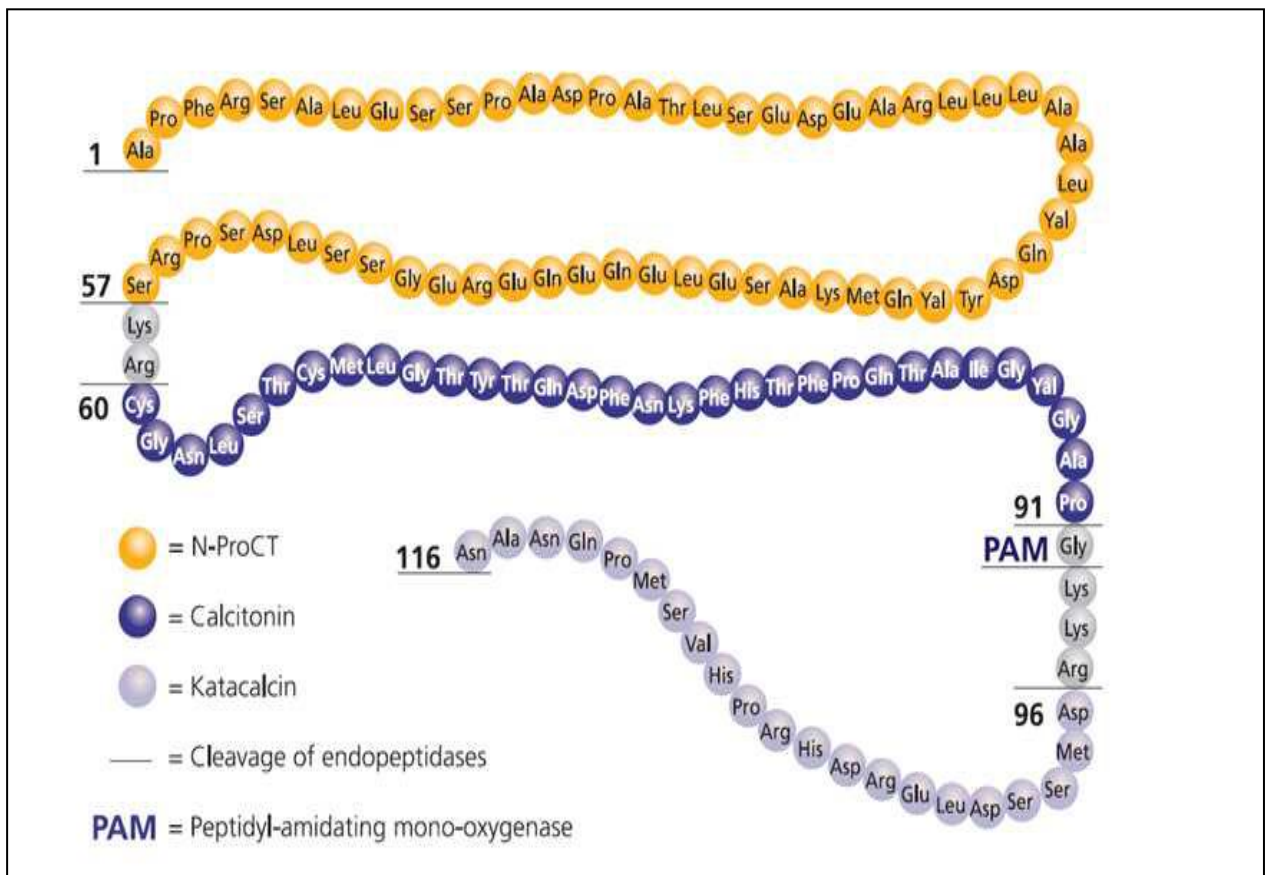


Figure 1: Représentation schématique de la structure de la PCT.

[Becker KI, Miller B, Nylén ES, Cohen R, White JC, snider Jr RH. Calcitonin gene family of peptides. Structure, molecular biology, and effects. Principles of Bone Biology, 2nd edition. Academic Press; 2002 PP. 39-629].

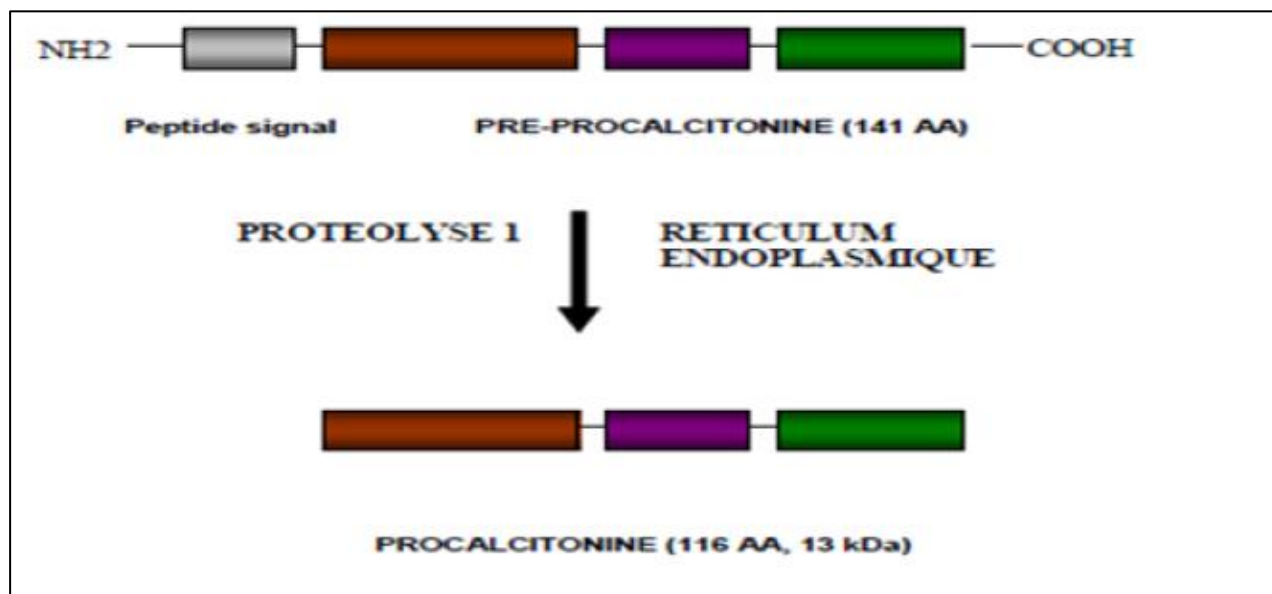


Figure 2 : Représentation schématique de la biosynthèse de la PCT.

Becker KI, Miller B, Nylén ES, Cohen R, White JC, snider Jr RH. Calcitonin gene family of peptides. Structure, molecular biology, and effects. Principles of Bone Biology, 2nd edition. Academic Press; 2002 PP. 39-629.

Les AA polybasiques situés dans les régions 58-59 et 92-95 constituent les sites d'action d'enzymes protéolytiques qui conduisent à la libération des différents produits de clivage de la PCT (figure 1, 3, 4) [27]:

- La partie N terminale : peptide de 57 acides aminés,
- La partie médiane : la calcitonine, peptide de 32 acides aminés,
- La partie C terminale : la katacalcine, peptide de 21 acides aminés.

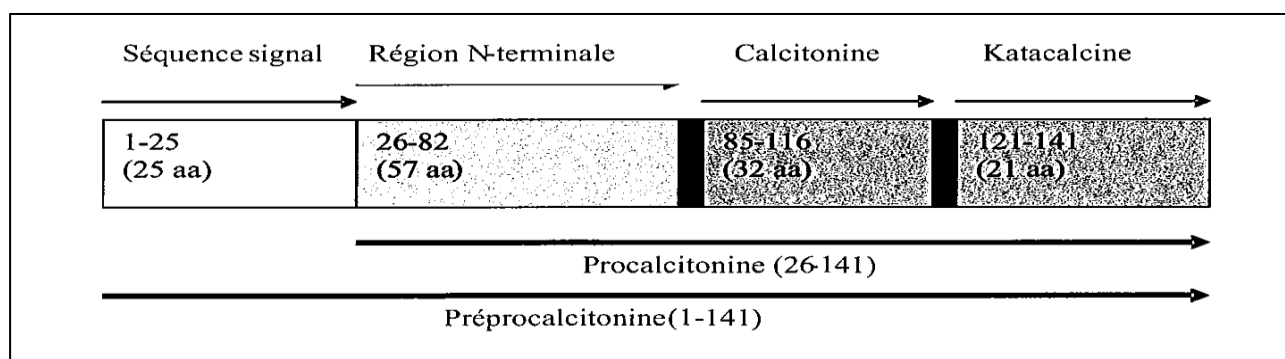


Figure 3: Pré-procalcitonine, procalcitonine et fragment C terminaux.

Meisner M Procalcitonin (PCT). A new innovative infection parameter Edition Thieme 2000, 196 p.

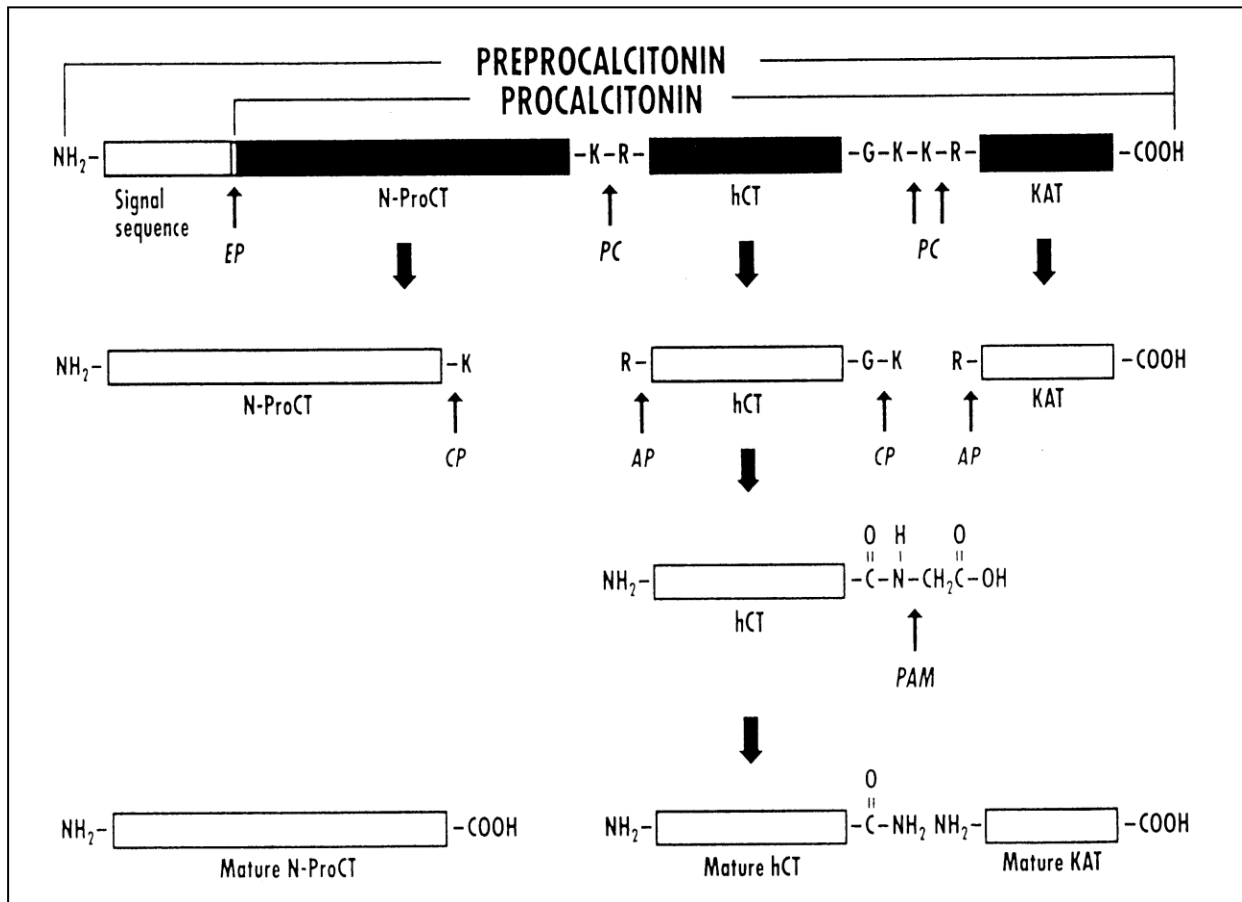


Figure 4: Produit de clivage de la pré-procalcitonine et de la procalcitonine.

[Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000;49 Suppl 1:S57-61].

*AP : aminopeptidase, CP : carboxypeptidase, EP : endopeptidase, CT : calcitonine, KAT : catabolite, PC : prohormone convertase, PAM : peptidyl glycine amidating monooxygenase.*

## 2. 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 [6, 28, 29]. 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-adrénériques.

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 [6].

Le gène CALC-1 appartient à la superfamille des cinq gènes CALC, il code pour la PCT par un mécanisme d'épissage alternatif. L'ARN primaire transcrit est à l'origine de l'ARN messager (ARN-m) de la pré-procalcitonine dans les cellules C de la thyroïde et de l'ARN-m du CGRP dans les cellules des ganglions neuronaux [6, 28].

Le CGRP est un neuropeptide de 37 AA exprimé à la fois de manière centrale et périphérique. Il est impliqué dans la dilatation artériolaire, la régulation cardiovasculaire, la transmission de la douleur, la migraine et la physiologie gastro-intestinale. Des recherches actuelles confirment que le CGRP joue un rôle central dans la régulation de l'appétit et du métabolisme [6].

Trois des quatre autres gènes de cette famille : CALC-II, CALC-IV et CALC-V, dérivés du même gène ancestral, codent respectivement pour le CGRP-II, l'amyline et l'adrénomédulline. Le CALC-III est un pseudo-gène sans produit de transcription (figure 5) [6, 30, 31].

Sur des modèles expérimentaux de sepsis chez le hamster, l'expression de l'ARN-m de la calcitonine est induite dans des tissus extra-thyroïdiens comprenant le foie, le rein, le pancréas et le cerveau. Ceci a également été démontré dans des tissus humains extra-thyroïdiens comprenant les adipocytes. Il semble que l'état septique permet une levée de l'inhibition de la transcription du gène CALC-1 dans ces tissus [30].

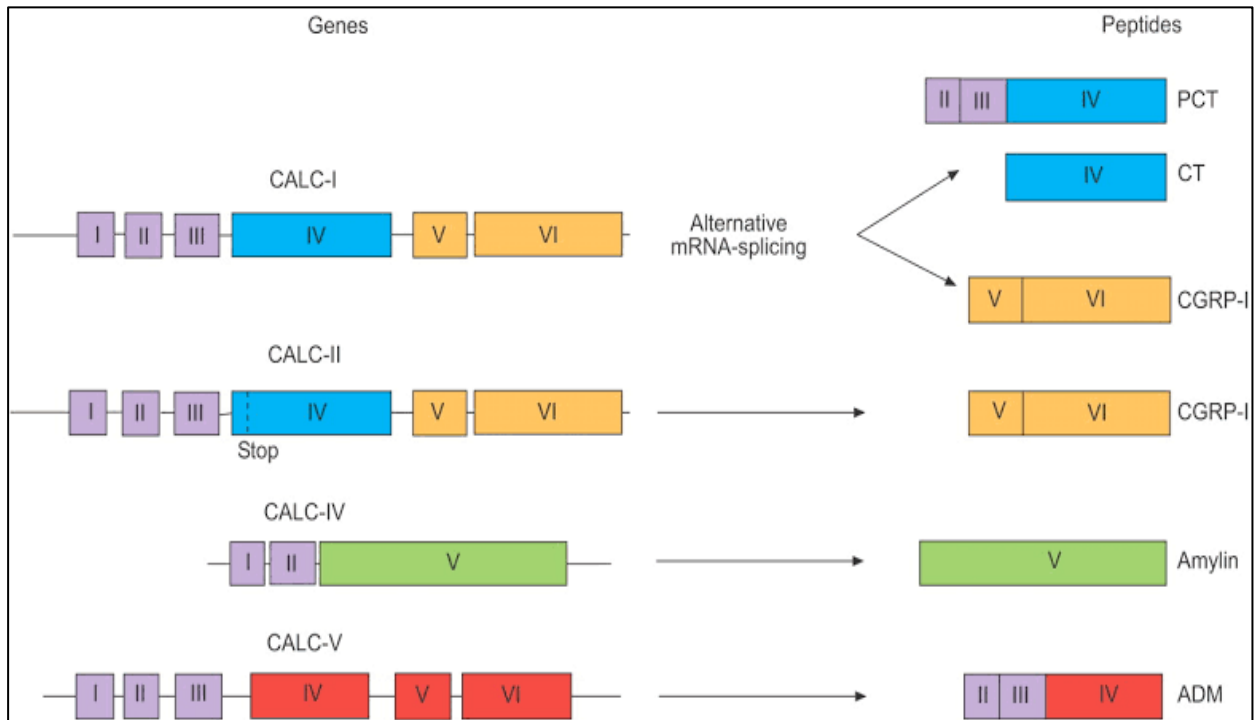


Figure 5: Gène humain de la calcitonine.

[[https://www.researchgate.net/figure/CALC-genes-and-the-calcitonin-CT-superfamily-of-peptides-Members-of-the-CT-gene\\_fig3\\_6073160](https://www.researchgate.net/figure/CALC-genes-and-the-calcitonin-CT-superfamily-of-peptides-Members-of-the-CT-gene_fig3_6073160)].

*ADM: adrénomédulline, CGRP: calcitonin gene-related peptide, CT: calcitonine, PCT: procalcitonine.*

### **3. Synthèse de la PCT :**

#### **3.1. Lieux de synthèse :**

A l'état physiologique, l'expression du gène CALC-I est limitée aux cellules C de la thyroïde et à un moindre degré aux cellules K neuroendocrines pulmonaires. Le taux sanguin physiologique ne dépasse pas 0,1 ng/ml [28, 32].

Au cours de septicémie, de nombreux tissus et cellules immunitaires (principalement le foie et les adipocytes) deviennent capables de synthétiser la PCT grâce à un réseau complexe et non résolu de cytokines [30].

Des augmentations de la PCT sérique constatées chez des sujets infectés thyroïdectomisés ont permis d'éliminer une synthèse thyroïdienne exclusive au cours du sepsis et 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.

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 [4, 33].

### **3.2. Voie de synthèse et cinétique :**

La PCT suit une voie d'expression semblable aux cytokines. En réponse à des micro-organismes ou à des endotoxines bactériennes, l'activation des cellules de l'immunité provoque la libération de cytokines de l'inflammation telles que le facteur de nécrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et l'interleukine 6 (IL-6) [4, 7, 28, 32].

Lorsque les mécanismes de régulation sont dépassés et ne peuvent limiter une réponse systémique importante, des dysfonctionnements majeurs d'organes peuvent être installés. Les premières cytokines impliquées dans l'initiation de la cascade inflammatoire (le TNF- $\alpha$  et l'IL-6) 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 6) [4, 34]. A l'inverse, l'interféron gamma, cytokine synthétisée en réponse à une stimulation virale, n'induit pas la synthèse de la PCT et exerce en revanche une régulation négative sur sa production (figure 6).

Ainsi, l'absence de sécrétion de la PCT dans le sepsis viral résulterait d'un profil cytokinique différent entre l'infection bactérienne et l'infection virale [35].

L'analyse de la cinétique de la réponse cytokinique permet de montrer qu'il existe une interaction entre les cytokines et la libération de la PCT [36]. La présence d'une endotoxémie ou d'une infection n'est pas indispensable pour induire la libération de la PCT.

En effet, chez des volontaires sains, le pic de la PCT était précédé d'un pic de TNF- $\alpha$  et d'IL-6. Le seul fait d'injection de cytokines pro-inflammatoires (notamment TNF- $\alpha$  et d'IL-6) peut induire une libération de la PCT. La cytokine anti-inflammatoire (L'IL-10) ne possède pas cet effet.

Enfin, les taux de la PCT ont été corrélés aux taux de TNF- $\alpha$  et d'IL-6. Donc, quel que soit le facteur déclenchant, les cytokines libérées peuvent induire la libération secondaire de la PCT. Cela pourrait expliquer les cas d'élévation de la PCT notés lors de la réaction inflammatoire systémique en l'absence d'infection. Seule l'étude de la cinétique d'évolution de la PCT pourrait expliquer son intérêt potentiel à différencier l'infection de l'inflammation. En effet, même si les cytokines peuvent induire la libération de la PCT, les taux de cette dernière mesurés sont apparus plus faibles que lors d'une stimulation par l'endotoxine bactérienne [4].

Une étude chez l'animal a montré que l'injection de la PCT n'induit pas de synthèse cytokinique. En revanche, l'injection de TNF- $\alpha$  induit une très forte production de la PCT jusqu'à la neutralisation de ce cytokine grâce à des anticorps spécifiques, y compris chez l'animal sain [37, 38].

En 1994, dans une étude chez des volontaires sains, après injection d'endotoxine d'*Escherichia coli*, un pic (de TNF- $\alpha$  et d'IL-6) a été observé respectivement à 90 minutes et trois heures avec un retour aux valeurs de base entre six et huit heures pour ces deux éléments.

La PCT était détectable à la quatrième heure et atteignait son pic en six heures et se maintenait à une valeur stable entre la huitième et la vingt quatrième heures. La synthèse de la PCT suivait immédiatement le pic de TNF- $\alpha$  avant même l'élévation de la protéine C réactive (CRP) (figure 7). Sa demi-vie était de 20 à 24 heures [17].

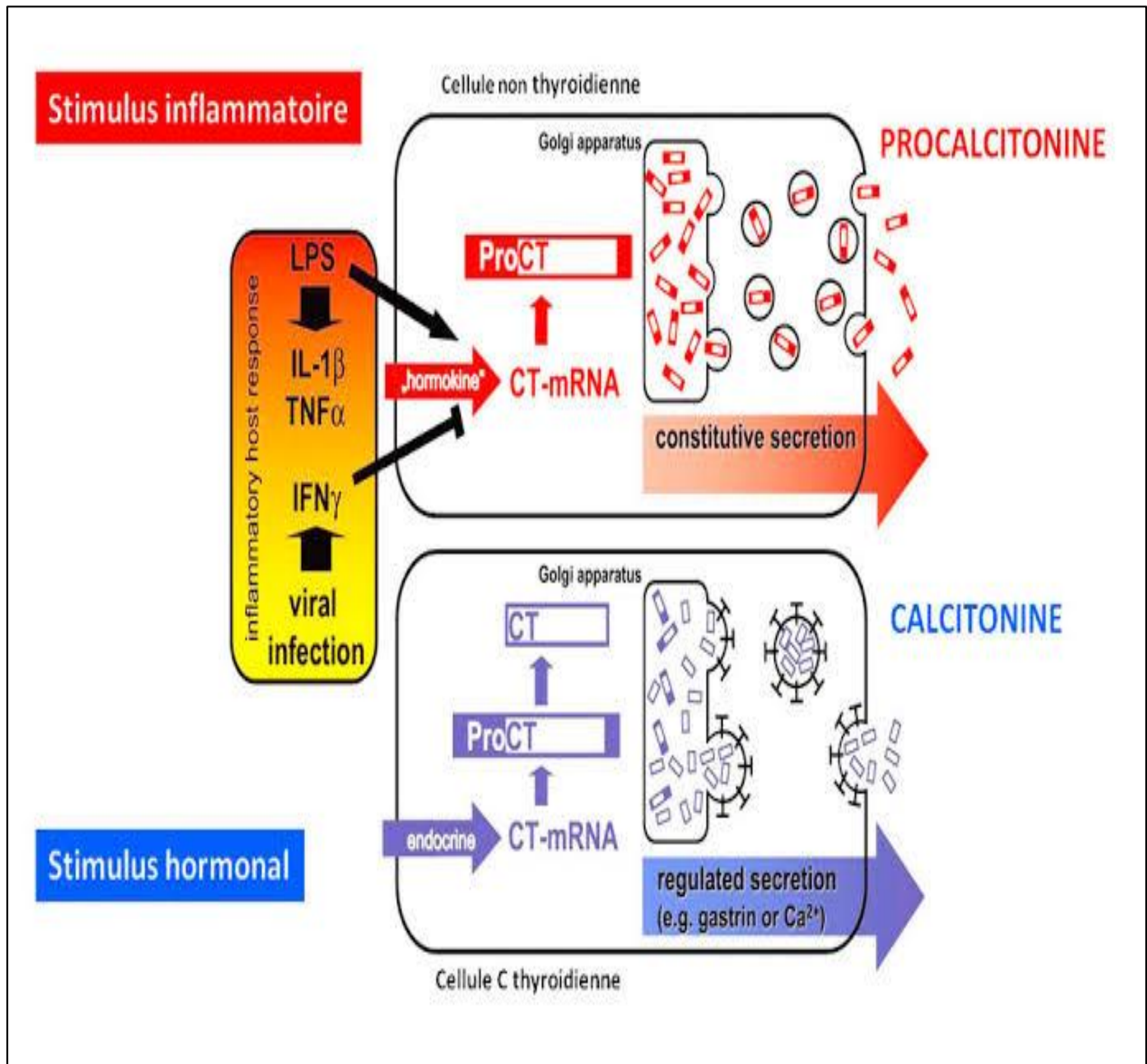


Figure 6: Représentation schématique de la synthèse de la PCT dans les conditions normales et au cours d'une infection bactérienne.

[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].

*TNF- $\alpha$* : tumor necrosis factor  $\alpha$ , *IL*: interleukine, *CT*: calcitonine, *ProCT*: procalcitonine, *INF*: interféron, *mRNA*: acide ribo-nucléique messenger.



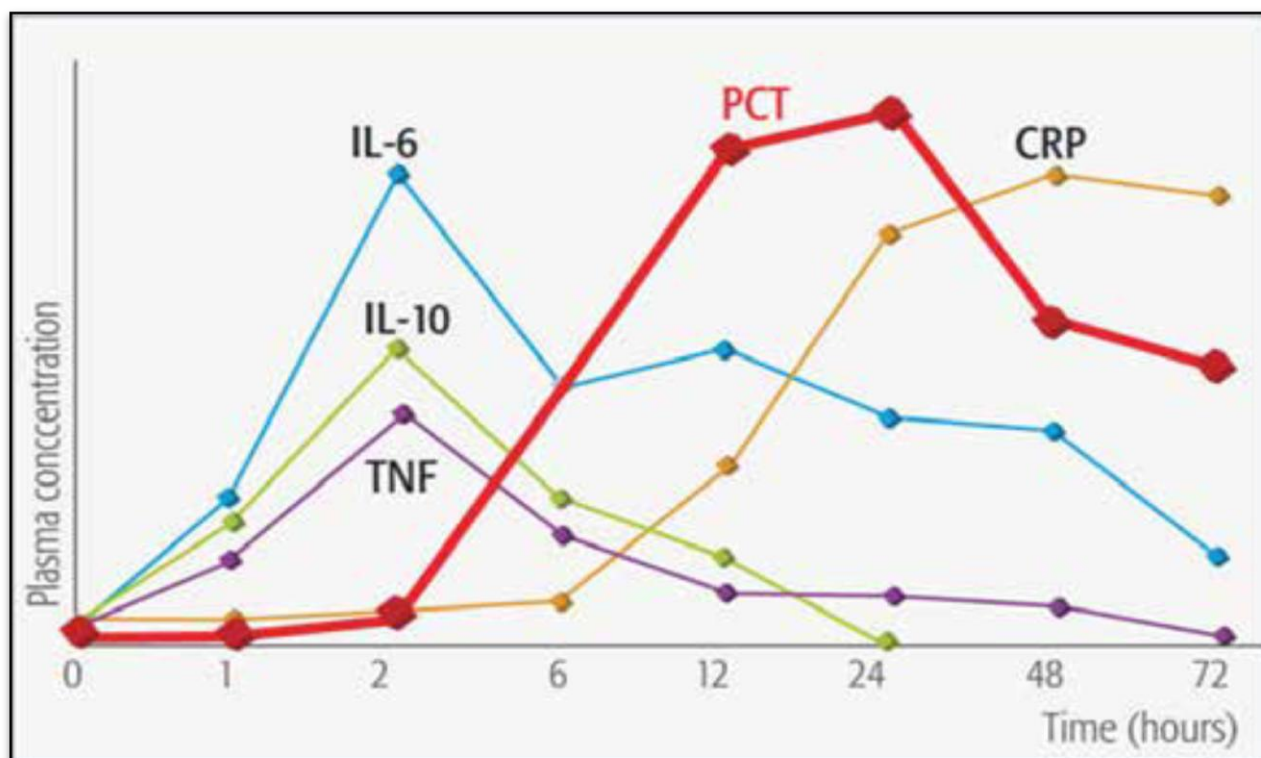


Figure 7: Cinétique de différents marqueurs d'inflammation.

[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].

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

#### **4. Rôle et mécanismes d'action de la PCT :**

Le rôle de la PCT et ses mécanismes 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 les lipopolysaccharides (LPS) des bactéries. 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 la PCT et trois sites potentiels de fixation ont été identifiés (figure 8) [39].

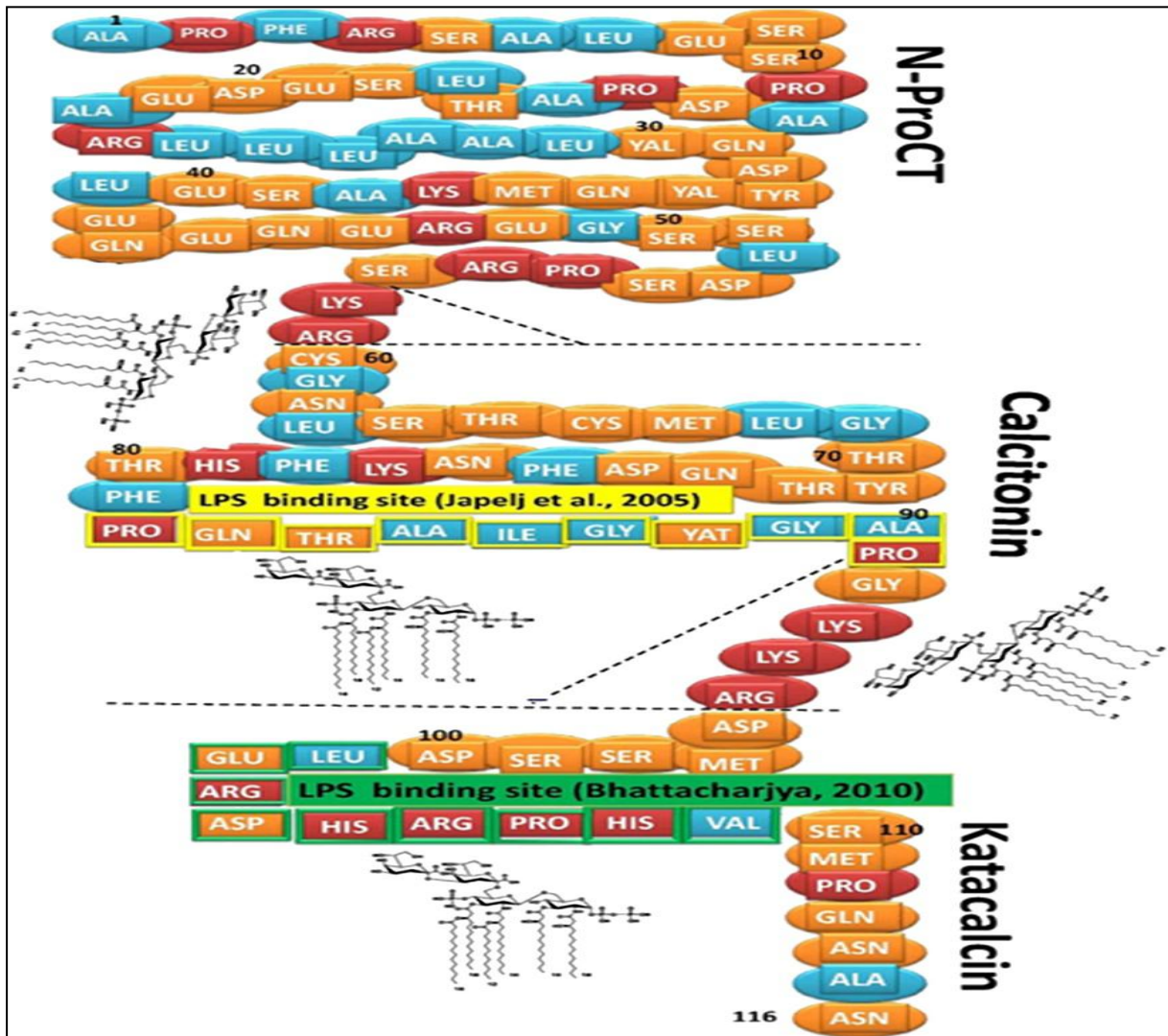


Figure 8: schéma représentatif des différents sites de liaison de LPS sur la molécule de la PCT.

Matera G, Quirino A, Giancotti A, Pulicari M, Rametti L, Rodríguez M, et al. Procalcitonin neutralizes bacterial LPS and reduces LPS-induced cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *BMC Microbiol.* 2012;12(1):68.

● : AA hydrophobe, ● : AA cationique, ● : les autres AA, ● : site de liaison proposé par Bhattacharjya, ● : site de liaison proposé par Japelj.

Les 3 sites proposés sont : 2 à 3 AA cationiques dans un groupe de quatre (AA 58-59, AA 93-95), un groupe de résidus hydrophobes englobés par des AA basiques (82-92) et un groupe de résidus centraux chargés positivement avec des AA hydrophobes en périphérie (101-109).

----- : Les limites de 3 fragments de la PCT, et les fourchettes pointillées représentent les produits de clivage.

Il a également été montré une altération du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des lymphocytes par la PCT [40]. Un des mécanismes moléculaires responsable pourrait être une régulation du récepteur CD11b à la surface des PNN impliqués 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'AMP cyclique intracellulaire [41].

Certains auteurs confèrent à la PCT un rôle anti-inflammatoire direct par la neutralisation du LPS, et indirect par la diminution de l'activation des PNN. La PCT pourrait avoir un rôle physiologique de frein 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 la PCT est corrélé à la mortalité [42].

Ainsi, dans les pneumopathies communautaires, le taux de la PCT à la prise en charge est corrélé à la mortalité et aux complications du sepsis [43]. Les résultats des études expérimentales vont également dans le sens d'un rôle délétère de la PCT. En effet, l'injection de la PCT provoque un doublement de la mortalité dans un modèle de sepsis abdominal chez la souris [44]. De même, l'administration d'anticorps anti-PCT a montré une réduction de mortalité chez la souris et le porc dans des modèles de péritonite [45, 46].

Les mécanismes de toxicité de la PCT sont encore mal connus. L'injection de la PCT amplifie la production de NO synthétase et de NO. Ainsi, un des rôles délétères de la PCT dans le sepsis pourrait être lié à la majoration de la vasoplégie, et interfère avec les récepteurs d'autres hormones impliquées dans la modulation du tonus vasculaire [1, 4, 47].

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 [48].

Les données actuelles suggèrent que son rôle pourrait être un rôle de régulation et de frein de la cascade inflammatoire en réponse à un stimulus bactérien. Cela

expliquerait également le caractère délétère de taux élevés de la PCT avec un frein trop important de la réaction inflammatoire nécessaire à la bactéricidie.

Des données complémentaires sont cependant nécessaires pour cerner le rôle exact de la PCT et ses mécanismes d'action.

---

# Chapitre 02

## **Chapitre 2 : PCT- Aspect clinique :**

### **1. Procalcitonine et maladies infectieuses :**

#### **1.1. Définitions :**

##### **1.1.1. Infection :**

C'est une réponse inflammatoire de l'organisme secondaire à la présence d'un micro-organisme (virus, bactéries, parasites, champignons), ou l'invasion d'un site normalement stérile par ce micro-organisme [49].

##### **1.1.2. Le sepsis :**

Le sepsis est la principale cause de décès par infection, surtout lorsqu'il n'est pas diagnostiqué et traité rapidement. Son diagnostic représente une urgence vitale. Il implique une réponse élaborée de l'hôte qui se caractérise par la libération d'un vaste éventail de médiateurs (plusieurs cytokines) avec de multiples effets sur les cellules, entraînant une réponse métabolique complexe. Sa gravité est directement liée à celle de tous ces éléments, notamment la réaction inflammatoire. Il est façonné par des facteurs pathogènes et des facteurs liés à l'hôte (sexe, race et autres déterminants génétiques, âge, comorbidités, environnement) avec des caractéristiques qui évoluent avec le temps [7, 50].

Le terme sepsis se définit par un dysfonctionnement d'un organe menaçant le pronostic vital provoqué par une réponse dérégulée de l'hôte envers une infection [7, 21, 50-52]. Ce dysfonctionnement peut être identifié comme une augmentation aigüe du score total SOFA ou il devient  $\geq 2$  points [50, 51]. On peut supposer que le score SOFA de base est nul chez les patients qui ne présentent pas un dysfonctionnement organique préexistant.

Quand le score SOFA est  $\geq 2$  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 [50].

De toute évidence, une exploration biologique doit être réalisée chez tous les patients atteints d'une infection et qui est soupçonnés d'avoir un dysfonctionnement d'organes, mais ce n'est pas toujours le cas pour les patients atteints d'une infection bénigne [51].

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, la fréquence respiratoire et la tension artérielle.

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% [51, 53].

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 aigue préexistante, médicaments, interventions...) [50].

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 [50].

### **1.1.3. Le sepsis sévère :** [51]

Le sepsis sévère correspond à un sepsis associant une dysfonction d'organe avec au moins un des critères suivants :

- Pression artérielle systolique (PAS) <90 mmHg ou la pression artérielle moyenne (MAP) <60 mmHg ou lactate >2.0 mmol/l.

- Ratio international de normalisation (INR) >1.5 ou un temps de thromboplasine partielle (PTT) > 60 sec.
- Diurèse <0,5 ml/kg/h pendant 2h.
- Créatininémie >177 µmol/l (20 mg/l).
- Plaquettes < 100 × 10<sup>6</sup> E/ml.
- La saturation pulsée en oxygène (SpO<sub>2</sub>) à l'air libre <90%.

#### **1.1.4. Le choc septique :**

Le choc septique est nouvellement défini comme un sous-ensemble de sepsis dans lequel des anomalies circulatoires, cellulaires et métaboliques sous-jacentes sont suffisamment profondes pour augmenter considérablement la mortalité.

Les patients en état de choc septique peuvent être identifiés par les signes cliniques de sepsis avec une hypotension persistante nécessitant des vasopresseurs pour maintenir la MAP > 65 mmHg et un taux sérique de lactate > 2 mmol/l (18 mg/dl) malgré une réanimation volumique adéquate. Avec ces critères, la mortalité hospitalière est supérieure à 40% [50, 51].

**1.1.5. Le syndrome de la réponse inflammatoire systémique :** [50, 53-55].

Le syndrome de la réponse inflammatoire systémique (SIRS) est caractérisé par au moins deux des critères suivants:

- Température > 38°C ou < 36°C.
- Fréquence cardiaque > 90 battement par minute (bpm).
- Fréquence respiratoire > 20 circulations par minute (cpm), ou une pression artérielle en CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) < 32 mmHg (4,3 kPa).
- Leucocytes > 12 000 / mm<sup>3</sup>, ou < 4 000/ mm<sup>3</sup> ou présence de cellules immatures > 10%.

#### **1.1.6. 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 (Tableau 1).



Ce score peut mesurer un dysfonctionnement organique individuel ou global [53]. Il a été créé par le groupe de travail de la société européenne de médecine de soins intensifs dans le but de créer un outil objectif décrivant les défaillances organiques et individuelles induites par le sepsis.

L'utilité de ce score a déjà été validée dans des cohortes importantes chez les patients des unités de soins intensifs [53, 55-58].

Tableau 1: Le score d'évaluation de défaillance séquentiel d'organe (SOFA) [50, 53].

Score SOFA	1	2	3	4
Respiration Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> mmHg Sao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> mmHg	<400 221-301	<300 142-220	<220 67-141	<100 <67
Coagulation plaquettes×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	<150	<100	<50	<20
Foie Bilirubine(mg/dl)	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
Cardiovasculaire 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
SNC Score de GLASGOW	13-14	10-12	6-9	<6
Rénal 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; SaO<sub>2</sub> : saturation artérielle en oxygène périphérique.*

### **1.1.7. Le score de quick SOFA : [51, 55]**

Il s'agit d'une version modifiée du score SOFA. Elle ne comprend que trois composants auxquels n'est attribué qu'un seul point à chacun. Ces composants sont les suivants :

- Le score de Glasgow  $\leq 14$  (altération de l'activité mentale, somnolence, confusion ou coma).
- Une fréquence respiratoire  $\geq 22$ cpm.
- Une PAS  $\leq 100$  mmHg.

Un score qSOFA  $\geq 2$  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 [51, 55].

Dans le but de comparer la précision diagnostique du qSOFA et des critères du SIRS et de déterminer l'impact pronostique de ce dernier, Williams et al ont réalisé une étude prospective portant sur 8871 patients hospitalisés dans le service d'urgence d'un centre médical australien, dont 4176 (47,1%) étaient atteints d'un SIRS. Celui-ci était associé à un risque accru de dysfonctionnement organique et de mortalité.

Les critères du SIRS et le qSOFA ont montré une discrimination similaire pour le dysfonctionnement organique (AUROC 0,72 vs 0,73). Le qSOFA était spécifique mais peu sensible au dysfonctionnement organique (96,1% et 29,7% respectivement).

D'autres études en Grèce, Australie et en Néo-zélande ont rapporté un résultat similaire [55-59].

#### **1.1.8. Score APACHE II:**

APACHE II (l'Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II) est un score de gravité utilisé en réanimation. Il s'agit d'un outil épidémiologique utilisé pour évaluer globalement la gravité des états des malades et les stratifier en réanimation [60, 61].

L'APACHE II ne retient que 12 variables physiologiques associées à l'âge et à un certain nombre de maladies préexistantes.

Les variables physiologiques prises à part constituent l'APS (l'Acute Physiologic Score) et sont évaluées à partir des valeurs les plus anormales des variables considérées pendant les 24 premières heures d'évolution en réanimation.

L'importance attribuée à chaque paramètre dépend de son écart par rapport à la valeur normale qui varie de 1 à 4.

La présence d'une insuffisance rénale aiguë multiplie par 2 la valeur de la variable créatininémie.

De même la notion du mode d'entrée en réanimation (en urgence) ou de manière programmée (après une intervention chirurgicale), et la présence d'un certain nombre de maladies entraînant une " dysfonction organique sévère ou une déficience immunitaire " majore le score.

Cette version du système, malgré une importante simplification et des tests de validation effectués sur un panel plus large de malades de réanimation (5 815 malades sur 13 hôpitaux) reste d'emploi difficile, et marquée par l'empirisme [61].

#### **1.1.9. Infection bactérienne systémique ou Bactériémie:**

La bactériémie est la présence de bactéries viables dans le sang. Elle est confirmée par la présence d'un germe pathogène dans les hémocultures [62].

#### **1.2. PCT et infection bactérienne :**

##### **1.2.1. Infection systémique :**

Aux urgences, la bactériémie est une infection potentiellement mortelle, dont le pronostic est très dépendant du diagnostic précoce et du traitement par des antibiotiques appropriés [60].

A l'heure actuelle, la PCT est l'un des biomarqueurs les plus précieux et les plus largement utilisés pour prédire et diagnostiquer les infections bactériennes surtout systémiques [23].

Au cours des infections bactériennes sévères avec manifestations systémiques, les taux de la PCT peuvent atteindre et même dépasser 1000 ng/ml [63].

Sa sécrétion est stimulée par plusieurs cytokines inflammatoires et des endotoxines bactériennes dans divers types tissulaires. Dans ce cas, le taux de la PCT est généralement plus élevé que celui observé dans la plupart des états inflammatoires non infectieux et chez les patients atteints d'infections virales ou fongiques.

De nombreuses études se sont penchées sur les rôles potentiels de la PCT dans le diagnostic et la prise en charge d'infections locales et systémiques [7].

D'autres études ont montré la supériorité de la PCT dans le diagnostic des infections bactériennes systémiques par rapport à d'autres marqueurs tels que la CRP, l'interleukine 6 (IL6) et l'interleukine 8 (IL8) [23, 24, 64-70].

Comparée à la CRP, la PCT a une biocinétique rapide qui se caractérise par une augmentation plus précoce des concentrations en présence d'une infection bactérienne ou d'un sepsis, et d'une diminution plus rapide une fois l'infection contrôlée. Cette cinétique favorable permet potentiellement un diagnostic plus précoce et une meilleure surveillance de la progression du sepsis [25].

### **1.2.2 .Infections localisées :**

#### **1.2.2.1. 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 [24].

De nombreuses études ont cherché à établir l'utilité de la PCT dans ces pathologies (Tableau 2). Le dosage de la PCT a été largement utilisé chez les patients qui consultent aux urgences et dont les symptômes suggèrent une infection respiratoire basse (toux, expectorations purulentes, douleurs

thoraciques, fièvre, essoufflements), puisque ni les signes cliniques ni les radiographies pulmonaires ne sont suffisamment discriminants.

En 2004, Muller et al ont mené la première étude interventionnelle à l'urgence, faisant état de la faisabilité et l'utilité de l'évaluation de la PCT pour les patients présentant une infection respiratoire basse (IRB) soupçonnée.

Dans cet essai clinique comparatif et randomisé, 243 patients se présentant aux urgences avec une suspicion d'IRB ont été inclus et assignés de façon aléatoire à une prise en charge standard ou à une prise en charge incluant le dosage de la PCT.

Les résultats de l'étude ont montré qu'une utilisation rationnelle de l'antibiotique (ATB) à l'urgence peut être considérablement améliorée chez les patients présentant une IRB soupçonnée et que pour la première fois le dosage d'un biomarqueur, en l'occurrence la PCT, pourrait déterminer de façon stratégique quels patients de l'urgence devraient recevoir une antibiothérapie.

Bien que l'épargne sur ATB diffère selon le type de l'IRB, l'avantage était évident pour l'exacerbation aiguë de la maladie pulmonaire obstructive chronique (EAMPOC) et de la bronchite aiguë, pour lesquelles les règles cliniques de prescription d'antibiotiques (ATB) ne sont pas assez sensibles ou spécifiques (pour la pneumonie acquise communautaire (PAC), l'épargne ATB était moins importante).

Le même groupe a mené d'autres études en 2006 et 2008 et a trouvé les mêmes résultats. Le dosage de la PCT peut donc aider les médecins à éviter la prescription inutile d'ATB sans modifier les résultats et à diminuer son utilisation dans le cadre des exacerbations d'asthme et de broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) [24, 71-75].

Par ailleurs, la PCT apparaît comme un marqueur spécifique mais peu sensible de l'étiologie bactérienne [76-78] et est liée à la sévérité et au pronostic de la maladie : il existe une corrélation significative entre les taux de PCT et le score APACHE II [76, 79, 80].

Tableau 2: Résumé des résultats d'observation des études évaluant la PCT dans les pneumonies.

Etude	Sujets, pathologie	Type d'étude	Objectif	Résultats
Masia en 2005, Espagne [81].	240, pneumonie	Prospective	Valeur étiologique et pronostique	Bonne valeur étiologique chez les patients ayant un score PSI bas. Bonne valeur pronostique chez les patients ayant un score PSI haut.
Huang en 2008, Etats-Unis [82].	1651, pneumonie	Prospective, Multicentrique	Valeur pronostique (mortalité à 30 jours)	La PCT peut apporter l'information pronostique et supplémentaire pour les patients à risque élevé.
Krüger en 2009, Allemagne [83].	1337, pneumonie	Prospective, multicentrique	Valeur étiologique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilité des 3 marqueurs pour distinguer les infections bactériennes typiques et les infections à germes atypiques.</li> <li>- Pas d'utilité pour distinguer les bactéries atypique des virus.</li> <li>- La PCT est corrélée au score CURB-65 (à la différence de la CRP et du taux de leucocytes).</li> </ul>
Kang en 2009, Corée [84].	87, pneumonie	Prospective	Distinction entre PAC et tuberculose pulmonaire	Le taux de la PCT est plus élevé en cas de PAC

## Chapitre 2 : PCT- Aspect clinique.

Menendez en 2009, Espagne [85].	394, PAC	Prospective	Valeur pronostique Comparaison PCT et CRP	CRP et PCT basses chez les patients cliniquement stables à 72 heures
Heppner en 2009, Allemagne [86].	17, âge >70 ans PAC	Observation	Valeur pronostique Comparaison entre les : CRP, leucocytes, PCT et score CURB-65	Croissance plus importante de la PCT en 24h dans le groupe des patients décédés.
Jager en 2009, Pays-Bas [87].	18, légionellose	Rétrospective	Pronostique cinétique	Une valeur de PCT élevée au cours du traitement est un indicateur d'évolution défavorable.
<i>PSI : indice de sévérité de pneumonie ; PAC : pneumonie acquise communautaire ; PCT : procalcitonine ; CRP : C réactive protéine ;</i>				

### **1.2.2.2. 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 [88].

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 [77].

Par ailleurs, une valeur unique de la PCT est insuffisante pour prédire l'évolution de la pyélonéphrite [89].

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 [90, 91].

### **1.2.2.3. 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 [92].

Dans le contexte de l'utilité de dosage de la PCT dans le diagnostic de méningite bactérienne, plusieurs études ont été faites chez plusieurs tranches d'âge.

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% [93].

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% [94, 95].

De nombreuses études comparatives ont été réalisées au fil du temps sur la PCT sérique et d'autres paramètres tels que la CRP, l'analyse de l'LCR (la cytologie et la biochimie) dans diverses situations (avec ou sans coloration de Gram).

La PCT sérique reste toujours un excellent marqueur de différenciation entre la méningite d'origine bactérienne et la méningite virale avec une sensibilité et une spécificité allant jusqu'à 100% aux taux supérieurs à 0.2 ng /ml [96-99]. Mais avec des faux négatifs lors de méningite à listeria monocytogenèse et à hémophiles influenza [100, 101].

#### **1.2.2.4. 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 [102].

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 [102, 103].

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 [104, 105].

Selon Mirandal et après une chirurgie élective du cancer colorectale, la mesure de la PCT au troisième jour postopératoire pourrait être utilisée dans la prédiction précoce de l'infection intra abdominale [24].

### **1.2.3. Rôle de la PCT pour identifier le type du germe :**

La capacité diagnostique de la PCT, peut être influencée par le type de germe en cause. Ainsi, chez les patients présentant un sepsis clinique, une bactériémie gram négatif (GN), pourrait être associée à des valeurs de la PCT supérieures à celles trouvées dans les bactériémies gram positif (GP), quelle que soit la gravité de la maladie et pourrait aider au choix de l'antibiothérapie de première intention [60, 4, 33, 106-109].

Par contre, des taux plus faibles sont observés en présence d'infections dues à des bactéries atypiques (telles que *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* et *pneumoniae* et *Pneumocystis carinii*...) [4, 33].

La différence dans la composition de la membrane bactérienne entre les bactéries à GN et les bactéries à GP peut expliquer l'inégalité de la libération de la PCT.

Le principal composant membranaire des bactéries GN est la couche de LPS (le principal composant de l'endotoxine) et celui des bactéries GP est la couche de peptidoglycane (appelée encore la muréine). L'élévation de la PCT pourrait être liée aux caractéristiques de l'agent pathogène.

Il a été démontré in vitro que la valeur de la PCT était significativement plus élevée dans le cas de culture de cellules humaines stimulées par le LPS que dans celles stimulées par le muramyl dipeptide (un composant de la membrane externe de la bactérie GP) [107].

Charles et al, ont signalé qu'une valeur limite de 16 ng/ml de la PCT est corrélée à une sensibilité de 75 % et une spécificité de 82,2 % pour distinguer le sepsis par GN du sepsis par GP [107].

Chez les patients atteints d'endocardite infectieuse, il a été également retrouvé, une supériorité significative des valeurs de PCT dans les cas de bactériémie à GN, comparativement aux cas de bactériémie à GP [109].

D'autre part, la capacité pronostique peut être influencée par le type de germe en cause, dont le taux de mortalité était significativement plus élevé chez les patients atteints d'une de bactériémie par GN que chez les patients atteints d'une bactériémie par GP [109].

### **1.3. 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 [93, 94, 96, 97, 101, 110].

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 différerait 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 [111].

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 [112, 113].

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.

#### **1.4. 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 [114].

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 aiguë [115].

#### **1.5. 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 [116].

Dans ce cadre, plusieurs études ont été faites pour déterminer le rôle de la PCT dans le diagnostic et le suivi de ces infections [117-120].

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 [116].

## **2- Procalcitonine et maladies non infectieuses :**

### **2-1-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 [4, 121].

Selon Kyu Man Lee, dans les 48 premières heures (en particulier entre 14 et 24 heures après la brûlure), la PCT peut être un indicateur utile de sepsis et de mortalité chez les brûlés [122].

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 [4, 123].

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 [4].

Pendant la période SIRS tardif post traumatique, la PCT peut être un indicateur adéquat d'infection bactérienne grave [124].

### **2-2-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 œdémateuse, 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 [125].

De nombreuses études ont cherché à établir l'utilité du dosage de la PCT dans la prise en charge de cette pathologie.

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 [126]. Elle reste, néanmoins, basse au cours des formes aiguës œdémateuses et dans les cas de pancréatite d'étiologie alcoolique [4, 127, 128].

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 [129].

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) [4].

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% [130].

Ce marqueur reste bas, par rapport à son taux dans le cas de surinfection, si la nécrose demeure stérile [4, 127, 130].

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 [4].

### **2.3. 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 [7, 8, 23, 24, 30, 131].

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 [30].

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.

La population de l'étude a été subdivisée en trois groupes :

- Un qui présente une fièvre tumorale avec aucune preuve clinique, radiologique ou microbiologique d'infection.
- Un qui présente une infection bactérienne localisée (IBL).
- Un qui présente une infection bactérienne systémique (IBS).

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 [132].

#### **2.4. Choc cardiogénique :**

Le choc cardiogénique est une insuffisance circulatoire aiguë en lien avec une diminution du débit cardiaque (DC) et une congestion pulmonaire (œdème).

Cet état correspond à une inadéquation entre l'apport et la demande tissulaire en oxygène de l'organisme [133]. 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% [134, 135].

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 [136]. La PCT fait l'objet de nombreuses études dans ce contexte où des augmentations légères ou non signalées ont été observées [1, 21, 52, 136].

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 [136-138].

En outre, des taux élevés de la PCT ont été observés chez les patients souffrant d'un choc cardiogénique grave ou prolongé [7, 131].

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 [21].



### **2.5. 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 systémique 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 [12, 139-145].

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 [139].

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 [139, 142, 146].

Tableau 3: Les indications de la mesure de la PCT autres qu'une infection bactérienne ou fongique [146].

Condition	Commentaires/pic	Fourchette prévue
Chirurgie, traumatisme et brûlure.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Valeurs maximales le premier jour, déclinant rapidement.</li> <li>- Le pic de CRP le 2<sup>èm</sup> ou le 3<sup>ème</sup> jour, déclinant lentement (1-2 semaines).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,5 &lt; PCT &lt;1 ng/ml pour les traumatismes périphériques, non abdominaux, ou chirurgie abdominale mineure.</li> <li>- &lt; 2 ng/mL pour une chirurgie abdominale, un traumatisme ou une chirurgie cardiaque.</li> <li>- &gt; 2 ng/mL pour chirurgie rétropéritonéale ou abdominale ou transplantation hépatique.</li> </ul>
Choc cardiogénique	Initialement faible, mais augmente dans les trois premiers jours.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peut être intermédiaire à élevé (p. ex de 0,5 à 10 ng/ml).</li> </ul>
Défaillance multi-organique (MODS), grave SIRS (étiologie diverse : infection virale sévère, pancréatite, coup de chaleur).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmente avec la sévérité.</li> <li>- Après injection de cytokines pro-inflammatoires ou application d'anticorps antilymphocytes (lymphocytes atténués par des corticostéroïdes).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 0.5 ng/ml à 2 ng/ml et rarement &gt;10 ng/ml.</li> </ul>
Pancréatite sévère	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Une valeur faible de la PCT indique une pancréatite moins grave ou œdémateuse.</li> <li>- Infection peu probable.</li> <li>- Les niveaux élevés sont liés à la gravité, au dysfonctionnement des organes et à la nécrose infectée.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt;0,2 ng/mL : pancréatite légère ou œdémateuse.</li> <li>- 0,5 ng/ml à 10 ng/ml : pancréatite sévère.</li> </ul>

## Chapitre 2 : PCT- Aspect clinique.

Troubles auto-immuns	<p>L'induction dépend du type :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Pas ou peu d'induction en cas de : Polyarthrite rhumatoïde, arthrite chronique, sclérodermie systémique, amyloïdose, thyroïdite, psoriasis, maladie inflammatoire intestinale, lupus systémique érythémateux.</li> <li>- Peut être élevé en cas de : Syndrome de Kawasaki, Syndrome de Good Pasture, vascularite à anticorps anti-neutrophiles positifs, hépatite auto-immune ou cholangite sclérosante primitive, maladie de Still.</li> </ul>	<p>-Habituellement inférieure à 0,3 à 0,5 ng/ml. Dans certaines situations, une augmentation significative supérieure à 1 ng/ml allant jusqu'à 10 ng/ml a été observée.</p>
Dysfonction rénale ou hépatique grave	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Élévation chronique et modérée, seulement en cas de dysfonctionnement grave (dialyse, avant la dialyse).</li> <li>- Peut diminuer pendant l'hémodilution et après l'apparition de l'hémodialyse.</li> <li>- Cas dont l'augmentation a été signalée au cours de l'insuffisance hépatique aiguë.</li> </ul>	<p>- Dans la plage inférieure entre 0,1 et 2 ng/ml, une élévation constante.</p>
Après une réanimation prolongée. Infarctus du myocarde	Pic le 1 <sup>er</sup> jour.	Seulement en cas de CPR (Cardiopulmonary Resuscitation) prolongée, les niveaux sont en relation avec le pronostic après la CPRS. Très faible augmentation après infarctus du myocarde.
Nouveau-nés	Pic le 1 <sup>er</sup> et le 2 <sup>em</sup> jour.	Utiliser une plage de référence adaptée.
Stade terminal de la maladie tumorale.	- Augmentation lente. Induction para néoplasique très rare, toujours par un carcinome à cellules C.	Faible (0,5 à 2 ng/ml).
Rhabdomyolyse	Aiguë	Peut être très élevé.

---

# Chapitre 3

**Chapitre : PCT- Aspect analytique :**

Le dosage de la PCT passe par trois étapes :

1-Etape pré-analytique.

2-Etape analytique.

3-Etape post analytique.

**1-Etape pré-analytique :**

La PCT est une molécule stable avec une demi-vie de l'ordre de 20 à 24 heures qui la rend plus facile à doser et à utiliser en pratique clinique. Elle est peu dégradée, même si l'échantillon est conservé à température ambiante.

La décomposition de la PCT, après recueil des échantillons, est très lente : 2 % par heure au cours des trois premières heures. Ce taux chute à 0.2% par heure au cours des heures suivantes. La PCT est donc stable plusieurs heures à température ambiante, plusieurs jours à 4 °C et plusieurs mois à l'état congelé [147, 148].

La PCT peut être déterminée dans le sang veineux ou artériel bien que la concentration en PCT mesurée dans le sang artériel soit plus élevée que dans le sang veineux (approximativement de 4%) [149].

Elle peut être dosée indifféremment sur plasma (hépariné) ou sur sérum [147, 149].

Des cycles de congélation/décongélation successifs des échantillons, n'ont pas d'effets sur le dosage de la PCT et au-delà de 3 cycles, le pourcentage de décroissance est d'environ 2%.

Les renseignements cliniques du patient doivent être mentionnés afin de faciliter l'interprétation des résultats : âge, antécédents, pathologie suspectée, antibiothérapie instaurée, traitement par cytokine [8].

**2-Etapes analytique :**

Toutes les méthodes de dosage de la PCT ont le même principe immunologique en sandwich (formation du complexe antikatacalcine-PCT-anticalcitonine) (Figure 9).

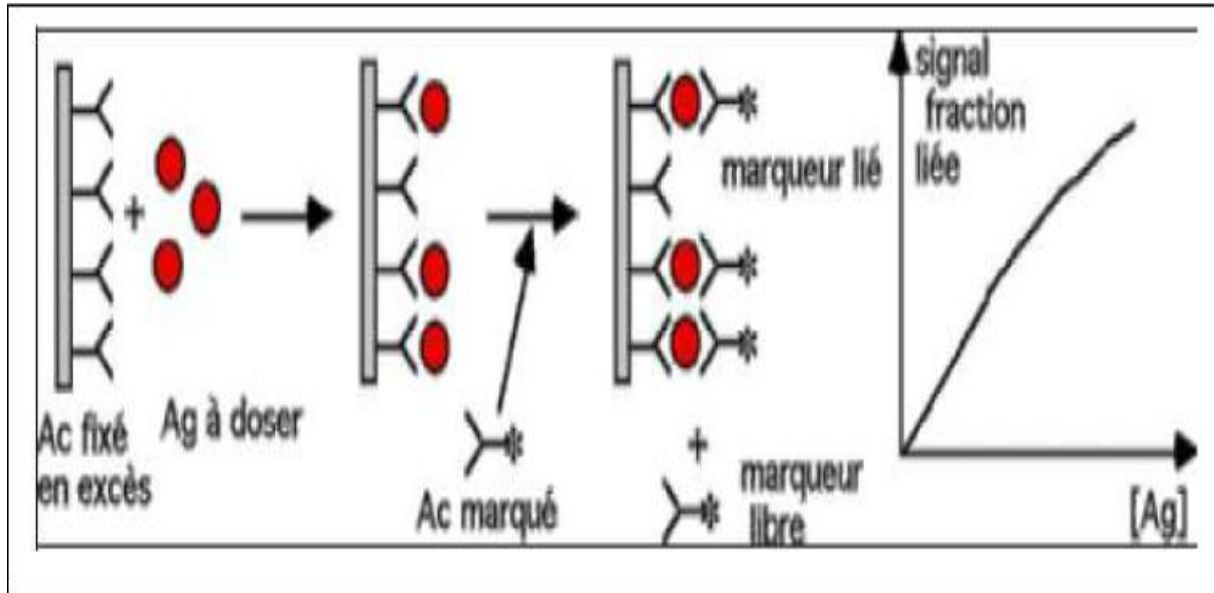


Figure 9: Schéma représentant la technique du dosage de la PCT selon le principe immuno-sandwich.

[<http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/lafont/dosages/D3.html>].

## **2.1. Description des méthodes de dosage :**

On distingue deux types de dosage : quantitatif et semi-quantitatif.

### **2.1.1. Dosage quantitatif:**

Deux méthodes ont été développées:

#### **2.1.1.1. Méthode manuelle:**

Méthode immuno-luminométrique de BRAHMS PCT sensitive LIA (PCT® LIA Brahms®) dont la sensibilité fonctionnelle est de 0.03 ng/ml [4]. Elle utilise un anticorps monoclonal anti-katacalcine immobilisé sur la paroi d'un tube et un anticorps monoclonal anti-calcitonine couplé à un luminophore dérivé de l'acridinium.

En présence de la PCT, un complexe anti-katacalcine-PCT-anti-calcitonine est formé et sera mesuré par un luminomètre. L'intensité du signal est proportionnelle à la concentration sérique de la PCT [150].

### **2.1.1.2. Méthodes automatiques :**

Plusieurs automates existent sur le marché :

#### **2.1.1.2.1. Dosage en immuno-luminométrie : LIAISON (BRAHMS) :**

La LIAISON (BRAHMS) est un essai automatisé qui utilise la même technique que la méthode de PCT® LIA Brahms® (figure 10), utilisant deux anti-corps monoclonaux différents, hautement spécifiques dont l'un est fixé sur la phase solide (particules magnétiques) et l'autre est le conjugué. Sa sensibilité fonctionnelle est de 0.24 ng/ml [149].



Figure 10: LIAISON BRAHMS.

[<https://www.procalcitonin.com/pct-assays/pct-liaison.html>].

#### **2.1.1.2.2. Immuno-dosage en électro-chimiluminescence :**

Il s'agit du test Elecsys PCT qui s'utilise sur les analyseurs Elecsys et Cobas modular E170 produits par le laboratoire ROCHE (figure 11).

L'électro-chimiluminescence (ECL) ou chimiluminescence électro-générée est un phénomène d'émission de la lumière déclenchée par une réaction électrochimique initiale. Cette réaction de transfert d'électrons se produisant directement à la surface d'une électrode induit une cascade de réactions chimiques [151].



Figure 11: Analyseur Elecsys; Cobas modular E 170.

[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].

**2.1.1.2.3. Dosage immuno-enzymatique: VIDAS (BRAHMS) :**

Technique immuno-enzymatique qui utilise un anticorps sur lequel est fixée une enzyme [152]. Elle se caractérise par une sensibilité de 0,1 ng/ml (figure 12) [147].



Figure 12: VIDAS PCT BRAHMS. [<http://ibscgmedical.net/produit/mini-vidas/>].



**2.1.1.2.4. Immunodosage en phase homogène : Kryptor (BRAHMS) et (compact)**

Il s'agit d'une technique sandwich en phase homogène time resolved amplified cryptate emission (TRACE), avec des anticorps monoclonaux murins anti-katacalcine conjugués au cryptate, se fixant à la région carboxy-terminale et anticorps polyclonaux de mouton anti-calcitonine, se fixant à la région médiane de la PCT. Elle a une sensibilité fonctionnelle de 0.06 ng/ml [153] (figure 13).



Figure 13: Kryptor PCT BRAHMS.

[<https://www.procalcitonin.com/pct-assays/pct-sensitive-kryptor.html>].

**2.1.2. Dosage semi-quantitatif :**

Une seule technique de dosage semi-quantitatif a été développée : immunochromatographique de type sandwich en phase solide, le BRAHMS PCT QUICK TEST (PCT-Q) (figure 14).

Il s'agit d'un test unitaire à lecture visuelle et d'utilisation facile en 30 minutes (sans appareillage), adapté aux situations cliniques nécessitant une orientation diagnostique en urgence. Le sérum placé dans la zone de dépôt se trouve mis en contact avec un anticorps monoclonal de souris anti-katacalcine couplé à de l'or colloïdal.

En présence de la PCT, le complexe formé va migrer sur une membrane de nitrocellulose et sera immobilisé grâce à des anticorps de mouton anti-calcitonine

fixée sur la membrane. Après l'oxydation de l'or colloïdal, la PCT sera donc visualisée sous la forme d'une bande rouge dont l'intensité sera proportionnelle à sa concentration sérique.

Une seconde bande correspondant à l'anticorps couplé à l'or colloïdal apparaît à l'extrémité de la membrane de migration et constitue un contrôle interne. La lecture se fait en comparant l'intensité de la coloration de l'échantillon par rapport à une carte de référence qui comporte 4 bandes d'intensité différentes permettant ainsi de tirer un résultat semi-quantitatif :

PCT : < 0,5 ; [ 0,5-2 ] ; [2-10] et > 10 ng/ml [150, 153].

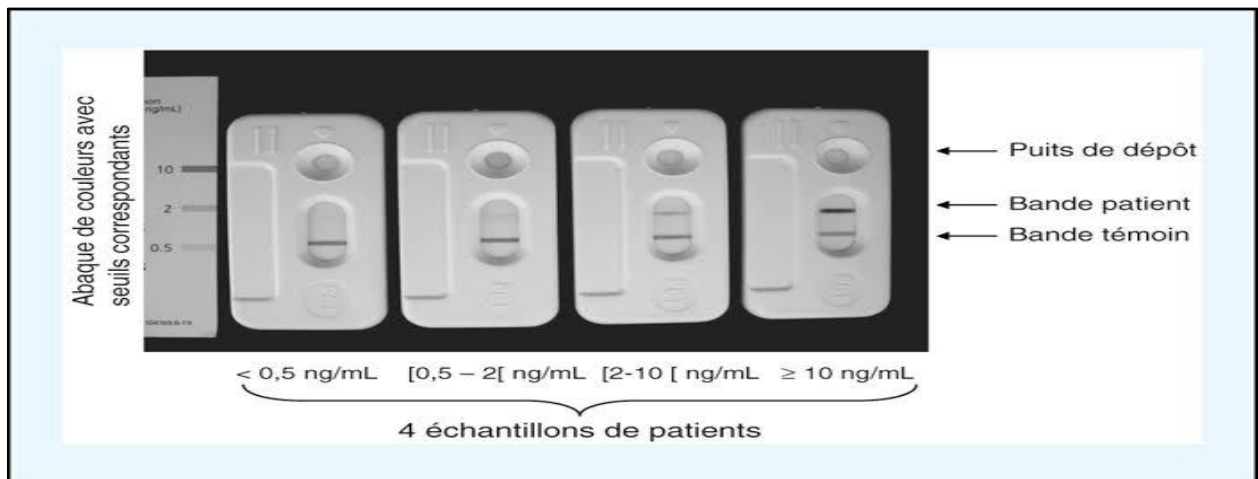


Figure 14: BRAHMS PCT Quick test.

[[https://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/utilization\\_au\\_quotidien\\_de\\_la\\_procalcitonin\\_dans\\_un\\_service\\_de\\_soins\\_intensifs\\_comparaison\\_de\\_la\\_technique\\_semi\\_quantitative\\_pct\\_q\\_brahms\\_a\\_celle\\_automatisee\\_pct\\_kryptor\\_290472/article.phtml](https://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/utilization_au_quotidien_de_la_procalcitonin_dans_un_service_de_soins_intensifs_comparaison_de_la_technique_semi_quantitative_pct_q_brahms_a_celle_automatisee_pct_kryptor_290472/article.phtml)].

## **2.2. Comparaison des méthodes :**

La technique semi-quantitative PCT-Q semble bien adaptée pour une évaluation rapide et fiable des concentrations plasmatiques de la PCT dans le diagnostic d'urgence. Elle ne nécessite ni automate dédié, ni technicité complexe. Par contre, elle préconise une maîtrise de sa réalisation dans l'évaluation visuelle des résultats notamment pour les concentrations de la PCT proches du seuil de 0,5 ng/ml et elle se limite à une quantification approximative.

On rappellera également que les prélèvements hémolysés seront exclus, car ils pourront gêner la lecture et par conséquent l'interprétation du test [153].

En 2009, des études ont montré l'interférence des facteurs rhumatoïdes dans le dosage de la PCT par PCT®-Q.

Les facteurs rhumatoïdes sont des immunoglobulines, généralement de classe IgM pouvant interférer avec les dosages des tests immunologiques et plus particulièrement avec les techniques « sandwich ». La réaction faussement positive observée en PCT®-Q pourrait s'expliquer par les facteurs rhumatoïdes qui seraient capables d'interagir avec l'anticorps de capture (anti-calcitonine) et l'anticorps signal (anti-katacalcine conjugué à l'or colloïdal) et ce, même en absence de la PCT.

L'absence d'interférence avec la technique Brahms PCT® LIA, dont le principe est proche de celui de la PCT®-Q, pourrait être liée à la composition différente des tampons entre les deux trousse, et notamment à la présence d'agent bloquant dans la technique d'immuno-luminométrie.

A noter un autre cas d'interférence analytique avec la technique Brahms PCT®-Q, interférence liée à un effet HAMA (heterophil human antimouse antibody).

Dans ce cas, Il s'agit d'un anticorps humain dirigé contre les différents motifs antigéniques d'immunoglobulines animales d'origines multiples (après immunisation par des vaccins préparés sur tissu animal, contacts fréquents avec les animaux, et utilisation d'anticorps monoclonaux de souris dans le cadre d'immunothérapies).

Un résultat positif trouvé avec la méthode PCT®-Q n'est pas retrouvé lors de la mise en œuvre de la méthode quantitative Brahms PCT® LIA [150].

Les techniques quantitatives ont une bonne sensibilité fonctionnelle et sont utilisées pour le suivi des concentrations de la PCT et les mesures quotidiennes de routine [154].

**3. Etape post-analytique :**

**3.1. Valeur de référence : [8]**

-Sujet sain adulte : PCT < 0.5 (ng/ml)

-Nouveau-né :

L'âge (heures)	PCT (ng/ml)
0-6	< 2
6-12	<8
12-18	<15
18-30	<21
30-36	<15
36-42	<8
42-48	<2

**3.2. Interprétation : [8]**

- 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 15).

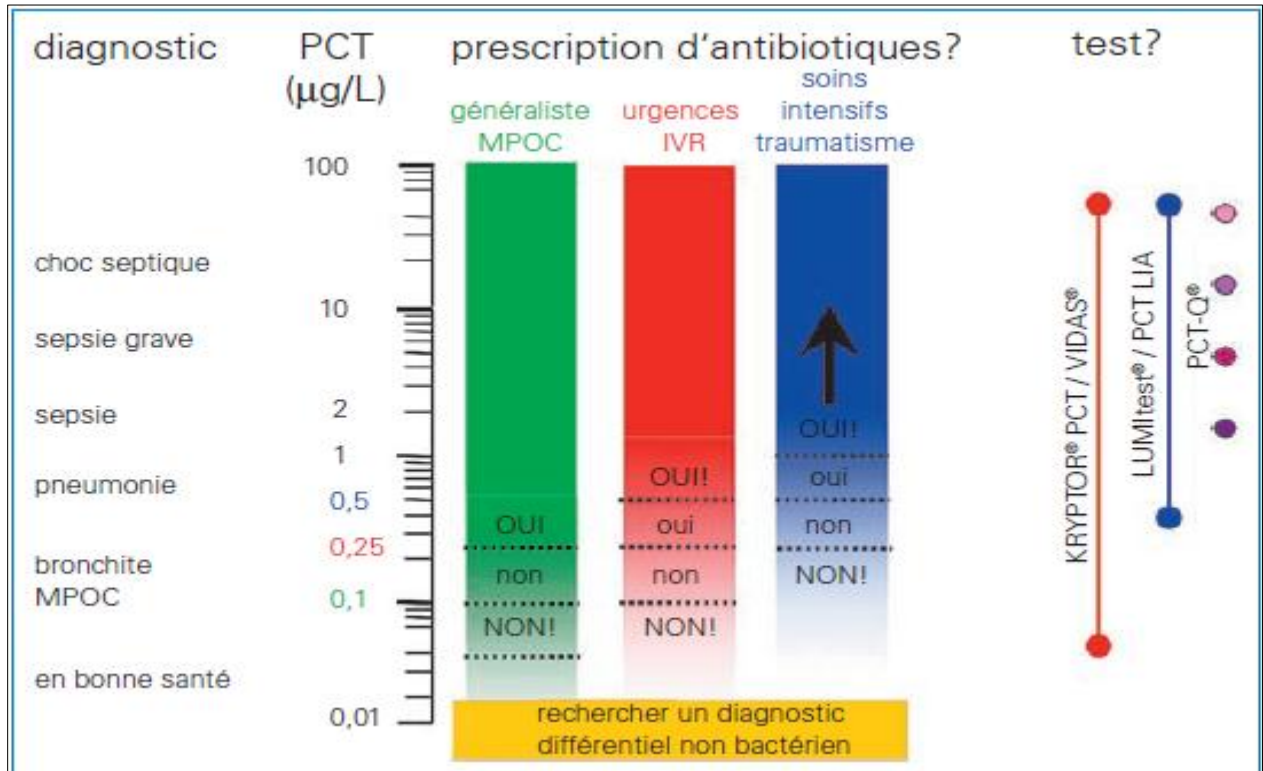


Figure 15: Sensibilité de différents tests mesurant la PCT, et intervalles de cut-off servant au diagnostic d'une infection bactérienne, montrant ainsi l'induction pour une antibiothérapie en fonction du secteur de patients (des soins ambulatoires aux soins intensifs).

[Beat M et al. Procalcitonine. Forum Med Suisse 2008; 8(21):388–390].

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

### 3.3. Limites du dosage de la PCT :

#### 3.3.1. Causes de fausses valeurs élevées de la PCT (valeurs élevées en dépit de l'absence manifeste d'infection bactérienne): [60, 147, 155]

- Traumatisme sévère, inflammation, Syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (ARDS), suite à de grandes opérations, des brûlures sévères ou des coups de chaleur.
- Taux élevés de cytokines, comme lors de l'administration de globulines anti thymocyte dans le traitement de réactions de rejet ou dans celui de la fièvre familiale périodique.

- Syndrome d'hyper-IgD.
- Physiologique, chez les nouveau-nés : L'accroissement est probablement associé à la colonisation bactérienne de l'intestin initialement stérile du nouveau-né.
- Lors d'insuffisance rénale préterminale sous hémodialyse.
- Lors d'infections non bactériennes, comme la malaria, ou d'infections systémiques d'origine fongiques (valeurs très variables).
- Lors de tumeurs produisant de la calcitonine (comme le carcinome médullaire de la thyroïde, les carcinoïdes, les carcinomes à petites cellules du poumon avec production hormonale paranéoplastique).
- La maladie de Kawasaki.

**3.3.2. Causes de fausses valeurs basses de la PCT (valeurs basses en dépit d'une infection bactérienne): [60, 147, 155]**

- 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 04

## **Chapitre : PCT en réanimation :**

Le sepsis qui se définit par un dysfonctionnement des organes (dysfonctionnement provoqué par une réponse dérégulée de l'hôte envers une infection) est la principale cause de mortalité en réanimation [1, 7].

Son diagnostic précoce ainsi que l'identification des patients les plus graves sont nécessaires pour une prise en charge rapide synonyme d'amélioration du pronostic. Il est délicat, car ses principaux signes sont communs aux autres causes non infectieuses d'inflammation systémique.

La distinction entre SIRS et sepsis peut se faire par l'identification d'un micro-organisme, mais les techniques de cultures microbiologiques présentent de nombreuses limites. L'utilisation empirique d'antibiotiques à large spectre favorise quant à elle le développement de germes multi-résistants [1].

Aucun marqueur biologique n'est apparu comme étant le marqueur diagnostique et pronostique hautement sensible et spécifique du sepsis.

Depuis quelques années, l'attention s'est portée sur la PCT où de nombreuses études ont évalué l'intérêt de ce marqueur chez les patients hospitalisés en réanimation dans diverses situations où il est difficile de différencier l'origine infectieuse ou non de la réponse inflammatoire systémique: infection, états de choc, pancréatite, brûlures étendues, période postopératoire, polytraumatisme [4].

Donc nous pouvons déduire trois intérêts principaux de la PCT dans l'unité des soins intensifs :

- Intérêt diagnostic.
- Intérêt pronostic.
- Intérêt dans le monitoring des antibiotiques.

### **1. Intérêt diagnostic :**

#### **1.1. Diagnostic des infections nosocomiales :**

Si la PCT semble être un bon bio-marqueur diagnostique d'infection bactérienne communautaire, son intérêt comme outil diagnostique dans les infections nosocomiales semble limité.



Hormis une étude, dont les résultats sont discutables en raison du faible nombre de sujets inclus, les résultats montrent que la PCT n'est pas un bon marqueur diagnostique des infections nosocomiales.

Le seul intérêt de la PCT est probablement son utilisation en cinétique : une élévation du taux de la PCT par rapport à un taux effectué dans les cinq jours précédents permet d'affirmer avec une bonne valeur prédictive positive l'existence d'une infection nosocomiale.

À l'inverse, lorsqu'un taux de la PCT est très bas ( $< 0,1$  ng/ml) le jour de la suspicion d'infection et qu'il reste très bas 12 à 24 heures plus tard (toujours  $< 0,1$  ng/ml), la probabilité que le patient ait une infection est quasi nulle.

Pour les suspicions d'infections nosocomiales en réanimation, la faible valeur diagnostique de la PCT ne permet pas de l'utiliser pour initier un traitement antibiotique car la gravité des maladies justifie l'introduction d'un traitement antibiotique et de réévaluer la situation après 24 à 48 heures, en fonction des résultats des prélèvements bactériologiques et de l'évolution de la PCT [156].

En Grèce, à l'hôpital universitaire Alexandroupolis dans l'unité des soins intensifs, une étude cohorte s'est spécifiquement intéressée à la cinétique de la PCT dans les bactériémies sur cathéter.

Une élévation de  $0,20$  ng/ml de la valeur de la PCT le jour de la suspicion d'infection par rapport à sa valeur dans les 4 jours précédents était associé à une précision significative de diagnostic pour une bactériémie sur cathéter (avec une sensibilité de 96% et une spécificité de 95%).

Enfin, la PCT semble être un bon marqueur de diagnostic de bactériémie sur cathéter par rapport aux autres marqueurs inflammatoires (CRP, globules blancs) [157].

## **2.2. Diagnostic du sepsis :**

En milieu de réanimation, la PCT est un marqueur prédictif précoce du sepsis surtout d'origine bactérienne [106]. Plus de 600 études se sont intéressées à l'apport de la PCT dans le diagnostic de sepsis. Les études réalisées dans le

champ de la réanimation sont également nombreuses et ont fait l'objet de plusieurs méta-analyses qui se contredisent entre elles.

En 2006, Uzzan et al ont réalisé une méta-analyse regroupant 25 études statistiquement exploitables, représentant 1428 patients septiques dont 372 présentant un choc septique. Leurs conclusions étaient que la PCT représentait un bon marqueur diagnostique d'infection en réanimation.

En 2007, Tang et al sont arrivés à des résultats opposés : après analyse conjointe de 18 études, la PCT ne permettait pas de différencier efficacement le SIRS et le sepsis chez les patients sévèrement atteints [1].

Malgré ces contradictions, le dosage de la PCT faisait preuve d'une performance supérieure à celle de la CRP pour diagnostiquer un sepsis (meilleures sensibilité et spécificité) [33].

Lorsque les valeurs de la PCT sont  $<0,25$  ng/ml en service d'urgences, et  $<0,5$  ng/ml en unité de soins intensifs, la probabilité d'exclure un sepsis est très forte (figure 15) [7].

Initialement, la PCT était considérée comme spécifique d'une infection, mais des élévations de sa concentration ont été constatées dans de nombreuses autres situations cliniques, fréquemment rencontrées en réanimation : chirurgie lourde ou polytraumatismes, post-chirurgie cardiaque, brûlures sévères, choc cardiogénique, coup de chaleur, syndrome d'activation macrophagique, maladie du greffon contre l'hôte, certaines maladies auto-immunes, et également durant les premiers jours après la naissance [1].

Le tableau « 4 » représente les gammes de référence et interprétation des concentrations des taux de la PCT dans le sang en unité de réanimation.

Tableau 4: Gammes de référence de la PCT et interprétation des niveaux plasmatique dans une unité de soins intensifs [7].	
PCT <0,05 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valeurs constatées chez les individus sains (âge ≥3 jours).</li> <li>• Aucune indication d'inflammation ou d'infection.</li> </ul>
PCT <0,5 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réponse inflammatoire mesurable, mais non significative cliniquement.</li> <li>• Inflammation ou infection locale possible.</li> <li>• Faible risque de sepsis.</li> </ul>
PCT ≥0,5 et <2 ng/mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réponse inflammatoire systémique significative mais modérée.</li> <li>• Une infection est possible, mais d'autres conditions sont également connues pour provoquer de tels niveaux de la PCT (par exemple : traumatisme grave, chirurgie, brûlures importantes, choc cardiogénique...).</li> <li>• Sepsis probable en cas d'infection attestée (fongique ou bactérienne).</li> <li>• Suivi des niveaux de la PCT recommandés (6-24 heures).</li> </ul>
PCT ≥2 et <10 ng/mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réponse inflammatoire systémique grave, très probablement due à une infection bactérienne systémique et à un sepsis, à moins que d'autres causes ne soient connues.</li> <li>• Risque élevé de développer un dysfonctionnement de plusieurs organes.</li> <li>• Mauvais résultat.</li> <li>• Mesure quotidienne recommandée des niveaux de la PCT.</li> <li>• Si les valeurs restent élevées, il convient de reconsidérer le traitement.</li> </ul>
PCT ≥10 ng/mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réponse inflammatoire systémique grave, généralement liée à un sepsis bactérien ou à un choc septique.</li> <li>• Fréquemment associé à un dysfonctionnement grave de plusieurs organes.</li> <li>• Risque élevé de mortalité.</li> <li>• Mesures quotidiennes des niveaux de la PCT recommandées.</li> <li>• Si les valeurs restent élevées il convient de reconsidérer le traitement.</li> </ul>

## **2. Intérêt pronostic :**

A côté de l'utilisation diagnostique de la PCT, les applications pronostiques sont peut être les plus intéressantes en pratique clinique dès l'admission ou au cours de l'évolution en réanimation.

Les patients qui s'améliorent et survivent ont une diminution de la PCT dans les 4 à 8 j suivant l'admission.

À l'inverse, la PCT augmente ou persiste élevée chez les patients qui décèdent. Donc ses valeurs augmentaient graduellement en fonction de la gravité 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 16), ou les scores de gravité comme le score SOFA, APACHE II ou PSI [4, 60].

Pour les patients ayant développé une infection nosocomiale, plusieurs études ont montré que les taux de la PCT le jour du diagnostic de l'infection et les jours suivants étaient prédictifs de l'évolution.

Si la PCT est basse le jour du diagnostic de l'infection et reste basse, le pronostic est plutôt bon. De plus, l'augmentation des taux de la PCT sous traitement est prédictive de l'évolution de la maladie.

Si la PCT baisse sous traitement, l'évolution est en règle générale 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].

Les performances de la PCT dans ce contexte, étaient les meilleures comparativement aux différents paramètres tel que la TNF- $\alpha$ , l'IL-6, l'IL-8, la CRP ou le taux de lactates [4, 60].

Deux études ont été faites en 2009 et 2010 chez le sujet âgé dans l'unité d'urgence. L'une est certes une étude cas-témoin mais avec le LUMI-T et en mesure unique, alors que l'autre n'est qu'une série de cas.

Les deux études concluent au potentiel intéressant de la PCT, notamment en mesure sériée [156].

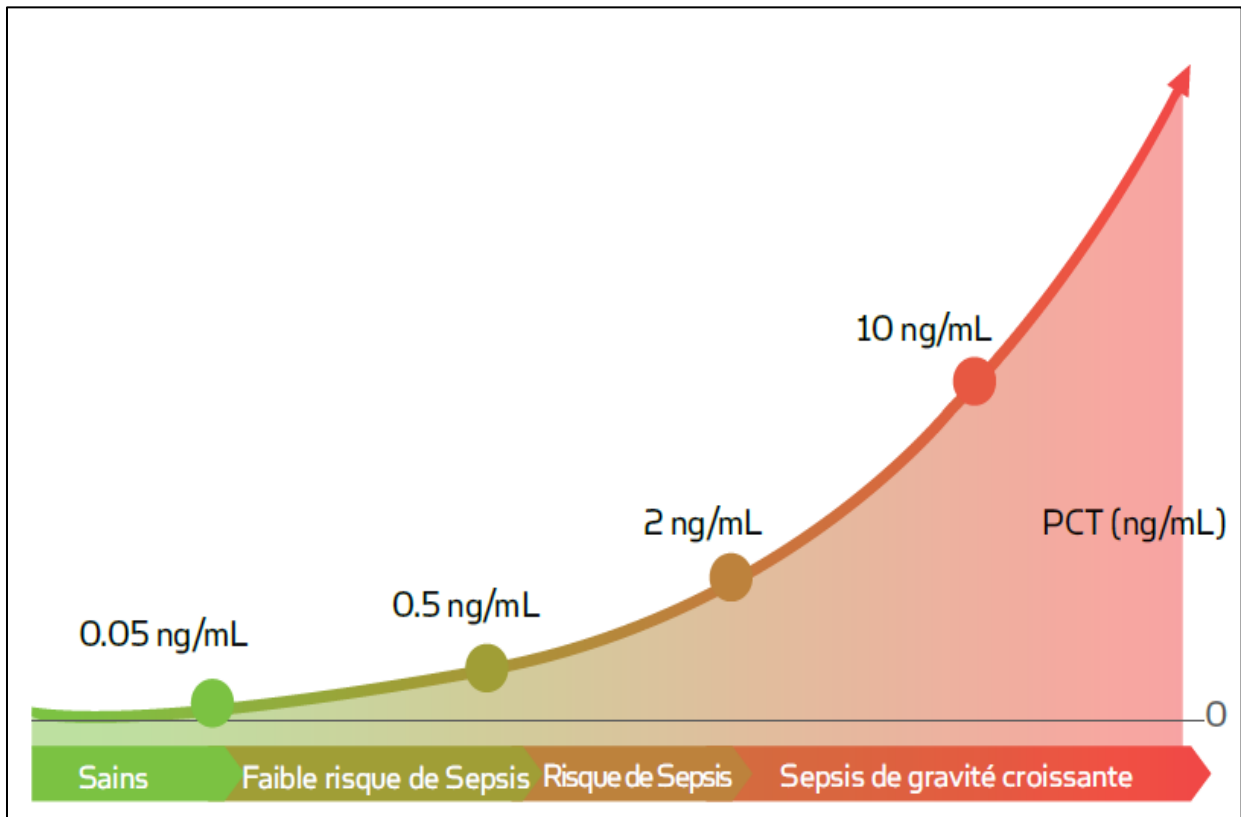


Figure 16: Valeurs de la PCT en fonction de la gravité de l'infection et/ou sepsis chez des patients en unité de soins intensifs.

[ 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].

### **3. Intérêt dans le monitoring des antibiotiques :**

Le monitoring de l'antibiothérapie en réanimation est un atout important pour guider le réanimateur dans la gestion des états septiques sévères [106].

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 [158].

Actuellement, la durée de l'antibiothérapie est basée sur des preuves d'Evidence Based Medicine de grade E [159]. 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 [158, 159].

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.

### **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) [160, 161].

En plus, la sensibilité et la spécificité de la PCT initiale sont insuffisantes et ses valeurs élevées (> 1ng/ml) sont fréquentes en réanimation [160].

### **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 [33, 108, 156, 158-160]. 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 18).

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 48<sup>eme</sup> 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 [33, 156, 161].

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 [158, 162].

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 17) [158].

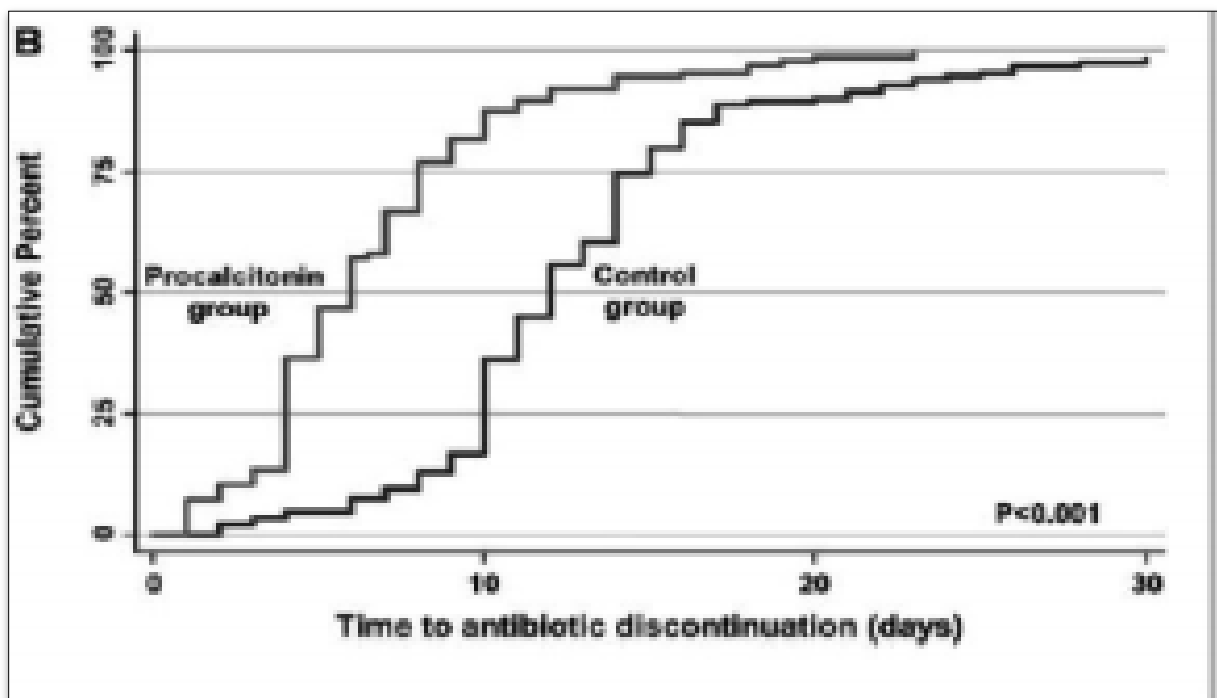


Figure 17: Economie de 6 jours d'antibiothérapie.

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

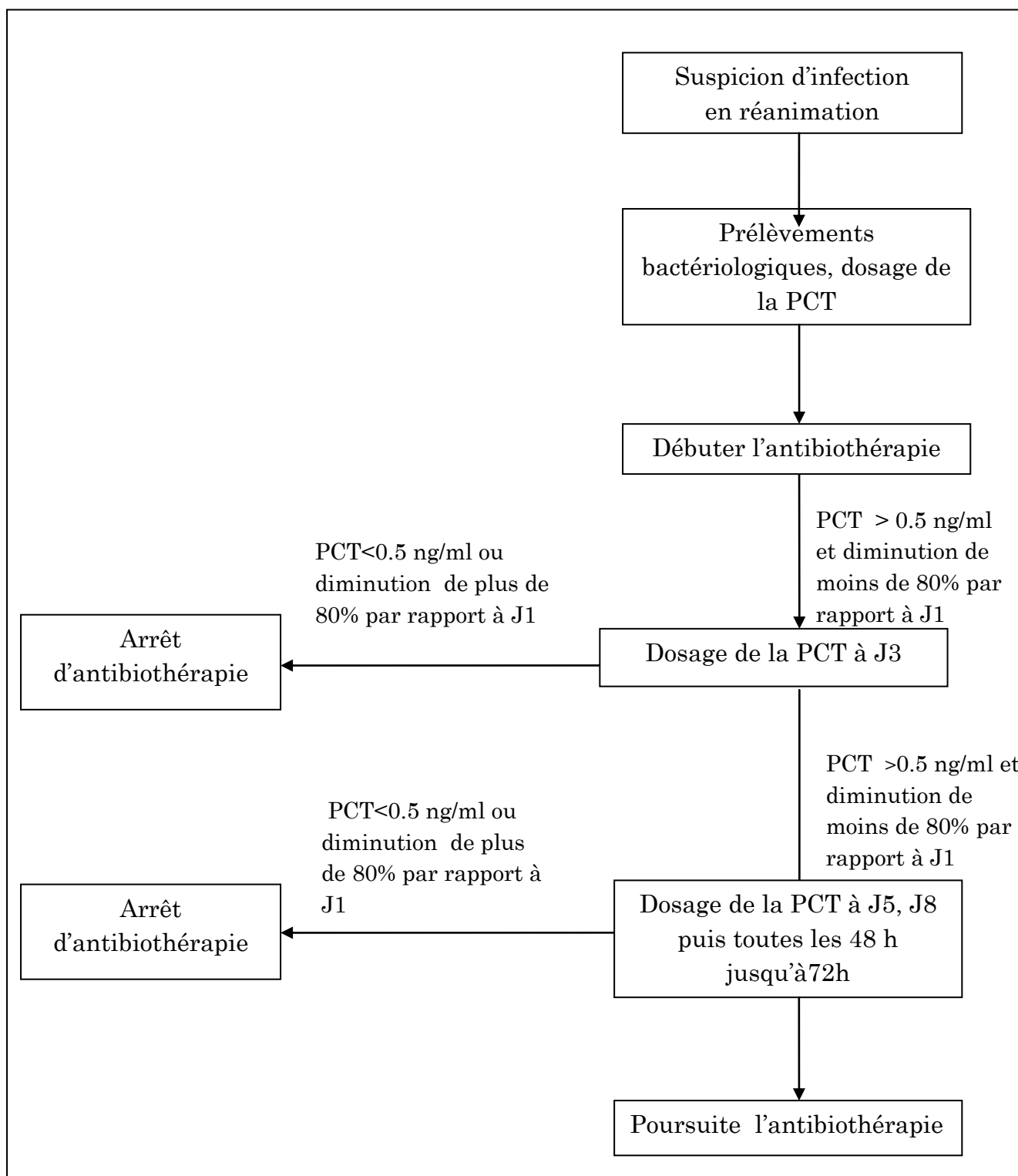


Figure 18: Stratégie d'utilisation de la PCT pour adapter la durée du traitement antibiotique chez un malade présentant une infection en réanimation.

[Claessens YE et Ray R. Les biomarqueurs en médecine d'urgence ISBN: 978-2-8178-0296-1, © Springer-Verlag Paris 2012].



---

# Partie pratique

**1. Objectifs :**

**1.1. Objectif principal :**

Evaluer l'intérêt de dosage de la PCT à l'admission dans le diagnostic du sepsis, chez les patients en service de réanimation médico-chirurgicale.

**1.2. Objectifs secondaires :**

- 1- Comparer l'efficacité des marqueurs inflammatoires (PCT, CRP, GB, RNL) dans le diagnostic du sepsis.
- 2- Evaluer l'intérêt de dosage de la PCT à l'admission dans la prédiction de la mortalité à 30 jours chez les patients en service de réanimation médico-chirurgicale.

## **2. Matériel et méthodes :**

### **2.1. Conception de l'étude :**

Il s'agit d'une étude cohorte, longitudinale, menée au niveau de service de réanimation médico-chirurgicale et du laboratoire des urgences médico-chirurgicales (UMC), unité Frantz-Fanon, CHU Blida, durant la période d'octobre 2018 à janvier 2019.

### **2.2. Population étudiée :**

Ont été inclus dans cette étude tous les patients admis au niveau du service de réanimation médico-chirurgicale:

- ✓ Présentant des signes ou des facteurs de risque d'infection,
- ✓ Ayant au moins un dosage de la PCT,
- ✓ Possédant un dossier médical complet.

Le diagnostic du sepsis a été posé selon la nouvelle définition élaborée par le groupe Task Force. Le sepsis est défini comme un dysfonctionnement d'organes mettant en jeu le pronostic vital, causé par une réponse dérégulée de l'hôte à une infection. Ce dysfonctionnement peut être identifié par un changement aigu du score SOFA total ( $\geq 2$  points) [50, 51].

### **2.3. Recueil des données :**

Nous avons élaboré une fiche d'enquête (Annexe 1) rassemblant les données suivantes :

- Caractéristiques démographiques:
  - ✓ Nom,
  - ✓ Age,
  - ✓ Sexe.
- La date d'entrée.
- La date de sortie ou du décès.
- Le motif d'hospitalisation :
  - ✓ Médical,
  - ✓ Chirurgical.
- Les antécédents personnels.

- Le traitement administré :
  - ✓ Les antibiotiques,
  - ✓ Les anti-inflammatoires,
  - ✓ Les catécholamines,
  - ✓ Les immunosuppresseurs.
- Les facteurs de risque pouvant provoquer une infection :
  - ✓ Intubation,
  - ✓ Ventilation,
  - ✓ Cathéter central,
  - ✓ Sondage,
  - ✓ Dialyse,
  - ✓ Autres dispositifs.
- Renseignements cliniques :
  - ✓ La température corporelle,
  - ✓ L'état hémodynamique : la pression artérielle systolique, diastolique et moyenne (PAS, PAD, PAM), la fréquence cardiaque,
  - ✓ L'état respiratoire : fréquence respiratoire, SpO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, recours à la ventilation artificielle,
  - ✓ L'état neurologique : évalué par le score de Glasgow (Annexe 2).

#### **2.4. Mesure au laboratoire :**

Tous les paramètres biologiques mesurés ont été réalisés au niveau de laboratoire des UMC.

##### **2.4.1. Prélèvement sanguin :**

Le prélèvement sanguin a été effectué par ponction veineuse, tous les prélèvements ont été réalisés au niveau de service de réanimation.

Le sang a été recueilli dans trois tubes :

- ✓ EDTA pour la réalisation de la NFS,
- ✓ Hépariné pour le dosage des paramètres biochimiques,
- ✓ Sec pour le dosage de la CRP.

Ces deux derniers tubes ont été centrifugés pendant 05 minutes à 3000 tour/min, aussitôt après prélèvement, afin de séparer le plasma (ou le sérum) du culot globulaire.

### **2.4.2. Technique du dosage :**

#### **2.4.2.1. Dosage de la PCT :**

*Principe:* Méthode quantitative, immuno-enzymatique en sandwich, Mini VIDAS, Biomerieux.

La PCT est prise en sandwich par 2 anticorps :

- Anticorps anti-PCT libre marqué à la phosphatase alcaline,
- Anticorps anti-PCT fixé sur un support solide.

Après les étapes de lavage et d'ajout de substrat « 4-Méthylombelliferyl phosphate », l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit « 4-Méthylombellifère » dont la fluorescence émise est proportionnelle à la concentration de la PCT présente dans l'échantillon (Figure 1).

Longueur d'onde:  $\lambda = 450$  nm.

#### *Valeurs de référence :*

- < 0.05 ng/ml : faible risque de sepsis sévère.
- > 2 ng/ml : un risque élevé de sepsis sévère et/ou choc septique.
- > 0.05 ng/ml et < 2 ng/ml: infection bactérienne possible; à interpréter en fonction de contexte clinique.

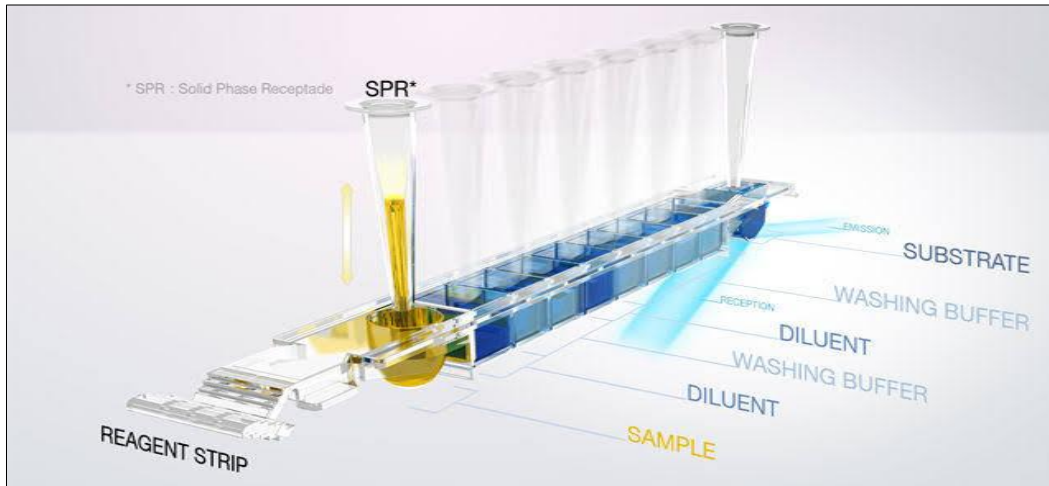


Figure 1: Représentation schématique du principe du dosage de la PCT.

#### **2.4.2.2. Dosage de la CRP :**

*Principe :* méthode quantitative immuno-turbidimétrique.

Les particules de réactif latex CRP sont sensibilisées avec des anticorps anti-protéine C-réactive humaine. Elles sont agglutinées lorsqu'elles sont mélangées aux échantillons qui contiennent la CRP. L'agglutination cause une variation de l'absorbance qui dépend du contenu de la CRP dans l'échantillon qui peut être quantifié en comparaison avec un calibrateur d'une concentration connue de la CRP.

*Valeurs de référence :* < 06 mg/l.

#### **2.4.2.3. Dosage de la créatinémie :**

*Principe :* Méthode de Jaffé non compensée ; cinétique colorimétrique sans déprotéinisation.

La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré avec l'acide picrique. La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon.

Longueur d'onde:  $\lambda = 492 \text{ nm}$  (490-510).

*Valeurs de référence :*

- Homme : 7-14 mg/l.
- Femme : 6-11 mg/l.

#### **2.4.2.4. Dosage de la glycémie :**

*Principe :* Méthode enzymatique au glucose oxydase.



(E: glucose oxydase)



(E : peroxydase)

Longueur d'onde :  $\lambda = 505 \text{ nm}$  (492-550).

*Valeurs de référence :* Sérum ,plasma : 0,7-1,1 g/l

#### **2.4.2.5. Dosage du Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup> :**

*Principe :* Méthode potentiométrique par électrode sélective.

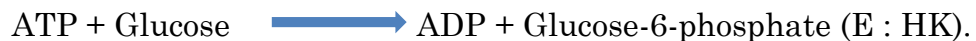
Le système de mesure se comporte comme une pile avec deux électrodes (électrode de référence et l'autre de mesure). Il permet de mesurer la différence de potentiel créée par la présence des ions dans la solution.

*Valeurs de référence :*

- Na<sup>+</sup> : 135-145 mg /l.
- K<sup>+</sup> : 3,5-5,1 mg/l.

#### **2.4.2.6. Dosage de la créatine phospho-kinase :**

La créatine kinase (CK) catalyse le transfert réversible d'un groupe de phosphate de la phosphocréatine vers l'ADP. Cette réaction s'accouple avec d'autres réactions catalysées par l'hexokinase (HK) et par la glucose-6- phosphate déshydrogénase (G6P-DH):



La vitesse de formation de NADPH, déterminée par spectro-photométrie à  $\lambda$  340 nm, est proportionnelle à la concentration catalytique en CK présente dans l'échantillon testé.

Valeurs de référence :

- Homme : 15-130 UI/L.
- Femme : 15-110 UI/L.

**2.4.2.7. FNS : Hb, GB, RNL**

Principe : la variation d'impédance.

Appelé encore principe Coulter: c'est la méthode de référence.

Le compteur détecte le changement de la résistance électrique lorsque le diluant conducteur contenant la suspension de sang passe à travers une petite ouverture qui est branchée à un courant électrique. Chaque passage d'une cellule, n'étant elle-même pas conductrice, à travers cette ouverture génère une variation de la résistance. Cette variation dépend de la taille de chaque particule comptée.

**2.5. Paramètres calculés :**

**2.5.1. Le débit de filtration glomérulaire(DFG) :**

La formule utilisée pour l'estimation du DFG était celle de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease):

$$\begin{aligned} \text{DFG (MDRD)} &= 175 \times (\text{créatininémie [mg/dl]})^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203} \\ &\quad \times 0,742 \text{ (si sexe féminin)} \\ &\quad \times 1,210 \text{ (si sujet Afro-américain)}. \end{aligned}$$

Le DFG a été calculé par un logiciel en ligne via le site :

<http://www.sfndt.org/sn/eservice/calcul/eDFG/.htm>.

**2.5.2. La pression partielle de l'oxygène (PaO<sub>2</sub>) :**

C'est la pression partielle qu'exerce l'oxygène lorsqu'il est incorporé dans le sang artériel. Sa valeur est estimée à l'aide de la courbe de Barcroft (SpO<sub>2</sub> en fonction de la PaO<sub>2</sub>) à partir de celle de la SpO<sub>2</sub> qui représente la quantité d'hémoglobine oxygénée dans le sang (Figure 2) [163, 164].



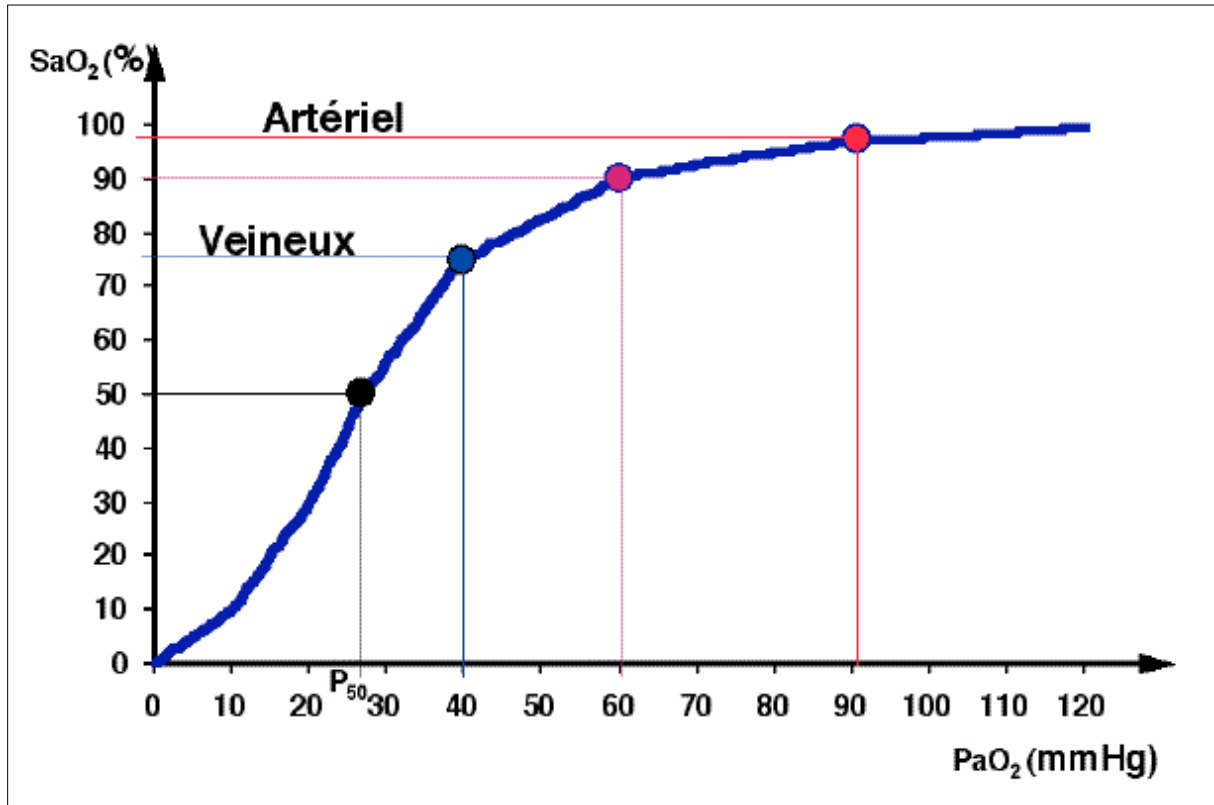


Figure 2: Courbe de dissociation de l'hémoglobine (courbe de Bacroft).

### 2.5.3. La fraction inspirée en O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>) :

Selon le volume de l'O<sub>2</sub> présent dans l'air inspiré par le patient, la FiO<sub>2</sub> peut prendre plusieurs valeurs, elle est fixée à 21% lorsque le malade est sous l'air libre, par contre, elle doit être calculée s'il est mené à une ventilation mécanique. L'équation qui permet de calculer cette fraction est la suivante :

$$21\% + [(volume\ d'O_2\ assuré\ par\ la\ ventilation - 1) \times 4\%] + (1 \times 3\%)$$

### 2.5.4. La pression artérielle moyenne (MAP) :

La formule empirique qui permet de calculer la PAM est la suivante :

$$\frac{PAS + (PAD \times 2)}{3}$$

*PAS : la pression artérielle systolique, PAD: la pression artérielle diastolique.*

### 2.5.5. Calcul des scores :

#### ❖ Le score SOFA :

Est un outil simple et objectif permettant de calculer le nombre et la gravité des dysfonctionnements organiques dans six systèmes : respiratoire, coagulant, hépatique, cardiovasculaire, rénal et neurologique (Annexe 2) [53].

#### ❖ Le score APACHE II:

Il s'agit d'un outil épidémiologique utilisé en réanimation pour évaluer la gravité des malades et les stratifier selon leurs pronostics vitaux. Ce score comporte 15 composants auxquels des points bien précis varient de 1 à 4 sont attribués à chacun selon son écart à la valeur normale (Annexe 3). Il est évalué durant les 24 premières heures de l'admission en réanimation [61].

#### ❖ Le score de Glasgow :

Représente un indicateur de l'état de conscience dans un contexte d'urgence. Il permet au médecin de choisir une stratégie dans l'optique du maintien des fonctions vitales.

Cette échelle a été établie en 1974 à l'institut neurologique de Glasgow (Ecosse) par G. Teasdale et B. Jennet pour apprécier la profondeur d'un coma après un traumatisme crânien, et surveiller son évolution. Il participe à la constitution de plusieurs scores : SOFA et les scores de gravité APACHE II, IGS (indice de gravité simplifié) 1 et 2 [165, 166].

Le score de Glasgow s'évalue sur trois critères (annexe 4):

- Ouverture des yeux,
- Réponse verbale,
- Réponse motrice.

Selon les points obtenus, l'état de conscience de patients est estimé :

- 15 points : conscience normale,
- 14 à 10 points : somnolence ou coma léger,

- 9 à 7 points : coma lourd,
- 6 à 3 points : coma profond ou mort.

### **2.6. Les analyses statistiques :**

Les analyses statistiques ont été réalisées au moyen d'un logiciel *SPSS*® version 23.

En analyse uni variée, les variables qualitatives sont exprimées en fréquences et comparées par le test Chi deux. Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes  $\pm$  écart type et comparées par le test du Student.

Dans le but d'apprécier les performances diagnostiques des biomarqueurs inflammatoires dans le diagnostic du sepsis, des courbes Receiver Operating Characteristic (ROC) ont été réalisées, avec calcul de leurs aires sous la courbe associées aux intervalles de confiance et détermination des cut-off par le test de Youden (IY).

L'analyse de la mortalité à 30 jours a été réalisée en utilisant la méthode de Kaplan Meier et le test du log-rank.

L'analyse multi-variée est réalisée grâce à un modèle de régression COX.

Pour l'ensemble des tests statistiques, un  $p < 0.05$  est considéré comme significatif.

### 3. Résultats :

#### 3.1. Caractéristiques générales de la population étudiée :

Durant la période d'octobre 2018 à janvier 2019, 73 patients ont été colligés. 8 patients ont été exclus à cause du manque de données cliniques. Au final, 65 patients ont été inclus dans notre étude, parmi lesquels 46 ont été développées un sepsis (figure 3).

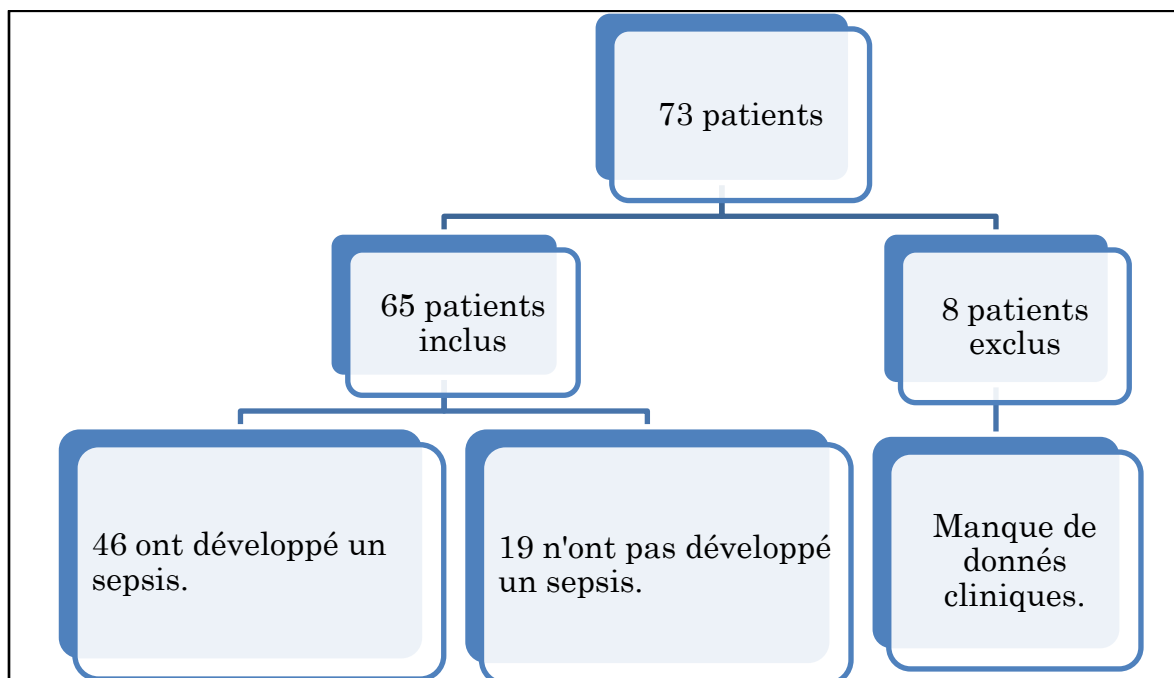


Figure 3: Constitution de la population étudiée.

Les caractéristiques générales de la population sont illustrées dans le tableau 1. Les deux groupes (septique et non septique) n'ont montré aucune différence significative en ce qui concerne le motif d'hospitalisation ( $p=0.18$ ), le sexe ( $0.97$ ) et l'âge ( $p=0.23$ ).

La fréquence des antécédents neurologiques, cardiovasculaires, HTA, IRC et diabète est plus élevée dans le groupe septique par rapport au groupe non septique, mais la différence n'est pas significative statistiquement.

Une différence significative est constatée entre les deux groupes en ce qui concerne le diagnostic à l'hospitalisation :

- Le nombre des cas d'AVC et des encéphalopathies à l'hospitalisation est plus élevé dans le groupe septique (21,74% versus 10,53% et 10,87% versus 5,26% respectivement).
- Le nombre des cas de polytraumatisme (31,58% versus 17,4%), de détresse respiratoire (10,53% versus 6,52%), d'intoxication (21,05% versus 2,17%) est plus élevé dans le groupe non septique.

Le taux de mortalité à 30 jours est significativement plus élevé chez les patients septiques (73.91% versus 21.05%,  $p = 0.001$ ).

Les caractéristiques clinico-biologiques de la population étudiée sont présentées dans le tableau 2. Une différence significative est constatée entre les deux groupes (septique et non septique) en ce qui concerne:

- La PCT et la CRP: le groupe septique présente un taux plus élevé de la PCT ( $15.1 \pm 31.6$ ;  $p = 0.014$ ) et de la CRP ( $98 \pm 83.2$ ;  $p = 0.009$ ).
- La kaliémie et créatininémie: des taux significativement plus élevés sont observés chez les patients septiques ( $4.01 \pm 0.77$  ;  $p = 0.04$  et  $21.21 \pm 20.42$  ;  $p = 0.016$  respectivement).
- La  $FiO_2$  est plus chez les patients septiques ( $37.21 \pm 20.71$  ;  $p = 0.035$ ).
- Le score SOFA: le groupe septique présente un score SOFA plus élevé ( $4.98 \pm 2.62$  ;  $p < 0.0001$ ).

Le groupe septique présente un score APACHE II plus élevé que celui des patients non septiques ( $26.05 \pm 19.83$  versus  $19.12 \pm 18.48$ ) mais cette différence n'est pas significative ( $p = 0.18$ ).

Le ratio N/L est significativement plus élevé dans le groupe septique bien qu'aucune différence significative n'a été objectivée entre les deux groupes en termes de GB, neutrophiles, et des lymphocytes.

Tableau 1: Caractéristique générales de la population étudiée.				
Paramètre		Sepsis+ (n=46)	Sepsis- (n=19)	P
Sexe	H	24 (52.17%)	10 (52.63%)	0.97
	F	22 (47.83%)	9 (47.37%)	
Motif d'hospitalisation	Médical	42 (91.31%)	19 (100%)	0.18
	Chirurgical	4 (8.69%)	0 (0%)	
Mortalité à 30 j	Oui	34 (73.91%)	4 (21.05%)	<b>0.001</b>
	Non	14 (26.09%)	15 (78.95%)	
Diagnostic à l'hospitalisation	Polytraumatisme	8 (17.4%)	6 (31.58%)	<b>0.04</b>
	AVC	10 (21.74%)	2 (10.53%)	
	Intoxications	1 (2.17%)	4 (21.05%)	
	Encéphalopathies	5 (10.87%)	1 (5.26%)	
	Détresse respiratoire	3 (6.52%)	2 (10.53%)	
	Autres	19 (41.30%)	4 (21.05%)	
ATCD	ATCD neurologique	10 (21.74%)	3 (15.79%)	0.5
	ATCD cardiologique	6 (13.04%)	1 (5.26%)	0.33
	ATCD HTA	14 (30.43%)	3 (15.79%)	0.22
	ATCD IRC	4 (8.7%)	0 (0%)	0.18
	ATCD Diabète 1, 2	12 (26.09%)	1 (5.26%)	<b>0.05</b>

*AVC : accident vasculaire cérébrale, ATCD : antécédents, F : femme, H : homme, HTA : hypertension artérielle, IRC : insuffisance rénale chronique, n : nombre de patients.*

*p : test KHI carré*

Tableau 2: Caractéristiques clinico-biologiques de la population étudiée			
Paramètre	Sepsis + (n=46)	Sepsis - (n=19)	P
Age (années)	44.46 ± 25.44	36.35 ± 24.5	0.23
PCT (ng/ml)	15.1 ± 31.6	2.9 ± 4.12	<b>0.014</b>
CRP (mg/l)	98 ± 83.2	57.2 ± 32.9	<b>0.009</b>
GB 1(10 <sup>9</sup> /L)	13.73 ± 7.45	12.4 ± 4.04	0.38
L 1(%)	11.09 ± 8.63	14.18 ± 7.41	0.18
N 1(%)	86.91 ± 8.63	83.82 ± 7.41	0.18
Ratio N/L	14.5 ± 11.6	7.7 ± 5.8	<b>0.005</b>
Hb 1(g/dL)	10.88 ± 2.16	11.76 ± 2.35	0.17
PLQ (10 <sup>9</sup> /L)	218.88 ± 144.91	262.24 ± 103.48	0.20
Hte (%)	32.65 ± 6.49	35.29 ± 7.04	0.17
Na <sup>+</sup> 1(meq/L)	142.45 ± 8.33	140.93 ± 9.13	0.57
K <sup>+</sup> 1(meq/L)	4.01 ± 0.77	3.56 ± 0.67	<b>0.04</b>
Gly 1(g/L)	5.08 ± 21.15	1.26 ± 0.67	0.23
CPK 1(UI/L)	3685 ± 6631	497 ± 559	0.17
Créat 1(mg/L)	21.21 ± 20.42	9.11 ± 2.78	<b>0.016</b>
T° 1(°C)	37.52 ± 1.23	37.06 ± 1.44	0.40
PAD 1(mmHg)	67.58 ± 19.66	72.9 ± 15.65	0.41
MAP 1(mmHg)	84.55 ± 21.87	87.83 ± 14.92	0.61
PAS 1(mmHg)	118.5 ± 34.46	117.7 ± 16,18	0.92
FC (bat/min)	105.75 ± 27.46	103.67 ± 15,35	0.75
PaO <sub>2</sub> 1(mmHg)	104.68 ± 21.23	105.62 ± 18.17	0.9
FiO <sub>2</sub> 1(%)	37.21 ± 20.71	21.00 ± 00.00	<b>0.035</b>
SpO <sub>2</sub> 1(%)	97.57 ± 3.74	98.12 ± 2.1	0.6
APACHE II (Points)	15.10 ± 8.08	12.10 ± 8.28	0.17
APACHE II (%)	26.05 ± 19.83	19.12 ± 18.48	0.18
SOFA 1	4.98 ± 2.62	0.37 ± 0.50	<b>&lt; 0.0001</b>

*APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, Créat: Créatininémie, CRP: C Reactive Protein, CPK: Créatine Phospho-Kinase, FC : Fréquence Cardiaque, FiO<sub>2</sub>: Fraction inspirée en Oxygène, GB: Globules Blancs, Gly: Glycémie, Hb : Hémoglobine, Hte : Hématocrite, K<sup>+</sup>: Kaliémie, L: Lymphocytes, N: Neutrophiles, Na<sup>+</sup>: Natrémie, PAD: Pression Artérielle Diastolique, PAM: Pression Artérielle Moyenne, PaO<sub>2</sub>: Pression Partielle de l'Oxygène, PAS: Pression Artérielle Systolique PCT: procalcitonine, PLQ : Plaquette, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, SpO<sub>2</sub>: Saturation pulsée en Oxygène, T°: Température corporelle.*

*p : test student.*

**3.2. Corrélation entre les bio-marqueurs inflammatoires, score SOFA et APACHE II :**

Les résultats de la corrélation de Spearman sont présentés dans le tableau 3. La PCT est positivement corrélée avec la CRP ( $r=0.31$  ;  $p=0.01$ ), les neutrophiles ( $r=0.32$  ;  $p=0.01$ ), le ratio N/L ( $r=0.37$  ;  $p=0.004$ ) et les deux scores SOFA et APACHE II ( $r=0.38$  ;  $p=0.002$  et  $r=0.34$  ;  $p=0.005$  respectivement). Elle est, cependant, inversement corrélée avec les lymphocytes ( $r=-0.32$  ;  $p=0.01$ ). Aucune corrélation n'a été trouvée entre la PCT et les GB. Une corrélation positive a été retrouvée entre le score SOFA, la CRP, le ratio N/L et le score APACHE II.

Tableau 3: Corrélation de Spearman entre les bio-marqueurs inflammatoires et les indices SOFA et APACHE II									
Paramètres		PCT	CRP	GB	N	L	Ratio N/L	SOFA	APACHE II
PCT	R	-	0.31	0.12	0.32	-0.32	0.37	0.38	0.34
	P	-	<b>0.01</b>	0.4	<b>0.01</b>	<b>0.01</b>	<b>0.004</b>	<b>0.002</b>	<b>0.005</b>
SOFA	R	0.38	0.27	0.04	0.12	-0.12	0.26	-	0.35
	P	<b>0.002</b>	<b>0.04</b>	0.7	0.3	0.3	<b>0.048</b>	-	<b>0.005</b>
APACHE II	R	0.34	-0.2	0.002	0.09	-0.9	0.009	0.35	-
	P	<b>0.005</b>	0.8	0.9	0.5	0.5	0.9	<b>0.005</b>	-

*APACHE II : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CRP: C Reactive Protein, GB : Globules Blancs, L : Lymphocytes, N : Neutrophiles, PCT: Procalcitonine, SOFA : Sequential Organ Failure Assessment.*  
*p: test student, r : la corrélation.*

**3.3. Efficacité des bio-marqueurs inflammatoires (PCT, CRP, GB, neutrophiles et le ratio N/L) dans le diagnostic du sepsis :**

Pour évaluer la sensibilité et la spécificité des bio-marqueurs inflammatoires étudiés dans le diagnostic du sepsis, des courbes ROC ont été réalisées. Les résultats sont présentés dans la figure 4 et le tableau 4. L'analyse de la courbe ROC montre que la PCT est le meilleur marqueur pour identifier les patients septiques de non septiques, avec une aire sous la courbe



(AUC) de 0.78 (intervalle de confiance (IC) à 95% : 0.7-0.9 ;  $p=0.0001$ ). Suivie par le ratio N/L avec une AUC de l'ordre de 0,74 (IC à 95% : 0,6-0,9 ;  $p=0,005$ ).

La CRP présente une AUC plus petite que celui des deux marqueurs précédents (AUC = 0.69), mais qui reste néanmoins significative (IC à 95% : 0,6-0,8 ;  $p=0,025$ ).

Les GB et les neutrophiles, par contre, avec des AUC respectivement de 0,53 (IC à 95% : 0,4-0,7 ;  $p=0,65$ ) et de 0,66 (IC à 95% : 0,5-0,8 ;  $p=0,06$ ) ne présentent aucun intérêt dans le diagnostic du sepsis.

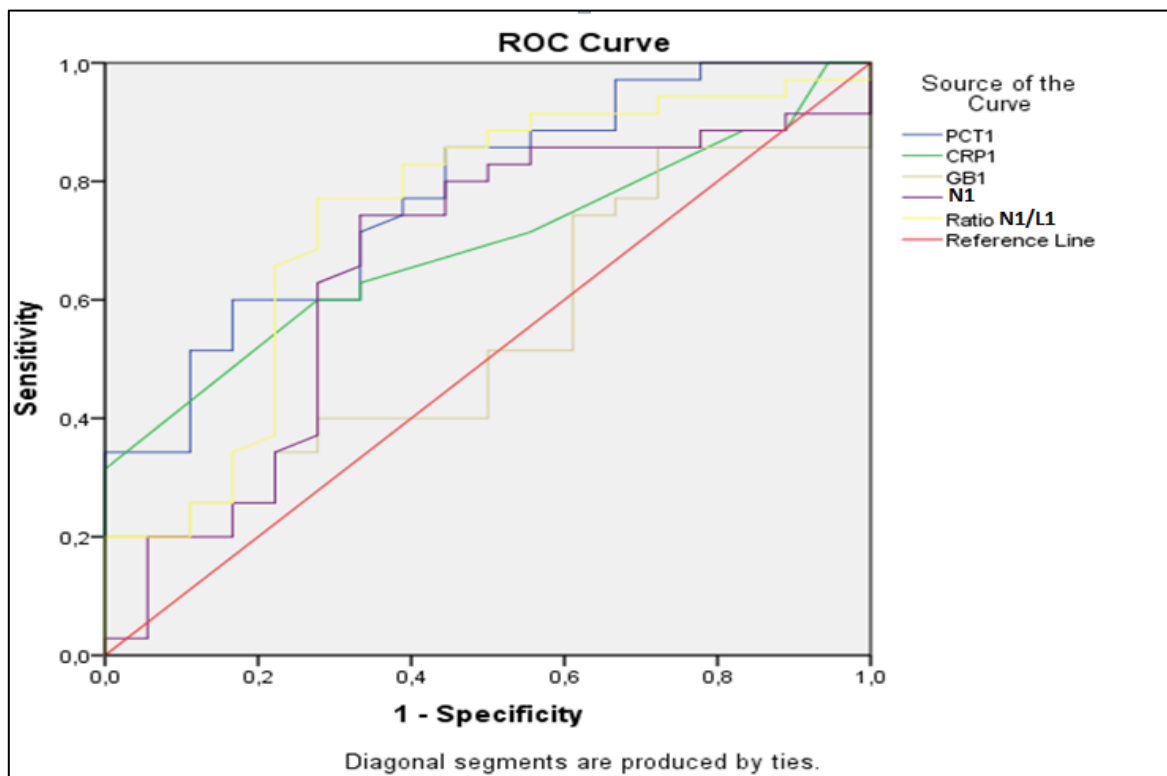


Figure 4: Courbe ROC des bio-marqueurs inflammatoires (PCT, CRP, GB, Neutrophiles et ratio N/L) dans le diagnostic du sepsis.

Tableau 4: AUC des bio-marqueurs de l'inflammation pour le diagnostic du sepsis.			
Paramètre	AUC	IC95%	P
<b>PCT (ng/ml)</b>	0.78	[0.7-0.9]	<b>0.0001</b>
<b>CRP (mg/l)</b>	0.69	[0.6-0.8]	<b>0.025</b>
<b>GB (<math>\times 10^3</math> e/mm<sup>3</sup>)</b>	0.53	[0.4-0.7]	0.65
<b>N (%)</b>	0.66	[0.5-0.8]	0.06
<b>Ratio N/L</b>	0.74	[0.6-0.9]	<b>0.005</b>

*AUC: Area Under Curve, CRP: C Reactive Protein, GB: Globules Blancs, IC: Intervalle de Confiance, L: Lymphocytes, N: Neutrophiles, PCT: procalcitonine. p: test KHI carré.*

Le tableau 5 présente les cut-off des différents biomarqueurs inflammatoires, avec leurs sensibilités et spécificités respective dans la prédiction du sepsis.

Le cut-off optimal de la PCT pour le diagnostic du sepsis est de 4.5 ng/ml, ce qui correspond à une sensibilité de 60% et une spécificité de 83% (IY=0.43).

Les cut-off optimaux des autres marqueurs (ratio N/L et la CRP) sont respectivement 7,49 et 94 mg/l. La sensibilité et la spécificité sont de 77%, 72% (IY=0.49) et 60%, 72% (IY=0.32) respectivement.

Tableau 5: Cut-offs et performance diagnostiques des bio-marqueurs inflammatoires dans le diagnostic du sepsis				
Paramètre	Cut-off	Se (%)	Sp (%)	IY
<b>PCT (ng/ml)</b>	4.49	60	83	0.43
<b>CRP (mg/l)</b>	94	60	72	0.32
<b>Ratio N/L</b>	7.49	77	72	0.49

*CRP: C Reactive Protein, IY: Indice de Youden, L : Lymphocytes, N: Neutrophiles, PCT: Procalcitonine, Se : Sensibilité, Sp : Spécificité.*

### **3.4. Valeur pronostique de la PCT : PCT et mortalité à 30 jours:**

#### **3.4.1. Courbe ROC des bio-marqueurs inflammatoires et du score APACHE II dans la prédiction de la mortalité à 30 jours :**

Dans cette cohorte, parmi 68 patients hospitalisés en service de réanimation 38 (55.9 %) patients sont décédés durant les 30 jours qui suivent leurs admission, dont 34 étaient septiques.

Pour évaluer la place des bio-marqueurs inflammatoires et du score APACHE II dans la prédiction de la mortalité à 30 jours, une courbe ROC a été effectuée (figure 5, tableau 6). L'analyse de ces résultats montre que :

- La PCT est un bon marqueur prédictif de la mortalité, avec une AUC de 0,77 (IC à 95%: 0.65-0.9 ; p=0.001).
- La CRP et le ratio N/L présentent des capacités comparables (AUC : 0.70, IC à 95%: 0.6-0.8, p=0.011; AUC : 0.70, IC à 95%: 0.6-0.8, p=0.013 respectivement),
- Le score de la gravité APACHE II présente une AUC de 0.66 (IC à 95% : 0.54-0.8 ; p=0.019).

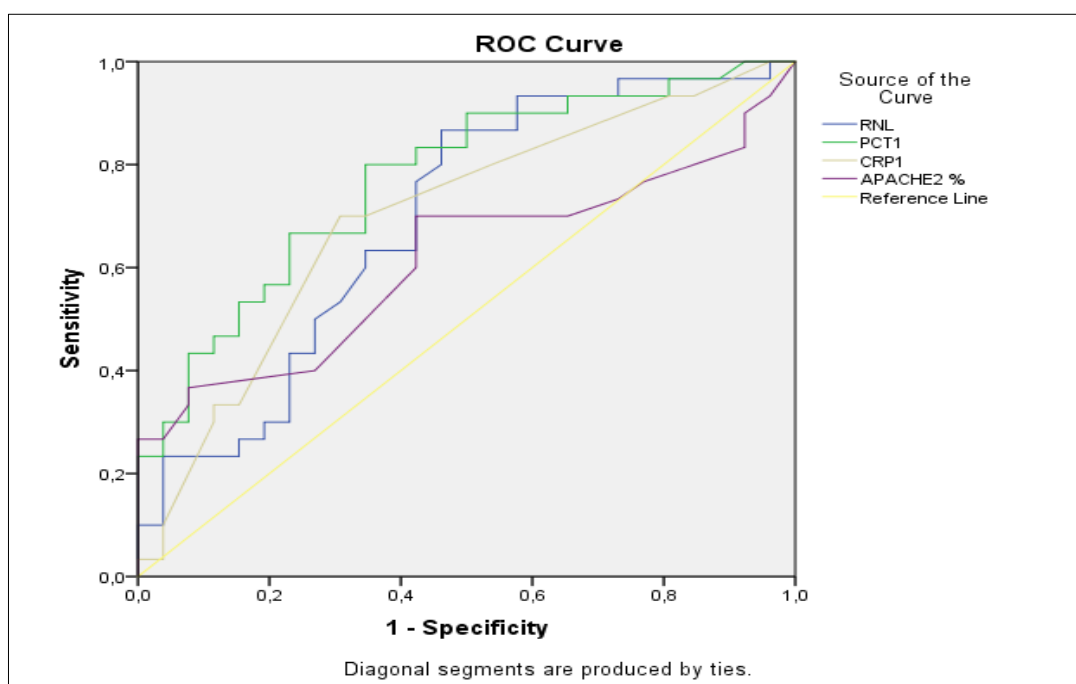


Figure 5: Courbe ROC de la PCT, de la CRP, du ratio N/L, et du score APACHE II dans la prédiction de la mortalité à 30 jours.

Tableau 6: AUC des bio-marqueurs de l'inflammation et du score APACHE II dans la prédiction de la mortalité à 30 jours.

Paramètre	AUC	IC95%	P
PCT	0.77	[0.65-0.9]	0.001
CRP	0.70	[0.6-0.8]	0.011
Ratio N/L	0.70	[0.6-0.8]	0.013
APACHE II	0.66	[0.54-0.8]	0.019

*APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, AUC: Area Under Curve, CRP: C réactive Protéine, IC: intervalle de confiance, L: lymphocytes, N: neutrophiles, PCT: procalcitonine.*  
*p: test student*

A partir de la courbe ROC, les cut-off de ces paramètres inflammatoires dans la prédiction de la mortalité à 30 jours ont été déterminés. Ils sont présentés dans le tableau 7.

- La PCT : une valeur seuil de 4.5 ng/ml permet de prédire la mortalité à 30 jours avec une sensibilité de 66% et une spécificité de 77% (IY : 0.43).
- La CRP : à un seuil de 90 mg/l présente une sensibilité de 70% et une spécificité de 69% (IY : 0.39).
- Le ratio N/L : a une sensibilité de 86%, mais une spécificité moins bonne de 53% (IY : 0.4) pour une valeur seuil de 7.78.
- Le score APACHE II : présente une sensibilité de 70% et spécificité de 58% pour un cut-off de 17.5% (IY: 0.31).

Tableau 7: Cut-offs et caractéristique des biomarqueurs inflammatoires et du score APACHE II dans la prédiction de la mortalité à 30 jours.

Paramètre	Cut-off	Se (%)	Sp (%)	IY
PCT (ng/ml)	4.5	66	77	0.43
CRP (mg/l)	90	70	69	0.39
Ratio N/L	7.78	86	53	0.4
APACHE II%	17.5	70	58	0.31

*APACHE : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, CRP: C réactive Protéine, IY: indice de youden, L: lymphocytes, N: neutrophiles, PCT: procalcitonine, Se : sensibilité, Sp : spécificité.*

L'analyse de ces données montre donc que la PCT est le meilleur marqueur prédictif de la mortalité à 30 jours avec le meilleur couple sensibilité/spécificité

comparativement aux autres bio-marqueurs inflammatoires et du score de gravité.

**3.4.2. Courbe de Survie à 30 jours (Kaplan-Meier) des patients septiques et non septiques et comparaison par le test Log Rank:**

Afin d'examiner l'association entre les taux des marqueurs inflammatoires : PCT, CRP, ratio N/L, score APACHE II et la mortalité à 30 jours, des courbes de Kaplan Meier ont été réalisées et comparées par le test du "log rank".

**3.4.2.1. Courbe de survie à 30 jours stratifiée par les quartiles de la PCT :**

Dans l'analyse de la courbe Kaplan-Meier, l'incidence de la mortalité dans la population d'étude augmente avec les quartiles de la PCT (p "log rank" = 0.03) (figure 6).

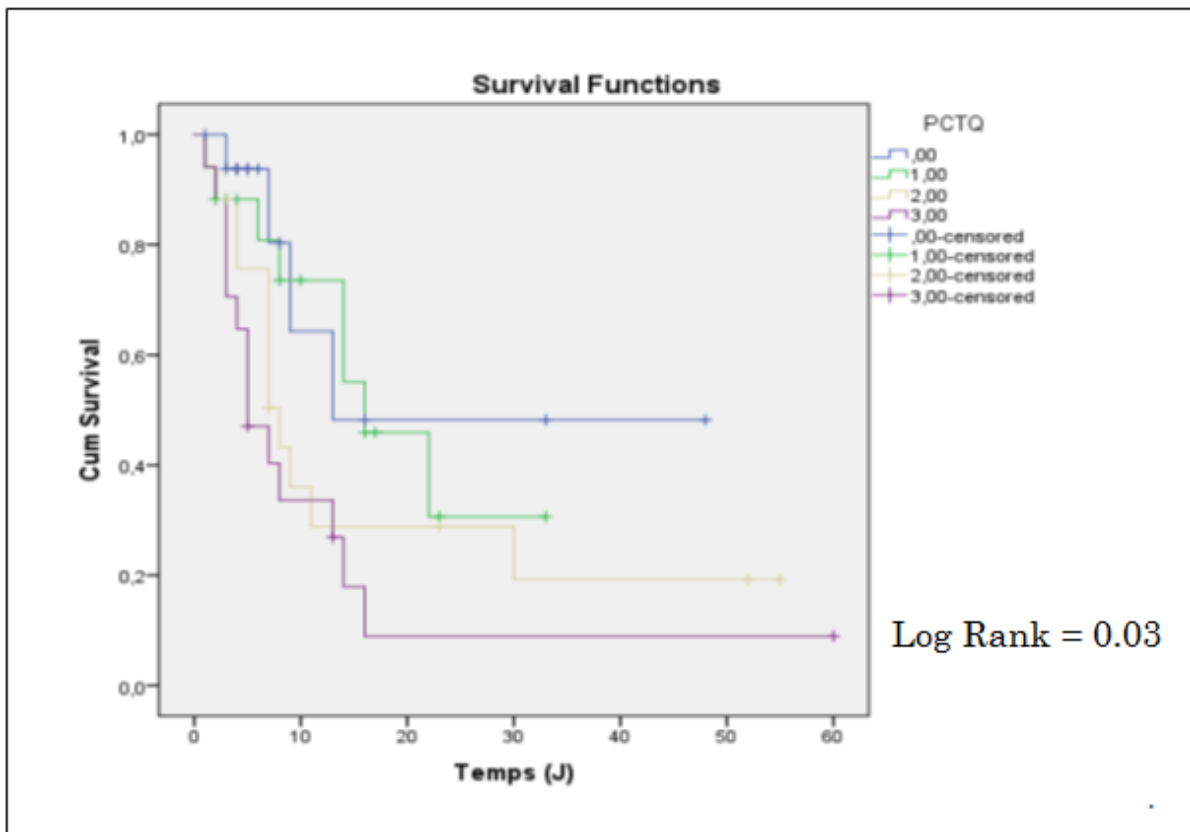


Figure 6: Courbe de survie à 30 jours, selon Kaplan Meier, en fonction de différents quartiles de la PCT.

**3.4.2.2. Courbes de survie à 30 jours stratifiée par cut-offs de la PCT, de la CRP, du ratio N/L et du score APACHE II dans la prédiction de la mortalité à 30 jours : (figures 7, 8, 9, 10 respectivement)**

- Les patients ayant une PCT > 4.5 ng/ml à l'admission ont un risque significativement élevé de mortalité par rapport à ceux qui ont un taux de la PCT < 4.5 ng/ml (p (test Log rank)=0.049).
- Les patients ayant un ratio N/L > 7.78 présentent un risque significativement élevé de mortalité par rapport à ceux qui ont un ratio N/L < 7.78 (p (test Log rank) < 0.048).
- Les patients ayant un taux de la CRP > 90 mg/l présentent un risque significativement élevé de mortalité par rapport à ceux qui ont un taux < 90mg/l (p (test Log rank) < 0.015).
- Les patients ayant un score APACHE II > 17.5% ont un risque significativement plus élevé de mortalité par rapport à ceux qui ont un score APACHE II < 17.5 % (p test Log rank <0.007).

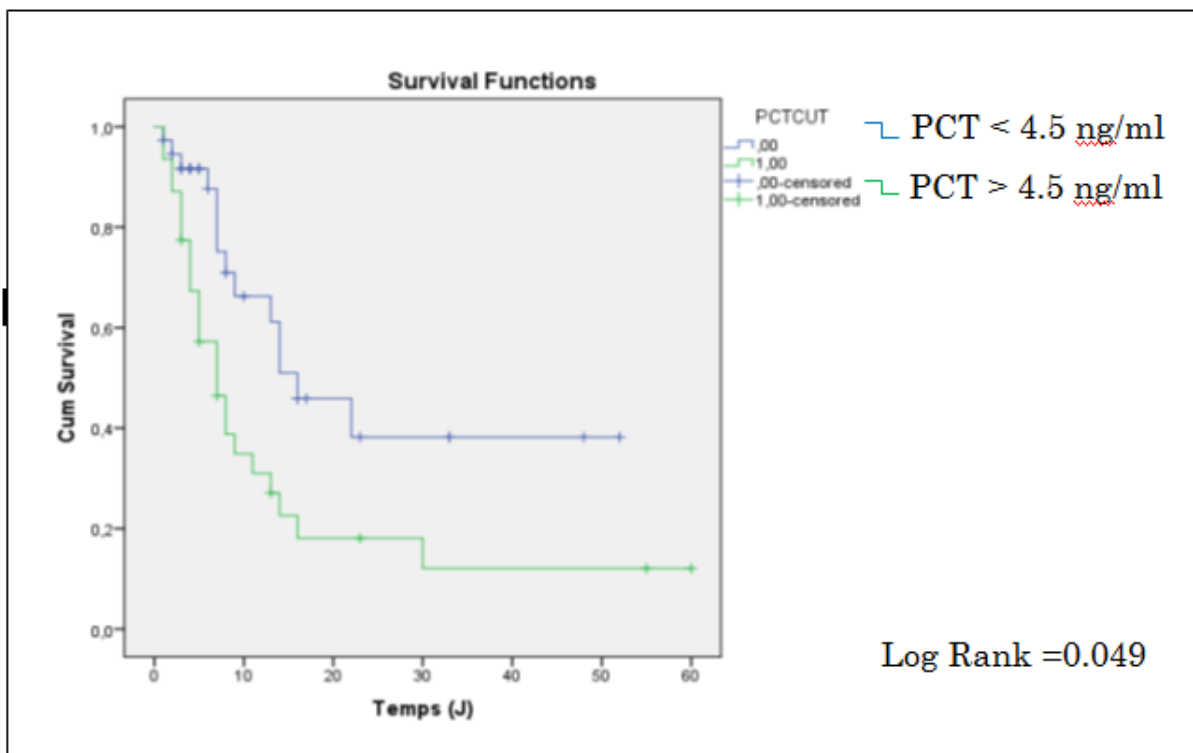


Figure 7: Courbe de survie à 30 jours, selon Kaplan Meier, en fonction de la valeur cut-off de la PCT < 4.5 et > 4.5 ng/ml.

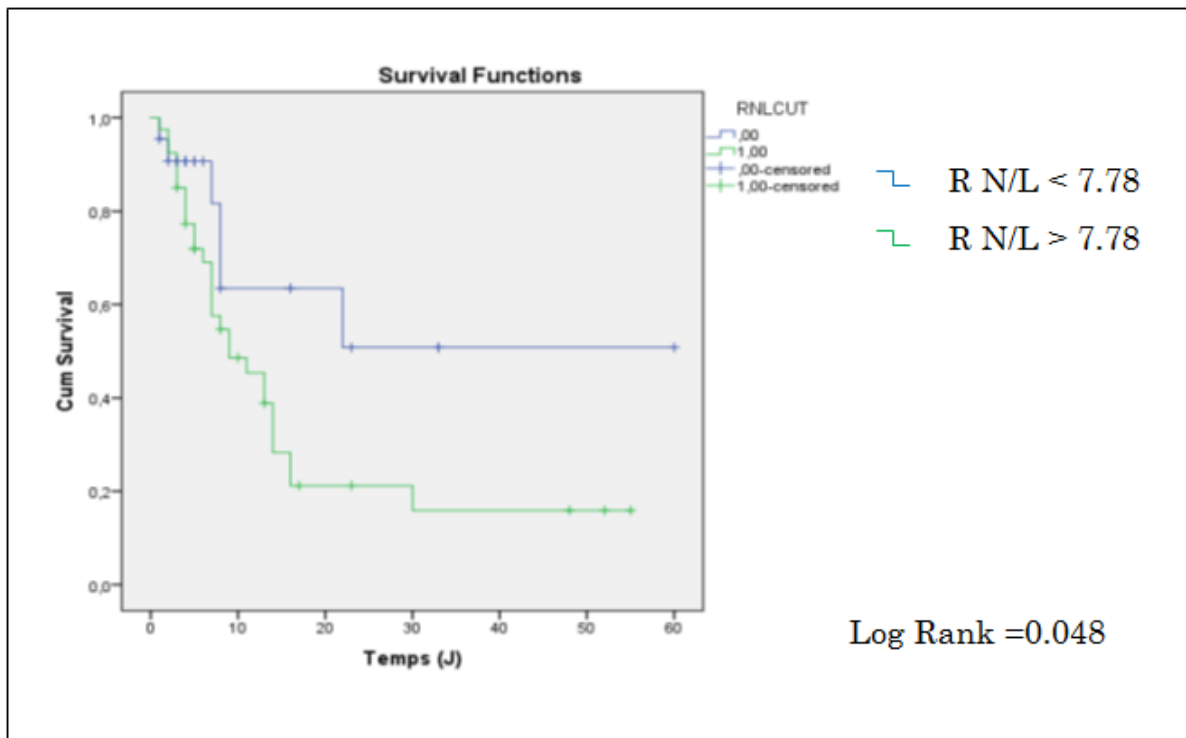


Figure 8: Courbe de survie à 30 jours, selon Kaplan Meier, en fonction de la valeur cut-off du ratio N/L < 7.78 et > 7.78.

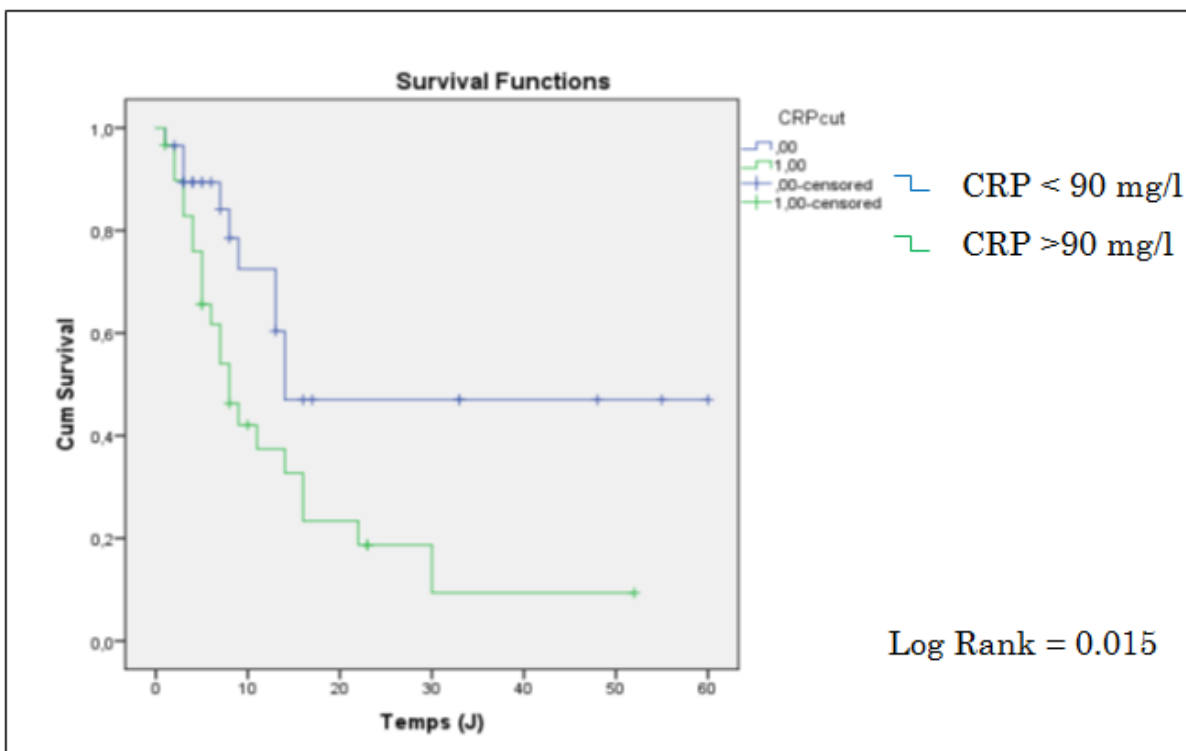


Figure 9: Courbe de survie à 30 jours, selon Kaplan Meier, en fonction de la valeur cut-off de la CRP < 90 et > 90 m/l.

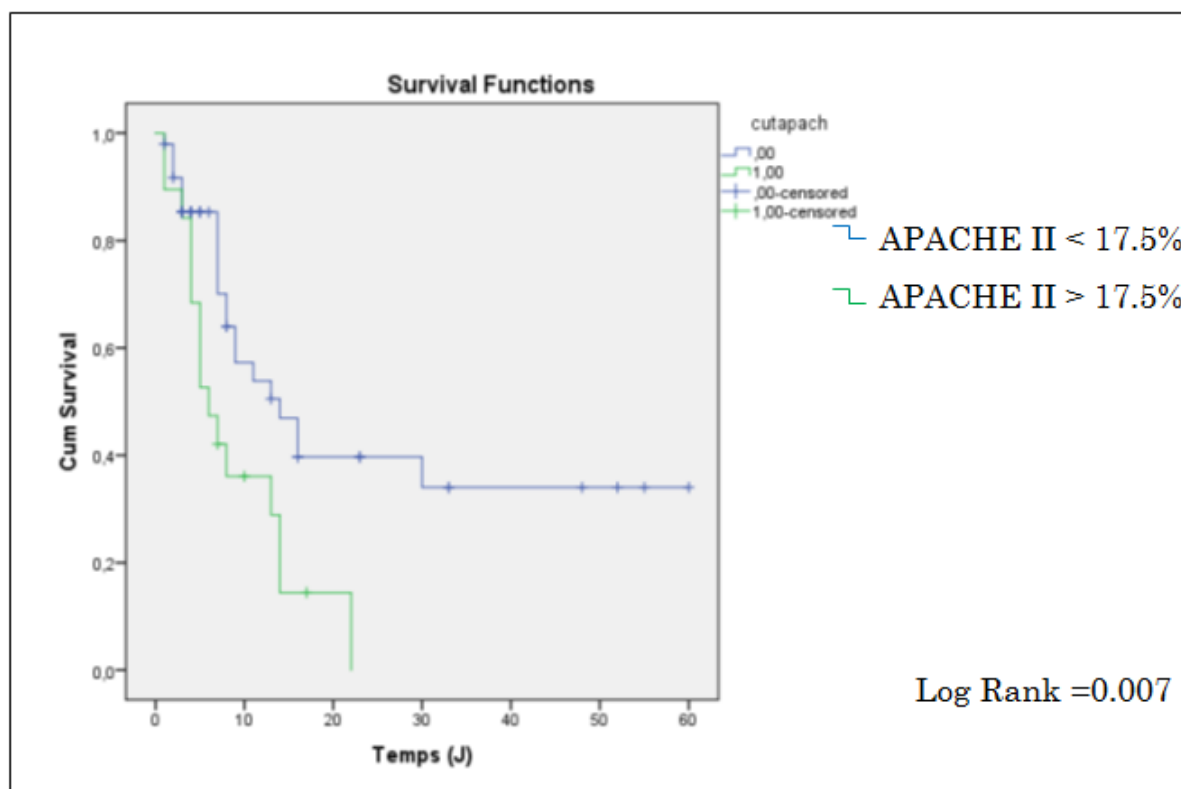


Figure 10: Courbe de survie à 30 jours, selon Kaplan Meier, en fonction de la valeur cut-off du score APACHE II < 17.5 et > 17.5 %.

### 3.4.3. Evaluation du risque de mortalité à 30 jours par COX régression :

Afin d'évaluer le risque de mortalité à 30 jours, des analyses temps-événement, utilisant la régression de Cox en deux modèles brute et ajusté à l'âge, le sexe, le diagnostic à l'admission et le motif de l'hospitalisation, ont été réalisées, pour les bio-marqueurs étudiés (la PCT, la CRP et le ratio N/L) et les scores SOFA et APACHE II. Les résultats sont illustrés dans le tableau 8.

- La PCT :

En analyse univariée, les patients qui ont une PCT > 4.5 ng/ml (cut-off) présentent un risque significatif de mortalité à 30 jours 2.4 fois plus élevé (IC à 95% : 1.25-4.69 ; p=0.009) par rapport à ceux qui ont une PCT < 4.5 ng/ml. Ce risque reste significativement élevé (Hazard Ratio (HR) = 2.5 ; IC à 95% : 1.22-



4.96 ;  $p=0.012$ ) même après l'ajustement par rapport à l'âge, le diagnostic à l'admission, le motif de l'hospitalisation et le sexe.

De même les patients dans le quatrième quartile de la PCT présentent un risque significatif de mortalité à 30 jours de 3.7 fois plus élevé par rapport à ceux du premier quartile.

En appliquant les cut-off de la PCT (PCT > 2 ng/ml) proposés par le fournisseur du réactif utilisé (Bio-Mérieux mini VIDAS). Avec cet cut-off, les patients avec une PCT VIDAS > 2 ng/ml ont un risque élevé de mortalité à 30 jours avec un HR de 1.9 (IC à 95% : 1.14-3.15 ;  $p=0.0014$ ).

- La CRP :

Dans l'analyse univariée, une CRP > 90 mg/l à l'admission est associée de façon significative à la mortalité à 30 jours avec un risque de l'ordre de 2.42 (IC à 95% : 1.14-5.13 ;  $p = 0.021$ ). Après l'ajustement, ce risque devient statistiquement non significatif.

- Le ratio N/L :

Un ratio N/L > 7.78 présente un risque significatif de mortalité à 30 jours de 2.3 (IC à 95% : 1-5.6 ;  $p = 0.006$ ) par rapport à un ratio N/L < 7.78. Ce risque reste significativement élevé même après l'ajustement (HR = 2.8; IC à 95% : 1.04-7.47 ;  $p = 0.041$ ).

- Les scores :

Il existe une différence significative entre un score SOFA  $\geq 2$  points et score SOFA < 2 points, et, entre un score APACHE II > 17.5% et score APACHE II < 17.5% pour la prédiction de la mortalité à 30 jours ( $p = 0.004$  ;  $p = 0.031$  respectivement). Les patients avec un SOFA  $\geq 2$  points ont un risque élevé de mortalité de l'ordre de 4.6 (IC à 95% : 1.6-13.2). Un score APACHE II > 17.5% présente un risque faible de 1.1 (IC à 95% : 1-1.1) qui devient non significatif après l'analyse multivariée.

Tableau 8: Analyse comparative de l'association entre les biomarqueurs de l'inflammation, le score SOFA, le score APACHE II et la mortalité à 30 jours par les modèles de régression COX uni-variés et multi-variés.

Paramètres	Modèle 1			Modèle 2		
	HR <sub>brute</sub>	IC à 95%	P	HR <sub>ajusté</sub>	IC à 95%	p
PCT Q <sub>1</sub>	1	-	-	-	-	-
PCT Q <sub>2</sub>	1.4	0.4-4.9	0.558	-	-	-
PCT Q <sub>3</sub>	2.5	0.8-7.7	0.119	-	-	-
PCT Q <sub>4</sub>	3.7	1.2-11.3	0.021	-	-	-
PCT > 4.5 ng/ml < 4.5 ng/ml	2.4	1.3-4.7	0.009	2.5	1.2-5	0.012
PCT <sub>VIDAS</sub> > 2 ng/ml < 2 ng/ml	1.9	1.1-3.2	0.014	-	-	-
CRP > 90 mg/l < 90 mg/l	2.4	1.1-5.1	0.021	1.7	0.7-3.8	0.215
R N/L > 7.78 < 7.78	2.3	1-5.6	0.006	2.8	1-7.5	0.041
APACHE II >17.5 % <17.5%	1.1	1-1.1	0.031	1.1	0.5-2.6	0.801
SOFA ≥ 2 points < 2 points	4.6	1.6-13.2	0.004	-	-	-

APACHE II : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, CRP: C réactive Protéine, HR: Hazard ratio, IC: intervalle de confiance, PCT: procalcitonine, PCT Q: procalcitonine quartile, PCT<sub>VIDAS</sub>: valeur de référence de la PCT dans la méthode VIDAS, R N/L : ratio neutrophile / lymphocyte, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

Modèle 1 : non ajusté, Modèle 2 : ajusté selon l'âge, le sexe, le diagnostic et le motif à l'hospitalisation, p: test de student.

Q<sub>1</sub>: [0-0.53 ng/ml] ; Q<sub>2</sub>: [0.54-2.7 ng/ml] ; Q<sub>3</sub>: [2.71-8.8 ng/ml] ; Q<sub>4</sub>: [8.9-200 ng/ml]

---

#### **4. Discussion :**

Le sepsis, la principale cause de mortalité en réanimation, est une pathologie grave et son diagnostic représente un défi pour les cliniciens des urgences et d'unités de soins intensifs. Aujourd'hui, il est défini comme un dysfonctionnement d'organes provoqué par une réponse dérégulée de l'hôte face à une infection grave. Ce dysfonctionnement peut être identifié par un changement aigu du score SOFA total ( $\geq 2$  points) [50, 51].

Dans la majorité des cas, le sepsis est provoqué par des infections bactériennes, mais des virus, champignons et parasites peuvent également être impliqués. Parmi les outils de diagnostic disponibles aujourd'hui figurent les biomarqueurs, et plus particulièrement la PCT qui est largement reconnue comme étant le biomarqueur le plus sensible dans l'aide au diagnostic d'une infection bactérienne et d'un sepsis [7].

Dans la présente étude, nous nous sommes intéressés à l'intérêt de dosage de la PCT en prenant comme base d'étude la population hospitalisée au service de réanimation médico-chirurgical des urgences de CHU Frantz-Fanon, Blida.

Durant une période de quatre mois (d'octobre 2018 à janvier 2019), nous avons réalisé une étude cohorte prospective de 65 patients admis au niveau du service de la réanimation, en prenant comme objectifs l'intérêt de dosage de la PCT à l'admission dans le diagnostic du sepsis et dans la prédiction de la mortalité à 30 jours.

Les résultats de la présente étude montrent que la PCT est le meilleur outil de diagnostic du sepsis comparativement au ratio N/L et à la CRP car d'une part, nous avons obtenu un taux significativement plus élevé chez 71% des patients septiques par rapport aux 29 % des patients non septiques ( $15.1 \pm 31.6$  ng/ml versus  $2.9 \pm 4.12$  ng/ml,  $p=0.014$ ), et d'autre part, la courbe ROC des valeurs de la PCT à l'admission est associé à un AUC de 0.78 ( $p=0.0001$ ) contre 0.74 pour le ratio N/L ( $p= 0.005$ ) et 0.69 pour la CRP ( $p=0.025$ ). Parallèlement, nous avons trouvé que les GB et les neutrophiles n'ont pas un pouvoir discriminatif dans le diagnostic du sepsis (respectivement AUC: 0.53 ;  $p=0.65$  et AUC : 0.66 ;  $p=0.06$ ).

Certaines études rapportent des résultats similaires aux notre ; Ljungstrom et al, dans le but d'étudier les performances des biomarqueurs seul ou en combinaisons pour le diagnostic du sepsis bactérien, ont trouvé chez 1572 patients admis au niveau du service d'urgence de l'hôpital Sirio-Libanes, Brazil, que la PCT est le meilleur marqueur pour prédire un état septique par rapport à la CRP et le ratio N/L avec une AUC de 0.68 versus 0.60 et 0.67 respectivement [26].

En outre, Jemsa J et al, pour comparer l'exactitude diagnostique de la PCT et de la CRP à l'admission dans le sepsis, ont constaté chez 42 patients hospitalisés en USI (Finlande) que la PCT est le meilleur marqueur avec AUC de 0.92 versus 0.81 [167].

Pour le diagnostic du sepsis, nous avons trouvé que la PCT offre, au seuil de 4.5 ng/ml, une meilleure sensibilité (60%) et une meilleure spécificité (83%). Selon les données de la littérature, les valeurs seuils de la PCT sont variables en fonction des études ; dans la même étude élaborée par Jemsa J et al, la valeur seuil de la PCT est de 0,42 ng/ml pour une sensibilité de 96% et une spécificité de 79% [5].

En outre, l'étude de Harbarth et al, a notamment bien souligné la valeur diagnostique de la PCT comparée à celle de l'IL-6 et de l'IL-8, chez 78 patients admis en USI avec une suspicion du sepsis, en montrant qu'une valeur seuil de 1.1 ng/ml pour la PCT présente une sensibilité de 97 et une spécificité de 78 [168].

Nous avons constaté que la CRP a une sensibilité proche de celle de la PCT mais une spécificité beaucoup plus faible (72%).

Chez 101 patients de réanimation médicale, Müller B et al, ont comparé l'intérêt de la PCT aux autres marqueurs habituels du sepsis qui sont les lactates, l'IL6, et la CRP. La supériorité de la PCT est très nette. Au seuil de 2 ng/ml la sensibilité de la PCT est de 89%, sa spécificité est de 94% [68].

On a trouvé que la performance du ratio N/L est moins intéressante que la PCT mais mieux que celle de la CRP (sensibilité 77%, spécificité 72%).

Westerdijk K et al, ont trouvé que le ratio N/L (sensibilité 65.7, spécificité 53%) est moins approprié que les marqueurs inflammatoires conventionnels la CRP et

la PCT pour le diagnostic du sepsis chez 734 patients admis en USI à l'hôpital San Gerardo-Italie [169].

Le ratio N/L et la CRP ont une bonne corrélation avec la PCT. Par contre, la PCT est inversement corrélée avec le taux des lymphocytes ce qui la rend comme un marqueur spécifique des infections bactériennes, peu influencée par les infections virales.

La définition du sepsis a été ajustée en remplaçant les critères du SIRS par le score SOFA [50]. Dans cette étude, nous avons constaté que la PCT était bien corrélée au score SOFA ( $r=0.38$  ;  $p=0.002$ ), alors que la corrélation du score SOFA avec le ratio N/L et la CRP est beaucoup plus faible ( $r=0,26$ ), ce qui fait de la PCT un biomarqueur plus adéquat pour diagnostiquer le sepsis.

Luzzani A et al, ont étudié la corrélation du score SOFA avec les biomarqueurs inflammatoires dans une étude prospective, effectuée au niveau de l'USI médico-chirurgicale de l'hôpital universitaire de Vérone-Italie chez 800 patients, ils ont été rapportés à des résultats similaires, la corrélation la plus élevée est observée avec la PCT ( $r=0.73$  versus  $r=0.41$  pour la CRP) [170].

A côté de l'utilisation diagnostique de la PCT, les applications pronostiques sont peut être les plus intéressantes en pratique clinique. Ces applications ont déjà été identifiées dans les premières études réalisées pour évaluer les performances diagnostiques et pronostiques de la PCT. L'étude d'Assicot M et al, a été effectuée en 1993, en France, au niveau de l'USI chez 79 enfants. Les auteurs rapportent que les enfants présentant les états infectieux les plus graves, étaient également ceux qui avaient les taux de la PCT les plus élevés [16].

Dans cette étude, nous avons constaté que la PCT est un prédicteur puissant de la mortalité à 30 jours. La mortalité globale dans l'ensemble de cette cohorte est de 38 (55.9 %) patients, dont 34 (89.5%) étaient septiques ce qui rend le sepsis une cause majeure de mortalité en service de l'USI. Selon une étude, incluant 78 malades atteints du sepsis en réanimation médico-chirurgicale de l'hôpital universitaire de Genève, Harbarth et al, ont démontré que la diminution de 80%

de taux de la PCT est un bon marqueur pronostique, qui permet d'identifier les survivants des non survivants [168].

Schuetz et al, ont réalisé une étude prospective multicentrique chez 858 patients admis au niveau de services de l'urgence et des USI aux Etats-Unis. Des résultats similaires ont été reportés [171].

Nous avons également constaté une association significative entre les niveaux élevés de la PCT et la mortalité. Il y'a plusieurs explications possibles à cette constatation parmi les quelles; les effets néfastes de taux de la PCT en soi sur l'état de santé de patient comme le montrent les modèles animaux ; aux Etats-Unis, Nylen ES et al ont constaté que la PCT a eu une influence négative sur l'évolution de la maladie chez les hamsters atteints de péritonite septique et que l'injection exogène de la PCT chez ces hamsters a augmenté leur mortalité. De même, Martinez JM et al ont montré que la neutralisation de la PCT a réduit la mortalité des hamsters et des porcs septiques [44, 172].

Notre étude montre aussi la corrélation de la PCT à l'estimation pronostique par le score APACHE II. En effet, toute élévation des valeurs de la PCT était associée à celle du score APACHE II ( $p=0.005$ ). Par contre, la corrélation du score APACHE II est non significative avec les autres biomarqueurs de l'inflammation (CRP, ratio N/L, GB...). De façon similaire, plusieurs auteurs, ont rapporté une corrélation significative entre les taux croissants de la PCT et les scores de gravité (SOFA et APACHE II) [4, 78, 173-175]. Meng FS et al évaluant l'intérêt de la PCT versus la CRP dans la corrélation avec la mortalité, ont démontré que la PCT est supérieure au score APACHE II et à la CRP dans ce contexte. En effet, l'utilisation d'un taux de la PCT supérieur ou égale à 10  $\mu\text{g/l}$  pour prédire le mauvais pronostic est meilleure à celle de l'APACHE II au-delà de 25 points et à la CRP à des valeurs supérieures ou égales à 10  $\text{mg/l}$  [176].

La PCT a également montré une bonne discrimination des survivants et non survivants avec une AUC de 0.77 en la comparant avec la CRP, le ratio N/L et le score APACHE II. Le même résultat a été trouvé par Sager et al avec une AUC de 0.75, dans une étude prospective multicentrique (USA, France, Suisse)

effectuée sur 6970 patients admis aux urgences, dans le but d'évaluer l'intérêt de la PCT à l'admission dans la prédiction de la mortalité [21].

Dans la présente étude, un seuil de 4.5 ng/ml, avec une sensibilité de 66% et une spécificité de 77%, soit le seuil admis pour la prédiction de la mortalité à 30 jours. Le fait d'avoir une PCT > 4.5 ng/ml à l'entrée est inversement associé de façon significative à la survie. Le risque de mortalité est significativement élevé même après l'ajustement à l'âge, le sexe, le motif à l'admission et le diagnostic à l'hospitalisation pour les patients qui ont une PCT > 4.5 ng/ml par rapport à ceux qui ont une PCT < 4.5 ng/ml avec un HR de 2.5 (IC à 95%: 1.2-5). Dans une étude multicentrique réalisée aux Etats-Unis, par schuetz et al afin d'étudier l'association entre la PCT et la mortalité chez les patients septiques, le risque de mortalité à 28 jours était deux fois plus élevé lorsque la PCT n'a pas diminué de plus de 80% entre le début de l'étude et le jour quatre, ce risque persiste même après l'ajustement à l'âge, le sexe, l'APACHE II, sepsis sévère et la durée d'antibiothérapie[12].

### **5. Forces et limites de notre étude :**

Notre étude présente un certain nombre de forces : tout d'abord, à notre connaissance, notre étude est première en Algérie visant à étudier le rôle diagnostique de la PCT chez les patients admis en réanimation médico-chirurgicale, et notamment le rôle qu'elle pourrait jouer dans la prédiction de la mortalité chez cette population en la comparant avec d'autres marqueurs inflammatoires. Deuxièmement, la méthode choisie pour le dosage de la PCT est un immuno-dosage quantitatif, il s'agit d'une méthode innovante, très sensible et précise.

Cependant, notre étude présente aussi un certain nombre de limites, tout d'abord la taille d'échantillon, peu représentatif, qui ne permet pas de tirer des conclusions définitives quant au rôle de la PCT dans le diagnostic du sepsis. Deuxièmement, nous n'avons pas exclus les patients ayant subi un traumatisme ou une chirurgie, ces derniers pourront avoir des taux transitoirement élevés de la PCT, qui n'affectent pas, néanmoins, les conclusions tirées concernant la prédiction de la mortalité. Troisièmement, nous ne disposons pas de données microbiologiques d'hémoculture ou d'autres milieux biologiques, en partie puisque la plus part des patients sont déjà mis sous antibiothérapie au moment de l'inclusion. Finalement, et pour faute de moyens, nous n'avons pas la possibilité d'utiliser d'autres paramètres biochimiques spécifiques comme le lactate, bicarbonates, gaz de sang...

D'autres études à caractère longitudinal, sont donc souhaitable, pour mieux expliquer la relation marqueurs inflammatoires-sepsis et mortalité au sein des unités de soin intensif.



## **6. Conclusion:**

Depuis sa découverte fortuite il y a une vingtaine d'années, la PCT a fait l'objet de nombreuses études. Elles la présentent d'une manière générale comme le marqueur d'inflammation le plus spécifique d'infection bactérienne.

Notre étude réalisée sur des patients hospitalisés en service de réanimation médico-chirurgicale confirme la place prometteuse de la PCT dans l'aide au diagnostic des états septiques et dans la prédiction de la mortalité à 30 jours.

Le dosage de la PCT est associé à une plus grande efficacité pour le diagnostic du sepsis, comparativement aux autres bio-marqueurs qui sont la CRP, les GB et le ratio N/L. En effet, les valeurs de la PCT montrent la différence entre la présence et l'absence d'un état septique, elles sont plus élevées en cas de sepsis.

Notre étude a également prouvée l'intérêt pronostique de la PCT. Les taux élevés de la PCT observés dans les cas septiques sont significativement associés à la mortalité. En effet, le risque de la mortalité augmente progressivement avec les niveaux de la PCT.

Les résultats de notre travail sont en accord avec les données de la littérature, à savoir que la PCT semble aujourd'hui non seulement le meilleur marqueur diagnostique, mais également un marqueur de gravité, et un marqueur pronostique utilisable en pratique courante, réalisable au lit du malade. Le ratio N/L est aussi alternatif et moins coûteux.

---

# Bibliographie

- 
1. **Lemarié J, Gibot S.** Combinaison de biomarqueurs pour le diagnostic du sepsis en réanimation. *Réanimation* (2013) 22:306-313.
  2. **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.
  3. **Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM.** Septic shock. *Lancet* 2005; 365:63–78.
  4. **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
  5. **Bèle N et al.** La PCT pour diagnostiquer le sepsis en réanimation, focus sur le patient immunodéprimé. *Réanimation* 2008; Hors série 1:5-8.
  6. **Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R.** Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000;49 Suppl 1:S57-61.
  7. 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.
  8. Procalcitonine. 2012 Biomnis- précis de biopathologie analyses médicales spécialisées.
  9. **Hausfater P.** Le dosage de la procalcitonine en pratique clinique chez l'adulte. *La Revue de médecine interne* 2007; 28:296-305.
  10. **Tubiana M, Milhaud G, Coutris G, Lacour J, Parmentier C, Bok B.** Medullary carcinoma and thyrocalcitonin. *Br Med J* 1968 Oct 12; 4(5623):9-87.
  11. **Moya F, Nieto A, JL RC.** Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem* 1975; 55: 13-407.
  12. **Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R.** Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibodyassociated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Art hritis Rheum.* 1997 lui; 40(7): 1250- 6.
  13. **Ferron A.** Bactériologie médicale. I Se ed. Bayeux : Edit ions C. et R., 1993 ; 472 p.

- 
14. **Gendrel O, Raymond J, Assicot M, Aven el S, Lefèvre H, Ravilly S, Moulin F, Lacombe c, Palmer P, Lebon P, Bohuon C.** procalcitonine, protéine-C réactive et interleukine 6 dans les méningites bactériennes et virales de l'enfant. *La Presse Médicale*. 1998 Jun 27; 27(23): 1135-39.
  15. **Bohuon C.** A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med* 2000; 26 Suppl 2:S146-7.
  16. **Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C.** High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341:515-8.
  17. **Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al.** Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1605-8.
  18. **Davis TM, Assicot M, Bohuon C, St John A, Li GQ, Anh TK.** Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;88:670-1.
  19. <http://medecinetropicale.free.fr/cours/melioidose.pdf>.
  20. **Smith MD, Suputtamongkol Y, Chaowagul W, Assicot M, Bohuon C, Petitjean S, et al.** Elevated serum procalcitonin levels in patients with melioidosis. *Clin Infect Dis* 1995; 20:641-5.
  21. **Sager et al.** Are admission procalcitonin levels universal mortality predictors across different medical emergency patient populations? Results from the multi-national, prospective, observational TRIAGE study. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55(12): 1873–1880.
  22. **Gendrel D, Bohuon C.** Procalcitonin as a marker of bacterial infection *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000, 19 : 679-688.
  23. **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>.
  24. **P. Hausfater.** Biomarkers and infection in the emergency unit. 44 (2014) 139–145.

- 
25. 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>.
26. **Ljungström L, Pernestig A-K, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D.** Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis(2017). PLoS ONE 12(7): e0181704.
27. **Meisner M.** Procalcitonin (PCT). A new innovative infection parameter. Edition Thieme 2000, 196 p.
28. **Beqja-Lika A et al.** Serum Procalcitonine Levels as an Early Diagnostic Indicator of Sepsis. Mat Soc Med. 2013 Mar; 25(1): 23-25.
29. **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.
30. **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>.
31. **Sanford D et al.** An Intraperitoneal Treatment with Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Regulates Appetite, Energy Intake/Expenditure, and Metabolism 2019.
32. **Belarj B et al.** Un taux de procalcitonine sérique déroutant 2017.
33. **Tran L et al.** Usage de la procalcitonine pour guider l'utilisation des antibiotiques en cas de sepsis 2016.
34. **Nathalie Roda.** Utilité du dosage de la procalcitonine en médecine adulte. Thèse de médecine 2010 université Toulouse III- Paul Sabatier - Faculté de médecine.
35. **Linscheid P, Seboek D, Nylén ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, et al.** In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. Endocrinology. 2003 Dec;144(12):5578–84
36. **Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF.** Ubiquitous Expression of the Calcitonin-I Gene in Multiple Tissues in Response to Sepsis 1. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jan;86(1):396–404.

- 
37. **Whang KT, Vath SD, Becker KL, Snider RH, Nylén ES, Müller B, et al.** Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis: Shock. 2000 Jul;14(1):73–8.
38. **Balog A, Ocsovszki I, Mándi Y.** Flow cytometric analysis of procalcitonin expression in human monocytes and granulocytes. Immunol Lett. 2002 Dec 3; 84(3):199–203.
39. **Matera G, Quirino A, Giancotti A, Pulicari M, Rametti L, Rodríguez M, et al.** Procalcitonin neutralizes bacterial LPS and reduces LPS-induced cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. BMC Microbiol. 2012; 12(1):68.
40. **Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, Tiefenthaler W, Wiedermann CJ, Lindner KH, et al.** Migration of human monocytes in response to procalcitonin. Crit Care Med. 2002 May;30(5):1112–7. 50.
41. **Monneret G, Arpin M, Venet F, Maghni K, Debard A-L, Pachot A, et al.** Calcitonin gene related peptide and N-procalcitonin modulate CD11b upregulation in lipopolysaccharide activated monocytes and neutrophils. Intensive Care Med. 2003 Jun; 29(6):923–8.
42. **Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, et al.** Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. Crit Care Med. 2004 May; 32(5):1166–9.
43. **Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escrivan T, Guery B.** Diagnostic and Prognostic Values of Admission Procalcitonin Levels in Community–Acquired Pneumonia in an Intensive Care Unit. Infection. 2005 Aug; 33(4):257–63.
44. **Nylén ES, Whang KT, Snider RH, Steinwald PM, White JC, Becker KL.** Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. Crit Care Med. 1998 Jun; 26(6):1001–6.
45. **Becker KL, Nylén ES, Snider RH, Müller B, Whit JC.** Immunoneutralization of procalcitonin as therapy of sepsis. J Endotoxin Res. 2003;9(6):367–74.

- 
46. **Tavares E, Miñano FJ.** Immunoneutralization of the aminoprocaltitonin peptide of procalcitonin protects rats from lethal endotoxaemia: neuroendocrine and systemic studies. *Clin Sci.* 2010 Dec 1;119(12):519–34.
47. **Hoffmann G, Czechowski M, Schloesser M, Schobersberger W.** Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Crit Care Med.* 2002 Sep; 30 (9): 2091–5.
48. **Dahaba AA, Metzler H.** Procalcitonin's role in the sepsis cascade. Is procalcitonin a sepsis marker or mediator? *Minerva Anesthesiol.* 2009 Aug; 75 (7–8): 447–52.
49. **Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger EP, Fein AM, Knaus WA, et al.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1656-62.
50. **Singer M et al.** The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 February 23; 315(8): 801–810. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4968574/>.
51. **Van der Steen M et al.** Overview of the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Shock (Sepsis - 3) November 2016.
52. **Zhang et al.** Comparison of procalcitonin and highsensitivity C-reactive protein for the diagnosis of sepsis and septic shock in the oldest old patients. *BMC Geriatrics* (2017) 17:173.
53. **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.
54. **Yanbei Sun et al.** Predictive value of procalcitonin for diagnosis of infections in patients with chronic kidney disease: a comparison with traditional inflammatory markers C-reactive protein, white blood cell count, and neutrophil percentage 2017.
55. **Paul E Marik et Abdalsamih M Taeb.** SIRS, qSOFA and new sepsis definition. 2017 avril; 9 (4): 943–945.

- 
56. **Giamarellos-Bourboulis E.J et al.** Validation of the new Sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification 2017 février; 23 (2): 104-109.
57. **Raith EP et al.** Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. 2017; 317 (3): 290-300.
58. **Freund Y et al.** Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. 2017 Jan 17;317(3):301-308.
59. **Williams JM et al.** Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection 2017 Mar;151(3):586-596.
60. **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.
61. **Girardet P, Anglade D, Durand M et Duret J.** Scores de gravité en réanimation. Conférences d'actualisation SFAR 1999.
62. Association des professeurs de pathologie infectieuse et tropicale (APPIT). Maladies infectieuses E. Pilly. Édition 1993. Montmorency : 2M2, 1993 ; 67 1p.
63. **Chrystelle Claudel.** Thèse 2001. Valeur diagnostique du dosage de la procalcitonine dans le choc septique en réanimation. Université Henri Poincaré, Nancy 1. Faculté de médecine de Nancy.
64. **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
65. **Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA.** Procalcitonin as a marker of sepsis. International Journal of Antimicrobial Agents. 2002, 20: 1-9.
66. **Gendrel D, Raymond J, Coste J et al.** Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon alpha for differentiation of bacterial vs viral infections. Pediatr. Infect. Dis. 1999, 18 : 875-88 1.
67. **Güven H, Altıntop L, Baydin A et al.** Diagnostic values of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis Am. J; Emerg. Med; 2002,20 : 202-206.



- 
68. **Müller B, Becker KL, Schachinger H et al.** Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit. Care. Med.* 2000, 28 (4): 977-983.
69. **Prucha, M, Herold 1, Zazula R et al.** Comparison of procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in the differential diagnosis of patients with sepsis syndrome in intensive care units. *Vnitr. Lek.* 2003, 49 (7): 541-547.
70. **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.
71. **Green Y, Petignat P A, Perrier A.** Du bon usage de la procalcitonine. *Rev Med Suisse* 2007; volume 3. 32608.
72. **Stannard D.** Procalcitonin to Initiate or Discontinue Antibiotics in Acute Respiratory Tract Infections. *Crit Care Nurse.* 2014 Apr 1;34(2):75–6.
73. **Hankey B, Riley B.** BET 1: use of a procalcitonin algorithm to guide antimicrobial therapy in COPD exacerbations can reduce antibiotic consumption with no increase in rates of treatment failure or mortality: Table 1. *Emerg Med J.* 2015 Jun; 32(6):493.2-495.
74. **Long W, Li L, Huang G, Zhang X, Zhang Y, Tang J, et al.** Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: a randomized controlled study with 12-month follow-up. *Crit Care [Internet].* 2014 Oct; 18(5):471.
75. **Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al.** Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA.* 2009 Sep 9; 302(10):1059–66.
76. **Hedlund J, Hansson LO.** Procalcitonin and C-reactive protein levels in community acquired pneumonia : correlation with etiology and prognosis. *Infection* 28. 2000, No. 2: 68-73.
77. **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.

- 
78. **Polzin A, Pietz M, Erbes R et al.** Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur. Resp. J.* 2003, 21: 939-943.
79. **Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Forycki ZF et al.** Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia *Clin. Microbiol. Infect.* 2002, 8: 93.
80. **Whang KT, Steinwald PM, White JC et al.** Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83 (9) : 3296-3301.
81. **Masia M, Gutierrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, et al.** Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patient's outcome research team pneumonia severity index. *Chest* 2005; 128:2223-9.
82. **Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al.** Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2008; 52:48-58.
83. **Kruger S, Ewig S, Papassotiriou J, Kunde J, Marre R, von Baum H, et al.** Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res* 2009; 10:65.
84. **Kang YA, Kwon SY, Yoon HI, Lee JH, Lee CT.** Role of C-reactive protein and procalcitonin in differentiation of tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia. *Korean J Intern Med* 2009; 24:337-42.
85. **Menendez R, Martinez R, Reyes S, Mensa J, Polverino E, Filella X, et al.** Stability in community-acquired pneumonia: one step forward with markers? *Thorax* 2009; 64:987-92.
86. **Heppner HJ, Bertsch T, Alber B, Esslinger AS, Dragonas C, Bauer JM, et al.** Procalcitonin: inflammatory biomarker for assessing the severity of community acquired pneumonia--a clinical observation in geriatric patients. *Gerontology*; 56: 385-9.
87. **Jager CP, de Wit NC, Weers-Pothoff G, Van der Poll T, Wever PC.** Procalcitonin kinetics in *Legionella pneumophila* pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15:1020-5.

- 
88. [https://www.maxisciences.com/pyelonephrite/pyelonephrite-aigue-symptomes-traitement-definition-de-quoi-s-agit-il\\_art36606.html](https://www.maxisciences.com/pyelonephrite/pyelonephrite-aigue-symptomes-traitement-definition-de-quoi-s-agit-il_art36606.html).
89. **Virginie Lemiale et al.** A Single Procalcitonin Level Does Not Predict Adverse Outcomes of Women with Pyelonephritis. 2006 European Association of Urology.
90. **Pecile P et al.** Procalcitonin: A Marker of Severity of Acute Pyelonephritis Among Children. *Pédiatrics*. 2004 Aug;114(2): e249-54.
91. **Gendrel D.** Infection urinaire et marqueurs biologiques: protéine C réactive, interleukines et procalcitonine *Urinary infection and biological markers* 1998.
92. **Zender H O, Olivier P, Genné D.** Méningites bactériennes communautaires aiguës chez l'adulte. *Rev Med Suisse* 2009; 5: 1968-74.
93. **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.
94. **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.
95. **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.
96. **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.
97. **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.
98. Intérêt du dosage de la procalcitonine sérique dans le diagnostic rapide de la méningite bactérienne ou virale de l'adulte. *La Presse Médicale*, 2000; 29 : 584-8.
99. **Mary R et al.** Les méningites aiguës, protéines inflammatoires et procalcitonine Avril 2003.

- 
100. **Valéry Colin.** Intérêt du dosage semi-quantitatif de la procalcitonine dans un service d'accueil et de traitement des urgences. Thèse 2005. Université Henri Poincaré, Nancy 1. Faculté de médecine de Nancy.
101. **Schuetz P et al.** Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. 2000 Jun; 28(6):1828-32.
102. **Elisabeth Gabler-Sandberger.** Procalcitonin: Hilfreicher Marker bei Entzündungsreaktionen. Dtsch Arztebl 1997; 94(11): A-646 / B-499 / C-459.
103. **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>.
104. **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.
105. **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.
106. Sessions posters. Reanimation (2010) 19S, S36—S207.
107. **Arzu İrvem, Sebahat Aksaray.** Procalcitonin, C-reactive protein, leukocyte, mean platelet volume levels in bloodstream infections. April 2018. DOI: 10.4328/JCAM.5766.
108. 30th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine Brussels, Belgium, 9-12 March 2010.
109. **Charles PE et al.** Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria. BMC Infectious Diseases 2008, 8:38.
110. **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.
111. **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.

- 
112. **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.
113. **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.
114. **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.
115. **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.
116. **Gottin L, Martini A, Menestrina N, et al.** Procalcitonin levels in surgical patients at risk of candidemia. *J Infection* 2010 ; 60 (6) : 425-30.
117. **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.
118. **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.
119. **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.
120. **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.
121. **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.
122. **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.

- 
123. **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, 24:185-188.
124. **Benoist JF et al.** Serum Procalcitonin, but not C - reactive protein, Identifies Sepsis in Trauma Patients. *Clinical Chemistry* 44, No. 8, 1998.
125. Pancréatite aiguë. *Société Savante des Maladies Et Cancers De L'appareil Digestif.* Septembre, 1999.
126. **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.
127. **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.
128. **Brunkhorst FM., Eberhard OK., Brunkhorst R.** Early identification of biliary pancreatitis with procalcitonin. *American Journal of Gastroenterology* 1998. 93(7):1191–1192.
129. 25th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels, Belgium, 21–25 March 2005.
130. **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 (Suppl2) : S 159- 164.
131. **Samsudin I, Vasikaran SD.** Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. 2017 Apr; 38(2): 59–68.
132. **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).
133. **Brissaud O et al.** Prise en charge du choc cardiogénique chez l'enfant: aspects physiopathologiques et thérapeutiques. 2012 pp 195–208.
134. **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.

- 
135. **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.
136. **Geppert A et al.** Usefulness of procalcitonin for diagnosing complicating sepsis in patients with cardiogenic shock. *Intensive Care Med* (2003) 29:1384–1389.
137. **Aouifi A et al.** Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Médecine de soins critiques*. 28 (9): 3171-3176, SEP 2000.
138. **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.
139. **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.
140. **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.
141. **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.
142. **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.
143. **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.
144. **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.

- 
145. **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.
146. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med* 2014;34:263-273.
147. **Beat M et al.** Procalcitonine. *Forum Med Suisse* 2008;8(21):388–390.
148. **Meisner M.** Procalcitonin (PCT) a new innovative infection parameter. Edition Thieme 2000, 196 p.
149. **Hubl W, KraBler J, Zingler Ch et al.** Evaluation of a fully automated procalcitonin chemiluminescence immunoassay *Clin. Lab.* 2003, 49: 3 19-327.
150. **Nhan T et al.** Interférence lors du dosage de la procalcitonine par la méthode Rapide PCT®-Q Brahms®. *Revue Francophone Des Laboratoires - MAI* 2009 - N°412.
151. **Bouffier L et al.** L'électrochimiluminescence : une méthode de choix pour la bioanalyse 2018.
152. Méthodes physiques de séparation et d'analyse et méthodes de dosage des biomolécules. <Http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/lafont/dosages/d3.html>.
153. **Schuch G et al.** Utilisation au quotidien de la procalcitonine dans un service de soins intensifs : comparaison de la technique semi-quantitative PCT-Q Brahms à celle automatisée PCT-Kryptor. *Ann Biol Clin* 2011 ; 69 (6) : 663-70.
154. **Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB et al.** Clinical experiences with a new, semi-quantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin *Clin. Chem. Lab. Med.* 2000, 38 (10): 989-995.
155. **M. Gilbert Nizeyimana.** Place de la procalcitonine parmi les marqueurs biologiques d'infection bactérienne chez les patients hospitalisés en réanimation médicale de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V (HMIMV) de Rabat: Etude rétrospective de 75 cas. Thèse 2011. Université Mohammed -V-Faculté De Médecine Et De Pharmacie -Rabat-.
156. **Claessens YE et Ray R.** Les biomarqueurs en médecine d'urgence ISBN: 978-2-8178-0296-1, © Springer-Verlag Paris 2012.



- 
157. **Theodorou VP, Papaioannou VE, Tripsianis GA, Panopoulou MK, Christophoridis EK, Kouliatsis GA, et al.** Procalcitonin and procalcitonin kinetics for diagnosis and prognosis of intravascular catheter-related bloodstream infections in selected critically ill patients: a prospective observational study. *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:247.
158. **Pugin J.** Sepsis en réanimation: un outil pour réduire la durée du traitement antibiotique ? *Réanimation* 2008; Hors série1:9-12.
159. **Session Poster.** Les marqueurs du sepsis. *Réanimation* (2012) 21:s82-s85. Doi 10.1007/s13546-011-0371-7.
160. Procalcitonine en réanimation : peu d'intérêt pour décider de l'initiation d'une antibiothérapie. *Médecine et maladies infectieuses* 43 (2013) 136–137.
161. **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.
162. **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.
163. Spo2 <https://support.withing.com/hc/fr/articles/201494667-withings-pulse-que-veut-dire-SpO2-quel-est-le-niveau-normal-de-SpO2>.
164. Pao2 [https://www.maxisciences.com/pao2/pao2-definition-comment-cela-se-passe-y-a-t-il-des-risques\\_art39384.html](https://www.maxisciences.com/pao2/pao2-definition-comment-cela-se-passe-y-a-t-il-des-risques_art39384.html).
165. <http://www.tousalecole.fr/sites/default/files/medias/integrascal/documents/score%20de%20Glasgow.pdf>.
166. [https://fr.m.wikipedia.org/wiki/%C3%89echelle\\_de\\_Glasgow](https://fr.m.wikipedia.org/wiki/%C3%89echelle_de_Glasgow).
167. **Jemsa J et al.** Neutrophil cd64, C - reactive protein, and procalcitonin in the identification of sepsis in the ICU – post-test probabilities. 2013.s0883 9441(17)30375-1.
168. **Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J;** Geneva Sepsis Network: Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit. Care Med* 2001, 164:396-402.

- 
169. **Westerdijk K, Simons KS, Zegers M, Wever PC, Pickkers P, de Jager. CPC (2019).** The value of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the diagnosis of sepsis in patients admitted to the Intensive Care Unit: A retrospective cohort study. *PLoS ONE* 14(2): e0212861.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212861>.
170. **Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A.** Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med.* 2003;31:1737–41.
171. **Schuetz P et al.** Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study. *Critical Care Medicine*, 2017.
172. **Martinez JM, Wagner KE, Snider RH, Nylén ES, Müller B, Sarani B, et al.** Late immunoneutralization of procalcitonin arrests the progression of lethal porcine sepsis. *Surg Infect (Larchmt)* 2001;2:193–202; discussion -3.
173. **Brunkhorst FM, Forycki ZF, Brunkhorst R.** Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26 (suppl): S 148- S52.
174. **Lavrentieva A, Papadopoulou S, Kioumis J, Kaimakamis E, Bitzani M.** PCT as a diagnostic and prognostic tool in burn patients. Whether time course has a role in monitoring sepsis treatment. *Burns* 38 (2012) 356–363.
175. **Wunder C, Eichelbronner O, Roewer N.** Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II. *Inflamm Res* 2004; 53: 158-63
176. **Meng FS, Su L, Tang YQ, et al.** Serum procalcitonin at the time of admission to the ICU as a predictor of short-term mortality. *Clinical Biochemistry Elsevier* 2009; 42: 1025–31.

---

# Annexes

---

**Annexe 1** : fiche d'enquête.

**Nom :**

**Prénom :**

**Age :**

**Sexe :** H

**Décès :** Oui

**Date :**

F

Non

**Date d'hospitalisation :**

**Date de sortie :**

**1-Motif d'hospitalisation :**

➤ Médical : Oui  Non

➤ Chirurgical : Oui  Non

**2-Antécédent :**

**3-Diagnostic de l'hospitalisation :**

**4-Donnés thérapeutiques :**

Traitement                      Oui    Non    Le type            La date

Antibiotique

Anti-inflammatoire

Catécholamine

Immunosuppresseur

**5-Facteurs de risques pouvant provoquer une infection :**

Facteur de risque              Oui    Non    La date

Intubation

Ventilation

Cathéter central

---

Sondage

Dialyse

Autres dispositifs

**6-Donnés cliniques :**

- ✓ Etat hémodynamique :
  - PAS (mmHg) :
  - PAD (mmHg) :
  - PAM (mmHg) :
  - La fréquence cardiaque (batt/min) :
  
- ✓ Etat respiratoire :
  - Recours à la ventilation artificielle : oui  Non
  - Fréquence respiratoire (cycle /min) :
  - SpO<sub>2</sub> :
  - FiO<sub>2</sub> :
  
- ✓ Etat neurologique :
  - Score de Glasgow :
  
- ✓ La température corporelle (°C) :

**8-Données microbiologiques :**

	Oui	Non	Résultat
Sang			
Urines			
Pus			
LCR			
Sécrétion pulmonaire			
Culture de cathéter			
Liquide d'ascite			

---

**9- Les scores :**

	Nombre de variables calculés/15	Résultat en points	Résultat en %
APACHE			

	Résultat en points	Sepsis +	Sepsis -
SOFA			

**Annexe 2:** Le score d'évaluation de défaillance séquentiel d'organe(SOFA)

Score SOFA	1	2	3	4
Respiration Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> mmHg Sao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> mmHg	<400 221-301	<300 142-220	<220 67-141	<100 <67
Coagulation plaquettes×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	<150	<100	<50	<20
Foie Bilirubine(mg/dl)	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
Cardiovasculaire PAM Et/ou nécessité d'agents inotropes exprimés en pg/kg/min	MAP<70 mmHg	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
SNC Score de GLAGOW	13-14	10-12	6-9	<6
Rénal créatinine en mg/dL ou diurèse en mL/24h	1,2-1,9	2.0-3.4	3,5-4,9 <500	ou > 5.0 ou <200
<i>MAP : pression artérielle moyenne; SNC : système nerveux central; SaO<sub>2</sub> : saturation artérielle en oxygène périphérique.</i>				

Score A: somme des points attribués aux 12 variables ci-dessous										
Variables	Score	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Température	°C	≥41	39-40.9		38.5-38.4	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
MAP	mmHg	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
	Fréquence cardiaque Bat/min	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
	Fréquence respiratoire	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
	Oxygénation a- Fio <sub>2</sub> ≥0.5 :DAaO <sub>2</sub> b- Fio <sub>2</sub> <0.5 : PaO <sub>2</sub> mmHg	≥ 500	350-499	200-349		< 200 > 70	61-70		55-60	< 55
	Bicarbonate HCO <sub>3</sub> mmol/l	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	< 15
	PH artériel	≥ 7.70	6-.6.9		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	≤7.15
	Natrémie mmol/l	≥ 180	160-179	155-169	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
	Kaliémie mmol/l	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5
	Créatinémie ×2 si IRA mg/l	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6		
	Hématocrite %	≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20
	Leucocytes × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1
	Score de Glasgow	= 15- score de Glasgow								

**Annexe 3** : score APACHE II

XXXVI

I



---

**Score B :**

Age ans	score
≤44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

**Score C :**

Maladies chroniques	Score
Non	0
Oui (non opératoire)	5
Oui (chirurgie électorive postopératoire)	2
Oui (urgence postopératoire)	5

**SCORE APACHE II : A+B+C**

---

**Annexe 04:** score de Glasgow

<b>Enfant/adulte</b>		
<b>Activité</b>	<b>Score</b>	<b>Description</b>
<b>Ouverture des yeux</b>	4	Spontanée
	3	A la demande
	2	A la douleur
	1	Aucune
<b>Réponse verbale</b>	5	Orienté
	4	Confuse
	3	Paroles inappropriées
	2	Sons incompréhensibles
	1	Aucune
<b>Réponse motrice</b>	6	Obéit aux commandes
	5	Localise à la douleur
	4	Retrait à la douleur
	3	Flexion anormale (décortication)
	2	Extension anormale (décérébration)
	1	Aucune

---

## **Résumé :**

**Introduction :** le sepsis est la principale cause de mortalité en réanimation. En dehors des examens microbiologiques, il n'existe pas un marqueur biologique permettant un diagnostic de certitude du sepsis. Depuis quelques années, l'attention s'est portée sur la PCT qui est une pro-hormone de la calcitonine, principale hormone hypocalcémisante de l'organisme, composé de 116 acides aminés, elle serait un biomarqueur efficace pour le diagnostic du sepsis.

**Objectif :** le but de notre travail est d'évaluer les performances diagnostiques et pronostiques du dosage de la PCT à l'admission chez les patients hospitalisés au niveau du service de la réanimation médico-chirurgicale.

**Matériel et méthode :** Il s'agit d'une étude cohorte prospective sur 4 mois, incluant 65 patients hospitalisés dans le service de soin intensif et présentant des signes ou des facteurs du risque d'infection. Les données démographiques et cliniques ont été recueillies en utilisant une fiche de renseignement. Tous les patients ont bénéficié d'un dosage de la PCT, la CRP, la NFS, la glycémie, la CPK, la natrémie, la kaliémie et le bilan rénal. Les scores SOFA et APACHE II ont été calculés ainsi que le DFG, la PAM, FiO<sub>2</sub> et la PaO<sub>2</sub>. Les patients ont été classés en patients septiques (SOFA  $\geq$  2 points) et patients non septiques (SOFA < 2 points). Des courbes du ROC et de Kaplan-Meier et des modèles de régression COX ont été utilisés.

**Résultats :** Sur 65 patients inclus, 46 sont classés comme septiques. Pour le diagnostic du sepsis, la PCT a une meilleure valeur diagnostique que la CRP et le ratio N/L avec une aire sous la courbe ROC de 0.78 (p=0.0001) pour la PCT, 0.74 (p=0.005) pour le ratio N/L, 0.69 (p=0.025) pour la CRP. Le seuil optimal de la PCT pour le diagnostic du sepsis est de 4.5 ng/ml avec une spécificité de 83% et une sensibilité de 60%. Une corrélation entre les taux élevés de la PCT et le scores APACHE II et SOFA a été également retrouvée (p=0,005 ; p=0.002 respectivement).

La PCT a aussi démontré sa valeur pronostique. En effet, des valeurs élevées de la PCT à l'admission étaient significativement associées à la mortalité à 30 jours avec une aire sous la courbe ROC de 0.77 (p=0.001) comparativement à la CRP, le ratio N/L et le score APACHE II. Cette association a été confirmée par un modèle de régression COX avec un HR de 2.5.

**Conclusion :** La PCT pourrait être un bon marqueur diagnostique dans le sepsis ainsi qu'un outil pertinent pour la prédiction de la mortalité à 30 jours.

Mots clés : procalcitonine, sepsis, C-réactive protéine, score SOFA, réanimation, ratio N/L.

---

**Abstract:**

**Introduction:** Sepsis is the leading principle cause of death in resuscitation .outside the microbiological test there is no biological marker that permits a certain diagnostic of sepsis .for the last years attention was scoped on PCT that is a prohormone of calcitonin the main hypocalcemic hormone of the organism that is composed of 116 AA .that will be an effective biomarker for sepsis diagnostic.

**Objective:** the aim of our work is to devaluate the diagnostic performances and the prognostics of dosage of PCT at admission of hospitalized patients at the level of medico-surgical resuscitation service.

**Materials and method:** It is a prospective cohort study over 4 months. that includes 65 hospitalized patients in the intensive care unit whom presenting some signs ,or risk factors of infection .the demographic ,and clinical data were collected using report sheet .all patients benefited of an amount dosage of CPH,CRP ,NFS , GLYCEMIA ,CPK, NATREMIE , THE POTASSIUM ,and kidney examination . SOFA's ,and APACHE's scores were calculated as well as the ones of DFG , PAM , FiO2 ,PaO2.the patients were classified as septic patients (SOFA  $\geq$  2points) and non septic patients (SOFA < 2 points).ROC , and KAPLAN-MEIER curves ,and the COX regression models were used .

**Results:** From 65 included patients, 46 were classified as a septic patient. For the sepsis' diagnostic PCT IS a better diagnostic value than CRP. The ratio N/L with an area under the curve ROC of 0.78 (p=0.0001) for PCT, 0.74 (p=0.005) for ratio N/L, 0.69 (p=0.025) for CRP. The optimal threshold of PCT for the sepsis diagnostic is 4.5 ng/ml with a specificity of 83 % and sensitivity of 60%. A correlation between high rates of PCT and the scores of APACH II and SOFA that were also found (p=0.005; p=0.002 respectively). PCT has also demonstrated its prognostic value. In fact high values of PCT at admission were significantly associated to death rate in 30 days with an area under the curve ROC of 0.77 (p=0.001) comparing with CRP , ratio N/L , and the score of APACHE II . This association was confirmed by COX regression model with HR of 2.5.

**Conclusion:** PCT may be a good diagnostic marker for sepsis as well as a relevant tool for the prediction of death rate in 30 days.

Keywords : procalcitonin, sepsis, C-réactive protein, score SOFA, resuscitation, ratio N/L.

---